



วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต

Thai Journal of Tuberculosis
Chest Diseases and Critical Care

ปีที่ 44 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2568
Volume 44 Number 2 May-August 2025

นิพนธ์ต้นฉบับ / Original Article

- การเปรียบเทียบฟีโนไทป์และจีโนไทป์ของการดื้อยาต้านวัณโรคของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ในประเทศไทย

กัญญ์การัตน์ ณ ศรีสุข
ไกรสร โตทับเที่ยง
พีรญา อินทรมนตรี

บททบทวนวารสาร / Review Article

- การติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดเลือด

อภิศรา สุริยะกุล
ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
กมลทิพย์ กุลวิภากร
แจ่มศักดิ์ ไชยคุณา

- นวัตกรรมการรักษาภาวะหลอดเลือดอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วย

กุลชไม สีลาฐานสกุล
ธิตวัฒน์ ศรีประสารณ์
วิริสสร วงศ์ศรีชนาลัย
นพพล สีลาอุวัฒน์กุล
วรวิทย์ ตันตักวิวัฒน์

- ยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันในการรักษาโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล (Immunomodulatory Treatment in Interstitial Lung Disease)

ศุภกฤต เก้าเอี้ยน

เวชปฏิบัติ / Clinical Practice

- การช่วยแพทย์ทำหัตถการส่องกล้องหลอดเลือดเพื่อตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ความเย็นในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในปอดที่ไม่เห็นจากการส่องกล้องหลอดเลือด

มนฤทัย เต็นดวง



วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

Thai Journal of Tuberculosis Chest Diseases and Critical Care

วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ปีที่ 44 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม-สิงหาคม 2568

สารบัญ

นิพนธ์ต้นฉบับ / Original Article

- การเปรียบเทียบฟีโนไทป์และจีโนไทป์ของการดื้อยาต้านวัณโรค
ของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ในประเทศไทย
ทิพย์ภาวรัตน์ ณ ศรีสุข 51
ไกรสร โตทับเที่ยง
พีรญา อินทรมนตรี

บทความทวนวารสาร / Review Article

- การติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม
อภิศรา สุริยะกุล 64
ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
กมลทิพย์ กุลวิภากร
แจ่มศักดิ์ ไชยคุณา
- แนวทางการรักษาภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วย
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังผ่านการส่องกล้องหลอดลม
กุลชไม สิลาลาปนสกุล 78
ธิดิวัฒน์ ศรีประสาธน์
วิวิสสร วงศ์ศรีชนาลัย
นพพล สีสายูวัฒนกุล
วรุฒิ ดันติทวีวัฒน์
- ยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันในการรักษาโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล
(Immunomodulatory Treatment in Interstitial Lung Disease)
ศุภกฤต แก้วเอี่ยม 99

เวชปฏิบัติ / Clinical Practice

- การช่วยแพทย์ทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้
ความเย็นในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในปอดที่ไม่เห็นจากการส่องกล้องหลอดลม
มนฤทัย เด่นดวง 113

วารสารวัณโรค โรคทรวงอก และเวชบำบัดวิกฤต

■ เจ้าของและผู้จัดพิมพ์

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

■ ที่ปรึกษา

สงคราม ทรัพย์เจริญ	ชัยเวช นุชประยูร
ประภาพร ยงใจยุทธ	นันทา มารณะตรี
วิศิษฐ์ อุดมพาณิชย์	อรรณ นานา
สุมาลี เกียรติบุญศรี	สุชัย เจริญรัตนกุล

■ บรรณาธิการ

วันชัย เดชสมฤทธิ์ฤทัย

■ รองบรรณาธิการ

อภิชาติ คณิตทรัพย์

■ ผู้ช่วยบรรณาธิการ

มนะพล กุลปรานี	สันติ สิลัยรัตน์
นัฐพล ฤทธิชัยมัย	

■ คณะบรรณาธิการ

กมล แก้วกิตติณรงค์	กัลยา ปัญจพรผล
กิตติพงศ์ มณีโชติสุวรรณ	ครรชิต ปิยะเวชวิรัตน์
เจริญ ชูโชติถาวร	แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา
ฉันทาย สิทธิพันธ์	เฉลิม ลีวศรีสกุล
ชายชาญ โพธิรัตน์	ไชยรัตน์ เพิ่มพิกุล
ณรงค์ภณ ทุมวิภาต	ณัฐพงศ์ เจียมจริยธรรม
ดวงรัตน์ วัฒนกิจไกรเลิศ	ธีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์
นาฏพรุ สวงนวนค์	นิธิพัฒน์ เจริญกุล
ประพันธ์ กิตติวรวิทย์กุล	ประภาพร พรสุริยะศักดิ์
เปี่ยมมลาภ แสงสายัณห์	วรางคณา กิริตชนานนท์
วัชรยา บุญสวัสดิ์	วิภา รักษ์พิชิตกุล
วิสาขสิริ ตันตระกูล	ศรายุทธ ลูเขียน กี่เตอร์
ศิวศักดิ์ จุทอง	ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร
สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา	อดิสร วงษา
อนันตพงษ์ พันธุ์มณี	อนันต์ วัฒนธรรม
อรรถวุฒิ ตีสุมโชค	อังคณา ฉายประเสริฐ

■ เลขาธุการ

ทัศนียา สุธรรมสมัย	ธิตีพัท ธรรมสโรช
--------------------	------------------

กนกลักษณ์ วัตรสาร

■ ผู้จัดการ

นาฏพรุ สวงนวนค์

■ ผู้ช่วยผู้จัดการ

ธิตีพัท ธรรมสโรช

■ สำนักงาน

สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 0-2270-1033, 0-2279-1354

โทรสาร 02-2271-1547

■ สำนักงานบรรณาธิการ

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ตึกอักษุศาสตร์ ชั้น 2 โรงพยาบาลศิริราช

ถนนพราณนก 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 Jaimcharyatam
Doungrut Watanakijrilit	Theerasuk Kawamatawong
Natphatu Sanguanwong	Nitipatana Chierakul
Prapun Kittivoravitkul	Prapaporn Pornsuriyasak
Piamlap Sangsayan	Warangkana Keeratichananont
Watchara Boonsawat	Wipa Reechaipichitkul
Visasiri Tantrakul	Sarayut L Geater
Siwasak Juthong	Supparerk Disayabutr
Suthat Rungruanghiranya	Adisorn Wongsas
Anakapong Phunmanee	Anan Wattanatham
Athavuth Deesomchok	Angkana Chairasert

■ Secretary

Tasneeya Suthamsmai	Thitipat Thamasaroj
Kanoklak Rattarasan	

■ Manager

Natphatu Sanguanwong

■ Assistant Manager

Thitipat Thamasaroj

■ 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>



การเปรียบเทียบฟีโนไทป์และจีโนไทป์ของการดื้อยาต้านวัณโรคของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ในประเทศไทย

ทิพย์ภารัตน์ ณ ศรีสุข วท.ม.

ไกรสร โตทับเที่ยง พ.บ.

พริญา อินทมนตรี วท.บ.

กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ

วัณโรคดื้อยา (drug-resistant tuberculosis) เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของโลก องค์การอนามัยโลกได้เสนอแนะให้ประเทศต่างๆ กำหนดนโยบาย Universal DST (Drug-Susceptibility Testing) ให้ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายเข้าถึงการตรวจทดสอบความไวของยาต่อเชื้อวัณโรคด้วยวิธี genotypic และ phenotypic DST เพื่อให้ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาได้รับการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมและเข้าสู่กระบวนการรักษาโดยเร็วที่สุด¹⁻² การศึกษานี้ได้เปรียบเทียบ phenotype และ genotype ของการดื้อยาต้านวัณโรคของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* เพื่อศึกษาความสอดคล้องกัน (concordance) และประเมินประสิทธิภาพการทดสอบความไวต่อยาระหว่าง genotypic และ phenotypic DST โดยเปรียบเทียบกลุ่มตัวอย่างจากห้องปฏิบัติการอ้างอิงชั้นสูงตรวัณโรคแห่งชาติ isoniazid 817 ราย, rifampicin 831 ราย, levofloxacin และ moxifloxacin 742 ราย ผลการศึกษาพบว่า levofloxacin และ moxifloxacin มีความสอดคล้องกันร้อยละ 97.84 และ 97.71 มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.853 (95% CI 0.782-0.924) และ 0.845 (95% CI 0.772-0.917) ตามลำดับ ซึ่งมีความสอดคล้องกันในระดับดีมาก (almost perfect agreement)³ ส่วน isoniazid และ rifampicin มีความสอดคล้องกันอยู่ในระดับดี (substantial agreement)³ ที่ร้อยละ 91.19 และ 90.85 มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.770 (95% CI 0.720-0.820) และ 0.697 (95% CI 0.634-0.760) ตามลำดับ ส่วนความไม่สอดคล้องกัน (discordance) isoniazid ร้อยละ 8.81, rifampicin ร้อยละ 9.15, levofloxacin ร้อยละ 2.16 และ moxifloxacin ร้อยละ 2.29 รูปแบบที่พบส่วนใหญ่จะเป็นผลฟีโนไทป์ดื้อยาแต่ผลจีโนไทป์ไวต่อยา (resistant in phenotypic testing, susceptible genotypic testing) เนื่องจากวิธี genotypic DST สามารถตรวจพบตำแหน่งยีนดื้อยา (hotspot region) ได้จำกัดไม่ครอบคลุมทั้งหมด ผลการดื้อยาที่ไม่สอดคล้องกันสามารถศึกษาเพิ่มเติมโดยใช้การถอดรหัสพันธุกรรมวัณโรคดื้อยาทั้งจีโนม (whole genome sequencing) เพื่อทำความเข้าใจการดื้อยาต้านวัณโรคของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ได้ครอบคลุมทั้งหมด⁴⁻⁵ การศึกษานี้มีประโยชน์สามารถใช้เป็นแนวทางในการเลือกวิธีที่เหมาะสมในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคดื้อยาทางห้องปฏิบัติการเพื่อให้ได้ผลที่รวดเร็วและถูกต้องมากยิ่งขึ้น

บทนำ

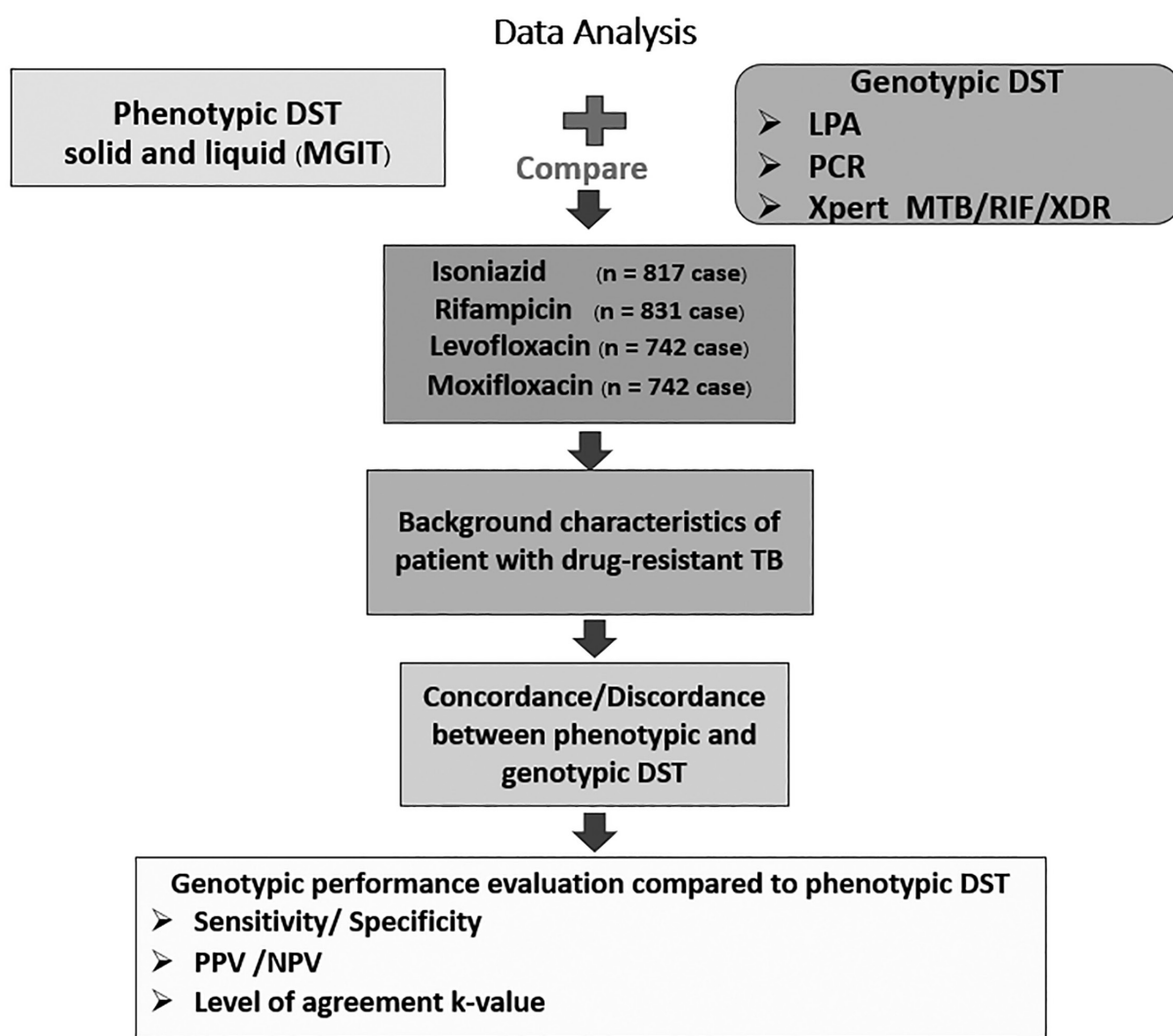
วัณโรคดื้อยา (drug-resistant tuberculosis) เป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของโลก สาเหตุการดื้อยาเกิดจากการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรม (genetic mutation) ของเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* ทำให้ยาไม่มีประสิทธิภาพในการทำลายเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยได้ วัณโรคดื้อยาพบได้ทั้งการดื้อยาวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่ (primary drug resistance) และการดื้อยาวัณโรคในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนหรืออยู่ระหว่างการได้รับการรักษาวัณโรค (acquired drug resistance) ซึ่งอาจเป็นได้ทั้งวัณโรคปอดและวัณโรคนอกปอด¹ สถานการณ์วัณโรคดื้อยาในปัจจุบันของประเทศไทยตามองค์การอนามัยโลกได้จัดกลุ่มประเทศที่มีภาระวัณโรคสูง (high burden countries) ของโลกช่วงปี พ.ศ. 2564-2568 พบว่า ประเทศไทยหลุดออกจาก 1 ใน 30 ประเทศของกลุ่มที่มีปัญหาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) สูง แต่ยังคงอยู่ในกลุ่มของประเทศที่มีปัญหาวัณโรค (TB) สูง และวัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี (TB/HIV) สูง^{1,6} องค์การอนามัยโลกได้เสนอแนะให้ประเทศต่างๆ กำหนดนโยบาย Universal DST (Drug-Susceptibility Testing) ให้ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายเข้าถึงการตรวจทดสอบความไวของยา rifampicin ด้วยวิธีการทดสอบอย่างรวดเร็ว (rapid test) และในกรณีที่มีการตรวจพบว่าการดื้อยา rifampicin จะต้องมีการทดสอบความไวของยาต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones ด้วย^{1,6} ปัจจุบันแผนงานวัณโรคแห่งชาติเน้นการตรวจวัณโรคดื้อยาโดยอาศัยเทคนิคทางอณูชีววิทยา (genotypic DST) เป็นการตรวจหาพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา เช่น Xpert MTB/RIF Ultra, LPA และ RT-PCR เป็นต้น ซึ่งมีความไวและความจำเพาะสูง แต่สามารถตรวจพบตำแหน่งยีนดื้อยา (hotspot region) ได้จำกัดไม่ครอบคลุมทั้งหมด การทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธี phenotypic DST เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) จึงยังมีความสำคัญในการตรวจวัณโรคดื้อยาเนื่องจากทำการทดสอบความไวต่อยาของเชื้อ *M. tuberculosis complex* โดยการใช้การเจริญของเชื้อในอาหารไม่มียา เทียบกับอาหารที่มีส่วนผสมของยาและนำมาคำนวณหาค่าร้อยละ

การดื้อยา^{1,7} การศึกษานี้เพื่อหาความสอดคล้องกัน (concordance) ระหว่างฟีโนไทป์และจีโนไทป์ของการดื้อยาด้านวัณโรคของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* โดยเปรียบเทียบยา isoniazid, rifampicin, levofloxacin และ moxifloxacin และประเมินประสิทธิภาพของการทดสอบความไวต่อยาของวิธี genotypic เปรียบเทียบกับ phenotypic DST เพื่อศึกษาความไว (sensitivity), ความจำเพาะ (specificity) ซึ่ง isoniazid และ rifampicin เป็นยาวัณโรคแนวที่ 1 (first-line drugs) การดื้อยา isoniazid และ rifampicin พร้อมกัน จะเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) การดื้อยา isoniazid เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน kat G, fab G1 บริเวณ intergenic oxyR-aphp C และโปรโมเตอร์ inh A ส่วนการดื้อยา rifampicin เกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน rpo B ในตำแหน่ง hot-spot region คือ rifampicin-resistance-determining region (RRDR)^{1,8} levofloxacin และ moxifloxacin อยู่ในกลุ่ม fluoroquinolones เป็นยาวัณโรคแนวที่ 2 (second-line drugs) ใช้ในการรักษา MDR-TB วัณโรคดื้อยาชนิด MDR/RR-TB และดื้อต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones จะเป็นวัณโรคดื้อยาหลายขนานชนิดรุนแรง (pre-XDR-TB) การดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones จะเกี่ยวข้องกับการกลายพันธุ์ของยีน gyr A (α subunit) and gyr B (β subunit) การศึกษานี้เป็นประโยชน์เพื่อให้แพทย์ใช้เป็นแนวทางในการเลือกวิธีการทดสอบความไวต่อยาให้แก่ผู้ป่วยวัณโรคได้อย่างเหมาะสม เพื่อให้ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาเข้าสู่กระบวนการรักษาโดยเร็วที่สุด ช่วยเพิ่มโอกาสในการรักษาหายมากขึ้น ลดอัตราการเสียชีวิตลง และลดโอกาสในการแพร่เชื้อวัณโรคดื้อยาไปสู่สังคม ซึ่งถือเป็นกลไกที่สำคัญในการยุติปัญหาการแพร่ระบาดของวัณโรคดื้อยา^{1,2} และสามารถศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลการทดสอบความไวต่อยาที่ไม่สอดคล้องกัน (discordance) ระหว่าง phenotypic และ genotypic DST โดยใช้วิธี whole genome sequencing ซึ่งอาจนำไปสู่การทำความเข้าใจการดื้อยาด้านวัณโรคของเชื้อ *M. tuberculosis* ได้ครอบคลุมทั้งจีโนม⁴⁻⁵

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้ทดสอบความไวต่อยาทั้ง 2 วิธี phenotypic DST (solid: LJ media และ liquid: MGIT) และ genotypic DST (Line probe assay (LPA), Xpert MTB/RIF, Xpert MTB/XDR และ real-time polymerase chain reaction (RT-PCR)) จากห้องปฏิบัติการอ้างอิงชั้นสูตรวัณโรคแห่งชาติ ในช่วงปี พ.ศ. 2566-2567 โดยดึงข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่นำมา

วิเคราะห์จากโปรแกรม TB system ในรูปแบบไฟล์ excel การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติพรรณนา (descriptive statistics) โดยโปรแกรม microsoft excel รายงานผลเป็นจำนวนและร้อยละ และสถิติเชิงวิเคราะห์ (analytical statistics) ใช้ GraphPad software (San Diego, California, USA)² โดยวิเคราะห์สถิติแคปปาของโคเฮน (Cohen's kappa) เพื่อประเมินระดับความสอดคล้อง (concordance) ระหว่าง phenotypic และ genotypic DST (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1. ขั้นตอนการวิเคราะห์ผลการเปรียบเทียบการทดสอบความไวต่อยาระหว่างวิธี phenotypic และ genotypic drug susceptibility testing (DST)

วิธีการดำเนินการ

1. ทำการทดสอบความไวต่อยา isoniazid, rifampicin, levofloxacin และ moxifloxacin ด้วยวิธี phenotypic DST (solid และ liquid: MGIT 960) วิธี solid Lowenstein-Jensen (L-J) medium ความเข้มข้นของยา ดังนี้ isoniazid 0.2 และ 1.0 µg/ml, rifampicin 40 µg/ml, levofloxacin และ moxifloxacin 2 µg/ml วิธี liquid BACTEC MGIT 960 system ความเข้มข้นของยา ดังนี้ isoniazid 0.1 µg/ml, rifampicin 1.0 µg/ml, levofloxacin 1.0 µg/ml และ moxifloxacin 0.25 และ 1.0 µg/ml⁹⁻¹⁰ ทดสอบ genotypic DST ด้วยวิธี Line probe assay: GenoType MTBDR plus (ตรวจยีนดื้อยา isoniazid และ rifampicin) และ GenoType MTBDRsl (ตรวจยีนดื้อยา fluoroquinolones)¹¹, Xpert MTB/RIF (ตรวจยีนดื้อยา rifampicin), Xpert MTB/XDR (ตรวจยีนดื้อยา isoniazid, fluoroquinolones) และ real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) (ตรวจยีนดื้อยา isoniazid, rifampicin และ fluoroquinolones)

2. การลงบันทึกเก็บรวบรวมข้อมูลและจัดการข้อมูลในโปรแกรม TB system และไฟล์ excel

3. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติพรรณนา (descriptive statistics) ใช้โปรแกรม microsoft excel และสถิติเชิงวิเคราะห์ (analytical statistics) ใช้ GraphPad software ตัวอย่างที่ทดสอบความไวต่อยาทั้ง 2 วิธี phenotypic และ genotypic DST มีจำนวนดังนี้ isoniazid 817 ราย, rifampicin 831 ราย, levofloxacin และ moxifloxacin 742 ราย : วิเคราะห์ข้อมูลประวัติผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา รายงานผลเป็นจำนวนและร้อยละ, การศึกษาความสอดคล้องกัน (concordance) การทดสอบความไวต่อยา isoniazid, rifampicin, levofloxacin และ moxifloxacin ระหว่างวิธี phenotypic และ genotypic DST โดยใช้สถิติแคปปา (Cohen's kappa) รายงานผลเป็นร้อยละและ k-value (level of agreement k-value 95% CI), ประเมินประสิทธิภาพของการทดสอบความไวต่อยาของวิธี genotypic เปรียบเทียบกับ phenotypic DST เพื่อประเมินความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity)

4. สรุปผลการการศึกษาและเขียนรายงานผลการศึกษา

ผลการศึกษา

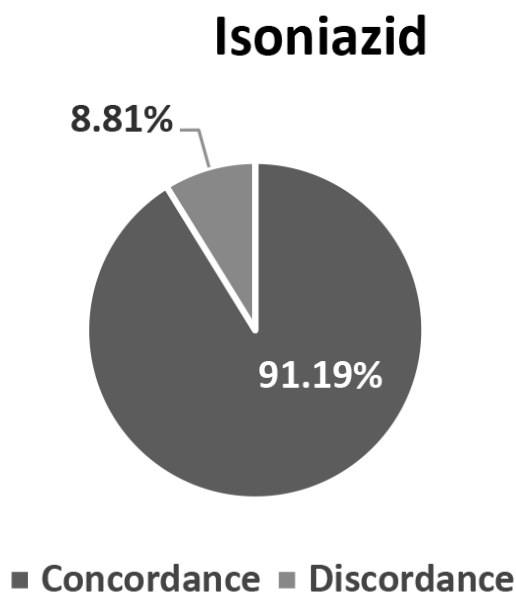
ผลการศึกษาข้อมูลประวัติของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้ทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธี phenotypic และ genotypic DST ดังนี้ มีจำนวนตัวอย่างทั้งหมด isoniazid 817 ราย, rifampicin 831 ราย, levofloxacin และ moxifloxacin 742 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 45 ปี พบเพศชายมากกว่าเฉลี่ย ร้อยละ 66 ประวัติผู้ป่วยที่ส่งตรวจวัณโรคดื้อยาที่พบมากที่สุด จะเป็นผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อน (previously treated) isoniazid 363 ราย (ร้อยละ 44.43), rifampicin 364 ราย (ร้อยละ 43.80) และ levofloxacin และ moxifloxacin 338 ราย (ร้อยละ 45.55) (ตารางที่ 1)

ผลการศึกษาความสอดคล้อง (concordance) การทดสอบความไวต่อยาเปรียบเทียบระหว่างวิธี phenotypic และ genotypic DST พบว่ามีความสอดคล้องกัน ดังนี้ isoniazid ร้อยละ 91.19 (745 ราย), rifampicin ร้อยละ 90.85 (755 ราย), levofloxacin ร้อยละ 97.84 (727 ราย) และ moxifloxacin ร้อยละ 97.71 (725 ราย) (รูปที่ 1, 2, 3, 4)

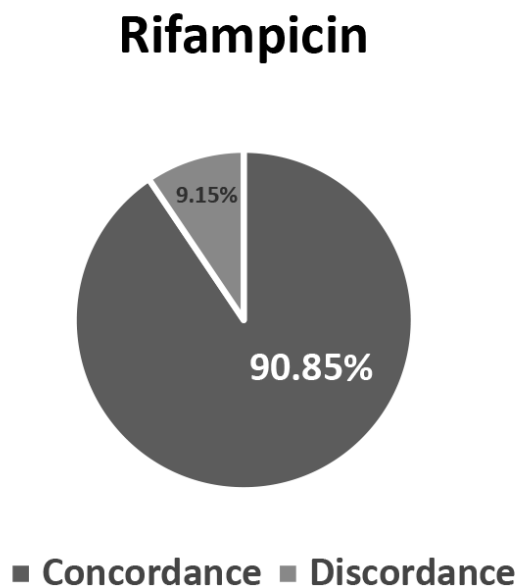
ผลการศึกษาความไม่สอดคล้องกัน (discordance) ของการทดสอบความไวต่อยา isoniazid, rifampicin, levofloxacin และ moxifloxacin เปรียบเทียบระหว่างวิธี phenotypic และ genotypic DST โดยมีการแยกการทดสอบยาแต่ละชนิด มีผลดังนี้ พบความไม่สอดคล้องกัน isoniazid ร้อยละ 8.81 (72 ราย), rifampicin ร้อยละ 9.15 (76 ราย), levofloxacin ร้อยละ 2.16 (16 ราย) และ moxifloxacin ร้อยละ 2.29 (17 ราย) ความไม่สอดคล้องกันส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นรูปแบบผลฟีโนไทป์ดื้อยาแต่ผลจีโนไทป์ไวต่อยา (resistant in phenotypic testing, susceptible genotypic testing) isoniazid พบร้อยละ 5.75 (47 ราย), levofloxacin พบร้อยละ 1.48 (11 ราย) และ moxifloxacin พบร้อยละ 1.62 (12 ราย) ส่วน rifampicin พบรูปแบบที่ไม่สอดคล้องกันส่วนใหญ่จะเป็นผลฟีโนไทป์ไวต่อยาแต่ผลจีโนไทป์ดื้อยา (susceptible in phenotypic testing, resistant genotypic testing) พบร้อยละ 7.10 (59 ราย) (รูปที่ 5)

ตารางที่ 1. ข้อมูลประวัติของผู้ป่วยวัณโรคที่ได้ทดสอบความไวต่อยา isoniazid (INH), rifampicin (RIF), levofloxacin (Lfx) และ moxifloxacin (Mox) ด้วยวิธี phenotypic และ genotypic DST

ตัวแปร		INH (n)	RIF (n)	Lfx, Mox (n)
จำนวน		817	831	742
อายุ	อายุเฉลี่ย, ปี (mean, year)	45	45	45
เพศ	ชาย	542 (66.34 %)	557(67.03 %)	487 (65.63 %)
	หญิง	275 (33.66 %)	274(32.97%)	255 (34.37 %)
ประวัติการรักษา	ผู้ป่วยรายใหม่	240 (29.37%)	257 (30.93%)	198 (26.68%)
	ผู้ป่วยที่เคยรักษามาก่อน	363 (44.43%)	364 (43.80%)	338 (45.55%)
	ผู้ป่วยที่กำลังรักษา	148 (18.12%)	144 (17.33%)	140 (18.87%)
	อื่นๆ ไม่ระบุ	66 (8.08%)	66 (7.94%)	66 (8.90%)

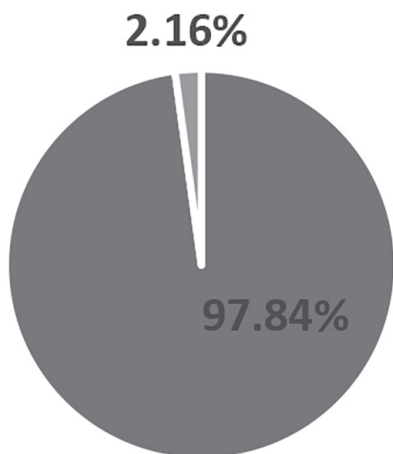


รูปที่ 1. ผลการศึกษาความสอดคล้องกัน (concordance) ของการทดสอบความไวต่อยา isoniazid เปรียบเทียบระหว่างวิธี phenotypic และ genotypic DST ในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคดื้อยา

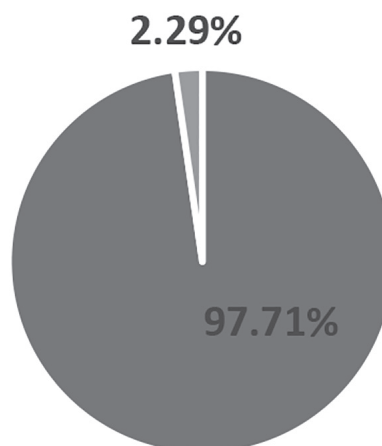


รูปที่ 2. ผลการศึกษาความสอดคล้องกัน (concordance) ของการทดสอบความไวต่อยา rifampicin เปรียบเทียบระหว่างวิธี phenotypic และ genotypic DST ในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคดื้อยา

Levofloxacin



Moxifloxacin

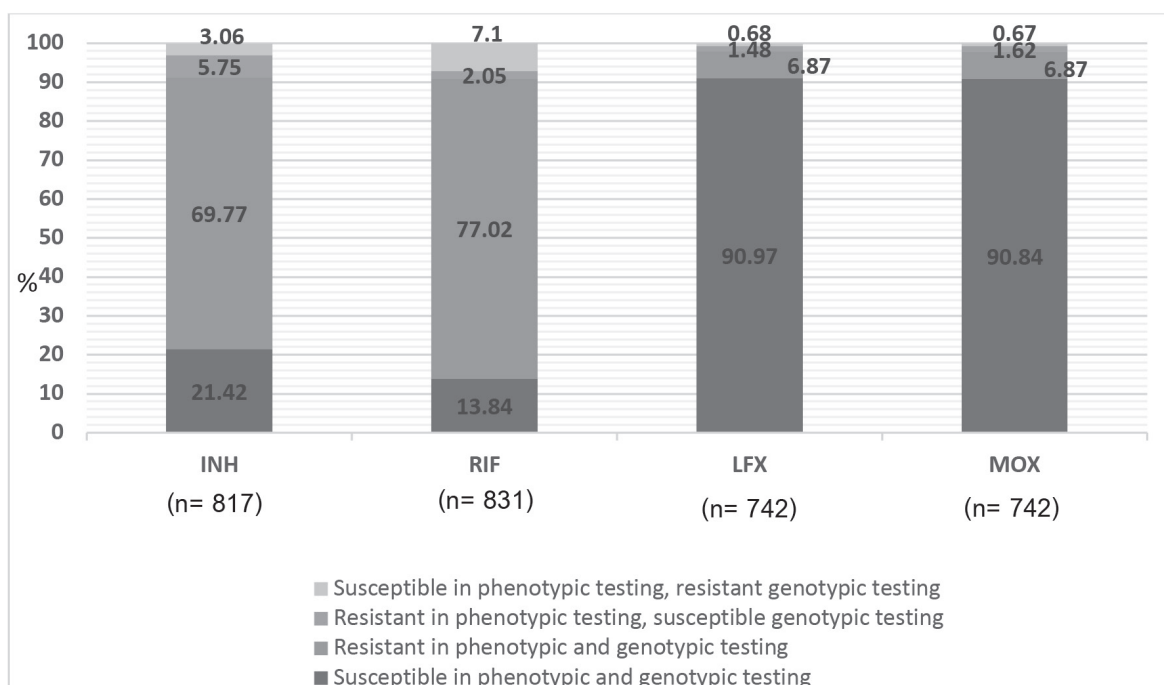


■ Concordance ■ Discordance

■ Concordance ■ Discordance

รูปที่ 3. ผลการศึกษาความสอดคล้องกัน (concordance) ของการทดสอบความไวต่อยา levofloxacin เปรียบเทียบระหว่างวิธี phenotypic และ genotypic DST ในการตรวจวินิจฉัยวัณโรค

รูปที่ 4. ผลการศึกษาความสอดคล้องกัน (concordance) ของการทดสอบความไวต่อยา moxifloxacin เปรียบเทียบระหว่างวิธี phenotypic และ genotypic DST ในการตรวจวินิจฉัยวัณโรค



รูปที่ 5. ผลการศึกษาความไม่สอดคล้องกัน (discordance) ของการทดสอบความไวต่อยา isoniazid, rifampicin, levofloxacin และ moxifloxacin เปรียบเทียบระหว่างวิธี phenotypic และ genotypic DST ที่มีการแยกทดสอบยาแต่ละชนิดในการตรวจวินิจฉัยวัณโรค คำย่อ: INH = isoniazid, RIF = rifampicin, LFX= levofloxacin, MOX= moxifloxacin

การประเมินประสิทธิภาพของการทดสอบความไวต่อยาของวิธี genotypic เทียบกับวิธี phenotypic DST พบว่าผลการทดสอบความไวต่อยา isoniazid, rifampicin, levofloxacin และ moxifloxacin มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 92.4, 97.4, 82.3 และ 81.0 ตามลำดับ ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 87.5, 66.1 และ 99.3 ตามลำดับ การประเมินระดับความสอดคล้องกันของผลการทดสอบความไวต่อยาเปรียบเทียบระหว่าง phenotypic และ genotypic DST พบว่าผลการทดสอบความไวต่อยา levofloxacin และ moxifloxacin มีความสอดคล้องกันในระดับดีมาก (almost perfect agreement) มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.853 (95% confidence interval 0.782-0.924) และ 0.845 (95% confidence interval 0.772-0.917)³ ตามลำดับ ส่วนความสอดคล้องของผลการทดสอบความไวต่อยา isoniazid และ rifampicin อยู่ในระดับดี (substantial agreement)³ มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.770 (95% confidence interval 0.720-0.820) และ 0.697 (95% confidence interval 0.634-0.760)³ ตามลำดับ (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

องค์การอนามัยโลกมีนโยบาย Universal DST แนะนำให้ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายเข้าถึงการตรวจทดสอบความไวต่อยาของเชื้อวัณโรคด้วยวิธี genotypic และ phenotypic DST ในการตรวจทดสอบความไวของยา rifampicin ในกรณีที่มีการตรวจพบว่ามีเชื้อดื้อยา rifampicin จะต้องมีการทดสอบความไวของยากลุ่ม fluoroquinolones และยาฉีด second-line injectable drugs (SLIDs) เป็นอย่างน้อยด้วย ปัจจุบันในประเทศไทยแผนงานวัณโรคแห่งชาติเน้นการตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีโดยอาศัยเทคนิคทางอณูชีววิทยา (genotypic DST) เป็นการตรวจหาพื้นที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา เช่น Xpert MTB/RIF Ultra, LPA และ RT-PCR เป็นต้น ซึ่งมีความไวและความจำเพาะสูงและให้ผลการตรวจที่รวดเร็ว แต่สามารถตรวจพบตำแหน่งยีนดื้อยา (hotspot region) ได้จำกัดไม่ครอบคลุมทั้งหมด อาจทำให้ไม่สามารถตรวจพบการดื้อยาของผู้ป่วยวัณโรคได้ในบางราย นำไปสู่การวางแผนการรักษาและการจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาที่ไม่เหมาะสม ดังนั้นการทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธี phenotypic DST

ตารางที่ 3. ผลการประเมินประสิทธิภาพและประเมินระดับความสอดคล้องกันของการทดสอบความไวต่อยา วิธี genotypic เทียบกับวิธี phenotypic DST ในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคดื้อยา

			Phenotypic DST		Total	Diagnostic performance of Genotypic DST				Level of agreement Kappa (95%CI)
			Resistant	Susceptible		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	
Genotypic DST	INH	Resistant	570	25	595	92.4	87.5	95.8	78.8	0.770 (0.720-0.820)
		Susceptible	47	175	222					
	RIF	Resistant	640	59	699	97.4	66.1	91.6	87.1	0.697 (0.634-0.760)
		Susceptible	17	115	132					
	LFX	Resistant	51	5	56	82.3	99.3	91.1	98.4	0.853 (0.782 0.924)
		Susceptible	11	675	686					
	MOX	Resistant	51	5	56	81.0	99.3	91.1	98.3	0.845 (0.772-0.917)
		Susceptible	12	674	686					

ตัวย่อ: INH = Isoniazid, RIF = Rifampicin, LFX = Levofloxacin, MOX = Moxifloxacin, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value, CI = confidence interval

จึงยังมีความสำคัญในการตรวจวินิจฉัยโรคดื้อยา ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) แต่ต้องใช้เวลานานหลายสัปดาห์หรือมากกว่าหนึ่งเดือนในการรายงานผล^{1-2,4,10}

Isoniazid

การศึกษานี้ได้ประเมินประสิทธิภาพของการทดสอบความไวต่อยา isoniazid ด้วยวิธี genotypic เทียบกับ phenotypic DST พบว่ามีความไว (sensitivity) ร้อยละ 92.4 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 87.5 จากการศึกษาของ Tilahun et al.⁵, Getahun et al.¹² และ Wondale et al.¹³ พบว่าการทดสอบ genotypic DST (LPA: MTBDR plus) เทียบกับ phenotypic DST มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 42, 96 และ 33.3 ตามลำดับ ความจำเพาะ (specificity) เท่ากันที่ร้อยละ 100^{5,13} การศึกษานี้ได้ประเมินความสอดคล้องกันของผลการทดสอบความไวต่อยา isoniazid เปรียบเทียบระหว่าง phenotypic และ genotypic DST พบว่ามีความสอดคล้องกัน ร้อยละ 91.19 มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.770 (95% confidence interval 0.720-0.820) อยู่ในระดับดี (substantial agreement) จากการศึกษาของ Bonsa et al.² และ Aung et al.¹⁴ พบว่ามีความสอดคล้องกันในระดับดีมาก (almost perfect agreement) มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.86 (95 % confidence interval 0.70-1.00² และ 0.99) (95% confidence interval 0.96-1.01)¹⁴ ตามลำดับ และการศึกษาของ Tilahun et al.⁵ พบมีความสอดคล้องกันในระดับปานกลาง (moderate agreement) มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.56 (95% confidence interval 0.36-0.76)

ส่วนผลการทดสอบความไวต่อยา isoniazid ที่ไม่สอดคล้องกัน (discordance) ของการศึกษานี้ พบร้อยละ 8.81 ส่วนใหญ่จะเป็นรูปแบบผลฟีโนไทป์ดื้อยาแต่ผลจีโนไทป์ไวต่อยา (resistant in phenotypic testing, susceptible genotypic testing) จากการศึกษาของ Bonsa et al.² ความไม่สอดคล้องกัน (discordance) พบร้อยละ 10.5 ซึ่งสาเหตุความไม่สอดคล้องกันนี้เกิดขึ้นเนื่องจากการกลายพันธุ์เกิดขึ้นที่ตำแหน่งยีนอื่นที่ไม่ใช่ Kat G (nonsynonymous mutations in the kat G gene:

high level isoniazid resistance) และ inh A genes (low level isoniazid resistance) เช่น ahp C, fabG1 และ ndh genes ซึ่งการทดสอบ genotypic DST (FL-LPA: MTBDR plus) ไม่สามารถตรวจจับการดื้อยาในเชื้อกลุ่มย่อยที่มีการกลายพันธุ์ (resistant subpopulations) ของตำแหน่งยีนดังกล่าวนี้ได้ จึงทำให้ได้ผลการทดสอบไวต่อยาปลอม (false susceptible)^{2,15-16} องค์การอนามัยโลก (WHO) มีข้อแนะนำในการวินิจฉัยเบื้องต้นของการทดสอบความไวต่อยา isoniazid ให้ใช้วิธี FL-LPA ในการตรวจยีนดื้อยา inh A และ kat G ซึ่งมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 85 เทียบกับ phenotypic DST (MGIT) และมีความจำเพาะสูง (specificity) และแนะนำให้ใช้วิธี phenotypic DST (MGIT) เป็นวิธีอ้างอิง (reference method)¹⁰ จากการศึกษาี้แสดงให้เห็นว่าการทดสอบความไวต่อยา isoniazid ด้วยวิธี genotypic DST มีความน่าเชื่อถือในการตรวจวินิจฉัยวัณโรคดื้อยาแต่ในบางกรณีการทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธี genotypic DST อาจจะให้ผลไวต่อยาปลอมได้ (false-susceptible) จึงควรทำการทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธี phenotypic DST (MGIT: reference method) เพื่อตรวจยืนยันวัณโรคดื้อยา^{2,10}

Rifampicin

การศึกษานี้พบว่าการทดสอบความไวต่อยา rifampicin ที่ไม่สอดคล้องกัน (discordance) ระหว่าง phenotypic และ genotypic DST ร้อยละ 9.15 ส่วนใหญ่จะเป็นรูปแบบผลฟีโนไทป์ไวต่อยาแต่ผลจีโนไทป์ดื้อยา (susceptible in phenotypic testing, resistant genotypic testing) พบร้อยละ 7.10 ส่วนผลการทดสอบที่มีผลฟีโนไทป์ดื้อยาแต่ผลจีโนไทป์ไวต่อยา (resistant in phenotypic testing, susceptible genotypic testing) พบร้อยละ 2.05 จากการศึกษาของ Zegeye Bonsa et al.² พบความไม่สอดคล้องกัน (discordance) ร้อยละ 10.5 การดื้อยา rifampicin โดยทั่วไปจะเกิดการกลายพันธุ์ที่บริเวณตำแหน่ง 81bp RRDRa rpo B gene (hotspot region) อยู่ใน codons 531 (ร้อยละ 58), 513 (ร้อยละ 25), 526 (ร้อยละ 8), 511 (ร้อยละ 8) และไม่มี codon 522 (ไม่รวมถึง silent mutations)^{8,17} ซึ่งการทดสอบด้วยวิธี genotypic DST จะตรวจหายีน rpo B

ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา rifampicin โดยการออกแบบ probes ตรวจจับตำแหน่งการกลายพันธุ์ (hotspot region) ที่พบได้บ่อยนี้ จึงเป็นข้อจำกัดของวิธีการตรวจที่ทำให้ตรวจพบตำแหน่งยีนดื้อยาได้จำกัด ทำให้บางกรณีผลการทดสอบอาจได้ผลไวต่อยาปลอม (false-susceptible) หรือดื้อยาปลอมได้ (false-resistant) เช่น กรณีที่มีการติดเชื้อวัณโรคหลายสายพันธุ์ในผู้ป่วยคนเดียวกัน (mixed MTBC infections) ถึงแม้ว่าการทดสอบ Xpert MTB/RIF จะมีความสามารถในการตรวจจับการตำแหน่งการกลายพันธุ์ใน rpo B จำนวนมากพร้อมกันได้ แต่ก็ไม่สามารถตรวจจับการกลายพันธุ์ทั้งหมดที่ทำให้เกิดการดื้อต่อ rifampicin ได้ การติดเชื้อแบบผสมหลายสายพันธุ์นี้ (mixed MTBC infections) จึงทำให้เกิดผลบวมปลอม (false-resistant) และผลลบปลอมได้ (false-susceptible)¹⁷⁻¹⁹ หรือมีการเกิดการกลายพันธุ์เงียบ (silent mutations in the RRDR) ของยีน rpo B ซึ่งการกลายพันธุ์เงียบนี้จะไม่ส่งผลต่อการดื้อยา rifampicin แต่การตรวจด้วยวิธี genotypic DST (Xpert MTB/RIF, GenoType MTBDR plus assay) สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์นี้ได้และจะแปลผลการทดสอบเป็นวัณโรคดื้อยาซึ่งเป็นผลบวกปลอม (false-resistant) ในขณะที่การทดสอบด้วยวิธี phenotypic DST ให้ผลไวต่อยา^{2,20-22} แต่ในบางกรณีถ้าหากมีการเกิดการกลายพันธุ์ของยีน rpo B ที่อยู่นอกบริเวณตำแหน่ง RRDR แต่ยังคงมีความเกี่ยวข้องกับการดื้อยา rifampicin เมื่อทดสอบด้วยวิธี genotypic DST จะไม่สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งดังกล่าวนี้ได้ จึงให้ผลการทดสอบไวต่อยาปลอม (false-susceptible) ในขณะที่ผลการทดสอบฟีโนไทป์ดื้อยา ในกรณีแบบนี้ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยสูตรยาวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB)^{2,10,20}

การศึกษานี้ได้ประเมินประสิทธิภาพการทดสอบความไวต่อยา rifampicin ด้วยวิธี genotypic เทียบกับ phenotypic DST พบว่ามีความไว (sensitivity) ร้อยละ 97.4 ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 66.1 จากการศึกษาของ Getahun et al.¹² และ Wondale et al.¹³ พบว่าการทดสอบ genotypic DST (LPA: GenoType MTBDR plus) เทียบกับ phenotypic DST มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 94

และ 100 ตามลำดับ ความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 99.2¹³ การศึกษาของ Cayci et al.¹⁷ และ Mboowa et al.⁸ การทดสอบความไวต่อยา rifampicin ด้วยวิธี Xpert MTB/RIF เทียบกับ phenotypic DST มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 95, 94.4 -100 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 98, 98.3-100 ตามลำดับ การประเมินความสอดคล้องกันของผลการทดสอบความไวต่อยา rifampicin ระหว่าง phenotypic และ genotypic DST ของการศึกษานี้พบมีความสอดคล้องกัน ร้อยละ 90.85 มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.697 (95% confidence interval 0.634-0.760) อยู่ในระดับดี (substantial agreement) จากการศึกษาของ Aung et al.¹⁴ พบมีความสอดคล้องกันในระดับดีมาก (almost perfect agreement) มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.99 (95% confidence interval 0.96-1.01) และการศึกษาของ Mboowa et al.⁸ พบมีความสอดคล้องกัน ร้อยละ 100

การทดสอบความไวต่อยา rifampicin องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้แนะนำให้ตรวจอย่างรวดเร็วด้วยวิธี Xpert MTB/RIF Ultra ส่วนการทดสอบความไวต่อยาดด้วยวิธี phenotypic DST (MGIT) ให้ผลการทดสอบอาจไม่น่าเชื่อถือสำหรับเชื้อบางสายพันธุ์ (isolates) จึงได้เสนอแนะให้ใช้วิธีการถอดรหัสพันธุกรรม (DNA sequencing) ของยีน rpo B ทั้งจีโนมเป็นวิธีอ้างอิง (reference method)¹⁰ จากการศึกษาของ Viksna et al. พบว่าผลการทดสอบความไวต่อยา rifampicin และ isoniazid เปรียบเทียบระหว่าง phenotypic DST และ genotypic DST (WGS) มีความสอดคล้องกัน ร้อยละ 100 ซึ่งสามารถใช้วิธี whole genome sequencing แทนวิธี phenotypic DST ได้ เพื่อให้ผลการตรวจวินิจฉัยวัณโรคดื้อยาที่ถูกต้องและรวดเร็วยิ่งขึ้น^{4,15}

Levofloxacin และ Moxifloxacin

Levofloxacin และ moxifloxacin เป็นยาในกลุ่ม fluoroquinolones (FQ) ซึ่งเป็นยาพื้นฐานสำคัญที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาหลายขนาน (MDR-TB) จะยับยั้ง DNA gyrase (type II topoisomerase composed of α and β subunits) ซึ่งจะจำกัดความสามารถของเซลล์ในกระบวนการ DNA replication และ transcription²⁴ การ

ดื้อยาในกลุ่ม FQ เกิดการกลายพันธุ์ในยีน *gyr A* และ *gyr B* โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณ *quinolone resistance-determining region (QRDR)* ของยีน *gyr A* (codons 74-113) และ *gyr B* (codons 500-540) เป็นสาเหตุหลักของการดื้อยา FQ ของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)^{23,25} โดยทั่วไปยีน *gyr A* ถือเป็นยีนเป้าหมาย (target gene) ที่มีแนวโน้มการดื้อยาของ FQ มากที่สุด ยาที่ใช้รักษาเพื่อยับยั้งวัณโรคที่มีศักยภาพก็ได้รับการพัฒนาจากยีนเป้าหมายนี้ รวมไปถึงใช้ในการพัฒนาวิธีการตรวจวินิจฉัยตามหลักโมเลกุล (molecular-based) ซึ่งจะตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน *gyr A* และ *gyr B* ในบริเวณ QRDR²³ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า MTB ที่ดื้อต่อ FQ ประมาณร้อยละ 60 ไม่ทราบการกลายพันธุ์ในบริเวณ QRDR ของยีน *gyr A* และ *gyr B* จึงส่งผลต่อความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในการตรวจวินิจฉัยทาง genotypic DST²⁴

การศึกษานี้ได้ประเมินประสิทธิภาพของวิธี genotypic DST เทียบกับ phenotypic DST พบว่า levofloxacin และ moxifloxacin มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 82.3 และ 81.0 ตามลำดับ มีความจำเพาะ (specificity) เท่ากัน ร้อยละ 99.3 และการประเมินความสอดคล้องกันของผลการทดสอบความไวต่อยาเปรียบเทียบระหว่าง phenotypic และ genotypic DST พบ levofloxacin มีความสอดคล้องกัน ร้อยละ 97.84, moxifloxacin ร้อยละ 97.71 ซึ่ง levofloxacin และ moxifloxacin มีความสอดคล้องกันในระดับดีมาก (almost perfect agreement) มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.853 (95% confidence interval 0.782-0.924) และ 0.845 (95% confidence interval 0.772-0.917) ตามลำดับ ส่วนความไม่สอดคล้องกัน levofloxacin พบร้อยละ 2.16 และ moxifloxacin ร้อยละ 2.29 รูปแบบความไม่สอดคล้องกัน (discordance) ส่วนใหญ่จะเป็นผลฟิโนไทป์ดื้อยาแต่ผลจีโนไทป์ไวต่อยา (resistant in phenotypic testing, susceptible genotypic testing) สาเหตุเนื่องจากวิธี genotypic DST จะตรวจพบตำแหน่งยีนดื้อยา (hotspot region) ได้จำกัดไม่ครอบคลุมทั้งหมด

จากการศึกษาของ Hameed et al. ความไว

(sensitivity) ในการทดสอบความไวต่อยา FQ ด้วยวิธี genotypic DST มีดังนี้ เชื้อยีสต์ ร้อยละ 80.5 (16), ปักกิ่ง ร้อยละ 89.7, ฝรั่งเศส ร้อยละ 87.5 เยอรมัน ร้อยละ 90.6 และ เวียดนาม ร้อยละ 75.6 การศึกษามีการตรวจพบ 18 novel mutations ในยีน *gyr A* และ *gyr B* เกิดการกลายพันธุ์ A 90, D 94 และ T 500, G 510, G 512 ของยีน *gyr A* และ *gyr B* ตามลำดับ เป็นตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบได้บ่อยในบริเวณ QRDR(s) ของสายพันธุ์ดื้อยา LVX^RMXF^R strains พบร้อยละ 71.50 ซึ่ง novel mutations ที่พบเกิดขึ้นทั้งในและนอกบริเวณ QRDR ของยีน *gyr A* (L105R, A 126E, M 127K, D 151T, V 165A) และ *gyr B* (D 461H, N 499S, G 520A) และที่น่าสนใจอย่างยิ่งพบว่ามี 25 LVX^RMXF^R strains ไม่ทราบกลไกการดื้อยา²³ จากการศึกษาจะเห็นได้ว่าการทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธี genotypic DST (Xpert MTB/XDR, GenoType MTBDRsl, RT-PCR) ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาบางรายอาจจะตรวจไม่พบเชื้อวัณโรคที่มีการกลายพันธุ์ของยีน *gyr A* และ *gyr B* แต่อาจยังคงดื้อยาได้ จึงให้พิจารณาทำการทดสอบ phenotypic DST หากมีความสงสัยสูงว่าเชื้อจะดื้อยา^{10,12,23}

การวินิจฉัยเบื้องต้นของการทดสอบความไวต่อยา levofloxacin และ moxifloxacin องค์การอนามัยโลก (WHO) แนะนำให้ใช้วิธี SL-LPA (GenoType MTBDRsl) และควรทำการทดสอบในผู้ป่วย RR TB ทุกราย ซึ่ง SL-LPA มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 85 และมีความจำเพาะสูง เทียบกับ MGIT DST สำหรับการทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธี phenotypic DST มีความน่าเชื่อถือสูง จึงแนะนำให้ใช้ phenotypic DST (MGIT) เป็นวิธีอ้างอิง (reference method)¹⁰

สรุป

การศึกษานี้ผลการทดสอบความไวต่อยาเปรียบเทียบระหว่าง phenotypic และ genotypic DST พบว่า isoniazid และ rifampicin มีความสอดคล้องกันอยู่ในระดับดี (substantial agreement)³ ที่ร้อยละ 91.19 และ 90.85 มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.770 (95% CI 0.720-0.820)

และ 0.697 (95% CI 0.634-0.760) ตามลำดับ ส่วน levofloxacin และ moxifloxacin มีความสอดคล้องกัน (concordance) ที่ร้อยละ 97.84 และ 97.71 มีความสอดคล้องกันในระดับดีมาก (almost perfect agreement) มีค่าสถิติ Kappa เท่ากับ 0.853 (95% CI 0.782-0.924) และ 0.845 (95% CI 0.772-0.917)³ ตามลำดับจะเห็นได้ว่าพบความไม่สอดคล้องกัน (discordance) ของผลการทดสอบความไวต่อยาระหว่าง phenotypic และ genotypic DST ดังนี้ isoniazid ร้อยละ 8.81, rifampicin ร้อยละ 9.15, levofloxacin ร้อยละ 2.16 และ moxifloxacin ร้อยละ 2.29 และรูปแบบความไม่สอดคล้องกัน (discordance) ส่วนใหญ่จะเป็นผลฟีโนไทป์ดื้อยาแต่ผลจีโนไทป์ไวต่อยา (resistant in phenotypic testing, susceptible genotypic testing) สาเหตุเนื่องจากวิธี genotypic DST สามารถตรวจพบตำแหน่งยีนดื้อยา (hotspot region) ได้จำกัดไม่ครอบคลุมทั้งหมด ทำให้ไม่สามารถตรวจพบผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาได้ในบางกรณี จึงอาจจะศึกษาเพิ่มเติมในส่วนของการดื้อยาที่ไม่สอดคล้องกันนี้ โดยใช้การถอดรหัสพันธุกรรมวัณโรคดื้อยาทั้งจีโนม (whole genome sequencing) เพื่อศึกษาทำความเข้าใจเกี่ยวกับผลการดื้อยาที่ไม่สอดคล้องกันของสายพันธุ์ *M. tuberculosis* ให้ครอบคลุมทั้งหมด และอาจนำไปสู่การค้นพบตำแหน่งยีนดื้อยาใหม่ที่เกิดขึ้นได้ (novel mutation associated with drug resistant)^{4-5,23}

การศึกษานี้เป็นประโยชน์ใช้เป็นแนวทางในการเลือกวิธีการตรวจวินิจฉัยวัณโรคดื้อยาได้อย่างเหมาะสม ทำให้ผู้ป่วยวัณโรคทุกรายได้เข้าถึงการตรวจทดสอบความไวต่อยาเบื้องต้นได้อย่างรวดเร็วด้วยวิธี genotypic DST ถ้าหากผู้ป่วยรายใดที่มีความสงสัยดื้อยาวัณโรคสูง แต่ผลการตรวจด้วยวิธี genotypic DST ไม่พบการดื้อยา ก็แนะนำให้ทำการทดสอบความไวต่อยาด้วยวิธี phenotypic DST (gold standard) เพื่อยืนยันผลวัณโรคดื้อยา ซึ่งการเลือกการทดสอบความไวต่อยาได้เหมาะสม ส่งผลให้ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยาได้รับผลที่รวดเร็วและถูกต้องมากยิ่งขึ้น ทำให้เข้าสู่กระบวนการรักษาที่เหมาะสมโดยเร็วที่สุด ช่วยเพิ่มโอกาสในการรักษาหายมากขึ้นรวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตลง และลดโอกาสในการแพร่เชื้อวัณโรคดื้อยาไปสู่สังคม ซึ่งถือเป็น

กลไกที่สำคัญในการยุติปัญหาการแพร่ระบาดของวัณโรคดื้อยา^{1,26}

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่กองวัณโรคที่เกี่ยวข้อง ทนพญ.ชนัญฉวี คำดี ดร.ทนพ.วรารุณ เลาเลิศ และ ดร.ทนพ.สงบ หลักแหล่ง ที่ให้คำปรึกษาและสนับสนุนงานวิจัยสำเร็จไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. เจริญ ชูโชติถาวร, ผลิน กมลวัธน, ยุทธิชัย เกษตรเจริญ และคนอื่นๆ. แนวทางการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา พ.ศ. 2567 (Guideline for Programmatic Management of Drug-Resistant tuberculosis 2024: PMDT 2024) กรุงเทพฯ: กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2567.
2. Bonsa Z, Tadesse M, Balay G, et al. Discordance between genotypic and phenotypic methods for the detection of rifampicin and isoniazid resistant *Mycobacterium tuberculosis* and the correlation with patient treatment outcomes. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2023; 34:100410.
3. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-74.
4. Viksna A, Sadovska D, Berge I, et al. Genotypic and phenotypic comparison of drug resistance profiles of clinical multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates using whole genome sequencing in Latvia. *BMC Infect Dis* 2023; 23:638.
5. Tilahun M, Wegayehu T, Wondale B, et al. Phenotypic and genotypic drug susceptibility patterns of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from pulmonary tuberculosis patients in Central and Southern Ethiopia. *Plos One* 2023; 18(9):e0285063.

6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO; 2023.
7. เพชรวรรณ พึ่งรัศมี, ผลิน กมลวัฑน์, ศรีประพา เนตรนิยม และคนอื่นๆ. แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2564 (National Tuberculosis Control Programme Guideline, Thailand 2021) กรุงเทพฯ: กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2564.
8. Mboowa G, Namaganda C, Ssengooba W. Rifampicin resistance mutations in the 81 bp RRDR of *rpoB* gene in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using Xpert MTB/RIF in Kampala, Uganda: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2014; 14:481.
9. Salman HS, Rusch-Gerdes S. MGIT Procedure Manual for BACTEC MGIT 960 TB System (Also applicable for Manual MGIT) *Mycobacteria Growth Indicator Tube (MGIT) Culture and Drug Susceptibility Demonstration Projects* 2006.
10. World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis 2018.
11. Lifescience H. GenoType MTBDRplus VER 2.0. Instructions for Use. Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany; 2015. https://www.hain-lifescience.de/inc_lude_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=936.
12. Getahun M, Ameni G, Mollalign H, et al. Genotypic and phenotypic drug-resistance detection and prevalence of heteroresistance in patients with isoniazid and multidrug-resistant tuberculosis in Ethiopia. *IJID Regions* 2022; 2:149-53.
13. Wondale B, Medhin G, Abebe G, et al. Phenotypic and genotypic drug sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated from south Omo Zone, southern Ethiopia. *Infect Drug Resist* 2018; 11:1581-9.
14. Aung WW, Ei PW, Nyunt WW, et al. Phenotypic and genotypic analysis of anti tuberculosis drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Myanmar. *Ann Lab Med* 2015; 35:494-9.
15. Li J, Yang T, Hong C, et al. Whole-genome sequencing for resistance level prediction in multidrug-resistant tuberculosis. *Microbiology Spectrum* 2020; 10:e0271421.
16. ปวีณา กมลรักษ์, ชีระพงษ์ สิงห์โตหิน, นุชรา กลางประพันธ์ และคนอื่นๆ. ศึกษาอัตราและรูปแบบการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา Rifampicin และ Isonizid ด้วยวิธี Line probe assay ในตัวอย่างส่งตรวจที่สำนักป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น เดือน สิงหาคม - ธันวาคม 2565. *วารสารวิชาการสำนักป้องกันและควบคุมโรคที่ 8 จังหวัดอุบลราชธานี* 2567; 2:46-57.
17. Cayci YT, Bilgin K, Coban AY, et al. An evaluation of false-positive rifampicin resistance on the Xpert MTB/RIF. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017; 112:756-9.
18. Blakemore R, Story E, Helb D, et al. Evaluation of the analytical performance of the Xpert MTB/RIF assay. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2495-501.
19. Zetola NM, Shin SS, Tumedi KA, al et. Mixed *Mycobacterium tuberculosis* complex infections and false-negative results for rifampicin resistance by GeneXpert MTB/RIF are associated with poor clinical outcomes. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 2422-9.
20. Alonso M, Palacios JJ, Herranz M, et al. Isolation of *Mycobacterium tuberculosis* strains with a silent mutation in *rpoB* leading to potential misassignment of resistance category. *J Clin Microbiol* 2011; 49:2688-90.
21. Mathys V, Vyvere NV, Droogh E, et al.. False-positive rifampicin resistance on Xpert MTB/RIF caused by a silent mutation in the *rpoB* gene. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18 :1255-7.
22. Moure R, Martín R, Alcaide F. Silent mutation in *rpoB* detected from clinical samples with

- rifampin-susceptible *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Microbiol 2011; 49:3722.
23. Hameed HMA, Tan Y, Islam MM, et al. Phenotypic and genotypic characterization of levofloxacin- and moxifloxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in southern China. J Thorac Dis 2019; 11:4613-25.
 24. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and a proposed gyrase numbering system. J Antimicrob Chemother 2012; 67:819-31.
 25. Chaoui I, Oudghiri A, El Mzibri M. Characterization of gyrA and gyrB mutations associated with fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Morocco. J Glob Antimicrob Resist 2018; 12:171-4.
 26. วิภา รัชย์พิชิตกุล, ศรีประพา เนตรนิยม, เพชรวรรณ พึ่งรัมย์ และคนอื่นๆ. แนวทางการบริหารจัดการผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา พ.ศ. 2558 (Guideline for Programmatic Management of Drug-Resistant tuberculosis) กรุงเทพฯ: กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2558.

Abstract: Nasrisuk T, Tohtubtiang K, Intaramontree P. Phenotypic and genotypic comparison of antituberculosis drug resistance *Mycobacterium tuberculosis* in Thailand

Thai J Tuberc Chest Dis Crit Care 2025; 44:51-63.

Division of Tuberculosis, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

Drug-resistant tuberculosis concerns a significant public health challenge globally. The World Health Organization (WHO) recommended for the establishment of a universal drug sensitivity testing (DST) policy in endemic regions globally, permitting infected patients to get tuberculosis drug sensitivity testing by genotypic and phenotypic approaches.¹⁻² This facilitates the timely treatment of patients with DST utilizing the appropriate medication. This study comparison the genotypic and phenotypic DST of *Mycobacterium tuberculosis* to assess the agreement and performance between genotypic and phenotypic methods for detecting drug resistance. A sample from National Tuberculosis Reference Laboratory were included, comprising isoniazid (817), rifampicin (831), levofloxacin, and moxifloxacin (742). The results indicated that levofloxacin and moxifloxacin exhibited a concordance of 97.84% and 97.71% with kappa values of 0.853 (95% CI 0.782-0.924) and 0.845 (95% CI 0.772-0.917) respectively, signifying almost perfect agreement between phenotypic and genotypic DST.³ Concordance rate between phenotypic and genotypic DST results was detected for isoniazid 91.19% and rifampicin 90.85% and signifying substantial agreement, kappa values of 0.770 (95% CI 0.720-0.820) and 0.697 (95% CI 0.634-0.760) respectively.³ In contrast, discordance between genotypic and phenotypic DST for isoniazid, rifampicin, levofloxacin, and moxifloxacin were 8.81, 9.15, 2.16, and 2.29, respectively. The most commonly found discordance pattern is resistant in phenotypic testing, sensitive in genotypic testing because the genotypic DST method can detect drug resistance gene locations (hotspot region) with limited coverage.⁴⁻⁵ Consequently, whole genome sequencing (WGS) technology may be employed to address this issue in the next stage. This study serves as a guideline for medical laboratories in selecting the appropriate methodology for DST.

การติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม

อภิศรา สุริยะกุล พ.บ.*

ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร พ.บ.

กมลทิพย์ กุลวิภากร พ.บ.

แจ่มศักดิ์ ไชยคุนา พ.บ.

*แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

การติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม คือ การติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* บริเวณหลอดลม โดยพบหลักฐานว่ามีการติดเชื้อวัณโรคทั้งทางจุลชีววิทยาและพยาธิวิทยา¹ การติดเชื้อวัณโรคประเภทนี้สามารถพบได้ตั้งแต่หลอดลมใหญ่ ไปจนถึงหลอดลมส่วนปลาย โดยอาจมีหรือไม่มีการติดเชื้อวัณโรคปอดร่วมด้วย² ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการติดเชื้อวัณโรคของปอดและหลอดลม ได้แก่ หลอดลมพอง (bronchiectasis) ปอดแฟบ (atelectasis) หลอดลมตีบ (tracheobronchial stenosis) และหลอดลมยุบตัวง่ายผิดปกติ (tracheomalacia และ bronchomalacia) เป็นต้น ซึ่งภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อย มีผลต่อคุณภาพชีวิตและอาจมีความรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้³⁻⁴

การติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมเป็นภาวะที่วินิจฉัยได้ยาก เนื่องจากอาจไม่พบความผิดปกติในภาพรังสีทรวงอก และอาการและอาการแสดงอาจมีความคล้ายคลึงกับโรคทางเดินหายใจ เช่น โรคหอบหืด และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นต้น ทำให้นำไปสู่การได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ล่าช้า⁵⁻⁶ การส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (computed tomography, CT) การส่องกล้องหลอดลม (flexible bronchoscopy) ร่วมกับการส่งตรวจทางจุลชีววิทยา และ/หรือพยาธิวิทยา เป็นการสืบค้นที่สำคัญในการวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของภาวะหลอดลมตีบที่เกิดจาก

การติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม⁶ และนำไปสู่การรักษาด้วยยาต้านวัณโรคและการรักษาภาวะหลอดลมตีบต่อไป

ระบาดวิทยา

แม้ในปัจจุบันจะมียาต้านวัณโรคที่มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีแล้ว แต่ยังคงพบว่ามีรายงานการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมเกิดขึ้นในผู้ป่วยร้อยละ 6-54 ของผู้ป่วยวัณโรคทางเดินหายใจทั้งหมด^{3,7-10} และผู้ป่วยร้อยละ 60-90 มีภาวะหลอดลมตีบร่วมด้วย¹¹⁻¹² โดยภาวะหลอดลมตีบมักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 3.8-5.4 เท่า^{3,13} การศึกษาของ Jung SS และคณะ พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมร่วมกับการติดเชื้อวัณโรคปอด คือ เพศหญิง ระยะเวลาของอาการของโรคมามากกว่าหรือเท่ากับ 4 สัปดาห์ และการไม่มีประวัติการติดเชื้อวัณโรคมาก่อน⁸ และการศึกษาของ Su Z และคณะ พบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะหลอดลมตีบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมคือ เพศหญิง ระยะเวลาของอาการมากกว่าหรือเท่ากับ 4 สัปดาห์ อายุน้อยกว่า 50 ปี และอาการหอบเหนื่อย¹² กลุ่มอายุที่มักจะพบการติดเชื้อในหลอดลมแบ่งเป็น 2 ช่วงคือ ช่วงอายุ 20-30 ปี¹⁴ และช่วงอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป¹⁵⁻¹⁶ โดยผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมนี้อาจไม่พบความผิดปกติจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกได้ร้อยละ 10-20^{3,14}

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลายสมมติฐานที่อาจเป็นพยาธิกำเนิดของภาวะนี้^{3,14,17}

1. เชื้อวัณโรคจากเนื้อปอดแทรกซึมเข้ามาติดเชื้อที่ผนังหลอดลมที่อยู่ใกล้เคียง
2. เสมหะหรือสารคัดหลั่งที่มีเชื้อวัณโรคเข้ามาอยู่ที่บริเวณหลอดลมทำให้เกิดการติดเชื้อตามมา
3. การติดเชื้อผ่านทางกระแสเลือด (hematogenous spreading)
4. การติดเชื้อผ่านการแพร่กระจายทางต่อมน้ำเหลือง (lymphatic dissemination)
5. การติดเชื้อในต่อมน้ำเหลืองในช่องอกและกักเซาะเข้ามาติดเชื้อในผนังหลอดลมบริเวณใกล้เคียง

สำหรับพยาธิกำเนิดของการเกิดภาวะหลอดลมตีบจากการติดเชื้อวัณโรค คาดว่าเริ่มต้นด้วยการมีเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์เข้ามาที่บริเวณเยื่อหุ้มของหลอดลม ทำให้เกิดการคั่งของเลือดและเกิดการบวมที่เยื่อหุ้มของหลอดลม ต่อมาจะเกิดการตายของเนื้อเยื่อในลักษณะ caseous necrosis และทำให้เกิดแกรนูโลมาตามมา หลังจากนั้นจะเกิดพังผืดร่วมกับการสมานแผลที่เยื่อชั้น lamina propria ของหลอดลม และทำให้เกิดการตีบของหลอดลมในที่สุด^{14,18} นอกจากนี้ยังมีรายงานเกี่ยวกับไซโตไคน์ (cytokine) ที่อาจมีความสัมพันธ์กับพยาธิกำเนิดของการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมและการเกิดภาวะหลอดลมตีบ โดยการศึกษาของ Kim Y และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมถุงลมมีระดับของสาร interferon gamma (IFN- γ) และ transforming growth factor beta (TGF- β) ในน้ำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage fluid) สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะหลอดลมตีบหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคเป็นเวลา 2 เดือนพบว่า มีระดับ TGF- β ในเลือดต่ำกว่าและมีการลดระดับลงที่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหลอดลมตีบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁹

อาการและอาการแสดง

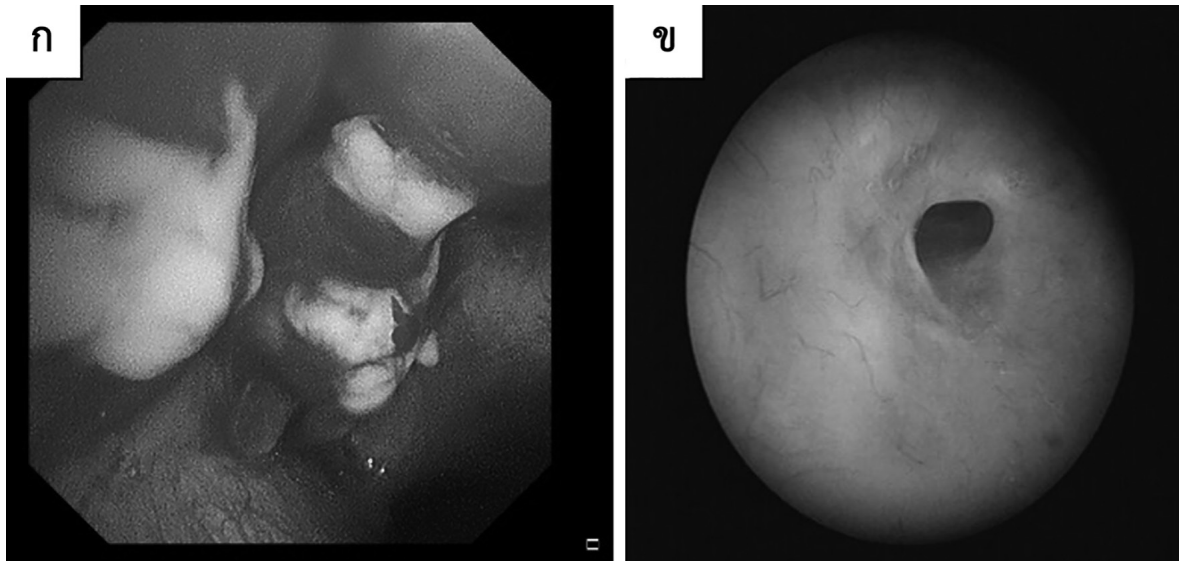
อาการและอาการแสดงมีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย โดยอาการสามารถเกิดจากการติดเชื้อวัณโรคเอง หรือเกิดจากภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ เช่น ภาวะหลอดลมตีบ และปอดแฟบ เป็นต้น⁶ อาการไอเป็นอาการที่พบได้มากที่สุด (ร้อยละ 70-87)^{16,20-21} โดยอาจเป็นไอแห้งหรือไอมีเสมหะก็ได้ อาการไอมีเสมหะมักพบในผู้ป่วยที่มีโพรงหนองในหลอดลม (active cavitory endobronchial tuberculosis) ร่วมด้วย^{14,22} อาการอ่อนเพลีย (ร้อยละ 50)^{6, 20-21} และไข้ (ร้อยละ 25-50)^{6,16,20} ร่วมกับอาการอื่นๆ เช่น ไอเป็นเลือด เบื่ออาหาร น้ำหนักลด หอบเหนื่อย และเหงื่อออก เป็นต้น^{6,16,20} การตรวจร่างกายจะพบลักษณะของเสียงปอดผิดปกติแบบต่างๆ ขึ้นอยู่กับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้น เช่น เสียงกรอบแกรบ (crepitation) เสียงปอดเบาลงกรณีปอดแฟบ เสียงหวีด (wheezes หรือ rhonchi) กรณีมีภาวะหลอดลมตีบ และเสียงที่บ่งบอกถึงการตีบของหลอดลมส่วนกลาง (stridor)²³⁻²⁴ อย่างไรก็ตามไม่มีอาการและอาการแสดงที่จำเพาะกับโรค แพทย์ผู้ดูแลจึงจำเป็นต้องมีการวินิจฉัยแยกโรคจากโรคอื่นๆ ด้วยเสมอ เช่น โรคหอบเรื้อรัง โรคปอดอักเสบ โรคหืด และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นต้น^{6,25}

ลักษณะของรอยโรคจากการติดเชื้อวัณโรคปอดภายในหลอดลม

Chung HS และ คณะได้เสนอให้มีการแบ่งลักษณะของรอยโรคของวัณโรคภายในหลอดลม ออกเป็น 7 ลักษณะ โดยอาศัยลักษณะที่ตรวจพบจากการส่องกล้องหลอดลม³ ดังนี้

1. ลักษณะ actively caseating (รูปที่ 1ก)

เป็นลักษณะของความผิดปกติที่พบได้มากที่สุด คือพบได้ประมาณร้อยละ 43 ของผู้ป่วย ลักษณะความผิดปกติ คือ มีการบวมแดงของเยื่อหลอดลม (hyperemia) ร่วมกับการมีเนื้อเยื่อสีขาวลักษณะคล้ายชีส (cheese-like material) อยู่ปกคลุมทั่วบริเวณรอยโรค ซึ่งความผิดปกติลักษณะนี้มีความเสี่ยงสูงที่จะพัฒนาเป็นลักษณะ fibrostenosis และเกิดภาวะหลอดลมตีบในที่สุด



รูปที่ 1. ลักษณะการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม; ก, ลักษณะ: actively caseating; ข, ลักษณะ: fibrostenosis

2. ลักษณะ edematous-hyperemic

พบได้ร้อยละ 14 ของผู้ป่วย จะมีการบวมแดงของเยื่อหลอดลม แต่ไม่พบลักษณะของเนื้อเยื่อผิดปกติเหมือนในลักษณะ actively caseating อย่างไรก็ตามความผิดปกติของหลอดลมลักษณะนี้ สามารถพัฒนาไปเป็นลักษณะ fibrostenosis ได้บ่อยเช่นกัน

3. ลักษณะ fibrostenosis (รูปที่ 1ข)

พบได้ร้อยละ 10.5 ของผู้ป่วย จะพบลักษณะพังผืดภายในหลอดลมทำให้มีการตีบของหลอดลมตามมา ซึ่งโดยปกติแล้วความผิดปกติที่เกิดขึ้นมักจะไม่ทำให้เกิดรอบเส้นรอบวงของหลอดลมทั้งหมด แต่จะยังคงมีเยื่อผนังหลอดลมที่ปกติเหลืออยู่ ลักษณะการตีบของหลอดลมจึงมีรูปร่างคล้ายหยดน้ำ (waterdrop shape)

4. ลักษณะ tumorous

พบได้ร้อยละ 10.5 ของผู้ป่วย จะพบลักษณะเป็นก้อนที่ผิวของเยื่อผนังหลอดลม ซึ่งมักจะถูกปกคลุมด้วยเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบชนิด caseous และทำให้เกิดการตีบของหลอดลมเกือบทั้งหมด ซึ่งความผิดปกติลักษณะนี้เป็นอีกหนึ่งลักษณะที่มีสามารถพัฒนาไปเป็นลักษณะ fibrostenosis และมีความจำเป็นต้องแยกโรคกับก้อนที่เกิดจากโรคมะเร็ง

5. ลักษณะ granular

พบได้ร้อยละ 11.4 ของผู้ป่วย จะพบจุดสีขาวลักษณะคล้ายเม็ดข้าว (rice-like nodule) กระจายไปทั่วๆ ผนังเยื่อหลอดลม ซึ่งบ่งบอกถึงการอักเสบอย่างรุนแรงของผนังเยื่อหลอดลม

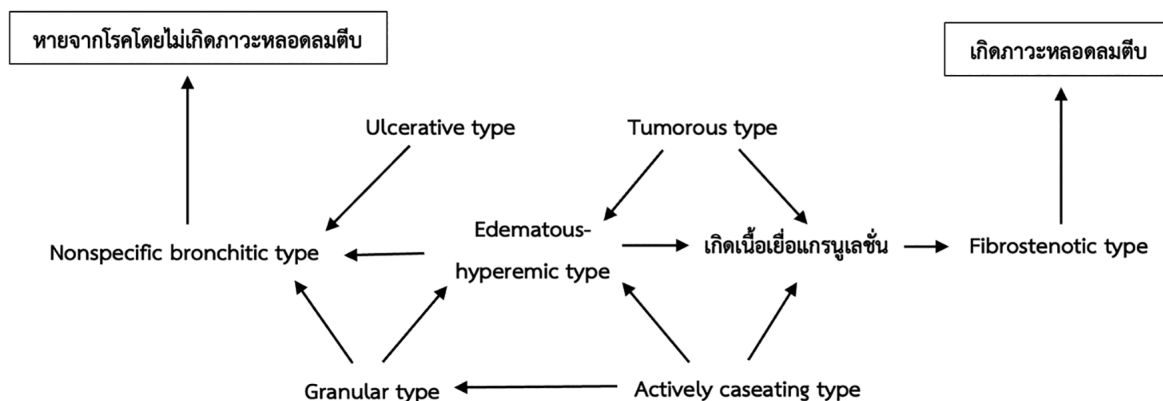
6. ลักษณะ ulcerative

พบได้ร้อยละ 2.7 ของผู้ป่วย จะพบลักษณะความผิดปกติ คือ เป็นรอยแผลตรงผนังเยื่อหลอดลม ซึ่งความผิดปกติลักษณะนี้มักไม่พัฒนาไปเป็นลักษณะ fibrostenosis และมักไม่พบการตีบของหลอดลม

7. ลักษณะ nonspecific bronchitis

พบได้ร้อยละ 7.9 ของผู้ป่วย จะพบลักษณะความผิดปกติ คือ มีการบวมของผนังเยื่อหลอดลมเล็กน้อย และอาจจะมีอาการบวมแดงร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

โดยมีรายงานในการศึกษาอื่นๆ เกี่ยวกับลักษณะความผิดปกติของหลอดลมจากการติดเชื้อวัณโรคที่สอดคล้องกับการศึกษาของ Chung HS และคณะ คือความผิดปกติลักษณะ actively caseating, edematous-hyperemic, granular เป็นลักษณะที่พบได้บ่อยว่าชนิดอื่นๆ^{2-4,21} ซึ่งในผู้ป่วยรายเดียวกันอาจพบความผิดปกติได้หลายลักษณะ และในแต่ละลักษณะอาจเปลี่ยนแปลงไปเป็นลักษณะอื่นได้เมื่อเวลาผ่านไป ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2. การเปลี่ยนแปลงของความผิดปกติของหลอดลมแต่ละลักษณะของการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม³

การพยากรณ์โรค

มีรายงานว่าความผิดปกติที่เป็นลักษณะ actively caseating, edematous-hyperemic และ tumorous มักมีพยากรณ์ของโรคที่จะเปลี่ยนแปลงกลายเป็นลักษณะ fibrostenosis ได้มากที่สุด ส่งผลให้เกิดอาการของภาวะหลอดลมตีบตามมา^{3,14,26} และมีรายงานเกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดการตีบของหลอดลมอย่างถาวร (persistent bronchostenosis) โดยการศึกษาของ Um SW และคณะพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดการตีบของหลอดลมอย่างถาวรคือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 45 ปี มีความผิดปกติของหลอดลมในลักษณะ fibrostenosis และมีอาการของวัณโรคปอดมากกว่า 90 วันก่อนได้รับยาต้านวัณโรค จึงได้มีการแนะนำให้วินิจฉัยและรักษาด้วยยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมโดยเร็วที่สุด เพื่อป้องกันการเกิดการตีบของหลอดลม²⁷ อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคอย่างเหมาะสมแล้ว ผู้ป่วยประมาณสองในสามยังสามารถเกิดพังผืดในหลอดลมและเกิดภาวะหลอดลมตีบตามมาได้^{6,23,28}

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคปอดภายในหลอดลมมีความจำเป็นต้องวินิจฉัยให้เร็วที่สุดเพื่อนำไปสู่การรักษาที่รวดเร็วและได้ผลของการรักษาที่ดี โดยวิธีการวินิจฉัยที่สามารถทำได้ในปัจจุบันมีดังนี้

1. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest radiograph)

ความผิดปกติจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกไม่ได้มีความจำเพาะต่อโรคนี้ และอาจไม่พบความผิดปกติได้ถึงร้อยละ 10-20 ดังนั้นการไม่พบความผิดปกติจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกจึงไม่สามารถวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยไม่ติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม โดยลักษณะความผิดปกติที่พบได้บ่อยในภาพถ่ายรังสีทรวงอกคือ การพบลักษณะเป็นปุยขาวที่เนื้อปอด ร่วมกับลักษณะที่บ่งบอกถึงการตีบของหลอดลม เช่น การแฟบของเนื้อปอด การขยายตัวของกลีบปอดเนื่องจากมีลมค้างในเนื้อปอด (lobar hyperinflation) ปอดอักเสบที่เกิดจากการอุดตันของหลอดลม (obstructive pneumonitis) และพบลักษณะเสมหะติดอยู่ในหลอดลม (mucoïd impaction)^{25,29} บางครั้งอาจพบลักษณะของแคลเซียมเกาะบริเวณหลอดลม (broncholithiasis) ซึ่งเกิดจากต่อมน้ำเหลืองที่ติดเชื้อและมีแคลเซียมกักเซาะเข้ามาในหลอดลมบริเวณใกล้เคียง³⁰ ลักษณะความผิดปกติอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นร่วมด้วยได้คือ พังผืดหรือโพรงหนองในเนื้อปอด หลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis) และน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) ซึ่งในผู้ป่วยรายเดียวกันอาจพบความผิดปกติหลายลักษณะได้⁶ มีรายงานการศึกษาของ Ho LN และคณะเกี่ยวกับความผิดปกติจากภาพถ่ายรังสีปอดที่พบได้บ่อยแต่มักถูกมองข้ามคือ ลักษณะความไม่สมมาตรกันของขั้วปอดทั้งสองข้าง (hilar asymmetry) ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากการมีรอยโรคในหลอดลมหลักด้านใดด้านหนึ่ง

การมีความผิดปกติที่เนื้อปอดที่ใกล้กับข้อปอด หรือการมีต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้อปอดโตขึ้น³¹

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (computed tomography of chest)

ในปัจจุบันการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิด high resolution computed tomography (HRCT) จะสามารถระบุตำแหน่งและประเมินความรุนแรงของความผิดปกติในเนื้อปอดได้ดีกว่าการส่งตรวจภาพทรวงอกด้วยการถ่ายภาพรังสีปอด และการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบบดั้งเดิม⁶ เช่นเดียวกันกับการตรวจหาความผิดปกติในหลอดลมที่เกิดจากการติดเชื้อวัณโรค มีรายงานว่าสามารถตรวจพบความผิดปกติได้ถึงร้อยละ 95-98 จาก HRCT³²⁻³³ โดยในระยะแรกของโรคมักพบลักษณะของการแพร่กระจายของเชื้อวัณโรคมาทางหลอดลม คือพบลักษณะจุดขนาดเล็กในเนื้อปอด ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 4 มิลลิเมตร และอยู่ห่างจากตำแหน่งของเยื่อหุ้มปอดและเยื่อหุ้มแต่ละกลีบของปอดอย่างน้อย 2 มิลลิเมตร (centrilobular nodules) และอาจพบว่าแต่ละจุดมีเส้นมาเชื่อมต่อกัน (tree-in-bud appearance) ต่อมาอาจพบลักษณะผนังของหลอดลมหนาขึ้นโดยรอบทำให้เกิดภาวะหลอดลมตีบ ซึ่งอาจพบหลอดลมตีบจนไม่สามารถเห็นช่องของหลอดลมได้ และอาจพบการตีบของหลอดลมจากการกดเบียดต่อมน้ำเหลืองที่โตบริเวณใกล้หลอดลม โดยลักษณะต่อมน้ำเหลืองในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มักพบเป็นสีดำมากขึ้น (low density) ซึ่งเป็นการบ่งบอกถึงการตายของเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลือง^{6,25,32,34} นอกจากนี้ยังสามารถพบความผิดปกติอื่นๆ ที่บ่งบอกถึงการอุดตันของหลอดลมเช่น ปอดแฟบ (atelectasis) โพรงหนอง (cavity) มีลมค้างอยู่ในปอดในช่วงหายใจออก (hyperinflation) และปอดอักเสบที่เกิดจากการอุดตัน (obstructive pneumonia) เป็นต้น²⁴ โดยหากพบว่าภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มีความผิดปกติที่คาดว่าน่าจะเกิดจากการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม การส่องกล้องทางหลอดลมเพื่อเก็บส่งตรวจในการหาเชื้อวัณโรคมีความจำเป็นในการยืนยันการวินิจฉัยต่อไป⁶

3. การเก็บเสมหะเพื่อส่งตรวจหาเชื้อวัณโรค (sputum examination) การเก็บเสมหะเพื่อส่งตรวจหา

เชื้อวัณโรคในที่นี้หมายถึง การส่งย้อม acid-fast bacilli (AFB) การตรวจวิเคราะห์สารพันธุกรรมด้วยวิธี real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) และการเพาะเชื้อ (culture) โดยการเก็บเสมหะเพื่อส่งย้อม AFB มักเป็นวิธีแรกที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค แต่การวินิจฉัยที่ได้จากวิธีนี้ค่อนข้างต่ำ โดยสามารถพบเชื้อวัณโรคจากการส่งตรวจ AFB เพียงร้อยละ 13-53 และการไม่พบเชื้อวัณโรคจากการส่งย้อม AFB ในเสมหะไม่สามารถบ่งบอกได้ว่าผู้ป่วยไม่ติดเชื้อวัณโรค^{14,21,25} การศึกษาของ Ozkaya S และคณะได้อธิบายสาเหตุของตรวจเสมหะย้อม AFB แล้วไม่พบเชื้อ คาดว่าอาจเกิดจากการที่เสมหะที่มีเชื้อวัณโรคถูกกักอยู่ภายในเนื้อเยื่อแอมโมเนียที่อยู่นอกหลอดลม²¹ และมีรายงานว่าความผิดปกติของหลอดลมลักษณะ ulcerative เป็นลักษณะที่พบเชื้อการการส่งตรวจเสมหะโดยการย้อม AFB ได้มากที่สุด²⁵ ส่วนการส่งเพาะเชื้อวัณโรคจากเสมหะมีความไวในการเพาะเชื้อขึ้นที่ต่ำเช่นกัน โดยพบได้ประมาณร้อยละ 36 เท่านั้น³⁵

4. การส่องกล้องทางหลอดลม (bronchoscopy)

การส่องกล้องทางหลอดลมเป็นการตรวจที่สำคัญที่สุดใน การวินิจฉัยและการประเมินพยากรณ์โรคติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม รวมถึงใช้ในการแยกโรคติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมกับโรคอื่น เช่น โรคมะเร็ง โดยการทำการหัตถการเพื่อเก็บส่งตรวจผ่านทาง การส่องกล้องทางหลอดลมสามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้จากหลายวิธีคือ การตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) การใช้แปรงขนาดเล็กถูบริเวณรอยโรค (brushing) การใช้เข็มเจาะดูดเพื่อเก็บส่งตรวจ (needle aspiration) การใช้น้ำล้างหลอดลมถูกลม (bronchoalveolar lavage) และการทำอัลตราซาวด์ผ่านทางหลอดลม (endo-bronchial ultrasound)^{21,36} โดยลักษณะความผิดปกติของหลอดลมที่สามารถมองเห็นได้จากการส่องกล้องได้กล่าวไว้ข้างต้น ตามการศึกษาของ Chung HS และคณะ³ ส่วนความผิดปกติอื่นๆ ที่สามารถมองเห็นได้ร่วมด้วยคือความผิดปกติของต่อมน้ำเหลืองที่กดเข้าในผนังเยื่อหลอดลม โดยจะพบเป็นก้อนสีเหลืองหรือเทาที่ผนังเยื่อหลอดลม⁶ สำหรับประสิทธิภาพในการเก็บส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัย มีรายงานที่แตกต่างกันในแต่ละวิธี โดย

วิธีการเก็บชิ้นเนื้อหลอดลมเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาสามารถวินิจฉัยได้ร้อยละ 30-80^{34-35, 37} การย้อม AFB และการเพาะเชื้อจากน้ำล้างปอด พบว่ามีความไวมากกว่าการตรวจหาเชื้อวัณโรคด้วยวิธีเดียวกันจากการส่งเสมหะ โดยรายงานของ Ozkaya S และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 23 รายที่ติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมโดยยืนยันการวินิจฉัยจากพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ และผู้ป่วยทุกรายไม่พบเชื้อจากการย้อม AFB ในเสมหะ พบว่าสามารถพบเชื้อจากการย้อม AFB และการเพาะเชื้อวัณโรคจากน้ำล้างปอด ร้อยละ 26 และ 39.1 ตามลำดับ และความผิดปกติของหลอดลมลักษณะ granular เป็นลักษณะที่สามารถตรวจพบเชื้อได้มากกว่าลักษณะอื่นๆ²¹ การส่งสิ่งส่งตรวจด้วยวิธีอื่น เช่นการส่งตรวจ Gene X-pert *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)/ Rifampicin (RIF) มีรายงานจากการศึกษาของ Zhang Q และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม 61 ราย พบว่าความไวของการตรวจพบผลบวกของ Gene X-pert MTB/RIF จากส่งตรวจที่ได้จากการใช้แปลงอุปกรณ์รอยโรคและชิ้นเนื้อหลอดลม อยู่ที่ร้อยละ 57.4 และ 63.9 ตามลำดับ และมีความจำเพาะที่ร้อยละ 100 นอกจากนี้ยังพบว่าการตรวจ Gene X-pert MTB/RIF จากสิ่งส่งตรวจที่ได้จาก

การใช้แปลงอุปกรณ์รอยโรคและจากชิ้นเนื้อที่ได้จากการส่องกล้องทางหลอดลม มีรายงานว่ามีความไวในการวินิจฉัยวัณโรคมากกว่าการย้อม AFB จากเสมหะและสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการใช้แปลงอุปกรณ์รอยโรค และการส่งเสมหะเพาะเชื้ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ³⁵

5. การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function tests) มักใช้ตรวจในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไอ หอบเหนื่อย และหายใจเสียงหวีด เนื่องจากมีความจำเป็นต้องแยกโรคทางหลอดลมอื่นๆ แต่การส่งตรวจสมรรถภาพปอดจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคติดเชื้อออกให้ได้ก่อน ดังนั้นการตรวจสมรรถภาพปอดจึงอาจมีบทบาทน้อยในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม แต่จะมีบทบาทหลังจากที่รักษาวัณโรคภายในหลอดลมหายแล้ว ได้แก่ เพื่อประเมินความรุนแรง และการตรวจติดตาม โดยลักษณะของการตรวจสมรรถภาพปอดมักพบลักษณะความยืดหยุ่นของปอดลดลง (restrictive pattern) ร้อยละ 42-47 และลักษณะของหลอดลมอุดกั้น (obstructive pattern) พบได้ร้อยละ 12-23 อย่างไรก็ตาม ลักษณะการตรวจสมรรถภาพปอดปกติยังสามารถพบได้ร้อยละ 23-30^{26,38} ซึ่งการพบลักษณะของความยืดหยุ่นปอดลดลงอาจเป็นผลมาจากการเกิดภาวะหลอดลมตีบทั้งหมด (complete



รูปที่ 3. ตัวอย่างผู้ป่วยหญิงอายุ 55 ปี มีอาการเหนื่อยง่าย น้ำหนักลด และพบเสมหะไม่พบเชื้อวัณโรค; ก และ ข, ภาพถ่ายรังสีทรวงอกและเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกพบลักษณะความผิดปกติเป็นฝ้า (interstitial opacities) และจุดขาว (centrilobular nodules) ในเนื้อปอด; ค, ภาพจากการส่องกล้องหลอดลมพบความผิดปกติของหลอดลมลักษณะ: actively caseating ที่หลอดลมใหญ่ส่วนล่าง และยืนยันการวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรคจากชิ้นเนื้อในหลอดลมส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

obstruction) หรือเกิดจากการอักเสบเรื้อรังและเกิดภาวะหลอดลมพอง (bronchiectasis) ในเนื้อปอดที่อยู่ใกล้กับจุดที่เกิดการตีบของหลอดลม²⁶

การรักษา

การรักษาโรคติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม มีจุดประสงค์เพื่อกำจัดเชื้อวัณโรคออกจากหลอดลมและป้องกันการเกิดภาวะหลอดลมตีบจากการติดเชื้อวัณโรค^{6,17,23} การให้ยาต้านวัณโรคที่เหมาะสมและเร็วที่สุดมีความสำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดลมตีบที่อาจเกิดขึ้นตามมา และหากผู้ป่วยเกิดภาวะหลอดลมตีบแล้ว อาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาในการถ่างขยายหลอดลมผ่านการส่องกล้อง หรือการผ่าตัดร่วมด้วย

1. การรักษาด้วยยา

1.1 ยาต้านวัณโรค (anti-tuberculous drugs)

การรักษาด้วยยาต้านวัณโรคเป็นการรักษาที่สำคัญที่สุด โดยการให้ยาต้านวัณโรคในหลอดลมจะให้เหมือนกับกับการรักษาวัณโรคปอด โดยยาขนานแรก ได้แก่ isoniazid, rifampicin pyrazinamide และ ethambutol^{23,39} มีรายงานเกี่ยวกับการใช้ยาต้านวัณโรคเฉพาะที่ซึ่งหมายถึง การสูดละออง (nebulizer) การนำยาต้านวัณโรคไปฉีดล้างบริเวณที่มีรอยโรค (regional lavage) และการฉีดยาต้านวัณโรคใต้ชั้นเยื่อผนังหลอดลม (submucosal injection) โดยยาที่ใช้ในการรักษาเฉพาะที่มักใช้เป็น isoniazid และ streptomycin³⁹ แต่การรักษาเฉพาะที่เหล่านี้ ยังไม่อยู่ในการรักษาตามมาตรฐานในปัจจุบัน

1.2 คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids)

มีรายงานเกี่ยวกับการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นการรักษาเพิ่มเติมจากยาต้านวัณโรคในโรคติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลม โดยจุดประสงค์ของการให้ยากลุ่มนี้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหลอดลมตีบ แต่ผลการศึกษายังไม่แน่ชัดว่าได้ผลหรือไม่ การศึกษาของ Mishra NR และคณะ รายงานว่าการใช้ยา prednisolone ชนิดรับประทานไม่ช่วยทำให้รอยโรคในหลอดลมดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเมื่อโดยประเมินจากการส่องกล้องหลอดลม

ทั้งหลังจากที่ได้รับยาต้านวัณโรค 1-2 เดือน และหลังจากรักษาด้วยยาต้านวัณโรคครบแล้ว⁴⁰ ซึ่งการให้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยาต้านวัณโรคในผู้ป่วยผู้ใหญ่อาจขึ้นกับระยะของโรค โดยหากให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ในระยะแรกของโรค อาจช่วยในการลดการอักเสบและการบวมของผนังเยื่อหลอดลมได้ แต่หากได้ยาในระยะหลังของโรค ซึ่งในหลอดลมอาจเกิดพังผืดเป็นกลายไปเป็นความผิดปกติลักษณะ fibrostenosis ไปแล้ว การรักษาด้วยยากลุ่มนี้อาจไม่ได้ผล^{6,14,41}

2. การรักษาด้วยการทำหัตถการผ่านทางกล้องส่องหลอดลม (endoscopic treatment)

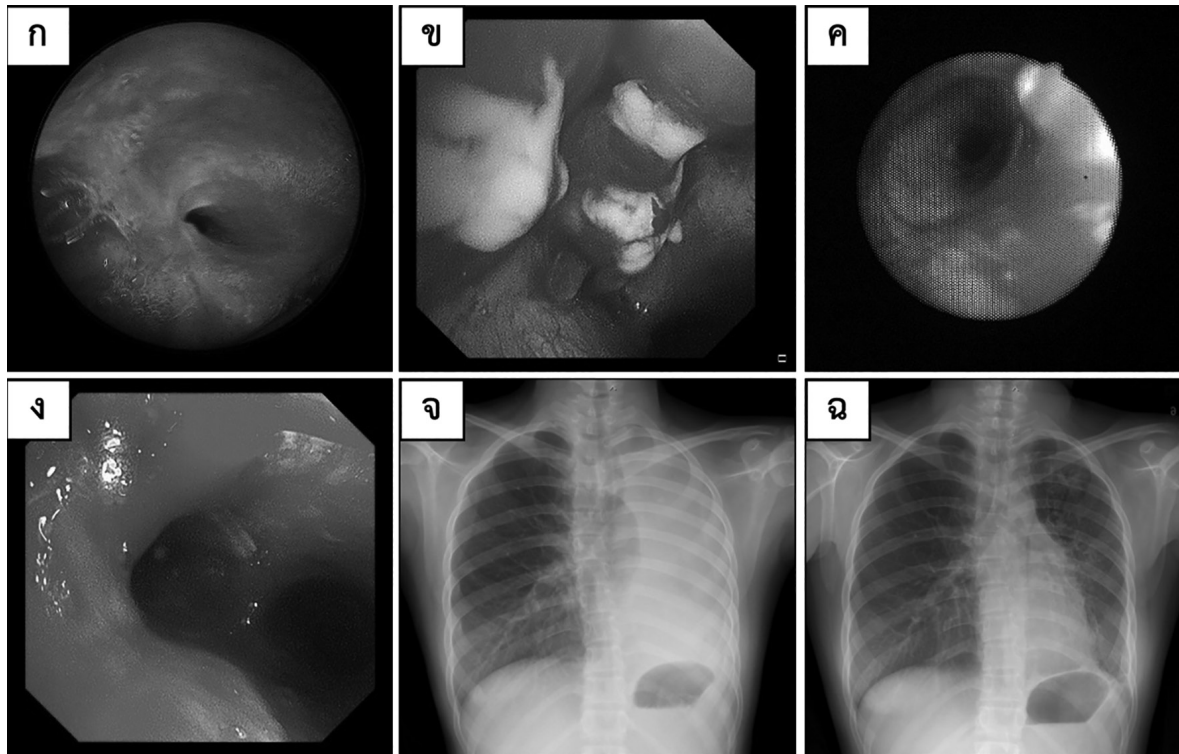
การรักษาวิธีนี้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงของการติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมคือ ภาวะหลอดลมตีบ ซึ่งเป็นภาวะที่สามารถเกิดได้แม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคอย่างเหมาะสมแล้ว โดยเป็นการรักษาเพื่อทำให้หลอดลมมีความกว้างมากพอสำหรับการหายใจ วิธีการรักษาหลักคือ การทำหัตถการถ่างขยายหลอดลม (dilatation) และการตัดเนื้อเยื่อเพื่อเปิดหลอดลม (ablation)²⁴ (รูปที่ 4)

2.1 การทำหัตถการถ่างขยายหลอดลม (dilatation techniques)

การทำหัตถการเหล่านี้สามารถทำผ่านกล้องหลอดลมทั้งชนิดแข็ง (rigid bronchoscope) และชนิดอ่อน (flexible bronchoscope) ซึ่งโดยส่วนมากมักทำผ่านการทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมชนิดแข็ง เนื่องจากหลายครั้งจำเป็นต้องทำหัตถการหลายอย่างร่วมกัน ต้องใช้ระยะจับความรู้สึกขนาดสูงจำเป็นต้องมีการช่วยหายใจที่เหมาะสม และสามารถห้ามเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพกว่าการส่องกล้องด้วยหลอดลมชนิดอ่อน อีกทั้งกล้องชนิดแข็งก็สามารถใช้ในการถ่างขยายหลอดลมได้^{24,42-43} วิธีการถ่างขยายหลอดลมมี 2 วิธีหลัก คือ การใช้บอลูน (balloon dilatation) และการใส่ท่อค้ำยันหลอดลม (airway stent)

2.1.1 การถ่างขยายหลอดลมด้วยบอลูน (balloon dilatation)

วิธีการนี้เป็นวิธีที่ง่าย มีความปลอดภัย และสามารถ



รูปที่ 4. ตัวอย่างผู้ป่วยหญิงอายุ 19 ปี มาด้วยอาการไอมีเสมหะ หอบเหนื่อย และได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคจากการตรวจเสมหะ; ก, ภาพจากการส่องกล้องหลอดลมพบความผิดปกติลักษณะ: fibrostenosis ที่หลอดลมใหญ่ส่วนบน; ข, ภาพจากการส่องกล้องหลอดลมพบเนื้อเยื่อแกรนูเลชันที่ left main bronchus; ค และ ง, ผู้ป่วยได้รับการถ่างขยายหลอดลมผ่านการส่องกล้องหลอดลมชนิดแข็งและได้รับการใส่ท่อค้ำยันหลอดลมชนิดซิลิโคน; จ, ภาพถ่ายรังสีทรวงอกก่อนได้รับการรักษาพบปอดซ้ายแฟบ; ฉ, ภาพถ่ายรังสีทรวงอกหลังการรักษาด้วยการขยายหลอดลมและใส่ท่อค้ำยันหลอดลมชนิดซิลิโคน

ทำผ่านกล้องหลอดลมทั้งชนิดแข็งและชนิดอ่อนได้ โดยมักเป็นวิธีแรกที่ใช้ในการถ่างขยายหลอดลม และความสำเร็จในการทำหัตถการมีรายงานที่ร้อยละ 73⁴⁴ โดยบอลลูนจะถ่างขยายผนังหลอดลมพร้อมกันทั้งเส้นรอบวง ซึ่งการถ่างขยายหลอดลมด้วยวิธีนี้ แนะนำในกรณีที่ลักษณะของการตีบของหลอดลมเป็นพังผืดมากกว่าลักษณะการตีบของหลอดลมที่เกิดจากการบวมอักเสบและจากตีบที่เกิดจากภาวะกระดูกอ่อนของหลอดลมถูกทำลาย (malacia)²⁴ การศึกษาของ Shitrit D และคณะ แสดงให้เห็นว่าการถ่างขยายหลอดลมด้วยบอลลูนสามารถช่วยเพิ่มเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดลม ช่วยลดอาการจากภาวะหลอดลมตีบ และช่วยเพิ่มสมรรถภาพปอดจากการตรวจสไปโรเมทรี โดยพบว่ามีความดันของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็วแรงในวินาทีที่ 1 (force expiratory volume in one second, FEV₁) สูง

ขึ้นร้อยละ 10.5 โดยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีผลหลังจากการรักษาอย่างน้อย 1 เดือน อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยร้อยละ 70 ที่ต้องทำการรักษาโดยการใส่ท่อค้ำยันหลอดลมในภายหลัง โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยหลังจากทำการถ่างขยายหลอดลมด้วยบอลลูนประมาณ 7 เดือน⁴⁵

2.1.2 การใส่ท่อค้ำยันหลอดลม (airway stent)

การรักษาด้วยวิธีนี้ มักเลือกใช้ในกรณีที่การรักษาโดยการถ่างขยายหลอดลมด้วยบอลลูนไม่ได้ผลการรักษาที่น่าพึงพอใจ โดยมีความจำเป็นต้องทำการถ่างขยายด้วยบอลลูนมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ครั้ง¹⁴ หรือมีข้อบ่งชี้อื่นคือมีการตีบที่หลอดลมใหญ่ มีภาวะหลอดลมตีบแฟบง่ายจากกระดูกอ่อนของหลอดลมผิดปกติ (tracheobronchomalacia) หรือเกิดภาวะหลอดลมทะลุ (fistula)²⁴ โดยการเลือกชนิดท่อค้ำยันหลอดลมแนะนำให้เลือกเป็นชนิดซิลิโคน (silicone

stent) มากกว่าชนิดโลหะ (metallic stent) เนื่องจากภาวะหลอดเลือดตีบจากการติดเชื้อมีโรคมักเกิดผลข้างเคียงจากการใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือดได้บ่อย จึงควรเลือกท่อค้ำยันหลอดเลือดชนิดที่สามารถเอาออกหรือเปลี่ยนได้โดยง่าย มีการศึกษาของ Iwamoto Y และคณะ ได้รายงานเกี่ยวกับการใช้ท่อค้ำยันหลอดเลือดแบบซิลิโคน (Dumon® stent) สามารถช่วยถ่วงขยายหลอดเลือดได้ในระยะยาว และเกิดผลข้างเคียงที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือดชนิดโลหะ (Ultraflex® stent) โดยได้ทำการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีโรคภายในหลอดเลือด 30 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 6 ราย ได้รับการรักษาโดยการใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือดแบบซิลิโคน และมีผู้ป่วย 2 จาก 6 รายได้รับการใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือดแบบโลหะมาก่อน พบว่าผู้ป่วยที่ใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือดแบบโลหะจะมีเนื้อเยื่อแกรนูเลชันเกิดขึ้นและรุกรานเข้ามาในตาข่ายโลหะและที่ขอบปลายของท่อค้ำยันหลอดเลือด และเกิดการเสื่อมสภาพและหักงอของโลหะ หลังจากรักษาโดยการใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือดชนิดซิลิโคนแล้ว พบว่าผู้ป่วยมีสมรรถภาพปอดดีขึ้น และมีรายงานระยะเวลาที่ผู้ป่วยไม่มีอาการของภาวะหลอดเลือดตีบที่ 6 เดือน ถึง 4 ปี⁴⁶ และการศึกษาอื่นๆ หลายการศึกษา ได้รายงานเกี่ยวกับผลการรักษาโดยการใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือดชนิดซิลิโคน (Dumon® และ Natural®) โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 88 ถึง 100 อาการดีขึ้นและสมรรถภาพปอดดีขึ้นทันทีหลังจากใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือด⁴⁷⁻⁴⁸ และสามารถนำท่อค้ำยันหลอดเลือดออกได้สำเร็จร้อยละ 56-76 โดยระยะเวลาใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือดเฉลี่ย 12-18 เดือน⁴⁷⁻⁴⁹ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้บ่อยจากการใส่ท่อค้ำยันหลอดเลือดคือ การเลื่อนหลุดของท่อค้ำยันหลอดเลือด (ร้อยละ 51-52) การเกิดเนื้อเยื่อแกรนูเลชัน (ร้อยละ 49-65) การมีหลอดเลือดกลับมาตีบซ้ำ (ร้อยละ 16-40) และผลข้างเคียงอื่นๆ คือ อาการไอมีเสมหะและไอเป็นเลือดชนิดไม่รุนแรง^{24,46-48} มีการศึกษาที่รายงานถึงปัจจัยที่ส่งผลถึงความประสบความสำเร็จในการรักษาโดยการใส่หลอดเลือดถ่วงขยายหลอดเลือด โดยการศึกษาของ Lim SY และคณะพบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะปอดแฟบน้อยกว่า 1 เดือนก่อนทำการรักษาด้วยการส่องกล้อง และยังไม่มีการแฟบของปอดทั้งกลีบมากกว่าหรือเท่ากับ 1 กลีบ สัมพันธ์

กับการเอาท่อค้ำยันหลอดเลือดออกได้สำเร็จ⁴⁸ และการศึกษาของ Lee JY และคณะ พบว่าการพบภาวะแคลเซียมเกาะในเนื้อปอด (parenchymal calcification) และการมีภาวะหลอดเลือดพองในเนื้อปอดที่มีภาวะปอดแฟบในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก มีความสัมพันธ์กับความล้มเหลวในการรักษาโดยการทำการหัตถการส่องกล้องหลอดเลือด⁵⁰

2.2 การตัดเนื้อเยื่อเพื่อเปิดหลอดเลือด (ablation)

การตัดผนังหลอดเลือดนี้สามารถทำได้โดยอุปกรณ์ที่ทำให้เกิดความร้อนหรือความเย็น โดยอุปกรณ์ที่ทำให้เกิดความร้อนประกอบไปด้วยการจี้ด้วยไฟฟ้า (electrocautery) เลเซอร์ (laser) และ argon plasma coagulation (APC) ส่วนอุปกรณ์ที่ใช้ความเย็นคือ cryotherapy^{14, 24}

2.2.1 การจี้ด้วยไฟฟ้า (Electrocautery)

หลักการคือกระแสไฟฟ้าจะถูกส่งจากปลายจี้ที่สัมผัสกับเนื้อเยื่อ ทำให้เกิดความร้อนและสามารถตัดหรือทำลายเนื้อเยื่อที่ต้องการเอาออกได้ โดยวิธีนี้มักทำโดยผ่านกล้องหลอดเลือดชนิดแข็ง และทำในความผิดปกติของหลอดเลือดลักษณะ fibrostenosis และ tumorous^{26,51} โดยการศึกษาของ Amat และคณะ ได้รายงานการรักษาในผู้ป่วย 22 ราย โดยการใช้จี้ไฟฟ้า พบว่าสามารถลดอาการจากภาวะหลอดเลือดตีบในผู้ป่วยทุกราย โดยระยะเวลาที่ไม่มีอาการเฉลี่ยประมาณ 5 เดือน และทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้นหลังทำการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ⁵¹

2.2.2 การใช้เลเซอร์ (laser)

อุปกรณ์เลเซอร์มีหลายชนิด โดยชนิดที่ใช้อย่างแพร่หลายที่สุด คือ neodymium:yttrium aluminium garnet (Nd-YAG) โดยมีรายงานการใช้เลเซอร์ Nd-YAG ได้สำเร็จในความผิดปกติของหลอดเลือดลักษณะ fibrostenosis โดยสามารถใส่อุปกรณ์ผ่านทางกล้องหลอดเลือดทั้งชนิดแข็งและอ่อน^{47-48,52} การศึกษาของ Cavaliere S และคณะ ได้รายงานการรักษาผู้ป่วยโดยเลเซอร์ชนิด Nd-YAG ในภาวะหลอดเลือดตีบจากสาเหตุต่างๆ โดยมีผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดตีบจากการติดเชื้อมีโรค 6 ราย พบว่าไม่มีผู้ป่วยที่รักษาด้วยวิธีนี้สามารถเปิดหลอดเลือดจนถึงเส้นผ่านศูนย์กลางปกติของหลอดเลือดได้ แต่สามารถช่วยให้การหายใจดีขึ้น⁵³ นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้เลเซอร์ชนิดอื่นๆ คือ potassium

titanyl phosphate laser (KTP) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดผิดปกติลักษณะ tumorous⁵⁴ และ carbon dioxide laser ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดผิดปกติลักษณะ fibrostenosis⁵⁵⁻⁵⁶ อย่างไรก็ตามมีจำนวนผู้ป่วยที่รายงานว่าได้มีการรักษาด้วยเลเซอร์ 2 ชนิดนี้ค่อนข้างน้อย

2.2.3 Argon plasma coagulation (APC)

หลักการของอุปกรณ์ชนิดนี้คือ การส่งกระแสไฟฟ้าไปสู่เนื้อเยื่อโดยใช้ก๊าซอาร์กอน โดยปลายของอุปกรณ์ไม่สัมผัสกับเนื้อเยื่อ มีรายงานการใช้ APC ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดลักษณะ tumorous ในการป้องกันการเกิดการตีบของหลอดเลือด การศึกษาของ Jin F และคณะได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 115 รายที่ติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดเลือดและมีความผิดปกติของหลอดเลือดลักษณะ tumorous โดยที่ยังไม่มีภาวะหลอดเลือดตีบเกิดขึ้น พบว่าผู้ป่วย 41 รายได้รับการรักษาโดยการให้ยาต้านวัณโรคและใช้ APC ร่วมด้วย (จำนวนครั้งในการทำ APC ในผู้ป่วยแต่ละรายเฉลี่ยเท่ากับ 3 ครั้ง) พบว่ารอยโรคในหลอดเลือดสามารถหายได้ทุกราย คิดเป็นร้อยละ 100 ในขณะที่ผู้ป่วย 74 รายที่ได้รับยาต้านวัณโรคเพียงอย่างเดียว รอยโรคในหลอดเลือดหายไปเพียงร้อยละ 84 และพบว่าการหายของรอยโรคในหลอดเลือดของกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรคร่วมกับการใช้ APC ใช้ระยะสั้นกว่ากลุ่มที่ใช้ยาต้านวัณโรคอย่างเดียว คือ 1.5 และ 4 เดือน ตามลำดับ⁵⁷

2.2.4 การจี้ด้วยความเย็น (cryotherapy)

หลักการของอุปกรณ์ชนิดนี้คือ การกระตุ้นให้เกิดความเย็นในระดับเซลล์ นำไปสู่การตายของเนื้อเยื่อ ข้อดีของอุปกรณ์ชนิดนี้ คือ ลดความเสี่ยงการเกิดแผลไหม้ในหลอดเลือดขณะทำการตัดการ ลดการเกิดหลอดเลือดทะลุ และลดการเกิดหลอดเลือดตีบของหลอดเลือดที่เป็นผลจากการรักษาโดยใช้วิธีที่ทำให้เกิดความร้อน โดยสามารถใส่อุปกรณ์ผ่านทางกล้องหลอดเลือดชนิดแข็งและชนิดอ่อน ซึ่งการใช้ข้ออุปกรณ์จี้ด้วยความเย็นนี้มีรายงานในการรักษาภาวะตีบของหลอดเลือดที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดลักษณะ fibrostenosis และ granular^{14,24,58} การศึกษาของ Mu D และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อวัณโรค

ภายในหลอดเลือดและมีความผิดปกติของหลอดเลือดลักษณะ granular จำนวน 76 ราย พบว่าผู้ป่วย 38 รายในกลุ่มที่รักษาด้วยยาต้านวัณโรคร่วมกับการจี้รอยโรคด้วยความเย็น (จำนวนครั้งของการจี้ในผู้ป่วยแต่ละราย เฉลี่ยเท่ากับ 4 ครั้ง) มีการหายของรอยโรคทุกราย คิดเป็นร้อยละ 100 ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 38 รายในกลุ่มที่รักษาด้วยยาต้านวัณโรคเพียงอย่างเดียว มีการหายของรอยโรคในหลอดเลือดเพียงร้อยละ 78.9 และระยะเวลาการหายของรอยโรคในกลุ่มที่รักษาด้วยยาต้านวัณโรคร่วมกับการจี้ด้วยความเย็นเร็วกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยาต้านวัณโรคเพียงอย่างเดียว คือ 14 และ 20 สัปดาห์ตามลำดับและไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการทำหัตถการ⁵⁹

2.3 การรักษาทางการส่องกล้องหลอดเลือดอื่น ๆ

2.3.1 การฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้ารอยโรค (intralesional corticosteroids)

การฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าในรอยโรคพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะการอักเสบของหลอดเลือดระยะแรกที่เกิดจากสารโปรสตาแกลนดิน (prostaglandin) อินเตอร์ลิวคิน-1 (interleukin-1) และ tumor growth factor นำไปสู่การลดการเกิดพังผืดที่ทำให้เกิดการตีบของหลอดเลือด⁶⁰ แต่การรักษาด้วยวิธีนี้ยังมีการรายงานในผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคในหลอดเลือดน้อย มีรายงานของ Verhaeghe W. และคณะ ได้ทำการรักษาผู้ป่วยรายหนึ่งที่มีรอยโรคในหลอดเลือดและยังอยู่ระหว่างการรับยาต้านเชื้อวัณโรค พบว่ารอยโรคในหลอดเลือดหายไปหลังจากฉีดยาตรงบริเวณรอยโรค 14 วัน และไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำของรอยโรคและภาวะหลอดเลือดตีบหลังติดตามการรักษาที่ 6 เดือน⁶¹

2.3.2 การใช้ยา mitomycin-C

มีรายงานการใช้ยา mitomycin-C ในการป้องกันการตีบซ้ำของหลอดเลือดหลังจากการถ่างขยายหลอดเลือดด้วยการรักษาผ่านทางกล้องหลอดเลือดโดยการใส่บอลูนและการใช้เลเซอร์ โดยจะช่วยลดการสร้างพังผืดบริเวณหลอดเลือดนำไปสู่การลดความจำเป็นการใส่หลอดเลือดค้ำยันหลอดเลือดและลดการรักษาด้วยการผ่าตัด วิธีการใช้ยาคือ ทายาลงบนรอยโรคด้วยการใช้อุปกรณ์ saturated pledget หนึ่ง

กับ biopsy forceps ขนาดยาที่ใช้คือ 0.4-0.5 มิลลิกรัมต่อ 1 มิลลิลิตร²³⁻²⁴ โดยมีรายงานการใช้ยาในผู้ป่วยจำนวนไม่มากที่ได้รับการรักษาการตีบของหลอดลมที่เกิดจากความผิดปกติลักษณะ fibrostenosis^{55,62-63} และมีรายงานว่าไม่มีการกลับมาตีบซ้ำของหลอดลมหลังจากติดตามหลังจากการรักษา 2 ปี⁶³

3. การผ่าตัด

การพิจารณารักษาผู้ป่วยโดยการผ่าตัด มักทำในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาโดยการส่องกล้องหลอดลม และจำเป็นต้องเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม คือ ผู้ป่วยที่มีการตีบของหลอดลมที่มีความยาวไม่มากและไม่รุนแรง¹⁷ โดยการผ่าตัดหลอดลมอาจได้ผลดีและมีผลข้างเคียงจากการผ่าตัดน้อยกว่าการผ่าตัดปอดแต่จำเป็นต้องอาศัยความเชี่ยวชาญของศัลยแพทย์ การศึกษาของ Li Z และคณะได้รายงานเกี่ยวกับผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมและมีปอดแฟบข้างใดข้างหนึ่งแบบทั้งข้างจำนวน 8 ราย โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหลอดลมใหญ่พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีผลการรักษาที่ดีคือปอดที่แฟบสามารถกลับมาขยายได้ทุกราย และไม่พบผลข้างเคียงจากการผ่าตัด เช่น การเกิดรอยรั่วของแผลเชื่อมระหว่างหลอดลมและช่องระหว่างเยื่อหุ้มปอด (bronchopleural fistula) เป็นต้น⁶⁴

สรุป

การติดเชื้อวัณโรคภายในหลอดลมเป็นภาวะที่มีความจำเป็นในการวินิจฉัยโดยเร็วเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคอย่างเหมาะสม และอาจป้องกันการเกิดภาวะหลอดลมตีบที่อาจเกิดขึ้นตามมา การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าจะสามารถช่วยในการรักษาหรือป้องกันการเกิดภาวะหลอดลมตีบ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรคที่เหมาะสมและรวดเร็วแล้ว อาจไม่สามารถป้องกันการเกิดภาวะหลอดลมตีบได้ การรักษาผ่านการผ่าตัดการส่องกล้องหลอดลมและการผ่าตัดอาจเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

โดยแพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องมีการประเมินและเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสมและอาศัยทีมแพทย์สหสาขาในการตัดสินใจเลือกการรักษา และมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดภายหลังได้รับการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Hoheisel G, Chan BK, Chan CH, *et al.* Endobronchial tuberculosis: diagnostic features and therapeutic outcome. *Respir Med* 1994; 88:593-7.
2. Şahin F, Yıldız P. Characteristics of endobronchial tuberculosis patients with negative sputum acid-fast bacillus. *J Thorac Dis* 2013; 5:764-70.
3. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest* 2000; 117:385-92.
4. Qingliang X, Jianxin W. Investigation of endobronchial tuberculosis diagnoses in 22 cases. *Eur J Med Res* 2010; 15:309-13.
5. Rikimaru T. Endobronchial tuberculosis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2:245-51.
6. Shahzad T, Irfan M. Endobronchial tuberculosis-a review. *J Thorac Dis* 2016; 8:3797-802.
7. Kashyap S, Mohapatra PR, Saini V. Endobronchial tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2003; 454:247-56.
8. Jung SS, Park HS, Kim JO, Kim SY. Incidence and clinical predictors of endobronchial tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis. *Respirology* 2015; 20:488-95.
9. Kassam NM, Aziz OM, Somji S, Shayo G, Surani S. Endobronchial tuberculosis: a rare presentation. *Cureus* 2020; 12:e8033.
10. Kim YH, Kim HT, Lee KS, *et al.* Serial fiberoptic bronchoscopic observations of endobronchial tuberculosis before and early after antituberculosis chemotherapy. *Chest* 1993; 103:673-7.

11. Han JK, Im JG, Park JH, *et al.* Bronchial stenosis due to endobronchial tuberculosis: successful treatment with self-expanding metallic stent. *Am J Roentgenol* 1992; 159:971-2.
12. Su Z, Cheng Y, Wu Z, *et al.* Incidence and predictors of tracheobronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis: a multicentre, large-scale and prospective study in southern china. *Respiration* 2019; 97:153-9.
13. Lee JH, Park SS, Lee DH, *et al.* Endobronchial tuberculosis. Clinical and bronchoscopic features in 121 cases. *Chest* 1992; 102:990-4.
14. Kashyap S, Solanki A. Challenges in endobronchial tuberculosis: from diagnosis to management. *Pulm Med* 2014; 2014:594806.
15. Van den Brande PM, Van de Mierop F, Verbeken EK, Demedts M. Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients. *Arch Internal Med* 1990; 150:2105-8.
16. Ahmadi Hoseini SH, Ghalehnavi E, Amini M. Clinical and para-clinical presentations of endobronchial tuberculosis. *J Cardiothorac Med* 2015; 3:371-4.
17. Siow WT, Lee P. Tracheobronchial tuberculosis: a clinical review. *J Thorac Dis* 2017; 9:E71-7.
18. Albert RK, Petty TL. Endobronchial tuberculosis progressing to bronchial stenosis. Fiberoptic bronchoscopic manifestations. *Chest* 1976; 70:537-9.
19. Kim Y, Kim K, Joe J, *et al.* Changes in the levels of interferon-gamma and transforming growth factor-beta influence bronchial stenosis during the treatment of endobronchial tuberculosis. *Respiration* 2007; 7:202-7.
20. Samardžić N, Jovanović D, Marković-Denić L, *et al.* Clinical features of endobronchial tuberculosis. *Vojnosanit pregl* 2014; 71:156-60.
21. Ozkaya S, Bilgin S, Findik S, *et al.* Endobronchial tuberculosis: histopathological subsets and microbiological results. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7:34.
22. So SY, Lam WK, Sham MK. Bronchorrhea. A presenting feature of active endobronchial tuberculosis. *Chest* 1983; 84:635-6.
23. Arliny Y, Mursalin DS. Endobronchial tuberculosis: diagnosis and treatment approach. *Respir Sci* 2021; 2:45-54.
24. Mondoni M, Repossi A, Carlucci P, Centanni S, Sotgiu G. Bronchoscopic techniques in the management of patients with tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2017; 64:27-37.
25. Neki NS. Endobronchial tuberculosis: an overview. *Ann Pak Inst Med Sci* 2013; 9:105-9.
26. Shim YS. Endobronchial tuberculosis. *Respirology* 1996; 1:95-106.
27. Um SW, Yoon YS, Lee SM, *et al.* Predictors of persistent airway stenosis in patients with endobronchial tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:57-62.
28. Ip MS, So SY, Lam WK, Mok CK. Endobronchial tuberculosis revisited. *Chest* 1986; 89:727-30.
29. Winer-Muram HT, Rubin SA. Thoracic complications of tuberculosis. *J Thoracic Imaging* 1990; 5:46-63.
30. Lee KS, Yoon JH, Kim TK, *et al.* Evaluation of tracheobronchial disease with helical CT with multiplanar and three-dimensional reconstruction: correlation with bronchoscopy. *Radiographics* 1997; 17:555-67; discussion 68-70.
31. Ho LN, Van NT, Thuong VL, *et al.* Hilar asymmetry in endobronchial tuberculosis patients: An often-overlooked clue. *Int J Infect Dis* 2019; 80:80-3.
32. Hatipoğlu ON, Osma E, Manisali M, *et al.* High resolution computed tomographic findings in

- pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996; 51:397-402.
33. Im JG, Itoh H, Shim YS, *et al.* Pulmonary tuberculosis: CT findings--early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology* 1993; 186:653-60.
34. Altin S, Cikrikçioğlu S, Morgül M, Koşar F, Ozyurt H. 50 endobronchial tuberculosis cases based on bronchoscopic diagnosis. *Respiration* 1997; 64: 162-4.
35. Zhang Q, Zhang Q, Sun BQ, *et al.* GeneXpert MTB/RIF for rapid diagnosis and rifampin resistance detection of endobronchial tuberculosis. *Respirology* 2018; 23:950-5.
36. Sun J, Teng J, Yang H, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculosis. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:2021-7.
37. Yu W, Rong Z. [Clinical analysis of 90 cases with endobronchial tuberculosis]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 1999; 22:396-8.
38. Lee JH, Chung HS. Bronchoscopic, radiologic and pulmonary function evaluation of endobronchial tuberculosis. *Respirology* 2000; 5:411-7.
39. Xue Q, Wang N, Xue X, Wang J. Endobronchial tuberculosis: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30:1039-44.
40. Mishra NR, Panigrahi MK, Bhatt GC, Das RR. Corticosteroid as an adjunct in the treatment of endobronchial tuberculosis: a systematic review & meta-analysis. *Curr Pediatr Rev* 2020; 16:53-60.
41. Rikimaru T. Therapeutic management of endobronchial tuberculosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:1463-70.
42. Puchalski J, Musani AI. Tracheobronchial stenosis: causes and advances in management. *Clin Chest Med* 2013; 34:557-67.
43. Mahmood K, Frazer-Green L, Gonzalez AV, *et al.* Management of central airway obstruction: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest* 2025; 167:283-95.
44. Cho YC, Kim JH, Park J-H, *et al.* Tuberculous tracheobronchial strictures treated with balloon dilation: a single-center experience in 113 patients during a 17-year period. *Radiology* 2015; 277:286-93.
45. Shitrit D, Kuchuk M, Zismanov V, *et al.* Bronchoscopic balloon dilatation of tracheobronchial stenosis: long-term follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38:198-202.
46. Iwamoto Y, Miyazawa T, Kurimoto N, *et al.* Interventional bronchoscopy in the management of airway stenosis due to tracheobronchial tuberculosis. *Chest* 2004; 126:1344-52.
47. Ryu YJ, Kim H, Yu CM, *et al.* Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J* 2006; 28:1029-35.
48. Lim SY, Park HK, Jeon K, *et al.* Factors predicting outcome following airway stenting for post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. *Respirology* 2011; 16:959-64.
49. Verma A, Park HY, Lim SY, *et al.* Posttuberculosis tracheobronchial stenosis: use of CT to optimize the time of silicone stent removal. *Radiology* 2012; 263:562-8.
50. Lee JY, Yi CA, Kim TS, *et al.* CT Scan features as predictors of patient outcome after bronchial intervention in endobronchial TB. *Chest* 2010; 138:380-5.
51. Amat B, Esselmann A, Reichle G, *et al.* The electrosurgical knife in an optimized intermittent cutting mode for the endoscopic treatment of benign web-like tracheobronchial stenosis. *Arch Bronconeumol* 2012; 48:14-21.

52. Low SY, Hsu A, Eng P. Interventional bronchoscopy for tuberculous tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J* 2004; 24:345-7.
53. Cavaliere S, Foccoli P, Farina PL. Nd:YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest* 1988; 94:15-21.
54. Qiu-Sheng J, Cai-Ping L. Efficacy of KTP laser in the treatment of severe obstructive tracheobronchial tuberculosis: report of two cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17:1371-2.
55. Cary C, Jhaji M, Cinicola J, *et al.* A rare case of fibrostenotic endobronchial tuberculosis of trachea. *Ann Med Surg (Lond)* 2015; 4:479-82.
56. Tong MC, van Hasselt CA. Tuberculous tracheobronchial strictures: clinicopathological features and management with the bronchoscopic carbon dioxide laser. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250:110-4.
57. Jin F, Mu D, Xie Y, Fu E, Guo Y. Application of bronchoscopic argon plasma coagulation in the treatment of tumorous endobronchial tuberculosis: historical controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:1650-3.
58. Marasso A, Gallo E, Massaglia GM, Onoscuri M, Bernardi V. Cryosurgery in bronchoscopic treatment of tracheobronchial stenosis. Indications, limits, personal experience. *Chest* 1993; 103:472-4.
59. Mu D, Nan D, Li W, *et al.* Efficacy and safety of bronchoscopic cryotherapy for granular endobronchial tuberculosis. *Respiration* 2010; 82:268-72.
60. Ravikumar N, Ho E, Wagh A, Murgu S. The role of bronchoscopy in the multidisciplinary approach to benign tracheal stenosis. *J Thorac Dis* 2023; 15:3998-4015.
61. Verhaeghe W, Noppen M, Meysman M, Monsieur I, Vincken W. Rapid healing of endobronchial tuberculosis by local endoscopic injection of corticosteroids. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51:391-3.
62. Faisal M, Harun H, Hassan TM, *et al.* Treatment of multiple-level tracheobronchial stenosis secondary to endobronchial tuberculosis using bronchoscopic balloon dilatation with topical mitomycin-C. *BMC Pulm Med* 2016; 16:53.
63. Penafiel A, Lee P, Hsu A, Eng P. Topical mitomycin-C for obstructing endobronchial granuloma. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:e22-3.
64. Li Z, Mao G, Gui Q, Xu C. Bronchoplasty for treating the whole lung atelectasis caused by endobronchial tuberculosis in main bronchus. *J Thorac Dis* 2018; 10:4000-5.



นวัตกรรมการรักษาภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วย โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังผ่านการส่งกลองหลอดลม

กุลชไม สิลลาพานสกุล พ.บ.
ธิติวัดน์ ศรีประสาธน์ พ.บ.
วิริสสร วงศ์ศรีชนาลัย พ.บ.
นพพล สิลายูวัฒน์กุล พ.บ.
วรุฒิ ดันติทวีวัฒน์ พ.บ.

สาขาโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤตทางเดินหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

หลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) ซึ่งเป็นลักษณะอาการแสดง (phenotype) หนึ่งของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) มีลักษณะทางคลินิกที่เด่นชัดคืออาการไอและมีเสมหะเรื้อรัง ร่วมกับภาวะการอักเสบของเยื่อทางเดินหายใจและการผลิตเมือกเสมหะที่มากเกินไป การรักษาทางเภสัชวิทยาด้วยการใช้ยาในปัจจุบันสามารถบรรเทาอาการได้บางส่วนแต่ยังไม่สามารถแก้ไขความผิดปกติของโครงสร้างทางเดินหายใจได้โดยตรง¹

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) เป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและเสียชีวิตทั่วโลก โดยมีลักษณะเด่นคืออาการทางระบบทางเดินหายใจเรื้อรังและการจำกัดการไหลเวียนของอากาศ ซึ่งไม่สามารถกลับคืนได้อย่างสมบูรณ์ หลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) ซึ่งเป็นฟีโนไทป์หนึ่งของโรคนี้ ถูกนิยามว่าเป็นภาวะที่มีอาการไอและมีเสมหะเรื้อรังติดต่อกันต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือนต่อปี ติดต่อกันเป็นเวลา 2 ปีขึ้นไป โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่ชัดเจน¹ กลไกทางพยาธิสภาพสำคัญ ได้แก่ การเพิ่มจำนวนของ goblet cell การขยายขนาดของต่อมเมือก การอักเสบเรื้อรัง และการทำงานผิดปกติของขนกวัด (ciliary dysfunction) ซึ่งทั้งหมดนี้ส่งผลให้เกิดการตีบแคบและเกิดภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจ รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อการกำเริบของโรค¹

สาเหตุหลักของหลอดลมอักเสบเรื้อรังในผู้ใหญ่คือการสัมผัสกับสารระคายเคืองเป็นเวลานาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสูบบุหรี่¹ อย่างไรก็ตาม การได้รับมลภาวะทางอากาศ ฝุ่น สารเคมี หรือการติดเชื้อในทางเดินหายใจซ้ำๆ ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญเช่นกัน¹ ผู้ป่วยมักมีอาการไอมีเสมหะเรื้อรัง หายใจลำบาก หายใจมีเสียงหวีด และอ่อนเพลีย²

การรักษามาตรฐานสำหรับหลอดลมอักเสบเรื้อรังและ COPD ในปัจจุบัน ได้แก่ การเลิกบุหรี่ การใช้ยาขยายหลอดลม ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด การบำบัดด้วยออกซิเจน และยาปฏิชีวนะเมื่อมีการติดเชื้อ² แม้ว่าการรักษาเหล่านี้จะช่วยจัดการอาการและป้องกันไม่ให้อาการรุนแรงขึ้นได้ แต่หลอดลมอักเสบเรื้อรังมักเป็นภาวะที่ไม่หายขาดและอาจมีอาการรุนแรงขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป² ยาพ่นและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีผลการรักษาจำกัดต่อการรักษาอาการไอและเสมหะเรื้อรังซึ่งเป็นอาการหลักที่รบกวนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย³ การที่อาการยังคงอยู่แม้จะได้รับการรักษาด้วยยาอย่างเต็มที่แล้วแสดงให้เห็นถึงความไม่เพียงพอต่อการรักษาที่ได้ผลดีต่อโรคอย่างมีนัยสำคัญ ความต้องการผลการรักษาที่ได้ผลบรรเทาอาการของผู้ป่วยให้ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญนี้เป็นแรงผลักดันหลักในการพัฒนาการรักษาด้วยการส่งกลองแบบใหม่ ที่มุ่งเป้าการรักษาไปที่กลไกทางพยาธิวิทยาที่ก่อให้เกิดอาการหลอดลมอักเสบเรื้อรังโดยตรง⁴

ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรังมีอัตราการเสียชีวิตในการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตยังสูงขึ้น แม้ว่าการรักษาด้วยยา เช่น ยาขยายหลอดลมและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์แบบสูดจะช่วยบรรเทาอาการได้บางส่วน แต่ก็ยังไม่สามารถแก้ไขความผิดปกติของเยื่อทางเดินหายใจได้ ในช่วงทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาหัตถการผ่านกล้องหลอดลมหลากหลายรูปแบบที่มุ่งเป้าไปที่การปรับโครงสร้างของเยื่อผิวและการลดการผลิตเมือก⁵

การส่องกล้องหลอดลมเป็นหัตถการทางการแพทย์ที่ช่วยให้แพทย์สามารถตรวจดูทางเดินหายใจและปอดได้โดยตรง โดยใช้ท่อกล้องส่องตรวจหลอดลมชนิดไฟเบอร์ออปติก (flexible fiberoptic bronchoscope) สอดผ่านจมูกหรือปาก ลงไปในลำคอและหลอดลม⁶ ในด้านการวินิจฉัยการส่องกล้องหลอดลมมักใช้เพื่อหาสาเหตุของปัญหาปอด เช่น อาการไอเรื้อรัง หรือความผิดปกติที่พบจากการเอกซเรย์ทรวงอก นอกจากนี้ยังสามารถใช้เพื่อเก็บตัวอย่างเมือกหรือเนื้อเยื่อเพื่อการตรวจวินิจฉัย⁶ นอกเหนือจากการวินิจฉัยแล้ว การส่องกล้องหลอดลมยังมีบทบาทในการรักษา (interventional bronchoscopy) โดยสามารถใช้เพื่อควบคุมเลือดออก ขจัดสิ่งแปลกปลอมหรือสิ่งอุดตัน หรือทำการรักษาปัญหาปอดอื่นๆ เช่น การใส่ขดลวด (stent) เพื่อเปิดทางเดินหายใจ⁷ การพัฒนาการส่องกล้องหลอดลมจากเครื่องมือวินิจฉัยไปสู่การรักษาเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งต่อการพัฒนาการรักษาขั้นสูงที่กำลังกล่าวถึง ความสามารถในการทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมนี้ช่วยให้สามารถใส่อุปกรณ์ผ่านกล้องส่องตรวจหลอดลมเพื่อทำหัตถการต่างๆ ในทางเดินหายใจได้โดยตรง ซึ่งเป็นทางเลือกที่รุนแรงและใช้เวลาเตรียมตัวทำหัตถการและพักฟื้นน้อยกว่าการผ่าตัดเพื่อการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรัง

บทความนี้จะเจาะลึกถึงนวัตกรรมการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยการส่องกล้องที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาและพัฒนา ได้แก่ การใช้ไนโตรเจนเหลวแช่แข็งพ่นหลอดลม (nitrogen cryospray), การใช้คลื่นไฟฟ้าความถี่สูงเฉพาะทางซึ่งให้พลังงานแบบไม่ใช้ความร้อนจี้หลอดลม (bronchial

rheoplasty), การใช้บอลลูนคาลาโคกะเพื่อขูดลอกและเปิดขยายหลอดลม (Karakoca resector balloon) และการจี้หลอดลมด้วยคลื่นวิทยุความร้อนเพื่อลดการทำงานของเส้นประสาทปอด (targeted lung denervation)⁷

พยาธิสรีรวิทยาของหลอดลมอักเสบเรื้อรังและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

พยาธิสรีรวิทยาของหลอดลมอักเสบเรื้อรังเกี่ยวข้องกับอาการอักเสบในทางเดินหายใจ ซึ่งกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้ทางเดินหายใจบวมและมีการผลิตเมือกมากเกินไป² สาเหตุหลักคือการผลิตเมือกมากเกินไปและการหลั่งเมือกโดยเซลล์สร้างเมือก (goblet cells)² การเพิ่มจำนวนและขนาดของเซลล์สร้างเมือก (goblet cells) และต่อมเมือกในทางเดินหายใจ ร่วมกับการขับเมือกออกบกพร่อง ทำให้เกิดการสะสมของเมือก ซึ่งเป็นแหล่งเพาะเชื้อโรคและแบคทีเรียที่เป็นอันตราย¹ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังส่งผลกระทบต่อทั้งทางเดินหายใจและเนื้อเยื่อปอด ทำให้เกิดการจำกัดการไหลเวียนของอากาศและอาการทางเดินหายใจเรื้อรัง² การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้รวมถึงการเพิ่มปริมาตรของเนื้อเยื่อในผนังทางเดินหายใจขนาดเล็ก การเพิ่มจำนวนของเยื่อผิว การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อผิว (squamous metaplasia) และการเพิ่มจำนวนของเซลล์สร้างเมือก⁸ การสะสมของเมือกในช่องทางเดินหายใจขนาดเล็กระหว่าง 3-8 มม. ยิ่งทำให้การจำกัดการไหลเวียนของอากาศลดลง⁸ นอกจากนี้เมือกที่มากเกินไปยังเปลี่ยนแปลงแรงตึงผิวของทางเดินหายใจ ทำให้ทางเดินหายใจมีแนวโน้มที่จะยุบตัวเมื่อหายใจออก¹ การกำจัดเมือกที่ไม่เพียงพอจะนำไปสู่การติดเชื้อและการอักเสบของทางเดินหายใจ¹ ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือหลอดลมอักเสบเรื้อรัง สภาวะในทางเดินหายใจจะเพิ่มการส่งเสริมให้เกิดการตายของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลและการปล่อยสารภายในเซลล์ ส่งผลให้ระดับของเอนไซม์อีลาสเตส (neutrophil elastase) และ สารออกซิเดชันที่ทำปฏิกิริยาในเสมหะสูงขึ้น¹

ผลกระทบทางคลินิก

หลอดลมอักเสบเรื้อรังเป็นภาวะที่พบได้บ่อยแต่มีความหลากหลายในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง⁴ ผลกระทบทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ การลดลงอย่างรวดเร็วของการทำงานของปอด ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิดภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจในผู้สูบบุหรี่ แนวโน้มเพิ่มโอกาสการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่าง ความถี่ของการกำเริบของโรคที่สูงขึ้น อัตราการเสียชีวิตโดยรวมที่เพิ่มขึ้น และการหลีกเลี่ยงสถานการณ์ทางสังคมและการละทิ้งกิจกรรมซึ่งนำไปสู่การลดลงของความเป็นอยู่ที่ดีโดยรวมและคุณภาพชีวิตที่ลดลง⁴ เป้าหมายหลักของการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังควรมุ่งเป้าไปที่กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน ได้แก่ ลดการผลิตเมือกที่มากเกินไป ลดการหลั่งเมือกมากเกินไปโดยการควบคุมการอักเสบ เพิ่มความสามารถในการกำจัดเมือกและเสมหะในหลอดลม โดยเพิ่มการขนส่งของขนเซลล์ ลดความหนืดของเมือก และเพิ่มแรงเฉือนเพื่อช่วยในการหลุดลอกของเมือก และ ปรับอาการไอให้ถูกวิธี⁴

อุบัติการณ์ของหลอดลมอักเสบเรื้อรัง

1. ความชุกทั่วโลก

โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังพบได้บ่อยทั่วโลก โดยเฉพาะในประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลาง อัตราความชุกโดยรวมในประชากรทั่วไปอยู่ที่ประมาณร้อยละ 3-7 แต่ในกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้สูบบุหรี่หรือผู้สูงอายุ อาจสูงถึงร้อยละ 15-20⁴

2. ความชุกในประเทศสหรัฐอเมริกา

ในผู้ใหญ่อายุ 18 ปีขึ้นไป ความชุกอยู่ที่ประมาณร้อยละ 5-6 พบบ่อยขึ้นในกลุ่มผู้สูบบุหรี่ (อัตราความชุกประมาณร้อยละ 14) ผู้สูงอายุ > 65 ปี และ ผู้ทำงานในสภาพแวดล้อมที่มีฝุ่น คาร์บอน หรือสารเคมี⁴

3. ความชุกในประเทศไทย

ยังมีข้อมูลการศึกษาทั่วประเทศที่เฉพาะเจาะจงต่อโรคนี้ไม่มาก จากการศึกษาขนาดใหญ่ (BREATHE study, 2012)⁹ พบว่า ในผู้ใหญ่อายุ 40 ปีขึ้นไป มีอาการเข้าข่ายโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังอยู่ที่ประมาณร้อยละ 5-8 กลุ่มที่

พบอัตราสูง ได้แก่ ผู้ที่อาศัยในชนบท ผู้สูบบุหรี่หรือเคยสูบ และ ผู้ที่สัมผัสควันจากการทำอาหารโดยใช้ฟืน/ถ่าน (biomass) โดยสรุปความชุกของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังในกลุ่มประชากรทั่วไปอยู่ที่ประมาณร้อยละ 3-7, ในผู้ที่สูบบุหรี่ และ ผู้สัมผัสควันจากฟืน/ถ่านร้อยละ 10-15 และ ในผู้ป่วย COPD (แบบหลอดลมอักเสบเรื้อรัง) สูงถึงร้อยละ 50⁹

นวัตกรรมการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยการส่องกล้องหลอดลม

การศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับการใช้เทคนิคการรักษาโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ด้วยวิธีการทำหัตถการแบบใหม่ผ่านการส่องกล้อง แบ่งหัตถการออกเป็น 4 หัตถการ⁴ ดังแสดงตามตารางที่ 2

Nitrogen cryospray (metered cryospray - MCS)

เป็นการรักษาโดยใช้ระบบ RejuvenAir System ในการพ่น ไนโตรเจนเหลวอุณหภูมิ -196°C อย่างแม่นยำไปยังเยื่อบุหลอดลมผ่านกล้องส่องหลอดลม มีหลักการออกฤทธิ์ทำลายเซลล์เยื่อบุหลอดลมที่ผิดปกติ เช่น goblet cell hyperplasia ซึ่งเป็นสาเหตุของการสร้างเมือกมากเกินไป กระตุ้นการซ่อมแซมแบบฟื้นฟู (regenerative healing) โดยส่งเสริมการสร้างเยื่อบุหลอดลมชนิดมีขนกวัด (ciliated epithelium) ที่ปกติกลับคืนมา ช่วยลดการอักเสบเรื้อรัง และบรรเทาการตีบแคบของหลอดลม ที่สัมพันธ์กับภาวะอักเสบ โดยมีวัตถุประสงค์หลักของการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ ไอเรื้อรัง ฟืนฟูสมดุผลการหลั่งและขับเมือกในทางเดินหายใจ และส่งผลต่อการปรับเปลี่ยนพยาธิสภาพของโรคในเชิงบวกอย่างยั่งยืน⁴⁻⁵

ผลต่อการปรับโครงสร้างเนื้อเยื่อ (tissue remodeling effects)

- ส่งเสริมการฟื้นฟูโครงสร้างของเนื้อปอด
- กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ

ตารางที่ 1. อุบัติการณ์ของหลอดลมอักเสบเรื้อรังและ/หรืออาการทางเดินหายใจในหลายการศึกษาจากทั่วโลก²

การศึกษา	ประชากร	จำนวน	ผลการศึกษาอาการแสดง
Lange et al, 1989 ¹⁰	ประชากรทั่วไป (เดนมาร์ก)	12,698	มีการหลั่งสารคัดหลั่งทางหลอดลม (bronchial hypersecretion) 10.1%
Sobardillo et al, 1999 ¹¹	ประชากรทั่วไป (สเปน) อายุ 40–69 ปี	4,035	ไอ 13.5%, ขับเสมหะ: 10.7%, หลอดลมอักเสบเรื้อรัง: 4.8%
Pallasaho et al, 1999 ¹²	ประชากรทั่วไป กลุ่มตัวอย่างแบบสุ่ม (ฟินแลนด์) อายุ 20–69 ปี	8,000	ไอมีเสมหะ 27%
Von Hertzen et al, 2000 ¹³	ประชากรทั่วไป กลุ่มตัวอย่างแบบสุ่ม (ฟินแลนด์) อายุ >30 ปี	7,217	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง/ถุงลมโป่งพอง: 22% ในผู้ชาย และ 7% ในผู้หญิง
Cerveri et al, 2001 ¹⁴	ประชากรทั่วไป (ยุโรป) อายุ 20–44 ปี	17,966	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง 2.6% (อยู่ในช่วง 0.7–9.7% ในแต่ละประเทศ)
Janson et al, 2001 ¹⁵	ประชากรทั่วไป (นานาชาติ) อายุ 20–48 ปี	18,277	ไอมีเสมหะ 10.2%
Huchon et al, 2002 ¹⁶	ประชากรทั่วไป (ฝรั่งเศส)	14,076	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง 4.1%, ไอเรื้อรัง และ/หรือเสมหะ 11.7%
Lundback et al, 2003 ¹⁷	ประชากรทั่วไป (สวีเดน) จากกลุ่ม OLIN Study	5,892	ไอมีเสมหะเรื้อรัง 60% ในกลุ่มผู้ป่วย COPD
Miravittles et al, 2006 ¹⁸	ประชากรทั่วไป (สเปน) อายุ >40 ปี	6,758	ไอ 5% และมีเสมหะ 4% ในผู้ไม่เคยสูบบุหรี่, ไอและมีเสมหะ 11% ในผู้สูบบุหรี่หรือเคยสูบบุหรี่
Pelkonen et al, 2006 ¹⁹	กลุ่มประชากรผู้ชาย (ฟินแลนด์) อายุ 40–59 ปี	1,711	ไอมีเสมหะเรื้อรัง 42% ในผู้สูบบุหรี่, 26% ในผู้เคยสูบบุหรี่ และ 22% ในผู้ไม่เคยสูบบุหรี่
De Marco et al, 2007 ²⁰	ประชากรทั่วไปที่มีการทำงานของปอดปกติ (นานาชาติ) อายุ 20–44 ปี	5,002	ไอเรื้อรังและมีเสมหะ: 9.2%
Miravittles et al, 2009 ²¹	ประชากรทั่วไป (สเปน) อายุ 40–80 ปี	4,274	ไอเรื้อรัง 3.4% เสมหะเรื้อรัง 11.7%
Harmsen et al, 2010 ²²	ประชากรทั่วไป (เดนมาร์ก) อายุ 12–41 ปี	21,130	ความชุกสะสมของการหลั่งเสมหะเรื้อรังในระยะเวลา 10 ปี 10.7% ในผู้หญิง และ 8.7% ในผู้ชาย
Martinez et al, 2014 ²³	กลุ่มตัวอย่าง คนที่เคยสูบบุหรี่แต่ไม่มีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจ (สหรัฐอเมริกา)	4,880	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง 34.6%
Vestbo et al, 2014 ²⁴ (ECLIPSE)	กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย COPD GOLD II-IV	2,161	หลอดลมอักเสบเรื้อรัง 34.6%

ตารางที่ 2. แสดงการรวบรวมการสืบค้นวรรณกรรมต่างๆ ที่อ้างอิงเกี่ยวกับเทคนิคการรักษาโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ด้วยวิธีการทำหัตถการแบบใหม่ผ่านการส่องกล้องในแต่ละประเภท⁴

เทคนิคการรักษา	กลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (n)	ผู้นำเสนอ / ปี
RejuvenAir System metered cryospray	สัตว์ทดลอง (หมู)	6	Au, 2012 ²⁵
	ผู้ป่วยที่เตรียมผ่าตัดปอดทั้งกลีบ (lobectomy) ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรัง	21	Krimsky, 2010 ²⁶
	ผู้ป่วยที่เตรียมผ่าตัดปอด (lobectomy/ pneumonectomy) ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหลอดลมอักเสบเรื้อรัง	16	Slebos, 2017 ²⁷
	ผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง	35	Garner, 2020 ⁵
RheOx bronchial rheoplasty	ผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง	30	Valipour, 2020 ⁷
Karakoca balloon desobstruction	ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)	10	Karacoka, 2015 ²⁸
	ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)	188	Karacoka, 2018 ²⁹
Targeted lung denervation	สัตว์ทดลอง (แกะและสุนัข)	11/2	Hummel, 2019 ³⁰
	สัตว์ทดลอง (แกะ)	19	Mayse, 2020 ³¹
	ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)	22	Slebos, 2015 ³² Kistemaker, 2015 ³³
	ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)	15	Valipour, 2018 ³⁵
		46	Valipour, 2019 ³⁶
		82	Slebos, 2019 ³⁷

- เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของขนกวัด (cilia)
- เสริมความแข็งแรงของโครงสร้างจุดเชื่อมต่อระหว่างเซลล์บริเวณยอดเซลล์ (apical junctional complex)
- ลดกระบวนการอักเสบในทางเดินหายใจ
- ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงจากเซลล์เยื่อบุผิวเป็นเซลล์มีเซนไคม์ (Epithelial to Mesenchymal Transition: EMT)

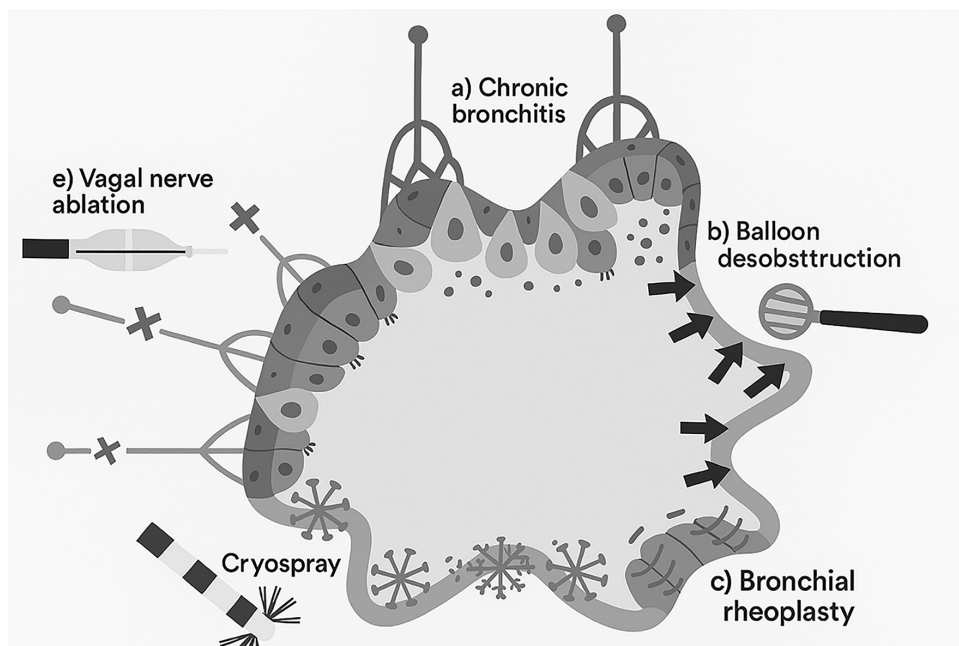
การสนับสนุนการฟื้นฟูโครงสร้างทางเดินหายใจ (Airway Remodeling)

มีการเปลี่ยนแปลงของชนิดและปริมาณของเซลล์ภายในทางเดินหายใจที่มีผลสอดคล้องกับคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นของผู้ป่วย

อุปกรณ์

ระบบ RejuvenAir ประกอบด้วยคอนโซลที่เก็บไนโตรเจนเหลว และสายสวนแบบใช้แล้วทิ้งที่มีหัวฟันแบบรัศมี ซึ่งสอดผ่านช่องทำงานของกล้องส่องหลอดลมแบบยืดหยุ่น⁵ ระบบนี้ออกแบบมาเพื่อทำลายเยื่อบุผิวที่ผิดปกติและเซลล์สร้างเมือก (goblet cells) ที่ผลิตเมือกมากเกินไปโดยมีความลึก 0.1-0.5 มม. และความกว้างของรอยฟันสูงสุด 10 มม.⁵

อุปกรณ์ดังกล่าวได้รับการออกแบบให้ใช้ผ่านกล้องส่องหลอดลม สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง โดยทำการส่งไนโตรเจนเหลว (liquid nitrogen: LN₂) ในรูปแบบของละอองเย็นที่ควบคุมปริมาณได้ (metered cryospray, MCS) ระบบ MCS จะถูกควบคุมด้วย



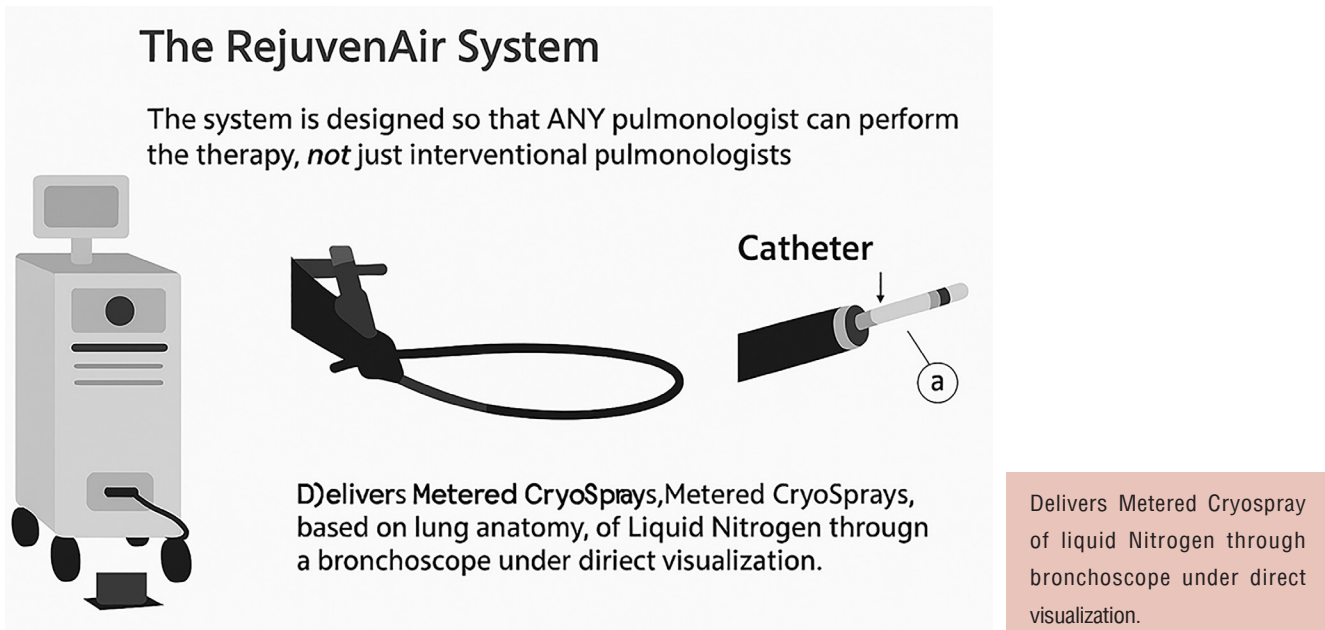
รูปที่ 1. แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของหัตถการผ่านกล้องหลอดลมในการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรัง

(ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

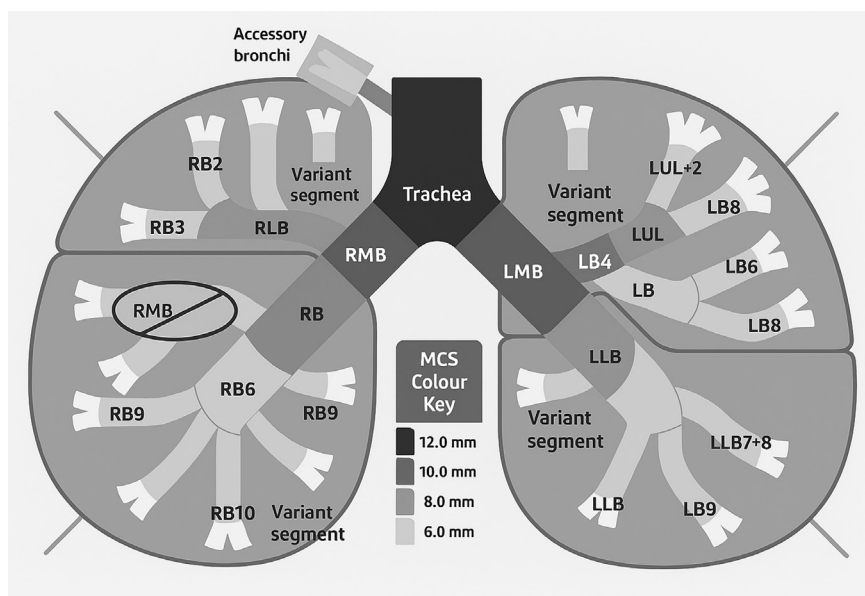
- ในผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) เยื่อบุหลอดลมมีจำนวนเซลล์สร้างเมือก (goblet cell) ที่เพิ่มขึ้นผิดปกติ ส่งผลให้มีการสร้างเมือก (mucus) มากเกินไป
- Karakoca resector balloon เป็นบอลลูนยางลาเทกซ์ที่มีโครงตาข่ายทำจากเส้นใยโพลีเอทิลีน เมื่อใส่เข้าไปในหลอดลม จะมีการเป่าขยายและยุบซ้ำๆ แรงที่กระทำกับเยื่อบุหลอดลมจะทำให้ เซลล์กอบเลตที่เพิ่มขึ้นผิดปกติถูกทำลาย
- RheOx bronchial rheoplasty ใช้สายสวนที่ส่งพลังงานไฟฟ้าความถี่สูงเป็นช่วงสั้นๆ ไปยังเยื่อบุหลอดลมและชั้นใต้เยื่อบุเพื่อทำลายเซลล์กอบเลตและต่อมผลิตเมือกโดยมีเป้าหมายให้เซลล์ที่ถูกทำลายถูกแทนที่ด้วยเนื้อเยื่อสุขภาพดี
- RejuvenAir System (metered cryospray) เป็นสายสวนที่ปล่อยไนโตรเจนเหลวที่อุณหภูมิ -196°C ไปยังเยื่อบุทางเดินหายใจ ทำลายเซลล์สร้างเมือก และกระตุ้นการซ่อมแซมแบบไม่เกิดแผลเป็น (nonscarring healing) ส่งผลให้เกิดการสร้างเนื้อเยื่อใหม่ที่ดีขึ้น
- Nuvaira dual-cooled balloon catheter (targeted lung denervation) ใช้พลังงานคลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency) เพื่อทำลายกิ่งของเส้นประสาทเวกัสที่อยู่ใกล้หลอดลม ส่งผลให้การส่งสัญญาณประสาทพาราซิมพาเทติกลดลง ซึ่งนำไปสู่การลดลงของระดับอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) ทำให้กล้ามเนื้อหลอดลมหดตัวน้อยลง และ การสร้างเมือกลดลง

thermocouple ที่ติดตั้งบริเวณสายสวนส่งยา ซึ่งทำหน้าที่รายงานข้อมูลปริมาณ ไนโตรเจนเหลว (LN_2) ที่ปล่อยออกมาแบบตรงตามระยะเวลาปัจจุบัน โดยหลอดลมแต่ละตำแหน่งจะได้รับ LN_2 ในปริมาณมาตรฐานที่ปรับตามขนาดของทางเดินหายใจ โดยให้เกิดบริเวณที่ถูกทำลายด้วยความเย็น (cryoablation) มีลักษณะเป็นวงกลมขนาด 10 มม. และมีความลึกในการแช่แข็งอยู่ระหว่าง 0.1-0.5 มม.⁵

กระบวนการฟลวอเออร์เร้นนี้ดำเนินการทั้งหมด 3 ครั้ง โดยเว้นระยะห่างกันประมาณ 45 วันต่อครั้ง ได้แก่ ปอดกลีบล่างขวา ปอดกลีบล่างซ้าย และ ปอดกลีบบน ทั้งสองข้างและหลอดลมใหญ่ ตามลำดับ ซึ่งการรักษาดังกล่าวดำเนินการภายใต้การดมยาสลบ โดยใช้เวลาในการทำหัตถการเฉลี่ยประมาณ 30 นาที⁵



รูปที่ 2. แสดงส่วนประกอบของ The RejuvenAir System (CSA Medical, Inc., Lexington, MA) ประกอบด้วย เครื่องควบคุมหลัก (console) สำหรับเก็บและควบคุมการจ่ายไนโตรเจนเหลว สายสวนแบบใช้แล้วทิ้ง ที่มีหัวพ่นแบบรัศมี (radial spray head) ซึ่งสอดผ่านช่องทำงานของกล้องส่องหลอดลมชนิด flexible bronchoscope (ดัดแปลงมาจากภาพจากเว็บไซต์ <http://www.rejuvenair.com>)



รูปที่ 3. แสดงตำแหน่งเป้าหมายของการรักษาหลอดลมใหญ่ (main bronchi) และ หลอดลมแขนง (segmental bronchi)

ครั้งที่ 1: ปอดกลีบล่างขวา และหลอดลมข้างขวา

ครั้งที่ 2: ปอดกลีบล่างซ้าย และหลอดลมข้างซ้าย

ครั้งที่ 3: หลอดลมใหญ่ และปอดกลีบบนทั้งสองข้าง

(ดัดแปลงรูปภาพจากภาพจากเว็บไซต์ <http://www.rejuvenair.com>)

ผลการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาเบื้องต้นแสดงให้เห็นว่าการพ่นในโตรเจนเหลวละอองเป็นแบบควบคุมปริมาณได้ มีความปลอดภัยและเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้สำหรับผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรัง⁵ ในการศึกษาไปข้างหน้าขาเดียว (prospective, single-arm) แบบไม่ปกปิดผล (open-label) โดยกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 35 ราย (ชาย 19 ราย หญิง 16 ราย) อายุระหว่าง 47-76 ปี โดยมีค่า FEV₁ อยู่ในช่วงร้อยละ 30-80 ของค่าที่คาดการณ์ไว้ โดยมีการจำแนกตามระดับความรุนแรงของโรค (GOLD Classification) GOLD ระดับ I 8.5% GOLD ระดับ II 28.5% และ GOLD ระดับ III 63% โดยมีระยะเวลาติดตามที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือน นำมาทำหัตถการการรักษาด้วยการพ่นในโตรเจนเหลว โดยมีเป้าหมายที่โครงสร้างหลอดลมในปอดและหลอดลมใหญ่ (tracheobronchial tree) ระยะเวลาต่อครั้งในการรักษาเฉลี่ย 34.3 ± 12.1 นาทีต่อครั้ง ช่วงเวลาระหว่างการรักษาแต่ละครั้งห่างกันทุก 4-6 สัปดาห์ และจำนวนปริมาณเฉลี่ยของการพ่นละอองเป็นประมาณ 20.3 ± 6.0 ครั้งต่อผู้ป่วย⁵

ผลลัพธ์หลัก (primary outcomes) ศึกษาความสำเร็จของการรักษา ความปลอดภัย และประสิทธิผลของการรักษา

- ประสิทธิภาพของการรักษาจากการเปลี่ยนแปลงของค่าการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจ ที่ 3 เดือน ได้แก่ SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) ลดลง 6.4 คะแนน ($p = 0.01$) และ CAT (COPD Assessment Test) ลดลง 3.8 คะแนน ($p < 0.01$) และ LCQ (Leicester Cough Questionnaire) เพิ่มขึ้น 21.6 คะแนน ($p < 0.01$)

- ความปลอดภัย (safety) พบอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (serious adverse events) จำนวน 14 เหตุการณ์ในผู้ป่วย 11 ราย (ร้อยละ 31.4) ภายใน 12 เดือน ในจำนวนนี้ 9 เหตุการณ์เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ การกำเริบของ COPD จำนวน 6 ราย ปอดอักเสบ (pneumonia) จำนวน 2 ราย และพบว่าผู้ป่วยร่วมวิจัยมี

อาการไอเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามทุกเหตุการณ์หายเป็นปกติโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนถาวร และไม่มีเหตุการณ์ใดเกี่ยวข้องกับตัวอุปกรณ์หรือขั้นตอนการรักษา

ผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ติดตามดูผลการเปลี่ยนแปลงต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจในระยะยาวตลอดช่วงการติดตาม 12 เดือน

- ค่า CAT ลดลงคงอยู่ถึงเดือนที่ 6 (ลดลง 3.4 คะแนน, $p = 0.01$)

- SGRQ และ LCQ ลดลงคงที่อยู่ถึงเดือนที่ 9 โดย SGRQ ลดลง 6.9 คะแนน ($p = 0.03$)

โดยสรุปใช้ตัวชี้วัดผลลัพธ์หลัก คือการเปลี่ยนแปลงคะแนนรวมของ SGRQ (Δ SGRQ Total) จุดประเมินประสิทธิผลหลักของการรักษา คือ การเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวมในแบบประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจ St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) จากค่าพื้นฐาน (baseline) ไปจนถึงเดือนที่ 3 หลังการรักษาผู้ป่วย 35 ราย พบว่า 34 ราย (ร้อยละ 97.1) ทำการรักษาครบทั้งสามครั้ง และไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับหัตถการ³ ในด้านประสิทธิภาพ มีการปรับปรุงคุณภาพชีวิตและอาการไออย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหลังจาก 3 เดือน ซึ่งวัดโดยแบบประเมิน SGRQ, CAT และ LCQ⁵ ผลลัพธ์เหล่านี้คงอยู่ถึง 9 เดือน อย่างไรก็ตามที่ 12 เดือนหลังการรักษาไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิกเพิ่มเติม⁴ ส่วนผลการศึกษาในด้านผลกระทบทางเนื้อเยื่อวิทยา ภาพจุลพยาธิวิทยาหลอดลม 14 วันหลังการพ่นละอองเป็นในโตรเจนแบบควบคุมปริมาณ (metered cryospray, MCS) แสดงให้เห็นถึงกระบวนการฟื้นฟูเนื้อเยื่ออย่างสมบูรณ์ (complete rejuvenated healing) ซึ่งมีลักษณะเด่นคือเยื่อบุทางเดินหายใจแบบ pseudostratified respiratory epithelium ที่เรียงตัวใหม่ พร้อมพบเซลล์ goblet กระจายเป็นบางส่วน มีการคงสภาพของชั้น submucosa และกระดูกอ่อน (cartilage) อย่างครบถ้วน ไม่พบภาวะอักเสบหรือพังผืด (fibrosis) แทรกซ้อนในเนื้อเยื่อ กล่าวได้ว่า MCS สามารถทำลายเยื่อบุผิวที่ผิดปกติด้วยเซลล์สร้างเมือกที่ผลิตเมือก

มากเกินไป ส่งเสริมการสร้างเยื่อหุ้มหลอดลมที่มีขนตามปกติขึ้นใหม่โดยไม่มีเซลล์สร้างเมือกมากเกินไป และลดการอักเสบเรื้อรังและการหดตัวของทางเดินหายใจที่เกี่ยวข้อง⁵

การศึกษาที่กำลังดำเนินการ

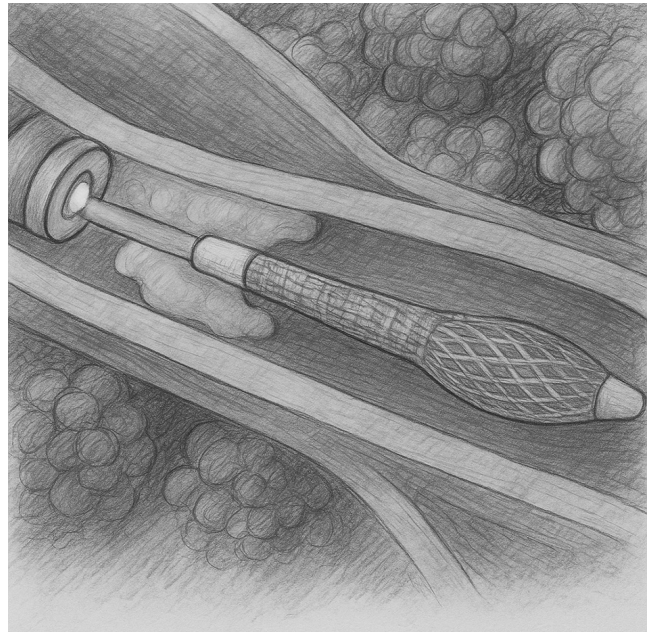
ปัจจุบันมีการทดลองทางคลินิกที่กำลังดำเนินการอยู่สองรายการ ได้แก่ การทดลองแบบสุ่มควบคุมหลอกโดย FDA (NCT 03893370) ซึ่งมีผู้เข้าร่วม 330 ราย โดยมีจุดสิ้นสุดหลักคือการลดอัตราการกำเริบของโรค และการทดลองแบบสุ่มควบคุมที่ตรวจสอบกลไก (NCT 03892694) ซึ่งมีผู้ป่วย 32 ราย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความหนาแน่นของเซลล์สร้างเมือก⁵

Bronchial rheoplasty (BR)

Bronchial rheoplasty (BR) เป็นนวัตกรรมการรักษาที่ใช้ระบบ RheOx (The RheOx® System Gala Therapeutics, San Carlos, CA, USA) คือการส่งกระแสไฟฟ้าความถี่สูงในช่วงเวลาสั้น (milliseconds) หลายครั้งติดต่อกันในรูปแบบที่ไม่ใช่ความร้อน (non-thermal pulsed electric fields - PEF) ไปยังเยื่อหุ้มและชั้นใต้เยื่อของทางเดินหายใจ⁵ พลังงานนี้มีเป้าหมายทำให้เซลล์สร้างเมือก (goblet cells) ตาย โดยรบกวนสมดุลของเซลล์และนำไปสู่กระบวนการต่างๆ เช่น การบวมของเซลล์แบบออสโมติกและการตายของเซลล์แบบอะพอโทซิส⁵ เนื่องจากกลไกการบาดเจ็บไม่ใช่ความร้อน องค์ประกอบที่ไม่ใช่เซลล์ของเยื่อหุ้ม เช่น โปรตีน stromal และโครงสร้างภายนอกเซลล์ จึงไม่ได้รับผลกระทบ ทำให้เกิดการตอบสนองของการสมานแผลที่ฟื้นฟูสภาพ⁵ เป้าหมายสูงสุดคือการลดจำนวนเซลล์ที่ผลิตเมือก ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการหลังเมือกมากเกินไปในหลอดลมอักเสบเรื้อรัง.⁴

อุปกรณ์

ระบบ RheOx® สำหรับรักษาอาการของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) ระบบนี้ประกอบด้วย⁷



รูปที่ 4. สาย Rheox สำหรับการทำ bronchial rheoplasty ได้ อุปกรณ์สายสวนผ่านกล้องส่องทางเดินหายใจเข้าไปในหลอดลมที่ต้องการจะทำการตัดการ (ดัดแปลงรูปภาพจากภาพจากเว็บไซต์ <https://galvanizetx.com>)

1. เครื่องกำเนิดคลื่นไฟฟ้าความถี่สูงเฉพาะทาง (proprietary electrosurgical generator) ซึ่งให้พลังงานแบบไม่ใช่ความร้อน (non-thermal) ด้วยช่วงคลื่นสั้นและความถี่สูง
2. สายสวนชนิดใช้ครั้งเดียว (single-use catheter)

รายละเอียดของหัตถการ

ดำเนินการรักษา 2 ครั้ง แยกกันครั้งละ 1 ข้างของปอด และทำการรักษา 1 ครั้งต่อข้างของปอด โดยเว้นระยะห่างระหว่างการรักษาแต่ละครั้งประมาณ 1 เดือน เป้าหมายของการรักษาคือใช้กระแสไฟฟ้าความถี่สูงในช่วงเวลาสั้นที่หลอดลมตั้งแต่รุ่นที่ 2 ถึงรุ่นที่ 7 (2nd to 7th generation airways) ดำเนินการทำการหัตถการผ่านการส่องกล้องทางหลอดลมภายใต้การดมยาสลบ โดยใช้กล้องส่องหลอดลมขนาดใหญ่ที่มีช่องทำงาน (working channel)

อย่างน้อย 2.8 มม. ในแต่ละตำแหน่งจะปล่อยพลังงานลงในเยื่อหลอดลมเป็นเวลาประมาณ 5 วินาที จากนั้นจะเก็บสายสวนและย้ายไปยังตำแหน่งถัดไปที่อยู่ติดกันเพื่อทำการรักษาซ้ำ แพทย์ทำการรักษาตั้งแต่หลอดลมระดับแขนงย่อย (subsegmental) จนถึงบริเวณหลอดลมใหญ่ (main bronchi) และบริเวณ main carina ครอบคลุมทุกแขนงและแขนงย่อย (segmental and subsegment bronchi) ที่สามารถเข้าถึงได้ เวลา รวมเฉลี่ยของหัตถการแต่ละครั้งประมาณ 30 นาที

การรักษานี้เป็นหัตถการผ่านกล้องส่องหลอดลมที่มี การรุกรานมีวัตถุประสงค์คือทำลายเฉพาะเซลล์เยื่อทางเดินหายใจที่ผลิตเมือกผิดปกติ โดยไม่ทำลายโครงสร้างพื้นฐานของเนื้อเยื่อ (extracellular matrix) ส่งเสริมให้เกิดกระบวนการฟื้นฟูของเซลล์เยื่อทางเดินหายใจที่ปกติ⁷

ผลการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาติดตามผลลัพธ์ 2 ปีของการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยหัตถการ bronchial rheoplasty ในสหรัฐอเมริกา⁶ รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบหลายศูนย์ (multicenter observational study) ในผู้ป่วย 21 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นหลอดลมอักเสบเรื้อรัง จาก 6 ศูนย์ในสหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยได้รับการรักษาปอดทั้ง 2 ข้าง (bilateral treatment) และติดตามผลเป็นระยะเวลา 2 ปี โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วม คือมีคะแนนไอและเสมหะสูงจากแบบสอบถาม CAT และค่า FEV₁ น้อยกว่าร้อยละ 80 ของค่าคาดหวัง โดยผลลัพธ์หลักของการศึกษา ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์รุนแรง (SAEs) ที่เกี่ยวข้องกับหัตถการหรืออุปกรณ์ตลอดระยะเวลา 24 เดือน และผลลัพธ์รองคือการประเมินประโยชน์ทางคลินิกโดยใช้คะแนนจาก COPD Assessment Test (CAT) และ St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) โดยประเมินที่ช่วงเวลาก่อนรักษา และที่ 3, 6, 12 และ 24 เดือน หลังการรักษาครั้งที่สอง ยืนยันผลลัพธ์แสดงให้เห็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในคะแนน CAT (ลดลง 9.0 คะแนน ที่ 12 เดือน และ 5.6 คะแนน ที่ 24 เดือน) และ SGRQ (ลดลง 16.6 คะแนน ที่ 12 เดือน และ 11.8 คะแนนที่

24 เดือน) ซึ่งบ่งชี้ถึงการปรับปรุงคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ⁶ นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของการกำเริบของ COPD ระดับปานกลางร้อยละ 34 และระดับรุนแรงร้อยละ 64 เมื่อเทียบกับปีก่อนการรักษา² ผลการศึกษาในด้านความปลอดภัย ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับอุปกรณ์ แต่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัตถการ 4 ราย งานภายใน 6 เดือน ซึ่งทั้งหมดหายเป็นปกติโดยไม่มีผลข้างเคียง⁴ ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับหัตถการหรืออุปกรณ์เพิ่มเติมระหว่าง 6 ถึง 12 เดือน² ผลการรักษาในด้านการกลับเป็นซ้ำและการพิจารณาการรักษาซ้ำ พบว่ามีรายงานผู้ป่วยหนึ่งรายที่มีอาการกลับมาเป็นซ้ำประมาณ 14 เดือน หลังการรักษาครั้งแรก และได้รับการรักษาซ้ำอย่างปลอดภัย และได้ผลดี โดยอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญอีกครั้ง⁶ ในด้านผลกระทบทางเนื้อเยื่อวิทยา มีการลดลงร้อยละ 39 ในคะแนนเฉลี่ยของเซลล์สร้างเมือก hyperplasia ที่ 3 เดือน หลังการรักษา⁴

สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า การศึกษาผลของการรักษาที่ระยะเวลา 12 เดือนของการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยวิธี bronchial rheoplasty ซึ่งเป็นการทดลองทางคลินิกแบบหลายศูนย์⁷ วิธีการศึกษาแบบการศึกษาเชิงคลินิกแบบก้าวหน้าในหลายศูนย์ และเป็นแบบกลุ่มเดียว (prospective multi-centers, single-arm) ภายใต้ระเบียบวิธีที่เกือบเหมือนกัน โดยมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยในข้อกำหนดและรายละเอียดเฉพาะของแต่ละท้องถิ่น ในออสเตรเลีย, ซิลี และออสเตรเลีย รวมผู้ป่วย 30 คน ที่มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่า 10 pack-years และมีอาการของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังอย่างน้อย 3 เดือน ต่อปีเป็นเวลา 2 ปีติดต่อกัน โดยผู้เข้าร่วมชายร้อยละ 63 อายุเฉลี่ย 67 ปี ค่า FEV₁ เฉลี่ยร้อยละ 65 ของค่าคาดหวัง คะแนน CAT เฉลี่ย 25.6 คะแนน SGRQ เฉลี่ย 59.6 ผู้เข้าร่วมได้รับการทำ bronchial rheoplasty 2 ครั้ง ในปอดทั้ง 2 ข้างโดยแยกทำแต่ละข้างในสองหัตถการแยกกัน โดยมีจำนวนครั้งเฉลี่ยของการส่งพลังงานต่อข้างเท่ากับ 43 ± 21 ครั้ง ระหว่างทำหัตถการมีการเก็บชิ้นเนื้อหลอดลมก่อนและหลังการรักษา และติดตามผู้ป่วยนาน 12 เดือน

เพื่อศึกษาประเมิน เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (SAEs, AEs) การเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยา (goblet cell hyperplasia) และคะแนนประเมินคุณภาพชีวิต ได้แก่แบบสอบถาม CAT และ SGRQ จากการศึกษาทำให้ผลการศึกษาด้านความปลอดภัยพบว่าไม่มีผลข้างเคียงและอาการทางคลินิกที่รุนแรงที่เกี่ยวข้องกับอุปกรณ์ แต่พบว่ามี 4 เหตุการณ์ผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับหัตถการ เช่น ปอดอักเสบ และกำเริบของ COPD ซึ่งหายได้โดยไม่มีผลข้างเคียงถาวร และผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบบ่อย ได้แก่ ไอมีเลือดเล็กน้อย (ร้อยละ 47) เจ็บคอ (ร้อยละ 33) และพบการกำเริบของ COPD (ร้อยละ 30) ในด้านผลการรักษามีการศึกษาคะแนน goblet cell hyperplasia พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 39) และมีคะแนนคุณภาพชีวิตดีขึ้น CAT ลดลงเฉลี่ย 7-8 คะแนนที่ 6 และ 12 เดือน ($P = 0.0002$) และ SGRQ ลดลงเฉลี่ย 14-15 คะแนนที่ 6 และ 12 เดือน ($P = 0.0002$) โดยผู้เข้าร่วมร้อยละ 70-76 มีคะแนนดีขึ้นเกินเกณฑ์ คือมีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางคลินิก (clinically meaningful improvement)⁷

โดยสรุป bronchial rheoplasty มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการลดอาการของหลอดลมอักเสบเรื้อรัง โดยมีประโยชน์ทางคลินิกที่สังเกตได้ตลอด 12 เดือน⁶ มีความเป็นไปได้ในการนำมาใช้ทางคลินิก และช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในการลดอาการของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการมาก แม้มีค่าการตรวจสอบสมรรถภาพปอดอยู่ในเกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในรูปแบบ randomized controlled trial เพื่อยืนยันประสิทธิผล⁴

การศึกษาที่กำลังดำเนินการ

เพื่อสร้างหลักฐานเชิงประจักษ์ในระดับที่สูงขึ้น การศึกษา RheSolve (NCT04677465) ได้รับการออกแบบให้เป็นการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมหลอก และปกปิดสองฝ่าย แบบหลายศูนย์ (multi-centers randomized controlled trial, double-blinds) เพื่อ

ประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ bronchial rheoplasty ในการรักษาอาการของหลอดลมอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วย COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรง³⁸ การศึกษาดังเป้าหมายที่จะสุ่มผู้ป่วย 270 รายใน 40 ศูนย์ทั่วสหรัฐอเมริกา แคนาดา และยุโรป โดยมีจุดสิ้นสุดหลักคือการเปลี่ยนแปลงของคะแนน CAT ที่ 6 เดือน และอัตราการกำเริบของ COPD ระดับปานกลางและรุนแรง³⁸

Karakoca resector balloon

Karakoca resector balloon เป็นอุปกรณ์ที่ใช้ในการรักษาด้วยการส่องกล้อง โดยเป็นบอลลูนยาง (latex balloon) ที่หุ้มด้วยโครงสร้างตาข่าย (mesh structure) ซึ่งติดตั้งอยู่ที่ปลายท่อโพลีเอทิลีน⁴ เมื่อบอลลูนถูกสอดเข้าไปในหลอดลมที่ตีบแคบ จะมีการพองและยุบซ้ำๆ ทำให้เกิดแรงกดประมาณ 2.0-2.5 บาร์ต่อเยื่อหลอดลม⁴⁰ กลไกนี้จะทำให้เกิดการทำลายเชิงกลของเซลล์สร้างเมือกที่มีการขยายขนาดผิดปกติ (goblet cell hyperplasia) โดยการขูดหรือตัด (curettage/resection) ซึ่งช่วยลดความหนาของผนังทางเดินหายใจและเมือกที่สะสมอยู่ในช่องทางเดินหายใจ การทำหัตถการเพียงครั้งเดียวภายในการส่องกล้องหลอดลมที่ใช้เวลาประมาณ 60 นาที สามารถรักษาหลอดลมในระดับ segment ได้ถึง 100-300 ตำแหน่ง ภายในการรักษาเพียงครั้งเดียว⁴⁰⁻⁴¹

อุปกรณ์

บอลลูนยางที่หุ้มด้วยโครงสร้างตาข่ายประกอบด้วยท่อโพลีเอทิลีนแบบช่องเดียวความยาว 120 ซม. ที่มีบอลลูนยางติดอยู่ที่ปลายด้านไกล⁴⁰⁻⁴¹ ความยาวของลูกโป่ง 10, 15, 20 หรือ 40 มม. ขึ้นอยู่กับตำแหน่งและขนาดของรอยโรค สามารถปรับความยาวได้ระหว่าง 10 ถึง 50 มม. เส้นผ่านศูนย์กลางสูงสุดเมื่อพอง 10 ถึง 25 มม. เส้นผ่านศูนย์กลางขณะยุบตัว (deflated) 2.8 มม. เหมาะสำหรับการรักษาหลอดลมที่มีขนาดเล็กเพียง 3-8 มม. ในเส้นผ่านศูนย์กลาง บอลลูนนี้หุ้มด้วยโครงสร้างตาข่ายทกเหลี่ยมที่ทำจากเส้นใยโพลีเอทิลีนหนา 0.3 มม.⁴⁰⁻⁴¹

ผลการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาเบื้องต้นในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองเรื้อรัง (COPD) จำนวน 10 ราย ที่อยู่ในระยะที่ 4 ตามเกณฑ์ GOLD เข้าร่วมการศึกษา²⁸ ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเดิม ซึ่งรวมถึงยาขยายหลอดลมขนาดสูง (high-dose bronchodilators) ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ทั้งแบบรับประทานและพ่น (oral/inhaled corticosteroids) การให้ออกซิเจน (oxygen therapy) และการช่วยหายใจแรงดันบวกแบบไม่ใส่ท่อ (non-invasive mechanical ventilation) โดยในการศึกษามีการใช้ลูกโป่งในการเปิดทางเดินหายใจ (Karakoca balloon desobstruction) ในระดับหลอดลมส่วนแขนงและแขนงย่อยส่วน (segmental, subsegmental bronchi) ในผู้ป่วยทั้ง 10 ราย หลังการทำหัตถการจะทำการประเมินสมรรถภาพปอดและอาการทางคลินิก ณ 1 สัปดาห์ และ 1 เดือนหลังหัตถการ เพื่อเปรียบเทียบกับค่าก่อนการรักษา โดยการประเมินประกอบด้วยความสามารถในการออกกำลังกาย (Modified Borg Dyspnea scale) ระดับออกซิเจนในเลือด (SpO_2) การทดสอบสมรรถภาพปอด และการเก็บชิ้นเนื้อจากหลอดลมก่อนและหลังการรักษา⁹ หลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ยกเว้น 4 ราย) มีอาการของหลอดลมอักเสบเรื้อรังดีขึ้น²⁸ มีการปรับปรุงอย่างมีนัยสำคัญในค่าปริมาตรอากาศที่หายใจออกใน 1 วินาที (FEV_1), คะแนนความเหนื่อยหอบ (Modified Borg dyspnea scale) และ ค่าความอึดตัวของออกซิเจนในเลือด ภายใน 1 สัปดาห์หลังการรักษา ($P < 0.001$ สำหรับแต่ละค่า) และยังคงผลของการรักษาไว้ได้ตลอดเดือนแรกหลังการรักษา²⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าผลการตรวจชิ้นเนื้อหลอดลมหลังการรักษาแสดงให้เห็นว่าจำนวนเซลล์เมือกลดลง และอัตราส่วนเซลล์สร้างเมือกต่อเซลล์ขนกลับสู่ช่วงปกติที่ 1:4⁴ ในด้านความปลอดภัยการศึกษาเบื้องต้น 10 รายไม่พบภาวะแทรกซ้อนภายใน 1-3 เดือน⁴ จากผลการศึกษาชี้ให้เห็นข้อสันนิษฐานว่า การลดลงของ FEV_1 อาจสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ Goblet Cell Hyperplasia ซึ่งทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินหายใจส่วน segmental และ subsegmental ที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 3-8 มม.

ดังนั้นลูกโป่ง Karakoca จึงอาจเหมาะสมกับกลุ่ม phenotype ที่มีภาวะเมือกอุดตันในหลอดลมที่มีขนาด 3-8 มม.

สอดคล้องกับการศึกษาขนาดใหญ่ 188 ราย แสดงให้เห็นผลลัพธ์ที่น่าพอใจจากการทำหัตถการใช้ลูกโป่งในการเปิดทางเดินหายใจ (Karakoca Balloon Desobstruction)²⁹ เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง COPD ระยะที่ 3-4 จำนวน 188 ราย อายุเฉลี่ย 69.2 ปี จำแนกความรุนแรงตามเกณฑ์ GOLD อยู่ในระยะ III ถึง IV ผู้ป่วยทุกคนยังสูบบุหรี่อยู่ และร้อยละ 80 มีโรคร่วมเรื้อรังและทั้งหมดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางยาและการให้ออกซิเจนและเครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกแบบมาตรฐาน โดยมีการประเมินค่าการทำงานสมรรถภาพปอดและอาการของผู้เข้าร่วมทั้งก่อนและหลังหัตถการที่ 1 สัปดาห์ และ 1 เดือนหลังการรักษา ได้แก่ ปริมาตรลมหายใจออกที่วัดได้ในวินาทีแรก (FEV_1) ระดับออกซิเจนในเลือด และ คะแนนความรู้สึกเหนื่อยหอบจาก (modified Borg dyspnea scale) ผลการศึกษาพบว่าค่า FEV_1 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งในช่วง 1 สัปดาห์ และ 1 เดือนหลังการรักษา รวมถึงสมรรถภาพในการออกกำลังกายและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ²⁹ โดยภาพรวมผลการศึกษายืนยันว่าการขยายหลอดลมโดยใช้การขูดผิวเยื่อด้วยลูกโป่งเป็นวิธีที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ สำหรับผู้ป่วย COPD ระยะรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแบบเดิมและไม่พบภาวะแทรกซ้อนระหว่างการผ่าตัด และหลังการผ่าตัด⁴ นอกจากนี้ยังไม่พบว่าการกำเริบของโรคในระยะ 3 เดือนแรกหลังการทำหัตถการ⁴ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ prospective หรือ randomized controlled trial ที่มีระยะติดตามผลนานเกิน 1 เดือนได้รับการตีพิมพ์

การศึกษาที่กำลังดำเนินการ

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มควบคุมหรือการทดลองแบบมีแนวโน้มในระยะยาวที่กำลังดำเนินการหรือเผยแพร่สำหรับ Karakoca resector balloon⁴

Targeted lung denervation (TLD)

Targeted lung denervation คือหัตถการการใช้สายสวนแบบสองชั้นที่มีระบบหล่อเย็น (dual-cooled catheter) ร่วมกับการปล่อยพลังงานคลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency; RF) เพื่อยับยั้งการส่งสัญญาณของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ทั้งขาออก (efferent) และขาเข้า (afferent) โดยออกแบบให้มีผลกระทบต่อผิวเยื่อหลอดลมให้น้อยที่สุด เมื่อส่งกระแส RF ผ่านหลอดลมและเนื้อเยื่อรอบข้างเนื้อเยื่อเหล่านี้จะถูกให้ความร้อนและเกิดการทำลายเส้นประสาท (nerve ablation) ขณะเดียวกันระบบหล่อเย็นจะช่วยดึงความร้อนออกจากผิวหนังด้านในของหลอดลม ผลสุทธิคือการทำลายเฉพาะเนื้อเยื่อเป้าหมายในชั้นลึก โดยลดการเกิดความร้อนและความเสียหายต่อเยื่อภายในหลอดลมให้เหลือน้อยที่สุด² หลังการทำหัตถการเส้นประสาทเป้าหมายจะเกิดการตัดขาดระหว่างส่วนปลายกับส่วนต้น เนื่องจากการบาดเจ็บจากความร้อน เส้นประสาทส่วนปลายเหล่านี้จะเข้าสู่กระบวนการที่เรียกว่า Wallerian degeneration ซึ่งทำให้เส้นประสาทถูกทำลายไปจนถึงปลายสุดของระบบประสาทส่วนปลายส่งผลให้เกิด การหยุดปล่อยสารอะเซทิลโคลีนอย่างต่อเนื่อง⁴

Targeted lung denervation (TLD) จึงใช้เป็นวิธีการรักษา เพื่อให้เส้นประสาทพาราซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงปอดหยุดทำงาน³⁰ ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) เส้นประสาทเหล่านี้มักทำงานมากเกินไป ซึ่งนำไปสู่การหดตัวของหลอดลม การผลิตเมือกมากเกินไป และภาวะหลอดลมไวเกิน³¹ การทำลายเส้นประสาทที่ทำงานมากเกินไปเหล่านี้มีเป้าหมายเพื่อลดอาการต่างๆ เช่น การไอ การผลิตเสมหะ และการกำเริบของโรค² กลไกนี้เน้นย้ำถึงแนวทางที่เป็นระบบในการจัดการอาการหลอดลมอักเสบเรื้อรัง โดยการปรับการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่มีอิทธิพลต่อการทำงานของทางเดินหายใจ แทนที่จะแก้ไขเมือกหรือการอักเสบโดยตรง TLD มุ่งลดสัญญาณที่กระตุ้นกระบวนการทางพยาธิวิทยาเหล่านี้ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อในวงกว้างต่อ โดยช่วยลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ลดการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ไวเกิน ลดการหลั่ง

เมือก ซึ่งมีผลต่อการลดการอักเสบของทางเดินหายใจ และการต้านทานของทางเดินหายใจ³²

กลุ่มเป้าหมายของการรักษาคือผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ทั้งในกลุ่มที่มีภาวะถุงลมโป่งพอง (emphysema) และ กลุ่มหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis phenotype) ใช้กลไกการออกฤทธิ์คือการขัดขวางการส่งสัญญาณของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกไปยังและจากปอด โดยมีวัตถุประสงค์ของการรักษาเพื่อลดการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกที่มากเกินไป ซึ่งมีส่วนกระตุ้น ระดับอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) การหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบในหลอดลม และการผลิตเมือกในทางเดินหายใจ⁴

อุปกรณ์

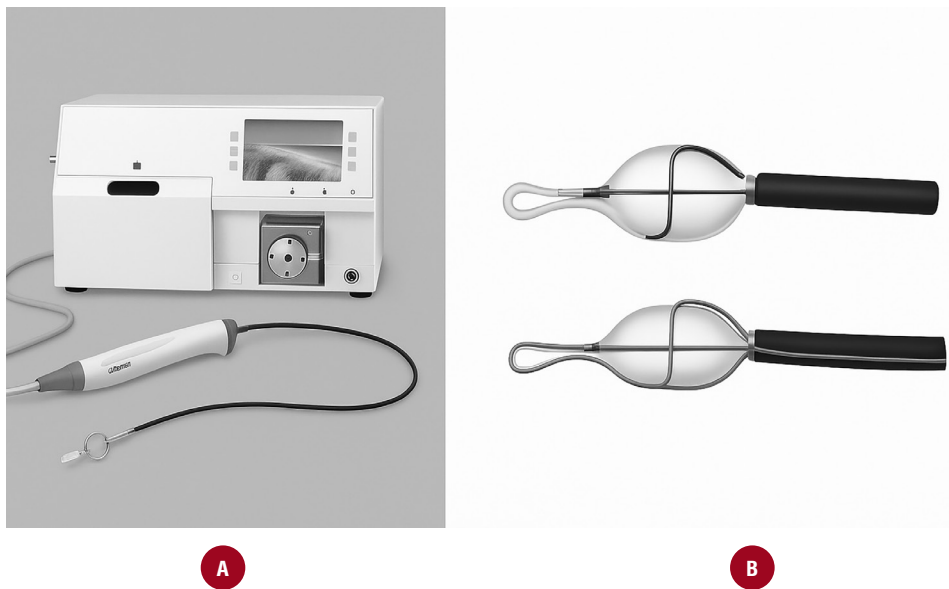
ระบบ dNerva[®] เป็นระบบการรักษาโดยใช้สายสวนชนิดใหม่ที่จะระบายความร้อนสองชั้นพร้อมพลังงานคลื่นวิทยุที่มุ่งเป้าทำลายการส่งสัญญาณของเส้นประสาทพาราซิมพาเทติกในทางเดินหายใจ เพื่อลดการหดเกร็งของหลอดลมในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)³²

รายละเอียดของหัตถการ

ดำเนินการเพียงครั้งเดียว (one session) โดยเป้าหมายการจี้หลอดลมอยู่ที่หลอดลมใหญ่ทั้ง 2 ข้าง (RMB, LMB) ทำผ่านการส่องกล้องทางหลอดลมภายใต้การดมยาสลบ (general anesthesia) ระยะเวลาหัตถการเฉลี่ยประมาณ 74 นาที³⁷

ขั้นตอนการทำงานของระบบ⁴²

- 1) จัดตำแหน่ง (position) ระบุจุดที่จะทำการจี้พลังงาน และยืนยันว่าโครงสร้างของหลอดลมเหมาะสมปรับตำแหน่งแกนและการหมุนของขั้วไฟฟ้าหลังจากใส่สายสวน
- 2) เต็มลม (Inflate) เต็มลมบอลลูนโดยเริ่มปล่อยน้ำหล่อเย็น
- 3) ยืนยันตำแหน่ง (Confirm) ยืนยันตำแหน่ง



รูปที่ 5. ภาพของระบบ NuVaira Console ร่วมกับสายสวน dNerva

(ภาพดัดแปลงจากภาพจากเว็บไซต์ <https://nuvaira.com/technology>)

รูป A ภาพของระบบ NuVaira lung denervation ซึ่งประกอบด้วย เครื่อง NuVaira Console และ สายสวน dNerva Catheter

รูป B สายสวน dNerva ถูกสอดผ่าน ช่องทำงานของกล้องส่องหลอดลม และทำการพองบอลูนเมื่ออยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม เครื่อง Console จะทำการ ส่งน้ำหล่อเย็นไหลเวียนผ่านสายสวน เพื่อป้องกันความร้อนทำลายผนังหลอดลมในระหว่างการปล่อยพลังงาน (ลูกศรสีน้ำเงินแสดงทิศทางการไหลของของเหลว)

ของขั้วไฟฟ้าทั้งด้วยสายตาและภาพจากเครื่องเอกซเรย์ (fluoroscopy)

4) เริ่มกระบวนการ (Activate) เปิดเครื่อง RF Console (ใช้เวลา 120 วินาที + 30 วินาทีสำหรับการหล่อเย็นหลังจบ) บอลลูนจะยุบตัว และผู้ใช้งานหมุนขั้วไฟฟ้าไปยังตำแหน่งถัดไปเพื่อเริ่มรอบใหม่ ทำซ้ำในตำแหน่งถัดไปจนเสร็จสิ้น

ผลการศึกษาทางคลินิก

AIRFLOW-1

การศึกษา AIRFLOW-1³⁷ มีวัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อประเมินความปลอดภัย และระดับพลังงานที่เหมาะสม (dosing) ของการทำ Targeted Lung Denervation (TLD) ในผู้ป่วย COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยใช้อุปกรณ์ dNerva มีผู้เข้าร่วม 30 ราย ถูกสุ่มแบบ 1:1 ในการศึกษาแบบปกปิดสองฝ่าย (double-blind)

แบบหลายศูนย์ (multi-center) ใน 10 ศูนย์ทั่วยุโรปตะวันตก เกณฑ์หลักในการคัดเลือกผู้ป่วยคือผู้ป่วยอายุ 40-75 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอุดกั้น COPD โดยมีค่า $FEV_1/FVC \leq 0.70$ หลังพ่นยาขยายหลอดลม และ ค่า FEV_1 หลังพ่นยาอยู่ที่ร้อยละ 30-60 ของค่าคาดการณ์ และมีอาการเรื้อรัง (คะแนน mMRC ≥ 2 และ/หรือ CAT ≥ 10) ร่วมกับพบว่าการตอบสนองต่อยาต้านพาราซิมพาเทติก (anticholinergics) คือ FEV_1 และ/หรือ FVC เพิ่มขึ้น $>12\%$ และ >200 มล. หลังพ่น ipratropium bromide 80 ไมโครกรัม ในระหว่างทำการศึกษาผู้ป่วย 30 รายถูกสุ่มให้ได้รับการทำ TLD ด้วยพลังงาน 29 หรือ 32 วัตต์ หลังการสุ่มสายสวนจะถูกสอดผ่านกล้องส่องหลอดลม และทำการจี้รอบวง (circumferential ablation) สูงสุด 4 ตำแหน่งต่อข้างของหลอดลมหลักผ่านกล้องหลอดลมและภาพฉายรังสี (fluoroscope) เพื่อกำหนดตำแหน่งขั้วไฟฟ้าก่อนและระหว่างการส่งพลังงาน³⁷

ขั้นตอนการเตรียมผู้ป่วย ผู้ป่วยทุกรายได้รับ prednisone 25-30 มก. และ azithromycin 500 มก. วันละ 1 ครั้ง ก่อนหัตถการ 1 วัน และต่ออีก 2 วันหลังหัตถการ ทุกครั้งได้รับ tiotropium bromide ขนาดมาตรฐานอย่างน้อย 90 วัน โดยการศึกษาที่มีตัวชี้วัดหลักคือ อัตราเกิดผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับ TLD ต่อทางเดินหายใจที่ต้องได้รับการรักษาภายใน 3 เดือน และยังมีการประเมินเพิ่มเติมดูผลการรักษาทางสมรรถภาพปอด คุณภาพชีวิต อาการหอบเหนื่อย และความสามารถในการออกกำลังกายโดยจะประเมินก่อนทำหัตถการและที่ระยะติดตามผล 1 ปี³⁷ และ ผลการติดตามระยะยาว 3 ปี⁴²

ผลการศึกษา พบว่าเป็นหัตถการที่ความปลอดภัยโดยไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจตลอดระยะเวลาการติดตามผล⁴² อัตราการกำเริบของ COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรงคงที่ตลอดการศึกษา⁴² นอกจากนี้การทำงานของปอดค่าสมรรถภาพปอด (ค่า FEV₁, FVC, RV, และ TLC) รวมถึงคุณภาพชีวิต (SGRQ-C และ CAT) ยังมีผลคงที่ตลอดระยะเวลาติดตามผล 3 ปี⁴²

AIRFLOW-2

การศึกษา AIRFLOW-2 เป็นการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมหลอกและปกปิดสองฝ่ายแบบหลายศูนย์ (multi-centers randomized controlled trial, double blinded, placebo-controlled)⁴³ วัดดูประสิทธิผลเพื่อประเมินความยั่งยืนในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษาด้วย targeted lung denervation (TLD) เมื่อใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยาที่เหมาะสมที่สุด เปรียบเทียบกับการส่องกล้องหลอดลมหลอก (sham bronchoscopy) ร่วมกับยาการรักษาเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรงที่มีอาการมาก จำนวน 82 รายอายุเฉลี่ย 63.7 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 50 ค่า FEV₁ เฉลี่ย 41.6 % (30-60%) ของค่าคาดหวัง และคะแนน CAT ≥ 10 หรือ ระดับ mMRC ≥ 2

โดยในการศึกษาดังกล่าวผู้ป่วยจะได้รับการรักษาโดยการทำให้ TLD ใช้ระบบ NuVaira's novel lung denervation

system โดยผู้เข้าร่วมยังไม่ทราบกลุ่มการรักษาจนถึง 12.5 เดือน หลังจากนั้นกลุ่ม sham มีสิทธิ์ได้รับ TLD

ผลการศึกษา การติดตามระยะยาว 2 ปี พบว่าเวลาเฉลี่ยจนถึงการกำเริบของโรค (COPD exacerbation) ที่รุนแรงครั้งแรกในกลุ่ม TLD ยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.04$, HR=0.38) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งบ่งชี้ถึงความเสี่ยงที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญของการกำเริบของโรค (COPD Exacerbation) ที่รุนแรงตลอด 2 ปีสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TLD⁴³ และการกำเริบระดับปานกลางถึงรุนแรงมีแนวโน้มลดลงในกลุ่ม TLD แต่ ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.18$, HR = 0.71) อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในการทำงานของปอด (FEV₁) หรือคะแนนคุณภาพชีวิต (SGRQ-C) ระหว่างกลุ่ม TLD และกลุ่มควบคุมหลังจาก 2 ปี⁴³ ความปลอดภัยของระบบและหัตถการได้รับการยืนยันถึง 2 ปี โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางเดินหายใจและทางเดินอาหารลดลงในปีที่สอง⁴³

AIRFLOW-3

การศึกษา AIRFLOW-3⁴⁴ เป็นการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมหลอกและปกปิดสองฝ่ายแบบหลายศูนย์ (multi-centers randomized controlled trial, double blinded, placebo-controlled) โดยมีผู้ป่วยเข้าร่วม 400 ราย กลุ่มเป้าหมายของการรักษา คือผู้ป่วย COPD ที่ยังมีอาการเรื้อรังและมีการกำเริบบ่อย แม้ได้รับการรักษาที่เหมาะสมที่สุดแล้ว เกณฑ์คุณสมบัติของผู้เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ อายุระหว่าง 40-75 ปี มีประวัติสูบบุหรี่อย่างน้อย 10 pack-years และเลิกสูบบุหรี่มาแล้วอย่างน้อย 2 เดือนก่อนลงนามในแบบยินยอม และยินยอมงดสูบบุหรี่ตลอดระยะเวลาการศึกษา โดยมีค่า FEV₁/FVC < 0.7 และ FEV₁ อยู่ระหว่าง 30-60% ของค่าคาดหวังหลังพ่นยาขยายหลอดลม ระดับออกซิเจนในเลือด (SpO₂) $\geq 89\%$ ต้องมีประวัติการกำเริบของโรคระดับปานกลาง ≥ 2 ครั้ง หรือระดับรุนแรง ≥ 1 ครั้ง ในช่วง 12 เดือนก่อนลงนามในแบบยินยอม คะแนน COPD Assessment Test (CAT) ≥ 10 และมีประวัติการใช้ยาโรคทางเดินหายใจอย่างสม่ำเสมอ

อย่างน้อย LAMA และ LABA เป็นระยะเวลา ≥ 12 เดือน⁴⁴

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย TLD จำนวน 76 ราย อายุเฉลี่ย 67.0 ปี ค่า % FEV₁ ของค่าคาดหวัง หลังพ่นยาอยู่ที่ 39.3% ค่าเปอร์เซ็นต์ถุงลมโป่งพองทั้งปอด (whole-lung % emphysema) ที่ระดับ -950 HU อยู่ที่ 22.1 ± 10.8 HU โดยร้อยละ 46 ของผู้เข้าร่วมมีประวัติ เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจาก COPD ภายใน 1 ปี ก่อนหน้า และร้อยละ 22 ของผู้เข้าร่วมมีระดับ eosinophil ในเลือด ≥ 300 เซลล์/ไมโครลิตร ณ จุดเริ่มต้น

โดยการศึกษาได้มีการวิเคราะห์ว่าปัจจัยเบื้องต้น เหล่านี้มีผลต่อ อัตราการกำเริบของโรคในปีที่ 1 และ 2 หลังทำ TLD หรือไม่ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาพบว่าไม่มี ปัจจัยใดดังกล่าวมีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการลดอัตราการกำเริบหลังการรักษา โดยสรุปการติดตามผล 2 ปี ในผู้ป่วย 76 รายที่ได้รับ TLD ในกลุ่ม open-label ของ การทดลอง AIRFLOW-3 ซึ่งให้เห็นว่า TLD มีผลในการ ลดความถี่และความรุนแรงของการกำเริบของ COPD อย่างยั่งยืนพร้อมกับการลดอาการของผู้ป่วยในทางคลินิก อย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์สอดคล้องกับการศึกษาในอดีต ที่แสดงว่า TLD มีศักยภาพในการลดการกำเริบและปรับปรุง อาการของผู้ป่วย COPD ที่ยังคงมีการกำเริบแม้จะได้รับการ รักษาด้วยยาอย่างเหมาะสมแล้ว นอกจากนี้การวิเคราะห์ แบบจำแนกย่อย (subgroup analysis) ไม่พบความ แตกต่างในผลลัพธ์การลดการกำเริบในปีที่ 1 และ 2 ตาม ปัจจัยระดับ eosinophil ในเลือด ประวัติการเข้าโรงพยาบาล จาก COPD ในปีก่อนหน้า และระดับถุงลมโป่งพองทั่ว ทั้งปอด ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า Targeted Lung Denervation (TLD) โดยใช้ dNerva มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกให้เป็นทางเลือก ในการรักษาที่มีศักยภาพในการลดความถี่และความรุนแรง ของการกำเริบในผู้ป่วย COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรง มาก ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอย่างเหมาะสม⁴⁴

อย่างไรก็ตาม การค้นพบทางสรีรวิทยาที่สำคัญที่บ ่งชี้ถึงประโยชน์ของ TLD ที่ 1 ปี กลุ่มควบคุมหกลอกมีการ ทำงานของปอดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งรวมถึง ค่า FEV₁ และ FVC ที่ลดลง และการเพิ่มขึ้นของปริมาตร

อากาศค้างในปอด (RV) ซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะอากาศค้างในปอด ที่แย่ลง⁴⁴ ในทางตรงกันข้าม กลุ่ม TLD มีการทำงานของ ปอดที่คงที่⁴⁴ นอกจากนี้ กลุ่ม TLD ยังมีการปรับปรุงอาการ หายใจลำบาก (dyspnea) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมหกลอก⁴⁴ ข้อค้นพบทางสรีรวิทยา เชิงบวกเหล่านี้ นำไปสู่การระบุกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ ตอบสนองต่อ TLD ซึ่งมีลักษณะเป็น phenotype ที่มีทาง เดินหายใจเด่น (airway predominant phenotype) ซึ่งแสดง ให้เห็นถึงการปรับปรุงการทำงานของปอดและการกำเริบ ของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกและทางสถิติ⁴ กลุ่มย่อย นี้จะได้รับการศึกษาเพิ่มเติมในการทดลองแบบสุ่มควบคุม AIRFLOW-4⁴⁴

การศึกษาที่กำลังดำเนินการ

การทดลอง AIRFLOW-3 (NCT03639051) กำลัง ดำเนินการอยู่ โดยมีผู้เข้าร่วมสูงสุด 520 รายในยุโรป แคนาดา และสหรัฐอเมริกา คาดว่าจะสิ้นสุดในเดือนกันยายน พ.ศ.2571 การศึกษาเน้นย้ำในด้านความปลอดภัยและ ประสิทธิภาพในผู้ป่วย COPD กลุ่มเป้าหมาย⁴⁵ นอกจากนี้ ยังมีการวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับการรวม TLD กับยาต้านมัส คารินิก (anti-muscarinic drug)⁴

ข้อจำกัดและข้อควรพิจารณาในการเลือก การรักษา

แม้จะมีข้อมูลที่น่าสนใจ แต่การศึกษาหลายชิ้นยังคง อยู่ในระยะเริ่มต้นหรือเป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็ก และ การศึกษาแบบสังเกตการณ์ หรือกำลังอยู่ในระหว่าง การทดลองขนาดใหญ่ (เช่น RheSolve, AIRFLOW-3)⁴ รวมถึงความซับซ้อนของการรักษาและอาจต้องมีการ คัดเลือกผู้ป่วยที่แม่นยำยิ่งขึ้น²

การระบุลักษณะผู้ป่วย (phenotype) ที่มีทางเดิน หายใจเด่น ในการศึกษา TLD ซึ่งให้เห็นว่าการศึกษาเหล่านี้ อาจมีประสิทธิภาพสูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยเฉพาะ⁴ การคัดกรอง ผู้ป่วยอย่างละเอียด (เช่น การประเมินภาวะ emphysema) เป็นสิ่งสำคัญเพื่อหลีกเลี่ยงการรักษาที่ไม่เหมาะสมและเพิ่ม

ความปลอดภัย^๑ นอกจากนี้เทคนิคเหล่านี้ยังคงเป็นนวัตกรรม และอาจไม่แพร่หลายในทุกศูนย์การแพทย์ ซึ่งจำกัดการเข้าถึงสำหรับผู้ป่วยบางราย^๔

สรุปและแนวโน้มในอนาคต

การรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยการส่องกล้อง
 นวัตกรรมผ่านการส่องกล้องทางดินหายใจ ได้แก่ nitrogen
 cryoplasty, bronchial rheoplasty, Karakoca resector
 balloon และ targeted lung denervation เป็นแนวทางใหม่
 ที่มีศักยภาพในการจัดการกับผู้ป่วยที่มีอาการมากและไม่
 ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาและวิธีการรักษาตาม
 มาตรฐาน รวมถึงมีผลชี้ให้เห็นว่าอาจสามารถลดการกำเริบ
 ของโรคในผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรังและผู้ป่วยถุงลม
 โป่งพอง⁴ โดยแต่ละเทคนิคมีกลไกเฉพาะในการแก้ไข
 พยาธิสภาพที่แตกต่างกัน ไม่ว่าจะเป็นการปรับระบบ
 ประสาท การทำลายเซลล์เมือกโดยตรง หรือการกำจัด
 ทางกายภาพ ซึ่งนำไปสู่ผลลัพธ์ทางคลินิกที่น่าสนใจ⁴ ความ
 ปลอดภัยโดยรวมอยู่ในเกณฑ์ที่ดี แต่จำเป็นต้องมีการศึกษา
 เพิ่มเติมที่มีความน่าเชื่อถือเพื่อยืนยันผลในระยะยาวและ
 ระบุกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมที่สุด⁴

ทิศทางการวิจัยในอนาคต

การทดลองทางคลินิกขนาดใหญ่แบบสุ่มควบคุม (เช่น RheSolve, AIRFLOW-4) มีความสำคัญอย่างยิ่งในการสร้างหลักฐานเชิงประจักษ์ที่แข็งแกร่งและระบุประสิทธิภาพที่แท้จริงในกลุ่มผู้ป่วยที่หลากหลาย² รวมทั้งศึกษาถึงความยั่งยืนของผลการรักษา และความเป็นไปได้ในการทำหัตถการซ้ำในกรณีที่อาการกลับมาเป็นซ้ำหรือ

ไม่ตอบสนองเพียงพอในการรักษาครั้งแรก นอกเหนือจากนี้ การวิจัยในอนาคตควรเน้นที่การระบุ biomarker หรือลักษณะทางคลินิกที่สามารถทำนายการตอบสนองต่อการรักษาแต่ละชนิดได้อย่างแม่นยำ เพื่อให้สามารถเลือกการรักษาที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งเป็นแนวคิดของการแพทย์แม่นยำ⁴ การศึกษาที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของเทคนิคต่างๆ โดยตรงจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการกำหนดบทบาทของแต่ละวิธีในการดูแลผู้ป่วย นอกจากนี้จำเป็นต้องมีข้อมูลระยะยาวเพิ่มเติมเพื่อประเมินความยั่งยืนของผลลัพธ์และผลกระทบต่อการดำเนินของโรคโดยรวม⁴

กลไกและวิธีการที่หลากหลายของการรักษาด้วย
นวัตกรรมผ่านการส่งกลองทั้ง 4 วิธี ชี้ให้เห็นถึง
ประสิทธิภาพที่แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่แตกต่างกัน⁴
อนาคตของการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรัง โดยเฉพาะการ
รักษาด้วยการส่งกลองขึ้นสูงเหล่านี้ มีแนวโน้มที่จะเปลี่ยน
จากแนวทางจาก “หนึ่งวิธีการรักษาสำหรับทุกคน” ไปสู่รูปแบบ
แบบ “การแพทย์แม่นยำเฉพาะบุคคลตามกลไกสรีรวิทยา
การเกิดโรค” ซึ่งหมายความว่า การทดแทนการรักษาแบบ
กว้างๆ ด้วยการระบุลักษณะเฉพาะของผู้ป่วย เช่น อาการ
ทางลักษณะทางเดินหายใจเด่น มีแนวโน้มจะได้รับประโยชน์
สูงสุดจากการรักษาด้วยนวัตกรรมผ่านการส่งกลอง
หลอดลม ซึ่งอาจนำมาซึ่งความต้องการเครื่องมือวินิจฉัยที่
ซับซ้อนมากขึ้นและความเข้าใจที่ลึกซึ้งยิ่งขึ้นเกี่ยวกับพยาธิ
สรีรวิทยาของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อเป็นแนวทางในการเลือก
การรักษาและเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพผลลัพธ์และการใช้
ทรัพยากร⁴

ตารางที่ 3. สรุปประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากข้อมูลทางคลินิกการรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังด้วยการส่องกล้อง

นวัตกรรมการรักษา	กลไกการทำงาน	ข้อบ่งชี้หลัก และกลุ่มเป้าหมาย	ผลลัพธ์จากการรักษา	เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ด้านความปลอดภัย
Metered Nitrogen Cryospray	ใช้ในโตรเจนเหลวเพื่อทำลายเซลล์สร้างเมือก และต่อมเมือกที่เพิ่มจำนวนมากเกินไปในหลอดลมเพื่อส่งเสริมให้เกิดการสร้างเยื่อบุผิวหลอดลมที่แข็งแรงใหม่ ⁴	ผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรังและถุงลมโป่งพอง (GOLD I-III) ที่มีอาการไอและมีเสมหะมาก ⁵	1. พัฒนาคุณภาพชีวิต (CAT, SGRQ and LCQ score) 2. ลดอาการไอ อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกที่ 3-9 เดือน ⁵	มีความปลอดภัย และเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ ไม่พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเกี่ยวกับการทำให้เกิดการ ⁴
Bronchial Rheoplasty	การใช้กระแสไฟฟ้าความถี่สูงชนิดไม่ใช้ความร้อน ในช่วงเวลาสั้นๆ หลายครั้งติดต่อกัน เพื่อไปทำลายเซลล์สร้างเมือก โดยตรงเพื่อส่งผลให้ลดการผลิตเมือก ⁶	ผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรังและถุงลมโป่งพอง (GOLD I-III) ที่สูบบุหรี่ และมีอาการไอและเสมหะมาก (CAT >10) ⁶	1. ลดอาการไอและ เสมหะลดลง (CAT, SGRQ) ⁷ 2. ลดการกำเริบของ COPD ทั้งการกำเริบในระดับปานกลาง และระดับรุนแรง ⁷ 3. เซลล์สร้างเมือกลดขนาดลง (Goblet cell hyperplasia) ^{7,39} 4. สามารถรักษาซ้ำได้ ⁷	ปลอดภัย ไม่พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับการใช้อุปกรณ์ ³
Karakoca Resector Balloon	ใช้บอลลูนขยายและยุบซ้ำๆ เพื่อกำจัดเซลล์สร้างเมือกที่เพิ่มจำนวนมากไป ด้วยกลไกกายภาพ ³⁸	ผู้ป่วยถุงลมโป่งพองระยะรุนแรง (GOLD III-IV) ที่มีอาการแสดงของหลอดลมอักเสบเรื้อรังเด่น และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาตามมาตรฐาน ³⁸	1. ค่า FEV ₁ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในช่วง 1 สัปดาห์ และ 1 เดือนหลังการรักษา 2. สมรรถภาพในการออกกำลังกาย (6MWT) และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ⁸ 3. ลดจำนวนเซลล์เมือก (goblet cells) ⁴	ปลอดภัยไม่มีภาวะแทรกซ้อนหรือการกำเริบของโรคในระยะ 1 เดือน ⁴
Targeted Lung Denervation (TLD)	ใช้คลื่นวิทยุทำลายเส้นประสาทพาราซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงปอด เพื่อลดการหดตัวของ หลอดลม และการลดการผลิตเมือก ⁴	ผู้ป่วยถุงลมโป่งพอง (GOLD II-III) ที่มีอาการเยาะ และมีประวัติ การกำเริบของโรคบ่อยครั้ง ⁴	1. ลดความเสี่ยงของการกำเริบของ COPD ที่รุนแรง (AIRFLOW-2) ⁴³ 2. คงการทำงานของ ปอดและลดอาการเหนื่อยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางทางเดินหายใจเป็นลักษณะเด่น (AIRFLOW-3) ⁴⁴	ปลอดภัยไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ (AIRFLOW-1) ³⁷

เอกสารอ้างอิง

- Dotan Y, So JY, Kim V. Chronic bronchitis: where are we now. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6:178-92.
- Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:228-37.
- Castro M, Rodrigues A, Nassar T, *et al.* Retreatment of symptomatic chronic bronchitis with bronchial rheoplasty. *BMJ Case Rep* 2024; 17:e256764.
- Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos DJ. Bronchoscopic interventions for chronic bronchitis: a state-of-the-art review. *Eur Respir Rev* 2021; 30:200281.
- Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, *et al.* A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020; 56:2000556.
- Sciurba FC, Dransfield MT, Kim V, *et al.* Bronchial rheoplasty for chronic bronchitis: 2-year results from a US feasibility study with RheOx. *BMJ Open Respir Res* 2023; 10:e001710.
- Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, *et al.* Bronchial rheoplasty for treatment of chronic bronchitis: twelve-month results from a multicenter clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:681-9.
- Criner GJ, Gray AW, Irwin RS, *et al.* Follow-up outcomes of chronic obstructive pulmonary disease patients post bronchial intervention. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13:2879-88.
- El Hasnaoui A, Rashid N, Lahlou A, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in the adult population within the Middle East and North Africa region: rationale and design of the BREATHE study. *Respir Med* 2012; 106 Suppl 2:S3-15.
- Lange P, Groth S, Nyboe J, *et al.* Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: crosssectional epidemiological aspects. *J Intern Med* 1989; 226:25–32.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jimenez CA, *et al.* Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): prevalence of chronic respiratory symptoms and airflow limitation. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:159–166.
- Pallasaho P, Lundback B, Laspa SL, *et al.* Increasing prevalence of asthma but not of chronic bronchitis in Finland? Report from the FinEsS-Helsinki Study. *Respir Med* 1999; 93:798–809.
- von Hertzen L, Reunanen A, Impivaara O, Malkia E, Aromaa A. Airway obstruction in relation to symptoms in chronic respiratory disease—a nationally representative population study. *Respir Med* 2000; 94:356–363.
- Cerveri I, Accordini S, Verlato G, *et al.* European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Study Group. Variations in the prevalence across countries of chronic bronchitis and smoking habits in young adults. *Eur Respir J* 2001; 18:85–92.
- Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2001; 18:647–654.
- Huchon GJ, Vergnenegre A, Neukirch F, Bami G, Roche N, Preux PM. Chronic bronchitis among French adults: high prevalence and underdiagnosis. *Eur Respir J* 2002; 20:806–812.
- Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, *et al.* Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop

- COPD—Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2003; 97:115–122.
18. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, *et al.* Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med* 2006; 100:1973–1980.
 19. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; 130:1129–1137.
 20. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, *et al.* Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:32–39.
 21. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, *et al.* Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64:863–868.
 22. Harmsen L, Thomsen SF, Ingebrigtsen T, *et al.* Chronic mucus hypersecretion: prevalence and risk factors in younger individuals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:1052–1058.
 23. Martinez C, Chen Y, Kazerooni E, *et al.* Non-obstructive chronic bronchitis in the COPD Gene cohort [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:A6622.
 24. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, *et al.* Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31:869–73.
 25. Au JT, Carson J, Monette S, *et al.* Spray cryotherapy is effective for bronchoscopic, endoscopic and open ablation of thoracic tissues. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15:580–584.
 26. Krinsky WS, Broussard JN, Sarkar SA, *et al.* Bronchoscopic spray cryotherapy: assessment of safety and depth of airway injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:781–782.
 27. Slebos DJ, Breen D, Coad J, *et al.* Safety and histological effect of liquid nitrogen metered spray cryotherapy in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:1351–1352.
 28. Karakoca Y, Karaagac Gogus G, Yapicier O. Use of resector balloon desobstruction in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease: a pilot feasibility study on a novel desobstruction technique. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2015; 22:209–214.
 29. Karakoca Y, Gogus G, Akduman S, *et al.* Follow-up outcomes of chronic obstructive pulmonary disease patients who underwent dilatation and curettage with the Karakoca resector balloon: a 188-case series over 5 years. *Medicine* 2018; 97:e13400.
 30. Hummel JP, Mayse ML, Dimmer S, *et al.* Physiologic and histopathologic effects of targeted lung denervation in an animal model. *J Appl Physiol* 2019; 126:67–76.
 31. Mayse ML, Norman HS, Peterson AD, *et al.* Targeted lung denervation in sheep: durability of denervation and long-term histologic effects on bronchial wall and peribronchial structures. *Respir Res* 2020; 21:117.
 32. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, *et al.* Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015; 70:411–419.
 33. Kistemaker LE, Slebos DJ, Meurs H, *et al.* Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD. *Eur Respir J* 2015; 46:1489-92.

34. Koegelenberg CF, Theron J, Slebos DJ, *et al.* Antimuscarinic bronchodilator response retained after bronchoscopic vagal denervation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiration* 2016; 92:58–60.
35. Valipour A, Asadi S, Pison C, *et al.* Long-term safety of bilateral targeted lung denervation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13:2163-72.
36. Valipour A, Shah PL, Pison C, *et al.* Safety and dose study of targeted lung denervation in moderate/severe COPD patients. *Respiration* 2019; 98:329-39.
37. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, *et al.* Safety and adverse events after targeted lung denervation for symptomatic moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW). A multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:1477-86.
38. Gala Therapeutics, Inc. Clinical study of the RheOx bronchial rheoplasty system in treating the symptoms of chronic bronchitis (RheSolve) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2021 [cited 2025 July 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT0477465>.
39. Fernandez-Bussy S, VanderLaan P, Ing A, *et al.* Histopathologic results post bronchial rheoplasty. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:A7043.
40. Karakoca Y, Karaagac G, Aydemir C, Caner C. A new endoluminal resection technique and device: resector balloon. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:628-31.
41. Karakoca Y, Gogus G, Akduman S. Five years outcome of Karakoca Resector Balloon dilatation and curettage method in severe COPD. *Eur Respir J* 2018; 52(suppl 62):PA5394.
42. Pison C, Shah PL, Slebos DJ, *et al.* Safety of denervation following targeted lung denervation therapy for COPD: AIRFLOW-1 3-year outcomes. *Respir Res* 2021; 22:62.
43. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, *et al.* Two-year outcomes for the double-blind, randomized, sham-controlled AIRFLOW-2 trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:200-10.
44. Slebos DJ, Degano B, Valipour A, *et al.* Design for a multicenter, randomized, sham-controlled study to evaluate safety and efficacy after treatment with the NuVaira® lung denervation system in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW-3). *BMC Pulm Med* 2020; 20:41.
45. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, *et al.* Design for a multicenter, randomized, sham-controlled study to evaluate safety and efficacy after treatment with the NuVaira® lung denervation system in subjects with COPD (AIRFLOW-3). *Respir Med* 2020; 170:105945.



ยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันในการรักษาโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล (Immunomodulatory Treatment in Interstitial Lung Disease)

ศุภกฤต แก้วเอี่ยม พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตระบบหายใจ
สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

โรคปอดอินเตอร์สตีเชียล (interstitial lung disease) เป็นกลุ่มโรคที่มีลักษณะสำคัญ คือ การอักเสบและการเกิดพังผืดในเนื้อเยื่อระหว่างถุงลมปอดและหลอดเลือด ซึ่งอาจนำไปสู่การลดลงของสมรรถภาพปอดและการล้มเหลวของระบบทางเดินหายใจได้ สาเหตุของโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลมีทั้งจากปัจจัยภายนอก เช่น การสัมผัสสารพิษในสิ่งแวดล้อม และปัจจัยภายใน เช่น โรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease)¹

หนึ่งในแนวทางการรักษาโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลที่มีบทบาทสำคัญ คือ การใช้ยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory treatment) ซึ่งมุ่งเน้นไปที่การควบคุมการอักเสบและการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ การรักษาประเภทนี้มีประสิทธิภาพในการชะลอการลุกลามของโรค ลดความเสียหายของเนื้อเยื่อปอด และปรับปรุงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

บทความนี้มุ่งเน้นการทบทวนแนวทางการรักษาด้วยภูมิคุ้มกันบำบัดในโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล โดยจะกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพทางคลินิก และความท้าทายที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในกลุ่มนี้ รวมถึงการประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลชนิดต่างๆ เพื่อให้เข้าใจถึงบทบาทและขอบเขตของการรักษาได้อย่างชัดเจนยิ่งขึ้นในบริบทของการดูแลผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลอย่างมีประสิทธิภาพและยั่งยืน

Immunomodulatory therapies

ในปัจจุบันการใช้ยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันเป็น การรักษาหลักในโรคปอดอินเตอร์สตีเชียลอื่นๆ นอกเหนือจากโรคปอดเป็นพังผืดชนิดไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) ยาที่มีการใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ corticosteroids, mycophenolate mofetil (MMF), azathioprine (AZA), methotrexate (MTX), cyclophosphamide (CYC), rituximab (RTX), tocilizumab, cyclosporin และ tacrolimus

Corticosteroids

Corticosteroids ออกฤทธิ์โดยลดการอักเสบผ่านการยับยั้งการผลิตไซโตไคน์ (cytokines) และคีโมไคนส์ (chemokines) ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการอักเสบในระดับเซลล์ นอกจากนี้ยังช่วยยับยั้งการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน เช่น macrophage และ lymphocyte² ซึ่งมีบทบาทสำคัญในพยาธิสภาพของโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล และเป็นยาที่มีการใช้มาอย่างยาวนาน พบว่ามีส่วนช่วยให้การดำเนินโรคดีขึ้น corticosteroids จึงมักจะถูกใช้เป็นการรักษาลำดับแรก อย่างไรก็ตามในบางภาวะไม่มีข้อมูลการในการใช้ corticosteroids มากนัก

ประสิทธิภาพของ corticosteroids ขึ้นอยู่กับชนิดและระยะของโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล เช่น ในผู้ป่วยโรคซาร์คอยด์ (sarcoidosis) โรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน

(hypersensitivity pneumonitis) โรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilic pneumonia) จะตอบสนองต่อการให้ corticosteroids ดีมาก มักจะไม่มีพยาธิสภาพหลงเหลือ³⁻⁵ สำหรับความแตกต่างของประสิทธิภาพของ corticosteroids ในระยะที่แตกต่างกันของโรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูง ตัวอย่างเช่น ข้อมูลการศึกษาย้อนหลังในปี พ.ศ. 2561 ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดไม่มีพังผืด (non-fibrotic hypersensitivity pneumonitis) พบว่า corticosteroids ช่วยเพิ่มความจุของปอด (forced vital capacity; FVC) ได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีผลต่อการลดลงของ diffusing capacity for carbon monoxide; DLCO⁶ ในขณะที่โรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดที่เป็นพังผืด (fibrotic hypersensitivity pneumonitis) การใช้ corticosteroids จะไม่สามารถทำให้พยาธิสภาพปอดกลับสู่สภาพเดิมได้ อย่างไรก็ตาม corticosteroid ยังมีบทบาทในการชะลอการดำเนินโรคในช่วงแรกที่มีการดำเนินโรคเร็ว⁷

สำหรับ connective tissue disease-associated ILD (CTD-ILD) การใช้ corticosteroids มีทั้งข้อมูลประสิทธิภาพในการรักษาและข้อมูลผลเสียในบางภาวะส่วนใหญ่มักจะให้ในระยะเวลานั้น ไม่เกิน 3 เดือนและให้ร่วมกับยาปรับภูมิคุ้มกันชนิดอื่น มีผลชะลอการเสื่อมหรือทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น รวมทั้งทำให้อาการระบบอื่นๆ ดีขึ้นด้วย แนวทางการรักษาโรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูงในผู้ป่วย systemic rheumatic disease โดย American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (ACCP) แนะนำการใช้ corticosteroids เป็นการรักษาลำดับแรก ในระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน โดยพิจารณาให้ตามความรุนแรงของโรค และมีข้อยกเว้นในโรค systemic sclerosis-related ILD (SSc-ILD) ไม่แนะนำให้ corticosteroids เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด scleroderma renal crisis⁸⁻¹⁰

ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูง (acute exacerbation of ILD) การให้ corticosteroids ในขนาดสูง (มากกว่า 1 มก./กก. ของ prednisolone) ในผู้ป่วยโรค non-IPF ILD พบว่ามีผลลัพธ์การรักษาที่ดี

ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วันอย่างมีนัยสำคัญ (adjusted hazard ratio 0.221) และยังชะลอการเสื่อมของ FVC ได้¹¹⁻¹² ในขณะที่การให้ corticosteroids ในผู้ป่วย IPF ที่มีการกำเริบ ข้อมูลการศึกษายังมีน้อย จึงยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน การให้ยาจึงต้องพิจารณาตามลักษณะผู้ป่วยรวมทั้งประโยชน์และโทษเป็นรายๆไป¹³

การศึกษาแบบวิเคราะห์เชิงอภิธาน (systematic review and meta-analysis) การใช้ corticosteroids ในผู้ป่วยโรคปอดพังผืด (fibrotic lung disease) พบว่าการให้ corticosteroids มีผลเพิ่ม FVC ได้ แต่ไม่พบผลเปลี่ยนแปลงในแง่ของอัตราการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการศึกษาทั้งหมดมีคุณภาพต่ำ มีอคติสูง กลุ่มตัวอย่างน้อยและมี heterogeneity สูง

แม้ว่าการใช้ corticosteroids ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชนิดอีโอซิโนฟิลสูงจะมีประโยชน์ก็ตาม ควรพิจารณาตามโรคพื้นฐานและติดตามเรื่องผลข้างเคียงของการให้ยาเป็นระยะเวลานาน รวมทั้งยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงประโยชน์ในระยะยาวของยา ดังนั้นแนวทางการรักษาจึงแนะนำให้ใช้ยาเป็นระยะเวลานานมากกว่าการใช้ต่อเนื่อง¹⁴⁻¹⁵

Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil (MMF) เป็น prodrug จะถูกเปลี่ยนในร่างกายเป็นสารออกฤทธิ์ mycophenolic acid (MPA) ซึ่งจะออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) การยับยั้ง IMPDH จะลดการสังเคราะห์ guanosine triphosphate (GTP) และ deoxyguanosine triphosphate (dGTP) ส่งผลให้การแบ่งตัวของเซลล์ลดลง โดยเฉพาะ T cells และ B cells ซึ่งพึ่งพากระบวนการ de novo nucleic acid synthesis อย่างมากในการสร้าง DNA กลไกนี้จึงส่งผลกระทบโดยตรงต่อการทำงานของ T cells และ B cells การลดจำนวนและการทำงานของ T cells และ B cells ช่วยลดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ เช่น การตอบสนองที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหรือการทำลายเนื้อเยื่อใน autoimmune diseases นอกจากนี้ MMF สามารถลดการสร้าง cytokines ที่เกี่ยวข้อง

กับการอักเสบ เช่น interleukin-2 (IL-2) และ interferon gamma (IFN- γ) ส่งผลให้การตอบสนองต่อแอนติเจนในระบบภูมิคุ้มกันลดลง¹⁶⁻¹⁷

MMF มีข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดี โดยเฉพาะใน CTD-ILD จากการศึกษา scleroderma lung study II (SLS II) ในปี พ.ศ. 2559 เป็นการศึกษาทดสอบแบบสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการให้ MMF เป็นเวลา 2 ปีเทียบกับ CYC ชนิดรับประทานเป็นเวลา 1 ปีตามด้วยการให้ยาหลอกอีก 1 ปี พบว่าการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดสามารถเพิ่ม FVC และสามารถลดอาการแสดงทางผิวหนังได้ไม่แตกต่างกัน แต่ยา MMF มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า นอกจากนี้ยาทั้งสองชนิดยังทำให้การกระจายของรอยโรคจากภาพถ่ายรังสีคอมพิวเตอร์ความละเอียดสูง (high-resolution computed tomography; HRCT) ลดลง และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 125 ราย เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ MMF ใน CTD-ILD พบว่า MMF ทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากติดตามไป 2.5 ปี และมีผลข้างเคียงน้อย ผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่ต้องหยุดยาเนื่องจากทนผลข้างเคียงไม่ได้¹⁸⁻¹⁹

MMF ยังมีบทบาทในโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดเรื้อรังโดยการให้ MMF ทำให้สามารถลดขนาดยา corticosteroids ลงได้ และอาจจะเพิ่ม FVC และ DLCO ได้ แต่ข้อมูลยังไม่ชัดเจน²⁰⁻²¹ ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชนิด UIP การให้ MMF สามารถคงสมรรถภาพปอดได้ MMF จึงน่าจะมียาบทบาทในโรคปอดชนิดรุนแรงกว่าด้วยเช่นกัน¹⁹

การใช้ MMF ช่วยลดการใช้ corticosteroids ได้ จึงเป็นยาที่มีบทบาทเป็น steroid sparing agent ในผู้ป่วย CTD-ILD จากการศึกษาพบว่าสามารถลดขนาดยา prednisolone จาก 20 มก. เป็น 5 มก. หลังจากเริ่ม MMF 9-12 เดือน¹⁹

MMF มีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น CYC จากการศึกษาที่กล่าวถึงก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10 ที่หยุดใช้

MMF เนื่องจากสาเหตุต่างๆ เช่น ไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร หรือการลุกลามของโรคปอดอักเสบจากภาวะพังผืด ซึ่งถือว่าเป็นอัตราการหยุดใช้ยาที่ต่ำ ผลข้างเคียงที่พบโดยทั่วไป ได้แก่ อาการท้องเสียและค่าการทำงานของตับที่สูงขึ้น แต่ผลข้างเคียงเหล่านี้สามารถจัดการได้และไม่ได้ส่งผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญต่อการรักษาอย่างต่อเนื่อง²¹

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide (CYC) เป็นยาในกลุ่ม alkylating agent ที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง โดย cyclophosphamide เป็นสารตั้งต้น ต้องถูกกระตุ้นในร่างกายโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ในตับ เพื่อเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์หลัก ได้แก่ phosphoramidate mustard สารนี้สามารถสร้างพันธะโควาเลนต์กับดีเอ็นเอ โดยเฉพาะกับ guanine base ส่งผลให้เกิด interstrand และ intrastrand DNA cross-linking ทำให้สายดีเอ็นเอไม่สามารถแยกออกจากกันเพื่อทำการจำลอง (replication) หรือแสดงออก (transcription) ได้ ส่งผลให้เซลล์หยุดการแบ่งตัวและเข้าสู่กระบวนการ apoptosis นอกจากนี้ CYC ยังมีผลลดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะการกดการทำงานของ B cells และ T cells ผ่านกระบวนการยับยั้งการแบ่งตัวและการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน²²

CYC มีข้อมูลการใช้ยามากที่สุดในโรค SSc-ILD จากการศึกษา Scleroderma Lung Study-I (SLS-I) ในปี พ.ศ. 2549 การศึกษานี้เป็นการทดลองแบบสุ่มและควบคุมด้วยยาหลอก (randomized, placebo-controlled) โดยทดสอบผลของยา CYC ชนิดรับประทานต่อการทำงานของปอดและอาการในผู้ป่วยโรค SSc-ILD จำนวน 145 ราย จาก 13 ศูนย์การแพทย์ ผลการศึกษาพบว่ามีความแตกต่างโดยเฉลี่ยในค่า FVC ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา CYC และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่ร้อยละ 2.53 ($p < 0.03$) หลังการรักษา 12 เดือน อย่างไรก็ตามไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในค่า DLCO ระหว่างกลุ่ม²³ นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้ CYC มีอาการเหนื่อยลดลง ความบวมพอง

ในการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันลดลง และอาการไอลดลง การเปลี่ยนแปลงใน HRCT หลังจากรับประทานยา CYC เป็นเวลา 1 ปี พบว่าภาวะพังผืด (fibrosis) ทดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา CYC²⁴ การศึกษา SLS-II ในปี พ.ศ. 2559 เปรียบเทียบ CYC กับ MMF ในผู้ป่วย SSc-ILD พบว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากัน แต่ MMF มีผลข้างเคียงน้อยกว่า¹⁸

การทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห้กิมานศึกษาประสิทธิภาพของ CYC ในผู้ป่วย CTD-ILD พบว่างานวิจัยส่วนใหญ่ยังเป็นหลักฐานคุณภาพต่ำ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า CYC สามารถเพิ่ม FVC หลังการรักษาได้โดยเฉลี่ยร้อยละ 2.8 เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ไม่แตกต่างกับการให้ยา MMF ค่า DLCO ไม่มีความแตกต่างกัน อาการเหนื่อยดีขึ้นเล็กน้อย เมื่อเทียบกับ MMF อัตราการเสียชีวิตคุณภาพชีวิต และอาการไอไม่แตกต่างกัน²⁵

มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย non-specific interstitial pneumonia ที่มีอาการรุนแรงไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น พบว่าการให้ CYC สามารถคงสมรรถภาพปอดได้²⁶ การศึกษาในปี พ.ศ. 2560 พบว่าการให้ CYC ในผู้ป่วย interstitial pneumonia with autoimmune feature (IPAF) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น สามารถเพิ่ม FVC ที่ 6 เดือน ได้อย่างมีนัยสำคัญ²⁷

การใช้ CYC ในภาวะกำเริบของโรคปอดอักเสบเฉียบพลัน (acute exacerbation) จากการศึกษาขนาดเล็กและการศึกษาแบบย้อนหลัง พบว่าผลลัพธ์มีความไม่แน่นอน จึงไม่มีหลักฐานที่มีคุณภาพมากพอจะสนับสนุนการใช้ CYC ในการรักษา acute exacerbation²⁸

CYC มีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ การกดไขกระดูก และเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ จึงแนะนำให้ยาป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* ร่วมด้วย นอกจากนี้การให้ CYC ในขนาดสูง เช่น การให้โดยใช้ pulse regimen อาจพิจารณาให้ mesna ร่วมกับการให้สารน้ำให้เพียงพอเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิด hemorrhagic cystitis และ bladder cancer⁹ ผู้ป่วยที่ได้รับ CYC ต้องตรวจติดตามอาการและตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะ

Azathioprine

Azathioprine เป็นสารตั้งต้นที่ถูกเปลี่ยนเป็น 6-mercaptopurine (6-MP) ในร่างกาย สารเมแทบอลิต์ของ 6-MP จะทำหน้าที่แทรกแซงกระบวนการสังเคราะห์ purines ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของ DNA และ RNA ผลลัพธ์คือการหยุดการแบ่งตัวของเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีการแบ่งตัวสูง เช่น T cells และ B cells จึงมีผลยับยั้งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ลดการอักเสบอีกด้วย²⁹

การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย SSc-ILD เมื่อปี 2008 และการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ FAST trial พบว่าการใช้ azathioprine สามารถเพิ่มการทำงานของปอดได้ทั้งสองการศึกษา³⁰⁻³¹ ส่วนการศึกษาในผู้ป่วย CTD-ILD มีการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย 56 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ azathioprine ร้อยละ 27 ต้องหยุดยาเนื่องจากเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ผู้ป่วยอีกร้อยละ 66 ที่เหลือสามารถให้ยาได้ต่อเนื่อง พบว่าสามารถคงสมรรถภาพปอดได้ในระหว่างการรักษาเฉลี่ย 34 เดือน โดยค่า FVC เพิ่มขึ้น 62% เป็น 65% predicted³² เมื่อเปรียบเทียบกับยาชนิดอื่น ได้แก่ MMF มีการศึกษาในผู้ป่วย fibrotic CTD-ILD พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาสสมรรถภาพปอดได้ดีเทียบเท่ากัน แต่การใช้ azathioprine เกิดผลข้างเคียงจนทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยามากกว่า³³

Azathioprine มักใช้เป็นการรักษาลำดับที่ 2 (second line therapy) ในผู้ป่วย sarcoidosis จากการศึกษาแบบย้อนหลังในปี พ.ศ. 2556 เปรียบเทียบการใช้ azathioprine กับ methotrexate เป็น second line therapy พบว่ายาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการเพิ่ม FVC และ DLCO เทียบเท่ากัน และผู้ป่วยยังสามารถลดการใช้ prednisolone ลงได้ แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ azathioprine มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อมากกว่า³⁴

Azathioprine มีการใช้ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดเรื้อรังมีการศึกษาพบว่า azathioprine สามารถเพิ่ม FVC ได้หลังจากเริ่มการรักษา 12 เดือนและ 24 เดือน³⁵ นอกจากนี้ยังมีอีกการศึกษาพบว่าการรักษาโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดเรื้อรังด้วย azathioprine

หรือ MMF สามารถเพิ่มค่า DLCO และสามารถลดขนาดยา corticosteroids ที่ต้องใช้ลงได้³⁶

แม้ว่าจะมีข้อมูลการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ azathioprine แต่การศึกษาส่วนใหญ่ยังมีตัวแปรกวนคือการใช้ยาปรับภูมิคุ้มกันชนิดอื่นร่วมด้วย จากการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบพบว่าไม่มีข้อมูลที่มากพอจะบอกว่า azathioprine มีประโยชน์เหนือกว่ายาหลอกหรือยาชนิดอื่นอย่างชัดเจน³⁷

ผลข้างเคียงของ azathioprine ที่พบได้บ่อย คืออาการทางระบบทางเดินอาหาร การเพิ่มของค่าเอนไซม์ตับ และการกดไขกระดูก ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถช้ยาได้อย่างปลอดภัย แต่ควรมีการตรวจติดตามการเกิดผลข้างเคียงเหล่านี้อย่างสม่ำเสมอ

Methotrexate

Methotrexate (MTX) เป็นยาที่มีการออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก โดยกลไกการออกฤทธิ์หลัก³⁸⁻³⁹ ได้แก่

1. การยับยั้ง dihydrofolate reductase (DHFR) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการเปลี่ยน dihydrofolate เป็น tetrahydrofolate (THF) ที่มีความสำคัญในกระบวนการสังเคราะห์ DNA, RNA และโปรตีน การขาด THF นำไปสู่การยับยั้งเจริญและแบ่งตัวของเซลล์ชนิดต่าง ๆ รวมทั้ง B cells และ T cells

2. การลดการสร้าง purines และ pyrimidines ส่งผลยับยั้งการแบ่งตัวและการเจริญของเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์ภูมิคุ้มกัน

3. การยับยั้ง AICAR Transformylase (AICAR-T) ทำให้มีการสะสมของ adenosine ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น anti-inflammatory mediator ทำให้สามารถลดการอักเสบได้

4. การยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและ DNA ส่งผลให้เซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็ว เช่น เซลล์มะเร็ง ถูกทำลาย

MTX มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะปอดอักเสบ (pneumonitis) และพังผืดปอดได้ (pulmonary fibrosis)⁴⁰ จึงมีความกังวลในการใช้ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรัง แต่การข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า MTX ไม่ได้

เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคปอดอักเสบเรื้อรัง การศึกษากลุ่มตัวอย่างทั่วประเทศเดนมาร์กที่มีผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA) กว่า 30,000 คน พบว่าไม่มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของโรคปอดอักเสบเรื้อรัง หรือภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วย MTX โดยค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (hazard ratio) สำหรับ ILD และภาวะระบบการหายใจล้มเหลวอยู่ที่ 1.00 และ 0.54 ตามลำดับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าแม้ผู้ป่วย RA จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด ILD สูงกว่าประชากรทั่วไป แต่การรักษาด้วย MTX ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงดังกล่าว⁴¹ มีการศึกษาแบบกรณีศึกษาและกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย 1,083 คน พบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างการได้รับ MTX กับการเกิด RA-ILD โดยค่าอัตราส่วนความเสี่ยงปรับแล้ว (pooled adjusted odds ratio) เท่ากับ 0.43 ซึ่งแสดงว่าผู้ที่ใช้ MTX มีโอกาสเกิด RA-ILD น้อยกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ นอกจากนี้ การเกิด ILD ยังล่าช้าลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MTX⁴² นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบหลายศูนย์พบว่า การใช้ MTX เชื่อมโยงกับความเสี่ยงที่ลดลงของการเกิด RA-ILD ใหม่ และระยะเวลาที่นานขึ้นก่อนการวินิจฉัย ซึ่งสนับสนุนแนวคิดที่ว่า MTX อาจมีผลป้องกันการเกิดโรคปอดอักเสบเรื้อรังมากกว่าจะก่อให้เกิดอันตราย⁴³

MTX มีบทบาทในการรักษา RA-ILD อย่างมากจากการศึกษาพบว่าสามารถลดการอักเสบได้ และสามารถชะลอการลดลงของสมรรถภาพปอดได้ โดยมักจะใช้ร่วมกับยาปรับภูมิคุ้มกันชนิดอื่นเป็น combination therapy⁴⁴⁻⁴⁵

สำหรับ sarcoidosis MTX ถือเป็นการรักษาแนวทางที่สองที่มีประสิทธิภาพสูงหลังจากการใช้ prednisone ในการศึกษาย้อนหลังเมื่อปี พ.ศ. 2556 ที่มีผู้ป่วย 145 รายที่ได้รับการรักษาด้วย MTX และ 55 รายที่ได้รับ AZA พบว่าความต้องการใช้ prednisolone ลดลงในทั้งสองกลุ่มการรักษา นอกจากนี้ ค่า FVC และ DLCO ยังเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ³³ และเมื่อเทียบกับยาหลอกมีการศึกษาแบบสุ่มทดลองขนาดเล็กพบว่าผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน⁴⁶

MTX มีผลข้างเคียงที่หลากหลาย ทั้งที่ขึ้นกับ

ขนาดยาและไม่ขึ้นขนาดยา ผู้ป่วยที่ได้รับ MTX ต้องมีการตรวจติดตามภาพรังสีปอดและตรวจการทำงานของปอดเป็นระยะ รวมทั้งตรวจติดตามความเข้มข้นเลือด ค่าเอนไซม์ตับเป็นระยะ การเกิดผลข้างเคียงทางระบบหายใจพบได้น้อยเมื่อใช้ขนาดน้อยกว่า 15 มก./วัน อาการจะดีขึ้นเป็นปกติหลังจากหยุดยา หากอาการโรคปอดอักเสบติดเชื้อแย่ลงแนะนำให้หยุดยา MTX⁴⁷

Rituximab

Rituximab (RTX) เป็นยาชีวภาพในกลุ่ม monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับโมเลกุล CD20 ซึ่งแสดงอยู่บนพื้นผิวของ B cells ทั้งแบบปกติและแบบที่มีความผิดปกติ (malignant B cells) กลไกการออกฤทธิ์ของ RTX มีดังนี้ 1) การกระตุ้น antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) โดย Fc fragment ของ RTX จะจับกับ Fc receptor บนเซลล์ภูมิคุ้มกัน เช่น natural killer cells และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆ ส่งผลให้เซลล์ภูมิคุ้มกันปล่อยสารพิษมาทำลาย B cells ที่เป็นเป้าหมาย 2) การกระตุ้น complement-dependent cytotoxicity (CDC) โดยเมื่อ RTX จับกับ CD20 จะกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement) คอมพลีเมนต์จะสร้างรูพรุนที่ผนัง B cells เป้าหมาย ส่งผลให้เซลล์แตกและตาย (cell lysis) 3) การกระตุ้น apoptosis เมื่อ RTX จับกับ CD20 จะส่งสัญญาณไปที่ B cells เป้าหมายโดยตรงส่งผลให้ B cells เข้าสู่กระบวนการ apoptosis ซึ่งเป็นกลไกธรรมชาติของการควบคุมเซลล์⁴⁸

การทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานในผู้ป่วย RA-ILD รวบรวมผู้ป่วย 314 ราย จาก 15 การศึกษา พบว่า RTX สามารถเพิ่มการทำงานของปอดได้ โดยสามารถเพิ่มทั้งค่า FVC และ DLCO⁴⁹

ในผู้ป่วย CTD-ILD มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของ RTX มีการศึกษาแบบย้อนหลัง ในปี พ.ศ. 2563 พบว่า RTX สามารถเพิ่มค่า FVC และ DLCO ได้อย่างมีนัยสำคัญ หลังจากเริ่มการรักษา 1 ปี⁵⁰ และยังเห็นผลการรักษาที่ดีต่อเนื่องไปจนถึง 2 ปีหลังเริ่มการรักษา มีการศึกษาย้อนหลังในหลายศูนย์วิจัย

ในผู้ป่วย CTD-ILD จำนวน 49 คน โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรค RA-ILD (ร้อยละ 61.2) พบว่าการรักษาด้วย RTX สามารถรักษาระดับ DLCO และสามารถเพิ่มค่า FVC ได้นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีการทางคลินิกที่ดีขึ้นด้วย⁵¹ มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบกับยา CYC ชนิดฉีด พบว่า RTX ได้ผลที่ดีเทียบเท่ากัน แต่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นน้อยกว่า⁵²

RTX มีข้อมูลการศึกษาถึงผลลัพธ์ที่ดีในผู้ป่วย SSc-ILD โดยมีการทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบกับ (open-labelled randomized trial) ในผู้ป่วย SSc-ILD ระยะแรก ในการให้ RTX เทียบกับ CYC เป็นเวลา 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ RTX มีการเพิ่มขึ้นของ FVC จาก ร้อยละ 61 เป็นร้อยละ 68 อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ CYC ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญ⁵³ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลจากการทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานพบว่า RTX มีผลเพิ่ม FVC และ DLCO อย่างมีนัยสำคัญและเห็นผลต่อเนื่องในระยะยาวที่ 1 ปี รวมทั้งทำให้อาการทางผิวหนังดีขึ้นด้วย⁵⁴⁻⁵⁵

การให้ RTX ในผู้ป่วย idiopathic inflammatory myopathy-related ILD ได้ผลลัพธ์ที่ดี โดยพบว่าร้อยละ 65 ของผู้ป่วยที่ได้รับ RTX ตอบสนองกับการรักษา โดยเฉพาะในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาชนิดอื่น โดยที่อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย⁵⁵

RTX เป็นการรักษาเสริมที่มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อที่ติดต่อกับการรักษาอื่นๆ ในการศึกษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อที่ที่มีความรุนแรงและมีอาการแย่ลงจำนวน 44 ราย ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาคุมภูมิคุ้มกันอื่นๆ พบว่า RTX สามารถชะลอการเสื่อมของสมรรถภาพปอดได้ โดยเฉพาะ FVC ที่ดีขึ้นจาก -10.3 % เป็น +4.8 % หลังการรักษา⁵⁷ นอกจากนี้ ในการศึกษาเชิงสังเกตย้อนหลังที่วิเคราะห์ผู้ป่วย SSc-ILD ที่ได้รับ RTX เนื่องจากการทำงานของปอดเลวลง แม้ว่าจะใช้ corticosteroids และยาคุมภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น CYC และ MMF แล้ว พบว่าผู้ป่วย 15 รายที่ได้รับ RTX ครบ 2 ปี มีค่า FVC และ DLCO ที่เพิ่มขึ้น⁵⁸ RTX ยังมีบทบาทเป็น rescue therapy ในผู้ป่วยกลุ่ม anti-synthetase syndrome

ที่มีอาการรุนแรงและมีอาการทรุดลง จากการศึกษาแบบสังเกตการณ์ในหลายศูนย์วิจัย (multicenter observational study) พบว่าสามารถเพิ่ม FVC และ DLCO ของผู้ป่วยได้ และผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 สามารถหยุดการใช้ออกซิเจนได้⁵⁹ ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะกำเริบของโรคปอดอินเตอร์สติเชียล (acute exacerbation) มีรายงานผู้ป่วย (case report) พบว่าการใช้ RTX ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจจะทำให้อาการและภาพรังสีทรุดลงดีขึ้นได้⁶⁰

RTX โดยทั่วไปถือว่าเป็นยาที่มีความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ดี อย่างไรก็ตามอาจเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้นได้ ในการศึกษาหลายศูนย์ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย CTD-ILD พบว่าร้อยละ 5.4 ของผู้ป่วยหยุดการรักษาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ ในขณะที่ร้อยละ 18.9 ของผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากการลุกลามของโรคและการติดเชื้อซ้ำ ซึ่งไม่ได้เกี่ยวข้องโดยตรงกับยา RTX⁶¹ ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการให้ยา (infusion-related reaction) โดยเกิดขึ้นในร้อยละ 9-15 ของผู้ป่วย อาการที่พบได้ เช่น อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่และอาการทางเดินหายใจในประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วย มีรายงานการเกิดปฏิกิริยารุนแรง เช่น ภาวะช็อกจากการแพ้ยา (anaphylactic shock) และภาวะหายใจลำบากเฉียบพลัน (ARDS) เช่นกัน แม้ว่าพบได้น้อย นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดโรคปอดจาก RTX แม้จะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อย อาการทางคลินิกมีความหลากหลาย ได้แก่ ARDS, acute to subacute lung disease หรือ late onset organizing pneumonia⁶²

Tocilizumab

Tocilizumab เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ออกฤทธิ์โดยการจับและยับยั้ง interleukin-6 receptor (IL-6R) โดย IL-6 เป็น proinflammatory cytokines ที่มีบทบาทใน innate และ adaptive immunity โดยเกี่ยวข้องกับการผลิต B cells, T cells, macrophage และการผลิต acute phase protein จากการศึกษาพบว่า IL-6 มีระดับสูงในผู้ป่วย SSc-ILD และ RA-ILD โดย IL-6 ส่งเสริมการเปลี่ยนจากเซลล์การอักเสบเป็นเซลล์สร้าง

พังผืด กระตุ้นการสร้างคอลลาเจนและ extracellular matrix ในปอด นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ IL-6 สูงในเลือดและน้ำล้างหลอดลมถุงลม (BAL) ในผู้ป่วย IPF บางกลุ่มแต่บทบาทของ IL-6 ยังไม่ชัดเจนเท่ากับผู้ป่วย CTD-ILD⁶³

การศึกษาแบบสุ่มทดลองระยะที่ 3 ใน SSc-ILD ระยะแรก พบว่าการให้ tocilizumab สามารถรักษาระดับการทำงานของปอดได้ในผู้ป่วยระยะเริ่มแรกที่อาการไม่มาก โดยผู้ป่วยที่ได้รับยามีการลดลงของ FVC น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกเมื่อติดตามไป 48 สัปดาห์ (ร้อยละ -0.5 และ -3.3 ตามลำดับ)⁶⁴

มีการศึกษาการใช้ tocilizumab ในบทบาทการรักษา (combination therapy) โดยให้ยาร่วมกับ nintedanib ในผู้ป่วย SSc-ILD ที่อาการรุนแรงขึ้น พบว่าการรักษาร่วมสามารถรักษาระดับ FVC และ DLCO ที่เวลา 6 เดือน และ 12 เดือนได้ นอกจากนี้ HRCT แสดงให้เห็นว่าลักษณะของปอดที่มีพังผืดคงที่ และพื้นที่ที่มีลักษณะ ground glass opacity ลดลงอย่างมีนัยสำคัญจากร้อยละ 29 เป็นร้อยละ 21 ($p = 0.048$) โดยที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อการให้ยาร่วมนี้ได้ดี มีผลข้างเคียงเกิดขึ้นน้อย⁶⁵

การศึกษาในผู้ป่วย RA-ILD ในประเทศญี่ปุ่น ได้ทดลองให้ tocilizumab ในผู้ป่วย RA-ILD 55 ราย และทำการตรวจค่า MMP-3 และ KL-6 ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่บ่งบอกความรุนแรงของโรค (disease activity) พบว่าค่า MMP-3 และ KL-6 ลดลงหลังการรักษา 6 เดือน ซึ่งแสดงให้เห็นว่า tocilizumab อาจช่วยจัดการกับอาการของ โรคปอดอินเตอร์สติเชียลได้ในขณะรักษา RA แม้ว่าจะไม่ได้เปลี่ยนแปลงกลไกการดำเนินของโรคปอดอินเตอร์สติเชียลโดยตรงก็ตาม⁶⁵

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้จากการใช้ tocilizumab ได้แก่ เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อ อาการทางระบบทางเดินอาหาร และ infusion-related reaction ซึ่งจากการศึกษาในผู้ป่วย SSc-ILD และ RA-ILD พบว่าเกิดผลข้างเคียงน้อยมาก และส่วนใหญ่มีอาการเพียงเล็กน้อย สามารถดูแลรักษาตามอาการได้ เมื่อเทียบกับยา RTX แล้วพบว่าเกิดผลข้างเคียงที่ไม่แตกต่างกัน^{64,67-68}

Cyclosporin A

Cyclosporin A (CsA) เป็นยาปรับภูมิคุ้มกันที่มีการนำมาใช้ในหลายกรณี โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะ CsA มีการออกฤทธิ์ผ่านทางหลายกลไก ได้แก่ ยับยั้งการทำงานของ T cells โดย CsA ทำหน้าที่จับกับ cyclophilin ซึ่งเป็นโปรตีนใน T cells เมื่อเกิดการจับกัน cyclosporin-cyclophilin complex จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ calcineurin⁶⁹

Calcineurin เป็นเอนไซม์สำคัญในเส้นทางส่งสัญญาณที่นำไปสู่การผลิต interleukin-2 (IL-2) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการแบ่งตัวและการทำงานของ T cells การยับยั้ง IL-2 จึงลดการกระตุ้น cellular immunity ทำให้การตอบสนองภูมิคุ้มกันลดลง นอกจากนี้ยังส่งผลต่อ dendritic cells และ macrophages โดยการลดการกระตุ้นของ T cells ผ่านการลดการแสดงออกของ antigen presenting molecule นอกจากผลด้านการปรับภูมิคุ้มกัน CsA ยังมีฤทธิ์ลดการอักเสบ โดยเกิดจากการลดการสร้าง cytokines ชนิดต่างๆ อีกด้วย⁶⁹

การใช้ CsA ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรังยังมีข้อมูลไม่มากนัก จากการทบทวนผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ (unknown etiology ILD) จำนวน 10 ราย พบว่า CsA อาจมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีลักษณะ lymphocytic infiltration ผู้ป่วย 3 รายมีการตอบสนองที่ดีต่อ CsA ขนาดสูง ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ CsA ขนาดต่ำร่วมกับ prednisone ทุกคนอาการดีขึ้นและค่า FVC ดีขึ้น⁷⁰

มีรายงานการใช้ในผู้ป่วย idiopathic chronic fibrosing interstitial pneumonia (iCFIP) จากการศึกษานี้ผู้ป่วย 33 รายที่มี iCFIP พบว่าการรักษาด้วย CsA ทำให้ค่า FVC และ DLCO ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วงเวลา 2 ปี และลดอัตราการเสื่อมลงของการทำงานของปอดหลังเริ่มใช้ CsA⁷¹⁻⁷²

มีการวิเคราะห์ย้อนหลังของผู้ป่วย CTD-ILD ชนิดพังผืด การใช้ CsA ร่วมกับ prednisone ขนาดต่ำทำให้ค่า FVC, DLCO และคุณภาพชีวิตโดยรวมดีขึ้นอย่างมี

นัยสำคัญหลังการรักษา 1 ปี และไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องหยุดการรักษาเนื่องจากความเป็นพิษของยา

การใช้ยา CsA มีความปลอดภัยในระดับหนึ่ง แต่การใช้ยาในขนาดสูงมีรายงานผลข้างเคียงที่พบบ่อย เช่น ความเป็นพิษต่อไตและความเสี่ยงในการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้นจากการกดภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงเหล่านี้ไม่ได้เป็นอุปสรรคต่อการใช้ยาในกรณีที่มีความจำเป็นทางคลินิก^{69,73} แต่ความปลอดภัยในระยะยาวยังคงเป็นข้อกังวล โดยเฉพาะความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษสะสมจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะเวลานาน อย่างไรก็ตามสามารถพิจารณาการใช้ CsA ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรังได้ด้วยความระมัดระวัง^{72,74}

Cyclosporine A มีศักยภาพในการเป็นทางเลือกการรักษาสำหรับโรคปอดอักเสบเรื้อรังหลายชนิด โดยเฉพาะ CTD-ILD หลักฐานชี้ให้เห็นว่าสามารถปรับปรุงการทำงานของปอดและคุณภาพชีวิตได้ อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความปลอดภัยและประสิทธิภาพในระยะยาวในประชากรผู้ป่วยโรคปอดอักเสบเรื้อรังที่หลากหลาย การทดลองทางคลินิกอย่างต่อเนื่องจะช่วยให้เห็นบทบาทของ CsA ในการจัดการโรคที่ซับซ้อนเหล่านี้ได้มากขึ้น

Tacrolimus

Tacrolimus เป็นยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor โดยจะจับกับโปรตีนภายในเซลล์ที่เรียกว่า FKBP-12 (FK506 Binding Protein-12) เพื่อสร้าง complex ระหว่างยาและโปรตีนนี้ complex ของ tacrolimus-FKBP จะยับยั้งเอนไซม์ที่ชื่อว่า calcineurin phosphatase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญต่อการกระตุ้น T cells การยับยั้ง calcineurin จะทำให้ไม่สามารถกระตุ้นการส่งสัญญาณใน T cells ได้ ส่งผลลดการเพิ่มจำนวนและลดการทำงานของ T cells นอกจากนี้ยังส่งผลลดการสร้าง cytokines ชนิดต่างๆ อีกด้วย⁷⁵

Tacrolimus มีข้อมูลและมีบทบาทในการรักษาโรคปอดอักเสบเรื้อรัง โดยเฉพาะกลุ่มโรคปอดอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่ (idiopathic

inflammatory myositis-associated interstitial lung disease; IIM-ILD) มีการศึกษาหลังการวางจำหน่าย (post marketing surveillance) ในประเทศญี่ปุ่น เพื่อดูประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา tacrolimus ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่เกี่ยวข้องกับโรค polymyositis และ dermatomyositis พบว่าผู้ป่วย 26 รายมีการทำงานของปอดที่ดีขึ้นหลังจากให้ยา tacrolimus เพิ่มเติมจากการให้ยาปรับภูมิคุ้มกันชนิดอื่น อัตราการรอดชีวิตที่ 52 สัปดาห์สูงถึงร้อยละ 88 และผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถลดขนาดยา prednisolone ที่ต้องใช้อย่างมีนัยสำคัญ⁷⁶ นอกจากนี้มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 250 ราย พบว่าการให้ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroids ในผู้ป่วย IIM-ILD มีอัตราการเสียชีวิตและอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse) น้อยกว่า โดยค่า hazard ratio (HR) สำหรับการเสียชีวิตอยู่ที่ 0.330 ($p=0.002$) และสำหรับการกลับเป็นซ้ำอยู่ที่ 0.548 ($p=0.003$)⁷⁷

Tacrolimus สามารถใช้เป็นการรักษาร่วมกับยาชนิดอื่นได้มีข้อมูลการศึกษาการใช้ร่วมกับ pirfenidone ขนาดต่ำ พบว่าช่วยให้การทำงานของปอดดีขึ้นและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำเมื่อเทียบกับการให้ tacrolimus ชนิดเดียว⁷⁷

ความปลอดภัยของการใช้ tacrolimus โดยทั่วไปถือว่าอยู่ในระดับที่ดี โดยไม่มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายถึงชีวิตในหลายการศึกษาผลข้างเคียงที่พบบ่อยเป็นอาการที่สามารถจัดการได้ และสอดคล้องกับข้อมูลความปลอดภัยที่ทราบของ tacrolimus และ corticosteroids เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาส^{76,78} ในการศึกษาหนึ่ง พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงในร้อยละ 44 ของผู้ป่วย แต่มีเพียง 1 รายเท่านั้นที่เสียชีวิตในช่วงระยะเวลาของการศึกษา⁷⁸

สรุป

การบำบัดด้วยวิธีปรับภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่มีผลลัพธ์ที่ดีในการรักษาโรคปอดอินเตอร์สติเชียล และสามารถจัดการได้อย่างปลอดภัยเมื่อปฏิบัติตามแนวทางการรักษาเฉพาะการติดตามผลอย่างสม่ำเสมอและการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

จากการศึกษาพบว่ามีประโยชน์ใน non-IPF ILD เมื่อเปรียบเทียบกับ IPF แม้ว่าจะมีการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับยาปรับภูมิคุ้มกันค่อนข้างน้อยก็ตาม ดังนั้นการใช้ยาแต่ละชนิดจึงต้องพิจารณาความเหมาะสมเป็นรายๆ ไป

เอกสารอ้างอิง

1. Maher TM. Interstitial lung disease: a review. JAMA 2024; 331:1655-65.
2. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids: Respir Care 2018, 63; 655-70.
3. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, *et al.* Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1235-9.
4. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis. JAMA 2002; 287: 1301-7.
5. Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. Am Rev Respir Dis 1992; 145:3-5.
6. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, *et al* Effects of corticosteroid treatment and antigen avoidance in a large hypersensitivity pneumonitis cohort: A single-centre cohort study. J Clin Med 2018; 8:14.
7. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. BMC Pulm Med 2021; 21:243.
8. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, *et al.* 2023 American College of Rheumatology (ACR)/ American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung

- disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol* 2024; 76: 1182-200.
9. สมาคมออร์เวซแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย, สมาคมโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤตในเด็ก, และชมรมโรคข้อและรูมาติสซั่มในเด็ก. แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และติดตามผู้ป่วย systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). กรกฎาคม พ.ศ. 2564.
10. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. *Rheumatol Int* 2012; 32:645-53.
11. Jang HJ, Yong SH, Leem AY, *et al.* Corticosteroid responsiveness in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease admitted to the emergency department. *Sci Rep* 2021; 11:5762.
12. Hung CF, Raghu G. Treatment of acute exacerbations of interstitial lung diseases with corticosteroids: Evidence? *Respirology* 2024; 29:747-50.
13. Brereton CJ, Jo HE. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis and the role of corticosteroids. *Breathe* 2020; 16:200086.
14. Pitre T, Kawano- Dourado L, Kachkovski GV, *et al.* Systemic corticosteroids in fibrotic lung disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2023; 10:e002008.
15. Kim R, Meyer KC. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2:319-38.
16. Cassone G, Sebastiani M, Vacchi C, Erre GL, Salvarani C, Manfredi A. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of rheumatic disease-related interstitial lung disease: a narrative review. *Drugs Context* 2021; 10:2020-8
17. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005; 14 Suppl 1:s2-8.
18. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, *et al.* Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:708-19.
19. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, *et al.* Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013; 40:640-6.
20. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, *et al.* Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017; 3:00016-2017.
21. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, *et al.* Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 151:619-25.
22. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. [updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>
23. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, *et al.* Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2655-66.
24. Kim HJ, Brown MS, Elashoff R, *et al.* Quantitative texture-based assessment of one year changes in fibrotic reticular patterns on HRCT in scleroderma lung disease treated with oral cyclophosphamide. *Eur Radiol* 2011; 21:2455-65.
25. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective

- tissue disease-associated interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev 2018; 1:CD010908.
26. Corte TJ, Ellis R, Renzoni EA, *et al.* Use of intravenous cyclophosphamide in known or suspected, advanced non-specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26:132-8.
 27. Wiertz IA, van Moorsel CHM, Vorselaars ADM, *et al.* Cyclophosphamide in steroid refractory unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *Eur Respir J* 2018; 51:1702519.
 28. Srivali N, De Giacomi F, Moua T, Ryu JH. Corticosteroid therapy for treating acute exacerbation of interstitial lung diseases: a systematic review. *Thorax* 2025; 80:140-9
 29. Smith J, Doe A. Understanding azathioprine. *J Immunol* 2023; 15:100-5.
 30. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, *et al.* A multicenter, prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962-70.
 31. Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, *et al.* Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008; 35:1064-72.
 32. Boerner EB, Cuyas M, Theegarten D, Ohshimo S, Costabel U, Bonella F. Azathioprine for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respiration*. 2020; 99:628-36.
 33. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, *et al.* Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016; 121:117-22.
 34. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, *et al.* Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013; 144:805-12.
 35. Terras Alexandre A, Martins N, Raimundo S, *et al.* Impact of azathioprine use in chronic hypersensitivity pneumonitis patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2020; 60:101878.
 36. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, *et al.* Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis—a single-centre experience. *Clin Respir J* 2019; 13:791-4.
 37. Lombardi F, Stewart I, Fabbri L, *et al.* Mycophenolate and azathioprine efficacy in interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis: *BMJ Open Respir Res* 2024; 11:e002163.
 38. Wessels JAM, Huizinga TWJ, Guchelaar HJ. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis, *Rheumatology* 2008; 47: 249-55
 39. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:739-55.
 40. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: Current concepts for the diagnosis and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019; 6:238.
 41. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp TI, *et al.* Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study, *Rheumatology* 2021; 60: 346-52.
 42. Juge P-A, Lee JS, Lau J, *et al.* Methotrexate and

- rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2021; 57: 2000337.
43. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, *et al.* Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open* 2019; 9:e028466.
44. Saavedra AA, Mueller KT, Kowalski EN, *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: An appraisal of the 2023 ACR/CHEST guideline. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2024; 10:43-60.
45. Serrano-Combarro A, Atienza-Mateo B, Valero Jaimes JA, *et al.* AB0694 Baricitinib in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicenter study of 60 patients. *Ann the Rheumatic Dis* 2024; 83:1637.
46. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17:60-6.
47. Park E, Iqbal R, Giles JT, Bernstein EJ. Use of methotrexate and TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol* 2024; 43:3029-32.
48. Cerny T, Borisch B, Introna M, Johnson P, Rose AL. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs* 2002;13 Suppl 2:S3-10.
49. Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Guleria R. Rituximab for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Rheumatol* 2024; 39:317- 29.
50. Robles-Perez A, Dorca J, Castellví I, Nolla JM, Molina-Molina M, Narváez J. Rituximab effect in severe progressive connective tissue disease-related lung disease: preliminary data. *Rheumatol Int* 2020; 40:719-26.
51. Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM, *et al.* Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2019; 38:2001-9.
52. Maher TM, Tudor VA, Saunders P, *et al.* Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2023; 11:45-54.
53. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, *et al.* Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology* 2018; 57:2106-13.
54. Macrea M, Ghazipura M, Herman D, *et al.* Rituximab in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2024; 21:317-27.
55. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60:557-67.
56. Li T, Zhang Y, Zhang W, *et al.* Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022; 13:1051609.
57. Kosaki M, Keir GJ, Corte TJ, *et al.* Rituximab in severe, progressive interstitial lung disease). *Eur Respir J* 2016; 48(suppl 60):PA4886.
58. Narváez J, LLuch J, Molina-Molina M, *et al.*

- Rituximab as a rescue treatment added on mycophenolate mofetil background therapy in progressive systemic sclerosis associated interstitial lung disease unresponsive to conventional immunosuppression. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50:977-87.
59. Narváez J, Cañadillas E, Castellví I, *et al.* Rituximab in the treatment of progressive interstitial lung disease associated with the antisynthetase syndrome. *Arthritis Res Ther* 2024 18; 26:122.
 60. León Román F, Pintado-Cort B, García-Casado D, *et al.* Rituximab for the treatment of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *RMD Open* 2023; 9:e003479.
 61. Mena-Vázquez N, Redondo-Rodríguez R, Rojas-Gimenez M, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in autoimmune disease-associated interstitial lung disease: A prospective cohort study. *J Clin Med* 2022; 11:927.
 62. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J* 2010; 35:681-7.
 63. Chiang GC, Parimon T. Understanding Interstitial Lung Diseases Associated with Connective Tissue Disease (CTD-ILD): Genetics, Cellular Pathophysiology, and Biologic Drivers. *Intl J Mol Sci* 2023; 24:2405.
 64. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, *et al.* Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8:963-74.
 65. Otsuji N, Sugiyama K, Owada T, *et al.* Safety of tocilizumab on rheumatoid arthritis in patients with Interstitial lung disease. *Open Access Rheumatol* 2024; 16:127-35.
 66. Panopoulos S, Tzilas V, Bournia VK, *et al.* Tocilizumab plus nintedanib for progressive interstitial lung disease in systemic sclerosis: a one-year observational study. *Rheumatol Int* 2024; 44:1959-66.
 67. Kuwana M, Takehara K, Tanaka Y, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in Japanese patients with systemic sclerosis and associated interstitial lung disease: A subgroup analysis of a global, randomised, controlled phase 3 trial, *Mod Rheumatol* 2024; 34:530-40.
 68. Hassanien M, Elsonbaty A, Hetta H, *et al.* OP0295 Rituximab Versus Tocilizumab in patients with system sclerosis: 52-week outcomes of a stratified biopsy-driven, open-label, randomized controlled. *Ann Rheumatic Dis* 2024; 83:179-80.
 69. Russell G, Graveley R, Seid J, *et al.* Mechanisms of action of cyclosporine and effects on connective tissues. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 21(6 Suppl 3):16-22.
 70. Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991; 46:592-5.
 71. Takei R, Arita M, Tokioka F, *et al.* Cyclosporin A in idiopathic chronic fibrosing interstitial pneumonia without idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Dis* 2018; 10:6695-701.
 72. Eapen MS, Gaikwad AV, Thompson IE, *et al.* The effectiveness of immunosuppressive cyclosporin in attenuating the progression of interstitial lung diseases. *J Thorac Dis* 2019; 11 :S1139-S1142.
 73. Drew J, Maimon N, Kalansky A, Refaely Y, Alnasasra H, Waldman M. The use of cyclosporine in respiratory diseases. *Curr Respir Med Review*

- 2013; 5:344-48.
74. Watanabe N, Sakamoto K, Taniguchi H, *et al.* *Efficacy* of combined therapy with cyclosporin and low-dose prednisolone in interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *Respiration* 2014; 87:469-77.
75. Zabawski EJ, Costner M, Cohen JB, Cockerell CJ. Tacrolimus: pharmacology and therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2000; 39:721-7.
76. Kuwana M, Wakasugi N, Furuya T, Uno S, Suda T. Tacrolimus in patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis or dermatomyositis: interim report of postmarketing surveillance in Japan. *J Rheumatol* 2022; 49:707-18.
77. Chen Y, Bai Z, Zhang Z, Hu Q, Zhong J, Dong L. The efficacy and safety of tacrolimus on top of glucocorticoids in the management of IIM-ILD: A retrospective and prospective study. *Front Immunol* 2022; 13:978429.
78. Takada K, Katada Y, Ito S, *et al.* Impact of adding tacrolimus to initial treatment of interstitial pneumonitis in polymyositis/dermatomyositis: a single-arm clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59:1084-93.



การช่วยแพทย์ทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ ความเย็นในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในปอดที่ไม่เห็นจากการส่องกล้องหลอดลม

มนฤทัย เด่นดวง พย.บ.

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ปัจจุบันเทคโนโลยีการส่องกล้องหลอดลม (bronchoscopy) เพื่อวินิจฉัยรอยโรคในปอดชนิดที่ไม่เห็นจากการส่องกล้องหลอดลม (peripheral pulmonary lesion) มีวิวัฒนาการเป็นอย่างมาก โดยมีจุดประสงค์สำคัญเพื่อการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็วและปลอดภัย บทความนี้กล่าวถึงการช่วยแพทย์ทำหัตถการการส่องกล้องหลอดลมเพื่อตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ความเย็น (transbronchial cryobiopsy) ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในปอดชนิดที่ไม่เห็นจากการส่องกล้องหลอดลมที่เข้ารับการทำการหัตถการ ณ ห้องหัตถการระบบการหายใจ สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค โรงพยาบาลศิริราช

บทนำ

การส่องกล้องหลอดลมเพื่อตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ความเย็น เริ่มได้รับความนิยมมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในปอดชนิดที่ไม่เห็นจากการส่องกล้องหลอดลม เนื่องจากช่วยเพิ่มโอกาสในการวินิจฉัย (diagnostic yield) ในกรณีที่ใช้อัลตราซาวด์หลอดลม (radial probe endobronchial ultrasound, R-EBUS) แล้วพบว่าตำแหน่งของอัลตราซาวด์ไม่อยู่ภายในรอยโรค (adjacent to the lesion) เมื่อเทียบกับการตัดชิ้นเนื้อด้วยวิธีมาตรฐาน (transbronchial lung biopsy) โดยการใช้คีมตัดชิ้นเนื้อ (biopsy forceps) นอกจากนี้ชิ้นเนื้อที่ได้จากการจี้ความเย็นจะมีขนาดใหญ่กว่าและมีคุณภาพมากกว่า คือ มีการบาดเจ็บจากการตัดชิ้นเนื้อ (crush artifacts) น้อยกว่าการตัดชิ้นเนื้อโดยการใช้คีมตัดชิ้นเนื้อ สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยพบว่าการตัดชิ้นเนื้อโดยใช้สายอุปกรณ์จี้ความเย็นที่มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.1 มิลลิเมตร มีความปลอดภัยมากกว่าเมื่อเทียบกับการใช้สายอุปกรณ์จี้ความเย็นขนาดใหญ่ซึ่งนิยมใช้ในข้อบ่งชี้อื่น เช่น การจี้เนื้องอกในหลอดลม (endobronchial

tumor) และการตัดชิ้นเนื้อปอดในผู้ป่วยที่สงสัยโรคปอดอินเตอร์สติเชียล (interstitial lung disease, ILD) เป็นต้น โดยการใช้สายจี้ความเย็นขนาด 1.1 มิลลิเมตรจะพบโอกาสเกิดเลือดออกน้อยถึงปานกลางร้อยละ 8 (เทียบกับร้อยละ 29.3 โดยการใช้สายจี้ความเย็นที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางใหญ่กว่า)

สำหรับโรงพยาบาลศิริราชเริ่มมีการทำการหัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ความเย็นในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในปอดชนิดที่ไม่เห็นจากการส่องกล้องหลอดลมตั้งแต่ พ.ศ. 2565 โดยเลือกทำในผู้ป่วยที่มีรอยโรคขนาดเล็กเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 3 เซนติเมตรที่อยู่บริเวณชายปอดและไม่เห็นรอยโรคจากการส่องกล้องหลอดลม (peripheral pulmonary lesions) โดยใช้ร่วมกับกล้องส่องหลอดลมขนาดเล็กพิเศษ (ultrathin bronchoscope) และใช้สายอุปกรณ์จี้ความเย็นขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.1 มิลลิเมตร ปัจจุบันหัตถการดังกล่าวเริ่มได้รับความนิยมในประเทศไทยมากขึ้น ผู้เขียนจึงได้จัดทำบทความนี้ขึ้นเพื่อเป็นแนวทางปฏิบัติสำหรับพยาบาลหรือ

ผู้ที่ช่วยแพทย์ทำหัตถการดังกล่าว เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

หลักการและเหตุผล

การตัดสินใจด้วยวิธีการส่องกล้องหลอดลมแบบปกติในผู้ป่วยที่ตรวจพบรอยโรคในปอดที่มีขนาดเล็กและอยู่บริเวณชายปอดจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (computed tomography of chest) มักมีโอกาสนในการวินิจฉัยต่ำ เนื่องจากต้องใช้กล้องส่องหลอดลมและอุปกรณ์ตัดชิ้นเนื้อ (biopsy forceps) ขนาดเล็กทำให้มักได้ชิ้นเนื้อที่มีปริมาณและคุณภาพไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย ปัจจุบันมีหลักฐานสนับสนุนว่าการตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ความเย็นผ่านทางกล้องส่องหลอดลมชนิดบางเฉียบช่วยเพิ่มโอกาสการวินิจฉัยในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้บุคลากรผู้ช่วยแพทย์มีความรู้ในการทำหัตถการตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ความเย็น
2. เพื่อให้บุคลากรผู้ช่วยแพทย์สามารถเตรียมผู้ป่วยและอุปกรณ์ทำหัตถการตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ความเย็นได้อย่างถูกต้องและครบถ้วน
3. เพื่อให้บุคลากรผู้ช่วยแพทย์สามารถเก็บสิ่งส่งตรวจได้อย่างถูกต้องและครบถ้วน

ขอบเขต

บทความนี้กล่าวถึงการทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ความเย็นในผู้ป่วยที่มีรอยโรคในปอดชนิดที่ไม่เห็นจากการส่องกล้องหลอดลม ณ ห้องหัตถการระบบการหายใจ สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งกระบวนการเตรียมอุปกรณ์และการทำหัตถการอาจมีความแตกต่างกันไปในแต่ละสถานพยาบาลขึ้นอยู่กับชนิดของอุปกรณ์ที่มี ความชำนาญและประสบการณ์ของบุคลากร

เนื้อเรื่อง

การทำหัตถการตัดชิ้นเนื้อปอดด้วยการจี้ความเย็น

ผู้ป่วยที่จะเข้ารับการทำหัตถการนี้จะมีขั้นตอนการ

เตรียมตัวเช่นเดียวกับการส่องกล้องหลอดลมทั่วไป ซึ่งแพทย์จะเป็นผู้ให้คำแนะนำผู้ป่วยถึงเหตุผลและความจำเป็นในการทำหัตถการ ตลอดจนภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิด หากผู้ป่วยและญาติยินยอมจะทำการส่งผู้ป่วยไปนัดหมายวันทำหัตถการที่ห้องหัตถการระบบการหายใจ ผู้ป่วยที่มาทำการนัดหมายจะได้รับคำแนะนำการปฏิบัติตัวดังนี้

คำแนะนำการปฏิบัติตัวผู้ป่วย

1. งดรับประทานอาหารและน้ำดื่มหลังเที่ยงคืนหรือก่อนทำหัตถการอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
2. หากรับประทานยาละลายลิ่มเลือดหรือยาต้านเกล็ดเลือด ให้งดก่อนทำหัตถการ 5-7 วัน หรือตามคำสั่งแพทย์ สำหรับยาอื่นๆ พิจารณาตามคำแนะนำของแพทย์
3. หากผู้ป่วยรับประทานยารักษาโรคเบาหวาน ให้งดยาเมื่อเช้าวันที่ทำหัตถการ
4. ผู้ป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูง ให้รับประทานยาลดความดันโลหิตในวันที่ทำหัตถการ โดยรับประทานยาและน้ำตาม 30 มิลลิลิตร โดยไม่ต้องรับประทานอาหาร
5. ทำความสะอาดบริเวณช่องปากและฟันให้เรียบร้อย
6. ให้นำญาติมาด้วยอย่างน้อย 1 คน ในวันที่ทำหัตถการ

คำแนะนำอื่น ๆ

1. แจ้งสิทธิและค่าใช้จ่ายโดยประมาณพร้อมกับให้เอกสารคำแนะนำข้อมูลการส่องกล้องหลอดลม การปฏิบัติตัวและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นแก่ผู้ป่วยและญาติเพื่อไปศึกษาก่อนทำหัตถการ โดยภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของหัตถการนี้ที่สำคัญได้แก่ ภาวะเลือดออก และภาวะลมในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax)
2. งดให้ผู้ป่วยขับรถมาเองและพาญาติมาด้วยอย่างน้อย 1 คน เนื่องจากผู้ป่วยจะได้รับยาคลายกังวลขณะส่องกล้องหลอดลม ซึ่งทำให้มีสติสัมปชัญญะไม่สมบูรณ์เพียงพอสำหรับการขับรถหลังการทำหัตถการ

การเตรียมผู้ป่วยวันทำหัตถการ

1. แพทย์ให้ข้อมูลเรื่องการทำหัตถการแก่ผู้ป่วยและญาติ เมื่อผู้ป่วยและญาติรับทราบและยินยอมให้ทำหัตถการจะให้ลงชื่อใบความยินยอมเข้ารับการทำหัตถการ

2. พยาบาลวัดสัญญาณชีพ ชักประวัติการโดยสังเขป เช่น โรคประจำตัว และประวัติการแพ้ยา เป็นต้น
3. สอบถามเวลาเริ่มได้รับประทานอาหารและน้ำดื่ม
4. สอบถามการรับประทานยาและการงดยาละลายลิ้มเลือดหรือยาต้านเกล็ดเลือดตามแผนการรักษาของแพทย์
5. สอบถามประวัติการใส่ฟันปลอมและฟันโยก
6. พยาบาลทำการเปิดเส้นเลือดดำเพื่อใส่อุปกรณ์ให้ยาและสารน้ำเมื่อเริ่มทำหัตถการ
7. ให้ผู้ป่วยนอนบนเตียงสำหรับทำหัตถการ ติดอุปกรณ์ติดตามสัญญาณชีพ เครื่องวัดออกซิเจนปลายนิ้ว (pulse oximeter) และอุปกรณ์ติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram)

การพยาบาลผู้ป่วยหลังทำหัตถการ

หลังทำหัตถการ ให้ผู้ป่วยนอนพักสังเกตอาการอย่างน้อย 1-2 ชั่วโมง พยาบาลสังเกตอาการดังต่อไปนี้

1. ประเมินระดับความรู้สึกตัวและภาวะสับสน
2. ติดตามสัญญาณชีพ ระดับออกซิเจนปลายนิ้ว

และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

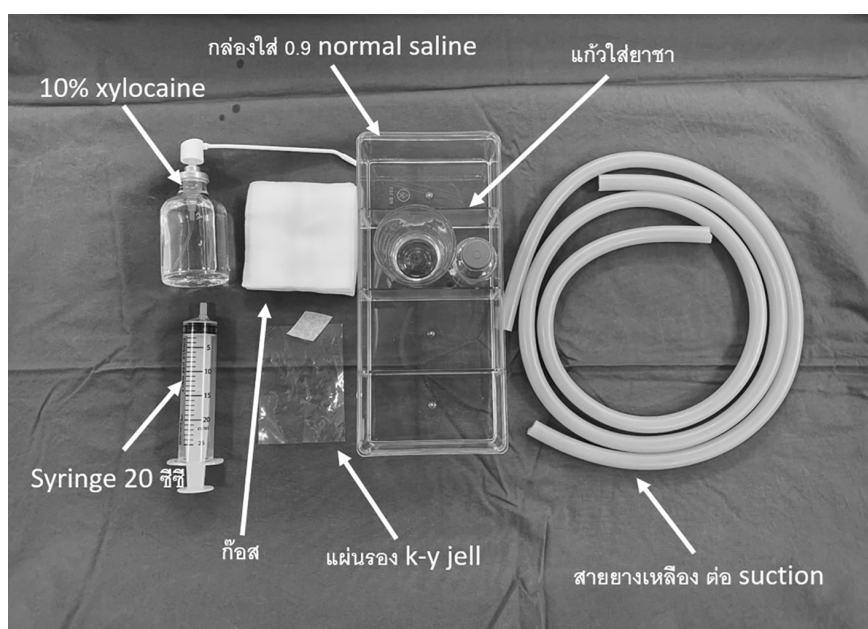
3. ประเมินภาวะผิดปกติหลังทำหัตถการ เช่น เจ็บแน่นหน้าอก หายใจลำบาก เลือดออกในทางเดินหายใจ ระดับออกซิเจนปลายนิ้วต่ำ และความไม่สุขสบายหลังทำหัตถการ เป็นต้น

4. หากผู้ป่วยมีสัญญาณชีพคงที่ไม่มีภาวะผิดปกติหลังทำหัตถการและแพทย์ให้กลับบ้านได้ จะให้คำแนะนำเรื่องการปฏิบัติตัวและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลัง หากมีอาการผิดปกติให้ไปพบแพทย์โรงพยาบาลใกล้บ้านทันที

การเตรียมอุปกรณ์

ชุดอุปกรณ์สำหรับทำหัตถการแบ่งเป็น ชุดอุปกรณ์สำหรับส่องกล้องหลอดลม ชุดอุปกรณ์สำหรับทำหัตถการตัดชิ้นเนื้อด้วยการจี้ความเย็นและอุปกรณ์อื่น ๆ

1. ชุดอุปกรณ์สำหรับส่องกล้องหลอดลมประกอบด้วยอุปกรณ์ในรูปที่ 1



รูปที่ 1. อุปกรณ์ประกอบด้วยยาชาชนิด 10% lidocaine spray และ 1% lidocaine solution without adrenaline, syringe ขนาด 20 มิลลิลิตร, กล่องใส่น้ำเกลือ (normal saline), ฟ้าก้อนส, สายยางเหลือองสำหรับต่อกับเครื่องดูด (suction), แก้วใส่ยาชา และแผ่นรองเจลหล่อลื่น (K-Y jelly)

2. ชุดอุปกรณ์สำหรับทำหัตถการตัดชิ้นเนื้อด้วยการจี้ความเย็น ประกอบด้วยเครื่องจี้ความเย็นพร้อมกับถังก๊าซ (ERBE Cryo2[®], ERBE), สายสำหรับจี้ความเย็นเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.1 มิลลิเมตร (flexible cryoprobe, ERBE) อุปกรณ์เขี่ยชิ้นเนื้อ (ดังรูปที่ 2 และ 3) สำหรับขั้นตอนในการตรวจสอบอุปกรณ์จี้ความเย็นก่อนทำหัตถการมีดังนี้

2.1 เสียบปลั๊กเครื่องจี้ความเย็น ต่อสายจี้ความเย็นเข้ากับตัวเครื่อง

2.2 เปิดวาล์วก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์จากถัง หากต้องการใช้ถังใด ให้หมุนหัวลูกศร ไปทางสายก๊าซของถังนั้น แล้วจึงเปิดวาล์วก๊าซ

2.3 กดเปิดเครื่อง ตั้งระบุข้อมูลตามหน้าจอ ได้แก่ กดใช้โหมด biopsy และใช้ effect 1 กำหนดระยะเวลาการจับเวลา (count down หรือ count up) ตามคำสั่งแพทย์

2.4 กดแป้นเหยียบ (foot switch) เพื่อทดสอบระบบการทำงาน ตรวจสอบการเกาะของน้ำแข็ง ที่ปลายสายเพื่อทดสอบว่าเครื่องและสายทำงานเป็นปกติ โดยอาจจุ่มปลายสายลงในภาชนะบรรจุน้ำเกลือก็ได้ (รูปที่ 4)

3. อุปกรณ์อื่น ๆ

3.1 กล้องส่องหลอดลมและชุดอุปกรณ์แหล่งกำเนิดแสง กล้องส่องหลอดลมใช้เป็น video bronchoscope ขนาดเล็กพิเศษ (ultrathin) ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายนอก 1.7 มิลลิเมตร (BF-MP-290F, Olympus) (รูปที่ 5) อุปกรณ์การเก็บชิ้นเนื้อ ประกอบด้วย ชามรูปไตบรรจุน้ำเกลือ (normal saline) ขวดใส่ชิ้นเนื้อ เข็มเขี่ยชิ้นเนื้อ ไม้บรรทัดวัดขนาด อุปกรณ์เขี่ยชิ้นเนื้อ (รูปที่ 6)

3.2 เครื่องอัลตราซาวด์หลอดลม (EndoEcho EU-M2000, Olympus) สายอัลตราซาวด์หลอดลม (R-EBUS) (UM-S20-17R, Olympus) (รูปที่ 7)

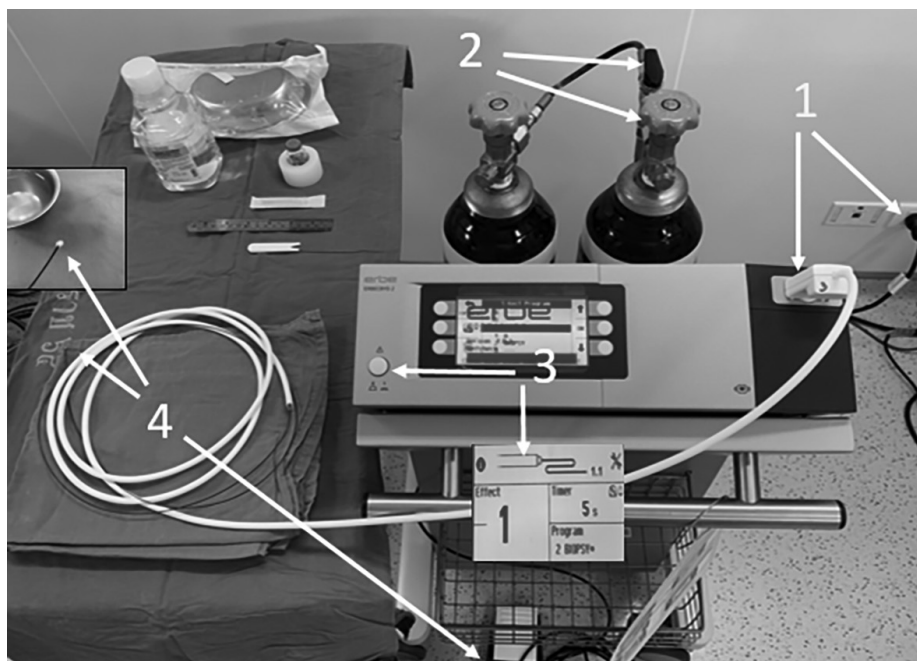
3.3 อุปกรณ์มาตรฐานของการส่องกล้องหลอดลม ได้แก่ อุปกรณ์การให้ออกซิเจนระหว่างการทำหัตถการ อุปกรณ์รองพื้น ผ่าปิดตา ผ่าคลุมตัวทำหัตถการ และเครื่องฟลูออโรสโคป (fluoroscope) เป็นต้น (รูปที่ 8 และ 9)



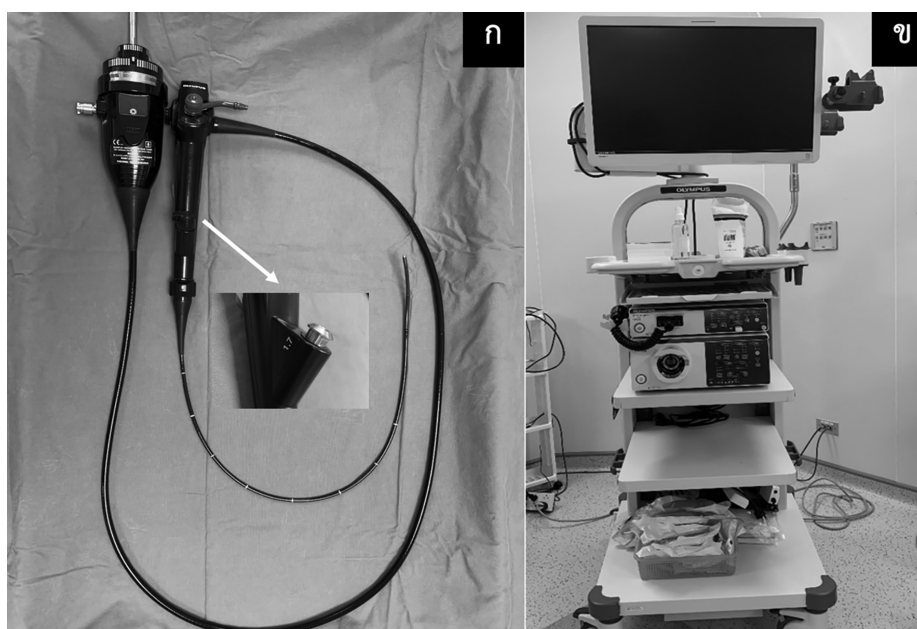
รูปที่ 2. เครื่องจี้ความเย็นพร้อมกับถังก๊าซ



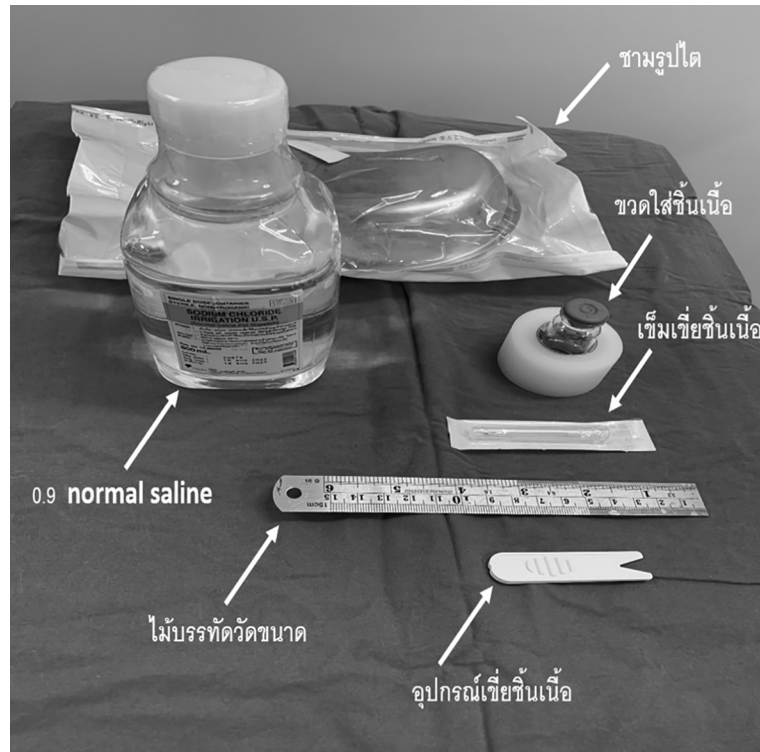
รูปที่ 3. สายจี้ความเย็นเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.1 มิลลิเมตร และอุปกรณ์เขี่ยชิ้นเนื้อ



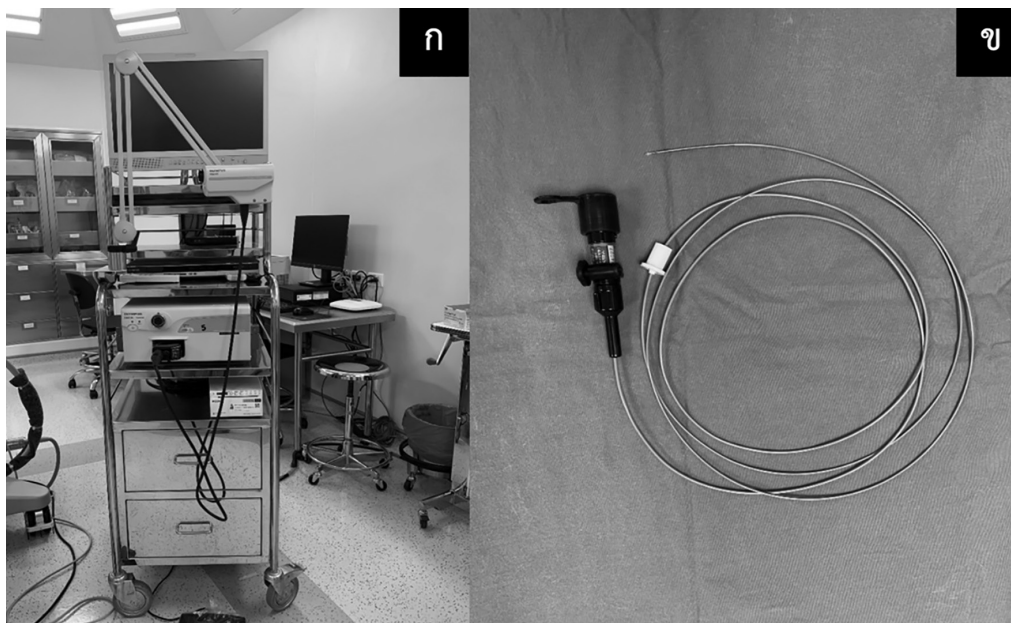
รูปที่ 4. เครื่องจี้ความเย็นและอุปกรณ์ (พร้อมใช้งาน); 1, เสียบปลั๊กเครื่องจี้ความเย็น ต่อสายจี้ความเย็นเข้ากับตัวเครื่อง; 2, เปิดวาล์วก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์; 3, กดเปิดเครื่อง ตั้งระบุข้อมูลตามหน้าจอ; 4, กดแป้นเหยียบ (foot switch) เพื่อทดสอบระบบการทำงาน ตรวจสอบการเกาะของน้ำแข็ง



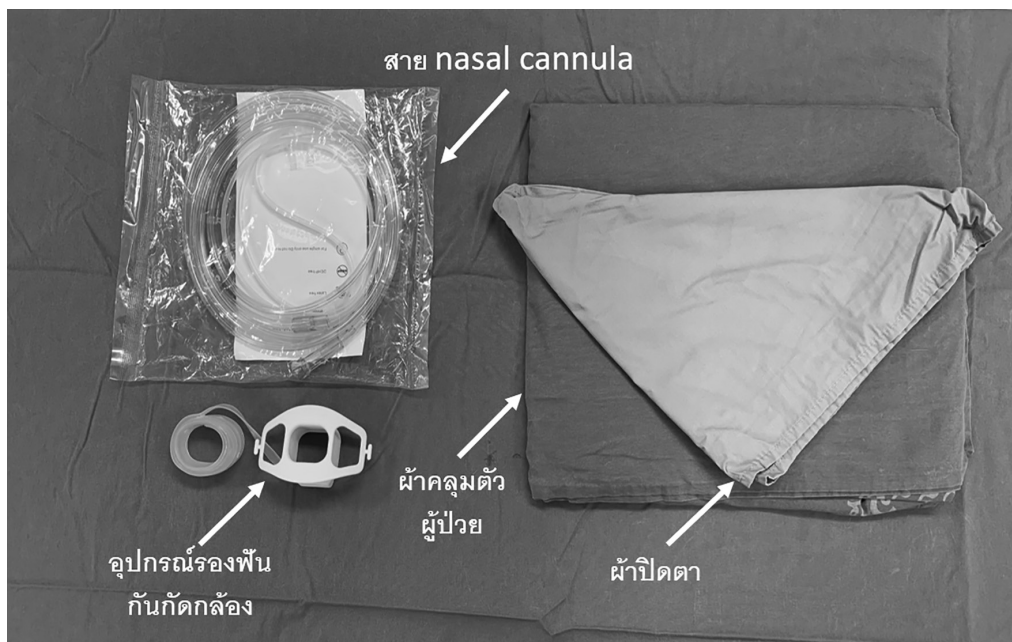
รูปที่ 5. อุปกรณ์การส่องกล้องตลอดลม; ก, กล้องส่องตลอดลม; ข, ชุดอุปกรณ์แหล่งกำเนิดแสง



รูปที่ 6. อุปกรณ์การเก็บชิ้นเนื้อ



รูปที่ 7. อุปกรณ์อัลตราซาวด์ตลอดลม;
ก. เครื่องอัลตราซาวด์ตลอดลม
ข. สายอัลตราซาวด์ตลอดลมชนิด radial probe



รูปที่ 8. อุปกรณ์การส่องกล้องหลอดลม ได้แก่ สายให้ออกซิเจนทางจมูก (nasal cannula) อุปกรณ์รองฟันป้องกันการกัด (กรณีส่องกล้องผ่านทางช่องปาก) ผ้าสามเหลี่ยมปิดตา และผ้าคลุมตัวผู้ป่วย



รูปที่ 9. เครื่องฟลูออโรสโคป (fluoroscope)

ขั้นตอนการทำหัตถการ

1. ผู้ช่วยแพทย์ทำการยืนยันตัวผู้ป่วยโดยการขานชื่อและนามสกุล เพื่อระบุตัวผู้ป่วย

2. พยาบาลทำการพ่นยาชา 10% lidocaine spray ในจมูก (กรณีใส่กล้องส่องหลอดลมทางจมูก) และช่องปาก ทำการปิดตา ใส่อุปกรณ์รองรับฟัน (กรณีใส่กล้องส่องหลอดลมทางปาก) และให้ออกซิเจนทางสายให้ออกซิเจนทางจมูก (oxygen cannula) ปริมาณ 5-6 ลิตรต่อนาทีให้กับผู้ป่วย

3. พยาบาลทำการฉีดยานอนหลับและคลายกังวล (sedative drug) และยาระงับปวด (analgesic drug) ทางหลอดเลือดดำตามคำสั่งแพทย์ โดยที่ห้องหัตถการระบบการหายใจโรงพยาบาลศิริราชจะใช้นอนหลับและคลายกังวล ได้แก่ midazolam ขนาด 2-3 มิลลิกรัม (0.1-0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ร่วมกับยาระงับปวด ได้แก่ fentanyl ขนาด 25-50 ไมโครกรัม (0.5-1 ไมโครกรัม/กิโลกรัม) ทางหลอดเลือดดำ

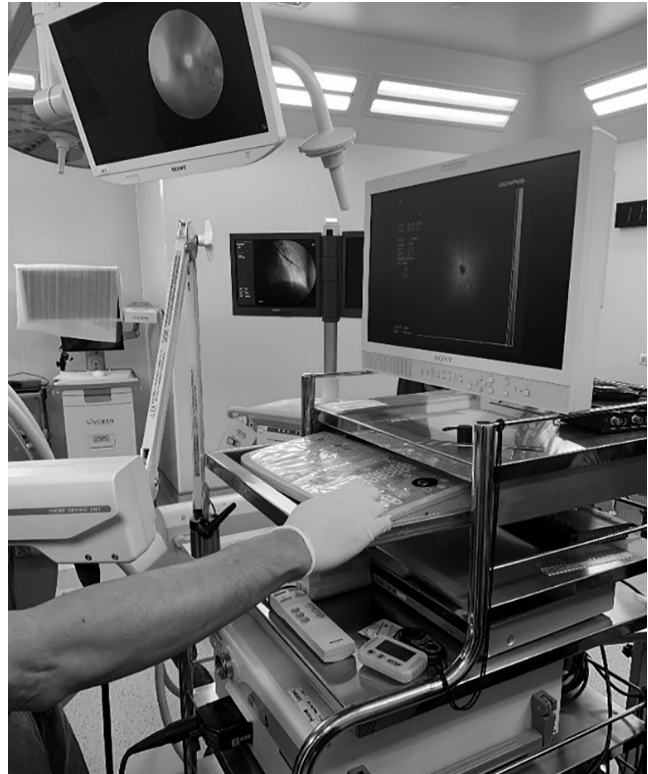
4. เมื่อผู้ป่วยสงบแล้ว แพทย์จะทำการใส่กล้องส่องหลอดลมผ่านทางจมูกหรือปากแล้วแต่แผนการรักษา โดยจะมีการให้ยาชา 1% lidocaine ที่บริเวณกล่องเสียง หลอดลมใหญ่และแขนงหลอดลม จากนั้นแพทย์จะส่งกล้องไปยังแขนงหลอดลมที่มีรอยโรคเพื่อนำหัวตรวจอัลตราซาวด์ หลอดลมเข้าไปยืนยันตำแหน่งที่จะตัดชิ้นเนื้อ

5. แพทย์จะทำการตัดชิ้นเนื้อด้วยคีมตัดชิ้นเนื้อ (biopsy forceps) โดยมีการยืนยันตำแหน่งโดยใช้เครื่องฟลูออโรสโคปีระหว่างการตัดชิ้นเนื้อ (ขั้นตอนนี้ขึ้นกับแผนการรักษาของแพทย์ โดยแพทย์อาจพิจารณาการตัดชิ้นเนื้อด้วยการจี้ความเย็นเลยก็ได้ หรือทำอย่างใดอย่างหนึ่งก่อนก็ได้)

6. เมื่อได้ชิ้นเนื้อตามที่ต้องการแล้ว แพทย์จะใส่หัวตรวจอัลตราซาวด์หลอดลมอีกครั้ง (รูปที่ 10) เพื่อยืนยันตำแหน่งที่จะตัดชิ้นเนื้อด้วยการใช้จี้ความเย็น (รูปที่ 11) จากนั้นแพทย์จะนำหัวตรวจอัลตราซาวด์ออก ผู้ช่วยแพทย์จะส่งสายจี้ความเย็นให้แพทย์ ผู้ช่วยแพทย์อีกคนจะช่วยจับปลายกล้องส่องหลอดลมให้อยู่ในตำแหน่ง แพทย์จะทำการใส่สายจี้ความเย็นไปยังตำแหน่งที่จะตัดชิ้นเนื้อ (รูปที่ 12) และยืนยันตำแหน่งโดยใช้เครื่องฟลูออโรสโคปี



รูปที่ 10. แพทย์ผู้กำหัตถการใส่สายอัลตราซาวด์หลอดลมเพื่อยืนยันตำแหน่งรอยโรค



รูปที่ 11. ยืนยันตำแหน่งของรอยโรคจากเครื่องอัลตราซาวด์หลอดลม



รูปที่ 12. แพทย์ผู้ทำหัตถการใส่สายจี้ความเย็น

7. เมื่อสายจี้ความเย็นอยู่ในตำแหน่งที่จะตัดชิ้นเนื้อแล้ว แพทย์จะทำการเหยียบแป้นเหยียบ (foot switch) เพื่อปล่อยก๊าซเพื่อเริ่มการจี้ความเย็น ผู้ช่วยแพทย์จะช่วยขานระยะเวลาในการจี้ความเย็น เมื่อครบเวลาจี้ความเย็นแล้ว แพทย์จะทำการดึงกล้องพร้อมกับอุปกรณ์จี้ความเย็นออกจากตัวผู้ป่วยพร้อมกัน ผู้ช่วยแพทย์จะต้องปล่อยกล้องส่องหลอดลมในจังหวะที่แพทย์ทำการดึงกล้องออกมา (รูปที่ 13)

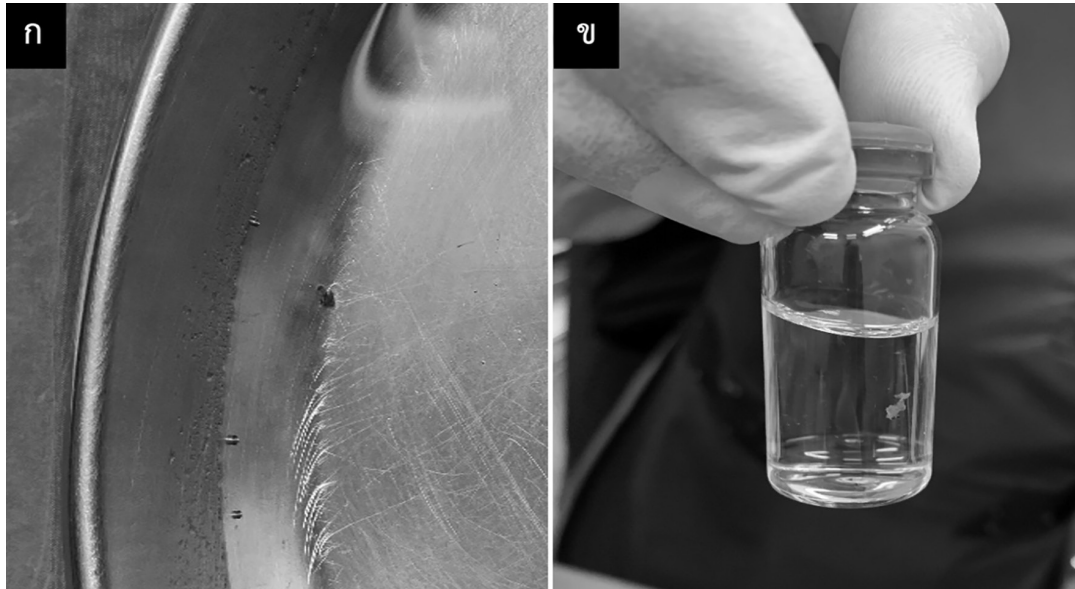
8. ผู้ช่วยแพทย์จะเตรียมเก็บสิ่งส่งตรวจ โดยจะต้องนำปลายสายจี้ความเย็นที่มีชิ้นเนื้อติดอยู่ใส่ในน้ำเกลือในออร์มัลที่เตรียมไว้เพื่อให้ชิ้นเนื้อที่ติดอยู่ที่ปลายสายหลุดออก (รูปที่ 14) โดยอาจจะใช้อุปกรณ์ช่วยเก็บชิ้นเนื้อร่วมด้วย จากนั้นจึงนำชิ้นเนื้อส่งตรวจตามคำสั่งแพทย์ (รูปที่ 15) การเก็บสิ่งส่งตรวจต้องมีการระบุชื่อ นามสกุล อายุ และเลขที่ตัวไป (hospital number, HN) ของผู้ป่วยให้ถูกต้องและครบถ้วน รวมถึงระบุชนิดและจำนวนของสิ่งส่งตรวจให้เรียบร้อย



รูปที่ 13. หลังจากตัดชิ้นเนื้อโดยการจี้ความเย็นเรียบร้อยแล้ว แพทย์ผู้ทำหัตถการดึงสายจี้ความเย็นพร้อมกล้องส่องหลอดลมออกจากผู้ป่วย โดยมีผู้ช่วยแพทย์คอยรับปลายสายจี้ความเย็นเพื่อเก็บชิ้นเนื้อ



รูปที่ 14. เก็บชิ้นเนื้อจากปลายสายจี้ความเย็น



รูปที่ 15. ชิ้นเนื้อที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อด้วยวิธีจี้ความเย็น

9. เมื่อทำการเก็บชิ้นเนื้อแล้ว แพทย์จะรับนำกล้องส่องหลอดลมเข้าไปตรวจในหลอดลมช้าอย่างรวดเร็วเพื่อตรวจสอบว่ามีภาวะเลือดออกในหลอดลมหรือไม่ ขั้นตอนนี้อาจใช้กล้องส่องหลอดลมตัวเดิมหรือใช้กล้องส่องหลอดลมที่มีช่องทำหัตถการขนาดใหญ่ (therapeutic bronchoscope) ร่วมด้วยก็ได้ เมื่อทำการตรวจสอบเรียบร้อยแล้ว แพทย์จะทำการตัดชิ้นเนื้อชิ้นต่อไปโดยจำนวนชิ้นเนื้อขึ้นอยู่กับแผนการรักษาของแพทย์ หลังจากตัดชิ้นเนื้อจนครบตามแผนการรักษาแล้วจะถือว่าเสร็จสิ้นขั้นตอนการทำหัตถการ แพทย์จะนำกล้องส่องหลอดลมออกจากตัวผู้ป่วย

10. เมื่อเสร็จสิ้นขั้นตอนการทำหัตถการ แพทย์จะทำการตรวจสอบภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) โดยการใช้เครื่องฟลูออโรสโคป ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามอาการที่ห้องพักรักษาประมาณ 1-2 ชั่วโมง หากไม่มีภาวะแทรกซ้อนจะสามารถกลับบ้านได้

สรุป

ปัจจุบันหัตถการส่องกล้องหลอดลมได้มีการพัฒนาอุปกรณ์และวิธีการใหม่ ๆ อย่างต่อเนื่อง การตัดชิ้นเนื้อปอดโดยการจี้ความเย็น (tranbronchial cryobiopsy) เป็นหัตถการที่ได้รับความนิยมมากขึ้น การทำหัตถการนี้ต้องทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านรวมถึงมีผู้ช่วยแพทย์ที่มีความรู้ความสามารถ มีความชำนาญเฉพาะด้านเช่นกัน การเรียนรู้และการฝึกฝนตนเองจึงมีความสำคัญมาก เพื่อการดูแลผู้ป่วยให้ได้รับประโยชน์สูงสุด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ที่ให้คำแนะนำ และปรึกษาเป็นอย่างดี โดยเฉพาะอย่างยิ่ง รศ.นพ.ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล และ อ.นพ.อิทธิพัทธ์ อรุณสุรัตน์ อนุสาขาวิชาโรคระบบการหายใจ และภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, *et al.* Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009; 78:203-8.
2. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, *et al.* British Thoracic Society Bronchoscopy Guideline. *Thorax* 2013; 68 Suppl1:i1-44.
3. Du Rand IA, Barber PV, Goldring J, *et al.* British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* 2011; 66 Suppl 3:iii 1-21.
4. Poletti V, Casoni GL, Gurioli C, Ryu JH, Tomassetti S. Lung cryobiopsies: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? *Respirology* 2014; 19:645-54.
5. Haas AR, Vachani A, Sterman DH. Advances in diagnostic bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:589-97.
6. Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, Nishisaka T. Analysis of the internal structure of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography. *Chest* 2002; 122:1887-94.
7. ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร. การทำหัตถการทางเดินหายใจเพื่อการวินิจฉัยโรคปอดอินเตอร์สติเชียล (pulmonary intervention in the diagnosis of interstitial lung diseases). ใน: ธัญชัย เพชรนาถ, ไพลิน รัตนวัฒน์กุล, ศุภฤกษ์ ดิษยบุตร, อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา, บรรณาธิการ. โรคปอดอินเตอร์สติเชียล เล่ม 1 (interstitial lung disease 1). กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย: บริษัทพรินท์เอเบิล จำกัด; 2023. หน้า. 91-110.

ข้อเสนอแนะในการเตรียมต้นฉบับ

วารสารโรค โรคทางออกและเวชบำบัดวิกฤต ยินดีรับพิจารณาตีพิมพ์ต้นฉบับ รายงานวิจัย รายงานผู้ป่วย ทบทวนวารสาร และงานเขียนวิชาการในลักษณะอื่นๆ ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษเพื่อตีพิมพ์และเผยแพร่ความรู้ ทั้งนี้ด้วยวัตถุประสงค์ที่จะส่งเสริมความก้าวหน้าความร่วมมือทางวิชาการของบรรดาแพทย์และบุคลากรทางสาธารณสุขที่มีความสนใจในสาขาวิชานี้

เพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าวและเพื่อความสะดวกรวดเร็วในการตีพิมพ์บทความของท่าน คณะบรรณาธิการขอเรียนแนะนำการเตรียมต้นฉบับสำหรับวารสารโรค โรคทางออกและเวชบำบัดวิกฤต ดังนี้

1. รูปแบบของต้นฉบับ โปรดสละเวลาสักครู่นั่งดูการจัดรูปแบบกระดาษจากบทความต่างๆ ที่ตีพิมพ์อยู่ในวารสารฉบับนี้และกรุณาถือเป็นตัวแบบในการพิมพ์ต้นฉบับของท่าน (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหน้าแรกของบทความทุกประเภท ซึ่งวารสารโรค โรคทางออกและเวชบำบัดวิกฤต ต้องการรักษาไว้ซึ่งลักษณะเฉพาะบางประการเกี่ยวกับรูปแบบการเรียงพิมพ์ชื่อเรื่อง บทความ ชื่อผู้พิมพ์ วุฒิของผู้พิมพ์ สถาบันในสังกัดของผู้พิมพ์และบทคัดย่อ) สำหรับกระดาษพิมพ์ที่ดีอาจเป็นกระดาษพิมพ์สีหรือขาวก็ได้ โดยควรพิมพ์หน้าเดียว และควรมีความยาวไม่เกิน 10 หน้ากระดาษพิมพ์

2. องค์ประกอบของต้นฉบับ ต้นฉบับทุกประเภทควรประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงลำดับดังนี้

2.1 ชื่อเรื่อง ควรให้สั้นและบ่งบอกถึงขอบเขตของเนื้อเรื่องได้ชัดเจน ถ้าต้นฉบับเป็นผลงานที่ได้รับทุนสนับสนุนหรือเคยบรรยายในที่ประชุมวิชาการมาก่อน อาจใส่เครื่องหมายดอกจันกำกับที่อักษรตัวสุดท้ายของชื่อเรื่องนั้นๆ และให้แจ้งความเป็นมา ไว้ที่เชิงอรรถท้ายหน้ากระดาษแผ่นแรกของต้นฉบับ

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 ผล วิจารณ์ สรุป สำหรับต้นฉบับประเภทอื่นๆ ผู้พิมพ์อาจพิจารณาจัดลำดับหัวข้อในการนำเสนอเนื้อเรื่องได้เองตามความเหมาะสม

สำหรับต้นฉบับทุกประเภทที่เป็นภาษาอังกฤษ ผู้พิมพ์ควรให้ความรอบคอบเป็นพิเศษกับการใช้หลักไวยากรณ์ และควรพิสูจน์อักษรทุกๆ ตัวในต้นฉบับ ก่อนที่จะส่งต้นฉบับนั้นไปให้คณะบรรณาธิการ

สำหรับต้นฉบับที่เป็นภาษาไทย ควรหลีกเลี่ยงการใช้ภาษาไทยปนภาษาต่างประเทศโดยไม่จำเป็น ศัพท์แพทย์ภาษาต่างประเทศที่มีผู้บัญญัติเป็นภาษาไทยและใช้กันแพร่หลายแล้ว ขอให้พยายามใช้ภาษาไทย 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

ถ้าเป็นตำราของผู้เขียนคนเดียวหรือหลายคน ให้ใส่ชื่อผู้เขียนทุกๆ คน เช่น

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

ถ้าเป็นตำราประเภทรวบรวมบทความของผู้เขียนหลายคนให้ใส่ชื่อบรรณาธิการหรือคณะบรรณาธิการ เช่น

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

บัญญัติ ปริชญาณนท์, 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.

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

2.6.2 การอ้างอิงบทความในวารสาร

ถ้าเป็นบทความที่มีผู้เขียนไม่เกิน 6 คน ให้ใส่ชื่อผู้เขียนทุกๆ 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 วาทีสาทกกิจ, ประไพ สุเทวี บุรี, พูนเกษม เจริญพันธ์, สุมาลี เกียรติบุญศรี, ศรีสุวรรณ บุรณรัชดา, การจัดบริการรักษาผู้ป่วยนอก. วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก 2529; 7: 107-10.

ถ้าเป็นบทความหรือรายงานของหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่ง เช่น

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

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

2.6.3 การอ้างอิงเอกสารในลักษณะอื่น ๆ

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 ททรัพย์เจริญ, ชัยเวช นุชประยูร, บัญญัติ ปริชญาณนท์. การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อวัณโรคต้านยาปฏิชีวนะกับผลการรักษา. วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต (กำลังตีพิมพ์).

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

ในกรณีที่เป็นรายงานการอภิปราย หรือสัมมนาวิชาการ ซึ่งตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสาร เช่น

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

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

บรรณาธิการวารสารโรค โรคทางรอกและเวชบำบัดวิกฤต
สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและโรค

ตึกอักษารักษ์ ชั้น 2

โรงพยาบาลศิริราช

ถนนพรมานก 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 ผู้นิพนธ์สามารถดาวน์โหลดสำเนาพิมพ์
(reprint) ได้ที่เว็บไซต์ <https://www.thaichestjournal.org>

“จัดเตรียมต้นฉบับให้เรียบร้อยสมบูรณ์ เพื่อประโยชน์ของวารสารและบทความของท่านเอง”



แบบฟอร์มการส่งต้นฉบับเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ใน
วารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต

ชื่อ-นามสกุล วันที่

สถานที่ติดต่อ

หมายเลขโทรศัพท์ มือถือ E-mail

บทความเรื่อง ไทย

อังกฤษ

ประเภทของบทความ ☐ นิพนธ์ต้นฉบับ (original article) ☐ บททบทวนวารสาร (review article)

☐ รายงาน (report) ☐ จดหมายถึงบรรณาธิการ (letters to the editor)

☐ อื่นๆ

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

(กรุณาพิมพ์เพิ่มเติมหากมีผู้ร่วมนิพนธ์มากกว่า 6 ท่าน)

รายการทบทวนก่อนส่งต้นฉบับ

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

ข้าพเจ้าขอรับรองว่าผู้ร่วมนิพนธ์มีรายนามข้างต้นยินดีที่จะส่งบทความเพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารวัณโรค โรคทรวงอกและเวชบำบัดวิกฤต และบทความฉบับนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์หรืออยู่ในระหว่างการพิจารณาเพื่อลงตีพิมพ์ในวารสารฉบับอื่น

(.....)

ผู้ส่งบทความ



สมาคมปราบวัณโรคแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์

1281 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน กรุงเทพฯ 10400

โทรศัพท์ 0-2270-1033, 0-2279-1354 โทรสาร 02-2271-1547

เว็บไซต์ : <http://thaichestjournal.org>