

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

### คณะกรรมการ

นายแพทย์พงษ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน

### 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 ชิตีพริ้นท์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

## | สารบัญ |

การใช้ภูมิโกลบูลินทางหลอดเลือดดำในกลุ่มโรครูมาติก (Intravenous Immunoglobulin in Rheumatic Diseases)	117
บทบาทของโปรแคลซิโตนินในโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (Procalcitonin in Systemic Autoimmune Diseases)	133

---

## การใช้ภูมิโกลบูลินทางหลอดเลือดดำในกลุ่มโรคภูมิต้านทานผิดปกติ (Intravenous Immunoglobulin in Rheumatic Diseases)

โชคชัย ธนาเดชสุนทร \*

ปารวี ชีวะอิสระกุล \*\*

ปัจจุบันมีการใช้ภูมิโกลบูลิน (intravenous immunoglobulin, IVIg) ทางหลอดเลือดดำในการรักษาโรคต่างๆ ได้แก่โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immune deficiency) ทั้งชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิ รวมถึงโรคที่มีความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันในกลุ่มโรคแพ้ภูมิตัวเองทั้ง autoimmune และ autoinflammatory disorders<sup>(1)</sup>

ในปี ค.ศ. 1946 นายแพทย์ Edwin Cohn แห่งมหาวิทยาลัย Harvard คิดค้นการแยกส่วนของโปรตีนจากพลาสมาด้วยวิธีการตกตะกอนด้วยแอลกอฮอล์เย็นเพื่อสกัดแยกโปรตีนไข่ขาวและโปรตีนชนิดอื่นๆ จากพลาสมาของผู้บริจาค เพื่อนำมาใช้ในการรักษาทหารที่มีภาวะ shock ในสมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 ปัจจุบันวิธีการของ Cohn ยังถือว่าเป็นวิธีพื้นฐานที่ใช้ในการทำการแยกส่วนของโปรตีนในพลาสมา<sup>(2)</sup>

ปี ค.ศ. 1952 มีรายงานการใช้ IVIg ที่แยกได้จากพลาสมาในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดปฐมภูมิในรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อโดยนายแพทย์ Bruton<sup>(3)</sup> อย่างไรก็ตามการฉีดเข้ากล้ามเนื้อทำให้ผู้ป่วยเจ็บปวด ยาดูดซึมได้ช้าและไม่สามารถรักษาระดับภูมิโกลบูลินในเลือดให้มีค่าคงที่มากกว่า 2 กรัม/ลิตร จึงได้มีการพัฒนาการให้สารนี้ทางหลอดเลือดดำในปี ค.ศ. 1960 แต่ก็ยังประสบปัญหาเรื่องการทำให้ไตสารภูมิโกลบูลินที่บริสุทธิ์ ทำให้ผู้ป่วยบางรายเกิดปฏิกิริยาแพ้สารที่ได้รับทางหลอดเลือดชนิด anaphylaxis ซึ่งเป็นผลจากสารปนเปื้อนจำพวก vasoactive peptide ต่อมาจึงมีการพัฒนาวิธีการทำให้สารภูมิโกลบูลินบริสุทธิ์มากขึ้นเพื่อลดผลข้างเคียงดังกล่าว<sup>(4)</sup>

### การผลิตสารภูมิโกลบูลิน

เตรียมมาจากการแยกส่วนประกอบโปรตีนจากพลาสมาที่ได้รับจากผู้บริจาคที่มีสุขภาพแข็งแรง ประมาณ 1,000-10,000 คน ขึ้นกับบริษัทที่ทำการผลิต เพื่อให้ได้สารภูมิโกลบูลินที่มี

\* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาภูมิแพ้ ภูมิโกลบูลิน และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

\*\* พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ ภูมิโกลบูลิน และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ความบริสุทธิ์และมีประสิทธิภาพที่สุดองค์การอนามัยโลกจึงได้มีการกำหนดเกณฑ์ในการผลิตสารอิมมูโนโกลบูลินที่ให้ทางหลอดเลือดดำในปี ค.ศ. 1982<sup>(5)</sup> กล่าวคือ

1. อิมมูโนโกลบูลินได้รับการเตรียมจากพลาสมาของผู้บริจาคที่มีสุขภาพแข็งแรงอย่างน้อย 1,000 คน

2. อิมมูโนโกลบูลินนั้นต้องประกอบไปด้วย subclass G (IgG) ทั้งโมเลกุลที่ยังสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างน้อยร้อยละ 90 และมีอัตราส่วนของ subclasses อื่นๆใกล้เคียงกับพลาสมาในเลือด

3. IgG ที่ได้ยังคงคุณสมบัติทางชีววิทยาตามธรรมชาติ เช่น complement fixation เป็นต้น

4. อิมมูโนโกลบูลินต้องปราศจากสิ่งปนเปื้อน เช่น prekallikrein activator kinins, plasma protease รวมไปถึงสารกันบูด

5. อิมมูโนโกลบูลินต้องปราศจากเชื้อโรค โดยการตรวจคัดกรองไวรัสตับอักเสบบีและซี (hepatitis B surface antigen / anti-hepatitis C virus antibody) ไวรัสเอชไอวี (HIV-p24 antigen, antibodies to HIV-1 and HIV-2) และซีฟิลิส (FTA-ABS, TPHA)

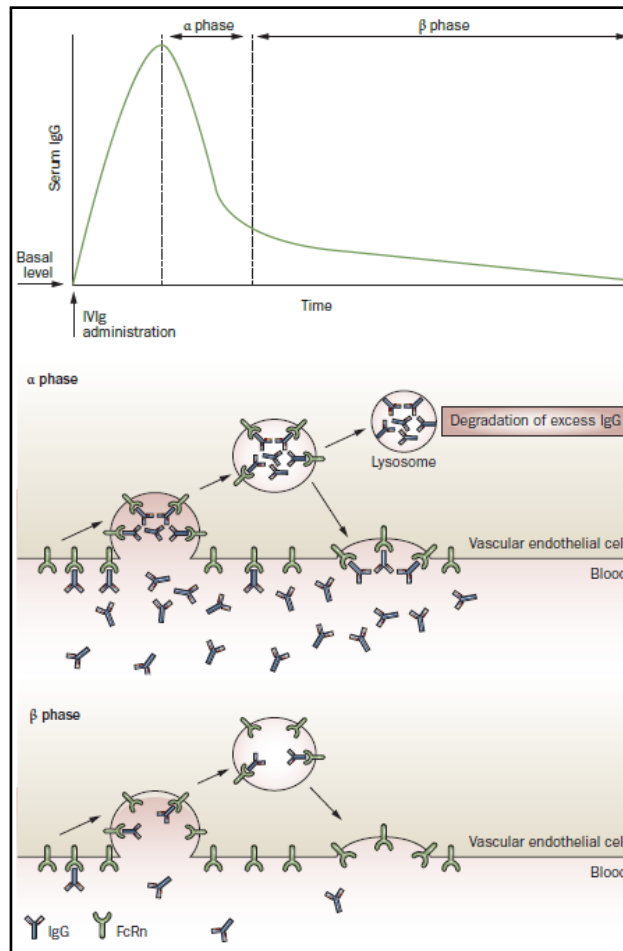
ปัจจุบันการผลิตสารอิมมูโนโกลบูลินเพื่อให้ทางหลอดเลือดดำมีความก้าวหน้าไปมากจึงมีการกำหนดเกณฑ์ควบคุมคุณภาพดังแสดงในตารางที่ 1<sup>(6)</sup>

ตารางที่ 1 แสดง Current quality control measures for therapeutic IVIg

Characteristics	Quality control measure	Specification
<b>Physical properties</b>	Appearance	Clear, no particles
	pH	4-6, as specified by the manufacturer
	Osmolarity	≥ 240 mosmol/kg
	Excipients	Should be mentioned in the product label
<b>Chemical properties</b>	Total protein concentration	≥ 30 g/l
	γ-globulin content	≥ 95%
	Immune aggregates	≤ 3%
	Human origin identity test	Positive
<b>Viral inactivation component</b>	Tri- <i>n</i> -butyl phosphate	Permissible level 10 µg/ml
	Polysorbate-80	Permissible level 100 µg/ml
<b>Protein contaminants</b>	Anti-A and anti-B	Negative at HA titer of 1:64
	Prekallikrein activator	≤ 3.5 IU/ml (3% protein preparation)
	Total hemolytic complement levels	≤ 1 CH <sub>50</sub> per mg of IgG
<b>Viral marker test</b>	HBsAg, HIV p24 antigen, anti-HIV-1 antibodies, anti-HIV-2 antibodies and anti-HCV antibodies	All negative
<b>Safety tests</b>	Bacterial sterility test	Sterile
	Endotoxin assay	< 0.5 IU/ml (5% protein preparation)

## เภสัชจลนศาสตร์

พบว่าอัตราการทำลายสารภูมิโกลบูลินขึ้นกับปริมาณ<sup>7</sup> โดยหลังจากผู้ป่วยได้รับ IVIg ทางหลอดเลือดดำ ระดับ IgG ในเลือดจะเพิ่มอย่างรวดเร็ว และจะลดระดับลงอย่างรวดเร็วภายในช่วง 1-4 วันแรก หลังจากนั้นระดับ IgG จะค่อย ๆ ลดลงอย่างช้า ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยการลดระดับของ IgG อย่างรวดเร็วช่วงแรก ( $\alpha$  phase) เกิดจากการจับตัวของสาร IgG บนตัวรับบนเซลล์เยื่อหลอดเลือดชนิด Fc receptor (FcRn) ซึ่ง IgG บางส่วนจะถูกปล่อยกลับเข้าสู่กระแสเลือดและบางส่วนจะเข้าสู่กระบวนการย่อยสลายภายในเซลล์โดยเอนไซม์ต่อไป ร่วมกับมีการกระจายของ IgG บางส่วนออกนอกหลอดเลือด ในขณะที่การลดระดับอย่างช้า ๆ ในช่วงหลัง ( $\beta$  phase) เกิดจากกระบวนการย่อยสลายเพียงอย่างเดียว<sup>(8,9)</sup> โดยพบว่าค่าระยะเวลาครึ่งชีวิตของ IgG มีค่าประมาณ 2-3 สัปดาห์ขึ้นอยู่กับปริมาณ FcRn บนผิวเซลล์<sup>(10,11)</sup>

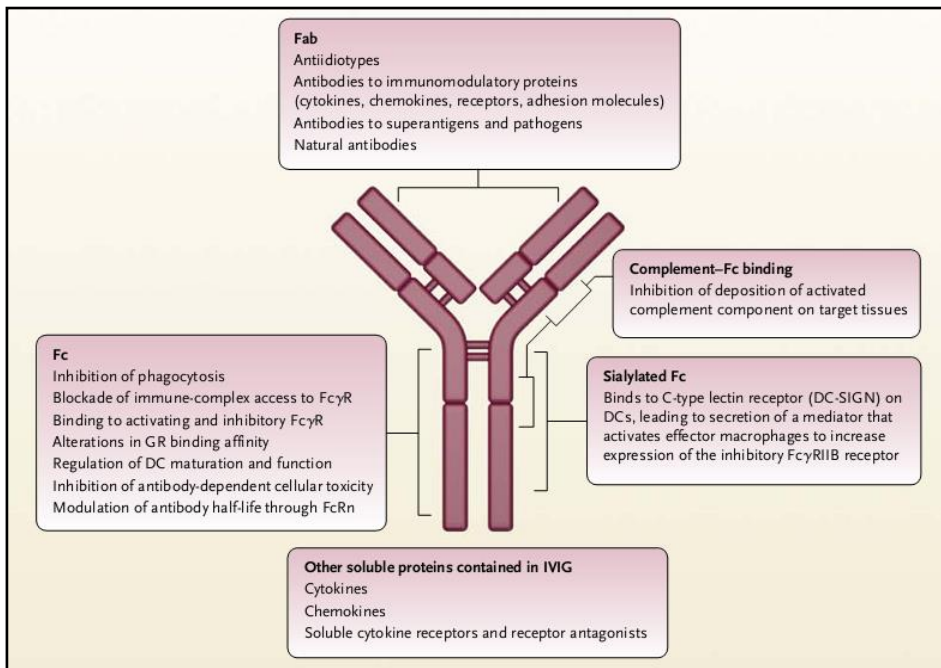


รูปที่ 1 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของ IVIg (คัดลอกจาก Bayry, J Nat Rev Rheumatol. 2011 Jun;7(6):349-59)<sup>(12)</sup>

## กลไกออกฤทธิ์ของสารอิมมูโนโกลบูลิน

กลไกการออกฤทธิ์ของสารอิมมูโนโกลบูลินมีความหลากหลาย โดยมีผลลดขบวนการอักเสบจนถึงการปรับภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีความเกี่ยวเนื่องทั้งภูมิคุ้มกันชนิด innate และ adaptive โดยสามารถแยกแยะได้ดังนี้<sup>(13)</sup> (รูปที่ 2)

1. ออกฤทธิ์ผ่านการจับตัวกับอิมมูโนโกลบูลินส่วน F(ab')<sub>2</sub>
2. ออกฤทธิ์ผ่านการจับตัวกับอิมมูโนโกลบูลินส่วน Fc กับตัวรับบนผิวเซลล์ (FcRn)
3. ออกฤทธิ์ผ่านการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ บริเวณอิมมูโนโกลบูลินส่วนรอยต่อ F(ab')<sub>2</sub>- Fc
4. ออกฤทธิ์ผ่านสารลดการอักเสบอื่น ๆ ที่ปนมากับ IgG ใน IVIG



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของสารอิมมูโนโกลบูลิน (คัดลอกจาก Erwin W. Gelfand. N Engl J Med 2012;367:2015-25)<sup>(13)</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์ผ่านอิมมูโนโกลบูลินส่วน F(ab')<sub>2</sub>

การจับตัวกับอิมมูโนโกลบูลินส่วน F(ab')<sub>2</sub> อาจมีความจำเพาะต่อสารกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (antigen-specific) หรือไม่จำเพาะ (antigen-independent) ก็ได้<sup>(14)</sup>

1. **Antigen-specific** เกิดขึ้นโดยการจับกันระหว่างอิมมูโนโกลบูลินส่วน F(ab')<sub>2</sub> และสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิดจำเพาะ เนื่องจาก IVIG ถูกเตรียมมาจากพลาสมาของผู้บริจาคหลายพันคน จึง

ทำให้ IgG ที่ได้มามีความจำเพาะต่อสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันมากกว่า 100 ล้านชนิด โดยผลที่เกิดขึ้นผ่านกลไกนี้ได้แก่

- 1.1 ยับยั้งการทำงานของสารไซโตคายน์ที่มีความจำเพาะ
- 1.2 ยับยั้งการทำงานของอิมมูโนโกลบูลินที่เป็น autoantibodies โดยจับกับส่วน variable บน F(ab')<sub>2</sub> ที่มีความจำเพาะ(anti-idiotypic antibodies)<sup>(15)</sup>
- 1.3 ยับยั้งสารกระตุ้น T lymphocyte ชนิด superantigens
- 1.4 ยับยั้งการทำงานของเซลล์อักเสบชนิดต่าง ๆ ผ่านโมเลกุลบนผิวเซลล์ได้แก่ CD95 (FAS)/CD95 ligand (FASL)<sup>(16)</sup>, sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 9 (SIGLEC9), SIGLEC8<sup>(17,18)</sup>, T cell-expressed antigens<sup>(19)</sup>, B cell-activating factor (BAFF), A proliferation-inducing ligand (APRIL)<sup>(20)</sup>, blood group antigen<sup>(21)</sup> รวมถึง adhesion molecules<sup>(22)</sup>

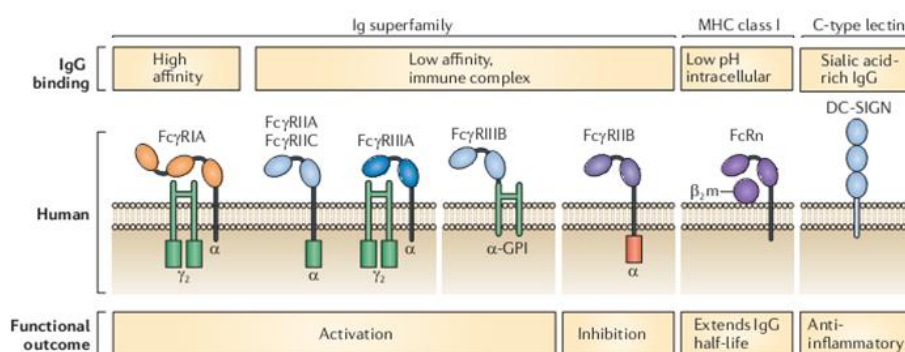
**2. Antigen-independent** โดยอาศัยการทำลายเซลล์อักเสบผ่านการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิด T lymphocytes โดย IgG (antibody-dependent cytotoxicity, ADCC)

#### กลไกการออกฤทธิ์ผ่านอิมมูโนโกลบูลินส่วน Fc

1. IgG ส่วน Fc จะไปแย่ง autoantibodies ในการจับกับ FcRn ทำให้เกิดการอิ่มตัวของ FcRn ทำให้ autoantibodies ที่ไม่ได้จับกับ FcRn ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็ว<sup>(23)</sup>

#### 2. ยับยั้งการกระตุ้น Fcγ receptors (FcγR)

โดย FcγR มีบทบาทในการกระตุ้นขบวนการอักเสบและส่วนใหญ่ประกอบด้วย FcγRIIA/B/C ซึ่งมีแรงจับกับ IgG โมเลกุลเดี่ยวต่ำ (low affinity)<sup>(24)</sup> ดังรูปที่ 3 และพบว่า low affinity FcγR เหล่านี้สามารถถูกกระตุ้นโดยการจับกับ IgG โมเลกุลเชิงซ้อน (immune complex)<sup>(25)</sup> โดยพบว่า autoantibody-antigen complex มักเป็นโมเลกุลเชิงเดี่ยว ในขณะที่ส่วนประกอบของ IVIg มี IgG โมเลกุลเดี่ยวมากกว่าร้อยละ 95 จึงสามารถจับกลุ่มกันกลายเป็น IgG โมเลกุลเชิงซ้อน และแย่ง autoantibody-antigen complex เพื่อจับกับ FcγR มีผลในการยับยั้ง inflammatory cells<sup>(26,27)</sup>



รูปที่ 3 แสดง Human Fcγ receptors ประกอบไปด้วย activating receptors หลายชนิดและ inhibitory receptor 1 ชนิด (คัดลอกจาก Schwab I. Nat Rev Immunol. 2013;13:176-89)<sup>(28)</sup>

### 3. กระตุ้น FcγRIIB ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการ anti-inflammation<sup>(24)</sup>

โดยพบว่าหนูทดลองที่เป็น immune mediated thrombocytopenia และขาด FcγRIIB ไม่มีการตอบสนองต่อการให้ IVIg และเชื่อว่าการได้รับ IVIg ทำให้มี FcγRIIB บนผิวเซลล์เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะบน effector macrophages ทำให้ช่วยลดการสร้างสารอักเสบ<sup>(29)</sup>

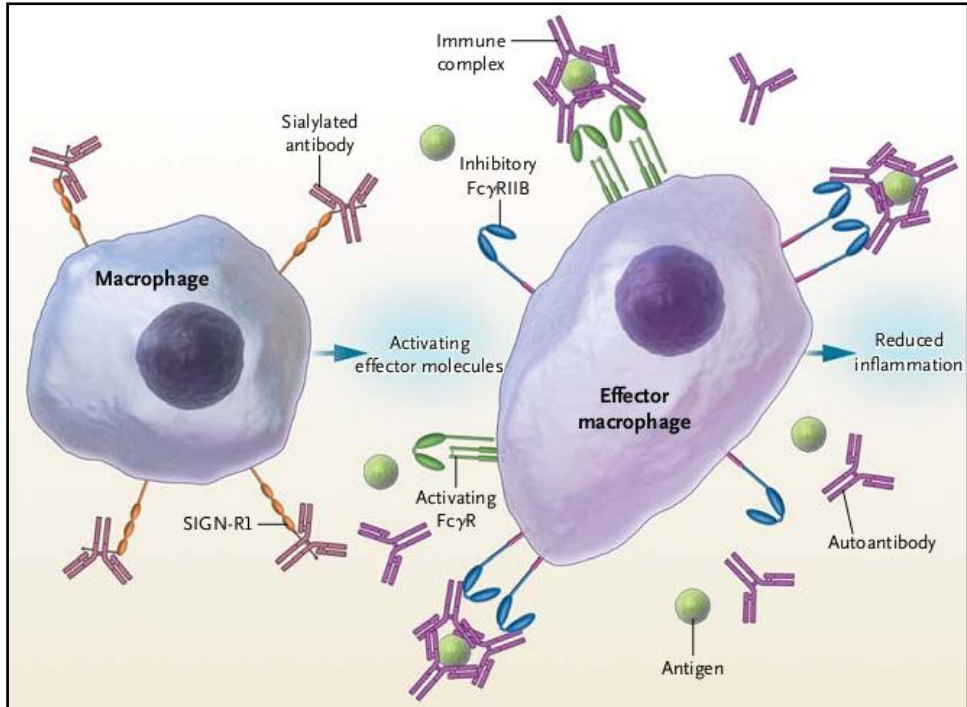
### 4. เพิ่มความสามารถในการจับตัวกันระหว่าง glucocorticoid และ glucocorticoid receptor

โดย glucocorticoids มีบทบาทในกระบวนการต้านการอักเสบ โดยการกระตุ้นผ่าน glucocorticoid receptor ที่ผิวเซลล์และภายในเซลล์ ซึ่งในลำดับต่อมาจะกระตุ้น gene expression และสร้างสารโปรตีนที่ออกฤทธิ์ลดการอักเสบ<sup>30</sup> โดย isoform ของ glucocorticoid receptor ส่วนใหญ่เป็น alpha isoform (GRα) เมื่อมีการจับกันระหว่าง glucocorticoid กับ GRα isoform จะเกิดการกระตุ้นกระบวนการข้างต้น ในทางกลับกันหากเป็นจับกันระหว่าง glucocorticoid กับ GRβ isoform จะยับยั้งกระบวนการข้างต้น พบว่าผู้ป่วยโรคแพ้ภูมิตัวเองแต่ละรายมีการตอบสนองต่อ glucocorticoid แตกต่างกัน และยังแปรผันไปตามระยะของโรค ในระยะที่โรคกำเริบจะมีการเพิ่มขึ้นของ GRβ isoform ทำให้ความสามารถในการจับ glucocorticoid receptor ลดลง<sup>(31,32)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าเกิดภาวะดื้อต่อ glucocorticoid เมื่อมีการเพิ่มขึ้นของไซโตคายน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบ<sup>(33)</sup> มีการศึกษาพบว่า การให้ IVIg ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะดื้อต่อ glucocorticoid ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ดีขึ้น โดยมีการจับตัวกันระหว่าง glucocorticoid และ glucocorticoid receptor เพิ่มขึ้นและอาการหืดดีขึ้นหลังผู้ป่วยได้รับ IVIg เป็นเวลา 3-6 เดือน<sup>(34)</sup>

### 5. การยับยั้งการอักเสบผ่านกระบวนการ IgG glycosylation

โดย IgG glycosylation คือ กระบวนการเติมหมู่น้ำตาลในสายโพลีเปปไทด์บนอิมมูโนโกลบูลินซึ่งพบทั้งในสัตว์ทดลองรวมถึงผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ผู้ป่วยโรคเส้นเลือดอักเสบ<sup>(35-37)</sup> โดยพบว่า IgG glycosylation ในรูปแบบที่ต่างกันมีผลต่อกระบวนการควบคุมการอักเสบแตกต่างกัน<sup>(38)</sup> โดยเฉพาะกระบวนการ sialylation ซึ่งเมื่อมีการดึงเอา terminal sialic acid residues ออกจาก IgG ด้วยเอนไซม์ neuraminidase ทำให้มีผลต้านกระบวนการยับยั้งการอักเสบ และเมื่อมีการเติม terminal sialic acid residue ลงไปใน IgG (sialylated IgG) มีผลกระตุ้นกระบวนการยับยั้งการอักเสบเพิ่มขึ้นถึง 10 เท่า<sup>(39)</sup> และผลต้านการอักเสบจะเกิดขึ้นเมื่อเติม terminal sialic acid บริเวณ IgG-Fc เท่านั้น<sup>(40,41)</sup> โดยพบว่าผลการยับยั้งการอักเสบเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ FcγRIIB ทำให้ลดการกระตุ้นเซลล์อักเสบโดย autoantibodies อย่างไรก็ตามพบว่า กลไกยับยั้งการอักเสบโดย sialylated IgG จำเป็นต้องมีการจับกับ C-type lectin receptor ชนิด specific intercellular adhesion molecule 3 [ICAM-3]-grabbing nonintegrin-related 1 (SIGNR1) ซึ่งเป็นโมเลกุลบนผิวเซลล์ macrophage ที่เลือกจับกับโมเลกุลกลุ่มคาร์โบไฮเดรตเท่านั้น<sup>(42)</sup> ซึ่งโมเลกุลนี้จะแสดงบนผิวเซลล์มากขึ้นเมื่อมีการอักเสบเช่นกันดังแสดงในรูปที่ 4





**รูปที่ 4** แสดงกลไกต้านการอักเสบโดย Sialylated IgG แสดงให้เห็น sialylated Fc IgG จับกับ SIGNR1 บน macrophage กระตุ้นให้เกิดการหลั่ง soluble mediator ทำให้ effector macrophage มีการแสดง FcγRIIB receptor บนผิวเซลล์เพิ่มขึ้นซึ่งทำให้เกิดการจับกับ autoantibody-antigen complex มากขึ้น (คัดลอกจาก Erwin W. Gelfand. N Engl J Med 2012;367:2015-25)<sup>(13)</sup>

#### 6. ยับยั้งการอักเสบผ่านการควบคุม dendritic cells

พบว่าการใช้ IVIg ทำให้เกิดการแย่งจับกับ autoantibody-antigen complex และ Fcγ receptor บน dendritic cell ทำให้ลดการสร้าง interferon alpha (IFN-α)<sup>(43)</sup> ร่วมกับการที่ sialylated Fc IgG จับกับ SIGNR1 บน macrophage ดังที่กล่าวมาแล้ว<sup>(44)</sup> ทำให้สามารถลดกระบวนการอักเสบลงได้

#### กลไกการออกฤทธิ์ผ่านทาง complement binding site

พบว่าส่วนรอยต่อ F(ab')<sub>2</sub> - Fc บนโมเลกุล IgG มีความสามารถในการจับกับ activated complement components คือ C3a และ C5a (anaphylatoxin) ทำให้ลดการกระตุ้น complement บนผิวเซลล์ เป็นการลดการทำลายเซลล์ โดยพบว่าการศึกษา human C5a สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการอักเสบ และให้การรักษาด้วย IVIG ช่วยลดการอักเสบในหนูทดลอง<sup>(45,46)</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์ผ่านทางสารอื่น ๆ

ในการเตรียม IVIg นั้นนอกจากจะพบอิมมูโนโกลบูลินซึ่งเป็นส่วนประกอบหลัก ยังตรวจพบสารอื่น ๆ ที่มีคุณสมบัติลดการอักเสบ ได้แก่ inhibitory cytokines, soluble cytokine inhibitors, soluble CD4 และ major histocompatibility complex (MHC) class II<sup>(47)</sup> นอกจากนี้ใน IVIg ยังมีการใส่หมู่น้ำตาลเพื่อให้ IVIg มีความเสถียรมากขึ้น พบว่าน้ำตาลชนิดมอลโทสและซูโครสที่เข้มข้นพอเหมาะสามารถยับยั้งการจับกันระหว่าง T cell กับ extracellular matrix ได้โดยการไปยับยั้ง phytohaemagglutini (PHA) และ phorbolmyristate acetate (PMA)<sup>(48)</sup> และมีการตรวจพบ antibody ต่อ Arg-Gly-Asp (RGD) motif ซึ่งมีส่วนทำหน้าที่ในการจับกันของ extracellular matrix proteins และ b1, b3, b5 integrins<sup>(49)</sup>

### การใช้อิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำในกลุ่มโรครูมาติก

ปัจจุบันมีการใช้ IVIg มากขึ้นในกลุ่มโรครูมาติกและมักเป็นการใช้โดยไม่มีข้อบ่งชี้อย่างเป็นทางการทำให้มีสมาคมต่าง ๆ ทั่วโลก มีการกำหนดข้อบ่งชี้ในการใช้ IVIg โดยอ้างอิงจากหลักฐานทางการแพทย์ เช่น สมาคม American Academy of Allergy, Asthma and Immunology ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นสมาคมแรกที่กำหนดข้อบ่งชี้ในการใช้ IVIg โดยอาศัยหลักฐานทางการแพทย์ในกลุ่มโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โรคเอสแอลอี กลุ่มอาการต้านฟอสโฟลิพิด และโรคเส้นเลือดอักเสบอย่างเรื้อรังที่ยังไม่มีแนวทางชัดเจนสำหรับการใช้ IVIG ในการรักษาโรคกลุ่มนี้<sup>(50)</sup> สำหรับประเทศอังกฤษได้มีการกำหนดแนวทางการใช้ IVIg โดย National Demand Management Programme (NMDP) ในปี พ.ศ. 2551 (ปรับปรุง พ.ศ. 2554) และได้ลำดับความสำคัญในแต่ละโรคโดยอาศัยหลักฐานทางการแพทย์<sup>(51)</sup>

ในบทความนี้จะกล่าวถึงการใช้อิมมูโนโกลบูลินในกลุ่มโรครูมาติกสำหรับผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีเท่านั้น

#### **Idiopathic inflammatory myopathies**

โรคกลุ่มนี้ประกอบด้วย dermatomyositis, polymyositis, juvenile myositis และ inclusion body myositis พบว่าการรักษาด้วย IVIg เป็นทางเลือกรอง หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์และยาปรับภูมิคุ้มกันอื่น ๆ เช่น methotrexate, azathioprine, hydroxychloroquine เป็นต้น<sup>(52)</sup> โดยแต่ละโรคจะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIg แตกต่างกันดังนี้

#### **1. Dermatomyositis / polymyositis (DM/PM)**

การศึกษาแบบสุ่มสองด้านและมีกลุ่มควบคุม โดย Dalakas และคณะ<sup>(53)</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย DM ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐาน 15 รายในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยการให้ IVIg ขนาด 2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. ทุกเดือน ต่อเนื่อง 3 เดือน พบว่า IVIg มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต่อมา Miyasaka และคณะ<sup>(54)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย PM 16 ราย และ DM 10 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในประเทศญี่ปุ่นพบว่าการให้ IVIg ไม่ได้มีประสิทธิภาพในการรักษาแตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีการสลับ

วิธีการรักษาระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ซึ่งอาจเร็วเกินไปที่จะประเมินประสิทธิภาพของ IVIg

## 2. Inclusion body myositis (IBM)

การศึกษาแบบสุ่มสองด้านและมีกลุ่มควบคุม โดย Dalakas และคณะ<sup>(55)</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย IBM 19 รายในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยการให้ IVIg ขนาด 2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. ทุกเดือน เป็นระยะเวลา 3 เดือนพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg บางรายเท่านั้นที่มีกำลังกล้ามเนื้อดีขึ้นเล็กน้อย ทำให้ยังไม่เห็นประโยชน์ของ IVIg ต่อมา Walter และคณะ<sup>(56)</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย IBM จำนวน 22 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยการให้ IVIg ขนาด 2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. ทุกเดือน เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่าการให้ IVIg ไม่ได้มีประสิทธิภาพในการรักษาแตกต่างจากยาหลอก

ปัจจุบันมีการกำหนดแนวทางการรักษากลุ่มโรค DM/PM โดย European Dermatology Forum (EDF)<sup>(57)</sup> และ European Federation of Neurological Societies (EFNS)<sup>(58)</sup> ซึ่งแนะนำให้ใช้ IVIg ในการรักษากลุ่มโรค DM/PM เป็นทางเลือกรอง หากไม่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน หรือกรณีที่ไม่สามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ได้ ยกเว้นกรณีโรคมีความรุนแรงมากที่แนะนำให้ใช้ IVIG เป็นทางเลือกแรก อย่างไรก็ตามสมาคม EFNS ไม่แนะนำให้ใช้ IVIG ในการรักษาโรค IBM แต่สมาคม EDF ยอมรับการใช้ IVIG ในการรักษาโรค IBM โดยขนาด IVIg ที่แนะนำให้ใช้ คือ 2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. แบ่งให้ในเวลา 3-5 วัน ติดต่อกันทุกเดือนเป็นระยะเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือนแต่หากอาการยังไม่ดีขึ้นให้หยุดการรักษาด้วย IVIG<sup>(57)</sup>

## Systemic lupus erythematosus (SLE)

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดย Boletis และคณะ<sup>(59)</sup> ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย SLE ที่มีภาวะไตอักเสบจำนวน 14 รายในประเทศกรีซ โดยการให้ IVIg เดือนละครั้งเปรียบเทียบกับ การให้ยา cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ เพื่อควบคุมโรคในระยะโรคสงบเป็นระยะเวลา 18 เดือน พบว่าการให้ IVIg มีประสิทธิภาพดีเทียบเท่ากับ cyclophosphamide และสามารถใช้ในการรักษาทางเลือกในระยะโรคสงบได้ ต่อมา Perricone และคณะ<sup>(60)</sup> ทำการศึกษาการให้ IVIg ในผู้ป่วยหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรค SLE ที่มีประวัติแท้งซ้ำซาก 24 รายในประเทศอิตาลี โดยผู้ป่วย 12 รายได้รับ IVIg ขนาด 500 มก./น้ำหนักตัว 1 กก. ทุก 3 สัปดาห์ จนถึงอายุครรภ์ 33 สัปดาห์ และอีก 12 รายได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ พบว่าการให้ IVIg สามารถควบคุมโรค SLE และทำให้อัตราการแท้งลดลง

## Antiphospholipid syndrome (APS)

มีการศึกษาถึงการให้ IVIg ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น APS ทั้งชนิดปฐมภูมิ และทุติยภูมิ ร่วมกับ SLE ด้วยการให้ IVIg ขนาด 1 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. ติดต่อกัน 2 วันทุกเดือน เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย heparin ร่วมกับ low-dose aspirin ตั้งแต่เริ่มตั้งครรภ์จนถึงสิ้นสุดการตั้งครรภ์ พบว่าการรักษาด้วย heparin ร่วมกับ low-dose aspirin ลดอัตราการแท้งได้มากกว่า IVIG<sup>(61,62)</sup> นอกจากนั้นการศึกษาของ Tincani และคณะ แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย IVIG ไม่มีประโยชน์ใน

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบจากภาวะ APS<sup>(63)</sup> ปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ IVIg ในการรักษาเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนการตั้งครรภ์ใน APS<sup>(51)</sup> รวมทั้งการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบจากภาวะ APS

Bucciarelli และคณะ<sup>(64)</sup> ได้รวบรวมผู้ป่วย Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) ในประเทศสเปน 250 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดและสตีรอยด์ ร่วมกับการทำการฟอกพลาสมาและ/หรือได้รับ IVIg มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดและสตีรอยด์ (อัตราการรอดชีวิต ร้อยละ 75 และ ร้อยละ 20 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกพลาสมา อัตราการรอดชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg และไม่ได้รับ IVIg ไม่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ IVIg ในการรักษา CAPS ยกเว้นกรณีที่มีภาวะเกร็ดเลือดต่ำรุนแรงร่วมด้วย<sup>(1,64)</sup>

### ANCA-associated vasculitis (AAV)

โรคกลุ่มนี้ประกอบด้วย granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) และ eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) พบว่าการรักษาด้วย IVIg มักเป็นทางเลือกรอง และใช้รักษาในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน คือการให้ยา cyclophosphamide ร่วมกับสตีรอยด์ขนาดสูง

Jayne และคณะ<sup>(65)</sup> พบว่าการให้ IVIg ขนาดสูงในผู้ป่วย GPA ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มาตรฐาน 7 ราย ในประเทศอังกฤษ ทำให้ผู้ป่วยทุกรายอาการดีขึ้นหลังได้รับยาตั้งแต่ 2 วันถึง 3 สัปดาห์ ต่อมาจึงได้ทำการศึกษาแบบเปิด<sup>(66)</sup> ในผู้ป่วย GPA 26 ราย และพบว่าการรักษาด้วย IVIg ทำให้ผู้ป่วย 13 รายเข้าสู่ภาวะโรคสงบ และอีก 13 รายตอบสนองต่อการรักษา หลังได้รับการรักษา 8 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามเมื่อ Richer และคณะ<sup>(67)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วย AAV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน 15 ราย กลับพบว่าหลังได้รับ IVIg ขนาดสูง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีผู้ป่วยเพียง 6 รายที่ตอบสนองต่อการรักษา แต่ไม่มีผู้ป่วยที่เข้าสู่ภาวะโรคสงบเลย จึงทำให้เกิดการตั้งสมมติฐานว่า IVIg อาจจะมีผลต่อภาวะหลอดเลือดอักเสบแต่ไม่ได้มีผลต่อส่วนที่เป็นแกรนูโลมาในผู้ป่วย AAV

ต่อมา Jayne และคณะ<sup>(68)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วย AAV 34 ราย โดยให้การรักษาด้วย IVIg ขนาด 2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. ครั้งเดียวเทียบกับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg มีการตอบสนองต่อการรักษา โดยผู้ป่วย 14 รายมีภาวะหลอดเลือดอักเสบลดลงมากกว่าร้อยละ 50 แต่พบว่ามีอาการกำเริบของโรคหลังการติดตามนาน 3 เดือน อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบเปิดโดย Martinez และคณะ<sup>(69)</sup> ในผู้ป่วย GPA 19 ราย และ MPA 3 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มาตรฐาน พบว่าการให้ IVIg ขนาด 0.5 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. เป็นเวลา 4 วันทุกเดือน ต่อเนื่อง 6 เดือน ทำให้ผู้ป่วย 13 รายสามารถควบคุมโรคให้อยู่ในภาวะโรคสงบต่อเนื่องนาน 9 เดือน

Tsurikisawa และคณะ<sup>(70)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย EGPA ที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบร่วมด้วย 5 รายในประเทศญี่ปุ่นโดยการให้ IVIg ขนาดสูง พบว่าทำให้ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจุบันทาง British Society for Rheumatology (BSR) และ British health Professionals in Rheumatology (BHPR) จึงแนะนำให้ใช้ IVIg เป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน หรือใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้ และผู้ป่วยตั้งครรภ์<sup>(71)</sup>

### Systemic sclerosis

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เกี่ยวกับการรักษาด้วย IVIg ในโรคหนังแข็ง แต่มีการศึกษาขนาดเล็กแบบเปิดโดยการให้ IVIg ขนาด 2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. ติดต่อกัน 4-5 วัน<sup>(72,73)</sup> พบว่าสามารถลดอาการหนังแข็ง ลดอาการปวดข้อ และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีข้อกำหนดแนวทางการใช้ IVIg ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง<sup>(72-75)</sup>

### การบริหารยาอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำ

ขนาด IVIg ที่แนะนำให้ใช้ในโรครูมาติกมีที่มาจากการศึกษาโดย Imbach และคณะ<sup>(76)</sup> โดยใช้ IVIg 0.4 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก. ติดต่อกัน 5 วันในการรักษาโรค idiopathic thrombocytopenic purpura อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ได้กล่าวมาข้างต้น พบว่ามีการใช้ IVIg หลากหลายรูปแบบ ทั้งในแง่ของปริมาณและระยะเวลาในการให้ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาข้อมูลต่อไปโดยเฉพาะข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เพื่อศึกษาขนาด IVIg ที่เหมาะสม รวมไปถึงระยะเวลาในการให้ยาสำหรับโรครูมาติกแต่ละชนิด

### ผลข้างเคียงของการรักษาด้วยอิมมูโนโกลบูลินทางหลอดเลือดดำ

อาจพบผลข้างเคียงได้ร้อยละ 24-36 ในผู้ป่วยที่ได้รับ IVIg ขนาดสูง (1-2 กรัม/น้ำหนักตัว 1 กก.) ดังนี้

#### เกิดปฏิกิริยาการอักเสบ<sup>(77,78)</sup>

สาเหตุเกิดจากหลายกลไกได้แก่ ปฏิกิริยา anaphylactoid การสร้าง immune complex การสร้างสารทำลาย complement การปล่อยสาร prostaglandins, platelet-activating factor และสารไซโตคายน์จากเซลล์เม็ดเลือดขาวและ macrophage การปนเปื้อนของสาร vasoactive และการสร้างภูมิคุ้มกันต่อ IgA ที่ปนอยู่ใน IVIg

โดยอาจเกิดอาการเล็กน้อย เช่น ปวดศีรษะ ไข้ หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ความดันโลหิตต่ำ และปวดเกร็งกล้ามเนื้อ ซึ่งอาจเป็นมากขึ้นจนทำให้ต้องหยุดการบริหารยา IVIg ทางหลอดเลือดดำ หากอาการรุนแรง เช่น อาการหนาวสั่น เป็นลมหมดสติ รวมถึงภาวะ anaphylaxis จำเป็นต้องแก้ไขเร่งด่วนโดยมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาการอักเสบคือ การให้ยาทางหลอดเลือดดำเร็วเกินไป และภาวะ IgA deficiency (Serum IgA < 0.05 กรัม/ลิตร)

การรักษาและป้องกัน ส่วนใหญ่ปฏิกิริยาการอักเสบมักไม่รุนแรง และสามารถแก้ไขได้ด้วยการหยุดบริหารยาชั่วคราว ประมาณ 15-30 นาที หรือลดอัตราการบริหารยา โดยปกติมักจะมีเริ่มต้นให้ยาทางหลอดเลือดดำด้วยอัตรา 0.01-0.02 มล./กก./นาที และสามารถปรับเพิ่มสูงสุดได้ถึง 0.1 มล./

กก./นาที่ นอกจากนี้ อาจมีการให้ยาเพื่อป้องกันปฏิกิริยาอักเสบ เช่น hydrocortisone ขนาด 6 มก./กก./ครั้ง (สูงสุด 100 มก.) ร่วมกับยาแก้แพ้เช่น diphenhydramine ขนาด 1 มก./กก./ครั้ง หรือยาต้านการอักเสบ เช่น acetaminophen เป็นต้น

#### ภาวะหลอดเลือดอุดตัน<sup>(79,80)</sup>

สาเหตุอาจเกิดจากภาวะเลือดหนืดเนื่องจากความเข้มข้นของโปรตีนอิมมูโนโกลบูลินใน IVIg ภาวะปนเปื้อนของ clotting factors ใน IVIg ภาวะ vasospasm หรือการเกาะตัวกันระหว่างเกร็ดเลือดและเม็ดเลือดขาว

ผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงของภาวะหัวใจขาดเลือด หลอดเลือดสมองอุดตัน หรือมีการอุดตันของหลอดเลือดบริเวณอื่น โดยมีปัจจัยเสี่ยง คือได้รับ IVIg ขนาดสูง การบริหารยาเร็วเกินไป อายุมากกว่า 60 ปี ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคเบาหวานชนิดที่ 1 และโรคไขมันในเลือดสูง

การป้องกันคือการลดความเร็วในการบริหารยา อาจให้การรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดเพื่อป้องกันหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง

#### ภาวะแทรกซ้อนทางไต<sup>(80,81)</sup>

เชื่อว่าเกิดจากการทำลายเนื้อไตโดยสารที่มีความเข้มข้นสูง เมื่อตรวจชิ้นเนื้อไตทางพยาธิวิทยาจะพบลักษณะของถุงน้ำในเซลล์ ซึ่งเกิดจากการสะสมของโมเลกุลน้ำตาลใน lysosome

ส่วนใหญ่พบเป็นภาวะพร่องทางไตชั่วคราว มีเพียงส่วนน้อยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยมีปัจจัยเสี่ยงคืออายุมากกว่า 60 ปี โรคเบาหวานชนิดที่ 1 ภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง ภาวะติดเชื้อมีในเลือด ภาวะโปรตีนในเลือดสูงผิดปกติ ได้รับสารที่เป็นพิษต่อเนื้อไต และการใช้น้ำตาลซูโครส มอลโตส และกลูโคสเป็นสารคงความเสถียรใน IVIg

การรักษาและป้องกัน โดยการให้สารน้ำอย่างเพียงพอ ใช้ขนาด IVIg ที่เหมาะสม เลือกใช้ IVIg ที่ใช้สารทดแทนน้ำตาลเป็นสารคงความเสถียร เช่น D-sorbitol

#### ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก<sup>(6,82)</sup>

เกิดการแตกของเม็ดเลือดแดงภายในหลอดเลือด เนื่องจากมีภูมิคุ้มกันต่อหมู่เลือด A, B, AB ใน IVIg เมื่อ IgG เกาะบนผิวเม็ดเลือดแดง จึงเกิดการกระตุ้น complement และทำลายเม็ดเลือดแดง โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือ การได้รับ IVIg ขนาดสูง ผู้ป่วยมีหมู่เลือด A, B หรือ AB และผู้ป่วยที่เคยตั้งครรภ์มาก่อนมากกว่า 1 ครั้ง

การรักษาและป้องกัน คือการตรวจ anti-A และ anti-B antibody titer ใน IVIg ก่อนการบริหารยา และมีการติดตามเฝ้าระวังภาวะเม็ดเลือดแดงแตก ในช่วงหลังได้รับ IVIg 36 ชั่วโมง

#### ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ<sup>(83)</sup>

เกิดจากการหลังสารไซโตคายน์ และสารอักเสบอื่น ๆ โดยเฉพาะจากเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล เนื่องจากตรวจพบอิมมูโนโกลบูลินที่กระตุ้นการทำลายนิวโทรฟิล คล้าย ANCA ใน IVIg ทำให้เกิดภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบแบบไม่ติดเชื้อ และมีปัจจัยเสี่ยงคือ IVIg ขนาดสูง การบริหารยาเร็วเกินไป ประวัติปวดศีรษะไมเกรน

การรักษาและป้องกัน คือการให้ยาต้านการอักเสบกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

## สรุป

การให้ภูมิโกลบูลินทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องมีแนวโน้มมากขึ้นในปัจจุบัน โดยพบว่ามีประโยชน์ในกลุ่มโรค PM/DM ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา โรค SLE โดยเฉพาะผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือมีภาวะไตอักเสบ โรคเส้นเลือดอักเสบ AAV ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

## เอกสารอ้างอิง

1. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jun;117(6):1483.
2. Berger M. A history of immune globulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2(5):368.
3. Bruton OC. Agammaglobulinaemia. *Pediatrics.* 1952;9:722-728
4. Pierce LR, Jain N. Risk associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev.* 2003;17(4):241.
5. Cunningham-Rundles C, Hanson LA, Hitzig WH, et al. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting. *Bull World Health Org.* 1982;60:43-47.
6. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang.* 2010;98:12-28.
7. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci.* 2004;93:2645-2668.
8. Morell A. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin preparations. In: Lee ME, Strand V, eds. *Intravenous immunoglobulins in clinical practice.* New York: Marcel Dekker Inc., 1997:1-18.
9. Bonilla F A. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28:803-819.
10. Vieira P, Rajewsky K. The half-lives of serum immunoglobulins in adult mice. *Eur J Immunol.* 1988;18:313-316.
11. Junghans RP, Anderson CL. The protection receptor for IgG catabolism is the beta2-microglobulin-containing neonatal intestinal transport receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:5512-5516.
12. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Jun;7(6):349-59.
13. Erwin W. Gelfand. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012;367:2015-25.
14. Negi VS, Elluru S, Sibériel S, Graff-Dubois S, Mouthon L, Kazatchkine MD, Lacroix-Desmazes S, Bayry J, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol.* 2007 May;27(3):233-245.
15. Rossi F, Kazatchkine MD. Antidiotypes against autoantibodies in pooled normal human polyspecific Ig. *J Immunol.* 1989;143:4104-9.
16. Prasad NK, Papoff G, Zeuner A, et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas apoptotic pathway. *J Immunol.* 1998;161:3781-3790.
17. von Gunten S, et al. Immunologic and functional evidence for anti-Siglec-9 autoantibodies in intravenous immunoglobulin preparations. *Blood.* 2006;108:4255-4259.
18. von Gunten S, Simon HU. Natural anti-Siglec autoantibodies mediate potential immunoregulatory mechanisms: implications for the clinical use of intravenous immunoglobulins (IVIg). *Autoimmun Rev.* 2008;7:453-456.
19. Marchalonis JJ, et al. Human autoantibodies reactive with synthetic autoantigens from T-cell receptor  $\beta$  chain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:3325-3329.

20. Le Pottier L, Sapir T, Bendaoud B, Youinou P, Shoenfeld Y, Pers JO. Intravenous immunoglobulin and cytokines: focus on tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1110:426-432.
21. von Gunten S, Smith DF, Cummings RD, Riedel S, Miescher S, Schaub A, et al. Intravenous immunoglobulin contains a broad repertoire of anticarbohydrate antibodies that is not restricted to the IgG2 subclass. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1268–1276.e15.
22. Vassilev TL, Kazatchkine MD, Van Huyen JP, et al. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use (intravenous immunoglobulin, IVIg). *Blood.* 1999;93:3624-3631.
23. Hansen RJ, Balthasar JP. Intravenous immunoglobulin mediates an increase in anti-platelet clearance via the FcRn receptor. *Thromb Haemost.* 2002;88:898-9.
24. Nimmerjahn F, Ravetch J V. FcγRs in health and disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2011;350:105-125.
25. Willcocks LC, Smith KG, Clatworthy MR. Low-affinity Fcγ receptors, autoimmunity and infection. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:e24.
26. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, Pahwa S, Aledort LM. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood.* 1991;77:1884-93.
27. Siragam V, Brinc D, Crow AR, Song S, Freedman J, Lazarus AH. Can antibodies with specificity for soluble antigens mimic the therapeutic effects of intravenous IgG in the treatment of autoimmune disease? *J Clin Invest.* 2005;115:155-60.
28. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2013;13:176-89.
29. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science.* 2001;291:484-486.
30. Oakley RH, Cidlowski JA. Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: new mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids. *J Biol Chem.* 2011;286:3177-84.
31. Charmandari E, Chrousos GP, Ichijo T, et al. The human glucocorticoid receptor (hGR) beta isoform suppresses the transcriptional activity of hGRalpha by interfering with formation of active coactivator complexes. *Mol Endocrinol.* 2005;19:52-64.
32. Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;300:7-16.
33. Kam JC, Szefer SJ, Surs W, Sher ER, Leung DYM. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol.* 1993;151:3460-6.
34. Spahn JD, Leung DYM, Chan MTS, Szefer SJ, Gelfand EW. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatics treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:421-6.
35. Bond A, Cooke A, Hay FC. Glycosylation of IgG, immune complexes and IgG subclasses in the MRL-lpr/lpr mouse model of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 1990;20:2229-33.
36. Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, Fischer PB, Dwek RA, Sim RB. Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose-binding protein. *Nat Med.* 1995;1:237-43.
37. Mizuochi T, Hamako J, Nose M, Titani K. Structural changes in the oligosaccharide chains of IgG in autoimmune MRL/Mp-lpr/lpr mice. *J Immunol.* 1990;145:1794-8.
38. Arnold JN, Wormald M, Sim RB, Rudd PM, Dwek RA. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:21-50.
39. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science.* 2006;313:670-673.
40. Stadlmann J, Weber A, Pabst M, Anderle H, Kuner R, Ehrlich HJ, et al. A close look at human IgG sialylation and subclass distribution after lectin fractionation. *Proteomics.* 2009;9:4143-4153.
41. Kasermann F, Boerema DJ, Rueggsegger M, Hofmann A, Wymann S, Zuercher AW, Miescher C. Analysis and functional consequences of increased Fab-sialylation of intravenous immunoglobulin (IVIg) after lectin fractionation. *PLoS ONE.* 2012;7(6):e37243.
42. Anthony RM, Wermeling F, Karlsson MC, Ravetch JV. Identification of a receptor required for the anti-inflammatory activity of IVIG. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:19571-8.
43. Wiedeman AE, Santer DM, Yan W, Miescher S, Kasermann F, Elkon KB. Contrasting mechanisms of interferon-α inhibition by intravenous immunoglobulin after induction by immune complexes versus Toll-like receptor agonists. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2713-23.



44. Caminschi I, Corbett AJ, Zahra C, et al. Functional comparison of mouse CIRE/mouse DC-SIGN and human DC-SIGN. *Int Immunol*. 2006;18:741-53.
45. Basta M, Van Goor F, Luccioli S, et al. F(ab)<sup>2</sup>-mediated neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins: a novel effector function of immunoglobulins. *Nat Med*. 2003;9:431-8
46. Basta M, Kirshbom P, Frank MM, Fries LF. Mechanism of therapeutic effect of high-dose intravenous immunoglobulin. Attenuation of acute, complement-dependent immune damage in a guinea pig model. *J Clin Invest*. 1989;84:1974-1981.
47. Lam L, Whitsett CF, McNicholl JM, et al. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1993;342:678.
48. Alder LB, Morgan LA, Spickett GP. Contribution of stabilizing agents present in intravenous immunoglobulin preparations to modulation of mononuclear cell proliferation in vitro. *Scand J Immunol*. 1996;44:585-91.
49. Vassilev TL, Kazatchkine MD, Van Huyen JP et al. Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use (intravenous immunoglobulin, IVIg). *Blood*. 1999;93:3624-31.
50. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(Suppl):S525\_53.
51. Department of Health. Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use: Second Edition Update. July 2011. [http://www.ivig.nhs.uk/documents/dh\\_129666.pdf](http://www.ivig.nhs.uk/documents/dh_129666.pdf) (9 May 2014, date last accessed).
52. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:824-9.
53. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, Dinsmore ST, McCrosky S. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(7),1993-2000.
54. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2012;22:382-93.
55. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1997;48:712-6.
56. Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2000;247:22-8.
57. Enk A. European Dermatology Forum Guideline Subcommittee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol*. 2009;19:90-8.
58. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008;15:893-908.
59. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet*. 1999;354:569-70.
60. Perricone R, De Carolis C, Kroegler B, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology*. 2008;47:646-51.
61. Carreras LD, Perez GN, Vega HR, Casavilla F. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with  $\gamma$ -globulin. *Lancet*. 1988;2:393-394.
62. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:122-127.
63. Tincani A, Branch W, Levy RA et al. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12:524-9.
64. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors in a series of 250 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2568-76.
65. Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, Black CM, Lockwood CM. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1991;337:1137-9.
66. Jayne DR, Lockwood CM. Pooled intravenous immunoglobulin in the management of systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol*. 1993;336:469-72.
67. Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1995;101:2-7.

68. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q J Med.* 2000;93:433-9.
69. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58:308-17.
70. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:80-7.
71. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology.* 2007;46:1615-6.
72. Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:977-979.
73. Levy Y, Amital H, Langevitz P, et al. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1005-1007.
74. Szekanecz Z, Aleksza M, Antal-Szalmas P, et al. Combined plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin treatment in systemic sclerosis for 12 months: follow-up of immunopathological and clinical effects. *Clin Rheumatol.* 2009;28:347-350.
75. Amital H, Rewald E, Levy Y, et al. Fibrosis regression induced by intravenous  $\gamma$ -globulin treatment. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:175-177.
76. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981;1:1228-1231.
77. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel H M. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol.* 2003;133:247-251.
78. Stiehm ER. Human intravenous immunoglobulin in primary and secondary antibody deficiencies. *Paediatr Infect Dis.* 1997;16:696-707.
79. Caress JB, Cartwright MS, Donofrio PD, Peacock JE Jr. The clinical features of 16 cases of stroke associated with administration of IVIg. *Neurology.* 2003;60:1822-1824.
80. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:535-542.
81. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney--a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(3):593-601.
82. Achermann FJ, Julmy F, Gilliver LG, Carrel TP, Nydegger UE. Soluble type A substance in fresh-frozen plasma as a function of ABO and Secretor genotypes and Lewis phenotype. *Transfus Apher Sci.* 2005;32:255-262.
83. Jarius S, Eichhorn P, Albert MH, Wagenpfeil S, Wick M, Belohradsky BH, Hohlfield R, Jenne DE, Voltz R. Intravenous immunoglobulins contain naturally occurring antibodies that mimic antineutrophil cytoplasmic antibodies and activate neutrophils in a TNF $\alpha$ -dependent and Fc-receptor-independent way. *Blood.* 2007;109:4376-4382.

## บทบาทของโปรแคลซิโตนินในโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (Procalcitonin in Systemic Autoimmune Diseases)

ญาดา ศิริพันธ์โนน \*

อรรรชนี มหรรฆานุเคราะห์ \*\*

ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (systemic autoimmune disease) อาจมีภูมิคุ้มกันบกพร่องเนื่องมาจากตัวโรคของผู้ป่วยเองและจากยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการรักษาโรค ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเองมีไข้สูง จึงมีความจำเป็นในการแยกสาเหตุของอาการไข้ว่าเกิดจากกระษะโรคกำเริบ หรือ เกิดจากการติดเชื้อ เพราะมีความสำคัญมากต่อการวางแผนการรักษาให้ตรงกับโรค และ ใช้อย่างถูกต้องเหมาะสม หากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยไม่สามารถจำแนกภาวะทั้งสองได้ อาจจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น white blood cell (WBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C-reactive protein (CRP) อาจให้ผลคล้ายคลึงกันทั้งในกระษะโรคกำเริบหรือภาวะติดเชื้อ รวมทั้งระดับ CRP อาจมีค่าลดลงเมื่อมีการใช้ยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน<sup>(1)</sup> ซึ่งเป็นยาพื้นฐานที่ใช้ในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันตนเอง

ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าระดับ procalcitonin (PCT) ในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย แต่จะมีระดับสูงเพียงเล็กน้อยหรือปกติในภาวะอักเสบที่เกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น การติดเชื้อไวรัส (viral infection) ภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) ภาวะปฏิเสธการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplant rejection) การนำค่า PCT มาใช้ในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเองจึงมีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยแยกกระษะระหว่างภาวะติดเชื้อแบคทีเรียและภาวะกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันตนเองได้

### Procalcitonin

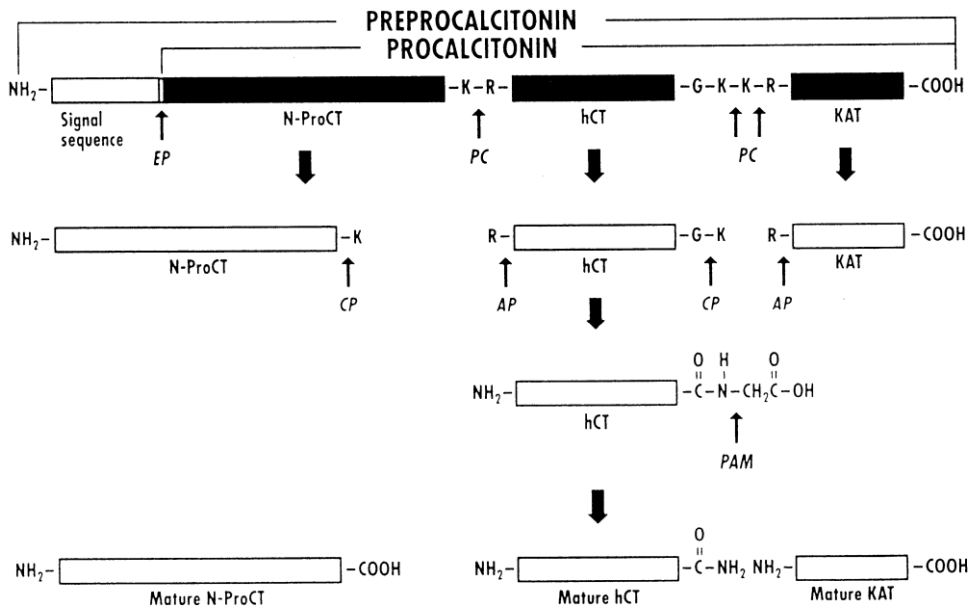
Procalcitonin (PCT) คือ precursor ในการสร้างฮอร์โมน calcitonin (CT) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลของแคลเซียมในร่างกายมนุษย์ (calcium homeostasis) ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1975 โดย Moya และคณะ<sup>(2)</sup> ต่อมาในปี ค.ศ. 1993 มีรายงานการศึกษาโดย Assicot และคณะ พบว่าระดับ PCT ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแต่ไม่พบในภาวะติดเชื้อไวรัสหรือในคนปกติ<sup>(3)</sup> จึงกลายมาเป็นโปรตีนสำคัญที่ใช้ในการแยกสาเหตุของภาวะการอักเสบที่เกิดขึ้น

\* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

\*\* พ.บ. รองศาสตราจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**คุณลักษณะทางชีวเคมี (Biochemical characteristics)**

PCT คือ โปรตีนที่ประกอบด้วย 116 amino acids มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 13 kDa โครงสร้างของ PCT ในเลือดตรวจพบเฉพาะในขณะที่มีภาวะอักเสบเกิดขึ้น โดยผลิตจาก C-cell ของต่อมไทรอยด์ เพื่อเป็นสารตั้งต้นในการสร้างฮอร์โมน CT โดย CT ประกอบด้วย 32 amino acids อยู่ในตำแหน่งระหว่างลำดับที่ 60 และ 91 บนสายของ PCT (ดังรูปที่ 1)



AP = aminopeptidase, CP = carboxypeptidase, CT = calcitonin, EP = endopeptidase, KAT = katalcalcin, PAM = peptidyl glycine amidatingmonooxydase, PC = prohormone convertase

**รูปที่ 1** แสดงการ cleavage of procalcitonin (ดัดแปลงจาก Maruna)<sup>(4)</sup>

**การสังเคราะห์ PCT (synthesis of PCT)**

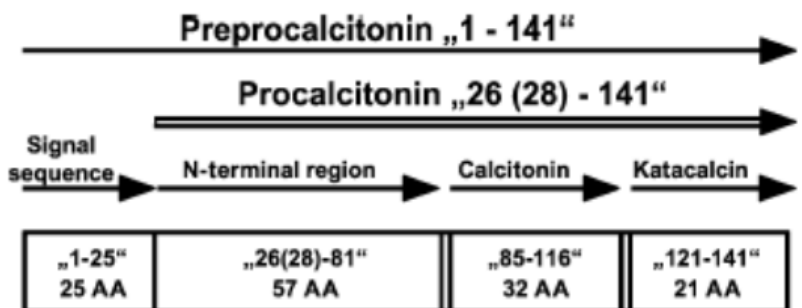
PCT ผลิตจาก C-cell (neuroendocrine cell) ที่อยู่ในต่อมไทรอยด์ และสันนิษฐานว่าอาจเกิดจาก neuroendocrine cell ที่อยู่ในเนื้อเยื่อส่วนอื่น เช่น ที่ปอด และลำไส้ได้ โดยโปรตีนตั้งต้นที่ใช้ในการสร้าง PCT จะถูกกำหนดขึ้นมาจากยีนที่เรียกว่า CALC-I ซึ่งอยู่บนโครโซมคู่ที่ 11 ในภาวะปกติที่ร่างกายแข็งแรงปราศจากการติดเชื้อแบคทีเรีย CALC-I จะเลือกทำหน้าที่ในการกำหนดการสร้าง PCT เฉพาะใน neuroendocrine cell ที่อยู่ในต่อมไทรอยด์ ส่วนในตำแหน่งอื่น ๆ กระบวนการ transcription ของยีน CALC-I จะถูกควบคุมไม่ให้ทำหน้าที่ในการสร้าง PCT ขึ้นมา

โปรตีนตั้งต้นที่ใช้ในการสร้าง PCT ใน C-cell ของต่อมไทรอยด์ประกอบไปด้วย 141 amino acid ซึ่งรวมกันขึ้นเป็นสายโปรตีน เรียกว่า preprocalcitonin โดยส่วน signaling sequence ที่อยู่ปลายด้าน N-terminus จะมีคุณสมบัติเป็น hydrophobic properties ซึ่งจะจับกับ endoplasmatic

reticulum และถูกตัดโดยเอนไซม์ endopeptidase ใน endoplasmic reticulum นี้ กลายเป็น PCT ต่อมา PCT ที่อยู่ใน C-cell จะถูกตัดที่ตำแหน่ง N-terminus และ C-terminus (katalcalcin) ได้เป็น CT (ดังรูปที่ 2)

CT จะถูกหลั่งเข้าสู่กระแสเลือดหลังจากมีการ formed เป็น secondary และ tertiary structures ตามลำดับ และส่วนของ cysteine remnant ที่ตำแหน่งที่ 1 และ 7 จาก disulfidic bridge และ C-terminus proline จะถูก hydroxylated โดยทั้งสองโครงสร้างนี้ จะมีความสำคัญต่อการจับกับ calcitonin receptor ซึ่งทั้งสองโครงสร้างนี้จะไม่พบใน PCT และจะถูกสร้างขึ้นมาหลังจากที่ CT ถูกตัดออกมาจาก PCT แล้ว ดังนั้น PCT ที่อยู่ใน C-cell หลังจากถูกเปลี่ยนเป็น CT แล้ว จะไม่มี PCT ถูกหลั่งเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด และระดับของ PCT ในเลือดคนปกติจะมีระดับต่ำกว่าค่าที่สามารถวัดได้ ( $<0.05$  ng/ml)<sup>(4)</sup>

PCT ที่ตรวจพบในภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย พบว่าไม่ได้ผลิตมาจาก C-cell ของต่อมไทรอยด์<sup>5</sup> แต่ถูกผลิตมาจาก parenchymal tissue ของเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกาย ซึ่งทำหน้าที่สร้าง PCT โดยเกิดจากการแสดงออกที่มากขึ้นของยีน CALC-I ในเซลล์ที่ตำแหน่งนั้น ๆ แต่ในระหว่างที่มีการติดเชื้อไวรัส นั้น IFN- $\gamma$  ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่ถูกหลั่งออกมาในภาวะติดเชื้อไวรัส จะไปยับยั้งการ upregulation ของ PCT ทำให้ระดับ PCT ในเลือดเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย หรือตรวจไม่พบในขณะที่มีการติดเชื้อไวรัส<sup>(6)</sup> และไม่มีเอนไซม์ใดในเลือดที่สามารถทำลาย PCT ในระบบไหลเวียนเลือดได้ แสดงว่าหาก PCT สามารถหลีกเลี่ยงการสลายจากเอนไซม์ในเซลล์ได้ และถูกหลั่งเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด PCT สามารถคงอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดโดยมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) 25-30 ชั่วโมง และเปรียบเทียบกับ CT ที่มีค่า half-life 4-5 นาที<sup>(4)</sup>



AA = amino acids

รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของ preprocalcitonin, procalcitonin และ fragment ต่าง ๆ (ดัดแปลงจาก Meisner)<sup>(7)</sup>

## PCT gene

ยีนที่เป็นตัวกำหนดการสร้าง calcitonin จะมีตำแหน่งที่อยู่ใกล้เคียงกัน รวมเรียกว่า “family” ได้แก่

- CALC-1 คือ ยีนที่อยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 11 ประกอบด้วย 6 exons ทำหน้าที่ในการกำหนดการสร้าง precursor ของฮอร์โมน calcitonin ได้แก่ calcitonin gene-related peptide I (CGRP-I), calcitonin, PCT-I และ PCT-II

- CALC-II คือยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 ทำหน้าที่ในการสร้าง prohormone ของ calcitonin เมื่อผ่านกระบวนการ translation จะได้ calcitonin gene-related peptide II (CGRP-II) ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter)

- CALC-III จัดเป็น pseudogene ซึ่งไม่ได้ทำหน้าที่ในการสร้างโปรตีน

- CALC-IV ทำหน้าที่ในการกำหนดโปรตีน amyline ซึ่งออกฤทธิ์ใน beta cell ของ pancreatic Langerhans islets

โดยกลุ่มโปรตีนที่ถูกสร้างจากยีน CALC-I – CALC-IV เหล่านี้อาจเรียกว่า “ calcitonin gene-related peptide-amylin-(pro-)calcitonin-adrenomedullin family” หรือ “CAPA protein family”<sup>(7)</sup>

## ระดับ PCT ในภาวะปกติ และ ภาวะที่เกิดโรค (PCT levels in health and disease)

ในคนที่สุขภาพแข็งแรงระดับ PCT ในเลือดจะมีค่า < 0.05 ng/ml และระดับ PCT ในเลือด จะเพิ่มสูงขึ้น > 0.5 ng/ml ในภาวะติดเชื้อแบคทีเรียที่มีการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบ (systemic inflammatory response (SIRS)) ซึ่งอาจจะมีค่าสูงระหว่าง 10-100 ng/ml ได้ ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการติดเชื้อนั้นๆ นอกจากนี้พบว่าระดับ PCT เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย ระหว่าง 0.05-0.5 ng/ml ในการติดเชื้อแบคทีเรียเฉพาะที่ (localized infection), ภาวะติดเชื้อไวรัสและภาวะการอักเสบจากสาเหตุอื่น ๆ (systemic inflammatory disorder)<sup>(6)</sup>

## การควบคุมการทำงานของ PCT (Regulation of PCT)

ในระหว่างที่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย PCT จะถูกหลั่งออกมาเพื่อตอบสนองต่อ bacterial lipopolysaccharide (LPS), bacterial endotoxin และ ไซโตไคน์(cytokine) ต่างๆ เช่น tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6) เป็นต้น จากรายงานการศึกษาของ Dandona และคณะ พบว่าระดับ PCT จะเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากมีการฉีด endotoxin<sup>(8)</sup> หรือ TNF โดย endotoxin เป็นตัวกระตุ้นที่มีบทบาทมากที่สุดในการหลั่ง PCT เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดหลังจากที่ฉีด endotoxin พบว่า TNF จะมีค่าเพิ่มขึ้นเป็นอันดับแรก (ค่าสูงสุดในเวลา 90 นาที) ตามด้วย IL-6 จะมีค่าสูงในเวลา 180 นาที ในขณะที่ PCT เริ่มมีการหลั่งหลังจากฉีด endotoxin 3-6 ชั่วโมง ค่าสูงสุดที่ 6-8 ชั่วโมง และอยู่นาน 12-48 ชั่วโมง ซึ่งในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียพบระดับของไซโตไคน์ต่าง ๆ เหล่านี้ในรูปแบบที่คล้ายคลึงกัน โดย

PCT จะเพิ่มขึ้นหลังจากมีการเพิ่มขึ้นของ TNF และ IL-6 แต่ PCT จะมีการเพิ่มขึ้นก่อน C reactive protein (CRP)

กลไกการเพิ่มขึ้นของ PCT เนื่องมาจาก TNF, IL-1, IL-2 และ IL-6 ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีข้อสันนิษฐานว่าไซโตไคน์ไปยับยั้งกระบวนการ proteolysis ในการเปลี่ยน PCT เป็น CT ใน endoplasmic reticulum แต่อย่างไรก็ตาม PCT ถูกผลิตมาจากที่ใดในภาวะติดเชื้อแบคทีเรียยังไม่เป็นที่แน่ชัด ทำให้การควบคุมการสร้าง PCT อาจเกิดได้จากอีกหลากหลายกลไกซึ่งยังไม่ที่ทราบแน่ชัดเช่นกันในขณะที่การเพิ่มขึ้นของ TNF และ IL-6 ไม่มีขึ้นกับชนิดของการอักเสบที่เกิดขึ้น แต่ PCT เพิ่มขึ้นเฉพาะในการอักเสบที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย<sup>(4)</sup> ดังนั้น PCT อาจเป็น inflammatory marker ที่สำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อแบคทีเรีย

### ที่มาของ PCT ในภาวะที่มีการอักเสบ (Source of “inflammatory” procalcitonin)

ในภาวะที่มีการอักเสบ PCT ที่ตรวจพบในเลือดไม่ได้ถูกสร้างมาจาก C-cell ของต่อมไทรอยด์ซึ่งพบว่าในคนที่ถูกตัดต่อมไทรอยด์มีการเปลี่ยนแปลงของ PCT ในระยะเริ่มต้นของการอักเสบเช่นเดียวกับคนปกติ โดยแหล่งที่สร้าง “inflammatory” PCT คือเซลล์ต้นกำเนิด neuroendocrine ซึ่งถูกกำหนดมาจากยีน CALC-I – CALC-IV จะแสดงโปรตีนทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับ calcitonin ได้แก่ CGRP-I, CGRP-II และ amyline สันนิษฐานว่า “inflammatory” PCT จะถูกกำหนดมาจากยีน CALC-I มากที่สุดซึ่งเป็นยีนเดียวกับการสร้าง PCT จาก C-Cell แต่แตกต่างกันคือ PCT ที่ถูกสร้างจาก neuroendocrine cell จะไม่ผ่านกระบวนการ proteolysis

ในภาวะที่มีการอักเสบยีน CALC-I ใน C-cell ของต่อมไทรอยด์จะถูกกดไม่ให้แสดงออกมาแต่ยีน CALC-I ใน neuroendocrine cell ของเนื้อเยื่ออื่น ๆ ในร่างกาย โดยเฉพาะปอด (lung) และลำไส้ (intestine) จะเพิ่มการแสดงออกมากขึ้น ทำให้มีการ upregulation ของ mRNA ในการสร้าง PCT มากขึ้น<sup>(4,9)</sup>

### ระดับของ PCT ในสภาวะต่าง ๆ (Level of PCT in various pathological)

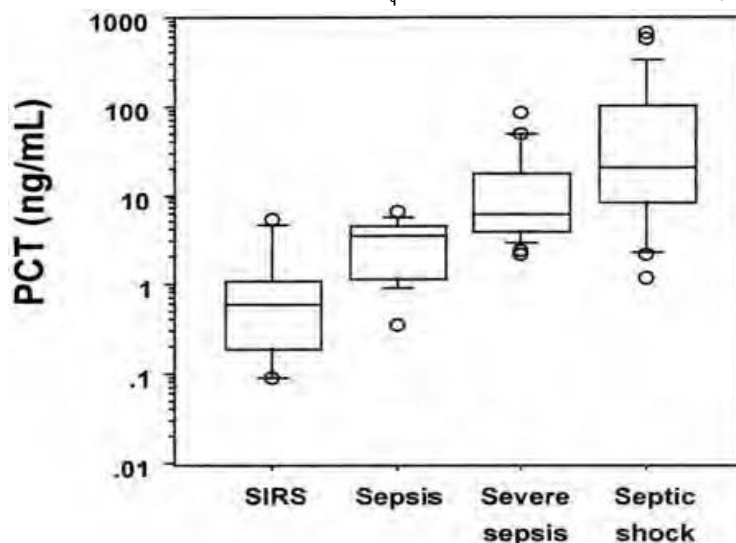
ระดับของ PCT ในเลือดที่ตรวจพบจะมีระดับที่แตกต่างกันไปตามสภาวะที่เกิดขึ้น โดยระดับ PCT จะมีค่าสูงสุดในสภาวะที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดร่วมกับมีการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบ (systemic inflammatory response)<sup>(10)</sup> ในกรณีที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียเฉพาะที่ เช่น ฝีหนอง พบว่าระดับ PCT เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย<sup>3,11</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Brunkhorst และคณะ พบว่า ระดับ PCT ที่แท้จริงจะขึ้นกับชนิดและขอบเขตของการอักเสบที่เกิดขึ้น<sup>(12)</sup> แต่ในการติดเชื้อไวรัสการอักเสบที่เกิดจากโรคมิต้านทานเนื้อเยื่อของตนเองหรือจากเนื้องอก จะไม่พบค่า PCT ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น<sup>(13)</sup> นอกเหนือจากการติดเชื้อแบคทีเรีย พบว่าระดับ PCT ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นในมะเร็งต่อมไทรอยด์ (medullary carcinoma of thyroid) และมะเร็งปอดชนิด small cell lung carcinoma ได้

ในภาวะที่มีการทำงานของตับและไตผิดปกติ จะไม่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับ PCT ในเลือด ในขณะที่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>(11,14,15)</sup> ยกเว้นในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดล้างไตจะมีระดับ PCT เพิ่มขึ้นได้ โดยไม่พบการติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>(16,17)</sup>

### ประโยชน์ทางคลินิกในการตรวจวัดระดับ PCT (Clinical use of PCT measurement)

1. ช่วยในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของการอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียออกจาก การอักเสบที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ (differential diagnosis of bacterial and nonbacterial inflammation) และประเมินความรุนแรงของภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย (severity of sepsis)

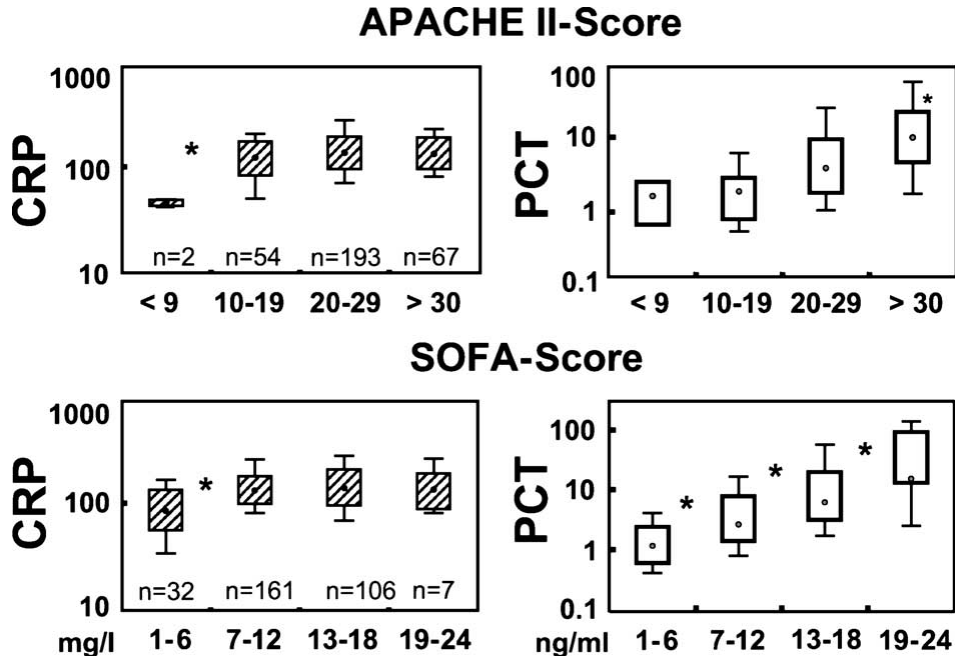
PCT มีข้อได้เปรียบอย่างชัดเจนในการเป็น marker ของการติดเชื้อแบคทีเรียเมื่อเทียบกับ marker ตัวอื่น ๆ เช่น CRP, ESR และ WBC จากเหตุผลสนับสนุนหลายอย่าง เช่น ค่าครึ่งชีวิตในเลือด (plasma half – life) ที่สั้นประมาณ 25-30 ชั่วโมง ตรวจไม่พบในคนปกติที่สุขภาพแข็งแรง มีความจำเพาะสูงต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย มีค่าสูงขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากมีการติดเชื้อ และจะมีค่าลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อการติดเชื้อสามารถควบคุมได้<sup>(3,18,19)</sup> มีรายงานการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า PCT มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 88 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 81 ในการนำมาใช้แยกผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียออกจากผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อ<sup>(20,21)</sup> นอกจากนี้ยังมีหลายรายงานการศึกษาแบบ randomized controlled trial แสดงให้เห็นประโยชน์ของการใช้ PCT ไม่เพียงแต่ช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อแบคทีเรียแล้ว ยังช่วยในการตัดสินใจเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ (antibiotic) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อหลากหลายชนิด เช่น การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน และส่วนล่าง การติดเชื้อหลังผ่าตัด และผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ในหอผู้ป่วยระยะวิกฤต ดังนั้น PCT จึงถูกนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกในการแยกชนิดของการติดเชื้อ และพบว่าระดับของ PCT มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการติดเชื้อแบคทีเรีย (ดังรูปที่ 3)<sup>(6)</sup>



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ PCT กับความรุนแรงของการติดเชื้อแบคทีเรีย (ดัดแปลงจาก Shaikh)<sup>(6)</sup>



และมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอวัยวะที่ล้มเหลวด้วย แต่ CRP จะเพิ่มสูงขึ้นระดับหนึ่งแล้ว คงที่อยู่เป็นเวลานานถึงแม้หากภาวะการอักเสบติดเชื้อมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นอีกระดับ CRP จะไม่กลับมาเพิ่มสูงขึ้นอีก CRP จึงมีข้อจำกัดในการเป็น marker สำหรับภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย (ดังรูปที่ 4)<sup>(7)</sup>



รูปที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบระดับ PCT และ CRP ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของการติดเชื้อแบคทีเรียและอวัยวะล้มเหลว (ดัดแปลงจาก Meisner)<sup>(7)</sup>

## 2. ช่วยแนะแนวทางการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ

จากที่กล่าวมาข้างต้น PCT สามารถช่วยวินิจฉัยสาเหตุการติดเชื้อแบคทีเรียได้ ซึ่งทำให้การเริ่มใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็นลดลง และมีประโยชน์ในการพิจารณาหยุดยาปฏิชีวนะ ทำให้ระยะเวลาในการใช้ยาปฏิชีวนะสั้นลงได้ จากรายงานการศึกษาแสดงให้เห็นว่ามีการใช้ยาปฏิชีวนะถึงร้อยละ 75 ในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจระยะเฉียบพลัน ซึ่งสาเหตุหลักเกิดจากการติดเชื้อไวรัส และหลังจากที่มีการนำ PCT มาใช้พบว่าการใช้ยาปฏิชีวนะลดลงร้อยละ 32 ในผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อและการใช้ลดลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง และผู้ป่วยหลอดลมอักเสบ<sup>(6)</sup>

## 3. ใช้ในการติดตามการรักษาและพยากรณ์โรค (monitoring and prognosis)

เนื่องจากระดับ PCT ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการติดเชื้อแบคทีเรีย และระบบจลนศาสตร์ (kinetics) และการกำจัดของ PCT สามารถคาดการณ์ได้ ทำให้การตรวจวัดระดับ PCT เป็นระยะ ๆ มีประโยชน์ในการติดตามความรุนแรงของการอักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยได้ และยังช่วยบอกทิศทางการพยากรณ์โรคได้หากระดับ PCT ยังคงเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ หลังการรักษา แสดงให้

เห็นว่าภาวะการอักเสบติดเชื้อยังไม่สามารถควบคุมได้ Shi and Rui<sup>(22)</sup> ได้ติดตามระดับ PCT ในผู้ป่วย autoimmune disease ที่มีภาวะ SIRS ร่วมด้วย พบว่าในกลุ่มที่เสียชีวิตมีระดับ PCT เพิ่มขึ้น แต่ในกลุ่มที่รอดชีวิตพบวาระดับ PCT มีระดับลดลง

### ข้อจำกัดของ PCT (Limitation of PCT)

1. การเพิ่มขึ้นของ PCT สามารถพบได้ในภาวะอื่น ๆ ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย ได้แก่

- ภาวะที่มีความเครียดต่อร่างกาย เช่น อุบัติเหตุ หลังผ่าตัด ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว หรือตับอ่อนอักเสบ

- ภาวะการอักเสบในโรคทางรูมาติสซั่มเช่น Kawasaki disease<sup>(23)</sup> และ Adult-onset Still's disease (AOSD)<sup>(24)</sup>

- มะเร็งต่อมไทรอยด์ (medullary carcinoma of thyroid) และมะเร็งปอด (small-cell lung carcinoma)

2. จะมีระดับต่ำในการติดเชื้อแบคทีเรียเฉพาะที่ เช่น ฝี ซึ่งเมื่อติดตามระดับ PCT อาจเพิ่มขึ้นได้ ดังนั้นเมื่อยังสงสัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียอยู่ ควรติดตามระดับ PCT ซ้ำ

### การประยุกต์ใช้ PCT ในโรคมุมิต้านทานเนื้อเยื่อของตนเอง (procalcitonin use in systemic autoimmune diseases)

ผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบในกลุ่มโรคมุมิต้านทานเนื้อเยื่อของตนเอง มักจะได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ จึงจำเป็นต้องมีการทดสอบที่ถูกต้องและแม่นยำที่จะช่วยในการวินิจฉัยแยกการติดเชื้อ ออกจากภาวะอักเสบที่เกิดจากโรคมุมิต้านทานเนื้อเยื่อของตนเอง และช่วยในการวางแผนเกี่ยวกับการเริ่ม หรือเพิ่มยาปฏิชีวนะ ซึ่งมีการศึกษาพบว่า PCT มีประโยชน์ในการใช้เป็นตัว marker เพื่อวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็น autoimmune disease<sup>(1,25,26)</sup> ยาสเตียรอยด์ที่ผู้ป่วยได้รับไม่มีผลต่อระดับ PCT ในเลือด<sup>(1,26)</sup> ส่วนยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ โดยเฉพาะสารชีวภาพ (biologic agents) ยังไม่มีการศึกษาที่จำเพาะในการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ว่าส่งผลต่อระดับ PCT หรือไม่ แต่มีหลายรายงานการศึกษาที่มีการตรวจระดับ PCT ในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide, MTX, anti-TNF agents และ IL-6 พบว่า PCT มีประโยชน์ในการเป็นตัว marker สำหรับภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>(27,28)</sup> ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA) ที่ติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยพบว่าระดับ PCT ไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่รักษาด้วยยาชีวภาพ (anti-TNF หรือ IL-6 receptor antagonist) และไม่ได้รับการรักษาด้วยยาชีวภาพ<sup>(28)</sup>

ความถูกต้องแม่นยำของระดับ PCT ที่ใช้เป็นค่าจุดตัดในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย มีหลายรายงานการศึกษาได้กล่าวไว้ Eberhard และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย systemic lupus erythematosus (SLE) และ systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

(AAV) รวม 53 ราย ใช้ค่าจุดตัด PCT 0.5 ng/ml มี sensitivity 100 % และ specificity 84 %<sup>(11)</sup> Scire และคณะ วัดระดับ PCT ในผู้ป่วย autoimmune disease ที่มีไข้ 44 รายแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่ม A คือ ผู้ป่วยที่ไม่พบหลักฐานการติดเชื้อแบคทีเรีย 24 ราย ค่ากลางระดับ PCT = 0.24 ng/ml (interquartile range (IQR) = 0.12-0.51) เปรียบเทียบกับ กลุ่ม B คือผู้ป่วยที่พบหลักฐานการติดเชื้อแบคทีเรีย 20 ราย ค่ากลางระดับ PCT=1.11 ng/ml (IQR = 0.59-3.76) (P=0.0007) ซึ่งทั้งสองกลุ่มเปรียบเทียบกันพบระดับ PCT มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า WBC, ESR และ CRP พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าจุดตัด PCT = 0.5 ng/ml มี sensitivity 75%, specificity 75%, positive predictive value (PPV) 71% และ negative predictive value (NPV) 78% เนื่องจากในการศึกษานี้ได้มีการรวบรวมผู้ป่วย autoimmune disease หลากหลายประเภทพบว่า ผู้ป่วย AOSD 4 ใน 5 ราย มีระดับ PCT สูงโดยที่ไม่พบหลักฐานการติดเชื้อแบคทีเรีย หลังจากตัดผู้ป่วย AOSD ออก พบว่าค่ากลางของระดับ PCT ในผู้ป่วยกลุ่ม A เท่ากับ 0.23 ng/ml (IQR 0.13-0.35) และในผู้ป่วยกลุ่ม B เท่ากับ 0.93 ng/ml (IQR: 0.54-4.41) (P = 0.0000) และมีค่า sensitivity และ specificity เปลี่ยนเป็น 73% และ 89% ตามลำดับ<sup>25</sup> Tamaki *et al* ศึกษา ในผู้ป่วย autoimmune disease 98 ราย พบว่าในกลุ่มที่ติดเชื้อแบคทีเรียมีระดับ PCT สูงมากกว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มโรคกำเริบ mean  $\pm$  SD = 4.539  $\pm$  9.677 และ 0.116  $\pm$  0.127; p < 0.0001 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ติดเชื้อแบคทีเรีย 15 ใน 29 ราย มีระดับ PCT  $\geq$  0.5 ng/ml และ ผู้ป่วย 14 รายมีระดับ PCT < 0.5 ng/ml (pneumonia, pulmonary abscess, UTI, phlebitis, pulmonary TB และ PCP) ในผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มโรคกำเริบมี 2 รายที่เป็น AOSD มีระดับ PCT >0.5 ng/ml (0.55 ng/ml และ 0.78 ng/ml) จาก area under the curve (AUC) ของ Receiver-operating characteristic (ROC) curve สำหรับ PCT คือ 0.791 (95% confidence interval (CI) 0.694–0.900) พบว่า ค่าจุดตัดที่ดีที่สุดของ PCT คือ 0.53 ng/ml, sensitivity 53.3% (95%CI 35.4-71.2) และ specificity 97.1% (95%CI 93.2-100) เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบ multivariate analysis ค่า PCT  $\geq$  0.5 ng/ml ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญสำหรับการติดเชื้อแบคทีเรีย odds ratio (OR) ได้ 59.085 (95%CI 7.705–453.088, p < 0.0001)<sup>(1)</sup> Delèveaux และคณะ ศึกษาเกี่ยวกับระดับ PCT ในผู้ป่วยกลุ่มโรคที่มีการอักเสบ (inflammatory disease) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อรา และกลุ่มที่ 2 ไม่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย พบว่าระดับ PCT > 0.5 ng/ml 39/60 (65%) ราย ในกลุ่มที่ 1 และระดับ PCT <0.5 ng/ml ทุกราย ในกลุ่มที่ 2, sensitivity 65%, specificity 96%, PPV 89% และ NPV 84% จากการศึกษา ระดับ PCT > 0.5 ng/ml สามารถใช้เป็น marker ในการวินิจฉัยการติดเชื้อแบคทีเรียได้<sup>(29)</sup> Joo และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย 79 รายประกอบด้วย AOSD, ankylosing spondylitis (AS), Behcet's disease (BD), microscopic polyangiitis (MPA), polyarteritis nodosa (PAN), RA, Sjogren's disease (SD), SLE และ SSC แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ และกลุ่มที่ติดเชื้อแบคทีเรีย พบว่า ระดับ CRP และ PCT มีค่าสูงในกลุ่มที่ติดเชื้อแบคทีเรียมากกว่ากลุ่มที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ (CRP 11.96 mg/dL  $\pm$  9.60 และ 6.42 mg/dL  $\pm$  7.01 (P = 0.003), PCT 2.44

ng/mL  $\pm$  6.55 และ 0.09 ng/mL  $\pm$  0.09 ( $P < 0.001$ ) ตามลำดับ) AUC ของ ROC curve สำหรับ CRP และ PCT คือ 0.70 (0.58-0.82) และ 0.84 (0.75-0.93) ( $P < 0.05$ ) ตามลำดับ ซึ่งพบว่า PCT มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียได้ดีกว่า CRP และค่าจุดตัดที่ดีที่สุดของ PCT 0.09 ng/mL ซึ่งมี sensitivity 81.3% และมี specificity 78.7% ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าการใช้จุดตัดของ PCT ที่ 0.09 ng/ml จะช่วยวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียเฉพาะที่ซึ่งระดับ PCT เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยได้ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว<sup>(30)</sup>

มีการศึกษาแบบ meta-analysis ของ Wu และคณะ เกี่ยวกับการใช้ PCT ในการตรวจหาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย autoimmune disease พบว่า AUC ของ ROC curve สำหรับ PCT และ CRP คือ 0.91 (95%CI 0.88–0.93) และ 0.81 (95%CI 0.78–0.84) ตามลำดับโดยมีค่า pooled sensitivity สำหรับ PCT 0.75 (95%CI 0.63–0.84) และ CRP 0.77 (95%CI 0.67–0.85), pooled specificity สำหรับ PCT 0.90 (95%CI 0.85–0.93) และ CRP 0.56 (95%CI 0.25–0.83), positive likelihood ratio (PLR) สำหรับ PCT 7.28 (95%CI 5.10-10.38) ในขณะที่ negative likelihood ratio (NLR) สำหรับ PCT 0.28 (95%CI 0.18–0.40) จะเห็นได้ว่า หาก PCT มีระดับที่สูงสามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียได้ แต่หากมีระดับต่ำยังไม่สามารถตัดภาวะติดเชื้อแบคทีเรียออกไปได้อย่างชัดเจน ควรมีการติดตามระดับ PCT เป็นระยะ<sup>(31)</sup> Song และคณะ เปรียบเทียบระหว่าง PCT และ CRP ในภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย autoimmune disease 668 คน พบว่า pooled sensitivity สำหรับ PCT 66.8% (95%CI 60.0-73.2) และ CRP 81.3% (95%CI 75.3–86.3), pooled specificity สำหรับ PCT 89.8% (95%CI 86.6-92.4) และ CRP 63.0% (95%CI 58.5–67.5), ค่า PLR, NLR และ diagnostic OR (DOR) ของ PCT 5.930 (3.593–9.786), 0.352 (0.229–0.539) และ 19.33 (10.25-36.45) ตามลำดับ ส่วนค่า PLR, NLR และ DOR ของ CRP 2.228 (1.376–3.608), 0.367 (0.252-0.534) และ 7.066 (3.559-14.03) ตามลำดับ ค่า AUC ของ ROC curve สำหรับ PCT คือ 0.884, Q\* index 0.814 และสำหรับ CRP คือ 0.789, Q\* index 0.726 แสดงให้เห็นว่า PCT มีความถูกต้องแม่นยำมากกว่า CRP ในการช่วยวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย autoimmune disease<sup>(32)</sup>

จากรายงานการศึกษาที่ได้กล่าวไปข้างต้นการใช้ PCT มาช่วยในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย อาจต้องคำนึงถึงชนิดของโรค ในกลุ่ม autoimmune disease หรือ ภาวะโรคกำเริบ ในขณะที่นั้นร่วมด้วย เพราะในภาวะเหล่านี้ อาจทำให้ระดับ PCT เพิ่มขึ้นได้ โดยไม่พบหลักฐานการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย ซึ่งจะได้อธิบายรายละเอียดในแต่ละชนิดของโรคในกลุ่ม autoimmune disease ต่อไป

### Systemic lupus erythematosus (SLE)

อาการไข้ เหนื่อยเพลีย เป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย SLE ภาวะโรคกำเริบ หรือมีภาวะติดเชื้อเกิดขึ้น ซึ่งเป็นปัญหาที่ท้าทายสำหรับแพทย์ผู้รักษา ในการวินิจฉัยแยกสองภาวะนี้ออกจากกัน เพื่อการวางแผนการรักษาได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม มีรายงานการศึกษาพบว่า ระดับ PCT ในผู้ป่วย SLE ภาวะโรคกำเริบ มีค่า  $> 0.05$  ng/ml ได้โดยไม่พบการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย และ

ส่วนใหญ่ระดับ PCT จะเพิ่มสูงไม่เกิน 0.5 ng/ml ดังนั้น ระดับ PCT 0.5 ng/ml จึงเป็นค่าจุดตัดในการใช้แยกสาเหตุที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียออกจากระยะโรคกำเริบในผู้ป่วย SLE ได้<sup>(1,33-35)</sup> แต่ระดับ PCT ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรค SLE<sup>(11,33,36)</sup> ดังเช่นในการศึกษาของ Quintana และคณะ เปรียบเทียบระดับ PCT ในผู้ป่วย SLE กลุ่มที่อยู่ในระยะโรคสงบ (SLEDAI  $\leq$  5) จำนวน 21 รายและ กลุ่มที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ (SLEDAI > 5) จำนวน 32 ราย พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับ PCT ได้ 0.08 ng/ml และ 0.418 ng/ml ตามลำดับ<sup>(33)</sup> Schwenger และคณะ ศึกษาผู้ป่วย SLE 25 รายที่ไม่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย พบว่า ที่ 95<sup>th</sup> percentile ของระดับ PCT < 0.5 ng/ml ผู้ป่วย 17 ใน 25 รายที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ (SLEDAI >4) ค่าเฉลี่ยระดับ PCT ได้ 0.16 ng/ml (95<sup>th</sup> percentile 0.46) และ ผู้ป่วย 8 ใน 25 รายที่อยู่ในระยะโรคสงบ ค่าเฉลี่ยระดับ PCT ได้ 0.15 ng/ml (95<sup>th</sup> percentile 0.38) ดังนั้น ระดับ PCT 0.5 ng/ml จึงเป็นค่าจุดตัดที่สามารถใช้ได้ ถึงแม้จะอยู่ในระยะโรคกำเริบ<sup>(34)</sup> Yu และคณะ ศึกษาเกี่ยวกับระดับ PCT และ CRP ในการแยกภาวะติดเชื้อแบคทีเรียออกจากผู้ป่วย SLE ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ 114 ราย พบว่าในภาวะติดเชื้อแบคทีเรียมีการเพิ่มขึ้นทั้งระดับ PCT และ CRP แต่ PCT มีความไวและความจำเพาะที่สูงกว่า CRP จาก ROC curve จุดตัดของระดับ PCT คือ 0.38 ng/ml โดยมี sensitivity 74.5%, specificity 95.5%, PPV 92.1%, NPV 84.2% และ AUC ของ ROC curve 0.896 (0.829-0.963) ในขณะที่จุดตัดของ CRP คือ 0.71 mg/dl, sensitivity 70.2%, specificity 62.7%, PPV 56.9%, NPV 75.0% และ AUC ของ ROC curve 0.698 (0.600-0.795) (P < 0.05) ดังนั้น PCT จึงมีความเหมาะสมมากกว่า CRP ในการช่วยวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย SLE ระยะโรคกำเริบ และพบว่าระดับ PCT มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งสามารถใช้ PCT ในการติดตามผลหลังการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะได้<sup>(37)</sup> Bador และคณะศึกษาในผู้ป่วย SLE 67 ราย ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรีย 10 รายนั้น พบว่าระดับ PCT 0.19 ng/ml (0.06 ng/ml ในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อแบคทีเรีย) ค่าจุดตัด PCT คือ 0.17 ng/ml, sensitivity 83%, specificity 71%, NPV 94% และ PPV 42% แต่ถ้าเปลี่ยนค่าจุดตัด PCT เป็น 0.05 ng/ml จะพบว่า PPV 100% และ NPV 88% ซึ่งจะเห็นว่าระดับ PCT ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรีย มีระดับที่น้อยกว่าในการศึกษาอื่น ๆ อาจเนื่องมาจากในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียจำนวนน้อย และส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อเฉพาะที่ แต่อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าค่า NPV ของ PCT ที่ระดับ 0.17 ng/ml ค่อนข้างสูง ซึ่งอาจจะมีประโยชน์ในการใช้ PCT ช่วยในการ 'rule out' และ PCT ที่ระดับ 0.5 ng/ml อาจช่วยในการ rule in ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียได้<sup>(38)</sup>

แต่ในการศึกษาของ Lanoix และคณะ พบว่าระดับ PCT ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วย SLE ที่ติดเชื้อแบคทีเรียและในผู้ป่วย SLE ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบโดยมีจำนวนผู้ป่วย SLE 60 ราย มีภาวะติดเชื้อร่วมด้วยเพียง 5 ราย (pulmonary tuberculosis ร่วมกับ lobar pneumonia, pulmonary cryptococcosis, peritonitis, Streptococcus pneumoniae septicemia และ chronic wound) ระดับ PCT ปกติทุกราย (< 0.5 ng/ml) อาจเนื่องมาจากมีจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อจำนวนน้อยมาก และเป็นการติดเชื้อเฉพาะที่เป็นส่วนใหญ่จึงอาจทำให้ระดับ PCT ไม่สูงเกิน 0.5 ng/ml<sup>(36)</sup>

กล่าวโดยสรุป มีหลายรายงานการศึกษาที่สนับสนุนการใช้จุดตัดระดับ PCT 0.5 ng/ml ในการช่วยวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย SLE ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบได้

### Rheumatoid arthritis (RA)

ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีการศึกษาขนาดเล็กจำนวนมากพบว่าระดับ PCT ไม่เพิ่มขึ้น แม้จะอยู่ในระยะโรคกำเริบก็ตาม<sup>(28,34,39)</sup> Sato และคณะ ได้วัดระดับ PCT ในผู้ป่วย RA ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบจำนวน 18 ราย พบว่า PCT < 0.1 ng/ml และเมื่อใช้จุดตัด ระดับ PCT  $\geq$  0.5 ng/ml พบว่าค่า OR 19.13 (95%CI 2.44-149.78), specificity 98.2%, PPV 94.1, PLR 14.33 ซึ่งสูงกว่าค่าการอักเสบอื่น ๆ เช่น CRP, ESR, WBC แต่ sensitivity ค่อนข้างต่ำคือร้อยละ 25.8 จึงยังไม่สามารถตัดสาเหตุการติดเชื้อแบคทีเรียออกไปได้ถ้าระดับ PCT < 0.5 ng/ml ควรใช้อาการทางคลินิกร่วมในการตัดสินใจ<sup>(28)</sup> Schwenger และคณะ พบว่าในผู้ป่วย RA 27 รายไม่พบความแตกต่างของระดับ PCT ในผู้ป่วย RA ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ (ค่ากลางของระดับ PCT = 0.20 ng/ml และที่ 95<sup>th</sup> percentile = 0.43) และผู้ป่วย RA ที่อยู่ในระยะโรคสงบ (ค่ากลางของระดับ PCT = 0.23 ng/ml และที่ 95<sup>th</sup> percentile = 0.38)<sup>(34)</sup> จะเห็นได้ว่า ระดับ PCT 0.5 ng/ml จึงเป็นค่ามาตรฐานที่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย RA ได้

### ANCA-associated vasculitis (AAV)

ใน ANCA-associated vasculitis (AAV) สามารถตรวจพบระดับ PCT เพิ่มขึ้นได้ในระยะที่โรคกำเริบรุนแรงโดยไม่พบการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วยได้<sup>(11,25,34,40,41)</sup> Schwenger และคณะ พบว่าผู้ป่วยgranulomatosiswith polyangiitis (GPA) ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ 17 ราย มีค่ากลางของระดับ PCT = 0.19 ng/ml (95<sup>th</sup> percentile 0.89) เปรียบเทียบกับ ผู้ป่วย GPA ที่อยู่ในระยะโรคสงบ 39 ราย มีค่ากลางของระดับ PCT = 0.19 ng/ml (95<sup>th</sup> percentile 0.42) ในผู้ป่วย microscopic polyangiitis (MPA) ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ 5 ราย และในระยะโรคสงบ 13 ราย มีค่ากลางของระดับ PCT = 0.27 (95<sup>th</sup> percentile 0.61) และ 0.21 ng/ml (95<sup>th</sup> percentile 0.34) ตามลำดับ ในผู้ป่วย GPA ที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย จำนวน 7 ราย พบว่ามีระดับ PCT ที่สูงมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย (ค่ากลางของระดับ PCT 1.36 ng/ml และ 95<sup>th</sup> percentile 9.78 (P<0.01)) และค่าจุดตัดของระดับ PCT ที่ 95<sup>th</sup> percentile ในผู้ป่วย AAV ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ คือ 0.89 ดังนั้น ระดับ PCT 1 ng/ml สามารถใช้เป็นค่าจุดตัดในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย AAV ได้<sup>(34)</sup> Komatsuda และคณะ ศึกษาเกี่ยวกับระดับ PCT ในผู้ป่วย myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated glomerulonephritis (MPO-ANCA-associated glomerulonephritis) แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม A (PCT < 0.5 ng/ml) มีจำนวน 58 ราย และ กลุ่ม B (PCT  $\geq$  0.5 ng/ml) มีจำนวน 9 ราย โดยไม่พบการติดเชื้อร่วมด้วย ในผู้ป่วยทุกรายของกลุ่ม A ส่วนผู้ป่วยในกลุ่ม B พบว่า 3 ใน 9 ราย มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราของระบบทางเดินหายใจและปัสสาวะร่วมด้วย 1 ราย มีประวัติติดเชื้อทางเดินปัสสาวะเรื้อรัง

ผู้ป่วย 4 ราย มีโรคมาเร็งร่วมด้วย และผู้ป่วย 1 ราย มีประวัติปอดอักเสบเรื้อรัง จะเห็นได้ว่าระดับ PCT 0.5 ng/ml สามารถใช้เป็นค่าจุดตัดในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราในผู้ป่วย MPO-ANCA-associated glomerulonephritis ได้<sup>(42)</sup> นอกจากนี้ยังมีอีกหลายการศึกษาที่ช่วยสนับสนุนว่าระดับ PCT ในผู้ป่วย AAV จะเพิ่มสูงมากในภาวะติดเชื้อแบคทีเรียมากกว่าในระยะโรคกำเริบซึ่งอาจเพิ่มขึ้นเล็กน้อย<sup>(11,25,34)</sup>

ดังนั้น ระดับ PCT 1.0 ng/ml จึงเป็นค่าจุดตัดที่แนะนำให้ใช้ในการแยกภาวะติดเชื้อแบคทีเรียออกจากระยะกำเริบของโรคในกลุ่ม ANCA-associated vasculitis (AAV)<sup>(34)</sup>

### Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica (GCA and PMR)

มีรายงานการศึกษาเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วย GCA ซึ่งให้ผลการศึกษาล้ำคลึงกันได้แก่ Delèveaux และคณะ พบว่าระดับ PCT ในผู้ป่วย GCA จำนวน 13 รายที่ไม่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียมีค่ากลางของระดับ PCT = 0.1 ng/ml (พิสัย 0.1-0.2) ขณะที่ ค่ากลางของระดับ CRP = 84 mg/l (พิสัย 57-310)<sup>(29)</sup> Schmidt และคณะ ศึกษาเกี่ยวกับระดับ PCT ในผู้ป่วย GCA และ PMR จำนวน 46 ราย พบว่า ระดับ PCT ปกติและมีระดับไม่เกิน 0.124 ng/ml ในผู้ป่วยทุกราย และไม่พบภาวะติดเชื้อร่วมด้วย<sup>(43)</sup>

ระดับ PCT ที่ค่าจุดตัดมาตรฐาน 0.5 ng/ml สามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย GCA และ PMR ได้

### Takayasu Arteritis (TA)

Tombetti และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย TA จำนวน 41 ราย ซึ่งมีผู้ป่วยจำนวน 14 รายที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ พบว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของ ระดับ PCT ในผู้ป่วย TA ทุกราย โดยค่าเฉลี่ยของระดับ PCT = 0.02 ng/ml (SD 0.01 ng/ml) และค่าสูงสุดของระดับ PCT = 0.08 ng/ml เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับภาวะช็อค) จำนวน 49 ราย พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ PCT = 28.8 ng/ml (SD 53.3 ng/ml) จะเห็นได้ว่า PCT สามารถใช้เป็น marker ในการช่วยแยกภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วย TA ได้<sup>(44)</sup>

### Behçet's disease (BD)

Adam และคณะ ศึกษาเกี่ยวกับระดับ IL-6, PCT และ CRP ในผู้ป่วย BD ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบ จำนวน 15 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (คนสุขภาพแข็งแรง) พบว่า ระดับ IL-6 และ CRP ในผู้ป่วย BD ที่อยู่ในระยะโรคกำเริบเพิ่มสูงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ในขณะที่ระดับ PCT พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม ดังนั้นระดับ IL-6 และ CRP จึงเหมาะสมกับการใช้บอกระยะโรคกำเริบ และระดับ PCT สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยแยกภาวะติดเชื้อแบคทีเรียออกจากระยะโรคกำเริบในผู้ป่วย BD ได้<sup>(45)</sup>

### Adult-onset Still's disease (AOSD)

ในผู้ป่วย AOSD พบว่าระดับ PCT เพิ่มขึ้นได้โดยไม่พบการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่มีไข้ร่วมด้วย<sup>(24,25)</sup> เนื่องจากบทบาทของไซโตไคน์ (TNF $\alpha$ ) ในการกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง PCT ในเลือดมากขึ้น จะเห็นได้จากการตรวจพบระดับ TNF $\alpha$  ในผู้ป่วย AOSD ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรค ดังนั้น TNF $\alpha$  จึงมีความสำคัญในการหลั่ง PCT ในผู้ป่วย AOSD ที่มีไข้โดยไม่พบหลักฐานการติดเชื้อ<sup>(6)</sup> Chent และคณะ ศึกษาระดับ PCT ในผู้ป่วย AOSD ที่มีไข้ร่วมด้วย จำนวน 38 ราย โดยแบ่งเป็น 12 ราย มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย และ 26 รายไม่มีภาวะติดเชื้อ พบว่าค่าจุดตัดของระดับ PCT 0.5 ng/ml สำหรับภาวะติดเชื้อแบคทีเรียมี sensitivity 100%, specificity 76.9%, NPV 100% และ PPV 66.7% แต่ถ้าใช้ค่าจุดตัดของระดับ PCT 1.4 ng/ml พบว่า sensitivity, specificity, NPV และ PPV เท่ากับ 100% ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ค่าจุดตัดระดับ PCT 1.4 ng/ml ในผู้ป่วย AOSD ที่มีไข้ร่วมด้วยในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>(24)</sup>

### Ankylosing spondylitis (AS)

Ozmen และคณะ ทำศึกษาในผู้ป่วย AS 61 ราย พบว่า มีผู้ป่วย 17 ราย (ร้อยละ 28) อยู่ในระยะโรคกำเริบ มี Bath AS Disease Activity Index (BASDAI) > 4 และผู้ป่วย 44 ราย (ร้อยละ 72) อยู่ในระยะโรคสงบ (BASDAI <4), ค่ากลางของระดับ ESR เท่ากับ 14 (6-34) mm/hr และ 4 (2-7) mm/hr ( $P < 0.001$ ) ในผู้ป่วย AS และกลุ่มควบคุม ตามลำดับค่ากลางของระดับ CRP เท่ากับ 0.91 (0.37-2.72) mg/dl และ 0.15 (0.07-0.25) mg/dl ( $P < 0.001$ ) ในผู้ป่วย AS และกลุ่มควบคุม ตามลำดับ และระดับ PCT พบว่าปกติ ( $< 0.05$  ng/ml) ในผู้ป่วย AS ทุกคน และกลุ่มควบคุม จะเห็นได้ว่า ระดับ PCT ไม่มีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรค AS และสามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อราในผู้ป่วย AS ได้<sup>(46)</sup>

### สรุปบทบาทของโปรแคลซิโตนินในโรคมุมิต้านทานเนื้อเยื่อของตนเอง

กล่าวโดยสรุป ในผู้ป่วย autoimmune disease การแยกสาเหตุของภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย ออกจากระยะโรคกำเริบเป็นความท้าทายของแพทย์ในการตัดสินใจวางแผนการรักษาต่อไป ซึ่ง PCT สามารถช่วยในการวินิจฉัยแยก 2 ภาวะนี้ได้ แต่มีบางสภาวะที่ระดับ PCT เพิ่มขึ้นโดยไม่พบการติดเชื้อได้ ดังนั้นการใช้ค่าจุดตัดของระดับ PCT อาจต้องคำนึงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อระดับ PCT ด้วย ดังรูปที่ 5<sup>(6)</sup>





8. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec;79(6):1605–8.
9. Müller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly.* 2001 Oct 20;131(41-42):595–602.
10. Nylen ES, O'Neill W, Jordan MH, Snider RH, Moore CF, Lewis M, et al. Serum procalcitonin as an index of inhalation injury in burns. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme.* 1992 Sep;24(9):439–43.
11. Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, Kliem V, Koch KM, Brunkhorst R. Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum.* 1997 Jul;40(7):1250–6.
12. Brunkhorst FM, Eberhard OK, Brunkhorst R. Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin. *Crit Care Med.* 1999 Oct;27(10):2172–6.
13. Jaresová M, Stríz I, Cermáková J, Lácha J, Sedláček J, Mudra K, et al. Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infections. *Immunol Lett.* 1999 Sep 1;69(3):355–8.
14. Elefsiniotis IS, Skounakis M, Vezali E, Pantazis KD, Petrocheilou A, Pirounaki M, et al. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 May;18(5):525–30.
15. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol.* 2001 Feb;18(2):79–87.
16. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F, Hüsing J, Strupat M, Philipp T, et al. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2001 May;16(5):975–9.
17. Trimarchi H, Dicugno M, Muryan A, Lombi F, Iturbe L, Raña MS, et al. Pro-calcitonin and inflammation in chronic hemodialysis. *Medicina (Mex).* 2013;73(5):411–6.
18. Becker KL, Nylén ES, White JC, Müller B, Snider RH. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Apr;89(4):1512–25.
19. Schneider H-G, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. *Pathology (Phila).* 2007 Aug;39(4):383–90.
20. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004 Jul 15;39(2):206–17.
21. Tektonidou MG, Ward MM. Validation of new biomarkers in systemic autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Nov 1;7(12):708–17.
22. Shi Y, Rui X. Procalcitonin kinetics: a reliable tool for diagnosis and monitoring of the course of bacterial infection in critically ill patients with autoimmune diseases. *Intensive Care Med.* 2013 Dec;39(12):2233–4.
23. Okada Y, Minakami H, Tomomasa T, Kato M, Inoue Y, Kozawa K, et al. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *J Infect.* 2004 Feb;48(2):199–205.
24. Chen D-Y, Chen Y-M, Ho W-L, Chen H-H, Shen G-H, Lan J-L. Diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non-infectious inflammation in febrile patients with active adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan 6;68(6):1074–5.
25. Scirè CA, Cavagna L, Perotti C, Bruschi E, Caporali R, Montecucco C. Diagnostic value of procalcitonin measurement in febrile patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Apr;24(2):123–8.
26. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum Procalcitonin in Systemic Autoimmune Diseases—Where Are We Now? *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Oct;40(2):176–83.
27. Brunkhorst R, Eberhardt OK, Haubitz M, Brunkhorst FM. Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med.* 2000 Mar;26 Suppl 2:S199–201.
28. Sato H, Tanabe N, Murasawa A, Otaki Y, Sakai T, Sugaya T, et al. Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012 Aug;39(8):1517–23.

29. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Begue R, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis.* 2003 Apr;62(4):337–40.
30. Joo K, Park W, Lim M-J, Kwon S-R, Yoon J. Serum procalcitonin for differentiating bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases. *J Korean Med Sci.* 2011 Sep;26(9):1147–51.
31. Wu J-Y, Lee S-H, Shen C-J, Hsieh Y-C, Yo P-H, Cheng H-Y, et al. Use of serum procalcitonin to detect bacterial infection in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep;64(9):3034–42.
32. Song GG, Bae S-C, Lee YH. Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Apr;33(2):166–73.
33. Quintana G, Medina YF, Rojas C, Fernandez A, Restrepo JF, Rondon F, et al. The use of procalcitonin determinations in evaluation of systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2008 Jun;14(3):138–42.
34. Schwenger V, Sis J, Breitbart A, Andrassy K. CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. *Infection.* 1998 Oct;26(5):274–6.
35. SHIN K, LEE Y, KANG S, BAEK H, LEE E, KIM H, et al. Serum procalcitonin measurement for detection of intercurrent infection in febrile patients with SLE. *Ann Rheum Dis.* 2001 Oct;60(10):988–9.
36. Lanoix JP, Bourgeois AM, Schmidt J, Desblache J, Salle V, Smail A, et al. Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011 Feb;20(2):125–30.
37. Yu J, Xu B, Huang Y, Zhao J, Wang S, Wang H, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2014 May;24(3):457–63.
38. Bador KM, Intan S, Hussin S, Gafor AHA. Serum procalcitonin has negative predictive value for bacterial infection in active systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012 Oct;21(11):1172–7.
39. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puéchal X, Saroux A, Lioté F, et al. Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Jun;23(3):303–10.
40. Moosig F, Csernok E, Reinhold-Keller E, Schmitt W, Gross WL. Elevated procalcitonin levels in active Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* 1998 Aug;25(8):1531–3.
41. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Tyszko P, Straburzynski M. Procalcitonin as an indicator of systemic response to infection in active pulmonary Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* 2008 Dec;59 Suppl 6:839–44.
42. Komatsuda A, Omokawa A, Fujiwara T, Sato R, Togashi M, Okuyama S, et al. Serum procalcitonin levels in patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated glomerulonephritis. *Am J Med Sci.* 2012 Feb;343(2):136–40.
43. Schmidt J, Duhaut P, Bourgeois AM, Salle V, Smail A, Chatelain D, et al. Procalcitonin at the onset of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: the GRACG prospective study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2009 Feb;48(2):158–9.
44. Tombetti E, Chio MCD, Sartorelli S, Segalini A, Vella Y, Spalluto M, et al. Procalcitonin in Takayasu Arteritis. *J Rheumatol.* 2014 Jan 7;41(7):1564–6.
45. Adam B, Calikoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004 May 1;18(3):318–20.
46. Ozmen M, Oktay E, Tarhan EF, Aslan O, Ofllazoglu U, Koseoglu MH. Serum procalcitonin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2014 May 1;n/a – n/a.

**คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2559 - 2561**

แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	นายกสมาคมฯ
นายแพทย์วรวีรวิทย์ เล่าห์เรณู	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อุปนายกฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์วรวีรวิทย์ เล่าห์เรณู	อุปนายกฝ่ายฝึกอบรมและสอบฯ
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อุปนายกฝ่ายวิจัย
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	เลขาธิการ
นายแพทย์พุทธวิริต ลิ้มเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์วีรรัตน์ ภิญโญพรพานิช	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธราภักษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงพันธุ์จาง หาญวิวัฒน์กุล	กรรมการกลาง
นายแพทย์พรชัย เดชานวงษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงบุญจรัส ศิริไพฑูรย์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงโสภณวิทย์ วิไลยุค	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงภัทริยา มาลัยศรี	กรรมการกลาง

**ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2559 - 2561**

- รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
- ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ตีสมาโชค
- รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์
- นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
- นายแพทย์อุดม วิเศษภูษานทร
- พลโทศาสตราจารย์นายแพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาจ
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐเดวาทย์ ตุมราควิน
- ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
- รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
- พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงไพจิตร อัครนบตี
- แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์

**คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ**

- นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน ประธาน
- แพทย์หญิงไพจิตร อัครนบตี อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์ อนุกรรมการ
- นายแพทย์ชัยวี เมื่องจันทร์ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงพิณทิพย์ งามจรธยาภรณ์ อนุกรรมการ

**คณะอนุกรรมการฝ่ายฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม**

- นายแพทย์วรวีรวิทย์ เล่าห์เรณู ประธาน
- แพทย์หญิงไพจิตร อัครนบตี อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร อนุกรรมการ
- นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ อนุกรรมการ
- นายแพทย์สูงชัย อังธราภักษ์ อนุกรรมการ
- นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงพันธุ์จาง หาญวิวัฒน์กุล อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงเอมวดี อารมย์ดี อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงประภาพร พิสิษฐ์กุล อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงบุญจรัส ศิริไพฑูรย์ อนุกรรมการ
- นายแพทย์พรชัย เดชานวงษ์ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย อนุกรรมการ
- นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงปรีณิศา เอื้ออารีวงศ์ อนุกรรมการ
- นายแพทย์ภาสกร แสงสว่างโชติ อนุกรรมการ
- นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์ อนุกรรมการและเลขานุการ
- แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์ อนุกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

- นายแพทย์อุทิศ ตีสมาโชค ที่ปรึกษา
- แพทย์หญิงเล็ก ปริวิสุทธิ์ ที่ปรึกษา
- นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์ ที่ปรึกษา
- แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาจ ที่ปรึกษา
- แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ ที่ปรึกษา
- นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์ ที่ปรึกษา
- นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์ ที่ปรึกษา

**คณะอนุกรรมการฝ่ายวิจัย**

- แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ ประธาน
- นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงอรจรรย์ มหรรฆานูเคราะห์ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย อนุกรรมการ
- นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน อนุกรรมการ
- นายแพทย์วีระพงศ์ ผู้มีธรรม อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงปารวี ชีวะอิสระกุล อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงกิตติวรรณ สุขเมธกุล อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงดวงกมล เอื้อยาวเรืองสุรติ อนุกรรมการ