



โรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน (Hypersensitivity Pneumonitis)

พงศธร มิตรภูมิวิบูลย์ พ.บ.

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ

โรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน (hypersensitivity pneumonitis: HP) เป็นโรคปอดอักเสบชนิดหนึ่งที่เกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่มากเกินไปต่อแอนติเจนจากการสูดหายใจเข้าไป โดยแอนติเจนที่กระตุ้นให้เกิดโรคอาจเป็นส่วนประกอบของจุลชีพ พืช สัตว์ หรือเป็นสารเคมีอินทรีย์ที่อยู่ในสภาพแวดล้อมภายในบ้าน ในที่ทำงาน หรือจากกิจกรรมยามว่าง แต่การจะตรวจพบ และยืนยันแอนติเจนเป็นไปได้นยาก ทำให้การวินิจฉัยโรคนี้มีความซับซ้อน ต้องมีประวัติสงสัยแอนติเจนในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรคปอดอักเสบชนิดเรื้อรัง ร่วมกับการตรวจทางรังสีวิทยาและผลทางพยาธิวิทยา เพื่อนำไปประกอบการวินิจฉัยผ่านทีมสหสาขาวิชาชีพ¹⁻² โรคปอดอักเสบภูมิไวเกินในปัจจุบันจำแนกเป็นกลุ่มพยาธิสภาพที่มีปัจจัยเสี่ยงและไม่มีปัจจัยเสี่ยงตามแนวทางการวินิจฉัยในระดับนานาชาติ ทำให้เข้าใจการดำเนินโรคในแต่ละกลุ่ม และให้การรักษาได้ดียิ่งขึ้น²⁻³

ระบาดวิทยา

ความชุกของโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินประเมินได้ยาก เนื่องจากแอนติเจนที่ผู้ป่วยได้รับมาจากสภาพแวดล้อมหรือการทำงานมีความแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค สภาพอากาศและฤดูกาล โดยรายงานส่วนใหญ่มาจากโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินที่เกี่ยวข้องกับการทำงาน เช่น โรคปอดชาวนา

(farmer's lung disease) โรคปอดฝุ่นฝ้าย (byssinosis) โรคปอดชานอ้อย⁴ (bagassosis) นักเพาะเลี้ยงนกพิราบ⁵ (pigeon breeders) หรือคนทำงานในอุตสาหกรรมเคมีภัณฑ์หรืออุตสาหกรรมโลหะ⁶ เป็นต้น ส่วนความชุกของโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับสารประกอบอาชีพยังมีรายงานที่น้อยกว่า การศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของโรคสูงในกลุ่มคนสูงอายุ และมักได้รับวินิจฉัยเมื่ออายุ 50-60 ปีขึ้นไป แต่ยังคงพบอุบัติการณ์ในกลุ่มคนอายุน้อยและเด็กได้ โดยรายงานอัตราความชุกในหนึ่งปีของประเทศสหรัฐอเมริกาอยู่ที่ 1.67-2.71 รายต่อหนึ่งแสนประชากร เป็นชนิดมีปัจจัย 0.41-0.08 รายต่อหนึ่งแสนประชากร⁷ และยังพบรายงานอัตราตายที่สูงขึ้นจาก 0.1 รายต่อหนึ่งล้านประชากร ในปี พ.ศ. 2531 เป็น 0.7 รายต่อหนึ่งล้านประชากร ในปี พ.ศ. 2559⁸

พยาธิกำเนิด

การศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินพบว่า เริ่มต้นจากผู้ป่วยบางรายอาจมีการเปลี่ยนแปลงของพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในร่างกายต่อแอนติเจนที่ได้รับ เช่น major histocompatibility complex (MHC) ยีนที่สัมพันธ์กับเทโลเมียร์ ยีนที่สัมพันธ์กับสารเมือก เป็นต้น ต่อมาเมื่อผู้ป่วยได้สูดหายใจเอาแอนติเจนเข้าไป โดยอาจเป็นฝุ่นละอองสารอินทรีย์ เช่น โปรตีนและจุลชีพ หรือฝุ่นละอองสารอนินทรีย์ เช่น สารเคมี

และโลหะ ฝุ่นละอองเหล่านี้จะเป็นแอนติเจนทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดคือกระบวนการ phagocytosis โดยเซลล์ที่นำเสนอแอนติเจนจะเปลี่ยนแปลงแอนติเจนและนำเสนอต่อทั้ง CD8+T และ CD4+T ลิมโฟไซต์จดจำแอนติเจนว่าเป็นสัญญาณอันตราย ในคนปกติจะไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนอย่างรุนแรงแม้ว่าจะได้รับการสัมผัสแอนติเจนซ้ำๆ หรือบางคนอาจเกิดความเปลี่ยนแปลงทางคลินิกเพียงเล็กน้อยโดยไม่แสดงอาการ เชื่อว่าเป็นเพราะภาวะทนต่อภูมิคุ้มกันที่ควบคุมโดย เซลล์ T-regulatory ซึ่งในผู้ป่วยพบว่าเสียการทำงานของเซลล์นี้ ทำให้เกิดอาการ หากผู้ป่วยได้รับแอนติเจนเข้าไปใหม่จะกระตุ้นทั้งภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะโดยกลไกที่มีบทบาทสำคัญจะเป็น T cell-mediated delayed-type hypersensitivity กล่าวคือ T ลิมโฟไซต์เมื่อได้รับการนำเสนอ แอนติเจนก็จะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ Th1 ที่กระตุ้นให้เกิดการสร้าง granuloma หรือไปเป็นเซลล์ Th17 ที่อาจสัมพันธ์กับการเกิดอักเสบเรื้อรัง หากมีเปลี่ยนแปลงไปเป็นการตอบสนองของเซลล์ Th2 เติมนกว่าเซลล์ Th1 จะทำให้เกิดการอักเสบต่อเนื่อง กระตุ้นให้มีการทำงานของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ผิดปกติและเกิดพังผืดได้⁹ ในส่วนของกลไก B ลิมโฟไซต์ผลิตแอนติบอดีที่จำเพาะจับกับแอนติเจนจนเกิด immune complex กระตุ้น complement และเกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อนั้น อาจจะไม่ใช่กลไกหลัก เพราะมีรายงานว่า bronchoalveolar lavage (BAL) fluid ไม่พบ immune complex และโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินยังสามารถพบได้ในคนที่มีภาวะระดับอิมมูโนโกลบูลินในร่างกายน้อย¹⁰⁻¹¹ ในระยะสุดท้ายของโรคอาจมีการเกิดพังผืดในปอด โดยกลไกยังไม่เป็นที่ทราบอย่างชัดเจน เชื่อว่าเกิดจากกลไกการซ่อมแซมที่ผิดปกติ เกิดขึ้นหลังจากการบาดเจ็บซ้ำๆ ของเซลล์เยื่อถุงลมนำไปสู่การกระตุ้นและเพิ่มจำนวนของเซลล์ไฟโบรบลาสต์ การสะสมของเมทริกซ์นอกเซลล์ และในที่สุดส่งผลให้โครงสร้างของปอดถูกทำลาย พยาธิกำเนิดแสดงโดยสรุปดังในรูปที่ 1 การดำเนินโรคในระยะต่างๆ มีการศึกษาพบว่า ในปอดอักเสบภูมิไวเกินเฉียบพลันมีลักษณะ BAL fluid เป็นนิวโทรฟิลสูงเด่น หลังการสัมผัสสารกระตุ้นประมาณ 48 ชั่วโมง ตามด้วย

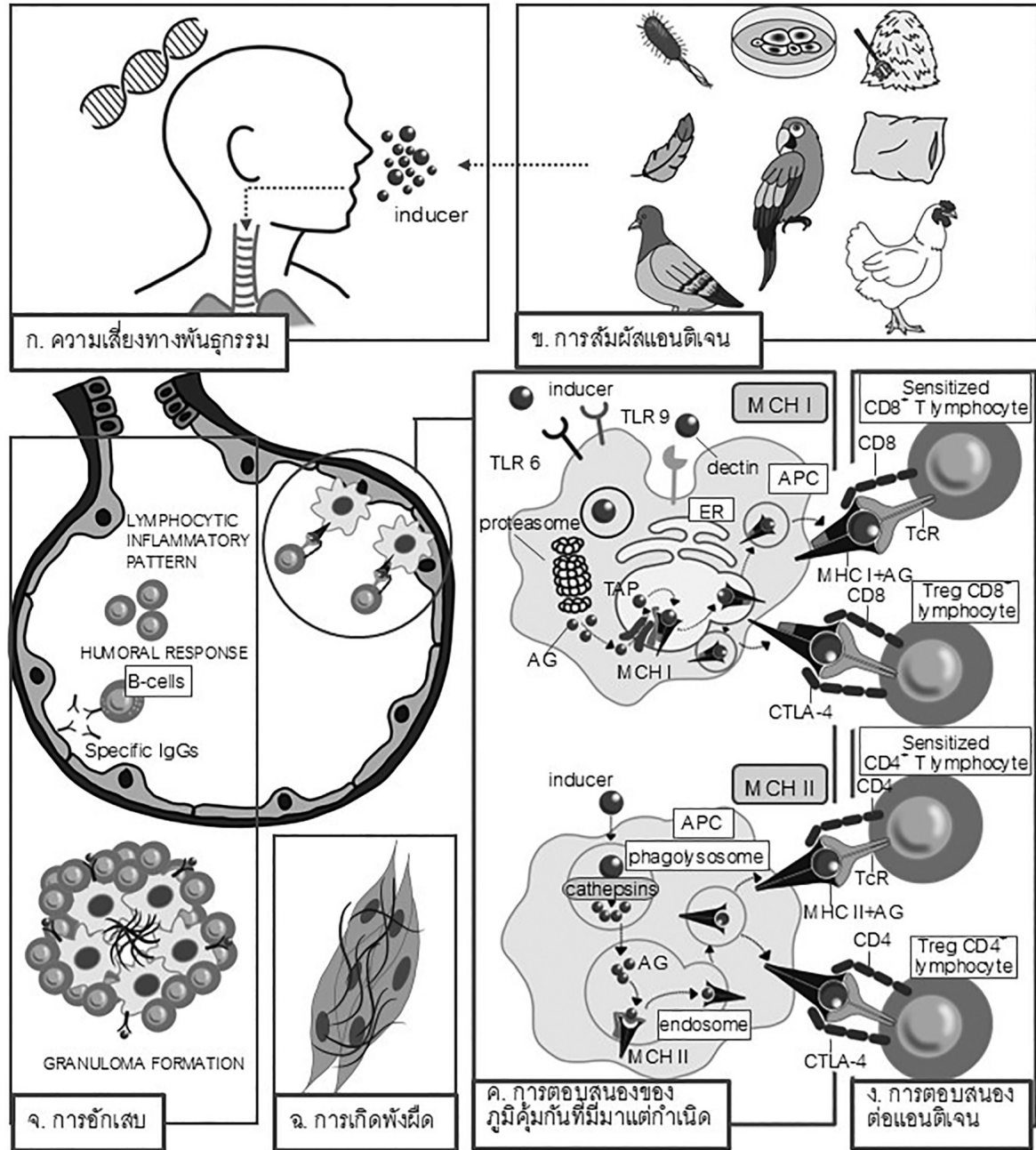
เป็นลิมโฟไซต์ในช่วงระยะเวลา 48 ถึง 72 ชั่วโมง โดยในช่วงแรกจะพบเซลล์ CD4+ ได้เร็วกว่าเซลล์ CD8+ แต่อัตราส่วน CD4:CD8 ยังไม่แน่นอน ลิมโฟไซต์ที่ตอบสนองต่อเซลล์ที่นำเสนอแอนติเจนจะปล่อยเคมีไคน์และไซโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบดำเนินต่อไป ส่วนแมคโครฟาจในถุงลมที่ถูกกระตุ้นมีบทบาทในการผลิตอนุมูลออกซิเจนซึ่งทำลายเนื้อเยื่อถุงลมได้ในปอดอักเสบภูมิไวเกินระยะเรื้อรัง จะมีการทำงานของภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะส่งผลให้ BAL fluid พบเป็นลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ลิมโฟไซต์จะสะสมในเนื้อเยื่อระหว่างถุงลมและรอบหลอดเลือด นำไปสู่การสร้าง granuloma ที่ได้รับการสนับสนุนจากเซลล์ Th1 และจากการหลั่งไซโตไคน์ของแมคโครฟาจ ส่วนในปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดมีพังผืดมี BAL fluid พบเซลล์ Th2 เพิ่มขึ้น และอัตราส่วนของ CD4:CD8 เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจมีบทบาทสำคัญในการตอบสนองแบบพังผืด¹²

การจำแนกประเภท

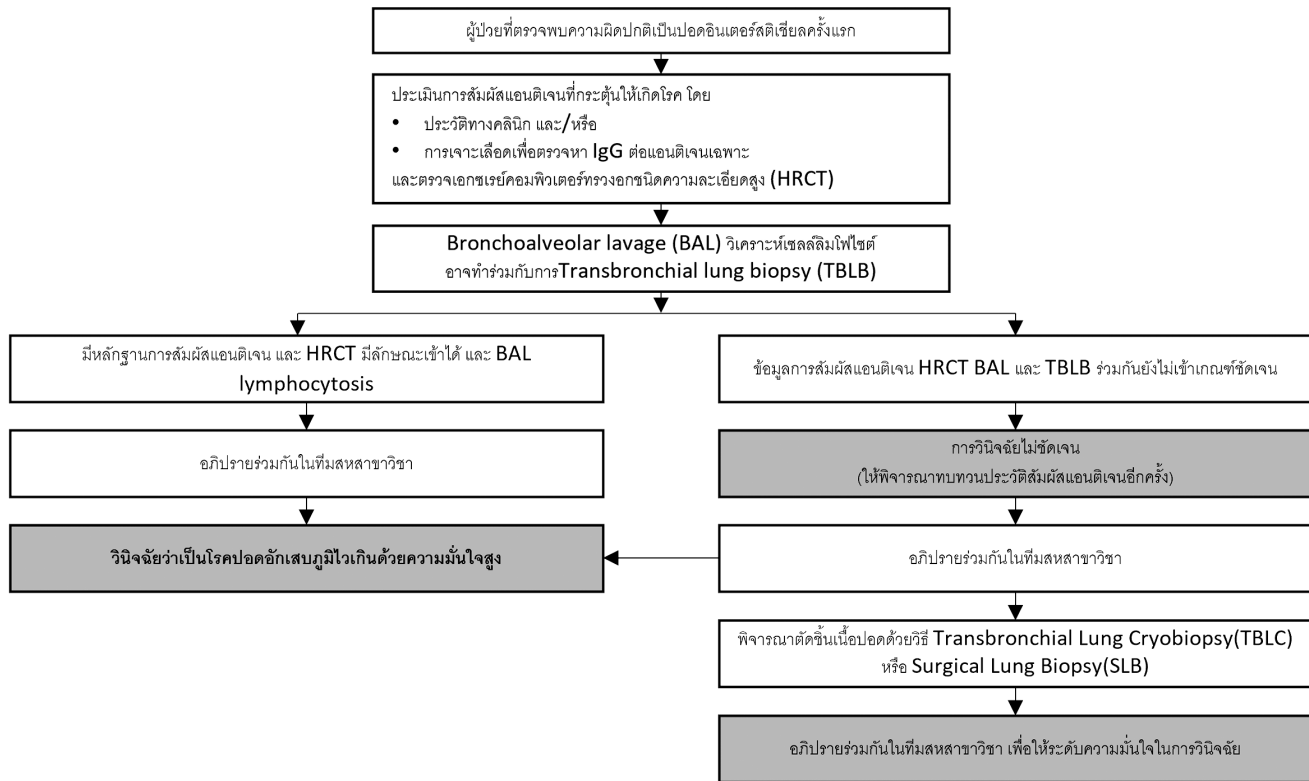
โรคปอดอักเสบภูมิไวเกินจำแนกเป็นแบบเฉียบพลัน กึ่งเฉียบพลัน หรือเรื้อรัง ตามระยะเวลาของอาการ แต่การจำแนกในลักษณะนี้ทำได้ยากและไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ทางการรักษา การศึกษาในปัจจุบันพบว่า การมีพังผืดเป็นปัจจัยสำคัญที่กำหนดพยากรณ์โรค¹³⁻¹⁴ แนวทางการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินในระดับนานาชาติ จึงเสนอให้จำแนกผู้ป่วยออกเป็นชนิดไม่มีพังผืด และมีพังผืด²⁻³

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินจำเป็นต้องพิจารณาจากข้อมูลทางคลินิก ภาพถ่ายทางรังสี และทางพยาธิวิทยา มาประกอบการวินิจฉัยผ่านทีมสหสาขาวิชาชีพ เพราะยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่เป็นที่ยอมรับ และต้องแยกโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินออกจากโรคปอดอักเสบชนิดอื่น การสืบสวนประวัติสัมผัสแอนติเจน³ การตรวจ BAL fluid พบการเพิ่มขึ้นของลิมโฟไซต์² อาจช่วยเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัย ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 1. พยาธิกำเนิดของโรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน ก. บุคคลที่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรม ข. การสัมผัสแอนติเจนจากสิ่งแวดล้อม ค. การตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (ฟาโกไซโตซิสแอนติเจนที่รับรู้ และเปลี่ยนแปลงแอนติเจนผ่านกลไก major histocompatibility complex และการแสดงออกของแอนติเจน) ง. การตอบสนองต่อแอนติเจนโดย CD8+ หรือ CD4+ T ลิมโฟไซต์ จ. การอักเสบจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันหลังได้รับแอนติเจนซ้ำ ผ่านกลไก Th1, Th2 และ Th17 นำไปสู่การอักเสบที่เซลล์ลิมโฟไซต์มีบทบาทหลัก เกิด granuloma และภาวะปอดอักเสบ ฉ. การสะสมของไฟโบรบลาสต์และการเกิดพังผืดในปอด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 9)



รูปที่ 2. ขั้นตอนสำหรับการวินิจฉัยโรคปอดภูมิไวเกิน โดยแนวทางวินิจฉัยของ ATS/JRS/ALAT (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 2)

ประวัติ อาการและอาการแสดง

การซักประวัติเป็นขั้นตอนพื้นฐาน แต่มีความสำคัญที่นำไปสู่การวินิจฉัยโรค โดยมุ่งเน้นที่การระบุแอนติเจนที่อาจเป็นสาเหตุ สามารถใช้การซักประวัติ หรือให้ผู้ป่วยตอบแบบสอบถามเฉพาะสำหรับโรค แต่ในปัจจุบันยังไม่มีแบบสอบถามที่ได้รับการรับรองสำหรับใช้ในทางคลินิก เพราะลักษณะการสัมผัสแอนติเจนแตกต่างกันไปตามสิ่งแวดล้อมในแต่ละพื้นที่ การซักประวัติต้องซักทั้งอาชีพในปัจจุบันและในอดีต พร้อมรายละเอียดเกี่ยวกับสถานที่ทำงาน และการสัมผัสสารต่างๆ รวมถึงสภาพแวดล้อมภายในบ้านและบริเวณบ้านโดยเฉพาะแหล่งน้ำ ควรสอบถามถึงการสัมผัสนกและขนสัตว์ รวมถึงงานอดิเรก เช่น งานไม้ การฟันทึ¹⁵ อย่างไรก็ตาม พบว่าในผู้ป่วยส่วนมากไม่สามารถระบุแอนติเจนที่เป็นสาเหตุของโรคได้¹⁶ อาการและอาการแสดงทางคลินิกมักแบ่งตามระยะเวลา โดยผู้ป่วยในระยะเฉียบพลัน อาการที่เกิดขึ้นเป็นหลักวันถึงสัปดาห์ มีอาการคล้ายไข้หวัด เช่น อ่อนเพลีย มีไข้ หนาวสั่น ร่วมกับอาการ

ไอแห้ง และหายใจลำบาก อาการเหล่านี้อาจหายได้เร็ว แต่สามารถกลับมาเป็นซ้ำได้หากมีการสัมผัสแอนติเจนอีกครั้ง การตรวจร่างกายสัญญาณชีพ อาจมีไข้ต่ำ หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว และระดับออกซิเจนอาจต่ำขณะพักหรือขณะออกแรง เสียงหายใจอาจเป็นปกติ มีเสียงหวีดแหลมสั้นๆ ขณะหายใจเข้า (squeaks) หรือเสียงหวีดขณะหายใจออกได้ ส่วนผู้ป่วยในระยะเรื้อรังมีอาการที่พบบ่อยที่สุดคือ ไอแห้งและหายใจเหนื่อยขณะออกแรง อาการที่เกิดขึ้นเป็นหลักเดือนถึงปี มักค่อยเป็นค่อยไป ตรวจร่างกายอาจพบนิ้วปุ่ม เสียงปอดผิดปกติแบบ velcro-like crackles หรือมีลักษณะเช่นเดียวกับโรคปอดอินเตอร์สติเซียแบบมีพังผืดชนิดอื่นๆ

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจแอนติบอดีจำเพาะในซีรัม (serum-specific antibody tests) เป็นการทดสอบปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยได้โดยการวัดการตอบสนองของ IgG

จำเพาะต่อแอนติเจน อาจใช้ได้ทั้งวิธีวัดเชิงคุณภาพ เช่น serum precipitins หรือการวัดเชิงปริมาณโดยวิธี ELISA แต่การตรวจซีรั่ม IgG นี้ไม่ได้มีความไวหรือความจำเพาะที่ดีในการวินิจฉัยปอดอักเสบภูมิไวเกิน มีรายงานการศึกษาว่าไม่ควรใช้เป็นเครื่องมือในการคัดกรองโรค เนื่องจากมีผลบวกสูงในบุคคลที่สัมผัสแอนติเจนแต่ไม่มีอาการและพยาธิสภาพของโรค¹⁷ และอาจจะมีผลลบลงได้ในผู้ป่วยที่สัมผัสแอนติเจนระดับต่ำเป็นเวลานาน¹⁸ แนวทางการวินิจฉัยในระดับนานาชาติในปัจจุบันเสนอให้สามารถส่งตรวจซีรั่ม IgG เพื่อช่วยประกอบความมั่นใจในการวินิจฉัย แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นการตรวจเพื่อยืนยันหรือตัดการวินิจฉัยของโรค²⁻³ การทดสอบสูดสารจำเพาะ (specific inhalation challenge) เป็นวิธีตรวจที่มีความไวและความจำเพาะสูง สามารถใช้ได้ทั้งแอนติเจนโดยทั่วไป และแอนติเจนจำเพาะที่สงสัยจากสิ่งแวดล้อมของผู้ป่วย¹⁹ อย่างไรก็ตามแนวทางการวินิจฉัยในปัจจุบันไม่แนะนำให้ส่งตรวจการทดสอบนี้ เนื่องจากมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ การขาดมาตรฐานในขั้นตอนการทดสอบตั้งแต่การเตรียมแอนติเจน รูปแบบวิธีการทดสอบ การตรวจผลรวมถึงเป็นการทดสอบที่สามารถทำได้เฉพาะสถาบันที่มีผู้เชี่ยวชาญ³

การตรวจสมรรถภาพปอด

ควรทำการทดสอบสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน การทดสอบสามารถแสดงลักษณะความผิดปกติได้ทั้ง obstruction หรือ restriction หรือพบร่วมกัน โดยมักพบค่าสมรรถภาพปอดในการแพร่ก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ที่ลดลง (DLCO) ในบางรายสไปโรเมตรีและปริมาตรปอดอาจอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่พบ DLCO ต่ำเพียงอย่างเดียว หรือในบางกรณีอาจปกติทั้งหมดได้ การทดสอบระดับออกซิเจนขณะออกกำลังกาย อาจเห็นระดับออกซิเจนในเลือดปกติขณะพัก แต่มีการลดลงเฉพาะขณะออกกำลังกาย การทดสอบสมรรถภาพปอดและการทดสอบระดับออกซิเจนขณะออกกำลังกาย ยังสามารถใช้เฝ้าติดตามการดำเนินของโรคได้เช่นเดียวกับโรคอินเตอร์สติเชียลอื่นๆ

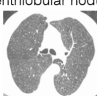
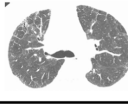
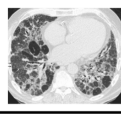
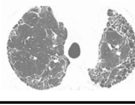
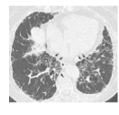
การตรวจทางรังสีวิทยา

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกชนิดความละเอียดสูง (HRCT) เป็นการตรวจที่มีความสำคัญในการวินิจฉัยโรคและการประเมินลักษณะพยาธิสภาพแบบพังผืด โดยลักษณะที่พบใน HRCT จะสอดคล้องไปกับลักษณะในพยาธิวิทยา จะเห็นการอักเสบที่กระจายรอบหลอดลมขนาดเล็ก (peribronchiolar distribution) เห็นเป็น ill-defined ground-glass nodules กระจายไปทั่วบริเวณของปอด การอักเสบนี้อาจทำให้เกิด air trapping ได้ หรือหากมีการอักเสบมากจะเห็นเป็น ground-glass opacities หากมีลักษณะร่วมกันจะเรียกว่า three-density pattern (head-cheese sign) ซึ่งเป็นลักษณะที่มีความจำเพาะที่สุดในการวินิจฉัยปอดอักเสบภูมิไวเกิน²⁰ ส่วนกรณีพยาธิสภาพแบบมีพังผืดจะมีลักษณะของปริมาตรปอดที่เล็กลงร่วมกับ peripheral reticulation traction bronchiectasis และ honeycombing หากพบว่าบริเวณของพังผืดไม่เด่นบริเวณส่วนล่างของปอด และมีลักษณะ HRCT ชนิดไม่มีพังผืดที่กล่าวในข้างต้นร่วมด้วย จะช่วยแยกโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดมีพังผืดออกจากโรคปอดอินเตอร์สติเชียลที่มีพยาธิสภาพพังผืดอื่นๆ ได้²⁰⁻²¹ เกณฑ์การจำแนกลักษณะ HRCT ตามแนวทางการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินในระดับนานาชาติ² แสดงดังในตารางที่ 1

การส่องกล้องทางเดินหายใจ การตรวจชิ้นเนื้อ

Bronchoalveolar lavage (BAL) ส่งวิเคราะห์เซลล์เป็นวิธีตรวจที่สามารถบอกการอักเสบของถุงลมปอด (alveolitis) พบว่าในผู้ป่วยปอดอักเสบภูมิไวเกินสามารถเห็นการอักเสบของถุงลมที่มีลักษณะลิมโฟไซต์เด่น (BAL lymphocytosis) โดยสามารถพบได้ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีโรคที่สงบแล้ว แต่การตรวจนี้ไม่ได้มีความไวและความจำเพาะเนื่องจากยังสามารถพบในโรคปอดอินเตอร์สติเชียลชนิดอื่นๆ เช่น cryptogenic organizing pneumonia และ โรคซาร์คอยโดซิส (sarcoidosis) เป็นต้น และความแตกต่างของ BAL fluid ในระหว่างโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดมีพังผืดและไม่มีพังผืดเอง มีการศึกษาพบว่ายังมีลักษณะพยาธิสภาพเป็นพังผืดมากขึ้นจะพบ BAL lymphocytosis

ตารางที่ 1. เกณฑ์การจำแนกลักษณะเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกชนิดความละเอียดสูง (HRCT) ตามแนวทางการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินในระดับนานาชาติ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 2 และ 3)

HRCT Pattern	Parenchymal abnormalities	Small airway disease	Distribution
Typical Nonfibrotic HP It requires a) at least one HRCT abnormality indicative of parenchymal infiltration and b) at least one HRCT abnormality indicative of small airway disease, both in a diffuse distribution	- GGOs - Mosaic attenuation 	- Ill-defined, centrilobular nodules  - Air trapping 	- Craniocaudal: diffuse (with or without some basal sparing) - Axial: diffuse
Compatible with Nonfibrotic HP nonspecific patterns that have been described in HP	- Airspace consolidation - Uniform and subtle GGOs - Lung cysts 		- Craniocaudal: diffuse (variant: lower lobe predominance) - Axial: diffuse (variant: peribronchovascular)
Typical Fibrotic HP It requires a) an HRCT pattern of lung fibrosis in one of the distributions and b) at least one abnormality that is indicative of small airway disease	- Irregular linear opacities/coarse reticulation with lung distortion - Traction bronchiectasis and honeycombing may be present but do not predominate 	- Ill-defined, centrilobular nodules and/or ground-glass opacity - Mosaic attenuation, three density pattern and/or air trapping (lobular distribution) 	- Random both axially and craniocaudally or - Mid lung zone–predominant or - Relatively spared in the lower lung zones 
Compatible with Fibrotic HP the HRCT pattern and/or distribution of lung fibrosis varies from that of the typical HP pattern; the variant fibrosis should be accompanied by signs of small airway disease	- UIP pattern: basal and subpleural distribution of honeycombing with/without traction bronchiectasis 	- Ill-defined, centrilobular nodules - Three density pattern and/or air trapping	- Axial: peribronchovascular, subpleural areas - Craniocaudal: upper lung zones 

ได้น้อยลง²² ตามแนวทางการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินในระดับนานาชาติ² ได้พิจารณาเกณฑ์ BAL lymphocytosis ตั้งแต่ร้อยละ 30 ขึ้นไป ว่าอาจช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย และได้เสนอแนะให้ตรวจวิเคราะห์เซลล์ BAL fluid ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินรายใหม่ที่มีการวินิจฉัยแยกโรคสงสัยปอดอักเสบภูมิไวเกิน

การตัดชิ้นเนื้อปอด (lung biopsy) เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ไม่มีความจำเป็นต้องทำในกรณีที่ข้อมูลทางคลินิก ประวัติการสัมผัส HRCT และ BAL lymphocytosis สอดคล้องกันและให้ความมั่นใจในการวินิจฉัยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินผ่านการอภิปรายร่วมกันในทีมสหสาขาวิชาแล้ว ดังรูปที่ 2 แต่ในกรณีที่ข้อมูลที่มีอยู่ยังไม่สามารถวินิจฉัยได้อย่างมั่นใจ แนะนำให้พิจารณาการตัดชิ้นเนื้อปอด โดย

คำนึงถึงความเสี่ยงและประโยชน์ของหัตถการ เช่น

- 1) Transbronchial forceps lung biopsy (TBLB) มีอัตราการได้ผลเพื่อวินิจฉัยเพียงประมาณครึ่งหนึ่ง แต่เป็นหัตถการที่มีความปลอดภัย สามารถทำได้ในสถาบันส่วนใหญ่ ข้อเสนอแนะจากแนวทางการวินิจฉัยระดับนานาชาติ² ให้ทำในผู้ป่วยที่สงสัยปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดไม่มีพังผืด แต่ไม่แนะนำให้ทำในชนิดมีพังผืด
- 2) Transbronchial lung cryobiopsy (TBLC) มีอัตราการได้ผลเพื่อวินิจฉัยร้อยละ 82-91 แต่พบภาวะแทรกซ้อนจากหัตถการที่สูงกว่า TBLB เสนอแนะให้ทำในรายที่สงสัยปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดมีพังผืด²³
- 3) Surgical lung biopsy มีอัตราการได้ผลเพื่อวินิจฉัยร้อยละ 96-98 มีภาวะแทรกซ้อนจากหัตถการสูงกว่าหัตถการอื่นๆ โดยแนะนำ

ให้ทำเป็นอันดับสุดท้าย เมื่อทางเลือกในการวินิจฉัยอื่นได้ทำไปแล้ว

ผลทางพยาธิวิทยาควรตรวจโดยพยาธิแพทย์ที่มีเชี่ยวชาญโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล และควรพิจารณาพร้อมกับข้อมูลทางคลินิกและรังสีวิทยา แนวทางการวินิจฉัยในระดับนานาชาติได้ตั้งเกณฑ์ผลทางพยาธิวิทยาในโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดไม่มีพังผืด²⁻³ ควรพบลักษณะสำคัญคือ 1) Small airway distribution 2) Uniform cellular interstitial inflammation of alveolar walls and bronchioles (cellular bronchiolitis) 3) Inflammation consisting of mostly lymphocytes 4) Poorly formed non-necrotizing granulomas and/or multinucleated giant cells สำหรับปอดอักเสบภูมิไวเกินชนิดมีพังผืดอาจมีลักษณะพยาธิวิทยาแบบ usual interstitial pneumonia (UIP) แบบเดียวกับที่พบในผู้ป่วย idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ได้²⁴ โดยพบลักษณะคือ 1) Small airway-centered fibrosis with or without peribronchiolar metaplasia 2) Fibrosing interstitial pneumonia (UIP, fibrotic NSIP) 3) Poorly formed noncaseating granulomas หรือการพบ fibrosing interstitial pneumonia ในปอดกลีบหนึ่ง ร่วมกับการพบลักษณะพยาธิวิทยาชนิดไม่มีพังผืดในปอดกลีบอื่นก็เข้าเกณฑ์วินิจฉัยเช่นกัน

การอภิปรายร่วมกันในทีมสหสาขาวิชา (multi-disciplinary discussion) ที่ประกอบไปด้วยอายุรแพทย์โรคระบบหายใจ รังสีแพทย์ทรวงอก และพยาธิแพทย์ที่เชี่ยวชาญโรคปอดอินเตอร์สตีเชียล จะเป็นหลักสำคัญของการเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัย²⁵ และช่วยตัดสินใจว่าต้องดำเนินการตรวจเพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยหรือไม่ เนื่องจากยังไม่มีมาตรฐานและเกณฑ์การวินิจฉัยที่ยอมรับในระดับสากล

การดำเนินโรคและพยากรณ์โรค

การดำเนินโรคในผู้ป่วยมักแตกต่างกันไปในแต่ละราย เนื่องจากโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินมีลักษณะทางคลินิกที่หลากหลาย ผู้ป่วยอาจมีอาการ ภาพถ่ายรังสี และสมรรถภาพปอดคงที่ หลังจากหลีกเลี่ยงสัมผัสแอนติเจนที่เป็นสาเหตุ

แต่ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่มีประวัติสัมผัสชัดเจน อาจมีการดำเนินโรคไปเป็นโรคเรื้อรัง เกิดภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามได้ซึ่งมักมีอัตราการตายที่สูง⁷ และใกล้เคียงกับผู้ป่วยโรค IPF²⁶ อีกทั้งถ้าผู้ป่วยมีอาการกำเริบเฉียบพลันจะมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น²⁷ ปัจจัยที่พยากรณ์ความรุนแรงและการเสียชีวิต แสดงดังในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ปัจจัยที่พยากรณ์ความรุนแรงและการเสียชีวิต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 2)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยปอดอักเสบภูมิไวเกิน	
ปัจจัยภายใน	อายุมาก เพศชาย ความผิดปกติพันธุกรรม
ปัจจัยการสัมผัส	ไม่ทราบแอนติเจน สูบบุหรี่
ปัจจัยทางสรีรวิทยา	FVC ต่ำหรือมีการลดลง DLCO ต่ำ
ปัจจัยทางรังสีวิทยา	มีพังผืดใน HRCT พังผืดใน HRCT มากขึ้น
ปัจจัยทางพยาธิวิทยา	พยาธิสภาพแบบ UIP พยาธิสภาพแบบ Fibrotic NSIP

FVC, Forced vital capacity; DLCO, Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide; HRCT, High Resolution Computed Tomography; UIP, Usual interstitial pneumonia; Fibrotic NSIP, Fibrotic nonspecific interstitial pneumonia

แนวทางการรักษา

การหลีกเลี่ยงการสัมผัสแอนติเจน เป็นการรักษาที่ถูกพิสูจน์แล้วว่าสามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคและช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต¹⁶ แต่ในทางปฏิบัติทำได้ยากเนื่องจากยืนยันแอนติเจนที่เป็นสาเหตุของโรคไม่ได้ โดยเฉพาะแอนติเจนที่เป็นสารอินทรีย์ เช่น จุลชีพ และโปรตีนจากสัตว์ ทำให้ยังคงมีการสัมผัสอยู่ในบ้านหรือสิ่งแวดล้อมใกล้ตัว หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรงควรแนะนำให้ผู้ป่วยออกจากสิ่งแวดล้อมที่มีแอนติเจนที่เป็นไปได้ เพื่อลดความเสี่ยงของโรคกำเริบลุกลาม ส่วนแอนติเจนที่เกี่ยวข้องกับอาชีพ แนะนำให้ปฏิบัติตามมาตรการป้องกันทางอาชีวอนามัยในที่ทำงาน

จะเป็นการลดความเสี่ยงในการเกิดโรคจากการทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ในปัจจุบันยังไม่มียาที่เป็นมาตรฐานในการรักษาโรคปอดอักเสบภูมิไวเกิน การใช้ยากดภูมิโดยเฉพาะคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ในผู้ป่วยรายที่มีหลักฐานแสดงการอักเสบที่ยังดำเนินอยู่ หรือมีความผิดปกติของสมรรถภาพปอดอย่างรุนแรง พบว่าการตอบสนองทำให้อาการดีขึ้นในช่วงแรก แต่ไม่มีประโยชน์ในระยะยาวและไม่ได้ลดการลุกลามเป็นพังผืด²⁸ อีกทั้งผลข้างเคียงของคอร์ติโคสเตียรอยด์ จึงจำเป็นต้องพิจารณาใช้ในรายที่มีประโยชน์มากกว่าโทษ ส่วนข้อมูลของยาทดแทนคอร์ติโคสเตียรอยด์ (steroid-sparing agents) เช่น azathioprine และ mycophenolate mofetil มีการนำมาใช้ในการรักษาปอดอักเสบภูมิไวเกินแบบเรื้อรัง เพื่อลดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่ผลลัพธ์ยังไม่สอดคล้องกันในการฟื้นฟูสมรรถภาพปอดและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต²⁹⁻³¹

ยาต้านพังผืด (antifibrotics) จากการศึกษา INBUILD ได้มีการให้ยา nintedanib ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินแบบมีพังผืดที่ไม่ใช่โรค IPF และมีภาวะปอดเป็นพังผืดชนิดลุกลามพบว่าสามารถชะลอการลดลงของ forced vital capacity (FVC) และยังลดความเสี่ยงต่อการกำเริบเฉียบพลัน หรือการเสียชีวิตได้³² โดยประชากรในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยปอดอักเสบภูมิไวเกินแบบมีพังผืดอยู่ 173 ราย (ร้อยละ 26) เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มนี้ ผลที่ได้ไปในทิศทางเดียวกับกลุ่มประชากรทั้งหมด ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะมีอำนาจการทดสอบไม่เพียงพอที่จะสรุปผลในกลุ่มผู้ป่วยปอดอักเสบภูมิไวเกินโดยตรงก็ตาม³³ ส่วนยา pirfenidone ยังมีข้อมูลการศึกษาไม่เพียงพอในปัจจุบัน³⁴

การปลูกถ่ายปอด (lung transplant) ในผู้ป่วยปอดอักเสบภูมิไวเกิน ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและลุกลามหลังจากได้รับการรักษาที่ครอบคลุมแล้ว โดยข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายปอดมีเกณฑ์คล้ายคลึงกับโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินแบบมีพังผืดอื่นๆ ตามเกณฑ์จากสมาคมนานาชาติด้านการปลูกถ่ายหัวใจและปอด³⁵ โดยมีรายงานการปลูกถ่ายปอดในผู้ป่วยปอดอักเสบภูมิไวเกินมีผลลัพธ์หลังการผ่าตัดที่ดี โดยมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วย

IPF ที่ปลูกถ่ายปอด แต่มีความเสี่ยงที่โรคอาจกลับเป็นซ้ำในปอดที่ปลูกถ่ายได้³⁶

สรุป

โรคปอดอักเสบภูมิไวเกินเป็นโรคที่มีความหลากหลายและซับซ้อน เกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนที่สูดหายใจเข้าไป การวินิจฉัยต้องเริ่มจากความสงสัยในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินโดยพิจารณาแยกโรคที่สำคัญได้แก่โรคปอดเป็นพังผืดไม่ทราบสาเหตุ (IPF) โรคซาร์คอยโดซิส (sarcoidosis) โรคแพ้ภูมิตัวเอง (connective tissue disease) และ idiopathic interstitial pneumonia เป็นต้น ซึ่งโรคดังกล่าวมีลักษณะโรคที่มีพยาธิสภาพพังผืดได้ จึงจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลที่สำคัญ ได้แก่ การสัมผัสแอนติเจน ร่วมกับลักษณะภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกความละเอียดสูง (HRCT) เพื่อนำมาช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยได้ผ่านการอภิปรายร่วมกันในทีมสหสาขาวิชา ซึ่งในบางรายอาจจำเป็นต้องส่องกล้องตรวจ BAL หรือการตัดชิ้นเนื้อปอดเพิ่มเติม โดยในปัจจุบันโรคปอดอักเสบภูมิไวเกินได้แบ่งออกเป็นชนิดไม่มีพังผืด (nonfibrotic) จะไม่มีพังผืดในภาพถ่ายภาพรังสีหรือพยาธิวิทยา คาดว่าผู้ป่วยจะดีขึ้นหลังจากหลีกเลี่ยงแอนติเจน ร่วมกับการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหากจำเป็น และชนิดมีพังผืด (fibrotic) ที่มักไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติ ผู้ป่วยอาจมีภาวะปอดเป็นพังผืดลุกลามจนต้องได้รับการรักษาโดยยากดภูมิคุ้มกันหรือยาต้านพังผืด

เอกสารอ้างอิง

1. Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:680-9.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, *et al.* Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202:e36-e69.
3. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA,

- et al.* Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2021; 160:e97-e156.
4. Boonpucknavig V, Bhamarapravati N, Kamtorn P, Sukumalchandra Y. Bagassosis: A histopathologic study of pulmonary biopsies from six cases. *Am J Clin Pathol* 1973; 59:461-72.
5. Cramer C, Schlünssen V, Bendstrup E, *et al.* Risk of hypersensitivity pneumonitis and interstitial lung diseases among pigeon breeders. *Eur Respir J* 2016; 48:818-25.
6. Barber CM, Burton CM, Hendrick DJ, *et al.* Hypersensitivity pneumonitis in workers exposed to metalworking fluids. *Am J Ind Med* 2014; 57: 872-80.
7. Fernández Pérez ER, Kong AM, Raimundo K, Koelsch TL, Kulkarni R, Cole AL. Epidemiology of hypersensitivity pneumonitis among an insured population in the United States: a claims-based Cohort analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 460-9.
8. Fernández Pérez ER, Sprunger DB, Ratanawatkul P, *et al.* Increasing hypersensitivity pneumonitis-related mortality in the United States from 1988 to 2016. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1284-7.
9. Vasakova M, Selman M, Morell F, Sterclova M, Molina-Molina M, Raghu G. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts of pathogenesis and potential targets for treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:301-8.
10. Daniele RP, Henson PM, Fantone JC, Ward PA, Dreisin RB. Immune complex injury of the lung. Symposium held at the 74th annual meeting of the American Thoracic Society, Las Vegas, Nevada, May 1979. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:738-55.
11. Schkade P, Routes J. Hypersensitivity pneumonitis in a patient with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:710-2.
12. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, *et al.* Functional diversity of T-Cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:44-55.
13. Vourlekis JS, Schwarz MI, Cherniack RM, *et al.* The effect of pulmonary fibrosis on survival in patients with hypersensitivity pneumonitis. *Am J Med* 2004; 116:662-8.
14. Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008; 134:133-8.
15. Barnes H, Morisset J, Molyneaux P, *et al.* A Systematically derived exposure assessment instrument for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2020; 157:1506-12.
16. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén A V, *et al.* Identifying an inciting antigen Is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013; 144: 1644-51.
17. Morell F, Roger À, Reyes L, Cruz MJ, Murio C, Muñoz X. Bird Fancier's lung. *Medicine* 2008; 87:110-30.
18. Millerick-May ML, Mulks MH, Gerlach J, *et al.* Hypersensitivity pneumonitis and antigen identification - an alternate approach. *Respir Med* 2016; 112:97-105.
19. Morell F, Ojanguren I, Cruz MJ. Diagnosis of occupational hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19:105-10.
20. Barnett J, Molyneaux PL, Rawal B, *et al.* Variable utility of mosaic attenuation to distinguish fibrotic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2019; 54:1900531.
21. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, *et al.* Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific

- interstitial pneumonia by using thin-section CT. Radiology 2008; 246:288-97.
22. Espoladore LMW, Gregório BB, Lima MS, de Pereira CAC, Soares MR, Coletta ENAM. Cytological analysis of bronchoalveolar lavage in patients with interstitial lung diseases and the relation of cytological analysis to fibrosis in high-resolution computed tomography. Anal Quant Cytopathol Histopathol 2014; 36:206-12.
23. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, *et al.* Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: A Comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. Respiration 2016; 91:215-27.
24. Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis what Is It? What are the diagnostic criteria? Why do we care? Arch Pathol Lab Med 2018; 142:109-19.
25. Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flaherty KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia. Where we stand and where we need to go. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196:690-9.
26. Salisbury ML, Gu T, Murray S, *et al.* Hypersensitivity pneumonitis. Chest 2019; 155:699-711.
27. Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, *et al.* Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. Respirology 2020; 25:525-34.
28. 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.
29. Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, *et al.* Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest 2017; 151:619-25.
30. Fiddler CA, Simler N, Thillai M, Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis-a single-centre experience. Clin Respir J 2019; 13:791-4.
31. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, *et al.* Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. ERJ Open Res 2017; 3:00016-02017.
32. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, *et al.* Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med 2019; 381:1718-27.
33. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, *et al.* Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Respir Med 2020; 8:453-60.
34. Behr J, Prasse A, Kreuter M, *et al.* Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. Lancet Respir Med 2021; 9:476-86.
35. Leard LE, Holm AM, Valapour M, *et al.* Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2021; 40:1349-79.
36. Kern RM, Singer JP, Koth L, *et al.* Lung transplantation for hypersensitivity pneumonitis. Chest 2015; 147:1558-65.