

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

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 ชิตีพริ้นท์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

Necrotizing autoimmune myopathy

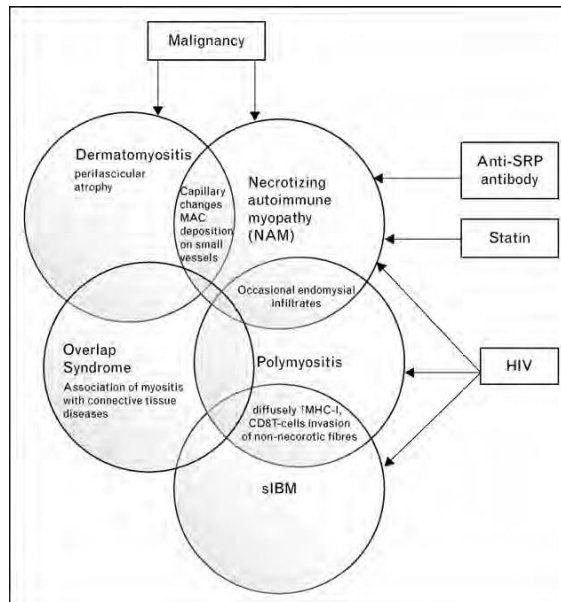
19

Necrotizing Autoimmune Myopathy

วิภาดา ไกรเกรียงศรี *

พิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์ **

Necrotizing autoimmune myopathy (NAM) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) เป็นกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบที่ได้รับการจัดกลุ่มขึ้นใหม่ ซึ่งเป็นกลุ่มโรคกล้ามเนื้อที่เกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน โดยจัดเป็นหนึ่งในโรคกล้ามเนื้ออักเสบกลุ่ม idiopathic inflammatory myopathies นอกเหนือจาก polymyositis, dermatomyositis, sporadic inclusion body myositis (IBM), the overlap syndrome, และ nonspecific myositis ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แผนภาพแสดงกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกันและภาวะที่เกี่ยวข้อง (spectrum of inflammatory myopathies and their associated conditions)⁽¹⁾

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

** พ.บ. อาจารย์ หน่วยโรคภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โดยมีอาการและอาการแสดงของกล้ามเนื้ออักเสบคล้ายกลุ่มโรค polymyositis แต่มีลักษณะผลชิ้นเนื้อที่แตกต่างกัน (histopathology) โดยจะมีลักษณะพิเศษทางพยาธิสภาพชิ้นเนื้อเฉพาะ ซึ่งยังไม่ทราบพยาธิสภาพกำเนิดที่แน่ชัด โดยโรคนี้ต้องแยกโรคหรือภาวะที่สามารถทำให้เกิดกล้ามเนื้อตายออกไปก่อน เช่น rhabdomyolysis, muscular dystrophies, endocrinopathies, medications, and toxins⁽¹⁾

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์การเกิดโรคกลุ่ม idiopathic inflammatory myopathy (IIM) พบประมาณ 2 - 7.7 คนต่อประชากรหนึ่งล้านคน⁽²⁾ และกลุ่ม NAM จัดว่าเป็นโรคที่ยังพบได้น้อย (rare disease) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 20 ของกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ (idiopathic inflammatory myopathy)⁽³⁾ โดยโรคนี้มักพบในวัยผู้ใหญ่ และส่วนใหญ่พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย^(4,5-7)

Anti-SRP-associated NAM พบประมาณร้อยละ 3-6 ของกลุ่ม IIM โดยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 47 ปีในผู้ป่วยชาวยุโรป⁽⁴⁾

Anti-HMGCR-antibodies associated NAM พบประมาณร้อยละ 5-7 ในกลุ่ม IIM โดยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 49 ปี จากการศึกษาศึกษาของผู้ป่วยชาวยุโรปจำนวน 206 คนที่สงสัย NAM⁽⁸⁾

การศึกษาศึกษาผู้ป่วย NAM ที่ตรวจพบ anti HMGCR พบว่าเคยได้รับยา statin ร้อยละ 37.5-94 (ตารางที่ 1) และพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มักมีอายุก่อนข้างมาก คือ อายุเฉลี่ยประมาณ 64 ปี⁽⁸⁾

นอกจากนี้ยังพบ statin ปนเปื้อนอยู่ในอาหารหรือผลิตภัณฑ์อาหารเสริม ที่ผู้ป่วยรับประทานได้โดยไม่รู้ตัวว่าเคยได้รับสารเหล่านี้มาก่อนได้

ตารางที่ 1 ร้อยละของการได้รับยากกลุ่ม statin ในผู้ป่วย anti HMGCR-associated necrotizing autoimmune myopathy⁽⁷⁹⁾

Study	Country	Number of NAM patients	Statins exposure (%)
Christopher-Stine, 2010 ⁽³⁾	USA	16	63
Mammen, 2011 ⁽⁹⁾	USA	45	67
Werner, 2012 ⁽¹⁰⁾	USA	55	72.6
Allenbach, 2014 ⁽⁸⁾	France	45	44
Limaye, 2014 ⁽¹¹⁾	Australia	19	94
Watanabe, 2015 ⁽¹²⁾	Japan	8	37.5

ประวัติความเป็นมา

ในปี ค.ศ. 1947 necrotizing myopathies without inflammation ได้รับการจัดกลุ่มรวมอยู่กับโรคกล้ามเนื้ออักเสบชนิด polymyositis หรือ dermatomyositis⁽¹³⁾

ในปี ค.ศ. 1950 ได้มีการอภิปรายเกี่ยวกับกล้ามเนื้ออักเสบกลุ่มนี้ว่าจัดอยู่ในโรคกล้ามเนื้ออักเสบชนิด polymyositis อยู่หรือไม่ เนื่องจากพบว่าพยาธิกำเนิดต่างกัน โดยในช่วงแรกนั้นได้อธิบายว่ากลุ่มโรคนี้คือ paraneoplastic neuromyopathies⁽¹⁴⁾ และได้มีการแยก paraneoplastic necrotizing myopathies ออกจากกลุ่มโรค polymyositis และ dermatomyositis เป็นครั้งแรกโดย Smith⁽¹⁵⁾

การศึกษาของ Urich & Wilkinson⁽¹⁶⁾ และ Vosskamper⁽¹⁷⁾ ได้แสดงให้เห็นไปในทำนองเดียวกันว่า necrotizing myopathy มีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็ง ซึ่งวินิจฉัยแยกโรคได้จากผลชิ้นเนื้อพยาธิ

การศึกษาของ Emslie-Smith and Engel⁽¹⁸⁾ พบผู้ป่วย necrotizing myopathy จำนวน 3 รายที่พบความผิดปกติของเส้นเลือดขนาดเล็ก (microangiopathy) โดยพบลักษณะของ thickened capillaries, microvascular membrane attack complex (MAC) deposition, และ capillary depletion ที่เกี่ยวข้องกับ connective tissue disease และมะเร็งชนิด transitional cell carcinoma โดยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

ในช่วงต้นปี ค.ศ. 1990 ได้ค้นพบว่า กลุ่ม necrotizing myopathies มีผลชิ้นเนื้อพยาธิที่ต่างจากกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบ polymyositis และ dermatomyositis และพบว่าเกี่ยวข้องกับภาวะแพ้ภูมิตนเองและมะเร็ง รวมถึงตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

จากการค้นพบดังกล่าว นำมาสู่การจัดกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบ necrotizing autoimmune myopathy แยกออกมาจากกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบเดิม โดย Amato ในนามของ the 'Muscle Study Group' ในปี ค.ศ. 2004⁽¹⁹⁾

สาเหตุและพยาธิกำเนิดโรค

พยาธิกำเนิดของการเกิดโรดยังไม่เป็นที่ทราบกันอย่างแน่ชัด เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาทดลองกับสัตว์ที่น่าเชื่อถือพอ เพื่อที่จะช่วยเพิ่มความเข้าใจการเกิดโรคได้⁽²⁰⁾

NAM เป็นโรคที่พบร่วมกับกลุ่มโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) การติดเชื้อไวรัส ยาโดยเฉพาะยาลดไขมันกลุ่ม statin (HMG-CoA reductase inhibitors หรือ statins) และมะเร็ง

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันช่วยสนับสนุนว่าพยาธิกำเนิดของโรคเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองผิดปกติ (autoimmune pathogenesis)⁽¹⁾

การย้อมชิ้นกล้ามเนื้อด้วยวิธีทางอิมมูโนวิทยา (Immunostaining of muscle biopsies) พบเซลล์แมคโครฟาจ รอบ ๆ บริเวณที่มีกล้ามเนื้อตาย โดยไม่พบเซลล์อักเสบชนิดลิมโฟไซต์ในบริเวณนั้น^(22,23) และส่วนใหญ่พบว่าย้อมไม่ติด MHC-I บน เซลล์กล้ามเนื้อที่ไม่ตาย (necrotic muscle

fibres) และการที่ไม่พบเซลล์อักเสบอยู่ในบริเวณที่มีพยาธิสภาพเป็นที่ถกเถียงกันว่าบทบาทของเซลล์อักเสบชนิดลิมโฟไซต (cytotoxic lymphocytes) หรือการทำลายเซลล์กล้ามเนื้อโดยผ่านทางเซลล์อักเสบ ที่เป็นเหตุให้เกิดความผิดปกติในโรค polymyositis และ IBM ไม่ได้เป็นพยาธิกำเนิดของโรคนี้ ดังนั้นพยาธิกำเนิดของโรคกล้ามเนื้ออักเสบชนิดนี้อาจจะเกิดผ่านกลไก antibody-dependent complement-mediated lysis⁽²²⁾ โดยมี เซลล์แมคโครฟาจที่พบในบริเวณนั้นเป็นเซลล์อักเสบสุดท้ายที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรค (final effector cell)^(22,23,24)

ปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดกล้ามเนื้ออักเสบนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด⁽²⁵⁾

สำหรับปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic risk factors) ที่มีผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อสิ่งแวดลอมที่มากกระตุ้น ที่มีส่วนเกี่ยวข้องต่อการเกิดโรค NAM นั้นคือ HLA-DRB1*11:01 ที่พบในกลุ่ม anti-HMGCR-positive necrotizing autoimmune myositis⁽²⁶⁾ และพบว่า HLA DRB1*11:01 สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสียหายต่อการเกิด anti-HMGCR NAM ในผู้ป่วยชนชาติผิวขาวและเชื้อสาย African Americans⁽⁹⁾

นอกจากนี้ยังตรวจพบ autoantibody ในกลุ่มโรคนี้ นั่นคือ antisignal recognition particle (SRP) autoantibodies⁽²⁷⁾ ซึ่งตรวจพบเป็นตัวแรก และในระยะเวลาต่อมาตรวจพบ anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase (HMGCR) autoantibodies⁽³⁾ แต่อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง ประมาณร้อยละ 30-40 ที่ตรวจไม่พบ autoantibody เหล่านี้

ชนิดของ NAM (Subtype)

- Anti-signal recognition particle antibody-related necrotizing autoimmune myopathy
- Connective tissue disease and other autoimmunity
- Statin-triggered autoimmunity
- Viral infection
- Paraneoplastic necrotizing myopathy

Anti-signal recognition particle antibody-related necrotizing autoimmune myopathy

Signal recognition particles (SRP) เป็น ubiquitous cytoplasmic complexes of a small RNA ประกอบด้วยหกโปรตีน โดยโปรตีนเหล่านี้สร้างจาก endoplasmic reticulum ซึ่งโปรตีนเหล่านี้ทำหน้าที่เป็น antigen โดยเป็น targeting proteins/antigen ที่เป็นส่วนประกอบของเซลล์ (cellular compartment)^(7,28,29,33)

สำหรับพยาธิกำเนิดการเกิดโรคนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มักพบผู้ป่วยกลุ่มนี้มากที่สุดในช่วงฤดูใบไม้ร่วง ซึ่งอาจจะมีตัวกระตุ้นเป็นเชื้อโรคหรือสิ่งแวดลอมในช่วงฤดูนั้น⁽⁷⁾ และจากการที่ไม่พบเซลล์อักเสบสะสมอยู่ในบริเวณที่มีพยาธิสภาพแต่พบการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดฝอยนำไปสู่การขาดเลือดของบริเวณนั้นทำให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อตามมาซึ่งกลไกการเกิดโรคอาจเป็นจาก humoral immune mechanism ได้⁽⁷⁾

Anti-SRP autoantibodies ค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1986 โดย Reeves และคณะ⁽²⁷⁾ และต่อมาได้พบ antibody ตัวนี้ในผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับการวินิจฉัย polymyositis ที่มีอาการรุนแรงกว่าและการดำเนินโรครวดเร็วกว่า โดยไม่ค่อยมีอาการทางข้อและความผิดปกติของปอด⁽²⁹⁾

ในกลุ่มผู้ป่วยยุโรปที่ได้รับการวินิจฉัย idiopathic inflammatory myopathy (polymyositis, dermatomyositis และ IBM)^(29,30) พบ antibody ตัวนี้ประมาณร้อยละ 4-5 โดยตรวจพบจาก muscle-specific autoantibody^(30,31) และพบ antibody ตัวนี้ในกลุ่มผู้ป่วย NAM ได้ประมาณร้อยละ 15⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตาม anti SRP antibodies ยังตรวจพบในผู้ป่วย limb girdle muscular dystrophy type 2A และโรคอื่น ๆ ได้อีกด้วย⁽³²⁾

สำหรับอาการและอาการแสดงในกลุ่ม anti-SRP-related NAM ในหลาย ๆ การศึกษารวบรวมดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อาการแสดงที่พบในผู้ป่วย anti-SRP-related NAM⁽²⁰⁾

Study	Proximal weakness	Dysphagia	Cardiac involvement	Elevated CK levels	Necrosis on muscle biopsy	Raynaud's
Love et al. 1991 ⁽³⁴⁾	X		X			X
Miller et al. 2002 ⁽⁷⁾	X	X		X	X	
Kao et al. 2004 ⁽³⁵⁾	X			X	X	X
Hengstman et al. 2006 ⁽⁴⁾	X	X	X	X	X	
Takada et al. 2009 ⁽³⁶⁾	X		X	X	X	X
Sugie et al. 2013 ⁽³⁷⁾	X			X		
Allenbach et al. 2013 ⁽⁸⁾	X	X	X	X	X	X
Wang et al. 2014 ⁽³⁸⁾	X		X	X	X	
Suzuki et al. 2015 ⁽³⁹⁾	X	X	X	X	X	X but low frequency seen

X แสดง clinical finding ในแต่ละ respective study involving anti SRP antibody positive NAM

Connective tissue disease and other autoimmunity

NAM เกิดขึ้นสัมพันธ์กับกลุ่มโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันได้ทำนองเดียวกับกลุ่ม inflammatory myopathy อื่น เช่น โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันแบบผสมผสาน (mixed connective tissue disorder)^(18,40) โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิดคาบเกี่ยว (overlap syndrome)⁽⁴¹⁾ และโรคหนังแข็ง (scleroderma)

การศึกษาของ Christopher-Stine และคณะ พบผู้ป่วยจำนวนทั้งหมดสามสิบแปดรายที่มี proximal necrotizing myopathy และ high creatine kinase ตรวจพบ antisynthetase antibodies (anti-Jo-1, anti-PL-12, anti-PL7) จำนวนสี่ราย และตรวจพบ anti SRP antibodies จำนวนหกราย⁽³⁾

Statin-triggered autoimmunity

NAM ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา statins ต้องแยกจากกลุ่ม toxic myopathy จากยา โดยส่วนใหญ่ statin associated myopathies ที่เป็นผลจากตัวยาโดยตรง อาการมักจะหายได้เองภายในระยะเวลาตั้งแต่หลายสัปดาห์จนถึงหลายเดือน หลังจากหยุดการใช้ยานั้น^(42,43) โดยทั่วไปอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจะดีขึ้นหลังจากหยุดยากลุ่ม statin ไปแล้วประมาณ 4-6 สัปดาห์ ซึ่งต่างจากกลุ่ม immune myopathy ที่ยังคงมีอาการอ่อนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ ถึงแม้จะหยุดยาแล้วก็ตาม^(23, 44,45-47)

จากการศึกษา พบผู้ป่วยที่มี active myocyte necrosis ที่ไม่พบหรือพบเซลล์อักเสบจำนวนเล็กน้อยมีอาการอักเสบของกล้ามเนื้ออย่างต่อเนื่องหรือมีแนวโน้มน้ำกล้ามเนื้ออักเสบมากขึ้นหลังหยุดการใช้ยา statin ไปแล้ว^(43,48) โดยผู้ป่วยเหล่านี้ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิ แต่ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดการเกิดโรคที่แน่ชัด

HMG-CoA reductase (HMGCR) เป็น pharmacologic target ของกลุ่มยา statins ในระยะไม่นานมีการค้นพบ antibody ต่อโปรตีน 3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) โดยพบ up-regulated ในผู้ป่วยกลุ่ม immune-mediated necrotizing myopathy^(3,44) ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับการใช้ statin มาก่อนค่อนข้างสูง พบประมาณ 66% ของผู้ป่วยจากการศึกษา โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป⁽⁴⁴⁾

Anti-HMGCR autoantibodies ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ catalytic domain ของ HMGCR ซึ่งเป็นเอนไซม์ ที่อยู่ใน membrane ของ endoplasmic reticulum และสังเกตได้ว่า HMGCR ยังเป็นเอนไซม์ที่มีความเกี่ยวข้องกับ cholesterol biosynthesis และถูกยับยั้งโดยกลุ่มยา statin⁽⁹⁾

นอกจากนี้ยังพบการ upregulation ของ HMGCR ใน regenerating myocytes นำมาสู่กลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องถึงแม้จะหยุดใช้ยากกลุ่ม statin แล้วก็ตาม

จากการศึกษาของ Christopher-Stine และคณะ ตรวจคัดกรองพบ antibody เหล่านี้ในกลุ่มผู้ป่วย NAM จากการตรวจชิ้นเนื้อพยาธิวิทยาโดยไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงและ antibody ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ autoantibodies recognizing 200- and 100-kD proteins ซึ่งในระยะเวลาต่อมา 100-kD protein ก็คือ HMG-CoA reductase (HMGCR) นั่นเอง ซึ่งเป็น pharmacologic target ของยากกลุ่ม statins และ 200-kD protein เป็น HMGCR dimer^(3,49)

จากการศึกษาของ Mammen และคณะ⁽³⁹⁾ พบผู้ป่วยใน Johns Hopkins Myositis Center ที่ตรวจพบ anti-HMGCR antibodies ประมาณร้อยละ 6 (โดยมีอุบัติการณ์ของการเกิด autoimmune myopathy ประมาณ 4 คนต่อประชากรแสนคนต่อปี) ดังนั้นก็จะประมาณอุบัติการณ์ของการเกิด anti-HMGCR myopathy ได้ประมาณ 2 คนต่อประชากรล้านคนต่อปี และยังไม่ทราบความชุกของ autoantibody นี้ในประชากรทั่วไปที่ได้รับกลุ่มยา statin มาเป็นระยะเวลานานโดยที่ยังไม่ทำให้เกิดกล้ามเนื้ออักเสบ⁽⁵⁰⁾

สรุป พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากกลุ่ม statin แล้วเกิดกลุ่มโรค anti-HMGCR myopathy ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี (ร้อยละ 92.3)⁽⁵¹⁾ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากกลุ่มนี้มาก่อนแล้ว

เกิดโรค anti- HMGR myopathy มักพบในกลุ่มอายุที่น้อยกว่าร่วมกับมีระดับ CK ในเลือดที่สูงกว่า และตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันได้ไม่ดีเท่ากลุ่มแรก⁽⁴⁴⁾

Virus

มีบางการศึกษาที่พบว่าการติดเชื้อไวรัสสัมพันธ์กับการเกิด NAM มีหนึ่งการศึกษาที่ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่เสียชีวิตจำนวน 92 ราย พบผู้ป่วยจำนวน 8 รายที่สงสัยว่าเป็น NAM โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายได้ รวมทั้งไม่ได้รับยา zidovudine⁽⁵²⁾

นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นหนึ่งรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NAM และพบการติดเชื้อ chronic active hepatitis C virus ร่วมด้วยซึ่งตอบสนองต่อการรักษาด้วยอินเตอร์เฟอรอน (interferon therapy) ถึงแม้ว่าไม่สามารถตรวจการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสได้ก็ตาม⁽⁵³⁾

Paraneoplastic necrotizing myopathy

เป็นภาวะที่พบบ่อย สามารถเกิดสัมพันธ์กับมะเร็งหลายชนิด ตั้งแต่ gastrointestinal adenocarcinoma (pancreas และ gallbladder), small cell และ nonsmall cell lung, breast, prostate, transitional cell cancers^(15,40,54) และ myeloma⁽⁵⁵⁾ โดยตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกัน^(40,55) และต่างจากกลุ่ม cancer-associated myositis ที่สัมพันธ์กับ dermatomyositis ที่สามารถตรวจพบ specific antibodies ได้⁽³¹⁾

โดยมีผู้ป่วยเพียงไม่กี่รายที่พบว่าเป็น necrotizing paraneoplastic myositis สัมพันธ์กับการตรวจพบ antibody โดยมีหนึ่งรายที่เป็นมะเร็งลำไส้ ตรวจพบ muscle-specific autoantibody⁽⁵⁶⁾ และอีกหนึ่งรายเป็นมะเร็งปอดชนิด large cell ที่ตรวจพบ anti-SRP antibody⁽⁵⁵⁾

อาการและอาการแสดง

NAM เริ่มเกิดอาการได้ทุกช่วงอายุ แต่ส่วนใหญ่พบในช่วงวัยผู้ใหญ่ ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันและมะเร็ง ซึ่งพบในอัตราที่สูงขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น เช่น จากการศึกษาที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NAM และพบว่าสัมพันธ์กับ anti-SRP อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยจากการศึกษานี้ คือ 48 ปี⁽²⁹⁾ ซึ่งอายุเฉลี่ยน้อยกว่าการศึกษาที่พบว่า NAM สัมพันธ์กับการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน โดยอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 64.7 ปี⁽⁴⁸⁾ และกลุ่มที่สัมพันธ์กับกลุ่ม paraneoplastic associated NAM ที่พบอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 70.8 ปี

โดยมีอาการแสดงเริ่มต้นและการดำเนินโรคที่คล้ายกับกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบชนิด polymyositis/dermatomyositis โดยมีอาการของกล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบสมมาตรส่วนต้นของทั้งแขนและขาแบบกึ่งเฉียบพลัน (subacute < 6 เดือน) อาจจะมีอาการลุกลามจากเตียงหรือจากที่นั่งได้ลำบากก้าวขึ้นบันได หรือยกของได้ลำบากร่วมด้วย นอกจากนี้อาการ NAM อาจจะมีอาการแบบฉับพลันได้เป็นระยะหลายวันจนถึงหลายสัปดาห์⁽²³⁾ จากนั้น อาการจะค่อย ๆ เป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ ได้ในระยะเวลาหลายเดือนจนถึงหลายปี⁽⁸⁾

กล้ามเนื้อที่ได้รับผลกระทบมากที่สุด คือ กล้ามเนื้อ deltoid และ กล้ามเนื้อ psoas นอกจากนี้สามารถพบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนคอ กล้ามเนื้อคอหอยและกล้ามเนื้อของระบบหายใจ นำมาสู่อาการกลืนลำบากและเสียงแหบได้⁽⁷⁾ แต่มักจะไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อของลูกตา⁽²³⁾ โดยอาการอ่อนแรงแม้จะรุนแรงคือ อ่อนแรงน้อยกว่า grade 3 ตาม Medical Research Council grading system^(7,22) นำมาสู่การสูญเสียความสามารถในการเคลื่อนไหวร่างกาย⁽⁵⁴⁾ อาการมักจะรุนแรงทำให้กล้ามเนื้อฝ่อลีบได้ อย่างไรก็ตามกลุ่มที่เกิดสัมพันธ์กับการใช้ยากกลุ่ม statin อาจจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงแม่มีระดับ creatine kinase ที่มีระดับสูงมาก ๆ ได้⁽²⁰⁾

อาการปวดตามกล้ามเนื้อและกดเจ็บกล้ามเนื้ออาจพบได้ แต่มักพบในผู้ป่วยกลุ่ม antisynthetase syndrome^(45,57) มากกว่า แต่ถ้าปวดกล้ามเนื้อมากร่วมกับอ่อนแรงอาจจะต้องแยกออกจากภาวะ fasciitis หรือ fibromyalgia ด้วยและกล้ามเนื้ออักเสบชนิด NAM ต้องไม่มีความผิดปกติของระบบประสาทรวมถึงระบบผิวหนัง

สำหรับอาการของผู้ป่วยกลุ่ม NAM ที่สัมพันธ์กับการใช้ยากกลุ่ม statin อาจเริ่มเกิดอาการหลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้วเป็นระยะเวลาหลาย ๆ ปีได้ (เฉลี่ยอยู่ที่ระยะเวลาประมาณ 3 ปี)^(43,48) หรือแม้กระทั่งหยุดการรักษาด้วยยากกลุ่ม statin ไปแล้วก็ตาม โดยอาการเหล่านี้จะยังคงมีอยู่หรือมีอาการมากขึ้นเรื่อย ๆ ได้หลังหยุดยา ซึ่งต่างจากกลุ่มที่เกิดพิษจากตัวยาก statin ที่ไปมีผลต่อกล้ามเนื้อโดยตรง⁽⁴⁸⁾

โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ anti-HMGCR-positive statin และกลุ่ม non-statin users จะมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่คล้ายกัน ยกเว้นในรายที่มีระดับ CK ตั้งต้นที่สูงก็จะมีอาการที่มากกว่า⁽⁹⁾

สำหรับอาการอื่นๆ พบ

- อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว น้ำหนักลดพบได้ ถึงแม้จะไม่เกี่ยวข้องกับมะเร็ง
- อาการของโรคหัวใจทั้งหัวใจเต้นผิดจังหวะและกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ มักจะสัมพันธ์กับอาการของกล้ามเนื้ออักเสบที่เกี่ยวข้องกับ anti-SRP antibody⁽²⁹⁾
- Interstitial lung disease พบความชุกของการเกิดภาวะนี้ได้หลากหลายมาก ตั้งแต่ ไม่พบเลย⁽⁷⁾ พบน้อยมาก⁽²⁹⁾ และพบสูงถึงหนึ่งในสี่ของกลุ่ม anti-SRP-related NAM^(4,29) โดยยังไม่พบหลักฐานการเกิด ILD ที่สัมพันธ์กับกลุ่ม statin-related NAM หรือ paraneoplastic NAM⁽³⁾

นอกจากนี้ ได้มีการรายงานว่าพบมะเร็งเกิดขึ้นใน necrotizing myopathy ครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1969 นับตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา พบผู้ป่วย paraneoplastic necrotizing myopathies จำนวนหลายราย^(22,58) โดยที่มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับกลุ่ม NAM ไม่มีความแตกต่างกันทั้งทางด้านอาการทางคลินิกและผลพยาธิสภาพชิ้นเนื้อ เมื่อเทียบกับ กลุ่ม NAM (classical NAM) บางรายพบ anti-HMGCR autoantibodies สัมพันธ์กับมะเร็งโดยอาจจะเกิดขึ้นก่อนหรือหลังได้รับการวินิจฉัย NAM

ความรุนแรงของโรค (disease activity) ประเมินได้จากกำลังกล้ามเนื้อ (muscle strength) และระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ (CK levels)

NAM แต่ละชนิดมีลักษณะบางอย่างที่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ลักษณะความแตกต่างกันของ NAM แต่ละกลุ่ม⁽¹⁾

Inciting conditions	AntiSRP antibody related NAM	Statin induced immune NAM	Paraneoplastic NAM
Age of onset: mean (range)	39.9 (2 - 72) Female preponderance	63.5 (44 - 89)	70.8 (38 – 87)
Clinical: all subacute onset symmetrical proximal muscle weakness	Dysphagia Severe muscle atrophy Onset in autumn-winter Weight loss Cardiac complications Interstitial lung disease	Myalgia Dysphagia	Dysphagia Facial weakness Respiratory involvement Rash Myopathy not always parallel tumor progression
Creatine kinase: Mean (range)	16,167 IU/L (3,064-28,000)	8,280 IU/L (958-24,714)	8,562 IU/L (1,700-24,640)
Microscopy/immunohistochemical finding on muscle biopsy	Variation of m. fiber size, decreased endomysial capillary density, MAC on endomysium/capillaries, ALP staining on perimysial connective tissue	Variable upregulation of MHC-1 on nonnecrotic fibres (multifocal or diffusely)	Higher% of necrotic fibres MAC in necrotic myofibrils “pipestem” capillaries with MAC ALP staining in regenerating fibres / perimysial connective tissue
Response to immune therapy	Variable from steroid alone to refractory requiring rituximab	Steroid+Methotrexate resulted in full or partial response; Rituximab or IVIG required in some case	Resection, steroid, IVIG, chemotherapy and cetuximab all been used with response
Main differential diagnoses	Dermatomyositis, other muscle specific autoantibodies related syndrome, paraneoplastic NAM	Statin induced toxic myopathy	Dermatomyositis, anti SRP antibody related NAM

อาการและอาการแสดงที่สำคัญเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม anti-SRP-associated NAM และ anti-HMGCR-associated NAM

Weakness

● Anti-SRP-associated NAM

- อาการอ่อนแรงกล้ามเนื้อมักจะรุนแรง ตั้งแต่เริ่มมีอาการและตลอดการเจ็บป่วย
- พบมากในผู้ป่วยผู้หญิง โดยมักพบในประชากร African-American^(58,59)
- พบในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า NAM จากสาเหตุอื่น เช่น ในการศึกษาของ Miller et al. โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 48 ปี ซึ่งอายุน้อยกว่า NAM จากสาเหตุอื่น (เช่น กลุ่ม statin associated NAM)⁽²⁷⁾
 - มีการศึกษาหลายการศึกษา ดังนี้
 - การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา
 - Miller et al. 2002⁽⁷⁾ ศึกษาผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 7 คนที่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงและตรวจพบ anti-SRP antibodies ในเลือด พบว่าอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 32-70 ปี โดยมักจะมาด้วยอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงอย่างรุนแรงตั้งแต่เริ่มมีอาการ โดยกล้ามเนื้ออ่อนแรงอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาเป็นเดือน
 - Kao et al. 2004⁽³⁸⁾ ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 16 รายที่ตรวจพบ anti-SRP antibodies ที่มาด้วยอาการและอาการแสดงแบบ polymyositis พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เริ่มมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นอย่างรวดเร็วและรุนแรงและพบกล้ามเนื้อฝ่อลีบเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น polymyositis ที่ตรวจไม่พบ anti-SRP autoantibody
 - การศึกษาในประเทศแคนาดา
 - Troyanov et al. 2005⁽⁶⁰⁾ ศึกษาผู้ป่วยชาว French - Canadian จำนวน 100 ราย พบผู้ป่วยสองรายที่ตรวจพบ anti-SRP autoantibodies โดยทั้งสองคนเริ่มมีอาการของโรคอย่างรวดเร็ว และมีอาการของกล้ามเนื้ออ่อนแรงอย่างรุนแรงนำมาสู่ปัญหาระบบหายใจเกิด extrathoracic restrictive breathing syndrome ตามมา
 - การศึกษาอื่นๆ
 - Hengstman et al. 2006⁽⁴⁾ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective systematic assessment) โดยประเมินอาการแสดงทางคลินิก ผลเลือด และผลชิ้นเนื้อของผู้ป่วยจำนวน 23 รายที่ตรวจพบ anti-SRP autoantibodies จากผู้ป่วยที่รวบรวมจาก European centers ทั้งหมด 6 ศูนย์ และเปรียบเทียบข้อมูลทั้งสองกลุ่ม (SRP negative myositis patients และ SRP-positive myositis patients) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-SRP autoantibody มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นแบบสมมาตรอย่างรุนแรงจนไม่สามารถขยับเคลื่อนไหวร่างกายได้ และอาการอ่อนแรงมักเป็นอย่างรวดเร็ว ทำให้ผู้ป่วยยืนและเดินได้ลำบาก คล้ายกับการศึกษาที่พบในประเทศแถบเอเชีย

การศึกษาในประเทศญี่ปุ่น

- Takada et al. 2009⁽³⁶⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่พบ anti-SRP autoantibody ที่มีอาการกล้ามเนื้ออักเสบจำนวน 21 ราย พบลักษณะกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงแบบสมมาตร โดยพบว่าผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 60 มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงระดับรุนแรงตั้งแต่เริ่มมีอาการและอาการอ่อนแรงเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ อย่างรวดเร็ว จนขยับเคลื่อนไหวร่างกายได้จำกัด
- Sugie et al. 2014⁽³⁷⁾ ได้ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย anti-SRP-related myopathy จำนวน 7 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายมีอาการแบบ subacute onset และมีผู้ป่วย 1 รายที่มีอาการอ่อนแรงรุนแรงเป็นไปอย่างรวดเร็ว

การศึกษาในประเทศจีน

- Wang et al. 2014⁽³⁸⁾ ศึกษาในผู้ป่วยชาวจีนที่ตรวจพบ anti-SRP antibodies จำนวน 16 ราย พบผู้ป่วยจำนวน 14 รายที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นมากขึ้นเรื่อยๆ แบบเรื้อรัง
- Zheng et al. 2015⁽⁶¹⁾ ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 12 รายที่เป็น SRP myopathy พบว่า มีอาการหลักคืออ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้น

การศึกษาในระยะหลัง ๆ เช่น การศึกษาในประเทศออสเตรเลีย⁽⁶²⁾ พบผู้ป่วยที่ยืนยันว่า มีกล้ามเนื้ออักเสบร่วมกับตรวจพบ anti-SRP antibodies โดยมีผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นอย่างรุนแรงและรวดเร็ว โดยมีผู้ป่วยจำนวน 3 รายมีอาการมากที่สุดที่ประมาณ 4-8 สัปดาห์หลังเริ่มมีอาการ

อาการอ่อนแรงจากหลาย ๆ การศึกษาพบว่า ปกติจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นเป็นหลัก แต่มีอยู่บางการศึกษาที่พบอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนปลายในผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti-SRP antibody เช่นในการศึกษาของ Love et al.⁽³⁴⁾ ได้รายงานผู้ป่วยจำนวน 7 รายที่ตรวจพบ anti-SRP antibody มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนปลาย

ในบางรายมีอาการ Bulbar involvement เช่น การศึกษาในประเทศญี่ปุ่น ที่พบผู้ป่วย NAM with anti-SRP antibody มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแขนขาอย่างรุนแรงและพบกล้ามเนื้อฝ่อลีบของกล้ามเนื้อส่วน bulbar และ กล้ามเนื้อส่วนลำตัว⁽¹²⁾

การศึกษาล่าสุดในประเทศญี่ปุ่น (2015) พบผู้ป่วยจำนวน 100 คนที่มีกล้ามเนื้ออักเสบและพบ anti-SRP antibody มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทอย่างรุนแรงเด่นบริเวณแขนขา ลำตัว และกล้ามเนื้อ bulbar รวมทั้งพบกล้ามเนื้อฝ่อลีบร่วมด้วย⁽³⁹⁾

สรุป อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้ออย่างรวดเร็วและรุนแรง (sudden onset) ใน SRP-related NAM เป็นลักษณะอาการที่ต่างจากกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบชนิดอื่นที่มักจะมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงอย่างค่อยเป็นค่อยไป (insidious onset) และมีอาการปวดตามกล้ามเนื้อร่วมด้วยประมาณร้อยละ 66-80 โดยมีมากกว่าครึ่งที่มีอาการกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงอย่างรุนแรง (muscular strength inferior or equal to 3/5 on the Medical Research Council scale) นอกจากนี้ยังพบว่า อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในผู้ป่วยบางรายรุนแรงจนไม่สามารถขยับลุกเดินได้ต้องนอนติดเตียงหรือนั่ง wheelchair ภายในระยะเวลาเป็นสัปดาห์ หลังเริ่มมีอาการ

- **Anti-HMGCR-associated NAM**

- อาการอ่อนแรงเป็นอาการที่พบบ่อยในกลุ่ม anti-HMGCR antibody-associated NAM

- มีการศึกษาล่าสุดของ Watanabe et al. 2015⁽¹²⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ observational study ในผู้ป่วยจำนวนแปดรายที่ได้รับการวินิจฉัย HMGCR antibody-associated NAM พบว่ามีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นแบบสมมาตร ของทั้งต้นแขนและต้นขาเท่า ๆ กัน โดยระดับความรุนแรงของอาการอ่อนแรงมักจะอ่อนแรงเล็กน้อย ไม่พบอาการอ่อนแรง ระดับรุนแรง (severe limb weakness of grade $\leq 2/5$ ตาม Medical Research Council scale grade) ซึ่งตรงข้ามกับผู้ป่วย anti-SRP antibody myositis ที่มักจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแบบรุนแรง (severe muscle weakness)

- การศึกษาของ Grable-Esposito et al. 2014⁽⁸⁾ พบผู้ป่วยจำนวน 25 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น necrotizing myopathy ขณะได้รับยา statins และอาการอ่อนแรงมากขึ้นหลังหยุดยา กลุ่มนี้ แต่ไม่ได้เจาะตรวจ anti-HMGCR antibodies โดยผู้ป่วยทุกคนมีอาการอ่อนแรงของต้นแขนและต้นขาทั้งสองข้างแบบสมมาตร และพบผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนปลายร่วมด้วย

- การศึกษา Christopher-Stine et al. 2010⁽³⁾ พบผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 16 รายที่ได้รับการวินิจฉัย anti-HMGCR antibody-associated NAM เริ่มมีอาการของกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงแบบรวดเร็วหรือกึ่งเฉียบพลัน (acute หรือ subacute onset) โดยมีระดับของ CK ไม่สูงตามระดับความรุนแรงของกล้ามเนื้อที่อ่อนแรง แต่พบผู้ป่วยบางรายที่มีระดับของ CK สูงมากในขณะที่กล้ามเนื้ออ่อนแรงเพียงเล็กน้อย ซึ่งตรงข้ามกับ anti-SRP-associated NAM ที่มักพบกล้ามเนื้ออ่อนแรงมาก (severe weakness)

- การศึกษา Ramanathan et al. 2015⁽⁶³⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยชาวออสเตรเลียจำนวน 6 รายที่ได้รับยา statin แล้วเกิด HMGCR antibody-associated NAM โดยผู้ป่วยทุกรายมีอาการกล้ามเนื้อส่วนต้นอ่อนแรงโดยไม่มีอาการปวดกล้ามเนื้อและยังคงมีอาการอ่อนแรงมากขึ้นหลังจากหยุดยา statin แล้วก็ตาม โดยมีระดับความรุนแรงของอาการอ่อนแรงหลายระดับ

- นอกจากนี้ยังพบกล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบรุนแรงได้ในกลุ่มนี้

อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Allenbach et al. 2014⁽⁸⁾ พบผู้ป่วยชาวยุโรปจำนวน 45 รายที่ตรวจพบ anti-HMGCR antibodies และมีภาวะ NAM พบว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 44.4 ที่มีประวัติได้รับยา statin โดยผู้ป่วยเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 97.7) มีอาการของกล้ามเนื้ออ่อนแรงและส่วนมากประมาณร้อยละ 75.5 พบว่ากล้ามเนื้ออ่อนแรงมาก (Medical Research Council [MRC] ≤ 3) และส่วนใหญ่ (ร้อยละ 64.4) มีอาการเริ่มมีอาการอ่อนแรงแบบกึ่งเฉียบพลัน (subacute onset) โดยมีระยะเวลาน้อยกว่า 6 เดือน ถึงแม้ว่าจะมีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 6.6) ที่มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อเป็นไปอย่างช้า ๆ หรือค่อยเป็นค่อยไป (slowly progressive course) โดยใช้เวลานานมากกว่า 10 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีระดับของ CK ที่สูงตามระดับการ

อ่อนแรงของกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังพบระดับของ anti-HMGCR antibodies (titres of the anti-HMGCR antibodies) สัมพันธ์กับระดับการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ (MRC score of the weakest muscle groups) ซึ่งพบความสัมพันธ์นี้คล้ายกับที่พบในการศึกษาของ Werner et al.⁽¹⁰⁾ ในกลุ่มผู้ป่วย anti-HMGCR antibody-related NAM patients

สรุป อาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในกลุ่ม anti-HMGCR antibody-related NAM จะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นแขนขาแบบสมมาตรแบบค่อยเป็นค่อยไป (insidious onset) และส่วนใหญ่ระดับความรุนแรงของอาการอ่อนแรงไม่มากเท่ากับกลุ่ม anti-SRP antibody myositis โดยระดับความรุนแรงอาจไม่สัมพันธ์กับระดับ CK ในเลือด

Dysphagia

● Anti-SRP-associated NAM

- Dysphagia เป็นอาการที่พบได้ในกลุ่มผู้ป่วย anti-SRP-positive with NAM
- การศึกษาของ Miller et al. 2002⁽⁷⁾ พบผู้ป่วยจำนวน สามรายจากผู้ป่วยจำนวน ทั้งหมดเจ็ดราย (ร้อยละ 42.8) พบอาการกลืนลำบาก (dysphagia)
- การศึกษาของยุโรปโดย Hengstman et al. 2006⁽⁴⁾ พบผู้ป่วย anti-SRP-associated myopathy มีปัญหาการกลืนลำบากได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ SRP-negative
- การศึกษาของ Hanisch et al. 2012⁽⁶⁴⁾ พบผู้ป่วยที่มี anti-SRP-associated myopathy มาด้วยอาการกลืนลำบากอย่างรุนแรงตั้งแต่เริ่มแรกของอาการและอาการแสดงของโรคนี้ ร่วมกับพบมีเสียงพูดที่เปลี่ยนไป (dysarthrophonia), bilateral facial palsy, พบมีการหายไปของรีเฟล็กซ์ร่วมกับมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นและส่วนปลาย โดยอาจจะสัมพันธ์กับกลุ่มโรคทางระบบประสาทอื่น ๆ (neurological syndrome)
- การศึกษาในประเทศออสเตรเลีย⁽⁶²⁾ พบว่ามีผู้ป่วยสามรายที่มีอาการกลืนลำบากร่วมด้วย
- การศึกษาของ Suzuki's study 2009⁽³²⁾ พบผู้ป่วย 41 รายที่มีอาการกลืนลำบากคล้ายกับในการศึกษาของ Takada et al.⁽⁶⁵⁾ ที่พบผู้ป่วย 3 รายจากทั้งหมด 21 ราย (ร้อยละ 14.3) ที่มีอาการกลืนลำบาก
- จากการทบทวนวารสารเรื่อง IIMs 2013⁽⁶⁵⁾ พบผู้ป่วย SRP myopathy ที่มีอาการกลืนลำบาก รวมทั้งจากการศึกษาของ Allenbach et al. 2013⁽⁶⁶⁾ พบอาการกลืนลำบากประมาณ ร้อยละ 30–69

สรุป พบการกลืนลำบากในผู้ป่วยกลุ่ม anti-SRP positive with NAM ประมาณร้อยละ 15-50

● Anti-HMGCR-associated NAM

พบรายงานของอาการกลืนลำบากในผู้ป่วย anti-HMGCR-associated NAM เช่น

- การศึกษา Grable-Esposito et al. 2010⁽⁴⁸⁾ พบผู้ป่วย 3 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 25 ราย (ร้อยละ 12) ที่มีอาการกล้ามเนื้อล้ามากในผู้ป่วย NAM ที่มีประวัติใช้ยากลุ่ม statin
 - การศึกษาของ Christopher-Stine et al. 2010⁽³⁾ พบผู้ป่วยกล้ามเนื้อล้ามากจำนวน 10 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 16 ราย (ร้อยละ 63) ที่มี anti-HMGCR antibody-related NAM
 - การศึกษาของ Allenbach et al. 2014⁽⁸⁾ พบผู้ป่วยกล้ามเนื้อล้ามาก จำนวน 12 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 45 ราย (ร้อยละ 26.7) ที่มี anti-HMGCR antibody-related NAM
- สรุป พบการกล้ามเนื้อล้ามากในผู้ป่วยกลุ่ม anti-HMGCR-associated NAM ได้ประมาณ ร้อยละ 10-30 แต่ในบางการศึกษาพบได้ถึงร้อยละ 60

CK Levels

● Anti-SRP-associated NAM

- ผู้ป่วย anti-SRP-associated NAM มักจะมีระดับ CK ที่สูง ดังนั้นเมื่อไหร่ที่มีระดับ CK ที่สูงขึ้นมากก็ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย โดยมีระดับ CK สูงในแต่ละการศึกษา ดังนี้
- การศึกษาของ Miller et al. 2002⁽⁷⁾ พบระดับ serum CK อยู่ในระดับสูงมาก (3,000 - 25,000 IU/L)
 - การศึกษาของ Takada et al. 2009⁽³⁶⁾ พบผู้ป่วย SRP myopathy มีระดับ serum CK อยู่ในระดับสูง เช่นเดียวกัน พบสูงตั้งแต่ระดับ 1,387-9,900 IU/L (mean±SD 5,016±2,452 IU/L)
 - จากการทบทวนวารสารของ Allenbach et al. 2013⁽⁶⁶⁾ พบผู้ป่วยจำเพาะบางกลุ่มที่มีระดับ CK 6,600 - 15,000 IU/L
 - การศึกษาของ Wang et al. 2014⁽³⁸⁾ ยังพบ highly elevated CK levels (400-9,082 IU/L)
 - การศึกษาของ Suzuki's case series 2015⁽³⁹⁾ พบผู้ป่วยจำนวน 100 รายที่มีค่าเฉลี่ยของระดับ CK อยู่ที่ประมาณ 6,161 ± 4,725 IU/L
 - การศึกษาแบบ retrospective study โดย Sugie et al. 2015⁽³⁷⁾ พบผู้ป่วยมีระดับ CK สูงมาก ประมาณ 2,000 - 15,000 IU/L
- สรุป ระดับ CK ในกลุ่มผู้ป่วย anti-SRP-associated NAM มีค่าค่อนข้างสูงประมาณ 5,000 - 15,000 IU/L

● Anti-HMGCR-associated NAM

เช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่ม anti-SRP-associated myopathy มักจะมีระดับ serum CK ที่มีแนวโน้มสูงได้ในกลุ่ม anti-HMGCR-associated NAM เช่นกัน ในการศึกษาของ Mammen et al. พบระดับ serum CK ที่สูงมากกว่ากล้ามเนื้ออักเสบกลุ่มอื่น

อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยจำนวนหลายคนที่ไม่แสดงอาการของกล้ามเนื้ออักเสบ จนกระทั่งระดับ serum CK สูงกว่าหลายพันหน่วย IU/L⁽⁶⁷⁾

- การศึกษาของ Grable-Esposito et al. 2010⁽⁴⁸⁾ พบผู้ป่วย statin-associated necrotizing myopathy มีระดับ serum CK ที่สูงมาก โดยมีค่า mean 8,203 IU/L (range 3,000-17,280 IU/L)

- การศึกษาของ Christopher-Stine et al. 2010⁽³⁾ ยังพบ high CK levels ในการศึกษาของพวกเขาที่ศึกษาในผู้ป่วย anti-HMGCR-associated NAM โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (mean maximum CK) 10,333 IU/L

- การศึกษาของ Watanabe et al. 2015⁽¹²⁾ พบผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับ serum CK สูง โดยมีค่าหลากหลายตั้งแต่ 3,028 - 10,452 IU/L

- การศึกษาของ Ramanathan et al. 2015⁽⁶³⁾ พบระดับ serum CK มีค่าอยู่ระหว่าง 2,700 - 16,200 IU/L ซึ่งพบว่าระดับ serum CK มีค่าได้หลายระดับ ตั้งแต่มีค่าสูงมากหรืออาจจะมีค่าต่ำก็ได้ ตัวอย่างเช่น การศึกษาของ Mammen et al. 2011⁽⁴⁴⁾ ที่พบผู้ป่วยจำนวน 45 ราย ที่ได้ตรวจพบ HMGCR-positive และพบระดับ serum CK มีค่าตั้งแต่ 200 - 35,000 IU/L โดยที่ระดับค่า serum CK อาจจะไม่แปรตามระดับความรุนแรงของการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ และในการศึกษาของ Allenbach et al. 2014⁽⁸⁾ พบค่าเฉลี่ยของค่า serum CK ประมาณ $6,941 \pm 8,802$ IU/L ไม่แปรตามระดับความรุนแรงของการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อเช่นกัน

สรุป ระดับ CK ในกลุ่มผู้ป่วย anti-HMGCR-associated NAM มีค่าที่ค่อนข้างหลากหลาย ตั้งแต่ 200 - 30,000 IU/L โดยค่าเฉลี่ยของระดับ serum CK ประมาณ 6,000 - 8,000 IU/L

EMG

EMG ที่พบใน NAM คือ มักจะมีลักษณะ irritable myopathy และมี spontaneous fibrillation potentials, positive sharp waves และพบ insertional irritability โดยพบลักษณะเช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่ม idiopathic inflammatory myositis อื่น

- **Anti-SRP-associated NAM**

- การศึกษาของ Miller et al. 2002⁽⁷⁾ พบ classic myopathy จากการตรวจ EMG นั้นคือตรวจพบ muscle membrane irritability (เช่น spontaneous fibrillation potentials และ positive sharp waves) รวมทั้งพบ small amplitude, polyphasic, brief motor unit potentials ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการตรวจ EMG

- การศึกษาของ Takada's paper 2009⁽³⁶⁾ มักพบ EMG ที่มีลักษณะ myopathic motor unit potentials และ prominent spontaneous activity

- **Anti-HMGCR-associated NAM**

จากการตรวจด้วย EMG จะพบลักษณะ typical of an irritable myopathy

- การศึกษาของ Grable-Esposito et al. 2010⁽⁴⁸⁾ พบ abnormal spontaneous activity ในรูปแบบ fibrillation potentials, positive sharp waves และ myotonic หรือ pseudomyotonic discharges ซึ่งพบได้บ่อยที่สุดจาก EMG

- การศึกษาของ Christopher-Stine et al. 2010⁽³⁾ และ Mammen et al. 2011⁽⁴⁴⁾ ตรวจพบ irritable myopathy (พบประมาณร้อยละ 88) จาก EMG ในผู้ป่วยกลุ่ม anti-HMGCR-positive patients เช่นกัน โดยมีลักษณะของ EMG แบบ irritable myopathy (low amplitude, short duration motor unit potentials) โดยเหมือนกับในการศึกษาของ Watanabe et al. 2015⁽¹²⁾

สรุป โดยรวมลักษณะทาง EMG ของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน และไม่ต่างจากกลุ่ม idiopathic inflammatory myositis กลุ่มอื่น

MRI

● Anti-SRP-associated NAM

- การศึกษาของ Zheng et al. 2015⁽⁶¹⁾ พบ MRI กล้ามเนื้อมีการเปลี่ยนแปลงและได้ใช้ MRI เพื่อติดตามการรักษาในผู้ป่วย anti-SRP-associated myopathy จำนวน 12 ราย ภาพ MRI กล้ามเนื้อของทุกรายพบลักษณะ thigh muscle edema และ fatty infiltration โดยที่ระดับ serum CK สูงแบบไม่สัมพันธ์กับ muscle degree of edema จากภาพ MRI

- การศึกษาของ Sugie et al. 2015⁽³⁷⁾ พบลักษณะ diffuse inflammation และ muscle edema จากภาพ MRI โดยพบเด่นสุดที่บริเวณกล้ามเนื้อส่วนต้นของทั้งสี่ยางค์

● Anti-HMGCR-associated NAM

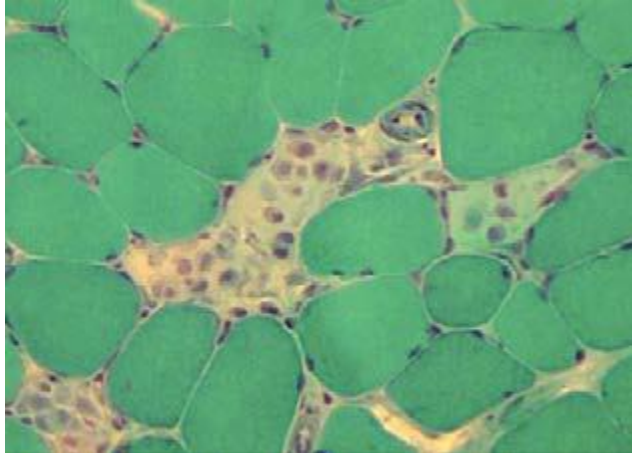
- การศึกษาของ Christopher-Stine et al. 2010⁽³⁾ พบภาพ MRI ของกล้ามเนื้อ มีลักษณะ muscle edema ของกล้ามเนื้อต้นขาทั้งสองข้างในผู้ป่วย anti-HMGCR patients with NAM

- การศึกษาของ Watanabe et al. 2015⁽¹²⁾ พบลักษณะกล้ามเนื้อจากภาพ MRI ลักษณะ focal หรือ diffuse abnormal signaling ที่บริเวณลำตัวและแขนขาในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

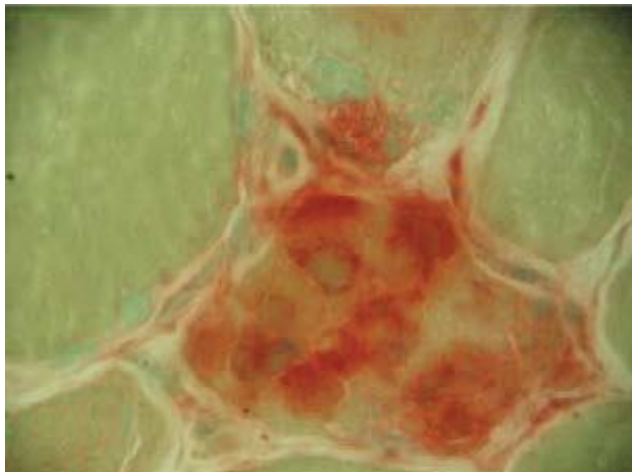
สรุป ภาพ MRI ของกล้ามเนื้ออีกเสบทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน และไม่ต่างจากกลุ่ม idiopathic inflammatory myositis กลุ่มอื่น

Muscle Biopsy

ลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อใน necrotizing autoimmune myositis จะพบลักษณะ abundant necrotic fibers และอาจจะพบ macrophages ล้อมรอบอยู่บริเวณนั้นได้โดยแทบไม่พบ lymphocyte แทรกอยู่บริเวณนั้นและพบ MHC class I up-regulation^(23,45,46,47,68) (ดังแสดงในรูปที่ 2 และ 3)



รูปที่ 2 A cross-section stained with trichrome



รูปที่ 3 Scattered necrotic fibers invaded by macrophages, which are best visualized with an acid phosphatase reaction (in red)

- **Anti-SRP-associated NAM**

จากลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อของกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบชนิด NAM โดยทั่วไป (The classic features on muscle biopsy NAM) จะพบลักษณะ widespread necrosis with lack of inflammatory infiltrates อย่างไรก็ตาม muscle tissue necrosis สามารถพบได้แบบไม่จำเพาะเจาะจงในภาวะอื่น เช่น endocrinopathies หรือกล้ามเนื้อที่ถูกทำลายจากการได้รับสารพิษ (toxic exposures)⁽⁶⁹⁾

ดังนั้น การตรวจทางพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อที่อาจจะช่วยแยกกว่าเป็นจาก NAM มากกว่าภาวะหรือโรคอื่นได้ คือ การพบ Upregulation of the MHC class I antigen บน non-

necrotic muscle fibers ที่สามารถพบได้ในผู้ป่วย NAM นอกจากนี้ยังพบ complement deposition on capillaries และ sarcolemma of non-necrotic fibers ซึ่งเป็นลักษณะที่พบมากในกลุ่ม immune-mediated process NAM⁽⁷⁰⁾

การตรวจพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อ มีลักษณะบางอย่างที่แตกต่างกันระหว่าง anti-SRP-associated NAM และ anti-HMGCR NAM เช่น capillary involvement ที่สามารถแยกทั้งสองภาวะได้ ดังนี้

Anti-SRP-associated NAM พบลักษณะ necrosis, degeneration และ regeneration of muscle fibers รวมทั้ง lack of inflammatory infiltrates โดยมักพบ capillary involvement

การศึกษาของทั้ง Kao et al. 2004⁽³⁵⁾ และ Hengstman et al. 2006⁽⁴⁾ พบ necrotic และ regenerating muscle fibers ในผู้ป่วย anti-SRP-associated myopathy และจากการศึกษาของ Hengstman พบ swollen capillaries ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ พบมากถึงร้อยละ 85 ของ muscle biopsy specimens

การศึกษาของ Miller et al. 2002⁽⁷⁾ พบลักษณะ atrophic และ hypertrophic fibers รวมทั้งพบ C5b-9 membrane attack complex สะสมอยู่บน muscle fiber surfaces และ capillaries

ที่สำคัญคือ การพบ hypertrophic muscle fibers สามารถพบได้ใน dystrophies ดังนั้น การย้อม immunohistochemical stains สำหรับ dystrophies จึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อจะได้ไม่วินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มโรคนี้⁽¹⁾

นอกจากนี้การพบ capillary involvement ยังพบในการศึกษาของ Miller et al. ที่พบการลดลงของ capillary density (capillary index) และพบ enlargement of endomysial capillaries ซึ่งจัดว่าเป็นลักษณะหนึ่งที่พบได้ใน anti-SRP-associated NAM

การศึกษาในประเทศญี่ปุ่น หลายการศึกษาพบลักษณะเดียวกันกับการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้า เช่น ในการศึกษาของ Suzuki et al. 2015⁽³⁹⁾ พบลักษณะของ necrotizing myopathy จากการตัดชิ้นกล้ามเนื้อตรวจ และในการศึกษาของ Takada et al. 2009⁽³⁶⁾ พบผู้ป่วย anti-SRP-associated myositis ทั้งหมด 11 คนมีลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อแบบ muscle fiber necrosis และ / หรือ regeneration แต่มีเพียงหนึ่งคนที่มี infiltration of inflammatory cells

การศึกษาของ Kawabata et al. 2012⁽⁷¹⁾ พบผู้ป่วยเด็กญี่ปุ่น anti-SRP-associated myopathy มีลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อ active necrotic และ regenerating fibers, with mild inflammatory changes ซึ่งในความเป็นจริงพบ inflammatory changes ได้ในกลุ่มผู้ป่วย NAM

การศึกษาของ Wang et al. 2014⁽³⁸⁾ พบผู้ป่วย anti-SRP-associated NAM 16 ราย พบลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อ ดังนี้

- พบ necrotic และ regenerating fibers ในผู้ป่วยทั้ง 16 ราย
- พบ lymphocytic infiltration ในผู้ป่วย 11 ราย
- พบลักษณะ muscular dystrophy ในผู้ป่วย 7 ราย

- พบ deposition of membrane attack complexes in necrotic muscle fibers ในผู้ป่วย 9 ราย โดยมีผู้ป่วย 2 ราย deposition around capillaries
- พบ focal or diffuse MCH Class I expression in sarcolemma หรือ cytoplasm of muscle fibers ในผู้ป่วย 11 ราย

- **Anti-HMGCR-associated NAM**

พบลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อ ดังนี้ necrosis, enhanced MHC-I expression on necrotic and non-necrotic muscle fibers, abnormal capillary morphology และ lack of inflammatory infiltrate

มีหนึ่งการศึกษาพบผู้ป่วยร้อยละ 94 ที่มี anti-HMGCR autoantibodies มีลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อ ดังนี้ prominent myofiber necrosis with minimal inflammation นอกจากนี้ยังพบ membrane attack complex on the small blood vessels on the surface of nonnecrotic myofibers, abnormal capillary morphology, and expression of class I MHC on the surface of non-necrotic myofibers จากการย้อม immuno-histochemical studies⁽³⁾

ในการศึกษาของ Grable-Esposito et al. 2010⁽⁴⁸⁾ พบ MHC-I up regulation on both necrotic and non-necrotic muscle fibers

ในการศึกษาของ Allenbach et al. 2014⁽⁸⁾ พบลักษณะพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อแบบ necrosis and/or muscle fiber regeneration, muscle fiber size irregularity ร่วมกับพบ atrophic fibers, lack of inflammatory infiltration, C5b-9 deposition predominantly on necrotic fibers and occasionally muscle capillaries และมี overexpression of MHC class I on regenerative or necrotic fibers

ในการศึกษาของ Watanabe et al. 2015⁽¹²⁾ พบ regenerating muscle fibers clearly stained by polyclonal anti-HMGCR antibodies on immune-histochemistry staining

ในการศึกษาของ Ramanathan et al. 2015⁽⁶³⁾ พบลักษณะ pauciimmune necrotizing myopathy

อาการอื่นๆ

Raynaud's Phenomenon

- **Anti-SRP-associated NAM**

- การศึกษาของ Love et al. 1991⁽³⁴⁾ พบ Raynaud's phenomenon ในผู้ป่วย anti-SRP-associated myositis

- การศึกษาของ Kao et al. 2004⁽³⁵⁾ พบอาการนี้มากถึงร้อยละ 76 ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

- การศึกษาของ Allenbach et al. 2013⁽⁶⁶⁾ พบ Raynaud's phenomenon ในผู้ป่วยกลุ่ม anti-SRP associated myopathy ประมาณร้อยละ 20-26

- **Anti-HMGCR-associated NAM**

พบไม่บ่อยในผู้ป่วยกลุ่ม anti-HMGCR-associated NAM.

- ในการศึกษาของ Allenbach et al. 2014⁽⁸⁾ พบอาการนี้ในผู้ป่วย 7 รายจากผู้ป่วยจำนวน 45 ราย (ร้อยละ 15.5)

- ในการศึกษาของ Christopher-Stine et al. 2010⁽³⁾ พบอาการนี้ในผู้ป่วยจำนวน 2 รายจากผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 13)

Interstitial Lung Disease (ILD)

- **Anti-SRP-associated NAM**

พบได้ในผู้ป่วย anti-SRP associated NAM

- การศึกษาของ Kao et al. 2004⁽³⁵⁾ ผู้ป่วย SRP positive PM จำนวน 13 รายมี ILD ร่วมด้วยจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 23) และพบ 3 รายที่มี anti-SRP-positive โดยไม่มีอาการของกล้ามเนื้ออักเสบ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านี้�าจจะมี connective tissue disease หรือ autoantibody อื่นที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ ILD

- ในแถบประเทศทางยุโรป ได้มีการศึกษา multicenter retrospective assessment published โดย Hengstman et al. 2006⁽⁴⁾ พบผู้ป่วย anti-SRP-associated myopathy ประมาณร้อยละ 25 มี ILD ร่วมด้วย

- การศึกษาของ Takada et al. 2009⁽³⁶⁾ พบผู้ป่วยจำนวนหนึ่งราย จากผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 21 รายที่มี myositis และตรวจพบ anti SRP positive ร่วมกับมีภาวะ ILD ร่วมด้วย (ร้อยละ 4.76)

- **Anti-HMGCR-associated NAM**

ไม่มีรายงานพบภาวะนี้ในผู้ป่วยกลุ่ม anti-HMGCR-associated NAM^(3,8,44)

Myalgias

- **Anti-SRP-associated NAM**

อาการปวดกล้ามเนื้อ พบได้ใน anti-SRP-associated myopathy และจากการศึกษาของ Allenbach et al. 2013⁽⁶⁶⁾ พบผู้ป่วยมีอาการนี้ได้ถึงร้อยละ 66-80 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้

- **Anti-HMGCR-associated NAM**

อาการนี้พบได้ในหลาย ๆ การศึกษา พบอาการนี้ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 50-75^(8,10)

Cardiac involvement

- **Anti-SRP-associated NAM**

- การศึกษาของ Targoff et al. 1997⁽⁷³⁾ พบผู้ป่วยจำนวน 4 รายจากทั้งหมด 12 รายของผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มี cardiac involvement โดยมีผู้ป่วยจำนวน 3 รายที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ arrhythmias และมีผู้ป่วยจำนวน 1 รายที่มี cardiac fibrosis
- การศึกษาของ Love et al. 1991⁽³⁴⁾ พบผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการใจสั่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ
- การศึกษาของ Allenbach et al. 2013⁽⁶⁶⁾ พบผู้ป่วยมี abnormal electrocardiogram (arrhythmias or nonspecific conduction defects) ประมาณร้อยละ 50 โดยพบผู้ป่วยที่มีอาการน้อยกว่าร้อยละ 20
- การศึกษาของ Hengstman et al. 2006⁽⁴⁾ ได้ทำการตรวจ transthoracic echocardiography พบความผิดปกติเกิดขึ้นครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา ถึงแม้ว่าจะพบผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 มี coronary disease มาก่อน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาอื่น ๆ ไม่พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของการเกิด cardiac events ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽³⁵⁾

- **Anti-HMGCR-associated NAM**

ยังไม่มีรายงานพบ cardiac involvement ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Paraneoplastic NAM

พบความสัมพันธ์กันระหว่าง malignancy และ myositis ในหลาย ๆ การศึกษาก่อนหน้า โดยส่วนมากพบในกล้ามเนื้อเนื้ออวัยวะกลุ่ม DM และพบได้ในกลุ่ม PM

อย่างไรก็ myopathy อาจจะมีการอักเสบเล็กน้อยหรือไม่พบการอักเสบเลยก็ได้ แต่จะพบลักษณะของกล้ามเนื้อตายเป็นส่วนใหญ่ (predominant muscle fiber necrosis) ในกลุ่มโรคมะเร็งเพียงอย่างเดียว⁽¹⁵⁾ โดยไม่พบลักษณะเช่นนี้ในกล้ามเนื้ออวัยวะชนิด PM หรือ DM

การศึกษาในขณะนี้ยังไม่สามารถประมาณ overall risk of cancer ในผู้ป่วยกลุ่ม NAM ได้ จาก case series ของ Bronner et al. 2003⁽²²⁾ พบผู้ป่วยจำนวน 3 รายจากทั้งหมด 8 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งนำมาก่อนเริ่มมีอาการของกล้ามเนื้ออวัยวะ บางรายมีอาการหลังได้รับการวินิจฉัยกล้ามเนื้ออวัยวะไปแล้ว 3 ปี

การศึกษาของ Amato et al. 2013⁽⁷⁴⁾ พบมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับกล้ามเนื้ออวัยวะส่วนใหญ่เป็น gastrointestinal tract adenocarcinomas และ small cell & non-small cell carcinomas of the lung ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจ full malignancy workup ในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NAM คล้ายกับในการศึกษาของ Dalakas et al. 2011⁽²³⁾ และ Levin et al.1998⁽⁴⁰⁾

เนื่องจากยังเป็นเพียง cases report จำนวนน้อยทำให้ไม่สามารถคำนวณ standardized incidence ratios ได้⁽⁵⁹⁾

มะเร็งอาจจะพบใน anti- HMGCR-associated NAM ได้ โดยในการศึกษาของ Christopher-Stine L et al.⁽³⁾ พบผู้ป่วยประมาณร้อยละ 13 ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง และจาก

การศึกษาของ Allenbach et al. 2014⁽⁸⁾ พบผู้ป่วยจำนวน 5 รายจากทั้งหมด 45 รายที่เป็นมะเร็ง คิดเป็นร้อยละ 11

ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจค้นหาะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย NAM คล้ายกับใน DM หรือ PM

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย NAM อาศัยผลชิ้นเนื้อพยาธิของเซลล์กล้ามเนื้อที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้ (ตารางที่ 3) โดยจะต้องไม่มีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด necrotizing myopathy ได้ รวมทั้งต้องไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคที่มีความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อและระบบประสาท (neuromuscular disorder)

ตารางที่ 3 การวินิจฉัย necrotizing autoimmune myopathy⁽¹⁾

Diagnosis of NAM – key findings	
Clinically	Adult onset in over 18-year-olds Subacute or insidious onset History excludes a toxic myopathy, endocrinopathy, family history of muscular dystrophy Symmetrical proximal > distal, neck flexor > extensor involvement Improvement with immunosuppressive therapy ^a
Laboratory	Highly elevated creatine kinase ^b
Muscle biopsy	Predominant feature is necrotic and regenerating muscle fibres Sparse inflammatory infiltrate
Additional supportive features	
Laboratory	Elevated creatine kinase often associated with elevated transaminases, and lactate dehydrogenase [4**] Inflammatory markers including ESR usually either normal or only slightly raised [17,33] MSA in some cases
EMG	Myopathic findings Increased insertional and spontaneous activity with fibrillation potentials, positive sharp waves or complex repetitive discharges Short duration, small amplitude polyphasic motor unit potentials Normal nerve conduction studies [3,4*,17]
MRI	Diffuse or patchy oedema within muscles (seen on T2 Fat suppressed or T1 STIR images)

EMG, electromyography; ESR, erythrocyte sedimentation rates; MSA, myositis-specific antibodies; NAM, necrotizing autoimmune myopathy; STIR, short T1 inversion recovery. Adapted from [13].

^a This clinical feature allows necrotic autoimmune myopathies to be distinguished from other (nonimmune) causes of myocyte necrosis.

^b Creatine kinase tends to be in the very high range, from 3000–25000 IU/L, with a mean of 12900 IU/L [3]. In statin-related NAM, the creatine kinase has also been found in the high range of 958–45000 U/L [24], with the majority between 3000–8000 U/L, compared with likely a lower creatine kinase level of less than 2000 U/L in those with the self-limited toxic myopathy [23].

ค่าความผิดปกติของระดับ creatine kinase มักจะมีค่าสูง และบ่อยครั้งที่มักจะมากกว่า 10 เท่าของค่าสูงสุดที่ปกติ⁽²²⁾

การตรวจคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อ (Electromyography) จะแสดงลักษณะของ myogenic features นั่นคือ myogenic motor unit potentials, increased spontaneous activity with fibrillation complexes, myotonic discharges

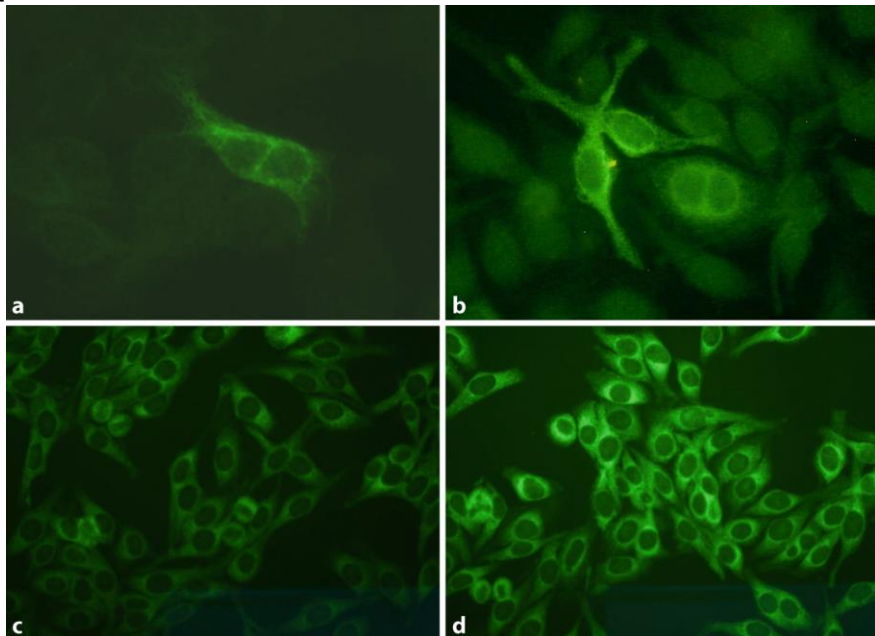
การตรวจคัดกรอง Anti-SRP antibody ด้วย commercially immunoblots ซึ่งรวมอยู่ในกลุ่ม myositis-specific autoantibodies นั้นพบว่ามี sensitivity ที่ดีสำหรับใช้ในการตรวจคัดกรอง⁽⁷⁵⁾

วิธีที่ใช้ตรวจ **anti-SRP** และ **anti-HMGCR autoantibodies** มีหลากหลายวิธีซึ่งมีความแตกต่างกัน ได้แก่

- Immunoprecipitation และ immunodot สำหรับตรวจหา antibody ระดับคุณภาพ (qualitative detection)
- Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), chemiluminescence หรือ addressable laser bead immunoassay (ALBIA) สำหรับการตรวจวัดเชิงปริมาณ (quantitative measurement)

เป็นที่น่าสนใจว่าการตรวจด้วยวิธี indirect immunofluorescence (IFI) staining ของ HEp-2 cells นั้น สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจพบ autoantibodies เหล่านี้ได้ โดย anti-HMGCR-positive sera จะมีลักษณะแบบ finely granular และ reticular cytoplasmic pattern (generally weak) ซึ่งพบน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 3 ของ HEp-2 cells โดยมี sensitivity ของ IFI cytoplasmic pattern หลากหลายตั้งแต่ร้อยละ 30-60 ซึ่งขึ้นอยู่กับ commercially available HEp-2 cells ที่ใช้ ดังแสดงในรูปที่ 4A

สำหรับ Anti-SRP-positive sera จะมีลักษณะแบบ generally intense, dense finely granular cytoplasmic pattern ซึ่งพบได้ทุก ๆ เซลล์ และ resembles an antiribosomal pattern ดังแสดงในรูปที่ 4B



รูปที่ 4 แสดง Pattern of immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) autoantibodies on HEp-2 cells, illustrated by indirect immunofluorescence (IFI)⁽⁷⁹⁾

- Anti HMGCR autoantibodies, magnification x 200
- Anti-SRP autoantibodies, magnification x 100

การตัดชิ้นเนื้อ (muscle biopsy) ส่งตรวจถือว่าเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการช่วยวินิจฉัยโรค NAM โดยสามารถแยกความแตกต่างจากกล้ามเนื้ออักเสบชนิดอื่นได้โดย

การย้อม H&E พบเซลล์กล้ามเนื้อที่ตายจำนวนมาก (marked necrosis of many muscle fibres) ร่วมกับพบ regenerating fibres โดยไม่มีเซลล์อักเสบหรือถ้ามีเซลล์อักเสบก็มีเพียงจำนวนเล็กน้อย ซึ่งต่างจาก กลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบ dermatomyositis ที่จะพบเซลล์กล้ามเนื้อที่ตายจำนวนไม่มาก ประมาณร้อยละ 3 ในขณะที่สัดส่วนของเซลล์กล้ามเนื้อที่ตายมักจะพบสูงมากในกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบ NAM ที่พบสูงประมาณร้อยละ 50⁽⁴⁰⁾ โดยขนาดของเซลล์กล้ามเนื้อจะมีขนาดที่หลากหลาย บางครั้งสามารถพบ hypertrophy ได้ทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นกลุ่มกล้ามเนื้อที่ผิดปกติแบบ dystrophy ได้⁽²¹⁾ ดังนั้นการย้อมชิ้นกล้ามเนื้อด้วยวิธีย้อมทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (**Immunohistochemical stains**) สำหรับกลุ่ม muscle dystrophies จะสามารถช่วยแยกกลุ่มโรคกล้ามเนื้อนี้ออกไปได้ นอกจากนี้ยังพบการ membrane attack complex (MAC) สะสมตามเส้นเลือดขนาดเล็ก โดยมักจะพบเป็นลักษณะเด่นของ anti-SRP-associated NAM มากกว่า paraneoplastic-associated myopathies^(7,54) โดยทั่วไปการย้อม MHC-1 มักจะไม่ up-regulated (diffusely up-regulated) เหมือนใน IBM หรือ polymyositis⁽⁷⁾ แต่สามารถพบ physiologically expressed บน endomysial capillaries และ necrotic muscle fibres ได้^(22,54) อย่างไรก็ตามมีรายงานบางรายสามารถพบ focal หรือ diffuse MHC-I upregulation ได้^(3,7,22,43) สิ่งสำคัญคือ ผลชิ้นเนื้อจะต้องไม่มีลักษณะที่พบในการวินิจฉัยโรคกลุ่ม polymyositis (พบเซลล์อักเสบชนิด CD8+ T cells แทรกหรือสะสมอยู่ตาม nonnecrotic muscle fibres หรือ endomysial sites) รวมทั้งไม่พบลักษณะของโรคกลุ่ม dermatomyositis (perifascicular atrophy และมีเซลล์อักเสบชนิด CD4+ T cells อยู่รอบๆ หลอดเลือดในบริเวณที่อยู่ระหว่าง myofibrils-perivascular inflammatory infiltrate)^(18,76) โดยกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบ NAM มักจะพบเซลล์ macrophages เป็นเซลล์เด่น ซึ่งจะอยู่ล้อมรอบ necrotic fibres โดยไม่ค่อยพบบริเวณของ endomysium ซึ่งสามารถย้อมโดยวิธีย้อมทางอิมมูโนพยาธิวิทยาด้วย CD 163 monoclonal antibody^(77,78) ดังรูปที่ 5 และ 6

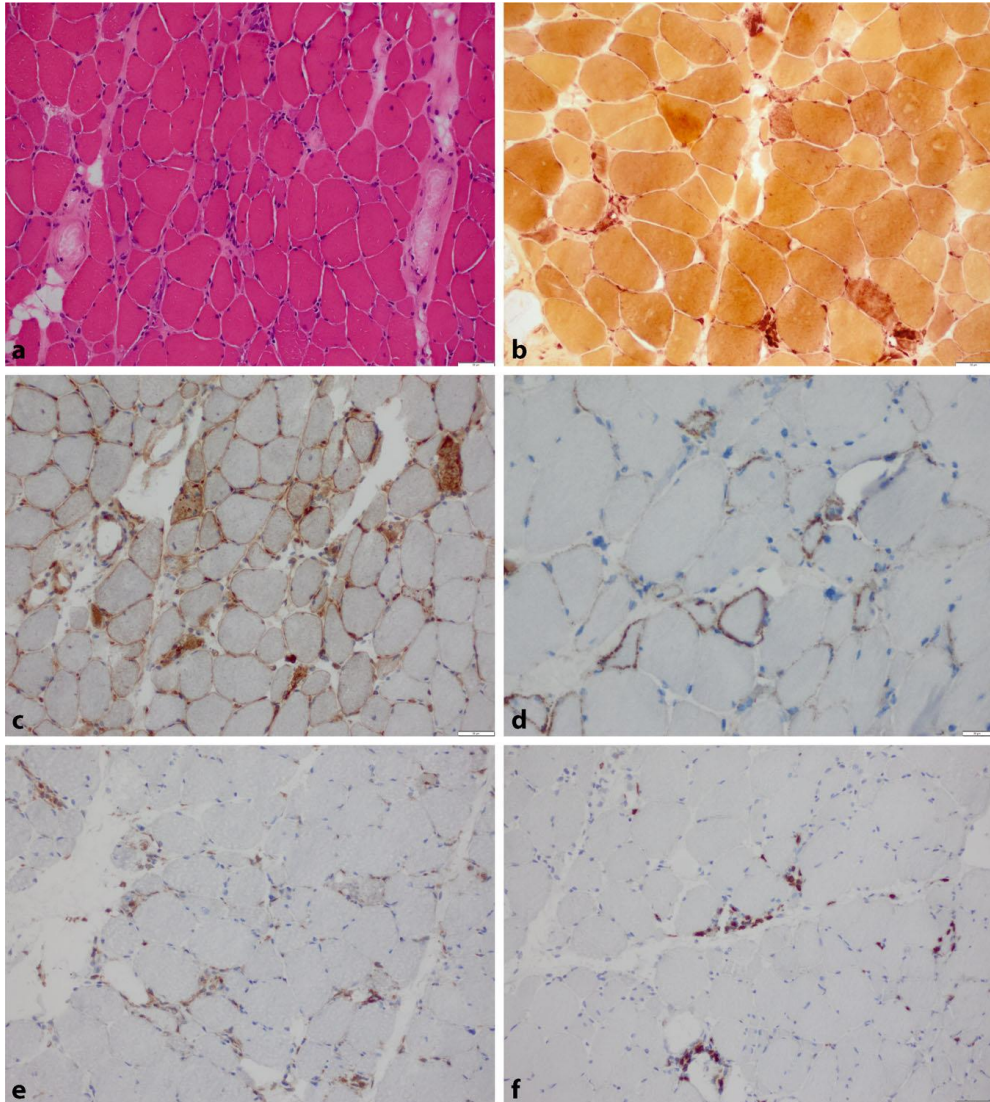
นอกจากนี้ ถ้าดูด้วย **กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน** อาจจะพบลักษณะเส้นเลือดแบบ pipestem capillaries ได้ในบางราย⁽¹⁸⁾

แต่จะไม่พบลักษณะของ tubuloreticular inclusions ใน endothelial cells ยกเว้นถ้ามีเหตุสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส

ถ้าย้อมด้วย Alkaline phosphatase จะพบการติดสีของ perimysial connective tissue⁽⁷⁾

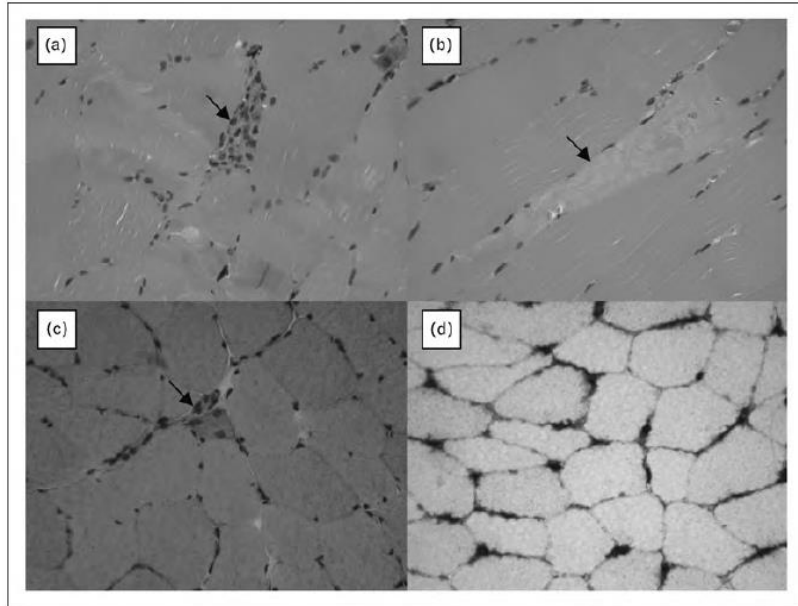
นอกจากนี้ สังเกตพบว่ากลุ่ม anti-HMGCR มักพบ lymphocyte cell สะสมอยู่ในบริเวณที่เกิดพยาธิสภาพมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่พบ anti-SRP โดยจะพบทั้ง CD4 และ CD8 T cells ประมาณร้อยละ 50 ของและพบ CD20 B cells ประมาณร้อยละ 17 และพบ dendritic cells ที่อยู่ล้อมรอบเฉพาะบริเวณ perivascular และหรือ endomysium ได้

การพบ MAC สะสมอยู่ตาม nonnecrotic myofibers มักพบเฉพาะกลุ่ม anti-HMGCR-associated IMNM^(3,80) โดยขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นเลือดฝอยในกลุ่มนี้มักจะมีขนาดใหญ่ขึ้น^(3,4,6) ในขณะที่กลุ่ม anti-SRP-associated-IMNM พบ endomysial capillary density ลดลง⁽⁶⁾



รูปที่ 5 แสดง Muscle biopsy pattern ใน necrotizing autoimmune myopathy (NAM)⁽⁷⁹⁾

- a แสดง H&E staining แสดง necrotic และ regenerating fibers with a diffuse distribution
- b แสดง Nonspecific esterase highlights myophagocytosis
- c แสดง reexpression ของ major histocompatibility complex class I (MHC-I) บน sarcolemma of numerous myofibers with variable intensity
- d แสดง Complement (C5b9) is positive on the sarcolemma of numerous fibers
- e แสดง CD 68-positive macrophages can be identified in the fibers undergoing myophagocytosis
- f แสดง CD 8-positive lymphocytes are occasionally detected endomysially and close to necrotic fibers



รูปที่ 6 แสดง muscle biopsy ของผู้ป่วยหญิงอายุ 65 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น paraneoplastic necrotizing autoimmune myopathy หลังจากนั้นสองปีเกิดโรคมะเร็ง pancreatic adenocarcinoma ตามมา⁽¹⁾

- a** แสดง Hematoxylin and eosin (H&E) stain on paraffin section (x400): necrotic fibre engulfed by macrophages
- b** แสดง H&E stain – paraffin section (x400): necrotic fiber without associated inflammatory cell infiltrate
- c** แสดง H&E stain on frozen section (x400): a regenerating fibre
- d** แสดง MHC-I antibody-immunoperoxidase technique on frozen section (x400): physiological staining of capillary endothelium, no staining of sarcolemma and sarcoplasm of viable fibres.

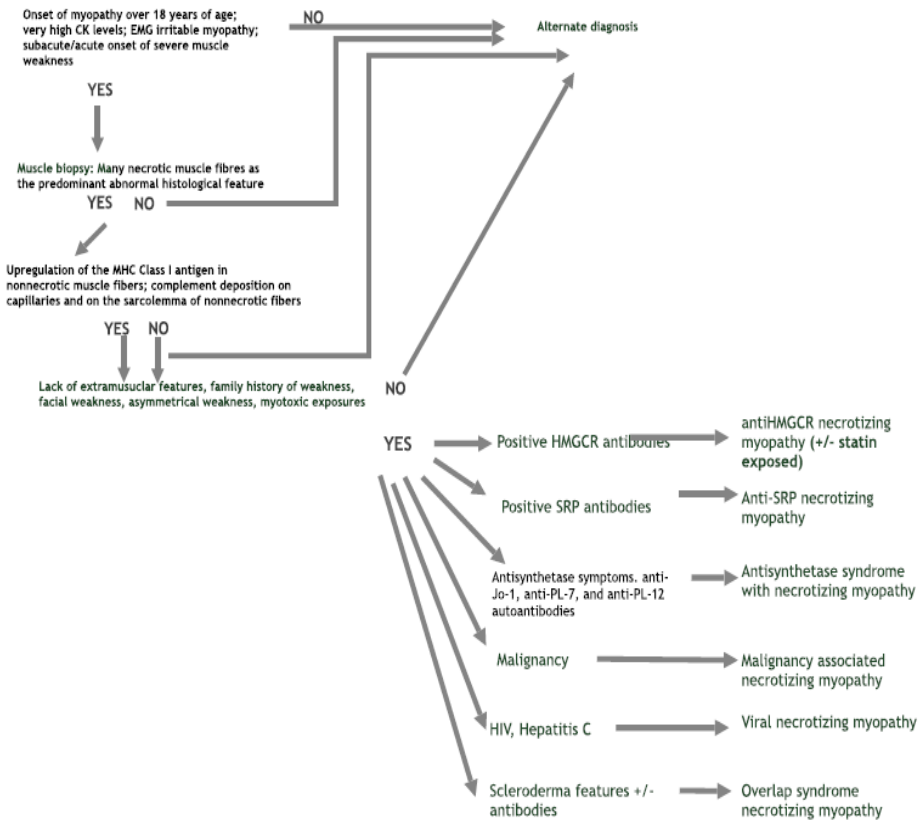
ถึงแม้ว่า paraneoplastic necrotizing myopathy เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย และในปัจจุบันยังไม่ทราบว่าจะพบได้มากหรือน้อยเพียงใด⁽⁸¹⁾ ดังนั้นควรจะตรวจหามะเร็ง เช่น chest X-ray, tumor markers, mammograms/pap smears, colonoscopy, computed tomography of the chest, abdomen และpelvis หรือตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ ควรเลือกส่งตรวจตามข้อบ่งชี้หรือตามบริบทของผู้ป่วยแต่ละรายอย่างเหมาะสม

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบแต่ละชนิด สรุปดังตารางที่ 4 และแผนภาพสรุปการวินิจฉัย necrotizing autoimmune myopathy สรุปดังแผนผังที่ 1

ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ⁽⁷⁹⁾

Criterion	Pattern of muscle weakness	CK level	Electro-myography	Muscle biopsy	Autoantibodies	MRI
Necrotizing autoimmune myositis	Acute or subacute onset of proximal and severe weakness in adults Rare in children	Very high; more than 50 times the upper limit of normal in early active disease	Active myopathic units	Prominent regenerating and necrotic fibers with macrophages; sometimes mild lymphocytic infiltrate; deposits of C5b9 on capillaries, sarcolemma of myofibers, and necrotic myofibers	Anti-SRP and anti-HMGCR, specific for necrotizing autoimmune myositis, or no autoantibodies (30%)	May show active inflammation; could guide biopsy site
Dermatomyositis	Subacute onset of proximal symmetric weakness with characteristic skin rash in patients of any age (divided clinically into juvenile- and adult DM)	High, up to 50 times the upper limit of normal; can at times be normal	Myopathic units (active and chronic)	Perivascular, perimysial, and perifascicular inflammation; perifascicular atrophy; reduced capillaries with C5b9 deposits Undulating tubules in endothelia by EM	Anti-MDA-5, anti-MI-2, anti-SAE, anti-TIF-1 γ and anti-NXP-2 (the latter two are implicated in cancer associated DM in adults) NXP2 is associated with calcinosis in children	May show active inflammation could guide biopsy site
Polymyositis	Subacute onset of proximal symmetric weakness in adults (diagnosis is made when other causes have been ruled out) Rare (< 5%)	High, up to 50 times the upper limit of normal in early active disease; may linger at up to 10 times the upper limit of normal	Myopathic units (active and chronic)	Endomysial inflammatory infiltrate invading non-necrotic myofibers; widespread reexpression of MHC class I; no vacuoles; ruling out inflammatory dystrophies	Previously associated with antisynthetase antibodies; can be associated with anti-SRP (4%) or myositis-associated antibodies	May show active inflammation; could guide biopsy site
Antisynthetase syndrome	Acute or subacute onset of proximal muscle weakness in adults	High, 5–50 times the upper limit of normal; can be normal in chronic and advanced disease	Myopathic units (active and chronic)	Perimysial inflammation (predominantly macrophages) and connective tissue fragmentation, perifascicular atrophy, strong HLA-DR expression, C5b9 deposits on sarcolemma in perifascicular regions, very prominent necrosis and regeneration in perifascicular regions Nuclear actin aggregates	Anti-synthetase antibodies associated with interstitial lung disease, multiple organ involvement, arthritis, Raynaud's phenomenon, fever, and "mechanic's hands"	May show active inflammation; could guide biopsy site
Inclusion-body myositis	Slow onset of proximal and distal weakness; marked weakness and atrophy of quadriceps and finger flexors; frequent falls; dysphagia and mild facial muscle weakness in people older than 50 years of age (never in children)	Up to 10 times the upper limit of normal; can be normal or slightly elevated	Myopathic units (active and chronic) with some mixed large-size potentials	Specific inflammatory infiltrate; widespread sarcolemmal staining with MHC class I antigen; rimmed vacuoles, ragged-red or ragged-blue fibers; amyloid deposits, deposits of molecules/markers of autophagy	Anti-cN1A (of uncertain pathologic significance)	Shows selective muscle involvement, but might be difficult to distinguish atrophy from chronic inflammation

แผนผังที่ 1 ขั้นตอนการวินิจฉัย Necrotizing autoimmune myopathy⁽²⁰⁾



แนวทางการรักษา

NAM เป็นโรคที่ยังไม่มีแนวทางการรักษาที่แน่ชัดจากการทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial ทำให้ยังไม่มีแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐาน

ดังนั้นการรักษาจึงอ้างอิงตามการศึกษาแบบ case series และ case reports บ่อยครั้งผู้ป่วยโรค NAM จะมีการดำเนินโรคที่ย่างยากซับซ้อนเมื่อเทียบกับ dermatomyositis และ polymyositis และอาจจะจำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิดในการรักษา รวมทั้งต้องอาศัยระยะเวลาในการรักษาที่นานกว่า

สำหรับการรักษาผู้ที่รักษาที่สาเหตุที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคที่พบร่วม เช่น รักษาโรค มะเร็ง การหยุดยากลุ่ม statin หรือการให้ยาต้านไวรัส เป็นต้น^(15,40)

สำหรับ NAM ที่มีโรคมะเร็งเข้ามาเกี่ยวข้อง การรักษามะเร็งเพียงอย่างเดียวอาจจะเพียงพอในการรักษาโรค แต่มีผู้ป่วยจำนวนหลายรายที่ยังจำเป็นต้องอาศัยการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยนอกเหนือจากการรักษามะเร็ง⁽¹⁾

สำหรับกลุ่ม statin-associated NAM with anti-HMGCR autoantibodies การรักษาแรกคือการหยุดยากลุ่ม statin และพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา statin (statin-exposed patients) ดูเสมือนว่าจะตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยากลุ่มนี้ (non-statin-exposed patients) และการรักษาด้วย prednisone ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอีกหนึ่งชนิดพบว่าเพียงพอต่อการรักษากลุ่ม statin-exposed patients ประมาณร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับกลุ่ม statin unexposed patients ประมาณร้อยละ 25 และจากการศึกษานี้ยังพบว่าในกลุ่ม statin-exposed patients ใช้ขนาดยา prednisone น้อยกว่าและพบว่าร้อยละ 16 ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้สามารถหยุดยากดภูมิได้⁽¹⁰⁾

การตอบสนองต่อการรักษาในโรคนี้ค่อนข้างหลากหลายมีการศึกษาบางการศึกษาพบว่าหายกลับเป็นปกติ (fully recovery)^(43,54) แต่ในอีกหลาย ๆ การศึกษาที่ตอบสนองแบบดีขึ้นบางส่วน (incomplete recovery)^(7,48,82) ความหลากหลายของการตอบสนองต่อการรักษาดูเสมือนว่าจะไม่เกี่ยวข้องกับตัวกระตุ้นที่แตกต่างกัน ถึงแม้ว่าจะพบรายงานการตอบสนองที่หลากหลายมากในกลุ่ม paraneoplasia ก็ตาม⁽⁵⁴⁾

แนวทางในการรักษาผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรค NAM (probable NAM) หรือยืนยันการวินิจฉัยว่าเป็นโรค NAM (definite NAM) คือ การเริ่มรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ (oral prednisolone) ขนาด 1 มก./กก./วัน หรือเทียบเท่า^(7,21,22,43,48) ตัวอย่างเช่น ในการศึกษาของ Miller และคณะ⁽⁷⁾ พบว่า anti SRP antibody related myopathy ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาด 60 ถึง 80 มก./วัน เมื่อเริ่มใช้ตั้งแต่ระยะแรกของการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบและให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลามากกว่า 12 เดือนก่อนที่จะเริ่มลดขนาดยาลงได้ ซึ่งพบว่ากำลังกล้ามเนื้อส่วนต้นดีขึ้นในระยะเวลาประมาณ 1-2 ปี และสัมพันธ์กับการลดลงของระดับเอนไซม์กล้ามเนื้อ (Creatine kinase)

โดยทั่วไป การรักษาด้วยยา corticosteroid สามารถลดขนาดยาลงได้หลังเริ่มรักษาประมาณ 3-4 สัปดาห์ หรือนานกว่านั้น ซึ่งขึ้นอยู่กับสภาวะอ่อนแรงของผู้ป่วยแต่ละราย (patient's status)⁽⁸³⁾

อย่างไรก็ตาม มีหลาย ๆ การศึกษาพบว่าการลดขนาดยาสเตียรอยด์ลงอย่างรวดเร็ว ถึงแม้จะรักษาอยู่กับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ พบว่าอาการของโรค NAM กลับมาแย่งอย่างรวดเร็วได้เช่นกัน^(7,22)

การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว พบว่าส่วนใหญ่ไม่สามารถควบคุมโรคได้ ดังนั้นมักจะให้กลุ่มยากดภูมิร่วมด้วย รวมทั้งเพื่อหวังผลว่าจะสามารถลดขนาดยาสเตียรอยด์ลงได้^(3,4,10,35)

การเริ่มรักษาด้วยยากดภูมิตัวอื่นตั้งแต่เริ่มแรก มีผลทำให้สามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ได้อย่างรวดเร็ว โดยถ้าการตอบสนองไม่ดีระหว่างการรักษาสามารถปรับเพิ่มขนาดยาสเตียรอยด์หรืออาจจะเปลี่ยนรูปแบบการให้ยาสเตียรอยด์จากรูปแบบรับประทานเป็นรูปแบบฉีดทางเส้นเลือด เช่น ยาเมทิลเพรดนิโซโลน (intravenous methylprednisolone)⁽⁷⁾

สำหรับการรักษาด้วยกลุ่มยากดภูมิเพื่อหวังผลลดการใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์ ได้แก่ methotrexate^(22,42) mycophenolate⁽⁴⁸⁾ azathioprine^(22,82) หรือ intravenous immunoglobulin (IVIG)^(3,22,48,55)

สำหรับ plasma exchange มีบทบาทใช้รักษาผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย intravenous immunoglobulins IVIG⁽²⁸⁾

นอกจากนี้สามารถใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพ (more aggressive immunosuppressive drugs) คือ ยา cyclophosphamide โดยการให้ในช่วงแรก (induction treatment) ให้ขนาด 800 มก./ม.² ทุกเดือน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน พบว่ามีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา⁽⁸⁴⁾

ในทางปฏิบัติ เป็นที่ยอมรับกันว่า การให้การรักษากลุ่ม NAM ด้วยยากดภูมิแบบ early, extensive immunosuppressive management สามารถควบคุมโรคได้ และในปัจจุบันทางทีม Mayo Clinic ได้แนะนำให้การรักษาโรค NAM ด้วยยาสามชนิด (triterapy) ตั้งแต่เริ่มแรก ซึ่งประกอบด้วยยา corticosteroids, immunosuppressive, และ IVIG⁽⁸⁴⁾

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะพังผืดที่ปอด (ILD) สามารถรักษาด้วย tracroimus หรือ cyclophosphamide ได้

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาในเบื้องต้นด้วยยากดภูมิที่เหมาะสม (IS-resistant NAM) สามารถรักษาด้วยกลุ่มยาอื่น นั่นคือ IVIG หรือ plasmapheresis ได้เช่นกัน^(3,4,25)

ดังนั้น จะเห็นได้ว่า แนวทางการรักษา NAM คล้ายคลึงกับการรักษาโรคในกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบอื่น ๆ⁽⁸⁵⁾

การออกกำลังกาย จัดเป็นหนึ่งในวิธีการรักษา ร่วมกับการรักษาด้วยยาในกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบชนิดอื่น โดยในโรค NAM ยังไม่มีรายงานการรักษาด้วยวิธีนี้^(86,87)

Monoclonal antibodies

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบผู้ป่วยจำนวน 8 รายที่ได้รับการวินิจฉัย severe necrotizing immune-mediated myopathy และตรวจพบ anti-SRP antibodies แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีมาตรฐาน พบว่าการให้ rituximab ในผู้ป่วยเหล่านี้ให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพ โดยให้ร่วมกับยา กลุ่มสเตียรอยด์ พบว่ากล้ามเนื้อมีกำลังมากขึ้น ค่า creatine kinase ลดต่ำลง และพบว่าระดับ serum anti-SRP antibodies ลดระดับต่ำลง ซึ่งอาการเหล่านี้ดีขึ้นตั้งแต่ช่วงสองเดือนแรก⁽⁸²⁾

นอกจากนี้ rituximab สามารถนำมาใช้รักษากลุ่ม anti-HMGCR-associated NAM ได้เช่นกัน⁽³⁾

จากการศึกษาของ Galani และคณะ⁽⁸⁸⁾ พบผู้ป่วย paraneoplastic associated necrotic myopathy ตอบสนองต่อการรักษาด้วย cetuximab ซึ่งเป็น anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody

ประสิทธิภาพการรักษาด้วย rituximab, IVIG และ plasma exchange ดูเสมือนว่าจะเป็นการยืนยันโดยนัยว่า พยาธิกำเนิดของโรค NAM เกิดจาก autoantibodies

สำหรับแนวทางการรักษาสรุปดังตารางที่ 5 ดังนี้

ตารางที่ 5 แนวทางการรักษากลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบที่เกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน

Scenario	Treatment for Dermatomyositis, Polymyositis, and Necrotizing Autoimmune Myositis	Treatment for Inclusion-Body Myositis
Initiation of therapy		
New-onset disease	Prednisone (1 mg per kilogram, up to 100 mg per day) for 4–6 weeks; taper to alternate days	Physical therapy; participation in research trial
When weakness at onset is severe or rapidly worsening	Intravenous glucocorticoids (1000 mg per day) for 3 to 5 days, then switch to oral regimen	Not applicable
For glucocorticoid sparing, if the patient's condition responds to glucocorticoids	Azathioprine, methotrexate, mycophenolate, cyclosporine*	Not applicable†
If response to glucocorticoids is insufficient	Intravenous immune globulin (2 g per kilogram in divided doses over a period of 2 to 5 consecutive days)	Not applicable‡
If response to glucocorticoids and intravenous immune globulin is insufficient	Reevaluate and reconsider diagnosis; initiate treatment with rituximab§ if diagnosis is reconfirmed, recommend participation in a research trial¶ if disease does not respond to rituximab	Participation in research trial

* The use of these agents is based on experience but not on controlled studies. Azathioprine can be given at a dose of up to 3 mg per kilogram, methotrexate at a dose of up to 20 mg per week, mycophenolate at a dose of 2000 to 3000 mg per day, and cyclosporine at a dose of up to 300 mg daily. Intravenous cyclophosphamide (0.8 to 1 g per square meter of body surface area) and oral tacrolimus (4–8 mg per day) may help patients with interstitial lung disease.

† All glucocorticoid-sparing agents are ineffective, either alone or in combination.

‡ In some patients, the dysphagia responds to intravenous immune globulin.

§ Efficacy has not been established with a controlled study, but the evidence of efficacy is compelling.

¶ Candidate agents include eculizumab, alemtuzumab, tocilizumab (anti-interleukin-6), anti-interleukin-17, and anti-interleukin-1 β .

การติดตามการดำเนินโรคและการรักษา

การประเมินว่าโรคแรงแลงหรือโรคตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่นั้น อาศัยการประเมินจากอาการทางคลินิก นั่นคือ การตรวจกำลังกล้ามเนื้อ (โดยวิธีที่มีความแม่นยำในการตรวจกำลังกล้ามเนื้อมากที่สุดคือการใช้ myometry) ร่วมกับผลเลือดที่ตรวจวัดระดับ creatine kinase

ระดับ CK อาจจะสามารถใช้ติดตามโรคได้ แต่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากระดับ CK อาจจะไม่สัมพันธ์กับกำลังกล้ามเนื้อ เสมอไป^(8,28)

จากการศึกษาล่าสุด⁽²⁸⁾ พบว่าการตรวจระดับ anti-SRP antibodies levels เป็นไปในแนวทางเดียวกับ ระดับ creatine kinase และอาจจะใช้เป็นตัวแทนในการประเมินการกำเริบของโรค (disease activity) ได้ และจากการศึกษานี้พบว่าการทำ plasma exchange ในผู้ป่วยรายหนึ่งพบว่าสามารถกำจัด anti-SRP antibodies ออกไปได้ ประมาณร้อยละ 54-64 หลังจากการทำ plasma exchange ในแต่ละครั้ง ทำนองเดียวกับผู้ป่วยจำนวน 4 ใน 5 รายที่ระดับ anti-SRP antibodies ลดระดับต่ำลงหลังรักษาด้วย rituximab

อย่างไรก็ตามพบว่า โรค NAM มีอัตราการกำเริบของโรคได้สูงถึงร้อยละ 40-70 มีการกำเริบของโรค ซึ่งทำให้ยากต่อการลดยาสเตียรอยด์หรือยากภูมิคุ้มกัน^(3,4)

● Anti-SRP-associated NAM

การรักษาในกลุ่ม anti-SRP-associated myopathy ยาที่ใช้รักษา ได้แก่ prednisone ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้บ่อย เช่น methotrexate, azathioprine, IVIG, หรือ rituximab โดยบ่อยครั้งมักจะต้องได้ รับการรักษาในระยะยาว

ในการศึกษาของ Miller et al. 2002⁽⁷⁾ พบผู้ป่วย 6 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 7 รายที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์บางส่วน หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์เลย

ในการศึกษาของ Kao et al. 2004⁽³⁵⁾ พบผู้ป่วย 10 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 16 ราย จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอย่างน้อยสามชนิดที่ต่างกัน และบ่อยครั้งต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันหลายตัวร่วมกัน (methotrexate, azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide, tacrolimus, และ infliximab) หรือได้รับ IVIG สำหรับผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาตีพบประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมด

ในการศึกษาของ Hengstman et al. 2006⁽⁴⁾ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 23 ราย ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน โดยมีเพียงผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ (prednisone) เพียงอย่างเดียว โดยพบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย methotrexate มีจำนวน 15 ราย, azathioprine มีจำนวน 11 ราย, cyclosporine มีจำนวน 5 ราย, IVIG มีจำนวน 5 ราย, cyclophosphamide มีจำนวน 2 ราย และ plasmapheresis มีจำนวน 2 ราย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ ไม่สามารถหยุดยาได้ และมักพบอาการกำเริบหลังเริ่มลดขนาดยาหรือหยุดยาได้มากถึงร้อยละ 70 รวมทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีกล้ามเนื้ออ่อนแรงหลงเหลืออยู่อย่างถาวรทั้ง ๆ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาดังกล่าว

จากการศึกษาของ Wang et al. 2014⁽³⁸⁾ พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดจำเป็นต้องได้รับยา methotrexate หรือ IVIG เพิ่มและส่วนใหญ่มีมีอาการกำเริบหลังลดขนาดยาสเตียรอยด์

จากการศึกษาของ Suzuki et al. 2015⁽³⁹⁾ ผู้ป่วยได้รับยา prednisone จำนวน 62 (ร้อยละ 77) จากผู้ป่วยทั้งหมด 81 ราย โดยจำเป็นต้องได้รับการให้ยากดภูมิคุ้มกัน รวมทั้ง IVIG จำนวน 33 ราย, intravenous methylprednisolone ร่วมในการรักษา จำนวน 32 ราย, tacrolimus จำนวน 22 ราย, methotrexate จำนวน 11 ราย, azathioprine จำนวน 11 ราย, cyclosporine จำนวน 9 ราย, intravenous cyclophosphamide จำนวน 3 ราย, หรือ plasma exchange จำนวน 3 ราย โดยเกินครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ คือต่อการรักษาด้วยสูตรการรักษาที่หลากหลายถึงแม้ระดับค่า CK จะลดลงแล้วแต่การฟื้นตัวของกำลังกล้ามเนื้อก็ยังไม่สมบูรณ์ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะจำเป็นต้องได้ การรักษาในระยะยาว (long-term immunosuppressive therapy) จนมีผลข้างเคียงจากการรักษา

Rituximab ได้มีการนำมารักษาในผู้ป่วยกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบหลายกลุ่ม ทั้งใน PM, DM และ juvenile DM ในหลาย ๆ case series⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾ โดยผลการรักษาดี สามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ได้ รวมทั้งสามารถลดระดับ anti-SRP antibody ได้ในกลุ่ม refractory SRP-associated cases⁽⁸²⁾

จากการศึกษาของ Valilyl et al. พบผู้ป่วยจำนวน 6 รายจาก 8 รายที่ refractory ต่อ ยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น แล้วนำมารักษาด้วย rituximab พบว่ากำลังกล้ามเนื้อดีขึ้นร่วมกับระดับค่า CK ลดลงตั้งแต่สองเดือนแรกหลังเริ่มรักษาสามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ได้ รวมทั้งสามารถคงการ

ตอบสนองต่อการรักษา (maintain response) ได้เป็นระยะเวลาประมาณ 12-18 เดือนหลังเริ่มรักษา อย่างไรก็ตาม พบผู้ป่วยจำนวนสองรายที่มี anti-SRP myopathy ที่ได้รับการรักษาด้วย rituximab แล้วอาการไม่ดีขึ้น⁽⁹²⁾ ในทางตรงกันข้าม มีการศึกษาพบ ผู้ป่วยจำนวนสองรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์, plasma exchange, และ rituximab ผลการรักษาดีมากระดับ partial to complete response และสามารถคงสภาพการฟื้นตัวของกำลังกล้ามเนื้อได้ดี⁽⁹³⁾

การศึกษาของ Maeshima et al. 2014⁽⁷²⁾ พบผู้ป่วย refractory anti-SRP-associated myopathy ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย methotrexate, tacrolimus, และ infliximab ซึ่งในที่สุดตอบสนองต่อ abatacept และสามารถลดระดับค่า CK กลับสู่ระดับปกติได้

● Anti-HMGCR-associated NAM

ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน และหรือ immunomodulatory treatment ในรูปแบบ prednisone ร่วมกับยาอื่น ซึ่งส่วนใหญ่เป็นยา methotrexate หรือ IVIG ซึ่งการรักษาดีกำลังกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นได้และระดับค่า CK ลดลงได้^(3,8,43,48)

ในการศึกษาของ Ramanathan et al. 2015⁽⁶³⁾ พบผู้ป่วย 6 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ขนาดสูง (high-dose steroids) ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ดังนี้ ได้รับ IVIG จำนวน 5 ราย, plasmapheresis จำนวน 2 ราย และมีการเพิ่มการรักษาด้วย methotrexate จำนวน 6 ราย, cyclophosphamide จำนวน 2 ราย, rituximab จำนวน 2 ราย, azathioprine จำนวน 1 ราย และ cyclosporine จำนวน 1 ราย โดยพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 5 รายจากทั้งหมด 6 รายมีอาการกำเริบโดยจะมีอาการกำเริบหลังจากรักษาอยู่ที่ค่าเฉลี่ย 4.5 ปี ที่ติดตามการรักษา (range 1.5-11 ปี) โดยการกำเริบมักจะสัมพันธ์กับการลดหรือการหยุดใช้ยาสเตียรอยด์และผู้ป่วยส่วนใหญ่ จะมีอาการอ่อนแรงมากขึ้นเฉลี่ยประมาณ 6 เดือนถึง 11 ปีหลังหยุดการใช้ยาสเตียรอยด์ทั้ง ๆ ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันแทน

การศึกษาของ Christopher-Stine et al. 2010⁽³⁾ พบผู้ป่วยกลุ่มนี้ มักจะตอบสนองต่อการรักษาอย่างดีด้วยยาสเตียรอยด์ (prednisone) ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive therapy) ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกของการรักษา rituximab และ IVIG สามารถใช้รักษาร่วมกับยา prednisone และ azathioprine หรือ methotrexate ได้ดี คล้ายกับการศึกษาของ Werner et al. 2012⁽¹⁰⁾ ที่รักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย prednisone ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นอีกสองชนิดทั้งในผู้ป่วย statin-exposed และ statin-naïve HMGCR-positive with NAM

การศึกษาของ Allenbach et al. 2014⁽⁸⁾ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์เป็นยาตัวแรก (first-line treatment) และบ่อยครั้งต้องเพิ่มการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอื่น เช่น ได้รับ methotrexate จำนวน 20 ราย และ cyclophosphamide จำนวน 1 ราย หรือ intravenous immunoglobulin จำนวน 10 ราย โดยพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งรายที่มีอาการอ่อนแรงมาก และได้รับการรักษาด้วย plasmapheresis ตั้งแต่แรก และผู้ป่วยทุกรายยกเว้นรายดังกล่าวได้รับการรักษานานกว่าหนึ่งปีด้วยยากดภูมิคุ้มกัน DMARD โดยระยะเวลาเฉลี่ยของการรักษาผู้ป่วยทั้ง 39

รายอยู่ที่ประมาณ 34.1±40.8 เดือน (range 1-180 เดือน) และสุดท้ายของการศึกษาพบว่าผู้ป่วยไม่สามารถที่จะหยุดการรักษาได้นานกว่าหนึ่งปีเนื่องจากอาการกลับมากำเริบซ้ำ

เป็นที่น่าสนใจว่ากลุ่มผู้ป่วย refractory anti SRP NAM มักจะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยารituximab ในขณะที่ statin-naïve anti-HMGCR NAM อาจจะไม่ตอบสนองไม่ดีเท่า⁽⁹⁴⁾ และพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม anti-HMGCR-positive NAM with statin-exposed บ่อยครั้งจะตอบสนองอย่างมากต่อการรักษาด้วย IVIG ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วย statin-naïve anti-HMGCR NAM อาจจะต้องต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน⁽⁶⁹⁾

● Paraneoplastic NAM

การศึกษาของ Wegener et al. 2010⁽⁵⁴⁾ เป็นการศึกษาในระดับ case report พบผู้ป่วย paraneoplastic NAM รักษาไม่ดีขึ้นในช่วงแรก สุดท้ายจำเป็นต้องมีการให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์, IVIG, หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นร่วมด้วย

สรุป

Necrotizing autoimmune myopathy เป็นกลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบที่ได้รับการจัดกลุ่มแยกออกมาใหม่เนื่องจากมีลักษณะผลชิ้นเนื้อพยาธิของเซลล์กล้ามเนื้อที่แตกต่างจากกลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบชนิดอื่น โดยมีลักษณะผลชิ้นเนื้อพยาธิของเซลล์กล้ามเนื้อที่จำเพาะนั่นคือ พบ necrotic และ regenerating myofibers จำนวนมากโดยแทบจะไม่มีเซลล์อักเสบแทรกอยู่ ซึ่งจะสัมพันธ์กับภาวะอื่นที่ต้องมองหามากกว่ากลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบชนิดอื่น เช่น การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน หรือพบสัมพันธ์กับ anti-SRP antibodies เป็นต้น โดยมักจะมาด้วยอาการและอาการแสดงที่หลากหลาย, ความรุนแรงของโรคที่พบมากกว่ากลุ่มกล้ามเนื้ออักเสบชนิดอื่นโดยเฉพาะ anti-SRP-associated NAM, การตอบสนองต่อการรักษาที่มากขึ้นแตกต่างกัน รวมถึงยังพบอัตราการกำเริบที่ค่อนข้างสูง แต่อย่างไรก็ตาม ในขณะนี้ยังไม่ทราบ pathophysiology ที่แน่ชัดและยังไม่ทราบบทบาทของ autoantibodies ที่แน่ชัด รวมถึง therapeutic strategy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การพบ autoantibodies ตัวใหม่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะช่วยให้เข้าใจโรคนี้ได้มากขึ้น ซึ่งต้องมีการติดตามและศึกษาเกี่ยวกับโรคนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Liang C, Needham M. Necrotizing autoimmune myopathy. Current opinion in rheumatology. 2011;23(6):612-9.
2. Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. Rheumatic diseases clinics of North America. 2002;28(4):723-41.
3. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. Arthritis and rheumatism. 2010;62(9):2757-66.
4. Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. Annals of the rheumatic diseases. 2006;65(12):1635-8.
5. Alshehri A, Choksi R, Bucelli R, Pestronk A. Myopathy with anti-HMGCR antibodies: Perimysium and myofiber pathology. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2015;2(4):e124.

6. Drouot L, Allenbach Y, Jouen F, Charuel JL, Martinet J, Meyer A, et al. Exploring necrotizing autoimmune myopathies with a novel immunoassay for anti-3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase autoantibodies. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(1):R39.
7. Miller T, Al-Lozi MT, Lopate G, Pestronk A. Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;73(4):420-8.
8. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, Charuel JL, Jouen F, Romero NB, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine*. 2014;93(3):150-7.
9. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, et al. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis care & research*. 2012;64(8):1233-7.
10. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, Daya NR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(12):4087-93.
11. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, Rojana-Udomsart A, Mastaglia F, Blumbergs P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. *Muscle & nerve*. 2015;52(2):196-203.
12. Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, Murata KY, Kurashige T, Ikawa M, et al. Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan. *Medicine*. 2015;94(4):e416.
13. Mc CR, Mac MH. Dermatomyositis associates with metastasizing bronchogenic carcinoma; a clinicopathological conference. *The Medical clinics of North America*. 1947;31(5):1148-62.
14. Shy GM, Silverstein I. A study of the effects upon the motor unit by remote malignancy. *Brain : a journal of neurology*. 1965;88(3):515-28.
15. Smith B. Skeletal muscle necrosis associated with carcinoma. *The Journal of pathology*. 1969;97(2):207-10.
16. Urich H, Wilkinson M. Necrosis of muscle with carcinoma: myositis or myopathy? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1970;33(3):398-407.
17. Vosskamper M, Korf B, Franke F, Schachenmayr W. Paraneoplastic necrotizing myopathy: a rare disorder to be differentiated from polymyositis. *Journal of neurology*. 1989;236(8):489-90.
18. Emslie-Smith AM, Engel AG. Necrotizing myopathy with pipestem capillaries, microvascular deposition of the complement membrane attack complex (MAC), and minimal cellular infiltration. *Neurology*. 1991;41(6):936-9.
19. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR, Choy EH, Lundberg IE, Rose MR, et al. 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10-12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2004;14(5):337-45.
20. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy: Update on Diagnosis and Management. *Current rheumatology reports*. 2015;17(12):72.
21. Sadeh M, Dabby R. Steroid-responsive myopathy: immune-mediated necrotizing myopathy or polymyositis without inflammation? *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2008;9(3):341-4.
22. Bronner IM, Hoogendijk JE, Wintzen AR, van der Meulen MF, Linssen WH, Wokke JH, et al. Necrotising myopathy, an unusual presentation of a steroid-responsive myopathy. *Journal of neurology*. 2003;250(4):480-5.
23. Dalakas MC. Review: An update on inflammatory and autoimmune myopathies. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2011;37(3):226-42.
24. Schmidt J, Dalakas MC. Pathomechanisms of inflammatory myopathies: recent advances and implications for diagnosis and therapies. *Expert opinion on medical diagnostics*. 2010;4(3):241-50.
25. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *The New England journal of medicine*. 2015;372(18):1734-47..
26. Rothwell S, Cooper RG, Lamb JA, Chinoy H. Entering a new phase of immunogenetics in the idiopathic inflammatory myopathies. *Current opinion in rheumatology*. 2013;25(6):735-41.
27. Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(24):9507-11.
28. Benveniste O, Drouot L, Jouen F, Charuel JL, Bloch-Queyrat C, Behin A, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(7):1961-71.
29. Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(9):1361-70.
30. Brouwer R, Hengstman GJ, Vree Egberts W, Ehrfeld H, Bozic B, Ghirardello A, et al. Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(2):116-23.

31. Danko K, Ponyi A, Molnar AP, Andras C, Constantin T. Paraneoplastic myopathy. Current opinion in rheumatology. 2009;21(6):594-8.
32. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2009;80(10):1060-8.
33. Romisch K, Miller FW, Dobberstein B, High S. Human autoantibodies against the 54 kDa protein of the signal recognition particle block function at multiple stages. Arthritis research & therapy. 2006;8(2):R39.
34. Love LA, Leff 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. 1991;70(6):360-74.
35. Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. Arthritis and rheumatism. 2004;50(1):209-15.
36. Takada T, Hirakata M, Suwa A, Kaneko Y, Kuwana M, Ishihara T, et al. Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. 2009;19(2):156-64.
37. Sugie K, Eura N, Kobayashi Y, Sawa N, Ueno S. Clinicopathological and neuroradiological features of myopathy associated with antibodies to signal recognition particle (SRP). European Journal of Internal Medicine. 2014;24(4):e120.
38. Wang L, Liu L, Hao H, Gao F, Liu X, Wang Z, et al. Myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: clinical and histopathological features in Chinese patients. Neuromuscular disorders : NMD. 2014;24(4):335-41.
39. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. Orphanet journal of rare diseases. 2015;10:61.
40. Levin MI, Mozaffar T, Al-Lozi MT, Pestronk A. Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. Neurology. 1998;50(3):764-7.
41. Authier FJ. [Dysimmune and inflammatory myopathies]. La Revue du praticien. 2008;58(20):2253-60.
42. Soininen K, Niemi M, Kilkki E, Strandberg T, Kivisto KT. Muscle symptoms associated with statins: a series of twenty patients. Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2006;98(1):51-4.
43. Needham M, Fabian V, Knezevic W, Panegyres P, Zilko P, Mastaglia FL. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. Neuromuscular disorders : NMD. 2007;17(2):194-200.
44. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering KR, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Arthritis and rheumatism. 2011;63(3):713-21.
45. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. Mayo Clinic proceedings. 2013;88(1):83-105.
46. Luo YB, Mastaglia FL. Dermatomyositis, polymyositis and immune-mediated necrotising myopathies. Biochimica et biophysica acta. 2015;1852(4):622-32.
47. Stenzel W, Goebel HH, Aronica E. Review: immune-mediated necrotizing myopathies—a heterogeneous group of diseases with specific myopathological features. Neuropathology and applied neurobiology. 2012;38(7):632-46.
48. Grable-Espósito P, Katzberg HD, Greenberg SA, Srinivasan J, Katz J, Amato AA. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. Muscle & nerve. 2010;41(2):185-90.
49. Lange DJ, Britton CB, Younger DS, Hays AP. The neuromuscular manifestations of human immunodeficiency virus infections. Archives of neurology. 1988;45(10):1084-8.
50. Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. Muscle & nerve. 2013;48(4):477-83.
51. Albayda J, Mammen AL. Is statin-induced myositis part of the polymyositis disease spectrum? Current rheumatology reports. 2014;16(8):433.
52. Wrzolek MA, Sher JH, Kozłowski PB, Rao C. Skeletal muscle pathology in AIDS: an autopsy study. Muscle & nerve. 1990;13(6):508-15.
53. Satoh J, Eguchi Y, Narukiyo T, Mizuta T, Kobayashi O, Kawai M, et al. Necrotizing myopathy in a patient with chronic hepatitis C virus infection: a case report and a review of the literature. Internal medicine (Tokyo, Japan). 2000;39(2):176-81.
54. Wegener S, Bremer J, Komminoth P, Jung HH, Weller M. Paraneoplastic Necrotizing Myopathy with a Mild Inflammatory Component: A Case Report and Review of the Literature. Case reports in oncology. 2010;3(1):88-92.
55. Sampson JB, Smith SM, Smith AG, Singleton JR, Chin S, Pestronk A, et al. Paraneoplastic myopathy: response to intravenous immunoglobulin. Neuromuscular disorders : NMD. 2007;17(5):404-8.

56. Ueyama H, Kumamoto T, Araki S. Circulating autoantibody to muscle protein in a patient with paraneoplastic myositis and colon cancer. *European neurology*. 1992;32(5):281-4.
57. Rider LG, Miller FW. Deciphering the clinical presentations, pathogenesis, and treatment of the idiopathic inflammatory myopathies. *Jama*. 2011;305(2):183-90.
58. Quinn C, Salameh JS, Smith T, Souayah N. Necrotizing myopathies: an update. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2015;16(3):131-40.
59. Naert E, De Bleecker JL, Lumen N, Rottey S. Necrotizing myopathy as a paraneoplastic syndrome associated with renal cell carcinoma. *Acta clinica Belgica*. 2015;70(1):61-4.
60. Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, Goulet JR, Raymond Y, Senecal JL. Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine*. 2005;84(4):231-49.
61. Zheng Y, Liu L, Wang L, Xiao J, Wang Z, Lv H, et al. Magnetic resonance imaging changes of thigh muscles in myopathy with antibodies to signal recognition particle. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(6):1017-24.
62. Basnayake SK, Blumbergs P, Tan JA, Roberts-Thompson PJ, Limaye V. Inflammatory myopathy with anti-SRP antibodies: case series of a South Australian cohort. *Clinical rheumatology*. 2015;34(3):603-8.
63. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, Garg N, Bundell C, Rojana-Udomsart A, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2015;2(3):e96.
64. Hanisch F, Muller T, Stoltenburg G, Zierz S. Unusual manifestations in two cases of necrotizing myopathy associated with SRP-antibodies. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2012;114(7):1104-6.
65. Tansley S, Gunawardena H. The evolving spectrum of polymyositis and dermatomyositis--moving towards clinicoserological syndromes: a critical review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2014;47(3):264-73.
66. Allenbach Y, Benveniste O. Acquired necrotizing myopathies. *Current opinion in neurology*. 2013;26(5):554-60.
67. Mammen AL, Pak K, Williams EK, Brisson D, Coresh J, Selvin E, et al. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. *Arthritis care & research*. 2012;64(2):269-72.
68. Dalakas MC. Pathophysiology of inflammatory and autoimmune myopathies. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2011;40(4 Pt 2):e237-47.
69. Mammen AL. Necrotizing myopathies: beyond statins. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(6):679-83.
70. Preusse C, Goebel HH, Held J, Wengert O, Scheibe F, Irlbacher K, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy is characterized by a specific Th1-M1 polarized immune profile. *The American journal of pathology*. 2012;181(6):2161-71.
71. Kawabata T, Komaki H, Saito T, Saito Y, Nakagawa E, Sugai K, et al. A pediatric patient with myopathy associated with antibodies to a signal recognition particle. *Brain & development*. 2012;34(10):877-80.
72. Maeshima K, Kiyonaga Y, Imada C, Iwakura M, Hamasaki H, Haranaka M, et al. Successful treatment of refractory anti-signal recognition particle myopathy using abatacept. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(2):379-80.
73. Targoff IN, Miller FW, Medsger TA, Jr., Oddis CV. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Current opinion in rheumatology*. 1997;9(6):527-35.
74. Amato AA, Greenberg SA. Inflammatory myopathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(6 Muscle Disease):1615-33.
75. Ghirardello A, Bendo R, Rampudda ME, Bassi N, Zampieri S, Doria A. Commercial blot assays in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews*. 2009;8(8):645-9.
76. Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Annals of neurology*. 1990;27(4):343-56.
77. Graversen JH, Madsen M, Moestrup SK. CD163: a signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2002;34(4):309-14.
78. Borda JT, Alvarez X, Mohan M, Hasegawa A, Bernardino A, Jean S, et al. CD163, a marker of perivascular macrophages, is up-regulated by microglia in simian immunodeficiency virus encephalitis after haptoglobin-hemoglobin complex stimulation and is suggestive of breakdown of the blood-brain barrier. *The American journal of pathology*. 2008;172(3):725-37.
79. Bergua C, Chiavelli H, Simon JP, Boyer O, Jouen F, Stenzel W, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2016;75(2):151-6.
80. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The composition of cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. *Muscle & nerve*. 2015;52(2):189-95.
81. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 2001;134(12):1087-95.

82. Valiyil R, Casciola-Rosen L, Hong G, Mammen A, Christopher-Stine L. Rituximab therapy for myopathy associated with anti-signal recognition particle antibodies: a case series. *Arthritis care & research.* 2010;62(9):1328-34.
83. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nature reviews Rheumatology.* 2010;6(3):129-37.
84. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy. *JAMA neurology.* 2015;72(9):996-1003.
85. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Current treatment options in neurology.* 2011;13(3):311-23.
86. Alexanderson H, Stenstrom CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2000;29(5):295-301.
87. Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ, Philippe DL, Eastwood PR, Walters SE, et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. *Journal of clinical neuromuscular disease.* 2009;10(4):178-84.
88. Galani E, Bonakis A, Christodoulou C, Klouvas G, Drougou A, Skarlos D. Can cetuximab affect paraneoplastic myopathy? *Journal of neuro-oncology.* 2009;93(3):437-8.
89. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis and rheumatism.* 2005;52(2):601-7.
90. Sultan SM, Ng KP, Edwards JC, Isenberg DA, Cambridge G. Clinical outcome following B cell depletion therapy in eight patients with refractory idiopathic inflammatory myopathy. *Clinical and experimental rheumatology.* 2008;26(5):887-93.
91. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc FX, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *The Journal of rheumatology.* 2005;32(7):1369-70.
92. Whelan BR, Isenberg DA. Poor response of anti-SRP-positive idiopathic immune myositis to B-cell depletion. *Rheumatology (Oxford, England).* 2009;48(5):594-5.
93. Arlet JB, Dimitri D, Pagnoux C, Boyer O, Maisonobe T, Authier FJ, et al. Marked efficacy of a therapeutic strategy associating prednisone and plasma exchange followed by rituximab in two patients with refractory myopathy associated with antibodies to the signal recognition particle (SRP). *Neuromuscular disorders : NMD.* 2006;16(5):334-6.
94. Castro C, Gourley M. Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease.* 2012;4(2):111-20.

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2559 - 2561

แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	นายกสมาคมฯ
นายแพทย์วรวีรวิทย์ เล่าห์เรณู	นายกกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อุปนายกฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์วรวีรวิทย์ เล่าห์เรณู	อุปนายกฝ่ายฝึกอบรมและสอบฯ
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อุปนายกฝ่ายวิจัย
นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์	เลขาธิการ
นายแพทย์พุทธวิริต ลิ่วเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์วีรวัฒน์ ภิญโญพรพานิช	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธราภักษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงพินิจ 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 ปรีวิสุทธิ
- นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
- นายแพทย์อุดม วิเศษภูษานนท์
- พลโทศาสตราจารย์นายแพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาจ
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐเดวาทย์ ตุมราควิน
- ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
- รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์
- 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 อุกฤษฏ์ชน อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงพินิจ หาญวิวัฒน์กุล อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงเอมวดี อารมย์ดี อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงประภาพร พิสิษฐ์กุล อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงบุญจรัส ศิริไพฑูรย์ อนุกรรมการ
- นายแพทย์พรชัย เดชานวงษ์ อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย อนุกรรมการ
- นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน อนุกรรมการ
- แพทย์หญิงปรีฉัตร เอื้ออารีวงศ์ อนุกรรมการ
- นายแพทย์ภาสกร แสงสว่างโชติ อนุกรรมการ
- นายแพทย์ศิรภพ สุวรรณโรจน์ อนุกรรมการและเลขานุการ
- แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์ อนุกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

- นายแพทย์อุทิศ ตีสมาโชค ที่ปรึกษา
- แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ ที่ปรึกษา
- นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์ ที่ปรึกษา
- แพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนาจ ที่ปรึกษา
- แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ ที่ปรึกษา
- นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์ ที่ปรึกษา
- นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์ ที่ปรึกษา

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิจัย

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