

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ

นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์

นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย

ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี

เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525

e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนธ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง	xii
ปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)	120
การให้วัคซีนสำหรับผู้ป่วยโรคลูปัส	121
โรคปอดอินเตอร์สตีลติเซียมในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Interstitial Lung Diseases in connective tissue diseases)	133
โรคข้อฉบับออเดิร์ฟ : ยาข้อเข้าเจ้าปัญหา	165
เฉลยปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)	169

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อฉบับนี้ได้บรรจุเนื้อหาใหม่ๆ ในด้านโรคข้อและภูมิแพ้ให้ท่านผู้อ่านได้ ทบทวนและพิจารณา โดยเนื้อหาประกอบด้วยบทความเรื่องการให้วัคซีนสำหรับผู้ป่วยโรคลูปัส โดยแพทย์หญิงกมลทิพย์ เลิศชัยสถาพร, Topic review เรื่องโรคปอดอินเตอร์สตีเซียในกลุ่ม โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยแพทย์หญิงอัญชลี ไทรงาม ส่วนคอลัมน์โรคข้อฉบับออเดิร์ฟ ขอเสนอ เรื่อง “ยาข้อเข้าเจ้าปัญหา” อาจจะเข้าไปสักหน่อยแต่ปัญหายังยึดเยื้ออยู่ในสังคม โดยคิดว่า ความเห็นในคอลัมน์ดังกล่าวนำเสนอข้อมูลที่เป็นกลาง ไม่ได้ฝักใฝ่ หรือตัดสินว่าร้ายผู้ใด และ ปัญหาทำประลอง หวังว่าจะเป็นประโยชน์กับผู้อ่านทุกท่าน

หากมีข้อเสนอแนะใดทางคณะบรรณาธิการยินดีน้อมรับ สามารถฝากเรื่องไว้ที่สมาคม หรือ e-mail : thairheum@thaimail.com

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ

ปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์*

หญิงอายุ 45 ปี มาด้วยอาการปวดบวมที่เท้า 2 ข้าง 2 เดือน โดย 1 เดือนก่อน สังเกตเห็นผื่นแดงที่ข้อเท้าซ้ายด้านใน กดเจ็บ (รูปที่ 1) ไปพบแพทย์ใกล้บ้าน ได้รับยาฆ่าเชื้อมารักษา 2 สัปดาห์ อาการไม่ดีขึ้น เริ่มแตกเป็นแผล ไม่มีหนอง (รูปที่ 2) ไม่มีไข้ เดินลงน้ำหนักได้



รูปที่ 1 ลักษณะผื่น 1 เดือนก่อน



รูปที่ 2 ลักษณะผื่นในครั้งนี้

- คำถาม : 1. จงบรรยายความผิดปกติที่พบที่ผิวหนัง
2. จงวินิจฉัยภาวะนี้

(เฉลยท้ายเล่ม)

* พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

การให้วัคซีนสำหรับผู้ป่วยโรคลูปัส

กมลทิพย์ เลิศชัยสถาพร *

นันทนา กสิदानนท์ **

ภาวะติดเชื้อเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคลูปัสและเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและการตายที่สำคัญ โดยปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสมีหลายประการ เช่น จากตัวโรคเอง ปัจจัยทางพันธุกรรม รวมถึงจากยาที่ใช้รักษาโรค เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) หรือสารชีวภาพ ซึ่งอาจมีผลต่อการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น โดยการติดเชื้อบางชนิดสามารถป้องกันได้ด้วยการฉีดวัคซีน การฉีดวัคซีนจึงเป็นวิธีการหนึ่งที่จะช่วยลดการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสและลดความรุนแรงของภาวะติดเชื้อได้ ดังนั้นการให้วัคซีนในผู้ป่วยโรคลูปัสจึงเป็นสิ่งสำคัญและเป็นตัวชี้วัดหนึ่งที่บ่งบอกถึงการให้การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างดีและมีคุณภาพ⁽¹⁾

ความสำคัญของภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัส

ภาวะติดเชื้อเป็นภาวะสำคัญที่มีผลต่อความเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคลูปัส จากการศึกษาข้อมูลในประเทศไทยพบว่าภาวะติดเชื้อเป็นสาเหตุหลักถึงร้อยละ 39 ที่ทำให้ผู้ป่วยโรคลูปัสต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตร้อยละ 51.9 ของสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมดของผู้ป่วยโรคลูปัส การติดเชื้อในปอดและระบบทางเดินปัสสาวะเป็น 2 ตำแหน่งหลักที่พบการติดเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุด⁽²⁾ ในการรวบรวมข้อมูลในต่างประเทศจาก 17 การศึกษา พบว่าผู้ป่วยโรคลูปัส 5,335 ราย มีอัตราการตายจากภาวะติดเชื้อร้อยละ 4.7 (อยู่ในระหว่างร้อยละ 1.2 - 36) อุบัติการณ์ของการติดเชื้อพบร้อยละ 51 และร้อยละ 29 เกิดการติดเชื้อที่รุนแรง⁽³⁾ การป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อจึงถือว่าเป็นสิ่งที่สำคัญอย่างยิ่ง

ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัส

1. ความบกพร่องของภูมิคุ้มกันและปัจจัยของพันธุกรรม

(Genetic predisposing and Immune dysfunction) ในโรคลูปัส

ผู้ป่วยโรคลูปัสจะมีภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ทั้ง innate immunity และ adaptive immunity ความผิดปกติของ innate immunity ได้แก่ การมี complements และ Mannose-binding lectin (MBL)

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้าน สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

** พ.บ. ศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ที่มีปริมาณต่ำลงในผู้ป่วยโรคลูปัส ซึ่ง complements และ MBL มีความสำคัญในกระบวนการต้านการติดเชื้อของ innate immunity เช่น กระบวนการ opsonization โดยความบกพร่องของ complements และ MBL สัมพันธ์กับภาวะติดเชื้อที่มากขึ้น ซึ่งความบกพร่องของ complement ในผู้ป่วยลูปัสเกิดจากทั้งความผิดปกติทางอันเนื่องมาจากผู้ป่วยโรคลูปัสมียีนควบคุมการสร้าง complement ผิดปกติ⁽⁴⁾ และจากการใช้ complement ที่มากขึ้นขณะอาการของโรคกำเริบ ส่วน MBL นั้นในการศึกษาจากประเทศจีนพบว่าผู้ป่วยโรคลูปัสมีระดับ MBL ต่ำกว่าคนที่ไม่เป็นโรค⁽⁵⁻⁶⁾ นอกจากนี้ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคลูปัสพบมีภาวะ functional hyposplenism ได้ร้อยละ 7 - 10 ซึ่งทำให้ผู้ป่วยโรคลูปัสติดเชื้อ encapsulated bacteria เช่น pneumococcal และ salmonella ได้เพิ่มขึ้น⁽⁷⁾ และพบความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวที่มีบทบาทสำคัญใน innate immunity ได้แก่ความบกพร่องของ monocyte, macrophages, natural killer cell และ granulocytes ในผู้ป่วยโรคลูปัส⁽⁸⁾

ความผิดปกติใน adaptive immunity นั้นพบมีทั้ง humoral mediated immunity (HMI) และ cellular mediated immunity (CMI) ในส่วนของภาวะบกพร่องทาง HMI พบว่าผู้ป่วยโรคลูปัสมี immunoglobulin ที่ต่ำลง ส่วนภาวะบกพร่องทาง CMI เกิดจาก lymphopenia ทำให้มีจำนวนของ CD4-T lymphocyte ลดลงและการผลิต cytokines ที่ลดลง โดยพบว่าการมี lymphopenia ในช่วงแรกของการวินิจฉัยโรคลูปัสเป็นตัวพยากรณ์การติดเชื้อรุนแรง (major infection)⁽⁹⁻¹⁰⁾ และจากการศึกษาชนิดติดตามผู้ป่วยโรคลูปัสในระยะยาว (lupus cohort) ในห้องกพบพบว่า lymphopenia ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดวัณโรค⁽¹⁰⁾

2. ความรุนแรงของโรค (Disease activity)

ความรุนแรงของโรคเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระ (independent risk factor) ต่อภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัส ขณะโรคกำเริบระบบภูมิคุ้มกันด้านทานจะมีความผิดปกติมากขึ้น เช่น เม็ดเลือดขาวที่ต่ำลง โดยเฉพาะ lymphocyte ความผิดปกติของ PMNs, macrophages และ monocytes และระดับคอมพลีเมนต์ที่ต่ำลงทำให้ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น⁽¹¹⁾

3. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน

ผลของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันด้านทานกับความเสี่ยงของการติดเชื้อขึ้นกับชนิด ปริมาณและระยะเวลาของการรักษา พบว่าการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มากกว่า 20 ม.ก.ต่อวันนานกว่า 2 สัปดาห์ ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ในขณะที่การวิเคราะห์อภิมาน (meta analysis) พบว่าปริมาณสะสมของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์น้อยกว่า 500 ม.ก. หรือเฉลี่ยปริมาณคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่น้อยกว่า 10 ม.ก.ต่อวันไม่สัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น⁽¹²⁾ สำหรับยากดภูมิคุ้มกันด้านทานนั้น Lacaille และคณะรายงานว่าไม่พบความเสี่ยงของการติดเชื้อที่สูงขึ้นจากการใช้ methotrexate⁽¹³⁾ ในขณะที่มีการศึกษาขนาดเล็กรายงานว่าความเสี่ยงสำหรับโรคปอดบวมเพิ่มขึ้นเล็กน้อย และพบว่า การได้รับ cyclophosphamide ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากที่สุด ในขณะที่การให้ azathiopine, hydroxychloroquine และ sulfasalazine พบความเสี่ยงในระดับปานกลาง แต่ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อที่รุนแรง⁽¹⁴⁾

ในปัจจุบันเริ่มมีการใช้สารชีวภาพเข้ามารักษาโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น การรักษาเพื่อลดจำนวน B cell ได้แก่ Belimumab และ Rituximab ซึ่งมีรายงานการเกิดการกำเริบของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและ progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) จากการใช้ Rituximab⁽¹⁵⁾ แต่จากการวิเคราะห์หือภิมานพบว่าการรักษาด้วย Rituximab ไม่ได้เพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรง⁽¹⁶⁾ ส่วน Belimumab ยังเป็นยาใหม่ซึ่งจากการศึกษาชนิดสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม ไม่พบมีความแตกต่างของอัตราการติดเชื้อรุนแรงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽¹⁷⁾ อาจสรุปผลกระทบของยากดภูมิคุ้มกันต่อระบบภูมิคุ้มกันและการติดเชื้อดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตารางแสดงผลกระทบต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและความไวต่อการติดเชื้อจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันและสารชีวภาพ^(16, 18)

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	ยากดภูมิต้านทาน	การติดเชื้อ
เกิดความบกพร่องของขบวนการ phagocytosis	Corticosteroids Cyclophosphamide Azathioprine	- <i>S. aureus</i> , <i>Strep. spp</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Salmonella</i> - <i>E. coli</i> , <i>Kleb. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> - <i>Candida</i> , <i>Aspergillus spp.</i>
เกิดความบกพร่องของ cell mediated immunity	Corticosteroids Cyclophosphamide Azathioprine Cyclosporine A Methotrexate	- <i>Mycobact. spp</i> , <i>Listeria</i> , <i>Salmonella spp</i> - <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> - <i>P. carinii</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i>
เกิดความบกพร่องของ humoral mediated immunity	Cyclophosphamide Corticosteroids (high dose) Azathioprine	- <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
จำนวน B cell ลดลง	Anti-CD20 monoclonal antibody Anti-BlyS antibody	- No increased risk of severe infection

ดัดแปลงจาก Salliot C. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):25-32. และ Joshi VR. Prevention of infections in patients with rheumatic diseases. *Indian Journal of Rheumatology*.2008;3(2):58-63.

ชนิดของวัคซีน

ชนิดของวัคซีนอาจแบ่งได้เป็นวัคซีนจากเชื้อไม่มีชีวิต (inactivated vaccines) และวัคซีนจากเชื้อมีชีวิต (live vaccines) ข้อดีของวัคซีนจากเชื้อมีชีวิตคือ ให้อัตราการป้องกันโรคที่ดี ช่วยกระตุ้นแอนติบอดีอย่างรวดเร็ว แต่ข้อเสียคือ อาจก่อให้เกิดโรคในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ โดยทั่วไปจะห้ามใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนวัคซีนจากเชื้อไม่มีชีวิตมีความปลอดภัยในแง่ของการติดเชื้อ แต่มีข้อจำกัดที่อาจจำเป็นต้องฉีดวัคซีนเพิ่มและฉีดวัคซีนซ้ำ (adjuvants และ booster) เพื่อที่จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้เพียงพอที่จะป้องกันโรค อาจสรุปชนิดของวัคซีนที่ใช้บ่อยดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงประเภทของวัคซีน⁽¹⁹⁾

ประเภทของวัคซีน	ตัวอย่าง
Inactivated or inert vaccines	
Chemically or thermally inactivated	Salk poliomyelitis vaccine
Split virion or subunit vaccine	Most influenza vaccines
Recombinant vaccine	Hepatitis B
Virus-like particle vaccine	Human papillomavirus
Live vaccines	
Related non-human virus	Bovine rotavirus W3
Attenuated virus	Mumps, Measles, Rubella Oral poliomyelitis, Varicella zoster vaccine

ดัดแปลงจาก Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaeert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Oct;49(10):1815-27.

การให้วัคซีนในผู้ป่วยโรคข้อ

การให้วัคซีนในผู้ป่วยโรคข้อเป็นสิ่งสำคัญที่อาจช่วยลดการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคข้อและลดความรุนแรงของภาวะติดเชื้อได้ แต่กลับพบว่าความครอบคลุมของการฉีดวัคซีนของผู้ป่วยกลุ่มนี้นั้นยังต่ำ ซึ่งอาจเป็นได้จากข้อสงสัยหลายประการเกี่ยวกับการให้วัคซีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เช่น ความเสี่ยงของการติดเชื้อที่อาจเกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีน วัคซีนอาจทำให้เกิดการกำเริบของโรคข้อที่เป็นอยู่เดิม ความปลอดภัย ประสิทธิภาพของวัคซีน และผลของยากดภูมิคุ้มกันต่อการตอบสนองต่อวัคซีนที่อาจต่ำลงจนไม่เพียงพอต่อการป้องกันโรค

ดังนั้นการทบทวนวารสารในบทความนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อตอบคำถามการให้วัคซีนในผู้ป่วยโรคข้อดังต่อไปนี้

- 1) การฉีดวัคซีนชักนำให้เกิดโรคข้อหรือไม่?
- 2) การฉีดวัคซีนทำให้เกิดการกำเริบของโรคข้อที่เป็นอยู่แล้วหรือไม่?
- 3) ความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการให้วัคซีนที่มีชีวิต
- 4) ประสิทธิภาพของวัคซีนแต่ละชนิดในผู้ป่วยโรคข้อและผลของยากดภูมิคุ้มกันต่อการตอบสนองต่อวัคซีน
- 5) เวลาที่เหมาะสมในการฉีดวัคซีน
- 6) คำแนะนำสำหรับการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรครูมาติกโดยทั่วไป

1. การให้วัคซีนชักนำให้เกิดโรคข้อหรือไม่?

แพทย์อาจมีความกังวลถึงความปลอดภัยและผลข้างเคียงของการให้วัคซีนในแง่วัคซีนอาจมีผลกระตุ้นให้เกิดโรคข้อ เนื่องจากมีการรายงานการเริ่มมีอาการของโรคข้อหลังจากได้รับการฉีดวัคซีนในผู้ที่มีสุขภาพปกติมาก่อน โดยมีรายงานครั้งแรกโดย Fox ในปี พ.ศ.2486 พบผู้ป่วยหญิงอายุ 17 ปี มีอาการของโรคข้อหลังจากฉีดวัคซีนป้องกันบาดทะยัก 7 วัน โดยผู้ป่วยมีการพัฒนาอาการของโรคที่รุนแรงมากขึ้นตลอด 4 เดือนและเสียชีวิต⁽²⁰⁾ หลังจากนั้นปี พ.ศ.2491 มีรายงาน

นักเรียนพยาบาล 3 คน ที่มีอาการของโรคลูปัสหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโรคไอกรนและป้องกันไข้ Scarlet ภายใน 1 เดือนซึ่งทั้ง 3 มีอาการรุนแรงจนเสียชีวิต⁽²¹⁾ มีรายงานผู้ป่วย 2 รายที่มีอาการของโรคลูปัสหลังรับวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี 2 สัปดาห์⁽²²⁻²³⁾ และมีการรายงานจากกองทัพทหารเมืองไอโอวา ประเทศสหรัฐอเมริกาพบทหาร 5 คน (ผู้หญิง 3 คนและผู้ชาย 2 คน) เกิดอาการของโรคลูปัสตามเกณฑ์ของ American College of Rheumatology หลังจากได้รับวัคซีนตามเกณฑ์การฉีดวัคซีนมาตรฐานของกองทัพ ในช่วงเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์⁽²⁴⁾

อย่างไรก็ตามการเกิดโรคลูปัสหลังการได้รับวัคซีนเป็นภาวะที่พบได้น้อยมากเมื่อเทียบกับปริมาณของผู้ที่ได้รับวัคซีนทั้งหมด จึงเป็นที่น่าสังเกตว่าการเกิดโรคลูปัสในผู้ป่วยที่ได้รับการรายงานเป็นผลจากการฉีดวัคซีน (vaccine related autoimmune disease) หรือเป็นจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มการเกิดโรคลูปัสอยู่แล้ว การฉีดวัคซีนเป็นเพียงตัวกระตุ้น (trigger) ให้อาการของโรคเด่นชัดขึ้น รายงานที่กล่าวมาข้างต้นยังไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการเชื่อมโยงสาเหตุระหว่างการฉีดวัคซีนและการทำให้เกิดโรคลูปัส ซึ่งอาจต้องการการศึกษาทางระบาดวิทยาในกลุ่มประชากรเพิ่มเติมในทางคลินิกเมื่อนำความเสี่ยงของการเกิดโรคลูปัสมาเปรียบเทียบกับผลของวัคซีนในการป้องกันโรคและผลแทรกซ้อนจากการเกิดโรคติดเชื้อถือว่าการให้วัคซีนน่าจะให้ประโยชน์ที่มากกว่า

2. การฉีดวัคซีนทำให้เกิดการกำเริบของโรคลูปัสที่เป็นอยู่แล้วหรือไม่?

จากรายงานผู้ป่วยที่เกิดโรคลูปัสหลังจากได้รับการฉีดวัคซีน นำไปสู่ความเชื่อในหมู่แพทย์บางส่วนว่าการฉีดวัคซีนอาจทำให้เกิดการกำเริบของโรคลูปัสที่เป็นอยู่เดิม อย่างไรก็ตามข้อมูลจากงานวิจัยยังไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุโดยตรงระหว่างการฉีดวัคซีนและการกำเริบของโรค⁽²⁵⁾ ได้มีการศึกษาชนิดของวัคซีนต่อการกำเริบของโรคพบว่า วัคซีนจากเชื้อไม่มีชีวิต ได้แก่ วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ไขหวัดใหญ่ และเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ในผู้ป่วยโรคลูปัสไม่มีผลต่อการกำเริบของโรค โดยส่วนใหญ่เป็นหลักฐานมาจากการทดลองควบคุมขนาดกลาง ซึ่งระดับความรุนแรงของโรคได้รับการประเมินจากอาการทางคลินิก โดยใช้การประเมินระดับความรุนแรงของโรคที่เป็นมาตรฐาน เช่น Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) ผลจากการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า วัคซีนเหล่านี้สามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยโรคลูปัส⁽²⁶⁻²⁷⁾

ส่วนวัคซีนที่มีชีวิตมีข้อห้ามใช้โดยทั่วไปในผู้ป่วยที่ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ ทำให้รายงานถึงผลของวัคซีนที่มีชีวิต ที่มีต่อการกำเริบของโรคลูปัสมีน้อยมาก มีเพียงรายงานในผู้ป่วยเด็กที่มีโรคข้ออักเสบ juvenile idiopathic arthritis (JIA) ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลังขนาดเล็กพบว่าการฉีดวัคซีนโรคหัดคางทูมหัดเยอรมัน (Booster MMR) มีความปลอดภัย การฉีดวัคซีนไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อและไม่ได้ทำให้โรคกำเริบเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁸⁻²⁹⁾

3. ความปลอดภัยของวัคซีนในแง่การติดเชื้อจากวัคซีนที่มีชีวิต

ปัญหาหลักในเรื่องความปลอดภัยในการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคลูปัสคล้ายคลึงกับผู้ที่มิภูมิคุ้มกันต่ำอื่นๆ คือห้ามใช้วัคซีนที่มีชีวิตในผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วยยากกดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากในภาวะภูมิคุ้มกันต่ำร่างกายจะไม่สามารถตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อไวรัสวัคซีนได้เพียงพอ และมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการเพิ่มจำนวนของไวรัส รวมทั้งควรระวังการฉีดวัคซีนที่มีชีวิตในผู้ที่อาศัยใน

บ้านเดียวกับผู้ป่วย เนื่องจากการเพิ่มจำนวนของไวรัสภายหลังจากการฉีดวัคซีน อาจทำให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสได้ มีรายงานการติดเชื้อในผู้ป่วยจากผู้ที่อาศัยในบ้านเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนโปลิโอและวัคซีนโรตาไวรัส⁽³⁰⁾ ส่วนวัคซีนป้องกันโรคหัดคางทูมหัดเยอรมัน โรคสุกใสและงูสวัด และการฉีดวัคซีนบีซีจี ไม่ได้ห้ามใช้ในผู้ที่อาศัยในบ้านเดียวกับผู้ป่วย⁽³¹⁾

4. ประสิทธิภาพของวัคซีนแต่ละชนิดในผู้ป่วยโรคลูปัสและผลของยากดภูมิคุ้มกันต่อการตอบสนองต่อวัคซีน

4.1 วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (Influenza vaccine)

:: ความสำคัญของโรคไข้หวัดใหญ่

มีสองการศึกษาชนิดย้อนหลังพบว่าผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 65 ปี) ที่มีโรครูมาติก หลอดเลือดอักเสบ ภาวะสมองเสื่อม ไตวายเรื้อรังหรือโรคหลอดเลือดสมอง มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้สูงอายุที่แข็งแรง ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสนอนโรงพยาบาลด้วยโรคปอดบวมหรือไข้หวัดใหญ่สูงกว่าคนทั่วไป (odds ratio) 1.56 เท่า (95% confidence interval [CI] 1.23 - 2.02) และเพิ่มโอกาสการเสียชีวิต 2.67 เท่า (CI 2.26 - 3.16)⁽³²⁾ ส่วนในอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าร้อยละ 4.5 - 7 ของผู้ป่วยด้วยโรครูมาติก หลอดเลือดอักเสบ ภาวะสมองเสื่อมหรือโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ต้องนอนโรงพยาบาลด้วยโรคปอดบวม ไข้หวัดใหญ่หรือเสียชีวิตเมื่อเทียบกับร้อยละ 0.8 ในกลุ่มควบคุมสุขภาพแข็งแรงที่ไม่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่⁽³³⁾

:: ชนิดของวัคซีนไข้หวัดใหญ่

1. **วัคซีนจากเชื้อไม่มีชีวิต** เป็นวัคซีนที่มีส่วนประกอบของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์คือ influenza A (H3N2), influenza A (H1N1) และ influenza B ที่ใช้กันแพร่หลายมี 2 ชนิดคือ
 - 1.1 split vaccine
 - 1.2 subunit vaccine (purified surface-antigen vaccine)
2. **วัคซีนจากเชื้อมีชีวิต** ประกอบด้วยเชื้อไวรัสมีชีวิต 3 สายพันธุ์เหมือนกับวัคซีนจากเชื้อไม่มีชีวิต

:: ข้อบ่งชี้ของการให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่⁽³¹⁾

กลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคไข้หวัดใหญ่คือ

1. ผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี
2. ผู้ที่อาศัยอยู่ในบ้านพักคนชรา (nursing homes) หรือสถานที่ดูแลผู้ป่วยเรื้อรัง
3. กลุ่มเด็กและผู้ใหญ่ที่มีโรคเรื้อรังทางเดินระบบหายใจ โรคหัวใจ และระบบหมุนเวียนโลหิต
4. กลุ่มเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่องในโรงพยาบาลเนื่องจากเป็นโรคเรื้อรังหรือผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ
5. กลุ่มเด็กและวัยรุ่นที่ได้รับยาแอสไพรินติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน
6. กลุ่มเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 6 เดือนถึง 5 ปี

รวมถึงกลุ่มประชากรที่สามารถแพร่กระจายเชื้อไขหวัดใหญ่ไปยังกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงข้างต้น คือ

1. แพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ที่ทำงานในหอผู้ป่วยในและหอผู้ป่วยนอก
2. เจ้าหน้าที่ที่ทำงานอยู่ในบ้านพักคนชรา และสถานดูแลผู้ป่วยโรคเรื้อรัง
3. เจ้าหน้าที่ที่ดูแลสถานที่พักสำหรับบุคลากรกลุ่มเสี่ยง
4. สมาชิกในครอบครัวของประชากรกลุ่มเสี่ยงเอง

โดยแนะนำให้ฉีดวัคซีนจากเชื้อไม่มีชีวิต ส่วนวัคซีนจากเชื้อมีชีวิตมีข้อห้ามใช้ในผู้ที่มิในภูมิคุ้มกันต่ำ รวมทั้งควรระวังการฉีดวัคซีนจากเชื้อมีชีวิตในผู้ที่อาศัยในบ้านเดียวกับผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันต่ำ เนื่องจากการเพิ่มจำนวนของไวรัสภายหลังจากการฉีดวัคซีนและอาจทำให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยได้

:: ประสิทธิภาพของวัคซีน

ในการศึกษาชนิดไปข้างหน้า (prospective study) ขนาดใหญ่ในบราซิล ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของ pandemic H1N1 vaccine ในผู้ป่วยโรครุนแรง 1668 ราย โดยมีผู้ป่วยโรคลุप्त 572 ราย (ร้อยละ 34) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ามี seroprotection rates (ร้อยละ 68.5 vs 82.9 $p < 0.0001$) seroconversion rates (ร้อยละ 63.4 vs 76.9 $p < 0.001$) และมีการเพิ่มขึ้นของ geometric mean titre (GMT) สำหรับผู้ใหญ่ (8.9 vs 13.2 $p < 0.0001$) ซึ่งจะเห็นได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยโรครุนแรงมีการตอบสนองต่อวัคซีนลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽³⁴⁾ ซึ่งน่าจะเกิดจากความบกพร่องในการสร้างภูมิคุ้มกันทั้ง HMI และ CMI ในผู้ป่วยโรคลุप्त เช่นเดียวกับผลการศึกษาอื่นที่พบว่าการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่ในผู้ป่วยโรคลุप्तลดลงเล็กน้อย⁽³⁵⁻³⁷⁾ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่ในผู้ป่วยลุप्तหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยลุप्तใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุมที่แข็งแรง⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

:: ผลของยากดภูมิต้านทานต่อการตอบสนองต่อวัคซีน

ส่วนใหญ่ของการศึกษาดังกล่าวข้างต้นได้ศึกษาผลของการใช้ยากดภูมิต้านทานที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการตอบสนองต่อวัคซีน ซึ่งพบว่าการใช้ยากดภูมิต้านทานไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีน^(35,38-39) แต่บางการศึกษาพบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนลดลงในผู้ป่วยโรคลุप्तที่ได้รับ azathioprine⁽³⁶⁾ คอर्टิโคสเตียรอยด์⁽⁴¹⁾ และ hydroxychloroquine

:: ผลของการฉีดวัคซีนต่อการกำเริบของโรค

บางรายงานพบว่ามีการกำเริบของโรคลุप्तหลังจากได้รับการฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่⁽³⁹⁻⁴⁰⁾ แต่ส่วนใหญ่ของรายงานเหล่านี้มาจากการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุม ส่วนการรายงานการกำเริบของโรคลุप्तในการศึกษามีกลุ่มควบคุม พบมีการกำเริบของโรคไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน^(27, 42-43)

:: ควรฉีดวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่เมื่อใด

ในประเทศไทยควรฉีดวัคซีนนี้ก่อนเริ่มฤดูฝน หรือก่อนฤดูหนาวแต่สามารถฉีดได้ตลอดปี โดยควรเลือกว่าวัคซีนที่ผลิตโดยเชื้อสายพันธุ์ที่ระบาดในปีหลังสุด และจำเป็นที่จะต้องฉีดทุก 1 ถึง 2 เข็มต่อปีตลอดไป เนื่องจากสายพันธุ์ในวัคซีนมีการเปลี่ยนแปลงทุกปี

4.2 วัคซีนป้องกันการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae*

(23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine, 23-PPV)

:: ความสำคัญของการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae*

โรคปอดบวมเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง 15 - 25 โดยเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรัง รวมทั้งผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ดังนั้นปัจจุบันแนะนำให้ใช้วัคซีน pneumococcal ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังที่มีความเสี่ยงต่อโรคปอดบวม รวมถึงผู้ป่วยโรครูมาติก⁽³¹⁾

:: ประสิทธิภาพของวัคซีน

ประสิทธิภาพของวัคซีน pneumococcal นั้นวัดได้ยาก เนื่องจากยังไม่มีเกณฑ์การตอบสนอง ซึ่งเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป นอกจากนี้ชนิดของวัคซีนที่แตกต่างกัน (polysaccharide และ conjugated pneumococcal vaccine) นั้นครอบคลุมสายพันธุ์ของเชื้อต่างกัน ในการศึกษาควบคุมซึ่งเปรียบเทียบการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่มีสุขภาพแข็งแรง หลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่คล้ายคลึงกับผู้ที่สุขภาพแข็งแรง⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾ บางการศึกษาพบว่าการตอบสนองที่ลดลงในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง^(26,46) โดยในแต่ละการศึกษาพบมี seroconversion rate ที่แตกต่างกัน บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 20 รายมีแอนติบอดีเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴⁷⁾ ขณะที่อีกการศึกษารายงานว่าผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีเพิ่มขึ้นสี่เท่า⁽⁴⁸⁾ ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันโรคจะสูงภายใน 5 ปีหลังได้รับวัคซีน แต่ระดับภูมิคุ้มกันจะลดลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป โดยเฉพาะในผู้สูงอายุและผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง จึงอาจมีการพิจารณาให้ฉีดซ้ำ (revaccination)

:: ผลของยากดภูมิต้านทานต่อการตอบสนองต่อวัคซีน

การศึกษาผลของการใช้ยากดภูมิต้านทาน รวมถึงคอร์ติโคสเตียรอยด์ azathioprine และ cyclophosphamide พบว่าไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีน^(26,46) นอกจากนี้การรักษาด้วย Rituximab หนึ่งครั้ง ไม่มีผลลดระดับภูมิคุ้มกันต้านทานต่อเชื้อ pneumococcal polysaccharide จากการได้รับวัคซีนก่อนการรับ Rituximab⁽⁴⁹⁾

:: ผลของการฉีดวัคซีนต่อการกำเริบของโรค

การศึกษาในเรื่องความปลอดภัยของวัคซีนพบว่าการกำเริบของโรคในผู้ป่วยไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่ได้รับวัคซีนและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวัคซีน^(44, 47, 50) ผลการศึกษานี้ช่วยสนับสนุนว่าการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องไม่มีผลต่อการกำเริบของโรค ส่วนผลของความรุนแรงของโรคกับการตอบสนองต่อวัคซีนนั้น จากการศึกษาส่วนใหญ่ความรุนแรงของโรคไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน^(26, 50) ถึงแม้ว่ามีการศึกษาหนึ่งที่พบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนลดลงในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องกำลังกำเริบ⁽⁴⁸⁾

:: ควรฉีดวัคซีน pneumococcal เมื่อใด

เนื่องจากวัคซีนชนิดนี้การฉีดหนึ่งครั้งจะสามารถป้องกันโรคได้นาน 5 - 10 ปี จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยให้ฉีดวัคซีนชนิดนี้ ซึ่งสามารถฉีดเมื่อใดก็ได้แต่เพื่อให้มีประสิทธิภาพที่ดีควรพิจารณาขณะที่โรคสงบและผู้ป่วยสามารถลดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ต่ำกว่า 20 ม.ก.ต่อวัน และผู้ป่วยควรได้รับการฉีดวัคซีนซ้ำทุก 5 ปี

4.3 วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี

มีการศึกษาจำนวนน้อยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนที่เพียงพอ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเนื่องจากการศึกษาจำนวนน้อยและขาดการศึกษาที่เป็นการศึกษาควบคุม ส่วนคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิต้านทาน พบว่าไม่มีผลต่อการตอบสนองในการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี

สำหรับการกำเริบของโรคหลังการได้รับวัคซีนมีเพียงหนึ่งการศึกษาชนิดไปข้างหน้า ไม่มีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยโรคตับพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของการกำเริบของโรค โดยประเมินจากคะแนน SLEDAI เมื่อเริ่มเข้าการศึกษาและ 1 เดือนหลังจากผู้ป่วยได้รับการฉีดวัคซีนแต่ละเข็ม รวม 3 เข็ม⁽⁵¹⁾

4.4 วัคซีนป้องกันบาดทะยัก

จากการศึกษาควบคุมพบว่า ผู้ป่วยโรคตับมีการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันบาดทะยักเทียบเท่ากับกลุ่มควบคุมที่มีสุขภาพแข็งแรง⁽⁵²⁻⁵³⁾ ในการศึกษาขนาดใหญ่มีผู้ป่วยโรคตับ 73 ราย พบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมีภูมิต้านทานหลังจากได้รับวัคซีน⁽⁴⁸⁾ และพบว่าผู้ป่วยโรคตับมีการตอบสนองต่อวัคซีนบาดทะยักลดลงเมื่อตัวโรคกำเริบ ส่วนการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์หรือยากดภูมิต้านทานไม่ลดประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันบาดทะยัก

ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนเพียง 6 ราย (ร้อยละ 8) โดยเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง เช่น การอักเสบหรือแดงเล็กน้อยเฉพาะที่ ไข้ต่ำๆ หรืออ่อนเพลีย

4.5 วัคซีนป้องกัน human papillomavirus (HPV)

จากการศึกษาวิเคราะห์หอยกิมานพบว่าผู้ป่วยโรคตับมีความชุกของการติดเชื้อ HPV สูงกว่าคนทั่วไปแต่ไม่เพิ่มการเกิดมะเร็งปากมดลูกจากการติดเชื้อ HPV⁽⁵⁴⁾ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคตับ ดังนั้นการพิจารณาการฉีดวัคซีนป้องกัน HPV ให้พิจารณาตามหลักการฉีดวัคซีนป้องกัน HPV ในประชากรทั่วไป

5. เวลาที่เหมาะสมในการฉีดวัคซีน

ระยะเวลาที่เหมาะสมของการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคตับนั้นเกี่ยวข้องกับระดับความรุนแรงของโรคและการได้รับยากดภูมิต้านทาน ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของวัคซีนในผู้ป่วยโรคตับ⁽¹⁹⁾ จึงควรมีการประเมินสถานะการฉีดวัคซีนตั้งแต่ก่อนเริ่มต้นรักษาด้วยยากดภูมิต้านทาน เพราะในช่วงเวลานี้ไม่มีข้อห้ามในการให้วัคซีนจากเชื้อมีชีวิต และน่าจะเป็นช่วงที่มีการตอบสนองต่อวัคซีนที่เหมาะสม แต่ในทางปฏิบัติเป็นการยากที่จะให้วัคซีนก่อนการรักษาโรคเนื่องจากแพทย์มักจะพบผู้ป่วยครั้งแรกขณะผู้ป่วยมีอาการของโรคกำเริบ และมักจะชะลอการให้ยากดภูมิต้านทานไม่ได้ โดยทั่วไปการศึกษาส่วนใหญ่จึงให้วัคซีนแก่ผู้ป่วยหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาและโรคเข้าสู่ระยะสงบ

การให้วัคซีนจากเชื้อมีชีวิตนั้นควรให้ 3 - 4 สัปดาห์ก่อนที่จะเริ่มต้นการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทาน เพื่อให้มั่นใจว่าการแบ่งตัวของไวรัสได้สิ้นสุดก่อนที่ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยจะต่ำลง⁽³¹⁾ หรือในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิต้านทานแล้วควรหยุดยากดภูมิต้านทานอย่างน้อย 3 เดือน เพื่อให้มีระยะเวลาเพียงพอที่ภูมิคุ้มกันจะกลับคืนมาอย่างสมบูรณ์ สำหรับคอร์ติโคสเตียรอยด์ควรรอหลังขนาด prednisolone ต่ำกว่า 20 ม.ก.ต่อวันอย่างน้อย 1 เดือน

สำหรับวัคซีนจากเชื้อไม่มีชีวิตสามารถให้ได้อย่างปลอดภัยแม้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทานเพราะไม่ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อจากวัคซีน แต่ในแง่ของประสิทธิภาพของวัคซีนการให้ในระยะที่อาการของโรคสงบ และใช้ยากดภูมิต้านทานขณะต่ำหน้าจะให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่า

6. คำแนะนำในการฉีดวัคซีนสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติก

European League Against Rheumatism (EULAR) ได้รวบรวมหลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกร่วมกับความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญ และได้นำเสนอคำแนะนำในการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรครูมาติก (autoimmune inflammatory rheumatic diseases : AIIRD) (EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases 2011)⁽⁵⁵⁾ ดังต่อไปนี้

- (1) ควรมีการประเมินสถานะการฉีดวัคซีนตั้งแต่เริ่มต้นในการดูแลผู้ป่วยที่มี AIIRD
- (2) การฉีดวัคซีนควรจะให้ในระหว่างที่โรคสงบ
- (3) ควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนจากเชื้อมีชีวิตเมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ภูมิต้านทานต่ำ
- (4) การฉีดวัคซีนสามารถทำได้ในระหว่างที่ใช้ยากดภูมิต้านทานและสารชีวภาพต่อต้าน tumour necrosis factor แต่ควรจะฉีดวัคซีนก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วยสารชีวภาพที่มีฤทธิ์ลดระดับ B เซลล์
- (5) การฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่และวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* (23-PPV) เป็นสิ่งที่ควรพิจารณาอย่างมากสำหรับผู้ป่วยที่มี AIIRD
- (6) ผู้ป่วยที่มี AIIRD ควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันบาดทะยัก ตามคำแนะนำสำหรับประชาชนทั่วไป ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับ Rituximab ภายในเวลา 24 สัปดาห์ เมื่อมีแผลที่ใหญ่หรือปนเปื้อน ควรให้ passive immunization ด้วย tetanus immunoglobulins
- (7) การฉีดวัคซีนป้องกันโรคสกุสและงูสวัดอาจพิจารณาในผู้ป่วยบางราย
- (8) การฉีดวัคซีนป้องกันโรค Human papilloma viruses ควรได้รับการพิจารณาในผู้ป่วยบางราย
- (9) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hyposplenic/asplenic ควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* b และ meningococcal
- (10) วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีและบีแนะนำให้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง
- (11) ผู้ป่วยที่วางแผนจะเดินทางแนะนำให้ได้รับการฉีดวัคซีนตามหลักทั่วไป ยกเว้นวัคซีนจากเชื้อมีชีวิตควรหลีกเลี่ยงเมื่อผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ภูมิต้านทานต่ำ
- (12) การฉีดวัคซีนบีซีจีไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรครูมาติก

สรุป

ภาวะติดเชื้อเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรครูมาติกและเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยและการตายที่สำคัญ การฉีดวัคซีนเป็นมาตรการที่สำคัญในการป้องกันการเจ็บป่วยและลดอัตราการตายจากโรคที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน โดยวัคซีนจากเชื้อไม่มีชีวิตนั้นปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรครูมาติกโดยไม่ทำให้โรคกำเริบ ในขณะที่วัคซีนจากเชื้อมีชีวิตโดยทั่วไปจะห้ามใช้ในผู้ป่วยที่กำลัง

ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ส่วนการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเพียงพอต่อการป้องกันโรค ดังนั้นการให้วัคซีนในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องไขข้อและวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยให้แพทย์ดูแลผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Cervera R, et al. Development of quality indicators to evaluate the monitoring of SLE patients in routine clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2011 May;10(7):383-8.
2. Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2002 Jun;20(2):85-91.
3. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clinical Rheumatology.* 2007 May;26(5):663-70.
4. Zhao J, Wu H, Khosravi M, Cui H, Qian X, Kelly JA, et al. Association of genetic variants in complement factor h and factor h-related genes with systemic lupus erythematosus susceptibility. *PLoS Genet.* 2011 May;7(5):e1002079.
5. Lau YL, Lau CS, Chan SY, Karlberg J, Turner MW. Mannose-binding protein in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Apr;39(4):706-8.
6. Garred P, Madsen HO, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgaard A, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Oct;42(10):2145-52.
7. Pliero P, Furie R. Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1990 Dec;20(3):185-9.
8. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1996 Apr;25(5):318-36.
9. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis.* 2004 Oct 16;4:42.
10. Ng WL, Chu CM, Wu AK, Cheng VC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM.* 2006 Jan;99(1):37-47.
11. Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 Dec;20(4):849-75.
12. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989 Nov-Dec;11(6):954-63.
13. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum-Arth.* 2008 Aug 15;59(8):1074-81.
14. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2007 Jul;46(7):1157-60.
15. Looney RJ, Srinivasan R, Calabrese LH. The effects of rituximab on immunocompetency in patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):5-14.
16. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):25-32.
17. Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, et al. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):201-10.
18. Joshi VR, Kharbanda P, Tembe A. Prevention of infections in patients with rheumatic diseases. *Indian Journal of Rheumatology.* [doi: DOI: 10.1016/S0973-3698(10)60112-4]. 2008;3(2):58-63.
19. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Oct;49(10):1815-27.
20. Fox RA. Disseminated lupus erythematosus: an allergic disease? *Arch Pathol.* 1943;36:311-5.
21. Ayvazian LF, Badger TL. Disseminated lupus erythematosus occurring among student nurses. *N Engl J Med.* 1948 Oct 14;239(16):565-70.
22. Leonard BJ, Robertson PW. Some delayed complications of inoculation. *Br Med J.* 1956 Nov 3;2(5000):1029-32.
23. Tudela P, Marti S, Bonal J. Systemic lupus erythematosus and vaccination against hepatitis B. *Nephron.* 1992;62(2):236.
24. Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, Krieg AM. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1999 Dec;29(3):131-9.
25. Conti F, Rezaei S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2008 Dec;8(2):124-8.
26. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis.* 2002 Jan 15;34(2):147-53.
27. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine.* 2006 Apr 12;24(16):3217-23.

28. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct;66(10):1384-7.
29. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Feb;48(2):144-8.
30. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis.* 2008 Oct;8(10):642-9.
31. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2006 Dec 1;55(RR-15):1-48.
32. Nichol KL. Complications of influenza and benefits of vaccination. *Vaccine.* 1999 Jul 30;17 Suppl 1:S47-52.
33. Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin Infect Dis.* 2002 Aug 15;35(4):370-7.
34. Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL, et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):1068-73.
35. Mercado U, Acosta H, Avendano L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin.* 2004 Jan-Feb;56(1):16-20.
36. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul;65(7):913-8.
37. Wiesik-Szewczyk E, Romanowska M, Mielnik P, Chwalinska-Sadowska H, Brydak LB, Olesinska M, et al. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin Rheumatol.* 2010 Jun;29(6):605-13.
38. Brodman R, Giffillan R, Glass D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978 Jun;88(6):735-40.
39. Ristow SC, Douglas RG, Jr., Condemni JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978 Jun;88(6):786-9.
40. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978 Jun;88(6):790-2.
41. Herron A, Dettleff G, Hixon B, Brandwin L, Ortals D, Hornick R, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA.* 1979 Jul 6;242(1):53-6.
42. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol.* 2006 Jun-Dec;13(2-4):373-5.
43. Abu-Shakra M, Press J, Buskila D, Sukenik S. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunogenicity issues. *Autoimmun Rev.* 2007 Sep;6(8):543-6.
44. Croft SM, Schiffman G, Snyder E, Herrmann K, James K, Jarrett MP. Specific antibody response after in vivo antigenic stimulation in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1984 Apr;11(2):141-6.
45. Lipnick RN, Karsh J, Stahl NI, Blackwelder WC, Schiffman G, Klippel JH. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol.* 1985 Dec;12(6):1118-21.
46. Tarjan P, Sipka S, Marodi L, Nemes E, Lakos G, Gyimesi E, et al. No short-term immunological effects of Pneumococcus vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(4):211-5.
47. Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, Decker JL, Steinberg AD, Schiffman G. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1979 Dec;22(12):1321-5.
48. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct;41(10):1828-34.
49. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M, et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2146-54.
50. Jarrett MP, Schiffman G, Barland P, Grayzel AI. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1980 Nov;23(11):1287-93.
51. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfa E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(5):350-4.
52. Abe T, Homma M. Immunological reactivity in patients with systemic lupus erythematosus. Humoral antibody and cellular immune responses. *Acta Rheumatol Scand.* 1971;17(1):35-46.
53. Devey ME, Bleasdale K, Isenberg DA. Antibody affinity and IgG subclass of responses to tetanus toxoid in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 1987 Jun;68(3):562-9.
54. Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2011 May;30(5):665-72.
55. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2011 Mar;70(3):414-22.

โรคปอดอินเตอร์สติเซียมในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Interstitial Lung Diseases in connective tissue diseases)

อัญชลี ไทรงาม*
บุญจริง ศิริไพฑูรย์**
ปริฉัตร เอื้ออารีวงศ์**
ดวงกมล ผดุงวิทย์วัฒนา**

บทนำ

โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue disease; CTDs) หรืออาจเรียกว่า collagen vascular disease (CVDs) เป็นกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดการต่อต้านตัวเอง (autoimmune process) โรคในกลุ่มนี้ ประกอบด้วย โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis, RA) โรคลูกปัส (Systemic lupus erythematosus, SLE) โรคผิวหนังแข็ง (Systemic sclerosis, SSc) โรคไซเกริน (Sjogren's syndrome, SS) โรคกล้ามเนื้ออักเสบ (Polymyositis, PM/ Dermatomyositis, DM) และโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันผสม (Mixed connective tissue disease, MCTD) โดยตรวจพบการสร้างออโตแอนติบอดีหลายชนิดทั้งที่มีความจำเพาะและไม่จำเพาะ มีผลทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะอาการทางปอดซึ่งสามารถพบพยาธิสภาพได้ทุกส่วนของระบบทางเดินหายใจ อาทิ หลอดลม (airways) หลอดเลือดในปอด (vessels) เนื้อปอด (parenchyma) เยื่อหุ้มปอด (pleura) และกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งในแต่ละส่วนพบอุบัติการณ์ในการเกิดโรค ลักษณะทางคลินิก พยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน และยังขึ้นกับชนิดของโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่เป็นอยู่เดิม

Interstitial lung disease (ILD) หรืออาจเรียกว่า diffuse parenchymal lung disease เป็นกลุ่มโรคหรือความผิดปกติของเนื้อปอดที่มีลักษณะทางคลินิก รังสีวิทยา สรีรวิทยา หรือพยาธิวิทยาที่ใกล้เคียงกัน⁽¹⁾ คือจะมีลักษณะของรอยโรคในเนื้อปอดที่กระจายทั่วไปในปอดทั้งสองข้าง ลักษณะดังกล่าวอาจเป็นผลมาจากพยาธิสภาพของระบบทางเดินหายใจหลายส่วน และเนื่องจากพยาธิสภาพส่วนใหญ่จะอยู่ที่เนื้อปอดบริเวณอินเตอร์สติเซียม (interstitium) หรือหลอดลมส่วนปลาย (bronchiole) ทำให้เห็นภาพถ่ายรังสีทรวงอกเป็นแบบ reticular หรือ reticulonodular เมื่อพยาธิสภาพมีมากขึ้น จะทำให้รอยโรคจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกแยกจากจากพยาธิสภาพของถุงลม

* พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

** พ.บ. อาจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

รูปแบบทางพยาธิวิทยาและลักษณะที่พบจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยวิธี high resolution computerized tomography, HRCT) จำแนกดังตารางที่ 1⁽²⁾ ในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันพบอุบัติการณ์ของ ILD โดยรวมประมาณร้อยละ 15⁽³⁾ และจากการใช้ HRCT ในการวินิจฉัย ILD พบอุบัติการณ์แตกต่างกันไป ดังแสดงในตารางที่ 2^(4, 5)

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาและรังสีวิทยาของ ILD โดยใช้หลักเกณฑ์เดียวกับ Idiopathic interstitial lung disease

รูปแบบทางพยาธิวิทยา	ลักษณะที่ตรวจพบจาก HRCT
non specific interstitial pneumonia (NSIP)	increase reticular marking, ground glass opacification, bibasilar prominence
Usual interstitial pneumonia (UIP)	peripheral and bibasilar reticulonodular opacity with honey combing
Organizing pneumonia (OP)	patchy airspaces consolidations, ground glass opacities
Diffuse alveolar damage (DAD)	diffuse ground glass opacities
Respiratory bronchiolitis (RB)	centrilobular nodules, patchy ground glass opacities, thickening of the walls of central and peripheral airways
Lymphoid interstitial pneumonia (LIP)	thin wall cysts, ground glass opacities, centrilobular nodules
Acute interstitial pneumonia (AIP)	ground glass attenuation, bronchial dilatation, architectural distortion
Desquamative interstitial pneumonia (DIP)	peripheral-predominant ground glass abnormality, cystic changes

(ดัดแปลงจาก American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 2002 15;165(2):277-304.)⁽²⁾

ตารางที่ 2 แสดงอุบัติการณ์ของ ILD จาก HRCT ที่พบในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	อุบัติการณ์ (ร้อยละ)
โรคผิวหนังแข็ง	35 - 53
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	10 - 50
โรคกล้ามเนื้ออักเสบ	20 - 80
โรคโซเกร็น	25
โรคลูปัส	3 - 13
โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันผสม	25 - 85

(ดัดแปลงจาก Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. Curr Opin Pulm Med 2006; 12: 346-53. และ Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. Allergy 2005;60(6):715-34.)^(4, 5)

ILD เป็นโรคทางปอดที่เกิดตามหลังหรืออาจเป็นอาการนำเริ่มแรกของโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันโรคใดโรคหนึ่งได้ การตรวจพบและวินิจฉัย ILD ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกมีความสำคัญเนื่องจากหากมีการทำลายเนื้อปอดไปจนมีอาการเด่นชัด บ่งบอกถึงการทำลายที่ไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้^(2,4,5)

การทบทวนวารสารฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความรู้เกี่ยวกับ ILD ที่พบในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดต่างๆ ข้อมูลทั้งหมดได้จากการค้นหาข้อมูลจากฐานข้อมูลที่ปรากฏใน Pubmed ตั้งแต่ปี 1975 จนถึงปี 2010 โดยการใส่คำหลักในการค้นหา ได้แก่ “connective tissue disease and interstitial lung” โดยแยกย่อยคำ connective tissue disease เป็นแต่ละโรค ได้แก่ Scleroderma, Dermatomyositis, Polymyositis, Sjogren syndrome, Rheumatoid arthritis, MCTD, Mixed connective tissue disease, Lupus, Systemic lupus erythematosus ส่วนคำว่า “interstitial lung” มีการใช้คำช่วยในการค้นหา ได้แก่ lung involvement, lung, pulmonary disease, pulmonary involvement, respiratory involvement หลังจากนั้นเลือกวารสารที่มีเนื้อหาตรงตามวัตถุประสงค์เฉพาะที่เป็นภาษาอังกฤษและสามารถถ่ายข้อมูล (download full papers) เนื้อหาทั้งหมดได้จากอินเทอร์เน็ต และทำการเรียบเรียงเนื้อหาที่ได้เสนอในแง่ของอุบัติการณ์ อาการของโรค การสืบค้นเพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรค การรักษาและพยากรณ์โรคในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันแต่ละชนิด เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

โรคผิวหนังแข็ง

ประมาณร้อยละ 80⁽⁶⁾ ของผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งมีอาการทางปอดโดยเฉพาะ pulmonary fibrosis (ชื่อเรียกอื่น fibrosing alveolitis, idiopathic interstitial pneumonitis หรือ systemic sclerosis associated ILD) และความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary artery hypertension) โดยอาการทางปอดเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตของผู้ป่วย ผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งส่วนใหญ่มีหลักฐานของ ILD จาก HRCT และประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยมีอาการของ ILD อย่างชัดเจน โดยร้อยละ 13 มีผลการตรวจสมรรถภาพทางปอดชนิดที่มีการจำกัดการขยายตัวของปอด (restrictive pattern) รุนแรง^(7, 8) อุตบัติการณ์ของ ILD มีรายงานแตกต่างกันไปตามประชากรที่ศึกษา จากการศึกษาหนึ่งพบร้อยละ 53 ในผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งชนิด diffuse (DcSSc) และเพียงร้อยละ 35 ในผู้ป่วยชนิด Limited (LcSSc)⁽⁹⁾ นอกจากชนิดของอาการทางผิวหนังแล้วยังพบว่า การเกิด ILD สัมพันธ์กับเชื้อชาติอาฟริกัน-อเมริกัน ระดับเอนไซม์ กล้ามเนื้อ creatine phosphate kinase (CPK) สูง ภาวะฮอร์โมนธัยรอยด์ต่ำและผู้ป่วยที่มีอาการทางหัวใจร่วมด้วย⁽¹⁰⁾ แอนติบอดีที่สัมพันธ์กับ ILD ได้แก่ anti-topoisomerase I (anti-Scl 70), anti-U3 ribonucleoprotein (RNP), anti-U11/U12 RNP, anti-Th/To และ anti-histone antibodies⁽¹¹⁻¹⁴⁾ แต่อย่างไรก็ตามการทดสอบเหล่านี้มีความไวต่ำในการวินิจฉัย ILD⁽¹⁵⁾ ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยที่มี anti-centromere antibody กลับเกิด ILD น้อยลง⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้การตรวจทางซีโรโลยียังพบสารโปรตีนเคลือบผิวชนิด A และ D (surfactant protein A, SP-A, surfactant protein D, SP-D) และไกลโคโปรตีน Krebs von den lungen 60 (KL-60) ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนที่สร้างโดยเซลล์นิวโมไซตชนิดที่ 2 (pneumocyte type 2) และมาโครฟาจ มีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งที่มี ILD^(17, 18) และระดับที่สูงขึ้นนี้สัมพันธ์กับการมีปอดอักเสบและคะแนนของการพบพังผืดในภาพทางรังสี (radiographic fibrosis score)^(19, 20) สุดท้ายคือปัจจัยทางพันธุกรรมซึ่งพบว่า HLA-B*62 และ HLA-Cw*0602 สัมพันธ์กับการเกิด ILD ในผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็ง⁽²¹⁾

:: พยาธิกำเนิดของ ILD ในโรคผิวหนังแข็ง⁽¹⁾

เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยหลักได้แก่ ภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoimmunity) ภาวะการอักเสบ (inflammation) และหลอดเลือดได้รับการบาดเจ็บ (vascular injury) สารที่เกี่ยวข้องได้แก่ คีโมคัยน์ (chemokines) ไซโตคัยน์ (cytokines), Transforming growth factor beta (TGF β), Platelet-derived growth factor (PDGF), Endothelin-1 (ET-1) และ prostanoids สมมติฐานกลไกการเกิด pulmonary fibrosis ดังแสดงในรูปที่ 1⁽¹⁾ ส่วนกลไกที่แน่ชัดยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ILD ในโรคผิวหนังแข็ง

ปัจจัยเสี่ยง	อาการทางคลินิก ⁽¹⁰⁾	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ⁽¹¹⁻¹⁴⁾	ปัจจัยทางพันธุกรรม ⁽²¹⁾
ปัจจัยเพิ่มความเสี่ยง	<ul style="list-style-type: none"> - โรคผิวหนังแข็งชนิด diffuse - มีอาการทางหัวใจร่วม - ภาวะซอร์โมเน็รรอยด์ต่ำ - เชื้อชาติออฟริกัน-อเมริกัน 	<ul style="list-style-type: none"> - anti-topoisomerase I (anti-Scl 70) - anti-U3 ribonucleoprotein (RNP) - anti-U11/U12 RNP - anti-Th/To - anti-histone antibodies - ระดับเอนไซม์ CPK สูง - surfactant protein A, D - KL-60 	<ul style="list-style-type: none"> - HLA-B *62 - HLA-Cw*0602
ปัจจัยลดความเสี่ยง		<ul style="list-style-type: none"> - anti-centromere 	

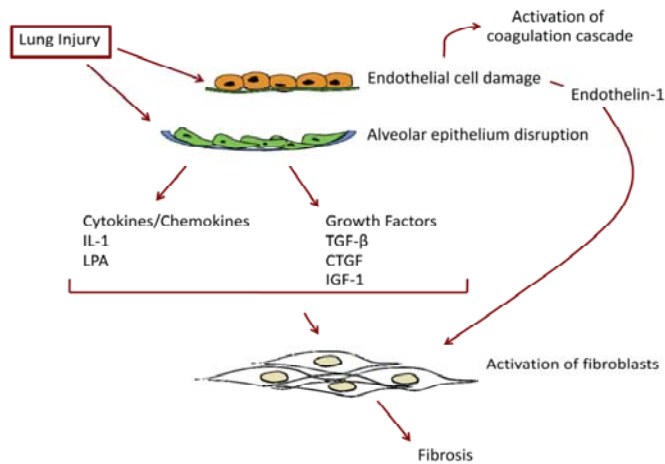
:: ลักษณะทางคลินิกของ ILD ในโรคผิวหนังแข็ง

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยในระยะแรกมักไม่มีอาการแสดง ต่อมาอาจมีอาการอ่อนเพลีย หายใจไม่เต็มอิ่ม เห็นเวลาออกแรง ไอ่แห่งๆ ไม่มีเสมหะ อาการเจ็บหน้าอกพบได้ไม่บ่อย ส่วนอาการไอออกเลือดพบได้น้อยมาก หากมีอาการทางปอดที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ไอบแบบมีเสมหะหรือไอออกเลือดจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นก่อนโดยเฉพาะการติดเชื้อในปอด ตรวจร่างกายอาจไม่พบความผิดปกติหรือฟังปอดได้ยินเสียง crackle บริเวณปอดส่วนล่างในช่วงหายใจเข้า

:: การตรวจสมรรถภาพปอด

ผลตรวจสมรรถภาพปอดอาจปกติในผู้ป่วย ILD ระยะเริ่มแรก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ มักมีผลตรวจสมรรถภาพปอดผิดปกติแม้ไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย และภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติ โดยพบว่าปริมาตรสูงสุดของอากาศที่หายใจออกอย่างรวดเร็วและแรงเต็มที่จนสุดจากตำแหน่งที่หายใจเข้าเต็มที่ (force vital capacity, FVC) และปริมาตรของอากาศที่ถูกขับออกในวินาทีแรกของการหายใจออกอย่างรวดเร็วและแรงเต็มที่จากตำแหน่งหายใจเข้าเต็มที่ (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) ลดลง บอกลถึงการจำกัดการขยายตัวของปอด พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า FVC ไกล่ค่าปกติมีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดโรคดำเนินโรคที่รุนแรง⁽²²⁾ ปริมาตรปอด (lung volume) อาจปกติในโรครยะเริ่มแรกและลดลงเมื่อการดำเนินโรคเพิ่มขึ้น ส่วนการวัดค่าความจุการซึมซ่าน

คาร์บอนมอนอกไซด์ (diffusing capacity of carbon monoxide, DLCO) ลดลง พบได้ถึงร้อยละ 70 ของผู้ป่วย และพบว่าการลดลงของ DLCO สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยเฉพาะการลดลงอย่างรวดเร็วในช่วง 3 ปีแรก⁽²³⁾ การแปลผลการตรวจสมรรถภาพปอด หากพบค่า DLCO ลดลง คือ น้อยกว่าร้อยละ 65 ของค่าคาดคะเน (predicted value) ร่วมกับปริมาตรปอดลดลงและมีการจำกัดการขยายตัวของปอดบ่งว่ามี ILD หากพบความผิดปกติเฉพาะค่า DLCO อย่างเดียวบ่งว่าน่าจะเป็นพยาธิสภาพที่หลอดเลือดปอด (pulmonary vascular disease)



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิด pulmonary fibrosis⁽¹⁾

การเกิด pulmonary fibrosis เริ่มต้นจากการที่มีเซลล์ endothelium หรือ epithelium ได้รับความเจ็บและหลังสารกระตุ้นการทำงานของไฟโบรบลาสทำให้เกิดการอักเสบและพังผืดในปอด IL-1: interleukin 1; LPA: lysophosphatidic acid; TGF-β: transforming growth factor beta; CTGF: connective tissue growth factor; IGF-1: insulin-like growth factor-1

:: การวัดระยะเดิน 6 นาที (6- minute walk test: 6 MWT) ในโรคผิวหนังแข็ง

การประเมินระยะทางเดิน 6 นาที ร่วมกับอัตราการเต้นของหัวใจและค่าความอิ่มตัวของออกซิเจน (oxygen saturation: SpO₂) ที่ลดลง มีข้อจำกัดในโรคผิวหนังแข็ง เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีภาวะปวดข้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมด้วย ทำให้การแปลผลผิดพลาดได้

:: การตรวจทางรังสีวิทยาภาวะ ILD ในโรคผิวหนังแข็ง

1. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก

ไม่มีความไวพอสำหรับการวินิจฉัย ILD ในระยะแรก ความผิดปกติระยะท้ายที่พบได้แก่ลักษณะเป็นเส้นสีขาวหรือเรียกว่า reticular opacity ที่ชายปอดทั้ง 2 ข้างแบบสมมาตร

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยวิธี high resolution computerized tomography

สามารถพบความผิดปกติจาก HRCT ได้ แม้ภาพถ่ายภาพรังสีทรวงอกยังไม่พบความผิดปกติ^(24, 25) ลักษณะความผิดปกติที่พบใน HRCT มีความสัมพันธ์กับลักษณะรูปแบบทางพยาธิ

วิทยาของ ILD ซึ่งในผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งมักพบรูปแบบ NSIP มากที่สุด สัมพันธ์กับการพบหอยมส์ ขาวคล้ายกระจกฝ้าที่เรียกว่า ground glass opacities บริเวณปอดรอบนอก (peripheral) ใน HRCT^(15, 26-28) โดยการเปลี่ยนแปลงเริ่มแรกใน HRCT มักเห็นเป็นหอยมส์ขาวบางๆ ใต้เยื่อหุ้มปอด ขอบเขตไม่ชัดเจนบริเวณส่วนหลังของปอดดกสีล้าง (narrow, ill-defined subpleural crescent density at posterior segment of lower lobes) ระยะต่อมาพบปริมาตรปอดลดลง เห็น reticular infiltration มีการดึงรั้งของหลอดลมอย่างผิดปกติ (traction bronchiectasis) ส่วนลักษณะรังผึ้ง (honey comb pattern) พบได้น้อยใน NSIP

ส่วนความผิดปกติแบบ UIP คือ พบมี reticular opacity บริเวณปอดส่วนล่างทั้งสองข้าง มีการดึงรั้งของหลอดลมอย่างผิดปกติและลักษณะรังผึ้งที่มีโพรง (cyst) ขนาดเล็กแล้วรวมกันกลายเป็น โพรงขนาดใหญ่^(15, 24, 26, 27) ส่วน centrilobular fibrosis พบได้น้อย โดยจะมี ground glass opacities หรือ consolidative opacity กระจายตัวอยู่บริเวณกลางของปอดซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับการสำลักบ่อย (recurrent aspiration)⁽²⁸⁾ ขอบเขตความผิดปกติของ ILD ที่เห็นใน HRCT มีความสัมพันธ์ใน ทางตรงข้ามกับค่า FVC และเป็นตัวสำคัญในการบ่งชี้ถึงการรอดชีวิต^(27, 29)

:: การตัดชิ้นเนื้อปอด (Lung biopsy)

การตัดชิ้นเนื้อปอด ทำในรายที่ผล HRCT ไม่จำเพาะกับ ILD เพื่อหาสาเหตุอื่นๆ เช่น การ ติดเชื้อในปอด โดยเฉพาะในรายที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันเนื่องจาก ILD ในโรคผิวหนังแข็งมีพยาธิ สภาพเด่นที่ใต้เยื่อหุ้มปอด ดังนั้นจะเห็นความผิดปกติทางพยาธิวิทยาได้จากชิ้นเนื้อที่ได้จากบริเวณ ปอดรอบนอกมากกว่าจากตำแหน่งอื่น⁽³⁰⁾ ผลการตรวจทางชิ้นเนื้อพบเป็นแบบ NSIP มากที่สุดร้อยละ 76 และแบบ UIP ร้อยละ 11^(23, 26, 31-34)

:: การส่องกล้องหลอดลมและการล้างหลอดลม

(Bronchoscope and bronchoalveolar lavage, BAL)

พบเม็ดเลือดขาวเพิ่มมากขึ้นในน้ำล้างหลอดลม โดยเฉพาะนิวโทรฟิล (neutrophil) และ อีโอสิโนฟิล (eosinophil) อาจพบการเพิ่มขึ้นของลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และมาสเซลล์ (mast cell)^(25,35) ความสำคัญทางคลินิกจากการตรวจพบดังกล่าวยังเป็นที่ถกเถียงกัน บทบาทของการล้าง หลอดลมช่วยในการประเมินเรื่องการติดเชื้อมากกว่าการวินิจฉัยโรค พบว่าการมีอีโอสิโนฟิลในน้ำ ล้างหลอดลมปอด (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) พบว่าไม่สัมพันธ์กับอาการทางคลินิก การดำเนินโรค การพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิต^(23, 36, 37) รวมถึงผลตรวจพบจาก HRCT⁽³⁸⁾ ส่วนการพบนิวโทรฟิลสัมพันธ์กับการตรวจพบรอยโรคในปอดที่มีขอบเขตกว้างจากการตรวจด้วย HRCT การลดลงของ DLCO และอัตราการรอดชีวิต⁽³⁶⁾ แต่ไม่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา⁽³⁹⁾

:: การรักษา ILD ในโรคผิวหนังแข็ง

การพิจารณาให้ยารักษาต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป โดยอาศัยข้อมูลจากประวัติ การตรวจ ร่างกาย และการตรวจเพิ่มเติมที่ช่วยบ่งชี้ว่าโรคอยู่ในช่วงที่มีการอักเสบหรือไม่ และพิจารณา ประโยชน์และผลเสียที่อาจเกิดจากการรักษา ผู้ป่วยที่มี ILD ในระยะ 1 ถึง 2 เดือนแรกหรือระยะก่อน

มีพังผืดในปอดมักตอบสนองต่อการรักษา⁽⁴⁰⁾ และมีผลการตรวจสมรรถภาพปอดที่ดีขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอาการมาเป็นระยะเวลาสั้น ยาที่ใช้ในการรักษา ได้แก่

1. **ซัยโคลฟอสฟามายด์ (cyclophosphamide)** ชนิดรับประทานขนาด 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน^(39, 41, 42) ร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวันของเพรดนิโซโลน^(39, 43) เป็นเวลา 12 เดือน พบว่า ณ 12 เดือนหลังได้ยา ผู้ป่วยที่ได้ยาซัยโคลฟอสฟามายด์มีความแข็งแรงของผิวหนังและคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า⁽⁴⁴⁾ มีการลดลงของ FVC และ TLC น้อยกว่า ส่วน DLCO ไม่แตกต่างกัน มีการดำเนินโรคไปเป็นพังผืดน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา⁽⁴⁵⁾ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ ground glass opacity ใน HRCT แต่จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามที่ไม่สามารถได้ยาครบ 1 ปี และการรับประทานยาทุกวันทำให้มีปริมาณยาสะสมในร่างกายสูง และจากการศึกษาระยะเวลาติดตามไม่นานพอที่จะบอกความแตกต่างของอัตราการรอดชีวิตได้ เมื่อติดตามไปพบว่า ค่า FVC คงที่เป็นระยะเวลา 6 เดือนหลังหยุดยา และหลังหยุดยาไป 24 เดือนยังพบว่าอาการทางระบบหายใจดีขึ้นและความแข็งแรงของผิวหนังดีขึ้นแต่ไม่พบว่า FVC ดีขึ้นอีก⁽⁴⁶⁾ จากข้อมูลนี้บ่งชี้ว่าผลของยาซัยโคลฟอสฟามายด์คงอยู่ไม่นานหลังจากหยุดยา ส่วนการให้ยาซัยโคลฟอสฟามายด์ชนิดทางหลอดเลือดดำ^(43, 47-51) ทุกเดือนเป็นระยะเวลา 6 เดือนร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน โดยขนาดยาซัยโคลฟอสฟามายด์เริ่มต้น 0.5 - 0.75 กรัม ต่อพื้นที่ผิวร่างกายหนึ่งตารางเมตร (body surface area, BSA) และปรับขนาดยาตามอายุ ความอ้วน ค่าการทำงานของไต ระดับเม็ดเลือดขาวที่ 2 สัปดาห์และการตอบสนองต่อยา พบว่าค่า FVC เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอาการทางคลินิกและค่า DLCO ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ขนาดของยาสะสม และอาการข้างเคียงน้อยกว่าซัยโคลฟอสฟามายด์ชนิดรับประทาน แต่ข้อมูลนี้ก็มีข้อสังเกตว่าทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่น้อย มีผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษาถึงร้อยละ 40 ส่วนใหญ่เนื่องมาจากการทำงานของปอดที่แย่ลง อาการข้างเคียงที่พบจากการได้ยาซัยโคลฟอสฟามายด์ ได้แก่ ปัสสาวะเป็นเลือดและมีบางรายอาการรุนแรงต้องเข้ารับการผ่าตัด เม็ดเลือดขาวต่ำ นิวโทรฟิลต่ำ ปอดอักเสบติดเชื้อและเกิดโรคมะเร็ง ดังนั้น การเลือกใช้ในรูปแบบใดอาจต้องพิจารณาในหลายๆ ด้าน เช่น อายุ ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. **เอซาไธโอพรีน (azathioprine)** ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ขนาดสูงสุด 150 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลา 12 เดือน อาจใช้เป็นยาเริ่มต้นหรือเป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาซัยโคลฟอสฟามายด์ได้หรือให้หลังจากได้ยาซัยโคลฟอสฟามายด์ชนิดทางหลอดเลือดดำครบ 6 เดือน เพื่อควบคุมโรคและลดอาการข้างเคียงจากยาซัยโคลฟอสฟามายด์⁽⁵¹⁾ พบว่า ณ 12 เดือน ค่า FVC ดีขึ้นหรือคงที่⁽⁵²⁾ แต่ประสิทธิภาพต่อยกกว่ายาซัยโคลฟอสฟามายด์⁽⁵³⁾ โดยพบว่าหลังเดือนที่ 18 ค่า FVC และ DLCO ลดลงและมีเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า

3. **คอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids)** เป็นยาที่ให้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา ILD ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในขนาดสูงเนื่องจากเพิ่มโอกาสเกิดภาวะ scleroderma renal crisis ได้^(24,54-56) ขนาดยาที่ใช้ร่วมกับซัยโคลฟอสฟามายด์จากการศึกษา มักให้ในขนาดต่ำ คือไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวันของเพรดนิโซโลน^(39, 43) แต่มีรายงานการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับซัยโคลฟอสฟามายด์ในระยะสั้นพบว่าได้ประโยชน์เช่นกัน⁽⁵⁷⁾
4. **ไมโคฟีโนเลทโมเฟทิล (Mycophenolate mofetil)** พบมีประสิทธิภาพในการรักษา ILD⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ แต่เป็นการศึกษาขนาดเล็กและเป็นแบบสังเกตการณ์ (observational cohort study) พบว่า ผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งที่มี ILD และได้รับการรักษาด้วย anti-thymocyte globulin ร่วมกับเพรดนิโซโลนเป็นเวลา 5 วัน ตามด้วยไมโคฟีโนเลทโมเฟทิล ขนาด 2 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 ปี มีอาการทางผิวหนังดีขึ้น แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า FVC หรือ DLCO⁽⁵⁸⁾ แต่การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเพียง 13 คน อีกการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นและมีการให้ยาไมโคฟีโนเลทโมเฟทิลเพื่อรักษา ILD เป็นระยะเวลา 24 เดือน พบว่าผลตรวจสมรรถภาพปอดคงที่หรือดีขึ้น^(61, 62) อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีจำนวนมากต่อไป
5. **ริทุกซิแม็บ (Rituximab)** พบว่าการให้ยานี้ร่วมกับยาซัยโคลฟอสฟามายด์และคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมหรือไม่ร่วมกับไมโคฟีโนเลทโมเฟทิล ให้ประสิทธิภาพดีกว่า โดยพบค่า FVC และ DLCO ที่ 1 ปี ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁶³⁾ แต่หลังให้ยาครั้งที่ 2 ผลประเมินสมรรถภาพปอดที่ 6 เดือนไม่พบว่ามีเปลี่ยนแปลง⁽⁶⁴⁾ ดังนั้นบทบาทของยานี้ในการรักษา ILD ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาใช้ยากลุ่มต่อต้านตัวรับ endothelin -1 receptor (endothelin -1 receptor antagonists) และยากลุ่มยับยั้ง tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitors) ในผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งที่มี ILD พบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอก^(65, 66)

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างยาก เนื่องจากพบว่าส่วนใหญ่มีการตอบสนองช้า อาการ และการตรวจสมรรถภาพปอดไม่เปลี่ยนแปลงหรือเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย การติดตามภาพทางรังสีอาจถูกบดบังด้วยส่วนที่กลายเป็นพังผืด อย่างไรก็ตามมีคำแนะนำให้ติดตามประเมินผู้ป่วยอย่างน้อยทุก 1 เดือน หากไม่มีอาการข้างเคียงจากยา ให้ยาต่อจนถึง 6 เดือนแล้วประเมินอาการทางคลินิก ความสามารถในการออกกำลังกาย ตรวจสมรรถภาพปอด และ HRCT หากเป็นไปได้ขึ้นหรือคงที่พิจารณาให้การรักษาต่อ ระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการรักษา ILD ยังไม่ทราบแน่นอน แต่จากการศึกษาส่วนใหญ่มีระยะเวลา 1 ปี^(39, 43)

การรักษาโดยการปลูกถ่ายปอด (lung transplantation) พิจารณาในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา มีรายงานผู้ป่วย 29 รายที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ร้อยละ 64 อีกรายงานมีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปีถึงร้อยละ 70⁽⁶⁷⁾ และอีกรายงานพบอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีและ 3 ปี ร้อยละ 68 และ 46 ตามลำดับซึ่งไม่ต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายปอดจากภาวะอื่น⁽⁶⁸⁾

:: การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งที่มี ILD ร่วมด้วยมีพยากรณ์โรคไม่ดีมีอัตราการรอดชีวิตลดลง โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 9 ปีเท่ากับร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่มี ILD และร้อยละ 72 ในผู้ป่วยที่ไม่มี ILD^(23,69,70) และพบว่าลักษณะพยาธิวิทยาแบบ NSIP มีพยากรณ์โรคดีกว่าเมื่อเทียบกับแบบ UIP อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 91 และ 82 ตามลำดับ⁽²³⁾

:: สรุป

ILD พบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งชนิด diffuse ลักษณะทางคลินิกมีได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมีอาการของระบบภาวะหายใจล้มเหลว การดำเนินโรคเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไปและอาการแยกได้ยากจากอาการแสดงของความผิดปกติในระบบอื่น เช่นภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง อาการจากกล้ามเนื้ออ่อนแรง และตรวจร่างกายมักไม่พบความผิดปกติในระยะแรกๆ ของโรค ตรวจสมรรถภาพปอดพบการจำกัดการขยายตัวของปอด ค่า DLCO ลดลง การพบ ground glass opacity ใน HRCT และพบนิวโตรฟิลและอีโอสิโนฟิลเพิ่มขึ้นในน้ำล้างหลอดลม บ่งบอกถึงระยะที่ยังมีการอักเสบของถุงลม ลักษณะทางพยาธิวิทยาส่วนใหญ่ที่พบเป็นแบบ NSIP หากไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมในระยะที่มีการอักเสบจะทำให้โรคดำเนินต่อไปจนมีพังผืดในปอดมากขึ้น ภาพรังสีทรวงอกจะเห็นเป็นลักษณะรังผึ้ง สมรรถภาพปอดลดลงเรื่อยๆ และมีภาวะความดันในหลอดเลือดแดงปอดสูงร่วมด้วย การรักษาทำในระยะที่พบหลักฐานมีการอักเสบ โดยใช้สเตียรอยด์ขนาดไม่เกิน 10 มิลลิกรัมของเพรดนิโซโลน ร่วมกับซัยโคลฟอสฟามายด์ชนิดรับประทานหรือชนิดให้ทางหลอดเลือด ระยะเวลาประมาณ 1 ปี ยาอื่นที่ใช้ได้ ได้แก่ เอซาไซโอพรีน ไมโคฟีโนเลทโมเฟทีล และริทุกซิแม็บ หรือปลูกถ่ายปอดหากมีข้อบ่งชี้

ตารางที่ 4 แสดงการศึกษาชนิดทดลองแบบสุ่มโดยมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trials, RCT) ในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันรักษา ILD ในโรคผิวหนังแข็ง

	Tashkin และคณะ ⁽³⁹⁾	Tashkin และคณะ ⁽⁴⁶⁾	Hoyle และคณะ ⁽⁴³⁾	Goldin และคณะ ⁽⁴⁵⁾	Khanna และคณะ ⁽⁴⁴⁾
จำนวนผู้ป่วย(คน)	158	145	45	98	158
การรักษา	oral CYC, placebo	oral CYC, placebo	iv CYC follow by AZA+pred 20 mg AD	oral CYC, placebo	oral CYC, placebo
จุดประสงค์ ของการศึกษา	การเปลี่ยนแปลง ของ FVC ที่ 1 ปี	ผลที่ 2 ปีหลังจาก หยุดการรักษาด้วย oral CYC 1 ปี	การเปลี่ยนแปลงของ FVC, DLCO HRCT และอาการ เหนื่อย	การเปลี่ยนแปลง ของ HRCT	ประเมิน HRQOL
ระยะเวลาติดตาม	1 ปี	2 ปี	1 ปี	1 ปี	1 ปี
สรุปผลการศึกษา	กลุ่มที่ได้ CYC พบ FVC อาการเหนื่อย ความหนาของ ผิวหนัง และ คุณภาพชีวิต ดีขึ้น	การเปลี่ยนแปลง ของFVC, TLC, skin score, health status /disability ไม่แตก ต่างกัน	การเปลี่ยนแปลง ของ FVC, DLCO, HRCT และอาการ เหนื่อยไม่แตก ต่างกัน	กลุ่มที่ได้ oral CYC มีการเปลี่ยนเป็น พังผืดน้อยกว่า การเปลี่ยนแปลง ของ ground glass opacityและลักษณะ รังผึ้งไม่แตกต่างกัน	HRQOL เปลี่ยนแปลงไป ในทางที่ดีขึ้นในกลุ่ม ที่ได้ oral CYC

CYC: cyclophosphamide, FVC: force vital capacity, TLC: total lung capacity, AZA:azathioprine, AD: alternate day, DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide, HRCT: high resolution computerized tomography, HRQOL: health related quality of life

โรคกล้ามเนื้ออักเสบ

ILD ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ เป็นสาเหตุการตายและความพิการที่สำคัญ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 20 - 80 ขึ้นกับวิธีการสืบค้นที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคและรายละเอียดแยกย่อย เช่น antisynthetase syndrome การพบมีโรคมะเร็งร่วมด้วยหรือระดับค่าเอนไซม์กล้ามเนื้อ รายงานพบ ILD บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ creatine kinase (CK) อยู่ในเกณฑ์ปกติ^(71, 72) ผู้ป่วยที่มี anti Jo-1 antibody พบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 86⁽⁷³⁾ และพบอุบัติการณ์น้อยในผู้ป่วยที่สัมพันธ์กับมะเร็ง^(74, 75) การที่ผู้ป่วยมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมด้วยทำให้มีผลต่อระดับความรุนแรงของอาการ และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการสำคัญ การเกิด ILD อาจเกิดก่อนมีกล้ามเนื้ออักเสบหลายเดือนหรือเป็นปีหรืออาจเกิดตามหลังกล้ามเนื้ออักเสบโดยมักเกิดภายใน 2 - 3 เดือนแรก หลังจากมีอาการอ่อนแรง⁽⁷⁶⁾

:: ลักษณะทางคลินิกของ ILD ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบ

รูปแบบการดำเนินโรคและอาการทางระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วย DM และ PM ที่มี ILD แบ่งได้เป็น 3 รูปแบบ ได้แก่^(77, 78)

1. แบบอาการรุนแรงและรวดเร็ว (fulminant disease and rapid progression) ผู้ป่วยจะมีอาการไข้และมีการเปลี่ยนแปลงภาพทางรังสีอย่างรวดเร็วและมีภาวะหายใจล้มเหลวเข้าได้กับ acute interstitial pneumonitis (AIP) พบได้ร้อยละ 27
2. อาการไม่รุนแรง การดำเนินโรคเป็นไปช้าๆ (indolent disease with slow progression) ทั้งอาการและการเปลี่ยนแปลงของภาพทางรังสี พบได้ร้อยละ 53
3. ไม่มีอาการแต่ตรวจพบโดยภาพทางรังสีหรือการตรวจสมรรถภาพปอดและโรคไม่มีการดำเนินโรคต่อ ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อย ไอแบบไม่มีเสมหะ อาจมีไข้และปวดเมื่อยอย่างใดก็ตามผู้ป่วยบางคนอาจไม่มีอาการเหนื่อยอาจเนื่องจากอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อทำให้ไม่ได้ออกกำลังกาย พบได้ร้อยละ 6

การตรวจร่างกายโดยการฟังปอดอาจไม่พบความผิดปกติหรือได้ยินเสียง crackle บริเวณปอดส่วนล่างทั้ง 2 ข้าง

:: การตรวจสมรรถภาพปอด

ช่วยในการหาสาเหตุของอาการเหนื่อย และแยกอาการเหนื่อยจากกล้ามเนื้ออ่อนแรงได้ นอกจากนั้นยังสามารถใช้ประเมินความรุนแรงของภาวะ ILD จะตรวจพบมีการจำกัดการขยายตัวของปอด vital capacity, FVC, TLC และ DLCO ลดลง ผู้ป่วยที่มีอาการไม่มากอาจตรวจไม่พบความผิดปกติหรือผิดปกติเพียงเล็กน้อย ยกเว้นมีการพร่องออกซิเจนเมื่อทดสอบด้วยเดิน 6 นาที ในรายที่มีอาการเหนื่อยจากกล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยไม่มี ILD จะตรวจพบความผิดปกติแบบมีการจำกัดการขยายตัวของปอดเช่นกันแต่ DLCO ปกติ

ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ILD ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออกเสบ

ปัจจัยเสี่ยง	อาการทางคลินิก	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ปัจจัยเพิ่มความเสี่ยง	- antisynthetase syndrome ⁽⁷³⁾ - amyopathic dermatomyositis ⁽⁷³⁾	- ระดับเอนไซม์ creatine kinase (CK) อยู่ในเกณฑ์ปกติ ^(71, 72) - anti Jo-1 antibody ⁽⁷³⁾
ปัจจัยลดความเสี่ยง	- มีโรคมะเร็งร่วม ^(74, 75)	

:: การตรวจทางรังสีวิทยาภาวะ ILD ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออกเสบ

1. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก

ความผิดปกติที่พบบ่อย คือ reticulonodular opacity กระจายตัวเด่นที่ปอดส่วนล่าง ในรายที่มีโรครุนแรงอาจพบ patchy ground glass infiltration บางครั้งพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด⁽⁷⁹⁾

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยวิธี high resolution computerized tomography

ลักษณะที่พบใน HRCT เป็นตัวสะท้อนให้เห็นรูปแบบของพยาธิสภาพในปอด โดยลักษณะที่พบในผู้ป่วย DM และ PM⁽²⁶⁾ ได้แก่

1. ground glass opacity สัมพันธ์กับ NSIP
2. reticular change หรือลักษณะรังผึ้ง เป็นลักษณะเด่นของ UIP
3. patchy consolidate พบใน OP หรือ BOOP
4. diffuse ground glass opacities สัมพันธ์กับ DAD

ซึ่งลักษณะที่พบนี้ไม่สามารถแยกจาก ILD ที่พบในโรคกลุ่มปอด โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือโรคผิวหนังแข็งได้ ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบแบบ NSIP ได้บ่อยที่สุด รองลงมาเป็น DAD, UIP และ BOOP⁽⁷⁵⁾

:: การส่องกล้องหลอดลมและการล้างหลอดลม

ช่วยในการแยกสาเหตุอื่นที่ทำให้เห็นเดอริสตีเทียมผิดปกติ เช่น alveolar hemorrhage การตัดชิ้นเนื้อปอดตรวจโดยผ่านทางหลอดลม (transbronchial biopsy) อาจช่วยในการประเมินการติดเชื้อ แต่มีประโยชน์ไม่มากในการวินิจฉัย มีการศึกษาพบว่าไม่ผลการรักษาที่ไม่ดีหากพบนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้นในน้ำล้างหลอดลม⁽⁸⁰⁾

การวินิจฉัย ILD ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออกเสบ อาศัยอาการแสดงทางคลินิก การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกและ HRCT รวมถึงการตรวจสมรรถภาพปอดดังกล่าวข้างต้น และต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่อาจเป็นภาวะแทรกซ้อนทางปอดในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออกเสบได้ ได้แก่ ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ ภาวะปอดอักเสบจากยา (drug induced pneumonitis) ภาวะลมรั่วในช่องอกที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous pneumomediastinum) หรืออาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อหายใจ (respiratory muscle weakness)

:: การรักษา ILD ในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออกเสบ

ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแต่ภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติและการตรวจสมรรถภาพปอดมีค่า TLC และ DLCO ผิดปกติเล็กน้อย อาจยังไม่เริ่มการรักษาแต่ใช้วิธีการติดตามอาการและประเมินการตรวจ

สมรรถภาพปอดเป็นระยะๆ ส่วนรายที่มีอาการและผลการตรวจเพิ่มเติมทางปอดผิดปกติพิจารณาให้การรักษา

ยาหลักที่ใช้ในการรักษาคือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดเทียบเท่าเพรดนิโซโลน 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 - 8 สัปดาห์แล้วพิจารณาลดขนาดยาลงตามการตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงพิจารณาให้ยาเมทิลเพรดนิโซโลนขนาดสูง 1 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน ตามด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 ตอบสนองดี⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾ โดยมีปัจจัยที่ช่วยบอกถึงการตอบสนองที่ดี ได้แก่ผู้ป่วยอายุน้อย⁽⁸¹⁾ เป็นโรค PM⁽⁸²⁾ มีลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นแบบ NSIP^(75, 79) หรือ organizing pneumonia^(83, 84) มีระดับเอนไซม์ creatine kinase (CK) อยู่ในระดับสูง⁽⁷¹⁾ และพบมี ground glass opacity หรือ consolidative opacity ใน HRCT^(79, 85, 86)

ยากดภูมิคุ้มกันอาจพิจารณาใช้ตั้งแต่เริ่มต้นโดยไม่ต้องรอผลของคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือ ล้มเหลวจากการลดขนาดคอร์ติโคสเตียรอยด์^(87,88) โดยเฉพาะในผู้ป่วย amyopathic และ antisynthetase syndrome ที่มีอาการของโรครุนแรง ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ ได้แก่ เอซาไซโอพรีน ไสโคลฟอสฟามายด์ ไมโคฟีโนเลทโมเฟทิลและยากลุ่มยับยั้ง calcinerin (calcinerin inhibitor) โดยพบว่าเอซาไซโอพรีนมีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่เป็นแบบ NSIP^(75,80) ขนาดเริ่มต้นที่ใช้คือ 25 - 50 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วปรับขนาดยาขึ้นจนได้ขนาดรักษา 2.5 - 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน และปรับลดขนาดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ยาไมโคฟีโนเลทโมเฟทิลมีรายงานได้ผลใน NSIP โดยให้ในขนาดเริ่มต้น 500 มิลลิกรัมต่อวัน ปรับจนได้ขนาดรักษา 1.5 - 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน ปรับลดขนาดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ^(60, 89) ไสโคลฟอสฟามายด์ สามารถใช้ได้ทั้งรูปแบบกินและฉีดทางหลอดเลือดดำเดือนละครั้งอย่างน้อย 6 เดือน⁽⁹⁰⁻⁹³⁾ พบผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ตรวจสมรรถภาพปอดมีค่า FVC ดีขึ้นร้อยละ 15 จากการตรวจก่อนเริ่มรักษา⁽⁹⁰⁾

ยากลุ่มยับยั้ง calcinerin ได้แก่ tacrolimus และ cyclosporine มีการใช้ในผู้ป่วยจำนวนน้อยรายและเป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น⁽⁹⁴⁻⁹⁸⁾ รายงานในผู้ป่วย antisynthetase syndrome ที่มี ILD และได้รับการรักษาด้วย tacrolimus ขนาด 0.075 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมแบ่งให้ 2 ครั้งต่อวันเป็นเวลาเฉลี่ย 51 เดือน (6 - 120 เดือน) พบว่าสามารถลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้ร้อยละ 67 และตรวจสมรรถภาพปอดพบค่า FVC, FEV1 และ DLCO เปลี่ยนแปลงในทางดีขึ้น⁽⁹⁴⁾

ในรายที่ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันตัวใดตัวหนึ่งแล้วยังมีอาการของ ILD มากขึ้น อาจพิจารณายากดภูมิคุ้มกันตัวที่สาม ตัวอย่างผู้ป่วยได้รับเพรดนิโซโลนร่วมกับไซโคลฟอสฟามายด์ อาจใช้ยากลุ่มยับยั้ง calcinerin เพิ่มเข้าไป^(92, 98) แต่ยังไม่พบข้อมูลน้อย

ริทุกซิแม็บกับการรักษา ILD ในผู้ป่วย DM และ PM ยังมีจำกัดและอยู่ระหว่างการศึกษ^(99,100)

การปลูกถ่ายปอด (Lung transplantation) พิจารณาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปี ไม่มีโรคอื่นร่วม และมีอาการทางปอดที่เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ และเข้าเกณฑ์ของการปลูกถ่ายปอด

การประเมินการตอบสนองต่อการรักษา ประเมินจากอาการเหนื่อย ไอ ภาพถ่ายรังสีทรวงอกและการตรวจสมรรถภาพปอดที่ดีขึ้น โดยทั่วไปหลังการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ 1 - 2 เดือน และมีการตอบสนอง พิจารณาลดขนาดยาเรื่อยๆ จนได้ขนาด 5 - 10 มิลลิกรัมต่อวันหรือวันเว้นวัน นาน 6 - 12 เดือน ส่วนยากดภูมิคุ้มกันพิจารณาให้นาน 1 - 2 ปี

:: การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย DM และ PM ที่มี ILD แยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี ILD พบอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 40 เมื่อติดตามไป 31 เดือน⁽¹⁰¹⁾ ผู้ป่วย amyopathic dermatomyositis มักมีอาการของ ILD รุนแรงและโรคเป็นมากขึ้น^(77,102) พยากรณ์โรดยังขึ้นกับลักษณะที่พบจาก HRCT โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิตมากที่สุดในผู้ป่วยที่มี ground glass opacity และน้อยที่สุดในรายที่มีลักษณะรังผึ้ง^(84,86) นอกจากนี้ รูปแบบลักษณะทางพยาธิวิทยาที่มีผลต่อพยากรณ์โรค โดยพบว่า BOOP มีพยากรณ์โรคดีที่สุด อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 67 และมีการตอบสนองต่อการรักษา NSIP มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 60⁽⁷⁵⁾ ส่วน DAD มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีที่สุดมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 25⁽⁸³⁾

:: สรุป

ILD ในโรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบมีรูปแบบอาการและการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน ILD อาจเกิดก่อนหรือหลังมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง พบอุบัติการณ์สูงในผู้ป่วย antisynthetase syndrome และผู้ป่วยที่มีระดับแอนไซม์กล้ามเนื้ออยู่ในเกณฑ์ปกติ พบน้อยในผู้ป่วยที่เป็นโรคสัมพันธ์กับมะเร็ง ตรวจร่างกายอาจไม่พบความผิดปกติในระยะแรก การตรวจสมรรถภาพปอดช่วยในการวินิจฉัย ILD และแยกอาการเหนื่อยจากกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรงได้ ลักษณะที่ตรวจพบจาก HRCT ไม่สามารถแยกจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดอื่นๆ แต่สามารถบอกขอบเขตของการเกิดโรคและการมีภาวะอักเสบของถุงลมได้ ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อย คือ NSIP เช่นเดียวกับโรคผิวหนังแข็ง การส่องกล้องหลอดลมปอดและการล้างหลอดลมปอดมีประโยชน์ในรายที่สงสัยมีการติดเชื้อร่วม ยาหลักในการรักษาคือคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในรายที่มีอาการรุนแรงหรือไม่สามารถลดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือมีอาการข้างเคียงจากคอร์ติโคสเตียรอยด์ พิจารณายาควบคุมภูมิคุ้มกันร่วมด้วย โดยยาที่มีประสิทธิภาพ ได้แก่ เอซาทาโรอิมูบิพรีน ไซโคลฟอสฟามายด์ ไมโคฟีโนเลทโมเฟทิลและยากลุ่มยับยั้ง calcinerin ระยะเวลาให้ยานาน 1 - 2 ปี ผู้ป่วยอายุน้อย เป็นโรค PM มีค่าแอนไซม์กล้ามเนื้อสูง ตรวจพบ ground glass opacity และลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นแบบ NSIP เป็นปัจจัยที่บอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี

โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันผสม

ผู้ป่วย MCTD พบมีอาการทางปอดได้ประมาณร้อยละ 25 - 85 ที่พบบ่อย คือ interstitial pneumonitis ความดันหลอดเลือดปอดสูงและน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด โดยพบบ่อยที่สุดในช่วง 2 - 4 ปีแรกของโรค⁽¹⁰³⁾ มีรายงานการศึกษาในช่วงแรกๆ พบผู้ป่วย MCTD มีหลักฐานว่ามีโรคทางปอดร่วมด้วยถึงร้อยละ 80 แต่ร้อยละ 69 ของผู้ป่วยไม่พบอาการผิดปกติ⁽¹⁰⁴⁾ ในระยะหลังมีการใช้ HRCT ในการตรวจเพื่อวินิจฉัย พบว่าสามารถตรวจพบและให้การวินิจฉัย ILD ได้ร้อยละ 20 - 50^(105,106) และหากใช้ HRCT ร่วมกับ DTPA lung scan ซึ่งเป็นการตรวจโดยใช้ technetium labeled diethylenetriamine pentaacetate ทำให้พบอุบัติการณ์ของ ILD เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 66.6⁽¹⁰³⁾ อย่างไรก็ตาม พยาธิกำเนิดและการรักษา ILD ในผู้ป่วย MCTD ยังไม่มีการศึกษาที่แพร่หลาย

:: พยาธิกำเนิดของ ILD ในผู้ป่วย MCTD

เกี่ยวข้องกับถุงลมที่ได้รับบาดเจ็บ (alveolar injury) โดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน ทำให้มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและการซ่อมแซมของเนื้อเยื่ออยู่ตลอดเวลา การศึกษาในหนูทดลองพบ

บทบาทของ C5a และ FcγRIII เป็นจุดเริ่มกระตุ้นให้เกิดการอักเสบจากสารประกอบเชิงซ้อน (immune complex) การอักเสบของถุงลมปอดที่เกิดจากการกระตุ้นของสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าวทำให้มีการชักนำนิวโทรฟิลมายังปอดมากขึ้นและกระตุ้นให้เซลล์ต่างๆ เพิ่มการผลิตไซโตคายน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบมากขึ้น⁽¹⁰⁷⁾

:: ลักษณะทางคลินิกของ ILD ในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันผสม

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไป โดยในระยะแรกมักไม่มีอาการแสดงระยะต่อๆ มามีอาการอ่อนเพลีย หายใจไม่เต็มอิ่ม เหนื่อยเวลาออกแรง ไอแบบไม่มีเสมหะ อาจมีอาการไอออกเลือดซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) แต่ผู้ป่วยบางส่วนอาจมีอาการรุนแรงและเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วได้

ตรวจร่างกายในระยะแรกอาจไม่พบความผิดปกติ ในระยะต่อมาที่โรครุนแรงมากขึ้นอาจตรวจพบเสียง crackle ที่ปอดส่วนล่างทั้ง 2 ข้าง

:: การตรวจสมรรถภาพปอด

ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยพบว่ามีค่า DLCO, FEV1, TLC ลดลง และพบว่าค่า DLCO เป็นตัวที่มีความไวในการบอกร่องรอยว่าจะพบ fibrosing alveolitis ใน HRCT พบความผิดปกติแบบมีการจำกัดการขยายตัวของปอด ร้อยละ 50⁽¹⁰³⁾

:: การตรวจทางรังสีวิทยาภาวะ ILD ในผู้ป่วยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันผสม

1. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก

พบความผิดปกติได้ร้อยละ 19 - 85 แล้วแต่รายงาน^(3, 108) ความผิดปกติส่วนใหญ่พบเป็น irregular linear hyperattenuating area และ reticular pattern โดยมักพบที่ปอดส่วนล่าง เมื่อโรคดำเนินมากขึ้นจะพบลักษณะการมีพังผืดขยายจากด้านล่างขึ้นไปและในระยะท้ายจะพบเป็นลักษณะรังผึ้ง

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยวิธี high resolution computerized tomography

ลักษณะที่พบบ่อย คือ septal thickening, ground glass appearance with subpleural micronodules หรือ fibrosis หรือ nonseptal linear opacities เด่นที่ปอดส่วนล่างซึ่งคล้ายกับที่พบในโรคผิวหนังแข็ง นอกจากนั้นพบมี parenchymal consolidation และลักษณะ BOOP ได้^(26,103,109-112)

:: การตรวจทางพยาธิวิทยา

พบลักษณะทางพยาธิสภาพได้ทั้ง NSIP และ UIP ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด^(26,104) พบลิ้มโฟซัยต์ เซลล์พลาสมาและมีการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 แทรกในผนังกันถุงลม (alveolar septum)

:: การรักษา ILD ในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันผสม

คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาตัวแรกที่เลือกใช้^(113,114) พบว่าทำให้อาการทางปอดและค่า DLCO ดีขึ้นโดยอาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับไซโคลฟอสฟาไมด์ จากรายงานพบผู้ป่วยร้อยละ 46.9 ตอบสนองต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันของเพรดนิโซโลนที่ 4 - 6 สัปดาห์⁽¹⁰³⁾ ผู้ป่วยที่มีอาการทางปอดรุนแรงและเกิดขึ้นเร็ว พิจารณาให้เมทิลเพรดนิ

โซโลน ขนาด 1 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน⁽¹¹⁵⁾ กรณีไม่ตอบสนองต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ พิจารณาให้เอซาไซโพรินหรือไซโคลฟอสฟามายด์ร่วมด้วย^(103,116) นอกจากนี้มีรายงานการใช้ยา imatinib mesylate ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 20 สัปดาห์ ในรายที่มีอาการและพยาธิสภาพในปอดที่มีการดำเนินโรคค่อนข้างเร็ว พบว่ามีอาการดีขึ้น ผลตรวจสมรรถภาพทางปอดดีขึ้นและ HRCT พบ ground glass opacity ลดลง⁽¹¹⁷⁾

:: การพยากรณ์โรค

พยากรณ์โรค ILD ในผู้ป่วย MCTD ต่ำกว่าในโรคผิวหนังแข็ง⁽¹⁰⁶⁾ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีการดำเนินโรคต่อไปจนกลายเป็นพังผืดในปอดร้อยละ 25 หลังติดตามไป 4 ปี ส่วนลักษณะแบบรังผึ้งพบได้น้อย^(105, 118) และพบว่าผู้ป่วยที่มีหลอดอาหารขยายตัวผิดปกติมีแนวโน้มที่จะเกิด ILD มากขึ้น⁽¹¹⁸⁾

:: สรุป

พบ ILD ในผู้ป่วย MCTD ได้ค่อนข้างมาก แต่การศึกษาถึงพยากรณ์โรคและการรักษายังไม่แพร่หลาย อาการของ ILD มักเกิดในระยะแรกของโรค ลักษณะทางคลินิกมีทั้งแบบค่อยเป็นค่อยไปเหมือนในโรคผิวหนังแข็งแต่พยากรณ์โรคดีกว่า หรือมีอาการเกิดขึ้นรุนแรงรวดเร็วได้ การตรวจร่างกายและผลการตรวจสมรรถภาพปอดพบเหมือนกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดอื่น แต่พบ ground glass opacity ใน HRCT ได้น้อยกว่าการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาเดียวในการรักษาพบผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งมีการตอบสนองการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับไซโคลฟอสฟามายด์ หรือเอซาไซโพริน มีประสิทธิภาพในการรักษาและสามารถป้องกันการเกิดพังผืดในปอดได้หากได้รับการรักษาในระยะที่มีถุงลมอักเสบ

โรคโซเกริน

พบอุบัติการณ์ของ ILD ในโรคโซเกรินประมาณร้อยละ 25⁽¹¹⁹⁻¹²⁴⁾ มักพบในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรงและมีอาการนอกต่อม (extraglandular disease) ร่วมด้วย ยังไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะหรือทำนายสำหรับการวินิจฉัยโรคทางปอด มีรายงานว่าผู้ป่วยที่มีผลบวกของ anti-Ro/SS-A มีผลการตรวจ DLCO ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มี anti-Ro/SS-A ให้ผลลบ⁽¹²⁵⁾ ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการทางปอดแต่ตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจสมรรถภาพปอดและ HRCT^(126, 127)

:: ลักษณะทางคลินิกของ ILD ในโรคโซเกริน

อาการและอาการแสดงขึ้นกับชนิดและระยะของโรค ILD โดยในระยะแรกของโรคมักไม่มีอาการแสดง เมื่อโรคเป็นมากขึ้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการเหนื่อยง่าย ไอแบบไม่มีเสมหะ อาจมีอาการเจ็บหน้าอกร่วมด้วยในบางราย⁽¹²⁸⁾ ดังนั้นผู้ป่วยโรคโซเกรินที่มีอาการไอจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่อาการไอจากภาวะหลอดลมแห้ง (xerotrachea) หรือภาวะหลอดลมไวเกิน (bronchial hyperresponsiveness) ที่พบได้บ่อย

ตรวจร่างกายอาจตรวจไม่พบความผิดปกติ หรือตรวจได้เสียง crackle บริเวณปอดด้านล่าง ทั้ง 2 ข้าง

:: การตรวจทางรังสีวิทยาภาวะ ILD ในโรคโซเกร็น

1. ภาพรังสีทรวงอก

อาจปกติหรือเห็นเส้นละเอียด (fine reticular) หรือลักษณะเป็นจุด (nodular) เหนือที่ปอดด้านล่าง พบความผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 10 - 20^(120,129) โดยพบความผิดปกติได้มากขึ้นในผู้ป่วยโซเกร็นชนิดปฐมภูมิ⁽¹²⁸⁾

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยวิธี high resolution computerized tomography

มีความไวมากกว่าภาพรังสีทรวงอกในการวินิจฉัย^(130,131) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาพรังสีทรวงอกปกติ พบความผิดปกติจาก HRCT ร้อยละ 64⁽¹²⁵⁾ และอีกรายงานพบความผิดปกติจากภาพรังสีทรวงอกร้อยละ 14 แต่พบความผิดปกติจาก HRCT ร้อยละ 34⁽¹³¹⁾ ความผิดปกติที่พบจาก HRCT สามารถจัดเป็นกลุ่มได้ 3 แบบ^(26, 131, 132) ตามความผิดปกติที่ตรวจพบ ได้แก่

1. Large and small airways พบ bronchial thickening, bronchiectasis, centrilobular nodule, mosaic pattern พบได้ร้อยละ 54^(127, 133, 134)
2. Interstitial fibrosis พบ irregular interlobular septal thickening, ground glass attenuation และ honeycombing พบได้ร้อยละ 20 - 60^(124, 131, 133, 135)
3. Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) พบ thin wall cysts, ground glass opacities, centrilobular nodules พบได้ร้อยละ 14 - 20^(127, 133, 134)

:: การตรวจสมรรถภาพปอด

ตรวจพบความผิดปกติแบบมีการจำกัดขยายตัวของปอดและมีค่า DLCO ลดลง^(123,124,126,136,137) ค่า FEV₁ และ vital capacity ลดลง⁽¹²⁶⁾ ส่วนแบบหลอดลมอุดกั้น (obstructive pattern) พบในผู้ป่วยโซเกร็นชนิดทุติยภูมิได้บ่อยกว่า^(121,123) ส่วนการตรวจพบหลักฐานของความผิดปกติของหลอดลมขนาดเล็กพบบ่อยในผู้ป่วยโซเกร็นชนิดปฐมภูมิที่ไม่สูบบุหรี่^(127,134) และผู้ป่วยมักไม่มีอาการ⁽¹²⁷⁾ ผู้ป่วยที่มีระดับความดันออกซิเจนในเลือดแดง (PaO₂) เริ่มต้นที่ต่ำ และค่า RV/TLC สูงจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

:: การส่องกล้องหลอดลมและการล้างหลอดลม

ในรายที่มีถุงลมอักเสบจะพบความผิดปกติมีลิ้มโพซัยต์หรือนิวโตรฟิลเพิ่มขึ้น⁽¹³⁸⁾ ผู้ป่วยที่พบลิ้มโพซัยต์มากกว่าร้อยละ 15 พบว่ามีอาการทางปอด ความผิดปกติจากภาพรังสีทรวงอกและความผิดปกติจากการตรวจสมรรถภาพปอดมากกว่า⁽¹³⁹⁾

:: การตัดชิ้นเนื้อปอด

การตัดชิ้นเนื้อปอดโดยวิธีตัดชิ้นเนื้อผ่านหลอดลม หรือวีดีโอช่วยผ่าตัด (video-assisted thoracoscopy, VATS) หรือผ่าตัดเอาชิ้นเนื้อปอด (open lung biopsy) อาจมีความจำเป็นในกรณีมีอาการหรือความผิดปกติจากภาพรังสีทรวงอกมากขึ้น ผลการตรวจสมรรถภาพปอดแย่ง หรือสงสัยมะเร็งปอด เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน

:: ลักษณะทางพยาธิวิทยา

การตัดชิ้นเนื้อปอดตรวจพบความผิดปกติได้หลายแบบ ลักษณะที่สำคัญคือมีเซลล์ชนิดลิ้มโพซัยต์แทรก (lymphocytic infiltration), NSIP, OP และการแทรกตัวของสารอะมัยลอยด์ (amyloid

infiltration)^(124, 128, 132, 140-142) โดยพบ NSIP บ่อยที่สุด ร้อยละ 45 UIP พบร้อยละ 13 LIP พบร้อยละ 3 ส่วนการพบ nodular lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma) พยาธิสภาพอาจหายไปหรือดำเนินไปเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้⁽¹⁴³⁾

:: การรักษา ILD ในโรคซิเกอริน

ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบยาแต่ละชนิด ยาหลักที่ใช้คือเพรดนิโซโลน ขนาด 1 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน แล้วค่อยลดขนาดยาลง โดยให้ยาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน และติดตามการตอบสนองทางอาการ การตรวจสมรรถภาพปอดและ HRCT ที่ 2 และ 6 เดือน พบว่าในรายที่ตอบสนองจะมีอาการดีขึ้นภายในเวลาเป็นสัปดาห์ก่อนการตรวจพบการเปลี่ยนแปลงจากการตรวจสมรรถภาพปอดและการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสี⁽¹⁴⁰⁾ ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือมีอาการข้างเคียงจากยาเพรดนิโซโลนอาจพิจารณาให้เอซาโทโอพรีน ซึ่งพบว่าผลการตรวจสมรรถภาพปอด โดยเฉพาะค่า FVC ดีขึ้นที่ 6 เดือน⁽¹²⁸⁾ และมีรายงานการใช้ไซโคลฟอสฟามายด์หรือไซโคลสปอรินในผู้ป่วยบางราย^(143,144) ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิเป็นแบบ LIP มักตอบสนองดีต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์⁽¹²⁴⁾

:: การพยากรณ์โรค

อัตราการตายโดยรวมของผู้ป่วยโรคซิเกอรินไม่ต่างจากประชากรทั่วไป⁽¹⁴⁵⁾ แต่มีรายงานอัตราตายเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มี ILD และผู้ป่วยที่มี lymphoproliferative disease ร่วมด้วย⁽¹⁴⁰⁾ อัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ของผู้ป่วยที่มี ILD เท่ากับร้อยละ 84⁽¹²⁴⁾

:: สรุป

ILD ในโรคซิเกอรินมักพบในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรงและมีอาการแสดงนอกต่อมร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีผลบวกของ anti-Ro/SS-A พบค่า DLCO ที่ต่ำกว่า HRCT พบความผิดปกติของหลอดลมขนาดใหญ่และขนาดเล็กได้และพบความผิดปกติได้มากขึ้นในผู้ป่วยซิเกอรินชนิดปฐมภูมิ ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญ คือมีเซลล์ชนิดลิมโฟไซต์แทรก โดยพบรูปแบบ NSIP บ่อยที่สุด ส่วนการพบลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ pseudolymphoma อาจดำเนินไปเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้ ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิเป็นแบบ LIP มักตอบสนองดีต่อยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และมีพยากรณ์โรคดี

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

พบอุบัติการณ์ ILD ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ร้อยละ 10 - 50 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ILD ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อรุนแรงและการสูบบุหรี่ โดยเฉพาะผู้ที่สูบบุหรี่มากกว่า 25 ซองปี (pack-year) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการตรวจพบความผิดปกติทางภาพถ่ายรังสีทรวงอก odd ratio เท่ากับ 3.76 (95% CI 1.59 - 8.88)⁽¹⁴⁶⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุ 50 - 60 ปี พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2-3:1 และพบสัมพันธ์กับการพบสารรูมาตอยด์ในเลือดและการทำลายข้อ อาการ ILD มักพบตามหลังอาการทางข้อในช่วง 5 ปีแรกของโรค แต่ก็สามารถพบเป็นอาการนำของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้⁽¹⁾ มีรายงานพบภูมิต้านทานต่ออินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 (anti-interleukin-1 alpha antibody) สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มี ILD และระดับที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับเอนไซม์ LDH ที่สูงขึ้นและค่า alveolar-arterial oxygen gradient ที่มากขึ้น⁽¹⁴⁷⁾ และพบว่าระดับ Krebs von den

lungen 60 (KL-60) ในเลือดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ความไวและความจำเพาะของระดับ KL-6 ในเลือดสำหรับการวินิจฉัย ILD เท่ากับ ร้อยละ 61 และ 99 ตามลำดับ⁽¹⁹⁾

:: ลักษณะทางคลินิกของ ILD ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ส่วนใหญ่มีอาการค่อยเป็นค่อยไปจนมีอาการมากชัดเจนในระยะท้ายของโรคหรือปอดมีพังผืด มีส่วนน้อยที่มีอาการเกิดอย่างรวดเร็วและรุนแรงที่เรียกว่า Hamman-Rich type syndrome ส่วนใหญ่มีอาการเหนื่อยเวลาออกแรง อาการเหนื่อยมักจะสังเกตได้ยากเนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีการจำกัดการทำงานหรือออกแรงเนื่องจากอาการปวดข้อ มีอาการไอแบบไม่มีเสมหะ ส่วนอาการไข้และเจ็บหน้าอกพบได้ไม่มาก

ตรวจร่างกายในระยะแรกอาจไม่พบความผิดปกติใดๆ ในระยะหลัง ตรวจได้ยินเสียง crackles ที่ปอดส่วนล่างทั้ง 2 ข้าง นิ้วปุ่ม ตรวจพบอาการแสดงของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง (pulmonary hypertension) และอาการภาวะหายใจล้มเหลวในระยะท้ายของโรค⁽¹⁾

:: การตรวจสมรรถภาพปอด

พบความผิดปกติแบบจำกัดการขยายตัวของปอดแต่ไม่มีอาการ โดยพบปริมาตรปอดและ DLCO ลดลง ในระยะแรกค่าออกซิเจนในเลือดลดลงขณะออกกำลังกาย ระยะหลังพบค่าออกซิเจนในเลือดลดลงขณะพัก⁽¹⁴⁸⁾

:: การตรวจทางรังสีวิทยาภาวะ ILD ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

1. ภาพถ่ายรังสีทรวงอก

อาจไม่พบความผิดปกติหรือพบความผิดปกติแบบ alveolar opacity, reticulonodular opacity หรือลักษณะรังผึ้ง ที่ปอดด้านล่างทั้ง 2 ข้าง ในระยะท้ายของโรคพบลักษณะของภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูง

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยวิธี high resolution computerized tomography

HRCT สามารถตรวจพบความผิดปกติได้เร็วกว่าภาพถ่ายรังสีทรวงอกและพบความผิดปกติได้แม้ภาพถ่ายรังสีทรวงอกปกติ⁽¹⁴⁹⁾ ความผิดปกติที่พบบ่อยได้แก่ ground glass opacity ที่เกิดในหลายตำแหน่ง reticular infiltration ที่มีหรือไม่มีลักษณะรังผึ้งร่วม⁽²⁴⁾ พบการหนาตัวของผนังกันภายในกลีบปอด ลักษณะ consolidation และอาจพบร่วมกับมีการขยายตัวของหลอดลม⁽¹⁵⁰⁾

:: การส่องกล้องหลอดลมและการล้างหลอดลม

สามารถพบความผิดปกติได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการทางปอด กรณีไม่มีอาการแต่พบเซลล์ลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับพยาธิกำเนิดโรคที่⁽¹⁵¹⁾ ในผู้ป่วยที่มีอาการพบเซลล์ทุกชนิดเพิ่มขึ้นและบางครั้งพบฮีโมสโตนฟิลเพิ่ม⁽¹⁵¹⁻¹⁵³⁾ ประโยชน์ของการส่องกล้องหลอดลมและการล้างหลอดลมช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคมากกว่าช่วยในการวินิจฉัย ILD

:: การตรวจชิ้นเนื้อปอด

อาจมีความจำเป็นในบางกรณี โดยเฉพาะรายที่มีลักษณะจาก HRCT ที่เป็นแบบไม่จำเพาะ การทำการตัดชิ้นเนื้อปอดผ่านหลอดลม (transbronchial biopsy) มักไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย จำเป็นต้องใช้วิธีผ่าตัดเอาชิ้นเนื้อปอดหรือวิธีไอช่วยผ่าตัด⁽¹⁵⁴⁾

:: ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบได้ทุกรูปแบบ อาจเป็นรูปแบบเฉพาะได้แก่ UIP, NSIP, BOOP COP, DIP, LIP และ DAH หรือพบหลายแบบผสม พบว่า UIP และ NSIP เป็นแบบที่พบมากที่สุดพอๆ กัน ยกเว้นผู้ชายและมีประวัติสูบบุหรี่มีอุบัติการณ์พบ UIP มากกว่า^(1, 26, 33, 140, 155-159)

:: การวินิจฉัย

อาศัยจากประวัติและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจสมรรถภาพปอด การตรวจ HRCT และบางครั้งอาจต้องใช้การตรวจชิ้นเนื้อปอด ส่วนการส่องกล้องหลอดลมและการล้างหลอดลม มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ⁽⁸⁸⁾ ได้แก่ โรคปอดอักเสบที่เกิดจากยา (drug induced lung disease) การติดเชื้อในปอด ภาวะหัวใจล้มเหลวและปอดอักเสบจากการสำลักที่เป็นซ้ำๆ

:: การรักษา ILD ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การพิจารณาให้การรักษาร่วมกับหลายปัจจัย ได้แก่ อายุผู้ป่วย ความรุนแรงและรวดเร็วของการดำเนินโรค การมีโรคอื่นร่วม ผลทางพยาธิวิทยา เช่น ในผู้ป่วยอายุน้อย มีอาการและการตรวจสมรรถภาพปอดพบมีค่าลดลงควรพิจารณารักษา เป็นต้น ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าลักษณะทางพยาธิวิทยามีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา คือ ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ OP มักมีการตอบสนองที่ดีต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์^(2,26) แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติ การพิจารณาให้ยาจำเป็นจะต้องมีหลักฐานพบการอักเสบจาก HRCT พบเซลล์ลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้นจากการล้างหลอดลม หรือผลตรวจชิ้นเนื้อปอดเป็นรูปแบบที่ไม่ใช่ UIP

คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาตัวแรกที่เลือกใช้ ขนาดเทียบเท่าเพรดนิโซโลน 0.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน จนถึงขนาดสูงสุดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน รายที่ตอบสนองต่อการรักษาจะเห็นผลใน 1 - 3 เดือน จากนั้นค่อยลดขนาดยาลงช้าๆ จนเหลือในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ติดตามการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้การตรวจสมรรถภาพปอด หรืออาจใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดเทียบเท่า เพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับเอซาโรโอฟริน ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันหรือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน หรือไซโคลฟอสฟามายด์ ขนาด 100 ถึง 120 มิลลิกรัมต่อวันตั้งแต่เริ่มต้น ในรายที่มีอาการรุนแรงอาจเริ่มการรักษาด้วยการให้เมทิลเพรดนิโซโลนทางเส้นเลือดดำแล้วตามด้วยให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดกินและยากดภูมิคุ้มกัน ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์พิจารณาเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันในภายหลัง ขนาดดังกล่าวข้างต้น และค่อยๆ ลดขนาดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงจนเหลือขนาดต่ำประมาณ 0.25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾ การติดตามการรักษา ติดตามจากอาการทางคลินิก ภาพถ่ายรังสีทรวงอก และการตรวจสมรรถภาพปอดเป็นระยะ รวมถึงติดตามอาการข้างเคียงจากการรักษา

:: การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ cryptogenic fibrosing alveolitis มีพยากรณ์โรคไม่ดีแต่ดีกว่าโรคพังผืดสะสมในปอดแบบไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) โดยอัตราการรอดชีวิต (median survival) เท่ากับ 60 เดือนและ 27 เดือน ตามลำดับ⁽¹⁶³⁾ ลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบ BOOP มีพยากรณ์โรคดีกว่า UIP⁽¹⁶⁴⁾ แต่ก็มีรายงานอัตราการรอดชีวิตที่ไม่แตกต่างกัน⁽¹⁶⁵⁾ รายที่มีอาการรุนแรงต้องรับไว้ในโรงพยาบาลมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 39⁽¹⁶⁶⁾

:: สรุป

ILD ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สัมพันธ์กับอาการทางข้อที่รุนแรง การพบสารรูมาตอยด์ในเลือดและการสูบบุหรี่ ช่วง 5 ปีแรกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบ ILD ได้มากที่สุด อาการส่วนใหญ่เป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป ส่วนน้อยมีอาการรุนแรงและเกิดอย่างรวดเร็ว ลักษณะทางพยาธิวิทยา พบแบบ UIP และ NSIP พอๆ กัน ยกเว้นผู้ชายและมีประวัติสูบบุหรี่พบ UIP ได้มากกว่า ยาที่ใช้ในการรักษาคือ คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน ขนาดและวิธีการให้ยาขึ้นกับความรุนแรงของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา

โรคโลหิตจาง

ILD ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางพบได้ไม่บ่อย อุบัติการณ์พบผู้ป่วยที่มีอาการของโรคประมาณร้อยละ 3 - 9⁽¹⁶⁷⁻¹⁷³⁾ และพบอุบัติการณ์ของปอดอักเสบและพังผืดในปอด (interstitial pneumonitis and fibrosis) จากการผ่าพิสูจน์ศพร้อยละ 13^(174, 175) มีการศึกษาที่พบหลักฐานของ ILD ถึงร้อยละ 82 จาก HRCT โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการและผลการตรวจสมรรถภาพปอดปกติ⁽¹⁷⁶⁾ อาการของโรคสามารถเกิดได้ทุกช่วงเวลาของการดำเนินโรค แต่ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่เป็นโรคนาน มีอาการผิดปกติในหลายระบบและผล ANA และ anti-ds DNA ให้ผลบวก⁽¹⁷⁷⁾ ร้อยละ 81 ของผู้ป่วย ILD มี anti-Ro/SSA ให้ผลบวก เมื่อเทียบกับ ร้อยละ 38 ที่มี anti-Ro/SSA ให้ผลลบ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิด ILD กับ anti-RNP และ anti-La/SSB⁽¹⁷⁸⁾ และผู้ป่วยที่มี ILD ไม่พบว่ามีอาการเรย์โนลด์ อาการทางผิวหนัง ความผิดปกติของเส้นเลือดฝอยรอบเล็บ (nailfold capillary) และอาการทางระบบประสาทมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี ILD⁽¹⁷⁹⁾

ILD ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางแบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ

1. แบบฉับพลัน (acute form) ได้แก่ acute lupus pneumonitis และ diffuse alveolar hemorrhage
2. แบบเรื้อรัง (chronic form) หรือ diffuse interstitial lung disease

Acute lupus pneumonitis เป็น ILD ชนิดที่เกิดแบบฉับพลันพบได้ไม่บ่อย ตามรายงานพบได้ประมาณร้อยละ 1 - 14^(167,180,181) อาจเป็นอาการนำของโรคโลหิตจางและมีรายงานพบในผู้ป่วยหญิงหลังคลอดตั้งแต่วันแรกจนถึงเป็นสัปดาห์หลังคลอดเกิดอาการของโรคได้⁽¹⁸²⁾ ผู้ป่วยจะมีไข้ฉับพลัน เหนื่อยหอบ เจ็บหน้าอก ไอ หรือบางครั้งไอออกเลือด มีอาการและอาการแสดงของการขาดออกซิเจน หรือมีภาวะหายใจล้มเหลว⁽¹⁸³⁾ ภาพรังสีทรวงอกพบลักษณะเป็น diffuse acinar filling pattern ที่บริเวณปอดด้านล่างทั้งสองข้าง พบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ร้อยละ 50⁽²⁶⁾ จากภาพรังสีทรวงอกดังกล่าว แยกจากโรคปอดอักเสบติดเชื้อ (pneumonia) ปอดอักเสบจากการสำลัก (aspiration pneumonitis) หรือเส้นเลือดปอดอุดตัน (pulmonary emboli) การตรวจด้วย HRCT จะช่วยในการดูความผิดปกติและแยกโรคได้ การตรวจวิเคราะห์แก๊สในเลือดแดง (arterial blood gas) พบระดับความดันคาร์บอนไดออกไซด์และออกซิเจนในเลือดต่ำ การส่องกล้องหลอดลม การล้างหลอดลมและการตัดชิ้นเนื้อปอดเป็นการตรวจที่สำคัญในการนำไปสู่การวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรค บางครั้งอาจจำเป็นต้องทำการตรวจด้วยวิธีผ่าตัดเอาชิ้นเนื้อปอด พบลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบไม่จำเพาะ⁽²⁶⁾ ประกอบด้วยการแทรก

ตัวของเซลล์ mononuclear และเซลล์ polymorphonuclear เข้าไปในอินเตอร์สตีเชียม การเน่าตายของถุงลม (alveolar necrosis) โดยอาจมีหรือไม่มีเลือดออกในถุงลม (diffuse alveolar hemorrhage) พบ hyaline membrane เส้นเลือดฝอยในปอดอุดตัน (capillary thrombosis), hemosiderin laden macrophages และการแบ่งตัวเพิ่มของชั้นอินทิมาของหลอดเลือด (vascular intimal proliferation)

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) พบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 2 ถึง 5.4 ของผู้ป่วยโรคลูปัส^(167, 181, 184) มีพยากรณ์โรคไม่ดี อัตราการตายโดยรวมประมาณร้อยละ 50 สัมพันธ์กับการติดเชื้อแทรกซ้อน การใช้เครื่องช่วยหายใจและการใช้ยาไซโคลฟอสฟามายด์⁽¹⁸⁵⁾ ผู้ป่วยที่เคยมี DAH สามารถเกิดโรคซ้ำได้หลายครั้ง อาการจะเกิดขึ้นภายในเวลาเป็นชั่วโมงจนถึงวัน โดยจะมีอาการเหนื่อยหอบ ไข้ ไอแบบไม่มีเสมหะหรือบางครั้งอาจไอแบบมีเสมหะปนเลือด บางรายอาจมีอาการไอเป็นเลือดสด แม้ว่าอาการไอออกเลือดจะเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุดตลอดการดำเนินโรค แต่พบว่าในระยะเริ่มแรกผู้ป่วยร้อยละ 42 - 66 ไม่มีอาการดังกล่าว⁽¹⁸⁵⁾ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีอาการทางเดินหายใจที่เป็นแบบฉับพลัน ร่วมกับการตรวจพบภาพรังสีทรวงอกผิดปกติและตรวจพบภาวะซีดโดยอาจมีหรือไม่มีอาการไอออกเลือดให้เห็น ให้สงสัยภาวะ DAH ผู้ป่วยจะมีภาวะขาดออกซิเจนและมากกว่าร้อยละ 50 มีภาวะหายใจล้มเหลวจนต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ⁽¹⁸⁵⁾ การตรวจสมรรถภาพปอดจะพบว่า DLCO มีค่าเพิ่มขึ้น การส่องกล้องหลอดลมและการล้างหลอดลมช่วยแยกโรคติดเชื้อและยืนยันการวินิจฉัยภาวะนี้ โดยเฉพาะถ้าพบมีเลือดในล้างหลอดลม การตัดชิ้นเนื้อปอดจะตรวจพบเม็ดเลือดแดง และ hemosiderin-laden macrophages และพบการอักเสบของหลอดเลือดฝอยในปอด⁽¹⁸⁵⁾ นอกจากนี้ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบไม่แตกต่างจากที่พบใน lupus pneumonitis การตรวจทาง immunofluorescence พบ granular deposit ของ IgG แอนติบอดีอื่นๆ และ คอมพลีเมนต์ 3 (C3) ตามผนังของถุงลมปอด อินเตอร์สตีเชียมหรือเซลล์บุผนังหลอดเลือดฝอย (capillary endothelial cells)

:: พยาธิกำเนิดของ DAH

เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับสารประกอบเชิงซ้อนทำให้เกิดการทำลายของหลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดฝอยและอาจสัมพันธ์กับการติดเชื้อ

:: การวินิจฉัยและรักษา ILD ชนิดฉับพลันในผู้ป่วยโรคลูปัส

จำเป็นต้องทำอย่างรวดเร็ว เนื่องจากมีอัตราการตายสูง ยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานแนะนำ เนื่องจากไม่มีการศึกษาแบบกลุ่มควบคุม โดยทั่วไปรักษาโดยการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง 1 - 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันของเพรดนิโซโลนเป็นยาหลัก กรณีอาการรุนแรงหรือเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหายใจล้มเหลว พิจารณาให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง 1 กรัมต่อวันเป็นเวลา 3 วัน มีรายงานการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่น ได้แก่ ไซโคลฟอสฟามายด์ เอซาโรโอพรีน เมโทเทรกเซท และรักษาด้วยการทำ plasmapheresis⁽¹⁸⁶⁻¹⁹¹⁾ นอกจากนี้ ควรให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อจนกว่าจะไม่พบหลักฐานของการติดเชื้อ ใช้เครื่องช่วยหายใจถ้ามีภาวะหายใจล้มเหลวร่วมกับการรักษาแบบประคับประคอง

chronic หรือ diffuse interstitial lung disease พบในผู้ป่วยโรคลูปัสน้อยเมื่อเทียบกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดอื่นๆ อาการของโรคเกิดขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป ใช้เวลาหลายสัปดาห์จนถึงหลายเดือน และพบว่าผู้ป่วยที่เป็น acute lupus pneumonitis จะมีอาการต่อเนื่องเป็นแบบเรื้อรัง

ร้อยละ 43 - 50⁽¹⁸³⁾ ผู้ป่วยที่มีอาการ chronic ILD มักมีอายุเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่มีอาการแบบเฉียบพลัน คือ 49.8 และ 45.7 ปี และมีอาการของโรคลุกลามนานมากกว่า เฉลี่ย 12 และ 10 ปี ตามลำดับ⁽¹⁷⁷⁾ ผู้ป่วยจะมีอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกแรง ไอแบบไม่มีเสมหะ เจ็บหน้าอก ตรวจร่างกายพบเสียง crackle บริเวณปอดด้านล่างทั้งสองข้าง อาจพบนิ้วม้หรืออาการเขียว (cyanosis)

:: **พยาธิกำเนิดของ chronic หรือ diffuse ILD**

เชื่อว่าเกิดจากช้ำไตตายและสารที่หลั่งมาจาก alveolar macrophage และเซลล์ปอดที่มีการอักเสบ สารเหล่านี้ได้แก่ IL-1, TNF α , endothelin และ TGF β ประกอบด้วย platelet derived growth factor (PDGF) และ granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) ทำให้เกิดการกระตุ้นและสะสมของเซลล์จากระบบไหลเวียนเลือด และเพิ่มการสร้างคอลลาเจนจากไฟโบรบลาสต์ที่ถูกกระตุ้น^(192,193) นอกจากนี้ยังพบว่ามีเซลล์ทีลิมโฟไซต์ (T lymphocyte) มากขึ้นในชั้นเนื้อปอดและในน้ำล้างหลอดลมโดยเฉพาะที่เซลล์ชนิด activated CD 8+ และ CD56+/CD16+/CD3-NK cell⁽¹⁹⁴⁾

:: **การตรวจสมรรถภาพปอด**

การตรวจสมรรถภาพปอดช่วยประเมินความรุนแรงของโรคและบอกพยากรณ์โรคได้ พบความผิดปกติแบบมีการจำกัดการขยายตัวของปอดในผู้ป่วยทุกราย โดยความรุนแรงของความผิดปกติแตกต่างกันไป ปริมาตรปอดลดลงและ DLCO ลดลง^(177, 195)

:: **การตรวจทางรังสีวิทยาภาวะ ILD ในผู้ป่วยโรคลูปัส**

1. ภาพรังสีทรวงอก

ในระยะแรกอาจไม่พบความผิดปกติ หรือมีเพียงหย่อมขาวเป็นเส้น (linear opacity) ที่ไม่สม่ำเสมอบริเวณชายปอดสองข้าง ระยะต่อมาพบเป็นปื้นขาวกระจายทั่วๆ หรืออยู่เฉพาะบริเวณปอดส่วนล่างหรือพบเยื่อหุ้มปอดผิดปกติ หรืออาจพบลักษณะรังผึ้ง ปริมาตรปอดลดลงและกระบังลมยกขึ้น

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยวิธี high resolution computerized tomography

ลักษณะที่พบได้แก่ ground glass opacity, consolidation, interlobular septal thickening และ irregular linear hyperattenuating area ส่วนลักษณะรังผึ้งพบได้ไม่บ่อย

:: **การตรวจชิ้นเนื้อปอด**

อาจมีความจำเป็นในกรณีที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้จากการตรวจด้วยวิธีอื่นๆ และช่วยในการประเมินบอกความรุนแรงของภาวะอักเสบหรือพังผืด ซึ่งช่วยในการตัดสินใจในการให้การรักษา

:: **ลักษณะทางพยาธิวิทยา**

ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบได้หลายรูปแบบ รูปแบบที่พบบ่อยที่สุดคือ NSIP⁽³³⁾ แบบอื่นที่พบได้แก่ LIP, UIP และ COP^(26, 168, 171)

:: **การส่องกล้องหลอดลมและการล้างหลอดลม**

มีประโยชน์ช่วยในการแยกโรคโดยเฉพาะการติดเชื้อในปอด มะเร็งปอด ภาวะน้ำท่วมปอด และ sarcoidosis เซลล์ที่พบในน้ำล้างหลอดลมไม่พบความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับอาการ การพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษา

:: การรักษา ILD แบบเรื้อรังในผู้ป่วยโรคลูปัส

พิจารณาให้การรักษาในรายที่พบหลักฐานของการอักเสบ อาจใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เดี่ยวหรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นเพื่อช่วยให้สามารถลดขนาดยา และอาการข้างเคียงจากการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่าการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวันของเพรดนิโซโลนเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ทำให้อาการทางระบบหายใจและการตรวจสมรรถภาพปอดดีขึ้นโดยเฉพาะค่า DLCO และ inspire vital capacity⁽¹⁶⁸⁾ ในรายที่มีอาการดำเนินค่อนข้างเร็วและรุนแรง พิจารณาเริ่มการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดเทียบเท่าเพรดนิโซโลน 1 - 2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันร่วมกับไซโคลฟอสฟามายด์ทางหลอดเลือดดำ⁽¹⁹⁶⁾ โดยขนาดยาเริ่มต้น 0.5 - 0.75 กรัมต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร ปรับตามพื้นที่ผิวกาย อายุ ความอ้วนและค่าการทำงานของไต ขนาดยาในครั้งต่อไป ปรับตามปริมาณเม็ดเลือดขาวที่ 2 สัปดาห์ และการตอบสนองต่อการรักษา หลังจากนั้น 6 - 12 เดือน พิจารณาเปลี่ยนเป็นเอซาโรโพรินหรือไมโคฟีโนเลทโมเฟทิล⁽¹⁷¹⁾ อาจพิจารณาใช้เอซาโรโพรินหรือไมโคฟีโนเลทโมเฟทิล เป็นยาเริ่มแรกในรายที่โรคไม่รุนแรงมากหรือไม่สามารถใช้ไซโคลฟอสฟามายด์ได้เนื่องจากมีอาการข้างเคียงจากยา⁽⁶⁰⁾ มีรายงานการใช้เมโทเทรกเซทขนาด 7.5 - 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น⁽¹⁸⁸⁾

:: สรุป

ILD ในผู้ป่วยโรคลูปัสพบได้น้อยเมื่อเทียบกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดอื่น ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคนานและมีอาการแสดงผิดปกติในหลายระบบ อาการของ ILD แบบฉับพลันมีอาการรุนแรง อาการแสดง การตรวจร่างกายและภาพถ่ายรังสีทรวงอกแยกได้ยากจากการติดเชื้อในปอด ปอดอักเสบจากการสำลักหรือเส้นเลือดปอดอุดตัน จำเป็นต้องทำการตรวจเพิ่มเติมโดยการส่องกล้องหลอดลมหรือตัดชิ้นเนื้อปอด ในบางกรณีที่ไม่สามารถแยกการติดเชื้อในปอดได้ พิจารณาการรักษาให้ยาปฏิชีวนะร่วมกับการรักษา ILD ผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งมีการดำเนินโรคต่อไปเป็น ILD แบบเรื้อรัง การรักษาขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของการดำเนินโรคโดยคอร์ติโคสเตียรอยด์และหรือยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นยังเป็นยาหลักในการรักษา

ตารางที่ 6 แสดงลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดต่างๆ

ลักษณะทางพยาธิวิทยา/ ชนิดโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	UIP	NSIP	DAD	BOOP	LIP
SSc	++	++++	+	+	-
PM/DM	++	++++	+	++	-
MCTD	++	+++	-	+	+
SS	+	++	-	+	+++
RA	++	+	+	+	-
SLE	+	+	++	+	-

เครื่องหมาย + แสดงถึงความถี่ในการพบ + = ความถี่น้อยสุด ++++ = ความถี่มากที่สุด - = ไม่พบ SSc: Systemic sclerosis; PM/ DM: Polymyositis /Dermatomyositis; MCTD: Mixed connective tissue; SS: Sjogren's syndrome; RA: Rheumatoid arthritis; SLE: Systemic lupus erythematosus; UIP: Usual interstitial pneumonia; NSIP: non specific interstitial pneumonia; DAD: Diffuse alveolar damage; BOOP: Bronchiolitis obliteran with organizing pneumonia; LIP: Lymphoid interstitial pneumonia

(ดัดแปลงจาก Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. Radiographics 2002 Oct;22 Spec No:S151-65)⁽²⁶⁾

บทวิเคราะห์

จากการทบทวนวารสารพบว่า ILD สามารถเกิดได้ทั้งเป็นอาการนำและเกิดภายหลังการวินิจฉัยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ผู้ป่วยที่มี ILD โดยยังไม่ปรากฏอาการอื่นๆ ของโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน อาจบอกได้ยากกว่าเป็นอาการนำของโรคหรือไม่ นอกจากการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องและถ่ายภาพรังสีทรวงอกแล้ว ยังจำเป็นต้องทำการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมซึ่งมีความเห็นว่าจะสามารถเลือกตรวจได้หลายวิธีขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย อาจพิจารณาส่งกล้องหลอดลมและตัดชิ้นเนื้อปอดเพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยา ซึ่งกรณีที่พบลักษณะบางอย่าง เช่น พบลมโพซต์จำนวนมาก อาจช่วยให้คิดถึงโรคไซเทรินมากขึ้น อาจพิจารณาส่งตรวจ ANA และแอนติบอดีที่จำเพาะต่อโรคเพื่อช่วยในการวินิจฉัย หรือในกรณีที่ลักษณะทางพยาธิวิทยาไม่จำเพาะต่อโรคใด พิจารณาส่งตรวจแอนติบอดีและตรวจแยกสาเหตุอื่น เนื่องจากพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด ILD มากในโรคผิวหนังแข็งและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในทางปฏิบัติมีความเห็นว่าน่าจะส่งตรวจ ANA และรูมาตอยด์แฟกเตอร์ (rheumatoid factor) หาก ANA และรูมาตอยด์แฟกเตอร์ให้ผลลบแต่ยังสงสัยกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน พิจารณาส่งแอนติบอดีอื่น เช่น anti-Ro/SS-A หรือ anti-CCP กรณีตรวจไม่พบผิดปกติพิจารณาเฝ้าติดตามอาการในระบบอื่นนอกปอดเป็นระยะๆ ซึ่งอาจปรากฏให้เห็นในระยะเวลาต่อมา

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันมีโอกาสที่จะเกิด ILD ได้ในทุกช่วงของการดำเนินโรคและจากการทบทวนวารสารพบว่าผู้ป่วยมักมีอาการไม่ชัดเจน และการตรวจร่างกายก็อาจปกติในช่วงแรกของการเกิดโรค ระยะต่อมาถึงจะตรวจพบความผิดปกติ ดังนั้นการรอให้ผู้ป่วยมีอาการหรือพบความผิดปกติจากการตรวจร่างกาย อาจทำให้มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีพยาธิสภาพในปอดมากกว่าก่อนที่จะได้ผลดีจากการรักษา ทำให้ผลการรักษาและคุณภาพชีวิตไม่ดีนัก ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีความรู้ในการตรวจพบโรคในระยะเริ่มแรกให้เร็วที่สุดและพิจารณาให้การรักษาได้ทัน่วงที ถึงแม้การตรวจด้วย HRCT มีประโยชน์อย่างมากในการตรวจพบโรคตั้งแต่ระยะเริ่มแรก แต่เนื่องจากการตรวจที่มีค่าใช้จ่ายสูง ไม่สามารถทำการตรวจได้ทุกโรงพยาบาลและมีความเสี่ยงต่อรังสี ทำให้เป็นข้อจำกัดที่จะใช้การตรวจดังกล่าวเป็นการตรวจคัดกรองโรคได้ ดังนั้นกลุ่มโรคที่พบอุบัติการณ์ของการเกิด ILD มาก ได้แก่ โรคผิวหนังแข็ง การประเมินอาการทางปอดด้วยการตรวจสมรรถภาพปอดทุกปีมีความจำเป็นอย่างยิ่งโดยเฉพาะผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็งชนิด diffuse ถึงแม้ผู้ป่วยจะยังไม่มีอาการทางปอดเด่นชัด ประโยชน์ที่ได้จากการตรวจสมรรถภาพปอดนอกจากเพื่อเฝ้าระวัง ILD แล้วยังช่วยทำให้ตรวจพบโรคความดันหลอดเลือดปอดสูงเร็วขึ้นด้วย ส่วนโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดอื่นพิจารณาเป็นรายๆ จากการซักประวัติและตรวจร่างกาย อาจส่งตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกปีละครั้ง สำหรับการตรวจวัดระยะเดินนาน 6 นาที มีข้อจำกัดในการนำมาใช้ในการวินิจฉัย ILD เนื่องจากการผลที่ได้ขึ้นกับการทำงานของหลายระบบร่วมกัน ได้แก่ ระบบหัวใจ ระบบทางเดินหายใจ ระบบกล้ามเนื้อ แต่สามารถนำมาใช้ในการติดตามหลังการวินิจฉัยและประเมินผลการรักษาได้

การส่งกล้องหลอดลมและล้างหลอดลม มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ออกไปเท่านั้น ไม่ช่วยตัดสินใจในการให้การรักษา และอาจต้องทำการตัดชิ้นเนื้อปอดในบางกรณีที่มีข้อมูล

ประกอบอื่นไม่ชัดเจน สำหรับผลการตรวจทางซีโรโลยี KL-6, SP-A และ SP-B ถึงแม้จะมีข้อมูลว่าสัมพันธ์กับการเกิด ILD ยังคงอยู่ในงานวิจัยยังไม่สามารถนำมาใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปได้

ในส่วนของการรักษา จากการทบทวนวารสารพบว่ายังไม่มีการศึกษาที่เป็นแบบทดลองแบบสุ่ม โดยมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trials, RCT) สำหรับการรักษา ILD ในโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ยกเว้นในโรคผิวหนังแข็ง ทั้งนี้อาจเนื่องจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันมีอาการทางคลินิกได้หลากหลาย การดำเนินโรคในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกัน ทำให้ไม่สามารถกำหนดกลุ่มควบคุมได้ ดังนั้นการเลือกการรักษาให้กับผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นกับหลายปัจจัย ทั้งตัวผู้ป่วยเอง ลักษณะและชนิดความรุนแรงของ ILD ลักษณะที่ตรวจพบจาก HRCT ร่องรอยการอักเสบ ระยะเวลาการดำเนินโรค รวมถึงประสบการณ์ของผู้รักษาและการติดตามอาการการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย ยาที่ใช้ในการรักษาส่วนใหญ่ยังเป็นคอร์ติโคสเตียรอยด์และหรือยากดภูมิคุ้มกัน ระยะเวลารักษานาน 1 - 2 ปี การติดตามการตอบสนองต่อการรักษา พิจารณาจากอาการ การตรวจสมรรถภาพปอดโดยติดตามค่า FVC และ DLCO เป็นหลัก โดยอย่างน้อยค่า FVC และ DLCO ควรคงที่หรือมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้น

บทสรุป

ILD ที่พบในกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันมีอุบัติการณ์ที่แตกต่างกัน อาการเด่นที่พบในทุกโรคคืออาการหอบเหนื่อยเวลาออกแรงและไอแบบไม่มีเสมหะ ในรายที่สงสัยจำเป็นต้องทำการตรวจสืบค้นเพิ่มเติม โดยการถ่ายภาพรังสีทรวงอก การตรวจสมรรถภาพปอด ส่งตรวจ HRCT ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัยโรคให้ได้ตั้งแต่ในระยะแรกๆ และยังมีประโยชน์ในการประเมินความรุนแรงของรอยโรค ช่วยในการเลือกตำแหน่งสำหรับการตัดชิ้นเนื้อปอด รวมทั้งลักษณะที่ปรากฏใน HRCT บางอย่างอาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ การส่องกล้องหลอดลมและล้างหลอดลมมีประโยชน์ในการวินิจฉัยแยกโรคและอาจมีความจำเป็นต้องทำการตัดชิ้นเนื้อปอดในบางกรณี การให้รักษาต้องพิจารณาข้อมูลต่างๆ ประกอบเป็นแต่ละรายไปเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษาและเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยที่สุด โดยยาหลักที่ใช้ในการรักษาคือคอร์ติโคสเตียรอยด์และหรือยากดภูมิคุ้มกัน การตอบสนองต่อการรักษาและระยะเวลาในการรักษาขึ้นกับหลายปัจจัย ดังนั้นจึงมีความสำคัญในการประเมินและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. Castellino FV, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther*;12(4):213.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*2002 Jan 15;165(2):277-304.
3. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Sifakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009 Apr;33(4):882-96.
4. Kim DS. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2006 Sep;12(5):346-53.
5. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. *Allergy* 2005 Jun;60(6):715-34.
6. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003 Feb;62(2):146-50.

7. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Rich E, Goulet JR, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 2002 Mar;81(2):154-67.
8. Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003 Jan;42(1):71-5.
9. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007 Jun;66(6):754-63.
10. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum* 2007 Mar 15;57(2):318-26.
11. Steen VD, Powell DL, Medsger TA, Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988 Feb;31(2):196-203.
12. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol Jan*;37(1):42-53.
13. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005 Aug;35(1):35-42.
14. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Kuwana M, Lucas M, Medsger TA, Jr., et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009 Jul 15;61(7):958-65.
15. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest* 2008 Sep;134(3):601-5.
16. Kane GC, Varga J, Conant EF, Spirm PW, Jimenez S, Fish JE. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Respir Med* 1996 Apr;90(4):223-30.
17. Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2004 Jun;31(6):1112-20.
18. Ogawa N, Shimoyama K, Kawabata H, Masaki Y, Wano Y, Sugai S. [Clinical significance of serum KL-6 and SP-D for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in patients with diffuse connective tissue disorders]. *Ryumachi* 2003 Feb;43(1):19-28.
19. Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 1995 Aug;108(2):311-5.
20. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009 Apr;36(4):773-80.
21. Gladman DD, Kung TN, Siannis F, Pellett F, Farewell VT, Lee P. HLA markers for susceptibility and expression in scleroderma. *J Rheumatol* 2005 Aug;32(8):1481-7.
22. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum* 2006 Aug 15;55(4):598-602.
23. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jun 15;165(12):1581-6.
24. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993 Oct;148(4 Pt 1):1076-82.
25. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, Haslam PL, Corrin B, Addis BJ, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir Med* 1989 Sep;83(5):403-14.
26. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics* 2002 Oct;22 Spec No:S151-65.
27. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008 Aug;134(2):358-67.
28. de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration* 2009;77(4):389-97.
29. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Jun 1;177(11):1248-54.
30. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997 Jul;40(7):1229-36.
31. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Tokuda M, Yang Y, Yamadori I, et al. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2001 Mar;60(3):281-3.
32. Nakamura Y, Chida K, Suda T, Hayakawa H, Iwata M, Imokawa S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia in collagen vascular diseases: comparison of the clinical characteristics and prognostic significance with usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003 Oct;20(3):235-41.

33. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupou A, du Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004 Jun;44(6):585-96.
34. King TE, Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Aug 1;172(3):268-79.
35. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, Silver RM. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* Aug;40(1):73-88.
36. Goh NS, Veeraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007 Jun;56(6):2005-12.
37. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Jan 1;177(1):91-8.
38. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Haslam PL, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Aug;150(2):462-8.
39. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006 Jun 22;354(25):2655-66.
40. Steen VD, Lanz JK, Jr., Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994 Sep;37(9):1290-6.
41. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993 May;20(5):838-44.
42. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000 Jun 20;132(12):947-54.
43. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, 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 Dec;54(12):3962-70.
44. Khanna D, Yan X, Tashkin DP, Furst DE, Elashoff R, Roth MD, et al. Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease: results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum* 2007 May;56(5):1676-84.
45. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, Yan X, Lynch D, Strollo D, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009 Nov;136(5):1333-40.
46. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Nov 15;176(10):1026-34.
47. Varai G, Earle L, Jimenez SA, Steiner RM, Varga J. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 1998 Jul;25(7):1325-9.
48. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002 Apr;29(4):731-6.
49. Airo P, Danieli E, Parrinello G, Antonioni CM, Cavazzana I, Toniati P, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for systemic sclerosis. A single-center experience and review of the literature with pooled analysis of lung function test results. *Clin Exp Rheumatol* 2004 Sep-Oct;22(5):573-8.
50. Tzelepis GE, Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Vlachoyiannopoulos PG. Determinants of pulmonary function improvement in patients with scleroderma and interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007 Sep-Oct;25(5):734-9.
51. Berezne A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay 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 Jun;35(6):1064-72.
52. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004 Aug;23(4):306-9.
53. Nadashkevich O, Davis P, Fritzier M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006 Mar;25(2):205-12.
54. Hughes DT, Lee FI. Lung function in patients with systemic sclerosis. *Thorax* 1963 Mar;18:16-20.
55. Kallenberg CG, Jansen HM, Elema JD, The TH. Steroid-responsive interstitial pulmonary disease in systemic sclerosis. Monitoring by bronchoalveolar lavage. *Chest* 1984 Sep;86(3):489-92.
56. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1985 Apr;131(4):612-7.
57. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002 Feb;29(2):298-304.

58. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2001 Jan;40(1):84-8.
59. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Aug;45(8):1005-8.
60. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006 Jul;130(1):30-6.
61. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, Connolly MK, Elicker BM, Webb WR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008 Jan;102(1):150-5.
62. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008 Feb;133(2):455-60.
63. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* Feb;49(2):271-80.
64. Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009 Feb;60(2):578-83.
65. King TE, Jr., Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Jan 1;177(1):75-81.
66. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* Mar 15;181(6):604-10.
67. Rosas V, Conte JV, Yang SC, Gaine SP, Borja M, Wigley FM, et al. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Ann Transplant* 2000;5(3):38-43.
68. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, Tshibaka C, Hanhan Z, Snow NJ, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg* 2005 Nov;29(11):1510-5.
69. Altman RD, Medsger TA, Jr., Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991 Apr;34(4):403-13.
70. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000 Nov;43(11):2437-44.
71. Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, Miike S, Watanabe N, Hiraguri M, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. *J Rheumatol* 1999 Jul;26(7):1527-33.
72. Ji SY, Zeng FQ, Guo Q, Tan GZ, Tang HF, Luo YJ, et al. Predictive factors and unfavourable prognostic factors of interstitial lung disease in patients with polymyositis or dermatomyositis: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* Mar 5;123(5):517-22.
73. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, Yousem S, Fuhrman C, Gochuico BR, et al. Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009 Jul;60(7):2183-92.
74. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2001 Apr;144(4):825-31.
75. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Oct 1;164(7):1182-5.
76. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, Crestani B, Rabbat A, Israel-Biet D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax* 2008 Jan;63(1):53-9.
77. Love LA, Lefl RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 1991 Nov;70(6):360-74.
78. Akira M, Hara H, Sakatani M. Interstitial lung disease in association with polymyositis-dermatomyositis: long-term follow-up CT evaluation in seven patients. *Radiology* 1999 Feb;210(2):333-8.
79. Schwarz MI, Matthay RA, Sahn SA, Stanford RE, Marmorstein BL, Scheinhorn DJ. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976 Jan;55(1):89-104.
80. Marie I, Hachulla E, Cherin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002 Dec 15;47(6):614-22.
81. Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 1984 Aug;14(1):60-76.
82. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, Enomoto N, Ide K, Toyoshima M, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005 Jan;32(1):58-64.
83. Tazelaar HD, Viggiano RW, Pickersgill J, Colby TV. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990 Mar;141(3):727-33.
84. Wells AU, du Bois RM. Bronchiolitis in association with connective tissue disorders. *Clin Chest Med* 1993 Dec;14(4):655-66.

85. Salmeron G, Greenberg SD, Lidsky MD. Polymyositis and diffuse interstitial lung disease. A review of the pulmonary histopathologic findings. *Arch Intern Med* 1981 Jul;141(8):1005-10.
86. Bonnefoy O, Ferretti G, Calaque O, Coulomb M, Begueret H, Beylot-Barry M, et al. Serial chest CT findings in interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Eur J Radiol* 2004 Mar;49(3):235-44.
87. Takada K, Kishi J, Miyasaka N. Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study. *Mod Rheumatol* 2007;17(2):123-30.
88. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008 Sep;63 Suppl 5:v1-58.
89. Saketkoo LA, Espinoza LR. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci* 2009 May;337(5):329-35.
90. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Jan;46(1):124-30.
91. al-Janadi M, Smith CD, Karsh J. Cyclophosphamide treatment of interstitial pulmonary fibrosis in polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol* 1989 Dec;16(12):1592-6.
92. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005 Sep;32(9):1719-26.
93. Mok CC, To CH, Szeto ML. Successful treatment of dermatomyositis-related rapidly progressive interstitial pneumonitis with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Scand J Rheumatol* 2003;32(3):181-3.
94. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, Lucas MR, Oddis CV. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum* 2005 Aug;52(8):2439-46.
95. Ochi S, Nanki T, Takada K, Suzuki F, Komano Y, Kubota T, et al. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2005 Sep-Oct;23(5):707-10.
96. Takada K, Nagasaka K, Miyasaka N. Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: a new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* 2005 Aug;38(5):383-92.
97. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol* 2000 Dec;27(12):2855-9.
98. Maeda K, Kimura R, Komuta K, Igarashi T. Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: is it possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *Scand J Rheumatol* 1997;26(1):24-9.
99. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol* 2005 Jul;32(7):1369-70.
100. Brulhart L, Waldburger JM, Gabay C. Rituximab in the treatment of antisynthetase syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006 Jul;65(7):974-5.
101. Arsura EL, Greenberg AS. Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 1988 Aug;18(1):29-37.
102. Mukae H, Ishimoto H, Sakamoto N, Hara S, Kakugawa T, Nakayama S, et al. Clinical differences between interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis and classic dermatomyositis. *Chest* 2009 Nov;136(5):1341-7.
103. Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K, Galuska L, Csipo I, Vegh J, et al. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology (Oxford)* 2005 May;44(5):656-61.
104. Prakash UB. Lungs in mixed connective tissue disease. *J Thorac Imaging* 1992 Mar;7(2):55-61.
105. Vegh J, Szilasi M, Soos G, Devenyi K, Dezso B, Soltesz P, et al. [Interstitial lung disease in mixed connective tissue disease]. *Orv Hetil* 2005 Nov 27;146(48):2435-43.
106. Saito Y, Terada M, Takada T, Ishida T, Moriyama H, Ooi H, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. *J Comput Assist Tomogr* 2002 May-Jun;26(3):349-57.
107. Chouchakova N, Skokowa J, Baumann U, Tschernig T, Philippens KM, Nieswandt B, et al. Fc gamma RIII-mediated production of TNF-alpha induces immune complex alveolitis independently of CXC chemokine generation. *J Immunol* 2001 Apr 15;166(8):5193-200.
108. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, Esther JH, Agia GA, Maltby JD, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 1984 Mar;63(2):92-107.
109. Daimon T, Johkoh T, Honda O, Sumikawa H, Ichikado K, Kondoh Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease: analysis of CT features to distinguish the various types. *Intern Med* 2009;48(10):753-61.
110. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl* 2001 Sep;32:69s-80s.

111. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Koyama M, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging* 2001 Apr;16(2):94-8.
112. Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007 Aug;28(4):389-97.
113. Germain MJ, Davidman M. Pulmonary hemorrhage and acute renal failure in a patient with mixed connective tissue disease. *Am J Kidney Dis* 1984 May;3(6):420-4.
114. Wiener-Kronish JP, Solinger AM, Warnock ML, Churg A, Ordonez N, Golden JA. Severe pulmonary involvement in mixed connective tissue disease. *Am Rev Respir Dis* 1981 Oct;124(4):499-503.
115. Takeda T, Tsutsumi A, Ogura N, Jodo S, Amasaki Y, Nakabayashi T, et al. [A case of mixed connective tissue disease with acute interstitial pneumonitis]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1995 Jun;18(3):303-7.
116. Suzuki M, Shimizu K, Sakamoto K, Iwase A, Aoki S, Matsuoka R, et al. [Interstitial pneumonia associated with mixed connective tissue disease--marked improvement with azathioprine]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996 Jan;34(1):101-5.
117. Distler JH, Manger B, Spriewald BM, Schett G, Distler O. Treatment of pulmonary fibrosis for twenty weeks with imatinib mesylate in a patient with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2008 Aug;58(8):2538-42.
118. Fagundes MN, Caleiro MT, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. *Respir Med* 2009 Jun;103(6):854-60.
119. Newball HH, Brahim SA. Chronic obstructive airway disease in patients with Sjogren's syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1977 Feb;115(2):295-304.
120. Strimlan CV, Rosenow EC, 3rd, Divertie MB, Harrison EG, Jr. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Chest* 1976 Sep;70(03):354-61.
121. Vitali C, Tavoni A, Viegi G, Begliomini E, Agnesi A, Bombardieri S. Lung involvement in Sjogren's syndrome: a comparison between patients with primary and with secondary syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985 Jul;44(7):455-61.
122. Cain HC, Noble PW, Matthey RA. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998 Dec;19(4):687-99, viii.
123. Papathanasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjogren's syndrome. A controlled study. *Chest* 1986 Sep;90(3):370-4.
124. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Mar 15;171(6):632-8.
125. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000 Sep;59(9):709-12.
126. Vitali C, Viegi G, Tassoni S, Tavoni A, Paoletti P, Bibolotti E, et al. Lung function abnormalities in different connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 1986 Jun;5(2):181-8.
127. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjogren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging* 2001 Oct;16(4):282-9.
128. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Sep;154(3 Pt 1):794-9.
129. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjogren's syndrome: radiographic and CT findings. *Br J Radiol* 2003 Dec;76(912):880-4.
130. Gardiner P, Ward C, Allison A, Ashcroft T, Simpson W, Walters H, et al. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1993 May;20(5):831-7.
131. Franquet T, Gimenez A, Monill JM, Diaz C, Geli C. Primary Sjogren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Sep;169(3):655-8.
132. Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, et al. Pulmonary Manifestations of Sjogren's Syndrome. *Respiration* 2009 Apr 22;78(4):377-86.
133. Taouli B, Brauner MW, Mourey I, Lemouchi D, Grenier PA. Thin-section chest CT findings of primary Sjogren's syndrome: correlation with pulmonary function. *Eur Radiol* 2002 Jun;12(6):1504-11.
134. Papisir SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjogren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis* 1999 Jan;58(1):61-4.
135. Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, Baldelli S, Blasetti P, Subiaco S, et al. A longitudinal study of pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: relationship between alveolitis and subsequent lung changes on high-resolution computed tomography. *Br J Rheumatol* 1998 Mar;37(3):263-9.
136. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjogren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax* 1991 Mar;46(3):180-3.
137. Ziza JM, Kaplan G, Salomon C, Kahn MF. [Severe pulmonary fibrosis disclosing primary Gougerot-Sjogren syndrome. Apropos of 5 cases, 2 of which were fatal]. *Ann Med Interne (Paris)* 1986;137(1):46-50.
138. Koyama M, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients. *J Thorac Imaging* 2001 Oct;16(4):290-6.

139. Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, Zerva L, Moutsopoulos HM. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome. *Chest* 1991 Jun;99(6):1394-7.
140. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjogren syndrome. *Chest* 2006 Nov;130(5):1489-95.
141. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, et al. Minor salivary gland biopsy to detect primary Sjogren syndrome in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2009 Oct;136(4):1072-8.
142. Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, Tokuda M, Tanimoto Y, Kataoka M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2002 Jul;22(3):89-92.
143. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjogren's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1989 Aug;64(8):920-31.
144. Deheinzeln D, de Carvalho CR, Tomazini ME, Barbas Filho JV, Saldiva PH. Association of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. Report of a case. *Sarcoidosis* 1988 Mar;5(1):68-70.
145. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjogren's syndrome: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004 Apr;50(4):1262-9.
146. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum* 1996 Oct;39(10):1711-9.
147. Maniwa K, Ogushi F, Tani K, Ohmoto Y, Muraguchi M, Sone S. Increased incidence of autoantibodies to interleukin-1a in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *Respirology* 2000 Dec;5(4):315-20.
148. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Aug;156(2 Pt 1):528-35.
149. Hassan WU, Keaney NP, Holland CD, Kelly CA. High resolution computed tomography of the lung in lifelong non-smoking patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995 Apr;54(4):308-10.
150. Akira M, Sakatani M, Hara H. Thin-section CT findings in rheumatoid arthritis-associated lung disease: CT patterns and their courses. *J Comput Assist Tomogr* 1999 Nov-Dec;23(6):941-8.
151. Nagasawa Y, Takada T, Shimizu T, Narita J, Moriyama H, Terada M, et al. Inflammatory cells in lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2009;48(14):1209-17.
152. Gilligan DM, O'Connor CM, Ward K, Moloney D, Bresnihan B, FitzGerald MX. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax* 1990 Aug;45(8):591-6.
153. Kolarz G, Scherak O, Popp W, Ritschka L, Thumb N, Wottawa A, et al. Bronchoalveolar lavage in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993 Jul;32(7):556-61.
154. Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax* 1993 Apr;48(4):334-8.
155. Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Diffuse alveolar damage: uncommon manifestation of pulmonary involvement in patients with connective tissue diseases. *Chest* 2006 Aug;130(2):553-8.
156. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology* 2004 Jul;232(1):81-91.
157. Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Fujita J, Yamadori I, Bandoh S, Ishida T, et al. Nonspecific interstitial pneumonia pattern as pulmonary involvement of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005 Dec;26(2):121-5.
158. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994 Feb;18(2):136-47.
159. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005 Jun;127(6):2019-27.
160. Nanki N, Fujita J, Yamaji Y, Maeda H, Kurose T, Kaji M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis completely recovered by adding cyclophosphamide to corticosteroids. *Intern Med* 2002 Oct;41(10):867-70.
161. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J Korean Med Sci* 2002 Apr;17(2):270-3.
162. Puttick MP, Klinkhoff AV, Chalmers A, Ostrow DN. Treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. *J Rheumatol* 1995 Nov;22(11):2163-5.
163. Rajasekaran A, Shovlin D, Saravanan V, Lord P, Kelly C. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis over 5 years. *J Rheumatol* 2006 Jul;33(7):1250-3.
164. Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985 May;131(5):770-7.
165. Hubbard R, Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002 Jun;41(6):676-9.
166. Hakala M. Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest* 1988 Jan;93(1):114-8.
167. Davanger M, Ringvold A, Blika S, Elsas T. Frequency distribution of IOP. Analysis of a material using the gamma distribution. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1991 Oct;69(5):561-4.
168. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP, Jr. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990 Aug;20(1):48-56.
169. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging* 1992 Mar;7(2):1-18.

170. Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, Rozenman J, Frankl O. Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups. Prognostic and therapeutic implications. *Chest* 1985 Jul;88(1):129-35.
171. Swigris JJ, Fischer A, Gillis J, Meehan RT, Brown KK. Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest* 2008 Jan;133(1):271-80.
172. Keane MP, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000 Feb;55(2):159-66.
173. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 Feb;20(1):159-93.
174. Miller LR, Greenberg SD, McLarty JW. Lupus lung. *Chest* 1985 Aug;88(2):265-9.
175. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981 Nov;71(5):791-8.
176. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Feb;166(2):301-7.
177. Eisenberg H, Dubois EL, Sherwin RP, Balchum OJ. Diffuse interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1973 Jul;79(1):37-45.
178. Hedgpeth MT, Boulware DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-Ro (SS-A) antibodies. *Arthritis Rheum* 1988 Apr;31(4):545-8.
179. Groen H, ter Borg EJ, Postma DS, Wouda AA, van der Mark TW, Kallenberg CG. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med* 1992 Dec;93(6):619-27.
180. Cheema GS, Quismorio FP, Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000 Sep;6(5):424-9.
181. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* Sep;31(3):479-88.
182. Myers SA, Podczaski E, Freese U. Acute lupus pneumonitis in the puerperium. A case report and literature review. *J Reprod Med* 1980 Nov;25(5):285-9.
183. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1975 Sep;54(5):397-409.
184. Shen M, Zeng X, Tian X, Zhang F, Zhang X, Xu W. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a retrospective study in China. *Lupus* Oct;19(11):1326-30.
185. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997 May;76(3):192-202.
186. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994 Oct;24(2):114-23.
187. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000 Oct;118(4):1083-90.
188. Fink SD, Kremer JM. Successful treatment of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus with methotrexate. *J Rheumatol* 1995 May;22(5):967-9.
189. Matthay RA, Petty TL. Letter: Treatment of acute lupus pneumonitis with azathioprine. *Chest* 1974 Aug;66(2):219-20.
190. Matthay RA, Hudson LD, Petty TL. Acute lupus pneumonitis: response to azathioprine therapy. *Chest* 1973 Jan;63(1):117-20.
191. Eagen JW, Memoli VA, Roberts JL, Matthew GR, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1978 Nov;57(6):545-60.
192. Gauldie J, Jordana M, Cox G. Cytokines and pulmonary fibrosis. *Thorax* 1993 Sep;48(9):931-5.
193. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, Southcott AM, Black CM, du Bois RM, et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994 Oct;11(4):439-45.
194. Groen H, Aslander M, Bootsma H, van der Mark TW, Kallenberg CG, Postma DS. Bronchoalveolar lavage cell analysis and lung function impairment in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1993 Oct;94(1):127-33.
195. Nakano M, Hasegawa H, Takada T, Ito S, Muramatsu Y, Satoh M, et al. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology* 2002 Mar;7(1):45-9.
196. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 1998 Jul;41(7):1215-20.

โรคข้ออักเสบอเดิร์ฟ

thairheum@thaimail.com

"ยาข้อเข่าเจ้าปัญหา"

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ *

จริงๆ แล้วเรื่องเกี่ยวกับยาในกลุ่ม"บำรุงข้อเข่าเสื่อม"นี้ เป็น Talk of the town มาตั้งแต่ปลายปี 2553 แล้ว ร้อนแรงเอามากๆ ก็ตอนต้นปี 2554 และยังมีภาคต่อตามมาอีกหลายเดือนให้หลัง วันนี้จะขอเล่าให้ฟังเกี่ยวกับเรื่องนี้ ในฐานะคนกลางที่เป็นหมอซึ่งสนใจบริบทและศึกษาข้อมูลทั้ง 2 ด้าน โดยถือเอาสิ่งที่ตัวเองมีข้อมูลอยู่ในมือและเคยอ่านเป็นหลัก ท่านผู้อ่านกรุณาใช้วิจารณญาณ ในขณะที่อ่าน ความเห็นที่แตกต่างให้ท่านถือเป็นเพียงมุมมองหนึ่ง หากท่านมีข้อเสนอแนะทางผู้เขียนยินดีน้อมรับ

"ยารักษาข้อเข่าเสื่อม" ที่เรียกกันทั่วไป ในทางการแพทย์หมายถึง ยาไกลโคซามีน, คอนดรอยติน, ไตอะเซอเรน และ ยาไฮยาลูโรแนน โดย 3 ตัวแรกเป็นยาชนิดรับประทาน และตัวสุดท้ายเป็นยาฉีดเข้าข้อโดยตรง ในที่นี้จะขอกล่าวเกี่ยวกับข้อมูลของยาตัวแรกเป็นหลัก เพราะเป็นยาที่ใช้แพร่หลายมากที่สุดในกลุ่ม

ไกลโคซามีน เป็นสารธรรมชาติที่พบในร่างกายมนุษย์ มีน้ำตาลกลูโคสเป็นส่วนประกอบหลัก ร่างกายใช้เป็นสารตั้งต้นในการสร้างเนื้อเยื่อของกระดูกอ่อนและน้ำไขข้อ ผลิตได้จากเปลือกของสัตว์ทะเล และ ด้วยวิธีการผลิตอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับสัตว์ทะเล ร่างกายสามารถสร้างไกลโคซามีนขึ้นได้เองจากกลูโคส สำหรับไกลโคซามีนที่นำมาใช้รับประทานมี 2 ชนิดคือไกลโคซามีนซัลเฟต (GS) และ ไกลโคซามีนไฮโดรคลอไรด์ (GHCI) ในประเทศแถบยุโรปมีทั้ง 2 ชนิดและส่วนใหญ่จัดเป็นกลุ่มยา บางประเทศจัดไว้ทั้ง 2 กลุ่มโดยบางตัวเป็นยา บางตัวเป็นอาหารเสริม ประเทศไทยจัดเป็นยาและที่มีขายมักเป็น GS ในสหรัฐอเมริกา มี GHCI เป็นหลักโดยไม่มี GS และสามารถซื้อตามร้านค้าทั่วไปได้เนื่องจากที่โน้นเขาจัด GHCI เป็นอาหารเสริม จึงมีหลายยี่ห้อทำมาขายแข่งกันโดยไม่จำกัดสูตรว่าควรจะมีส่วนประกอบมากน้อยเพียงใด ต่างกับถ้าจัดอยู่ในกลุ่มยา แสดงว่าต้องมีสูตรแน่นอน มีการประกันคุณภาพยาแต่ละเม็ด และที่สำคัญต้องมีข้อมูลการนำมาใช้ทางคลินิกว่ามีประโยชน์และปลอดภัยเวลานำมาใช้

* พ.บ. อาจารย์ สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ถ้าถามว่ามีประโยชน์หรือไม่ มีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับยานี้ การศึกษาส่วนใหญ่ที่นำเชื่อถือและเป็น randomized controlled trial ทำในยา GS และ แนนอน มักมีบริษัทผู้ผลิตเป็นสปอนเซอร์ น่าจะเนื่องจากค่าใช้จ่ายสูง อย่างไรก็ตามผลด้านประสิทธิภาพด้านการลดความเจ็บปวดพบว่ายา GS สามารถลดความปวดลงได้อย่างมีนัยสำคัญและเทียบเท่ากับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ แต่มีข้อดีกว่าที่ตรงที่ไม่มีผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารและหลอดเลือดเหมือนยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาที่บ่งว่าการใช้ยาอย่างต่อเนื่องจะสามารถชะลอการบางลงของกระดูกอ่อนที่ข้อเข้าได้ การศึกษาส่วนหนึ่งพบว่ายาที่ใช้ยาต่อเนื่องจะลดอัตราการผ่าตัดข้อเข้าของผู้ป่วยได้ด้วย จนมีคนเรียกว่า “ยาชะลอการเสื่อม” เนื่องจากข้อดีที่กล่าวมา ยังมีแรงโฆษณาในหนังสือ, นิตยสาร และ โทรทัศน์ บวกกับเมื่อผู้ป่วยได้รับยาแล้วส่วนหนึ่งบอกที่ดีขึ้นจริงๆ จึงมีแรงบอกต่อกันอีกทางหนึ่ง ทำให้มีการเบิกจ่ายยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เบิกได้กันอย่างมากมาย ถ้ามาดูที่ราคายา พบว่า หากเทียบกับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ซึ่งบังเอิญในบ้านเรามียาที่ผลิตในประเทศและยาเลียนแบบจำนวนมาก พบว่า ยา GS แพงกว่าอย่างมีนัยสำคัญสำหรับยาที่ถูกที่สุดจะมีราคาต่อวันต่างกันเกือบ 40 เท่าเลยทีเดียว และก่อนหน้าที่ทางราชการจะประกาศจำกัดการใช้ยาในกลุ่มนี้เมื่อปีที่ผ่านมานี้ พบว่ายอดการสั่งจ่ายยานี้ทั่วประเทศพุ่งขึ้นไปถึงร้อยละ 10 ของมูลค่ายาราคาสูงที่มีการเบิกจ่ายจากกรมบัญชีกลาง ถ้าเห็นตัวเลขจะทำให้เข้าใจและเห็นภาพมากขึ้น กล่าวคือ มีมูลค่าเบิกจ่าย 459 ล้านบาทต่อปี และมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ แบบจุดไม่อยู่ในมุมมองของผู้บริหารซึ่งมีงบการเบิกจ่ายจำกัด จำเป็นต้องเพ่งเล็งยาในกลุ่มนี้เป็นธรรมดา เพื่อประหยัดให้งบที่มีอยู่จำกัดสามารถนำมาใช้ให้คุ้มค่าที่สุดแก่ประชาชนที่เจ็บป่วยจริงทั่วประเทศ จึงเป็นที่มาของการศึกษารายละเอียดของข้อมูลการศึกษาทั้งหมด โดยต้องเอาทั้งข้อมูลการศึกษาที่มีผลดีและไม่ดีมาชั่งน้ำหนักกัน ตรงนี้ข้อมูลสรุปโดยรวมที่ดีที่สุดคงต้องมาจากการศึกษาแบบ meta-analysis และ systematic review เพื่อบอกว่ายานี้มีประสิทธิภาพดีจริงหรือไม่ ตัวอย่างเดียวยังไม่พอ ในฐานะที่ประเทศเราอยู่ในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาที่มีกำลังทรัพย์จำกัด คงต้องมาดูที่การศึกษาด้านความคุ้มค่าของยา (economic study) โดยที่ทางการและฝ่ายวิชาการของกรมบัญชีกลาง/ของรัฐสนใจมากได้แก่ ผลการศึกษาของ NIH Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT) ซึ่งสนับสนุนการวิจัยโดย NIH (National Institute of Health) แห่งสหรัฐอเมริกา ที่เป็นงานวิจัยเกี่ยวกับกลูโคซามีนที่มีจำนวนผู้ป่วยถึง 1,583 คน รายงานผล ครั้งแรกในปี ค.ศ.2006 สรุปผลการวิจัยไว้ว่ากลูโคซามีนไม่มีผลในการบรรเทาอาการปวดข้อ ความแข็งแรง และการเคลื่อนไหวของข้อ ไม่ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และไม่ลดปริมาณการใช้ยาแก้ปวด รวมทั้งเมื่อติดตามผลในระยะยาวไม่พบว่าช่วยชะลอการเสื่อมของข้อ ส่วนงานวิจัยล่าสุดในปี 2010 โดย Wandel และคณะระบุว่ากลูโคซามีน และคอนดรอยตินซัลเฟต ไม่มีประสิทธิผลในการบรรเทาปวด และไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีของข้อ อีกการศึกษาที่น่าสนใจคือการศึกษา meta-analysis ของ Towheed และคณะ ในปี ค.ศ. 2001 ที่มีการปรับปรุงข้อมูลใหม่เพิ่มเติมในกลุ่ม Cochrane Systematic Review โดยครั้งสุดท้ายมีข้อมูลถึงเดือนพฤศจิกายน 2551 และมีรายงานใน website ในเดือนตุลาคม 2552 โดยวิเคราะห์ผลลัพธ์ของงานวิจัยจำนวน 25 เรื่อง ซึ่งมีผู้ป่วยในงานวิจัยทั้งสิ้น 4,963 คน เมื่อคัดเลือกมาวิเคราะห์เฉพาะงานวิจัยที่มีคุณภาพดีพบว่ายา กลูโคซามีน ช่วยบรรเทาปวดให้กับผู้ป่วย

โรคข้อเข่าเสื่อมได้ไม่แตกต่างจากการให้ยาหลอก ส่วนการศึกษาด้านความคุ้มค่าในประเทศแถบยุโรป เช่น สหราชอาณาจักร สกอตแลนด์ สวีเดน และ สาธารณรัฐไอร์แลนด์ พบว่ายังไม่สามารถสรุปว่ายา นี้มีความคุ้มค่าได้อย่างชัดเจน ด้วยเหตุผลจากการศึกษาเท่าที่มีข้อมูลอยู่ในมือของผู้บริหาร จึงเป็น ผลให้เขาสรุปแนวปฏิบัติบริการสาธารณสุข โรคข้อเข่าเสื่อม พ.ศ.2553 (ร่างฉบับประชาพิจารณ์) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ระบุว่า “ไม่แน่ใจว่าคอนดรอยติน และไดอะเซอเรน (รวม ทั้งกลูโคซามีน) มีความเหมาะสมกับสถานการณ์และสถานภาพของการประกอบวิชาชีพเวชกรรม ในประเทศไทย และไม่แน่ใจว่ามีความคุ้มค่าในบริบทของสังคมไทย” จึงเป็นที่มาของการประกาศ จำกัดปริมาณการเบิกจ่ายยานี้เมื่อต้นปี 2554 ที่ผ่านมา ตรงนี้เริ่มมีกระแสคัดค้านจากแพทย์ผู้รักษา และกลุ่มข้าราชการส่วนหนึ่งที่ใช้น้ำนี้

ถ้าเรากลับมาดูในรายละเอียด ต้องยอมรับว่าข้อมูลที่มีอยู่มีความน่าเชื่อถือประมาณหนึ่ง แต่ที่ต้องคำนึงไว้คือการศึกษานี้คือการศึกษา GAIT ใช้น้ำ GH ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่มีจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา ในการวิจัย ส่วนในข้อมูลของ Towheed ที่สรุปว่ากลูโคซามีนมีประสิทธิภาพไม่ต่างจากยาหลอกนั้น เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลรวมทั้งยา GS และไม่ใช่ GS รวมทั้งยา GS ที่ผลิตโดยบริษัทที่แตกต่างกัน มีการวิเคราะห์หลังเลิกไปเฉพาะการศึกษาที่เป็น GS ที่ผลิตโดยบริษัทยักษ์ใหญ่ที่มีในประเทศของเรา และ ยาที่ไม่ใช่ของบริษัทดังกล่าว พบว่า กลุ่ม GS จากบริษัทยักษ์ใหญ่นั้นมีประสิทธิภาพดีในการ ลดปวดและทำให้การใช้งานดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มที่ ผลิตจากบริษัทอื่นไม่มีประสิทธิภาพดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามผลดังกล่าวในแง่ลดปวด มีคุณภาพของหลักฐาน (Quality of Evidence-GRADE) ของการศึกษาที่รวบรวมมาอยู่ในระดับต่ำ หรือ น้ำหนักความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับต่ำ เนื่องจากในการศึกษาที่รวบรวมมา มีความ ต่างกันค่อนข้างมาก ในขณะที่ผลดีต่อการใช้งานข้อนี้ มีน้ำหนักความน่าเชื่อถือของข้อมูลสูง และในการศึกษาระยะยาวของยาจากบริษัทที่มีขายในประเทศเรามี 2 การศึกษาที่พบว่าหลังใช้น้ำ ต่อเนื่อง 3 ปี จะชะลอการบางลงของกระดูกอ่อนได้เมื่อเทียบกับยาหลอก ซึ่งคุณภาพของหลักฐาน อยู่ในระดับสูง แต่มีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้น ในการศึกษาของ Wandel ใช้ผลรวมของยาทั้ง GS และ GHCI มารวมกันโดยไม่แยกกลุ่มและเป็นการดูผลทั้งในการศึกษาข้อเสื่อมที่ข้อเข่าหรือข้อสะโพก รวมกัน ถ้าดูในรายละเอียดเมื่อแยกกลุ่ม ก็พบว่า GS มีประสิทธิภาพลดปวดได้ดีกว่ายาหลอกอย่าง มีนัยสำคัญเช่นกัน ในขณะที่ GHCI ไม่มีความแตกต่างกับยาหลอก ซึ่งเป็นไปในแนวเดียวกับ การศึกษาของ Towheed ส่วนการศึกษาในด้านความคุ้มค่ามีรายงานผลจากการศึกษาที่ทำกันใน ยุโรป ต้องเข้าใจว่า ลักษณะ เงินรายได้รายหัวในต่างประเทศ และ ค่าใช้จ่ายจากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ จะแตกต่างกับบ้านเราอย่างมาก และยาที่รับประทานที่ใช้ในบ้านเรามีราคาถูกกว่าอย่างเห็นได้ชัด ดังนั้นหากคิดกลางและคิดบวก การจะตอบเรื่องความคุ้มค่าให้ชัดเจนและไร้ข้อถกเถียงคงต้อง ทำการศึกษาในบ้านเราเองมากกว่า ดังนั้น โดยสรุปต้องยอมรับว่ายากลูโคซามีนโดยเฉพาะ GS มี หลักฐานจริงว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ข้อมูลล่าสุดดูเหมือนจะทำให้การใช้งานข้อดีขึ้นจะ ชัดมากกว่าผลระบับปวด มีหลักฐานว่าชะลอการบางลงของกระดูกอ่อนได้ แต่ข้อมูลการศึกษามีน้อยชิ้น และผู้อยู่เบื้องหลังยังคงเป็นบริษัทยาซึ่งต้องยอมรับว่ามุมมองผู้บริหารก็อาจรู้สึกตะขิดตะขวงใจกับ ผลที่ออกมา ถ้ามีองค์กรกลางทำการศึกษาแล้วได้ผลเช่นนี้อาจทำให้เป็นที่ยอมรับมากกว่า เมื่อ

รวบรวมหลายการศึกษาเข้าด้วยกัน ข้อจำกัดจากความหลากหลายของวิธีการศึกษา ช่วงเวลาศึกษา ชนิดยา และลักษณะผู้ป่วยที่แตกต่างกันจะส่งผลให้ข้อมูลในแง่บวกได้รับความเชื่อถือน้อยลงได้ เช่นเดียวกับผลการศึกษาในแง่ความคุ้มค่าซึ่งยังไม่มีข้อมูลในบ้านเรา ถ้าเอาใจเขา (ผู้บริหารเงินที่มีอยู่จำกัดในประเทศอย่างกรมบัญชีกลาง) มาใส่ใจเรา (แพทย์ผู้รักษา) ก็ควรเห็นใจเขาเหล่านั้นนะคะ เพราะมองอีกมุมหนึ่งแพทย์ผู้รักษาส่วนหนึ่งก็สังขยานี้ในผู้ป่วยจำนวนมากทั้งที่จำเป็นและไม่จำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่ยังไม่ผ่านการรักษาด้วยการไม่ใช้ยาและใช้ยาตามลำดับขั้นตอนของการรักษามาตรฐานซึ่งมีราคาถูกกว่าเยอะ และที่สำคัญอาจทำให้ส่วนหนึ่งมีอาการทุเลาได้เอง บางรายถึงกับอาจไม่ต้องใช้ยาเลยก็ได้ ถ้าถามผู้เขียนว่าใครผิดใครถูก ไม่สามารถบอกได้ มันขึ้นกับมุมมองฝ่ายหนึ่งมีความหวังดีต่อผู้ป่วยแต่ละราย อีกฝ่ายมีความหวังดีต่อผู้ป่วยทั้งประเทศโดยรวม น่าจะต้องมาปรับจูนมุมมองเข้าหากัน แตกต่างได้แต่ต้องไม่แตกแยกนะคะ หวังว่าจะหาข้อสรุปและจบลงได้อย่างสวยงามในไม่ช้า

เอกสารอ้างอิง

1. คณะทำงานวิชาการทางการแพทย์ ภายใต้คณะกรรมการพัฒนามาตรฐานการรักษาพยาบาลและการจ่ายเงิน กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง. เอกสารสรุปประเด็นข้อเท็จจริงและข้อมูลทางวิชาการเกี่ยวกับกลูโคซามีน, คอนโดรอิตินซัลเฟต, ไดอะเซอเรน และไฮยาลูโรแนนชนิดฉีดเข้าข้อ. (ฉบับปรับปรุงแก้ไข ครั้งที่ 5 - ธันวาคม 2553) <http://161.200.184.23/download/glucosamine.pdf>
2. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 2.
3. Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. BMJ 2010;341:c4675

เฉลยปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ *

คำตอบ : 1. จงบรรยายความผิดปกติที่พบที่ผิวหนัง :

รูปที่ 1 : erythematous, reticulate pattern with multiple area of skin necrosis

รูปที่ 2 : multiple superficial ulceration with scab and central skin necrosis on top of surrounding hyperpigmented, erythematous skin

2. จงวินิจฉัยภาวะนี้ :

Livedoid vasculitis / Livedoid vasculopathy

Livedoid vasculitis / Livedoid vasculopathy

เป็นโรคหลอดเลือดที่มีภาวะอุดตัน (thrombosis) และ เกิดแผล (ulceration) มักพบที่บริเวณรอบข้อเท้า และ ขา ลักษณะรอยโรคมักเกิดอยู่บนผิวหนังซึ่งมีลักษณะสีเปลี่ยนแปลงเป็นตาข่ายหรือร่างแหตามการกระจายตัวของหลอดเลือดซึ่งกดแล้วสีจางลงได้ (livedo reticularis) ทำให้อาจเรียกเป็น livedo reticularis with ulceration อาจพบตำแหน่งผิวหนังที่มีการฝ่อตัวเฉพาะที่ร่วมด้วยเรียกว่า "Atrophie blanche"

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ในอัตราสูงกว่าชาย 4:1 โดยมีอายุเฉลี่ย 45 ปี (30 - 60) พบที่ lower extremity ร้อยละ 80.8 พบ atrophie blanche ร้อยละ 71

สาเหตุ

มักสัมพันธ์กับการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ โดย อาจมี/หรือไม่มีหลอดเลือดอักเสบร่วมด้วย โดยขนาดหลอดเลือดที่เกิดรอยโรคเป็นขนาดกลาง (medium-vessel vasculopathy/vasculitis) ดังนั้นจึงควรสืบค้นภาวะ hypercoagulable state ได้แก่ antiphospholipid antibodies, factor V Leiden mutation, protein C and protein S deficiency เป็นต้น จากรายงานผู้ป่วย 42 รายโดย Hairston และคณะ พบ lupus anticoagulant ร้อยละ 17.9 anticardiolipin Ab ร้อยละ 28.6 protein C deficiency ร้อยละ 13.3 factor V Leiden mutation (heterozygous) ร้อยละ 22.2 และ สืบค้นหาโรคร่วมกับภาวะดังกล่าว เช่น ที่พบร่วมกับ antiphospholipid syndrome คือ systemic lupus erythematosus

* พ.บ. อาจารย์ สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

อาการและอาการแสดง

มักมาด้วยผื่นเป็นลักษณะร่างแห (reticular pattern) และ แผลเรื้อรังที่บริเวณดังกล่าว เป็นๆ หายๆ มีอาการปวด แผลมักเกิดจำนวนมาก ขนาด 3 - 6 มิลลิเมตร อาจรวมกันเป็นแผลใหญ่ มักเป็นที่ขาทั้ง 2 ข้าง แต่ขาไม่ค่อยมีอาการบวมกดบวม ยกเว้นรอบแผลอาจบวมแดงเล็กน้อย อาการใช้น้ำหนักลดพบน้อย บกเว้นมีการติดเชื้อซ้ำซ้อน หรือเกิดจากโรคที่พบร่วม เช่น systemic lupus erythematosus เป็นต้น ผื่นในระยะแรกมักพบเป็นกลุ่มเฉพาะที่โดยเห็นแดงเป็นร่างแห และ อาจมีตำแหน่งเลือดออกที่พื้นผิวเป็นหย่อม หากไม่รักษาจะกลายเป็นแผลตื้นๆ ขอบไม่เรียบ บางตำแหน่งที่หายจะเกิดเป็นพังผืดและมีการฝ่อลงของผิวหนังบริเวณดังกล่าว (atrophy blanche)

การแยกโรค

โรคสำคัญที่ต้องแยก ได้แก่ venous insufficiency with stasis dermatitis ซึ่งมักมีขาบวม 2 ข้างอย่างชัดเจน และไม่มีอาการปวด ส่วนโรคอื่นได้แก่ polyarteritis nodosa ซึ่งเป็น medium vessel vasculitis มักพบในเพศชาย วัยกลางคนขึ้นไป และมี systemic symptoms อื่น เช่น ไข้ น้ำหนักลด ได้บ่อย ซึ่งบางครั้งแยกจากกันได้ยาก การตัดชิ้นเนื้อ หรือ การตรวจ angiogram จะมีลักษณะจำเพาะที่แยกจาก livedoid vasculopathy ได้ โดยพบ necrotizing intimal layer of blood vessel และ multiple aneurismal dilatation ที่ bifurcation ของ blood vessels

การสืบค้น

พยาธิสภาพจากการตัดชิ้นเนื้อ ไม่มีลักษณะจำเพาะในการวินิจฉัย จะพบลักษณะ segmental hyalinizing vascular involvement of thickened dermal blood vessels, endothelial proliferation และ intra-luminal thrombosis โดยไม่มี nuclear dust ซึ่งทำให้แยกจาก leukocytoclastic vasculitis (LCV) ได้ ส่วนการสืบค้นทางหลอดเลือดในกรณีสงสัยหรือไม่แน่ใจเรื่องหลอดเลือดอุดตัน หรือ เพื่อแยกโรค polyarteritis nodosa อาจพิจารณา angiogram หรือ Doppler ultrasound เป็นต้น และการตรวจหาโรคร่วมอื่น เช่น systemic lupus erythematosus โดยตรวจ ANA, Anti-DNA, Anti-Sm เป็นต้น, การตรวจ antiphospholipid panel, การตรวจหา cryoglobulin ใน cryoglobulinemia และการตรวจ gene ในภาวะ mutation ที่ทำให้หลอดเลือดอุดตัน เช่น prothrombin gene mutation, methylenetetrahydrofolate reductase mutation หรือ การตรวจหาระดับ homocysteine เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นกับประวัติและตรวจร่างกายว่าสงสัยภาวะใด

การรักษา

หลักการรักษา ได้แก่ การรักษา lesion และ รักษาโรคหรือภาวะที่พบร่วม รวมทั้งงวด หรือ หลีกเลี้ยงสาเหตุอื่นที่อาจทำให้หลอดเลือดผิดปกติมากขึ้น เช่น การหยุดสูบบุหรี่ เป็นต้น สำหรับการรักษา livedoid vasculopathy โดยทั่วไปรักษาค่อนข้างยาก เนื่องจาก pathogenesis เชื่อว่าเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดเป็นหลัก ดังนั้น มักใช้ยา aspirin และ dipyridamole เป็นหลัก (first line) โดยมีหลักฐานการศึกษาในระดับ B ร่วมกับการดูแลรักษาแผล หากไม่ได้ผล พิจารณา 2nd line drug

เป็น pentoxifylline (C), tissue plasminogen activator (C) และ heparin (E) หรือ wafarin (E) ส่วนยา/การรักษาอื่นที่จัดเป็น 3rd line ได้แก่ Danazol (C), Intravenous immunoglobulin (C), Psoralen-UVA (PUVA) (C), Sulfasalazine (C), Prostanoids (C), Nifedipine (E) และ Hyperbaric oxygen (C)

Drug/Rx	หลักฐานทางคลินิก
First-line	
Wound care	
Smoking cessation	
Low-dose Aspirin	B
Dipyridamole	B
Second-line	
Wafarin, heparin or low molecular weight heparin	E
Pentoxifylline	C
Tissue plasminogen activator infusion	C
Third-line	
Anabolic steroids (danazol or stanozolol)	C
Hyperbaric oxygen	C
Intravenous immunoglobulin	C
Others : Sulfasalazine, Prostanoids, Nifedipine,	C - E
Hydroxychloroquine (in antiphospholipid syndrome)	

เอกสารอ้างอิง

- Hairston BR, Davis MD, Pittelkow MR, Ahmed I. Livedoid vasculopathy: further evidence for procoagulant pathogenesis. *Arch Dermatol* 2006;142:1413-8.
- Jorizzo JL. Livedoid vasculopathy: what is it?. *Arch Dermatol* 1998;134:491-3.
- Feldaker M, Hines EA Jr, Kierland RR. Livedo reticularis with summer ulcerations. *AMA Arch Derm* 1955;72:31-42.
- Callen JP. Livedoid vasculopathy. *Arch Dermatol* 2006;142:1481-2.
- Khenifer S, Thomas L, Balme B, Dalle S. Livedoid vasculopathy: thrombotic or inflammatory disease? *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:693-8.
- Criado PR, Rivitti EA, Sotto MN, de Carvalho JF. Livedoid vasculopathy as a coagulation disorder. *Autoimmun Rev*. 2011;10:353-60.
- Taliaferro SJ, Davis EC, Callender VD. Collagen Vascular Diseases : Livedoid vasculopathy. In: Taylor SC, Gathers RC, Callender VD, Rodriguez DA, Badreshia-Bansal S, eds. *China, Saunders. Treatments for Skin of Color*, 1st ed. 2011:44-6.

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2553-2555

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	นายกสมาคมฯ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี	ผู้ช่วยอุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายแพทย์
นายแพทย์สูงชัย อังธารักษ์	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายประชาชนและสารสนเทศ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำเนยพงษ์	เลขาธิการ
นายแพทย์พุทธธีรต์ ลิวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงมณาริปี โอศิริ	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
 ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ตีสมาโชค
 รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
 นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์
 นายแพทย์อุดม วิศิษฏสุนทร
 พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำเนย
 รองศาสตราจารย์นายแพทย์ฐิตเวทย์ ตุมราควิน
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
 ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทร์วิทยานุชิต
 นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนางศ์
 ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

คณะอนุกรรมการวิจัย

นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
 แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
 แพทย์หญิงสุชีลา จันทร์วิทยานุชิต
 นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนางศ์
 แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี
 นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
 แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
 แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำเนยพงษ์
 แพทย์หญิงมณาริปี โอศิริ
 นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
 แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์
 แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์
 นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน
 แพทย์หญิงกาญจนา จันทร์สูง

คณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ	นายแพทย์อุทิศ ตีสมาโชค	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ	นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนางศ์	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำเนย	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	อนุกรรมการ	นายแพทย์ฐิตเวทย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อนุกรรมการ	นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงมณาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ		
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สูงชัย อังธารักษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ		
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำเนยพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ		