



# วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม THAI JOURNAL OF RHEUMATOLOGY

## THAI RHEUMATISM ASSOCIATION ANNUAL SCIENTIFIC MEETING 2018

WHAT IS  
NOW



WHAT IS  
NEXT



NO. 112

ปีที่ 29 ฉบับที่ 2 เดือนเมษายน พ.ศ. 2561

Vol. 29 No. 2 April 2018

<http://www.thairheumatology.org>

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

### บรรณาธิการ

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](mailto:toojaisai@yahoo.co.uk)

<http://www.thairheumatology.org>

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนธ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

# | บรรณาธิการแถลง |

ในปัจจุบันองค์ความรู้ทางอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่มมีการพัฒนาก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง มีการศึกษาวิจัยที่นำมาซึ่งความรู้ใหม่ๆ เป็นจำนวนมาก ซึ่งความรู้เหล่านี้ส่วนหนึ่งได้ถูกนำมาใช้ในเวชปฏิบัติที่เป็นปัจจุบัน ในขณะที่ความรู้บางส่วนอาจจะยังไม่สามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้เนื่องจากข้อจำกัดบางประการ แต่อย่างไรก็ตามเมื่อถึงเวลาที่เหมาะสมความรู้ต่างๆ เหล่านี้ก็จะถูกนำมาใช้ การจัดการประชุมวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่มประจำปี 2561 นี้จึงจัดให้มีการประชุมในหัวข้อ “What is Now and What is Next (WIN & WIN) in Rheumatology” เพื่อให้แพทย์สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่มและแพทย์ทั่วไปผู้สนใจได้รับความรู้ทางวิชาการที่เป็นปัจจุบันและที่เพิ่มเติมขึ้นใหม่ซึ่งสามารถนำไปใช้จริงในเวชปฏิบัติ

การประชุมครั้งนี้ นอกจากจะมีการบรรยายจากผู้เชี่ยวชาญในด้านต่าง ๆ ทั้งอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มและแพทย์สาขาอื่น ๆ แล้ว ยังได้มีการปรับเปลี่ยนการนำเสนอให้มีการนำตัวอย่างผู้ป่วยหรือปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติที่ยังมีความไม่แน่นอนในการตัดสินใจในการดูแลรักษา มาพูดคุยในลักษณะการอภิปรายแลกเปลี่ยนความรู้และความคิดเห็น รวมทั้งเปิดโอกาสให้ผู้เข้าประชุมได้ มีโอกาสซักถามวิทยากรได้อย่างเต็มที่

ทางผู้จัดหวังเป็นอย่างยิ่งว่าการประชุมวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่มประจำปี 2561 และหนังสือเล่มนี้ จะมีประโยชน์ช่วยให้ผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่านสามารถนำความรู้ที่ได้รับไปประยุกต์ใช้ในการ ดูแลผู้ป่วยได้จริง

ทั้งนี้ทางคณะบรรณาธิการในนามของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยขอขอบพระคุณผู้สนับสนุนหนังสือทุกท่าน คุณสุจินดา ใจใส เลขานุการสมาคมฯ ที่ได้สละเวลาช่วยเหลือทำให้หนังสือเสร็จสมบูรณ์ ขออนุโมทนาบุญกุศลหรือคุณความดีใด ๆ ที่บังเกิดขึ้นจากหนังสือเล่มนี้แก่ บิดามารดา บุรพจารย์ และผู้ป่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม

นายแพทย์พงษ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

# | สารบัญ |

Therapeutic Updates and Optimiaing Treatment for Psoriatic Arthritis บุญจริง ศิริไพฑูรย์	71
Practical Strategies for Improving the Management of Fibromyalgia ประติษฐ์ ประทีปะวงษ์	93
การรักษาแบบมุ่งเป้าสำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ปารวี ชีวะอิสระกุล	96
Novel Imaging and Emerging Treatments in Osteoporosis สิริพร จุทอง	100
Axial Spondyloarthritis ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	122
Autoimmunity and Cancer: Flip Sides of the Same Coin? ทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	137
Poster Presentation	160
❖ Prevalence and clinical association of the presence of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody in Thai systemic sclerosis	161
❖ Differences in clinical presentation and incidence of cardiopulmonary involvement between late-versus early-onset systemic sclerosis: Inception cohort study	163
❖ Clinical Chracteristics and Mortality Rate for Thai Elderly Onset Systemic Sclerosis	165
❖ Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis	167
❖ Prevalence and Associated Factors of Small Intestinal Bacterial Overgrowth among System Sclerosis Patients	169

# | สารบัญ |

❖ Persistent hypereosinophilia in systemic sclerosis is associated with better total lung capacity but more incident digital amputation: results from a prospective cohort	170
❖ Effect of Patient Education on Medication Adherence in Patient with Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial	171
❖ Predictive factor of Vitamin D insufficiency and deficiency in patients with Systemic lupus erythematosus (SLE)	173
❖ Prevalence and Classification of Pulmonary hypertension in Thai systemic sclerosis	178
❖ Differences in associated risks, clinical presentations, and outcomes of Streptococcus group B septic arthritis and other bacterial septic arthritis	179
<hr/>	
Index	181
<hr/>	

## Therapeutic Updates and Optimizing Treatment for Psoriatic Arthritis

### บุญจรัส ศิริไพฑูรย์\*

\*พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและ  
รูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ  
แพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis; PsA) เป็นโรคเรื้อรังซึ่งเกิดจากความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน มีการอักเสบของผิวหนังและข้อต่อ อาการผิวหนังสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นผื่นเรื้อรังมีลักษณะผื่นแดงนูนหนาขอบเขตชัดเจนสีแดงหรือสีเงิน มักพบบริเวณข้อศอก ข้อเข่า หนังศีรษะ รอบสะดือ และบริเวณหลังระดับบั้นเอว กรณีไม่รุนแรงมีผื่นไม่เกินร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวกาย กรณีรุนแรงมีผื่นบริเวณกว้างเกินร้อยละ 10 ผู้ป่วยมีเล็บผิดปกติได้บ่อย เช่น pitting nail, onycholysis, dystrophic nail, subungual hyperkeratosis และ oil spot อาการของระบบข้อต่อเกิดได้ร้อยละ 12-30 ขึ้นอยู่กับรูปแบบงานวิจัย<sup>(1-3)</sup> ส่วนใหญ่ร้อยละ 65 เกิดอาการข้อหลังจากเป็นผื่นมาหลายปี ร้อยละ 18 เกิดอาการข้อพร้อมกับผื่นผิวหนัง และร้อยละ 16 อาการข้อนำมาก่อนอาการผื่น<sup>(4)</sup> อาการข้อมีหลากหลายรูปแบบ ตามที่ Moll และ Wright ได้แบ่งอาการข้ออักเสบ PsA เป็น 5 ชนิดย่อย ได้แก่ แบบสองสามข้อ (oligoarticular) แบบหลายข้อ (polyarticular) แบบเด่นข้อนิ้วส่วนปลาย (distal) แบบมีการทำลายข้อรุนแรง (arthritis mutilans) และแบบกระดูกสันหลังอักเสบ (spondyloarthritis)<sup>(5)</sup> นอกจากนี้

ต่อมาภายหลังพบว่ามีการอักเสบรอบข้อบริเวณ จุดเกาะเอ็นบนกระดูก (enthesitis) และนิ้วมือนิ้วเท้าอักเสบ (dactylitis) ได้บ่อยอีกด้วย อาการของระบบอื่นๆ นอกเหนือจากระบบข้อต่อ ได้แก่ ม่านตาอักเสบ (uveitis) ลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease; IBD) การอักเสบของอวัยวะต่างๆ ทั้งหมดที่กล่าวมาแล้ว เหล่านี้ล้วนมีผลต่อคุณภาพชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย และบางรายมีการทำลายข้อจนเกิดภาวะผิดรูปพิการได้<sup>(1)</sup> อีกทั้งยังพบโรคร่วม (comorbidities) เช่น กลุ่มอาการเมตาบอลิก (metabolic syndrome) ไขมันพอกตับ (fatty liver) หลอดเลือดโคโรนารีตีบ (coronary arterial disease) ได้บ่อยกว่าประชากรทั่วไป และจำเป็นต้องเฝ้าประเมินรักษาควบคู่กันไปด้วย

การรักษา PsA มิได้มีเป้าหมายเพียงเพื่อลดการอักเสบของข้อเท่านั้น แต่ยังมีมุ่งหวังเพื่อลดการอักเสบอวัยวะต่างๆ ให้เข้าสู่ภาวะสงบ ยับยั้งหรือชะลอการทำลายข้อ ทำให้ผู้ป่วยสามารถปฏิบัติหน้าที่กิจวัตรต่างๆ และมีคุณภาพชีวิตที่ดีใกล้เคียงภาวะปกติ ป้องกันหรือลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งจากตัวโรคเอง และจากการรักษา<sup>(6, 7)</sup> ทั้งอาการข้อและอาการนอกข้อที่มีอาการแสดงหลากหลายดังกล่าวข้างต้น จึงเป็นเรื่องท้าทายสำหรับแพทย์ผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรค PsA เป็นอย่างมาก การบำบัดรักษาโรค PsA ให้ได้ผลดีและประสิทธิผลสูงที่สุดนั้นควรประกอบไปด้วย การวินิจฉัยโรค PsA ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นก่อนที่จะมีการทำลายข้อ (early diagnosis) การประเมิน

ปัจจัยพยากรณ์โรครุนแรงเพื่อเลือกวิธีการรักษาให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละราย การติดตามประเมินโรค (disease monitoring) และปรับการรักษาเป็นระยะเพื่อให้ได้ผลการรักษาตามเป้าหมาย (treat-to-target; T2T) รวมทั้งการประเมินเฝ้าระวังรักษาโรคร่วม (comorbidities) ที่กล่าวไปข้างต้น

ตลอดช่วง 15 ปีที่ผ่านมา มียาใหม่จำนวน 13 ชนิดได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) สำหรับการรักษากลุ่มโรคผื่น psoriasis และ PsA ทั้งนี้เนื่องมาจากความเข้าใจในกลไกพยาธิกำเนิดโรคอย่างกว้างขวางและลึกซึ้ง และในปัจจุบันยังมีการวิจัยพัฒนายาใหม่ๆ กำลังดำเนินอยู่อย่างต่อเนื่อง การทบทวนความรู้ที่ทันสมัยมีความจำเป็นเพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเลือกการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ทางเลือกการรักษาใหม่ๆ ช่วยให้ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงต่อการรักษาแบบดั้งเดิมได้ จะได้รับโอกาสใช้ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงขึ้น อยากรู้ก็ดียาใหม่ที่เป็นยากกลุ่มชีวภาพและยาสังเคราะห์มุ่งเป้าล้วนมีค่าใช้จ่ายสูง เป็นปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งต่อการเลือกใช้ยา แพทย์มักคำนึงถึงความคุ้มค่าในการรักษาด้วยยากกลุ่มนี้และความเสี่ยงต่างๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นได้ในระยะยาว บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนกระบวนการรักษา (therapeutic strategy) ใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพสูง

ทางเลือกการรักษาโรค PsA ด้วยยาใหม่ รวมถึง ยาที่กำลังดำเนินการวิจัยอยู่เพื่อพัฒนาการรักษาโรค PsA ในอนาคต

### แนวความคิดใหม่ของกลไกพยาธิกำเนิดโรค ผื่น psoriasis และ PsA (New concept on psoriasis and PsA pathogenesis)

ก่อนจะเข้าเรื่องการรักษาโรค PsA ความเข้าใจเรื่องกลไกการเกิดโรค PsA มีความสำคัญอย่างยิ่ง โรค PsA เกิดจากปฏิกิริยาต่อกันระหว่างระบบภูมิคุ้มกันกับสารพันธุกรรมที่เสี่ยงต่อโรค (class I genes เช่น HLA-B38, -B39, -B27 รวมทั้งยีนที่เกี่ยวข้องกับ IL-17 signaling) ออโตแอนติเจน และ ปัจจัยสิ่งแวดล้อม (เช่น การบาดเจ็บบริเวณผิวหนัง การติดเชื้อ ยา) จากผลงานวิจัยในช่วง 20 ปีที่ผ่านมาทำให้เกิดการปรับเปลี่ยนกระบวนทัศน์ในการรักษากลุ่มโรคนี้อย่างชัดเจน โรค PsA มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันทั้ง adaptive และ innate<sup>(8)</sup> ทำให้มีเซลล์ทีลิมโฟไซด์ผิดปกติที่มีลักษณะทำปฏิกิริยาต่อตนเอง (pathogenic autoreactivity T-cells) และเป็นชนิดที่สร้างอินเตอร์ลิวคิน (interleukin; IL)-17 ปริมาณสูง เรียกเซลล์นี้ว่า T helper 17 (Th17) เซลล์ Th17 นี้ได้รับการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องโดยสารกระตุ้น IL-23 หรืออาจกล่าวได้ว่า IL-23 เป็นปัจจัยที่ทำให้เซลล์ Th17 อยู่รอดและเติบโตต่อไปเรื่อยๆ จากงานวิจัยพบว่าเซลล์ myeloid dendritic cell บริเวณผิวหนังเป็นตัวสำคัญในการผลิต IL-23 มากกระตุ้น Th17 เมื่อเซลล์ Th

17 มีจำนวนมากขึ้นทำให้มีการสร้าง IL-17 มากขึ้น การกระตุ้น IL-17 และการเพิ่มจำนวนรีเซพเตอร์ IL-17 บนเซลล์คีราติโนไซต์ (keratinocyte) เป้าหมาย เป็นการกระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์มากผิดปกติของหนังชั้นกำพริ้ว (epidermal hyperplasia) การเพิ่มจำนวนของเซลล์หนังกำพริ้ว (epidermal cell proliferation) และเรียกเม็ดเลือดขาวเข้ามาสะสม (leukocyte recruitment) บริเวณผิวหนัง จนทำให้เกิดรอยโรคผื่น psoriasis<sup>(9)</sup> พบว่าบริเวณผื่น psoriasis มีการแสดงออกของ IL-23, IL-12, TNF $\alpha$ , IL-22 และ IL-17 เพิ่มมากขึ้นอย่างชัดเจน โดยสรุปทั้งเซลล์ IL-23-producing dendritic cell และ Th17 cells เป็นตัวการสำคัญของการเกิดโรค psoriasis

IL-17 เป็นไซโตไคน์ที่สร้างโดยเซลล์ Th17 ประกอบด้วย IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E และ IL-17F โดย IL-17A มีความสำคัญในโรคนี้ที่สุดและ IL-17A มีความสัมพันธ์กับ IL-17F โดยจับกันเป็นคู่ไซโตไคน์แบบ homodimers หรือ heterodimers (IL-17A/A, IL-17A/F หรือ IL-17 F/F) ในช่วงเริ่มต้น IL-6 and TGF- $\beta$  เป็นตัวกระตุ้นให้เซลล์ Th0 เปลี่ยนสภาพเป็นเซลล์ Th17 แต่ต่อจากนั้น IL-23 เป็นสารสำคัญทำให้เซลล์ Th17 มีเสถียรภาพและเพิ่มจำนวนมากขึ้นเรื่อยๆ IL-23 (p19/p40) ถูกสร้างโดยเซลล์ dendritic และแมโครฟาจบริเวณผิวหนังและข้อ ประกอบด้วยสองโมเลกุล คือ p19 และ



p40 ซึ่ง p40 เป็นส่วนหนึ่งของ IL-12 (p35/p40)

นอกเหนือจาก IL-23/IL-17 axis จะมีบทบาทที่ผื่น psoriasis แล้ว ในโรค PsA พบว่ามีบทบาทโดดเด่นเช่นกัน พบว่าที่เยื่อข้อของผู้ป่วย PsA มี IL-23 และ IL-17A รวมทั้งรีเซพเตอร์ IL-17 receptor (IL-17RA) ปริมาณมาก โดย IL-17A นี้เองมีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดรอยกัดกร่อนข้อ (bone erosions) การสร้าง pannus ในข้อ และการสะสมของเม็ดเลือดขาวที่เยื่อหุ้มข้อ โดย IL-17A ยับยั้งการสร้างกระดูกผ่านกลไกยับยั้ง Wnt signaling ในเซลล์ osteoblasts และ osteocytes

นอกจากนี้ยังมีไซโตไคน์ที่สำคัญคือ IL-22 ซึ่งสร้างจากหลายแหล่ง ได้แก่ เซลล์ Th17, เซลล์ Th22, เซลล์  $\gamma\delta$  T cell, NK cells และ Mast cells ในผู้ป่วยผื่น psoriasis พบว่า IL-22 จะสามารถกระตุ้นให้เกิด keratinocyte hyperplasia ได้ ส่วนในข้อ PsA ไม่ค่อยพบ IL-22 บริเวณเยื่อข้อ แต่กลับพบ IL-22 มากบริเวณ entheses โดยส่งเสริมการสร้างกระดูกใหม่บริเวณจุดเกาะเอ็นบนกระดูกและรอบๆ กระดูก (enthesal and periosteal bone formation) ผ่านการกระตุ้นเซลล์ osteoblast (STAT-3)<sup>(8)</sup> ทำให้เกิดการแสดงออกของโรค PsA ที่มีความสำคัญทางคลินิก

สำหรับ TNF- $\alpha$  มีบทบาททั้งที่ผิวหนังและข้อ ทำให้ส่งเสริมขบวนการอักเสบร่วมกับไซโตไคน์ข้างต้นโดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-17

(synergistic inflammation)<sup>(3)</sup> และอธิบายอาการอักเสบที่บริเวณผื่น ข้อ อาการนอกข้อต่างๆ รวมทั้งการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammation)

เป็นที่น่าสังเกตว่าการใช้ยาที่มุ่งไปยังเป้าหมายไซโตไคน์แต่ละตัวจะให้ผลการรักษาที่แตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น กลุ่มยับยั้ง TNF (TNF inhibitor; TNFi) ได้ผลเด่นที่อาการข้อและ spondylitis แต่ให้ผลน้อยลงกรณีผื่นรุนแรง ยาบางชนิดต้องปรับใช้ขนาดสูงจึงจะควบคุมอาการผื่นได้ดีขึ้น กลุ่ม IL-23/IL-17 จะมีผลต่ออาการผิวหนังได้ดีกว่าอาการข้อ มีการตั้งสมมติฐานว่าปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้อง เช่น ความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์และเนื้อเยื่อ มีความซับซ้อนมากกว่าที่ค้นพบ หรืออาจยังมีวิถีกลไกการเกิดโรคที่ยังไม่ถูกค้นพบ การดูดซึมของยาไปยังเนื้อเยื่อที่แตกต่างกัน ภาวะโรคร่วมของผู้ป่วยที่อาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยา เป็นต้น<sup>(3)</sup>

### การวินิจฉัยโรค PsA ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น (Early diagnosis)

การรักษาผู้ป่วย PsA ให้ประสบความสำเร็จ ผู้ป่วยควรได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะเริ่มต้น ก่อนที่จะมีการทำลายข้อและอวัยวะต่างๆ ผลวิจัยพบว่า การวินิจฉัยและให้การรักษา PsA ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นจะสามารถป้องกันหรือชะลอการทำลายข้อได้<sup>(1,2)</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีผื่น psoriasis นำมาก่อนอาการข้อ โดยอาจมีผื่นนำมาหลายปีก่อนจะมีอาการ

ทางข้อ ในปัจจุบันยังไม่มีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใดที่สามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยรายใดจะเกิด PsA ตามหลังอาการผื่น การวินิจฉัยโรค PsA ในปัจจุบันนิยมใช้เกณฑ์ของ CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis)<sup>(10)</sup> (ตารางที่ 1) ซึ่งได้เริ่มต้นพัฒนาในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรค PsA มานาน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่เมื่อนำเกณฑ์ CASPAR มาทดสอบในกลุ่มผู้ป่วย PsA ระยะเริ่มต้น พบว่ามีความจำเพาะสูงร้อยละ 99 แต่กลับพบความไวเพียงร้อยละ 87 เท่านั้น<sup>(11)</sup> ไม่สามารถนำเกณฑ์ CASPAR มาใช้วินิจฉัยโรค PsA ระยะเริ่มต้นบางรายได้ กลยุทธ์การวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะเริ่มต้นนี้มีความสำคัญ

นำสู่แนวคิดพัฒนาเครื่องมือแบบสอบถามเพื่อใช้คัดกรองหาผู้ป่วย PsA ระยะแรกดังตารางที่ 2 อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถยืนยันได้ว่าเครื่องมือช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ดีกว่ากัน นอกจากอาการทางคลินิกแล้วการวินิจฉัยด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography, US) กำลังเป็นที่สนใจ ซึ่งคาดว่าอาจจะมาช่วยการวินิจฉัยได้รวดเร็วขึ้น แต่งานวิจัยทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบยังไม่พบข้อมูลประโยชน์ของการนำ US มาใช้วินิจฉัย PsA ระยะเริ่มต้นที่ชัดเจนได้<sup>(12)</sup> ปัจจุบันจึงยังไม่มีข้อบ่งชี้ของการใช้ US ในการคัดกรองผู้ป่วย

**ตารางที่ 1** เกณฑ์ CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) (ดัดแปลงจาก Taylor และคณะ)<sup>(10)</sup>

ผู้ป่วยต้องมีการอักเสบของข้อ หรือกระดูกสันหลัง หรือจุดเกาะเอ็น (enthesitis) อย่างใดอย่างหนึ่ง ร่วมกับอย่างน้อย 3 คะแนนจาก 5 ข้อ

เกณฑ์	คะแนน
1. ผื่นสะเก็ดเงิน	
• ตรวจพบผื่น หรือ	2
• ประวัติผื่นในอดีต หรือ	1
• ประวัติครอบครัว (ในระดับชั้นที่หนึ่งหรือสอง)	1
2. เล็บผิดปกติ (onycholysis, pitting, hyperkeratosis)	1
3. นิ้วอักเสบวมทั้งนิ้ว (Dactylitis)	1
4. ซีรัมรูมาตอยด์แพกเตอร์เป็นลบ	1
5. ภาพรังสีพบการสร้างกระดูกรอบข้อลักษณะ ill-defined ossification near joint margins	1

**ตารางที่ 2** เครื่องมือที่ใช้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรค PsA ระยะเริ่มต้น (ดัดแปลงจาก Raychaudhuri และคณะ)<sup>(2)</sup>

เครื่องมือ	รายละเอียด	ความไว/ความจำเพาะ
PASQ	10 คำถาม และไดอะแกรมรูปข้อต่อ ผู้ป่วยประเมินตนเอง	ความไวร้อยละ 93 ความจำเพาะร้อยละ 75
PASE	15 คำถาม ผู้ป่วยประเมินตนเอง	ความไวร้อยละ 82 ความจำเพาะร้อยละ 73
PEST	5 คำถาม และไดอะแกรมรูปข้อต่อ ผู้ป่วยประเมินตนเอง	ความไวร้อยละ 97 ความจำเพาะร้อยละ 79
ToPAS	11 คำถาม และไดอะแกรมรูปภาพ ผู้ป่วยประเมินตนเอง	ความไวร้อยละ 87 ความจำเพาะร้อยละ 93

### การประเมินผู้ป่วย PsA ระยะอักเสบ (Active PsA)

ผู้ป่วย PsA ระยะอักเสบทุกรายควรได้รับการรักษาเพื่อลดการอักเสบ มีลักษณะดังนี้ ผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบอย่างน้อย 1 ข้อ หรือมีจุดกดเจ็บที่จุดเกาะเอ็น (tender enthesis point) หรือมีนิ้วอักเสบวมทั้งนิ้ว (dactylitis) หรือมีการปวดจากกระดูกสันหลังอักเสบ (inflammatory back pain; IBP)<sup>(7)</sup> อาการปวดหลัง IBP ตามเกณฑ์ของประชาคมการประเมินโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบนานาชาติ (Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS) มีลักษณะอย่างน้อย 4 ใน 5 ข้อ ดังต่อไปนี้ 1) อาการดีขึ้นหลังจากออกกำลังกายหรือใช้งาน (odds ratio (OR) 23.1); 2) อาการปวดเวลากลางคืน (OR 20.4); 3) อาการเริ่มต้นแบบค่อยเป็นค่อยไป (OR

12.7); 4) เริ่มต้นอาการก่อนอายุ 40 ปี (OR 9.9); และ 5) อาการไม่ดีขึ้นหลังพัก (OR 7.7)<sup>(13)</sup>

### การรักษา PsA โดยมุ่งสู่เป้าหมาย (Treat to target ; T2T)

การรักษาแบบ T2T ซึ่งได้ประโยชน์ในการรักษาโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และข้ออักเสบรูมาตอยด์มาแล้วนั้น ถูกแนะนำให้ใช้เช่นเดียวกันในโรค PsA แม้จะยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในช่วงเวลาที่พันธมิตรโรคข้อและรูมาติสซั่มแห่งทวีปยุโรป (European League of Association for Rheumatology; EULAR) และ กลุ่มการวิจัยประเมินโรคผื่นและข้อสะเก็ดเงิน (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; GRAPPA) ออกคำแนะนำในปี พ.ศ.

2558<sup>(6,7)</sup> แนะนำให้การรักษา PsA มุ่งสู่ระยะโรคสงบ (remission) หรืออย่างน้อยให้การอักเสบอยู่ในระดับต่ำ (low disease activity) โรคสงบหมายถึงภาวะที่ไม่มีการอักเสบของข้อ enthesitis และ dactylitis ร่วมกับผลเลือดไม่พบการอักเสบ ซึ่งภาวะโรคสงบนี้เป็นไปได้ยากในเวชปฏิบัติ ดังนั้นจึงมีกลตเป้าหมายลงให้โรคมีการอักเสบอยู่ในระดับต่ำ ภาวะ low disease activity ไม่ได้มีการกำหนดชัดเจนใน EULAR 2015 และ GRAPPA 2015 ต่อมาในปี พ.ศ. 2560 เมื่อมีผลวิจัยมากขึ้นจึงได้มีคำแนะนำของ EULAR<sup>(14)</sup> ให้เลือกใช้เป้าหมาย

เป็น MDA (minimal disease activity)<sup>(15)</sup> (ตารางที่ 3) หรือ DAPSA (disease activity index for psoriatic arthritis)<sup>(16)</sup> ได้ remission (0-4 คะแนน) หรือ low disease activity (5-14 คะแนน) อย่างไรก็ตามหนึ่ง (ตารางที่ 4) ขอสรุปความแตกต่างระหว่าง MDA และ DAPSA ดังนี้ MDA จะมีการประเมินอาการนอกข้อร่วมด้วย ได้แก่ อาการผื่น enthesitis และคุณภาพชีวิต แต่ไม่ต้องตรวจเลือดหา acute phase reactant ส่วน DAPSA มีการประเมินข้อเพียงด้านเดียวร่วมกับผลเลือด C-reactive protein (CRP)

**ตารางที่ 3** เป้าหมายการรักษา PsA โดยใช้ Minimal disease activity (MDA) (ดัดแปลงจาก Coates และคณะ)<sup>(15)</sup>

ผู้ป่วยได้ MDA เมื่อเข้าเกณฑ์อย่างน้อย 5 ใน 7 ข้อต่อไปนี้
<ul style="list-style-type: none"> <li>• จำนวนข้อเจ็บ <math>\leq 1</math></li> <li>• จำนวนข้อบวม <math>\leq 1</math></li> <li>• คะแนน PASI <math>\leq 1</math> หรือผื่นพื้นที่ผิวกลายน้อยกว่า (BSA) <math>&lt; 3</math></li> <li>• คะแนนการปวด VAS <math>\leq 15</math></li> <li>• คะแนนผู้ป่วยประเมินโรคโดยรวม VAS <math>\leq 20</math></li> <li>• คะแนนประเมินคุณภาพชีวิต HAQ <math>\leq 0.5</math></li> <li>• จุดกดเจ็บตามจุดเกาะเอ็นบนกระดูก (tender enthesal point) <math>\leq 1</math></li> </ul>

**ตารางที่ 4** การประเมินโรค PsA ด้วย DAPSA (ดัดแปลงจาก Schoels และคณะ)<sup>(16, 17)</sup>

Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA) (range 0-164)	
SJ + TJ + PGA + Pt pain + CRP	
0-4	remission
5-14	low disease activity
15-28	moderate disease activity
>28	high disease activity

SJ, number of swollen joints using the 66 articular index (range 0-66); TJ, number of tender joints using the 68 articular index (range 0-68); PGA, patient's global assessment of disease activity (range 0-10); Pt pain, patients' pain assessment (range 0-10); C-reactive protein (CRP) levels [mg/dl] (range 0-10)

ในช่วงหลังมีรายงานวิจัยที่สนับสนุนการรักษาแบบ T2T คืองานวิจัย TICOPA ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย PsA ระยะเริ่มต้นที่ไม่เคยได้รับยาต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (disease modifying antirheumatic drug; DMARD) มาก่อน พบว่าการรักษาแบบ tight control โดยมีการประเมินทุก 4 สัปดาห์และปรับยาเพื่อให้เข้าถึงเป้าหมาย MDA (minimal disease activity) นั้นให้ผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการปรับยาทุก 12 สัปดาห์ พบประโยชน์ในแง่ของอาการข้อ อาการผิวหนัง และคุณภาพชีวิต แต่ที่ 1 ปี หลังรักษาพบว่าการทำลายข้อซึ่งประเมินด้วยภาพรังสีไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่ม tight control ได้รับ combina-

tion DMARD และ biologic มากกว่าและมีรายงานผลข้างเคียงมากกว่า<sup>(18)</sup> แม้ผลการรักษาแบบ tight control จะมีประสิทธิภาพสูง แต่จากการวิเคราะห์ข้อมูลประเมิน cost-effectiveness พบว่ายังไม่คุ้มค่าในขณะนี้<sup>(19)</sup> เนื่องจากยาชีวภาพยังมีราคาสูงมาก จึงควรจะเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรง เช่น กลุ่ม polyarticular

#### การประเมินปัจจัยพยากรณ์โรครุนแรง (adverse prognostic factors)

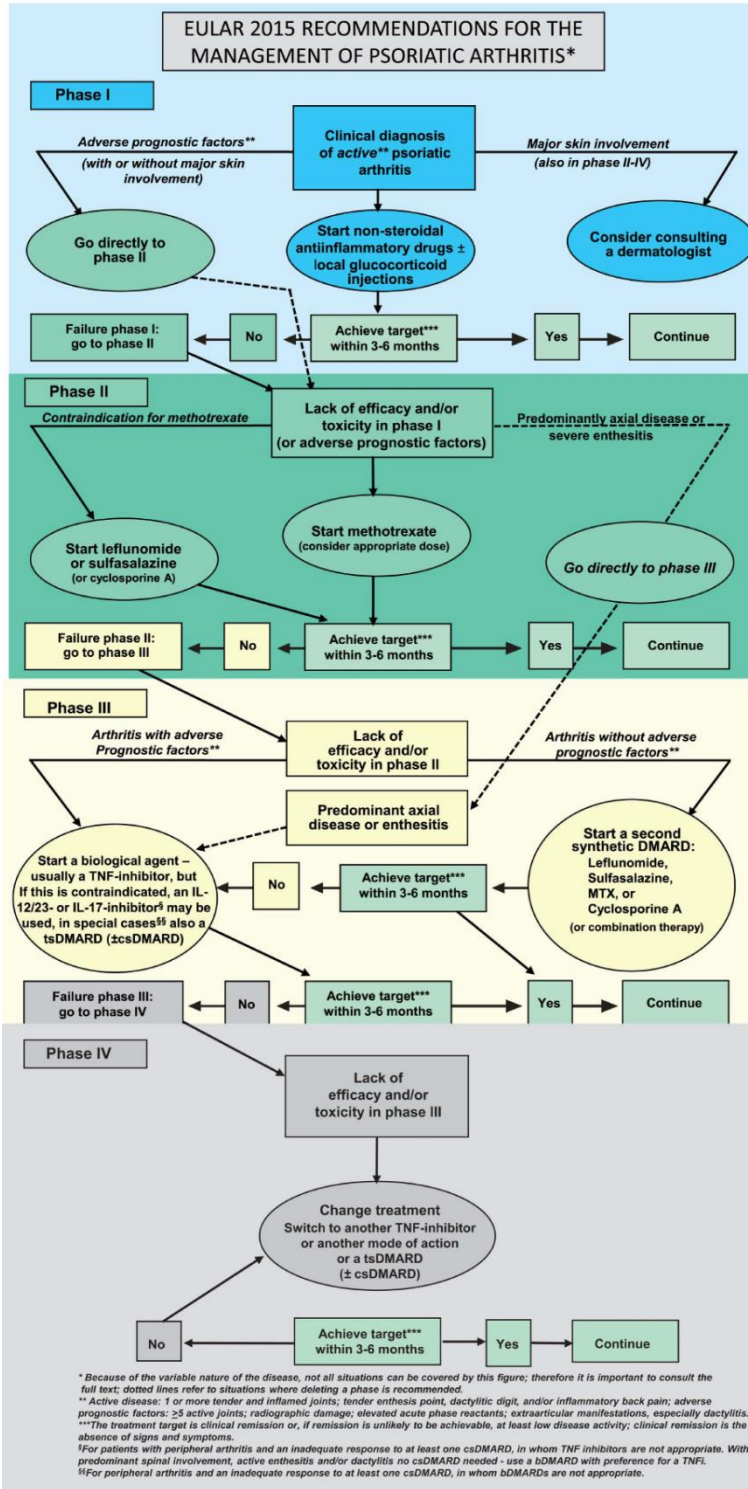
ผู้ป่วยที่มีปัจจัยทำนายพยากรณ์โรคที่รุนแรงควรได้รับการรักษาด้วยยา conventional synthetic DMARD (csDMARD) อย่างรวดเร็วตั้งแต่ระยะแรก หรือควรได้รับการ

พิจารณาชีวิตภาพที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biologic DMARD; bDMARD) หรือยาสังเคราะห์มุ่งเป้าที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคให้เร็วขึ้น หากไม่ตอบสนองต่อ csDMARD เพื่อให้โรคสามารถควบคุมได้อย่างเต็มที่และชะลอป้องกันการทำลายข้อ ปัจจัยพยากรณ์โรคที่รุนแรงของผู้ป่วยโรค PsA ได้แก่ จำนวนข้ออักเสบตั้งแต่ 5 ข้อขึ้นไป ภาพรังสีพบการทำลายข้อ ผลเลือด acute phase reactant ระดับสูงมาก หรือมีอาการแสดงนอกข้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง dactylitis<sup>(7)</sup>

#### แนวทางการรักษา (Treatment guidance)

คำแนะนำแนวทางการรักษา PsA โดย EULAR 2015 ได้มุ่งเน้นด้านการรักษาอาการข้อเป็นหลัก โดยขึ้นอยู่กับผู้ป่วยว่ามีอาการเด่นเป็น peripheral arthritis, enthesitis หรือ spondylitis และพิจารณาปรับยาตามปัจจัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและการตอบสนองของยา โดยแบ่งแนวทางการรักษาเป็น 4 ระยะ (ดังรูปที่ 1) ระยะที่ 1 เป็นการรักษาด้วย NSAID และ/หรือฉีดยาสเตียรอยด์เฉพาะที่ เพื่อลด

อาการปวดอักเสบ ระยะที่ 2 เป็นการรักษาด้วย csDMARD ตัวแรก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีอาการ peripheral arthritis ที่ไม่ตอบสนองต่อ NSAID หรือมีปัจจัยการพยากรณ์โรคไม่ดีตั้งแต่ต้น ซึ่งแนะนำให้ยา Methotrexate (MTX) เป็นตัวแรกหากไม่มีข้อห้าม ระยะที่ 3 เป็นการเลือกรักษาด้วย csDMARD ตัวที่สอง (โดยการเปลี่ยนหรือ add-on) กรณีที่เป็น peripheral arthritis ที่ไม่ตอบสนองต่อ csDMARD ตัวแรก หรือจะเลือกให้ bDMARD (+/- csDMARD) ก็ได้สำหรับกรณีมีปัจจัยการพยากรณ์โรคไม่ดี สำหรับกรณี enthesitis และ spondylitis ที่รุนแรงไม่ตอบสนองต่อการรักษา ระยะที่ 1 แนะนำให้ใช้ bDMARD ทั้งนี้ bDMARD ที่ EULAR 2015 แนะนำจะเป็น TNFi เป็นตัวแรก ยกเว้นรายที่มีข้อห้ามต่อ TNFi จึงเลือกใช้ IL-12/23i หรือ IL-17i สำหรับการให้ tsDMARD นั้นแนะนำในกรณีที่มีข้อห้ามต่อ bDMARD หากไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะเข้าสู่ระยะที่ 4 ซึ่งเป็นการรักษาด้วย bDMARD ตัวอื่นหรือ tsDMARD (+/- csDMARD)



รูปที่ 1 แนวทางการรักษา PsA ของ EULAR 2015<sup>(7)</sup>

สำหรับแนวทางการรักษา PsA ของ GRAPPA 2015 จะแบ่งอาการของผู้ป่วยเป็น 6 โดเมน (ดังรูปที่ 2) การเลือกยาในผู้ป่วยแต่ละรายจะคำนึงถึง ภาวะอักเสบของโรค (disease activity) ปัจจัยการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โรคร่วม และการเข้าถึงยาของผู้ป่วยในแต่ละแห่ง

1. **โดเมน peripheral arthritis** นอกจากการใช้ NSAID และหรือยาสเตียรอยด์เฉพาะที่แล้ว แนะนำให้เริ่ม csDMARD โดยจะเป็น MTX, leflunomide หรือ sulfasalazine ตัวใดก็ได้ ไม่แนะนำ cyclosporin เนื่องจากการศึกษาน้อยและผลข้างเคียงสูง และแนะนำให้ TNFi สำหรับกรณีมีปัจจัยพยากรณ์โรคไม่ดี ตั้งแต่แรก หรือกรณีไม่ตอบสนองต่อ csDMARD และเมื่อไม่ตอบสนองต่อ bDMARD แนะนำให้เปลี่ยน bDMARD ชนิดอื่นซึ่งได้ทั้ง กลไกเดิมหรือต่างกลไก

2. **โดเมน axial disease** ส่วนใหญ่ อ้างอิงตามข้อมูลวิจัยของ AS กรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ NSAID ร่วมกับการรักษาด้วย กายภาพบำบัด แนะนำใช้ bDMARD ได้แก่ TNFi, IL-7i หรือ IL-12/23i ไม่มีข้อมูล

ประโยชน์จากการรักษาด้วย csDMARD และ PDE4i

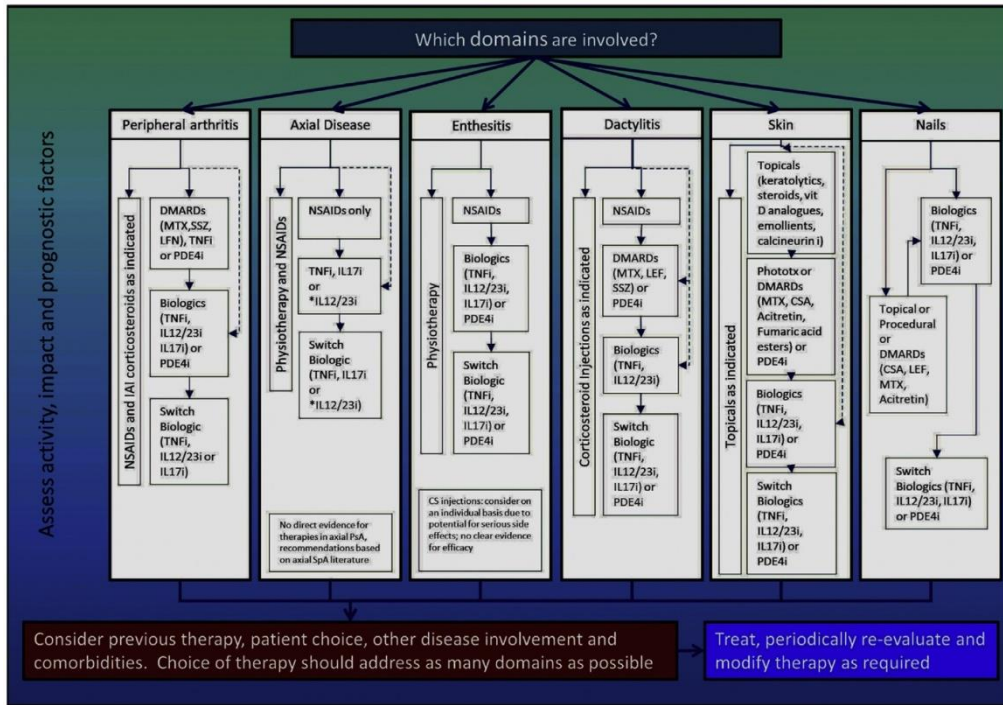
3. **โดเมน enthesitis** ใช้ NSAID เป็นอันดับแรกแม้จะไม่มีข้อมูลวิจัยสนับสนุนก็ตาม กรณีไม่ตอบสนอง แนะนำใช้ bDMARD ได้แก่ TNFi, IL-7i, IL-12/23i หรือ PDE4i ไม่มีข้อมูลประโยชน์จากการรักษาด้วย csDMARD

4. **โดเมน dactylitis** แนะนำให้ csDMARD เป็นอันดับแรก กรณีไม่ตอบสนอง แนะนำใช้ bDMARD ได้แก่ TNFi, IL-12/23i หรือ PDE4i

5. **โดเมนรอยโรคผิวหนัง** แนะนำให้ใช้ยาทาเฉพาะที่ก่อนเป็นอันดับแรก โดยเฉพาะรายที่อาการน้อย หากรุนแรงขึ้นพิจารณา ร่วมกับ phototherapy หรือ DMARD (MTX, cyclosporine, acitretin, fumaric acid esters) กรณีไม่ตอบสนองแนะนำใช้ bDMARD ได้แก่ TNFi, IL-12/23i, IL-7i หรือ PDE4i

6. **โดเมนรอยโรคเล็บ** ใช้ได้ทั้งยาทาเฉพาะที่ หรือ csDMARD ( cyclosporine, leflunomide, MTX, acitretin) หรือใช้ bDMARD ได้แก่ TNFi, IL-12/23i, IL-7i, หรือ PDE4i





รูปที่ 2 แนวทางการรักษา PsA ของ GRAPPA 2015<sup>(6)</sup>

DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; IL17i,interleukin-17 inhibitors; IL12/23i, interleukin 12/23 inhibitors; LEF, leflunomide; MTX, methotrexate; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PDE4i, phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast); SSZ, sulfasalazine; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor

ทั้ง GRAPPA และ EULAR ได้ออกแนวทางการรักษาโรค PsA พร้อมกันในปี พ.ศ. 2558 โดยทั้งสองกลุ่มให้ความเห็นตามการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ ทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกันและมีความแตกต่างกัน (ตารางที่ 5)

**การดูแลรักษาโรคร่วม (comorbidities)**

โรค PsA มีความสัมพันธ์ชัดเจนกับการเกิดโรคร่วมดังต่อไปนี้ กลุ่มอาการเมตาบอ

ลิก (อ้วนลงพุง ภาวะดื้ออินซูลิน ไชมันโนเลียดสูง และความดันโลหิตสูง) หลอดเลือดแดงแข็งและตีบตัน (atherosclerosis) โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ ลำไส้ใหญ่อักเสบ กระดูกพรุน ม่านตาอักเสบ อาการอ่อนเพลียและปวดเรื้อรัง ภาวะทุพพลภาพและคุณภาพชีวิตที่ต่ำลง ดังนั้นผู้ป่วยอาจมีความจำเป็นต้องได้รับการดูแลโดยแพทย์สหสาขาวิชาชีพนอกเหนือจากอายุร-แพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม และแพทย์โรคผิวหนัง เพื่อให้การดูแลรอบด้านและองค์รวม

ตารางที่ 5 สรุปเปรียบเทียบแนวทางการรักษาโรค PsA โดย EULAR 2015<sup>(7)</sup> และ GRAPPA 2015<sup>(6)</sup>

	EULAR	GRAPPA
องค์ประกอบของกรรมการกำหนดแนวทาง	ประกอบด้วยแพทย์และผู้ป่วย แพทย์มีทั้ง Rheumatologists และ Dermatologists	
	มีตัวแทนวิชาชีพวิทยาศาสตร์สุขภาพที่ไม่ใช่แพทย์ร่วมด้วย	มีสัดส่วนแพทย์ dermatologists มากกว่า EULAR
หลักการรักษาทั่วไป	แนะนำ T2T โดยเป้าหมายมุ่งสู่ remission หรือ minimal disease activity	แนะนำ T2T แต่ไม่ได้รับบุจำเพาะชัดเจน
	มีคำแนะนำให้แพทย์คำนึงถึงโรคร่วม (comorbidities) ของผู้ป่วย	มีการทบทวนงานวิจัยเกี่ยวข้องกับ ความชุกของ comorbidities ความจำเป็นในการตรวจคัดกรองและระบุถึงยาที่อาจส่งผลต่อ comorbidities
<b>Peripheral arthritis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>csDMARD naïve</li> <li>csDMARD failure</li> <li>bDMARD failure</li> </ul>	csDMARD (MTX; preferred)  -Adverse prognosis: TNFi preferred; IL-12/23i or IL-17i if TNFi contraindicated; PDE4i if bDMARD contraindicated  -No adverse prognosis: other csDMARD or combination csDMARD Switch bDMARD or PDE4i	csDMARD (MTX, LFN, SSZ) Poor prognosis: TNFi TNFi, IL-12/23i, IL-17i or PDE4i  Switch bDMARD
<b>Axial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>NSAID naïve</li> <li>NSAID failure</li> <li>bDMARD failure</li> </ul>	NSAID TNFi preferred IL-12/23i or IL-17i if TNFi contraindicated Switch bDMARD	NSAID TNFi, IL-12/23i or IL-17i  Switch bDMARD
<b>Enthesitis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>NSAID naïve</li> <li>NSAID failure</li> <li>bDMARD failure</li> </ul>	NSAID TNFi preferred IL-12/23i or IL-17i if TNFi contraindicated PDE4i if bDMARD contraindicated Switch bDMARD or PDE4i	NSAID TNFi, IL-12/23i, IL17i or PDE4i  Switch bDMARD or PDE4i

คำย่อ T2T, treat to target; bDMARD, biologic DMARD; csDMARD, conventional synthetic DMARD; DMARD, disease modifying antirheumatic drug; EULAR, European League Against Rheumatism; GRAPPA, Group for Research and Assessment of Psoriasis and psoriatic arthritis; IL-12/23i, interleukin 12/23 inhibitor, IL-17i, interleukin 17 inhibitor; LFN, leflunomide; MTX, methotrexate; PDE4i, phosphodiesterase inhibitor; SSZ, sulfasalazine; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor

GRAPPA 2015 กล่าวถึงโรคร่วมที่อาจมีผลต่อการเลือกใช้ยาแต่ละชนิด ยาที่ได้รับ การรับรองทะเบียนยาให้ใช้เป็นยารักษาโรคร่วม ได้แก่ sulfasalazine สำหรับ ulcerative colitis และ Crohn's disease, Infliximab และ adalimumab สำหรับ ulcerative colitis และ Crohn's disease, golimumab สำหรับ ulcerative colitis และ certolizumab pegol สำหรับ Crohn's disease ส่วนกรณีโรคร่วม uveitis แนะนำให้ใช้ยา สเตียรอยด์ Infliximab หรือ adalimumab นอกจากนี้โรคร่วมยังทำให้แพทย์ต้องให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษหากใช้ยา ได้แก่

- การใช้ NSAID ในผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคตับและโรคไต
- การใช้ยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยโรคหัวใจ เบาหวาน กลุ่มอาการเมตาบอลิก กระดูกพรุน
- การใช้ MTX หรือ leflunomide ในโรคตับ โรคไต ติดเชื้อไวรัสตับ
- การใช้ cyclosporine ในโรคไต ควรหลีกเลี่ยงหรือจำเป็นต้องติดตามใกล้ชิด
- การใช้ TNFi ในผู้ป่วยโรคหัวใจ โรคมะเร็ง ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (ควรหลีกเลี่ยงหรือจำเป็นต้องติดตามใกล้ชิด)

**การรักษาแบบดั้งเดิม (Conventional treatments) สำหรับโรค PsA**

### 1. NSAID

ผู้ป่วย PsA ที่อาการน้อยไม่รุนแรง เลือกใช้ยา NSAID อย่างเดียวได้ ผลการศึกษาพบว่า NSAID ช่วยลดอาการปวดข้อและข้อบวมได้ แต่ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรคหรือชะลอการเกิดรอยกัดกร่อนทำลายข้อ (erosions) ได้<sup>(2)</sup>

### 2. กลูโคคอร์ติคอยด์

ไม่นิยมใช้รักษา PsA เนื่องจากอาจมีการกำเริบของผื่นสะเก็ดเงินระหว่างช่วงนอนยา และชักนำให้เกิด pustular psoriasis ได้ นอกจากนี้ไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์รับรองผลดีของการใช้ยาสเตียรอยด์ในโรค PsA<sup>(2)</sup>

### 3. Methotrexate (MTX)

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ DNA, RNA และ thymidylates โดยยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase ได้รับการรับรองจาก US FDA ให้ใช้รักษาโรคผื่นสะเก็ดเงินระดับรุนแรง แม้มีข้อมูลน้อยในการรักษาโรค PsA<sup>(20-22)</sup> แต่ในเวชปฏิบัติมักยังคงใช้เป็น first-line csDMARD หรือใช้ร่วมกับยาอื่น<sup>(2)</sup> มีข้อจำกัดเรื่องอาการข้างเคียงเช่น กดไขกระดูก ตับอักเสบ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันพอกตับจากกลุ่มอาการเมตาบอลิกและแอลกอฮอล์

### 4. Leflumomide

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ pyrimidine ยับยั้งการกระตุ้นและการเพิ่มจำนวนของเม็ดเลือดขาวทีลิมโฟซัยท์ (T cell) ได้รับการรับรองจาก EMA สำหรับรักษาโรค

PsA ได้ผลดีกับอาการข้อและผื่น<sup>(23,24)</sup> โดยใช้ตัวเดียวหรือร่วมกับ MTX<sup>(25)</sup>

### 5. Sulfasalazine

ผลการรักษาคาดว่าผ่านกลไกยับยั้ง 5-lipoxygenase pathway มีหลายการศึกษาวิจัยแสดงให้เห็นว่าช่วยลดอาการข้อในโรค PsA<sup>(26-29)</sup> แต่ไม่มีผลรักษาผื่น psoriasis

### 6. Cyclosporine

ได้รับการรับรองจาก US FDA ให้ใช้รักษาโรคผื่นสะเก็ดเงินระดับรุนแรง และสามารถลดอาการข้ออักเสบได้จากผลการศึกษาวิจัย<sup>(30-32)</sup> แต่เนื่องจากอาการข้างเคียงของยาจำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามการทำงานของไตและความดันโลหิตอย่างใกล้ชิดจึงทำให้ความนิยมใช้ยาลดลง

**การรักษาด้วยยาชีวภาพ (Biologics) และยาสังเคราะห์มุ่งเป้าที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (tsDMARD) สำหรับโรค PsA**

#### 1. ยากลุ่ม TNFi

ในปัจจุบันเป็นกลุ่มยาที่ให้ผลการรักษา PsA ได้อย่างประสิทธิภาพสูง และเป็นยากลุ่มแรกที่ปฏิวัติแนวทางการรักษา PsA ได้อย่างชัดเจน ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง TNF ได้ผลดีทั้งอาการผื่นและข้อ ชะลอการทำลายข้อได้อย่างชัดเจน ยาทั้งหมด 5 ชนิด ได้แก่ etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab และ certolizumab

##### 1.1 Etanercept

ยาเป็น soluble p75 TNF-alpha

receptor fusion protein ได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ปัจจุบันขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ 50 มก. ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละครั้ง ลดอาการผื่น ข้ออักเสบและชะลอการทำลายข้อโดยภาพรังสีได้อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(33)</sup> จากผลการศึกษาวิจัย PRESTA เมื่อเปรียบเทียบกับขนาดมาตรฐานกับขนาด 50 มก. ฉีดใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 2 ครั้งอย่างหลังจะลดอาการผื่นได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในช่วง 12 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นไม่แตกต่างกัน<sup>(34)</sup>

#### 1.2 Infliximab

ยาเป็น chimeric (mouse/human) anti TNF-alpha antibody ได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 ผลการศึกษาวิจัย IMPACT<sup>(35)</sup> และ IMPACT2<sup>(36)</sup> ใช้ขนาด 5 มก./กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ณ สัปดาห์แรก (0) สัปดาห์ที่ 2, 6 และต่อด้วยทุก 8 สัปดาห์ ช่วยลดอาการผื่น ข้ออักเสบและชะลอการทำลายข้อได้อย่างมีนัยสำคัญ และในกลุ่ม MTX-naïve การใช้ยา infliximab 5 มก./กก. ควบคู่กับ MTX 15 มก./สัปดาห์ ให้ผลการตอบสนองดีกว่า MTX ตัวเดียว แต่มีผลข้างเคียงมากกว่า<sup>(37)</sup>

#### 1.3 Adalimumab

ยาเป็น Human monoclonal anti TNF-alpha antibody ได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 ปัจจุบันยาไม่มีในประเทศไทย ผลการศึกษาวิจัย ADEPT<sup>(38)</sup> ใช้ขนาด 40 มก. ฉีดใต้

ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ ช่วยลดอาการผื่น ข้ออักเสบและชะลอการทำลายข้อได้ อย่างมีนัยสำคัญ การใช้คู่กับ csDMARD ให้ผลการรักษาที่ดีกว่ายาเดี่ยว<sup>(39)</sup>

#### 1.4 Golimumab

ยาเป็น Human monoclonal anti TNF-alpha antibody ได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 ผลการศึกษาวิจัย GO-REVEAL<sup>(40)</sup> ใช้ขนาด 50 มก. หรือ 100 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ ช่วยลดอาการผื่น ข้ออักเสบและชะลอการทำลายข้อได้อย่างมีนัยสำคัญ

#### 1.5 Certolizumab

ยาเป็น Pegylated Fab fragment ของ humanized monoclonal anti TNF-alpha antibody ได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556 ปัจจุบันยาไม่มีในประเทศไทย ผลการศึกษาวิจัย RAPID-PsA<sup>(41)</sup> ใช้ขนาด 200 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์หรือ 400 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ ช่วยลดอาการผื่น และข้ออักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญ สำหรับผลด้านชะลอการทำลายข้อมีข้อจำกัดในการประเมินผล

### 2. ยากลุ่ม IL-12/23i

IL-23 มีความสำคัญสำหรับธำรงรักษา IL-17 secreting Th17 cells ซึ่งมีบทบาทในกระบวนการเกิดโรค psoriasis การฉีด IL-23 กระตุ้นให้สัตว์ทดลองเกิดผื่น psoriasis ได้ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง IL-23 จึงเป็นเป้าหมายสำหรับรักษาโรค psoriasis และ PsA

#### 2.1 Ustekinumab

เป็น anti IL-12/23 monoclonal antibody ได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556 ผลการศึกษาวิจัย PSUMMIT I<sup>(42)</sup> and PSUMMIT II<sup>(43)</sup> ใช้ขนาดยา 45 มก. หรือ 90 มก. ฉีดใต้ผิวหนัง ณ สัปดาห์แรก สัปดาห์ที่ 4 และต่อด้วยทุก 12 สัปดาห์ ช่วยลดอาการผื่น ข้ออักเสบ dactylitis และ enthesitis ได้อย่างมีนัยสำคัญ

#### 2.2 Guselkumab

เป็น human anti-IL-23 monoclonal antibody เพิ่งได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับผื่น psoriasis เท่านั้นในปี พ.ศ. 2560 จากงานศึกษาวิจัย VOYAGE 1 และ VOYAGE 2 โดยให้การตอบสนอง PASI 90 ที่ 16 สัปดาห์ สูงถึงร้อยละ 73 และ 70 ตามลำดับ สำหรับงานศึกษาวิจัยสำหรับโรค PsA ผลการศึกษาเฟส 2A พบว่าช่วยลดอาการผื่น ข้ออักเสบ dactylitis และ enthesitis ได้ดี<sup>(44)</sup> ขณะนี้อยู่ระหว่างดำเนินการวิจัยเฟส 3 ชื่อ DISCOVER-1 สำหรับกลุ่ม DMARD-IR และ DISCOVER-2 สำหรับ biologic-naive

#### 2.3 Tildrakizumab

เป็น humanized anti IL-23p19 monoclonal antibody จากการศึกษาวิจัย reSURFACE1 และ reSURFACE2 พบว่าลดอาการผื่น psoriasis ได้ดี<sup>(45)</sup> ขณะนี้อยู่ระหว่างการพิจารณาของ US FDA สำหรับใช้รักษาผื่น psoriasis สำหรับการพัฒนายาเพื่อรักษา PsA อยู่ในการวิจัยเฟส 2

2.4 Risankizumab เป็น humanized anti IL-23p19 monoclonal antibody การศึกษาวิจัยเฟส 3 ultIMMa-1, ultIMMa-2 และ IMMvent พบว่าลดอาการผื่น psoriasis ได้ดี อยู่ระหว่างรอการตีพิมพ์รายงานวิจัย สำหรับการพัฒนายา สำหรับ PsA อยู่ในกรวิจัยเฟส 2

### 3. ยากลุ่ม IL-17i

IL-17 เป็น proinflammatory cytokine ที่สำคัญในบทบาทการเกิดโรค psoriasis และ PsA และพบว่า IL-17A กระตุ้นเซลล์ osteoclast ทำให้เกิดการทำลายกระดูก และข้ออักเสบเกิดข้ออักเสบจาก PsA ขณะนี้มียา 3 ชนิดออกฤทธิ์ยับยั้ง IL-17 ได้แก่ Secukinumab, Brodalumab และ Ixekizumab

#### 3.1 Secukinumab

ยาเป็น Human anti IL-17A monoclonal antibody ได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2559 ผลการศึกษาวิจัย FUTURE-2<sup>(46,47)</sup> ใช้ขนาดยา 150 มก. หรือ 300 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุกสัปดาห์ (1-4 สัปดาห์แรก) และต่อด้วยทุก 4 สัปดาห์หลังจากสัปดาห์ที่ 4 ไปแล้ว ช่วยลดอาการผื่น ข้ออักเสบ dactylitis และ enthesitis ได้อย่างมีนัยสำคัญ

#### 3.2 Brodalumab

ยาเป็น Human anti IL-17A receptor monoclonal antibody ปัจจุบันได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ

psoriasis เท่านั้นในปี พ.ศ. 2560 จากผลการวิจัย AMAGINE 2 และ AMAGINE 3<sup>(48)</sup> ภายใต้คำเตือนสำคัญเรื่องยานี้เพิ่มความเสี่ยงของ depression และ suicidal ทางบริษัทได้สิ้นสุดการพัฒนาวิจัยยาหลังพบรายงานเสียชีวิตจากผลข้างเคียงดังกล่าว

#### 3.3 Ixekizumab

ยาเป็น Humanized anti IL-17A monoclonal antibody ได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ในปี พ.ศ. 2560 ปัจจุบันยาไม่มีในประเทศไทย ผลการศึกษาวิจัย SPIRIT-P1<sup>(49)</sup> และ SPIRIT-P2<sup>(50)</sup> ขนาดยา 80 มก. ฉีดใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์ หรือทุก 4 สัปดาห์ (หลังจากฉีด 160 มก. ขนาดเริ่มต้น) ช่วยลดอาการผื่น ข้ออักเสบ dactylitis และ enthesitis ได้อย่างมีนัยสำคัญ

### 4. ยากลุ่ม PDE4i

ยา apremilast จัดเป็น tsDMARD หรือกลุ่ม small molecule ออกฤทธิ์ยับยั้ง phosphodiesterase 4 เพิ่ม cyclicAMP ช่วยควบคุมขบวนการอักเสบในร่างกาย ยาได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ในปี พ.ศ. 2557 ปัจจุบันยาไม่มีในประเทศไทย ผลการศึกษาวิจัย PALACE 1-3<sup>(51-53)</sup> แนะนำขนาดยารับประทาน 20-30 มก. วันละ 2 ครั้ง (สัปดาห์แรกปรับขนาดยาตามคำแนะนำเพื่อลดอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร) ช่วยลดอาการผื่นและข้ออักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญ ยานี้มีผลน้อยต่อ spondylitis

### 5. ยากลุ่ม JAKi

ยา Tofacitinib ออกฤทธิ์ยับยั้ง JAK1/3 (JAK 2 เล็กน้อย) ยาได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ในปี พ.ศ. 2560 ผลการศึกษาวิจัย OPAL Broaden ในกลุ่ม DMARD-IR<sup>(54)</sup> และ OPAL Beyond กลุ่ม TNFi-IR<sup>(55)</sup> ขนาดยารับประทาน 5 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือยารูปแบบ extended release 11 mg วันละครั้ง มีผลลดทั้งอาการผื่น ข้ออักเสบ dactylitis และ enthesitis ได้

### 6. ยากลุ่ม CTLA4-Ig

ยา abatacept เป็น recombinant human fusion protein ของ CTLA-4 จับกับ IgFc region ออกฤทธิ์โดยไปจับกับ CD80/86 บนผิวของ antigen presenting cells เป็นการยับยั้งมิให้ไปจับกับ CD28 ของ T cell จึงมีผลเป็นการยับยั้งการกระตุ้น T cell ยานี้ได้รับการรับรองโดย US FDA สำหรับ PsA ในปี พ.ศ. 2560 ผลการศึกษาวิจัยเฟส 3<sup>(56)</sup> พบว่าลดอาการทางข้ออักเสบได้ดี แต่มีผลต่อผื่น psoriasis ค่อนข้างน้อย

### เป้าหมายของยาที่กำลังอยู่ในการวิจัยพรีคลินิก (future drug development)<sup>(2)</sup>

1. Nerve growth factor (NGF) พบระดับสูงขึ้นในน้ำไขข้อจากผู้ป่วย PsA โปรตีน NGF มีความสำคัญต่อการอยู่รอดของ activated T cell ดังนั้นการยับยั้ง NGF จึงเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจสำหรับการพัฒนายา psoriasis และ PsA

2. mTOR signalling pathway

เนื่องจากลักษณะโรค psoriasis และ PsA เป็นผลจาก uncontrolled proliferation ของเซลล์ผิวหนังและเยื่อข้อ จึงมีการพัฒนาโมเลกุลยาซึ่งมีผล antiproliferative effect

3. Angiogenesis เนื่องจากพบระดับ VEGF-A เพิ่มขึ้นที่ผิวหนังและในเลือดของผู้ป่วย psoriasis และลดระดับลงหลังการรักษา และมีรายงานผู้ป่วยมีอาการ psoriasis ดีขึ้นหลังได้รับยารักษาภาวะเรื้อรังด้วยยาต้าน VEGF ทำให้เป็นเป้าหมายที่น่าสนใจ

โรค PsA เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่พบร่วมกับอาการผื่นผิวหนังอักเสบ มีอาการแสดงหลายระบบและมักมีโรคร่วมได้หลายอย่าง โรคนี้นำไปสู่ภาวะทุพพลภาพและภาวะแทรกซ้อนได้ หากปล่อยทิ้งไว้หรือได้รับการรักษาที่ไม่เหมาะสม การรักษาควรเริ่มตั้งแต่การวินิจฉัยอย่างรวดเร็วตั้งแต่ช่วงเริ่มต้นก่อนที่จะมีการทำลายข้อ การเลือกการรักษาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายควรคำนึงถึงหลายด้าน ได้แก่ อาการของระบบที่กำลังอักเสบอยู่ ระดับความรุนแรง ปัจจัยพยากรณ์โรค โรคร่วมของผู้ป่วย และการเข้าถึงยาของผู้ป่วยในแต่ละสถานพยาบาลรวมทั้งราคา โดยเป้าหมายในการรักษาเพื่อควบคุมโรคให้สงบหรืออย่างน้อยโรคมีการอักเสบอยู่ในระดับต่ำ ป้องกันและชะลอการทำลายของอวัยวะต่าง ๆ โดยหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนจากโรคหรือจากการรักษา และเพื่อให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ชีวิตที่ดีใกล้เคียงภาวะปกติได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Soriano ER, Marin J, Acosta-Felquer ML. Psoriatic arthritis: new evidence for old concepts. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30:87-93.
2. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017;76:21-37.
3. Krueger JG, Kirkham B, Ritchlin CT. Basic and Translational Science: A Report from the GRAPPA 2016 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2017;44:679-83.
4. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:115.
5. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-70.
6. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1060-71.
7. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499-510.
8. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev*. 2017;16:10-5.
9. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:645-53.
10. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:2665-73.
11. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, MacIver H, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3150-5.
12. Zabotti A, Bandinelli F, Batticciotto A, Scire CA, Iagnocco A, Sakellariou G. Musculoskeletal ultrasonography for psoriatic arthritis and psoriasis patients: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2017;56:1518-32.
13. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:784-8.
14. Smolen JS, Schols M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:3-17.
15. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:48-53.
16. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015.
17. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69:1441-7.
18. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK



- multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:2489-98.
19. O'Dwyer JL, Meads DM, Hulme CT, McParland L, Brown S, Coates LC, et al. Cost-Effectiveness of Tight Control of Inflammation in Early Psoriatic Arthritis: Economic Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care & Research*. 2018;70:462-8.
  20. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1368-77.
  21. Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1984;27:376-81.
  22. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rodevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:671-6.
  23. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1939-50.
  24. Nash P, Thaci D, Behrens F, Falk F, Kaltwasser JP. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study. *Dermatology*. 2006;212:238-49.
  25. Asiri A, Thavaneswaran A, Kalman-Lamb G, Chandran V, Gladman DD. The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:728-31.
  26. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Liote F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1996;35:664-8.
  27. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1990;29:46-9.
  28. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1993;32:923-5.
  29. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1995;22:894-8.
  30. Fraser AD, van Kujik AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:859-64.
  31. Mahrle G, Schulze HJ, Brautigam M, Mischer P, Schopf R, Jung EG, et al. Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporin A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study. *Br J Dermatol*. 1996;135:752-7.
  32. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:2274-82.
  33. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712-21.
  34. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010;340:c147.

- 
35. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:1227-36.
36. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1150-7.
37. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmler L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:541-8.
38. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3279-89.
39. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol.* 2011;38:2466-74.
40. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:976-86.
41. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48-55.
42. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382:780-9.
43. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:990-9.
44. Deodhar A, Gottlieb A, Boehncke W-H, Dong B, Wang Y, Barchuk W, et al. OP0218 Efficacy and safety results of guselkumab, an anti-IL23 monoclonal antibody, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76:142-3.
45. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390:276-88.
46. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137-46.
47. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Rahman P, Gottlieb AB, Kirkham B, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year
-

- results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1993-2003.
48. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2015;373:1318-28.
  49. van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45:367-77.
  50. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:2317-27.
  51. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Liote F, Diaz-Gonzalez F, Van den Bosch F, et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016;43:1724-34.
  52. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1065-73.
  53. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1020-6.
  54. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377:1537-50.
  55. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377:1525-36.
  56. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1550-8.
-

## Practical Strategies for Improving the Management of Fibromyalgia

### ประติษฐ์ ประทีปะวณิษ\*

Fibromyalgia หมายถึงกลุ่มอาการเรื้อรัง ซึ่งมีอาการปวดกระจายหลายแห่งเป็นอาการเด่น ความรู้เรื่องกลไกการเกิดพยาธิสภาพยังถือว่าไม่ชัดเจน ในทางวิทยาศาสตร์เป็นเพียงแต่ความเชื่อว่าเป็นเรื่องของ central sensitization ซึ่งยังไม่เป็นที่ยอมรับอย่างเอกภาพ ในทางคลินิกเชื่อว่า fibromyalgia เป็นกลุ่มอาการปลายทางของกลุ่มอาการปวดเรื้อรังที่มีการกระจาย<sup>(1)</sup> ซึ่งรวมถึงโรคทางรูมาติสซั่มบางโรค กลุ่มนี้จัดว่าเป็น secondary fibromyalgia ซึ่งโดยหลักการหากสาเหตุได้ได้รับการแก้ไขอย่างดีแล้ว อาการต่าง ๆ ของ fibromyalgia ควรสงบลง แต่พบว่าไม่เป็นเช่นนั้นเสมอไป ในกรณีเช่นนี้บางแนวคิดเชื่อว่า fibromyalgia เกิดร่วมกับบางโรคได้บ่อย (comorbid) เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์<sup>(2)</sup> การรักษาจึงต้องรักษาร่วมกัน ต่างจาก primary fibromyalgia ซึ่งไม่พบโรคใด ๆ ที่เป็นสาเหตุ

สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วย fibromyalgia มีหลายแนวทาง ที่มีการอ้างอิงถึงบ่อยได้แก่ European League Against Rheumatism (EULAR) 2016,<sup>(3)</sup> American Pain Society (APS) 2005,<sup>(4)</sup> German

\*พ.บ. รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

Association of the Scientific Medical Societies (AWMF) 2012,<sup>(5)</sup> Canadian Pain Society 2013<sup>(6)</sup> ซึ่งทั้งหมดยึดตามความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญและหลักฐานเชิงประจักษ์ ในที่นี้ได้รวบรวมความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญที่น่าสนใจและสอดคล้องกับเวชปฏิบัติจริง กล่าวคือ ปัญหาเกี่ยวกับ fibromyalgia เกือบทั้งหมดสืบเนื่องมาจากเกณฑ์การวินิจฉัย อาการและปัจจัยกระตุ้นของ primary fibromyalgia มีความหลากหลาย (heterogeneity) ทั้งอาการและปัจจัยกระตุ้นทางกาย จิตใจ และสังคมเบื้องต้นจึงจำเป็นต้องประเมินปัญหาผู้ป่วยแบบองค์รวม เพื่อการรักษาที่เหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย<sup>(3)</sup>

การแบ่งกลุ่มย่อย fibromyalgia เป็นเรื่องที่กำลังได้รับความสนใจเพราะเชื่อว่าช่วยชี้แนะการรักษาและการพยากรณ์โรค ซึ่งมีการแบ่งหลายแนวคิด<sup>(7)</sup> เช่น แบ่งตามโรคที่เกิดร่วมเนื่องด้วยเกณฑ์การวินิจฉัย fibromyalgia 2012 ทั้งส่วนที่เป็นดัชนีการกระจายของอาการปวด (widespread pain index) และความรุนแรงของอาการต่างๆ (symptom severity scale) ซึ่งกล่าวไว้เบื้องต้นถึง 41 อาการ ทำให้มีความทับซ้อนกับโรคอื่นหลายโรค<sup>(8)</sup> การแยกกับโรคอื่นตามเกณฑ์วินิจฉัยข้อสุดท้ายจึงเกิดการโต้แย้ง การจำแนกกลุ่มย่อยตามแนวคิดนี้ให้ถือว่าเป็น fibromyalgia กลุ่มที่เกิดร่วมกับโรคที่ทับซ้อนนั้น ๆ ดังตัวอย่างซึ่งพบบ่อยว่าอาการปวดที่กระจายตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกายใน fibromyalgia เป็นอาการเดียวกันทางคลินิกของ myofascial pain syndrome ที่มีหลายตำแหน่ง<sup>(9)</sup> ให้เรียกว่า fibromyalgia

ร่วม myofascial pain syndrome ในขณะที่อาการร่วมต่างๆ ใน fibromyalgia ที่รุนแรงก็ไม่สามารถจำแนกจาก somatic symptom disorder ได้เช่นกัน<sup>(10,11)</sup> ให้เรียกว่า fibromyalgia ร่วม somatic symptom disorder ในขณะที่ de Souza JB แบ่ง fibromyalgia เป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ไม่มีกับมีปัญหาทางจิตใจ<sup>(12)</sup> ที่น่าสนใจคือการแบ่งตามพฤติกรรมกรรมการปรับตัวของผู้ป่วย ซึ่งถือว่าเป็นผลลัพธ์สุดท้ายที่โรคมืดต่อผู้ป่วย ณ ตอนนั้น เพราะสอดคล้องกับทางคลินิกที่เชื่อว่า fibromyalgia เป็นกลุ่มอาการปลายทางของกลุ่มอาการปวดเรื้อรังที่มีการกระจายดังกล่าวไว้เบื้องต้น โดยแบ่งเป็นสามกลุ่ม คือ กลุ่มที่ยอมรับและอยู่ร่วมกับอาการปวดได้เหมาะสม กลุ่มที่อยู่กับโรคด้วยความเครียด และกลุ่มที่อยู่กับโรคด้วยความท้อแท้สิ้นหวัง<sup>(13)</sup>

การรักษาที่เหมาะสมจะเป็นการรักษาเฉพาะอาการที่เป็นปัญหาหลัก ซึ่งเป็นอาการไหนก็ได้ ที่พบบ่อย คือ ปวด กล้ามเนื้อหรือวิตกกังวล และท้อแท้หรือซึมเศร้า<sup>(7)</sup> ซึ่งมีความสอดคล้องกับการแบ่งกลุ่มตามพฤติกรรมกรรมการปรับตัวของผู้ป่วย อีกทั้งการรักษาอาการหลักมักจะมีผลในการรักษาอาการร่วมอื่นๆ ตามมา ปัจจุบันภาพรวมในวิธีการรักษา fibromyalgia แบ่งออกเป็น 3 หมวดหมู่<sup>(3-6)</sup> คือ การรักษาหลัก ซึ่งมีทั้ง 1. การรักษาด้วยยา ที่สำคัญคือกลุ่มยาแก้ปวด ยาคลายเครียด และยารักษาโรคซึมเศร้า และ 2. การรักษาที่ไม่ใช่ยา ที่สำคัญคือ การให้ความรู้ที่ถูกต้อง การออกกำลังกายจิตบำบัด รวมถึงสร้างการเรียนรู้ที่ถูกต้องและปรับพฤติกรรมให้เหมาะสม หมวดที่ 3. คือการ

รักษาทางเลือก ซึ่งมักจะเป็นการรักษาที่ไม่ใช่ยาที่สำคัญคือ ผังเข็ม นวด โยคะ ไทเก๊ก และการฝึกสมาธิ การเลือกวิธีการรักษาใดให้พิจารณาวิธีที่สอดคล้องกับอาการที่เป็นปัญหาหลักและการเข้าถึงในผู้ป่วยแต่ละราย การรักษาที่ได้ผลดีมักจะเป็นการผสมผสานกันระหว่างยาและการรักษาที่ไม่ใช่ยา ในรายซึ่งไม่ซับซ้อนอาจรักษาอย่างใดอย่างหนึ่ง แต่รายซึ่งซับซ้อนมักต้องร่วมกัน

การติดตามผลการรักษาถือเป็นหัวใจสำคัญในการรักษา ทุกครั้งจะต้องมีการประเมินผลใหม่ในทุกมิติขององค์รวม โดยเฉพาะการปรับพฤติกรรมของผู้ป่วย เพื่อการรักษาที่เหมาะสมในครั้งต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

- Catoggio LJ. Does it mean anything to diagnose fibromyalgia (FM) in somebody with chronic widespread pain? *Clin Rheumatol.* 2015;34:1323–25.
- Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, Guarienti J, Rizzatti M, Feldman D, Xavier RM. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:794-800.
- Macfarlane GJ, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2016;0:1–11.
- Burckhardt C, Goldenberg D, Crofford L. Guideline for the Management of Fibromyalgia Syndrome Pain in Adults and Children. Glenview, IL: American Pain Society; 2005. APS Clinical Practice Guidelines Series 4.
- Eich W, et al. Fibromyalgia syndrome. Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis. (Article in German). *Schmerz.* 2012;26:247-58.
- Mary-Ann Fitzcharles, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary. *Pain Res Manag.* 2013;18:119–126.
- Russell J. Personality Subgroups in the Fibromyalgia Syndrome. *J Musculoskel Pain.* 2009;17:114-16.
- Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:339-56.
- Ge HY. Prevalence of myofascial trigger points in fibromyalgia: the overlap of two common problems. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:339-45.
- Wolfe F, Walitt BT, Katz RS, Häuser W. Symptoms, the Nature of Fibromyalgia, and Diagnostic and Statistical Manual 5 (DSM-5) Defined Mental Illness in Patients with Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia. *PLoS One.* 2014;9:e88740. Published online 2014 Feb 14. doi: 10.1371/journal.pone.0088740
- Katz J, Rosenbloom BN, Fashler S. Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *Can J Psychiatry.* 2015; 60:160–67.
- de Souza JB, GoVaux P, Julien N, Potvin S, Charest J, Marchand S. Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatol Int.* 2009;29:509–15.
- Raak R, Hurtig I, Wahren L K, Raak R, Hurtig I, Wahren L K. Coping strategies and life satisfaction in subgrouped fibromyalgia patients. *Biol Res Nurs.* 2003;4:193–202.

## การรักษาแบบมุ่งเป้า สำหรับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

### ปารวี ชีวะอิสระกุล\*

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

ปัจจุบันแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคข้อ  
อักเสบรูมาตอยด์เน้นผลการรักษา โดยหลักการ  
“treat to target” ซึ่งประเมินสภาวะโรคโดย  
composite score เช่น DAS28, CDAI หรือ  
SDAI<sup>(1)</sup> เป้าหมายให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ  
ด้วยการใช้ยาปรับการดำเนินโรคทั้งชนิด  
มาตรฐาน (conventional disease modify-  
ing antirheumatic drug, cDMARDs) ยากลุ่ม  
สารชีวภาพแบบมุ่งเป้า (biological targeted  
therapy) และยาสังเคราะห์แบบมุ่งเป้า  
(synthetic targeted therapy) และเน้นให้  
เริ่มการรักษาภายใน 6-12 เดือนแรกหลังจากมี  
อาการเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา จนทำให้  
ผลการรักษาดีขึ้น มีผู้ป่วยที่สามารถควบคุมโรค  
ได้ถึงร้อยละ 50 หลังจากได้รับการรักษาที่  
เหมาะสมภายในระยะเวลา 1 ปี<sup>(2)</sup>

อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยที่มีผลตอบสนอง  
ต่อการรักษาไม่ดี และมีปัญหาเรื่องผลข้างเคียง  
ของยา ซึ่งอาจกระทบถึงการรักษาอย่าง  
ต่อเนื่อง ทำให้ภาพรวมอาจมีผู้ป่วยอยู่ในระยะ  
โรคสงบระยะยาวเพียงร้อยละ 15-20 แม้แต่  
ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสารชีว-  
ภาพ<sup>(3)</sup>

ปัจจุบันจึงมีความพยายามที่จะจัดกลุ่มผู้ป่วยเพื่อประเมินแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษา หรือในอนาคตอาจช่วยในการเลือกชนิดของยาที่ใช้รักษา เพราะโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีพยาธิกำเนิดและการดำเนินโรคแตกต่างกัน มากน้อยขึ้นกับระดับการกระตุ้นหรือการควบคุมภูมิคุ้มกันที่ทำงานมากเกินไปในผู้ป่วยแต่ละราย

โดยการพิจารณาจัดกลุ่มผู้ป่วยอาจขึ้นกับสภาวะโรค (DAS28, CDAI, หรือ SDAI) ประเมินโดยความรุนแรงของการทำลายกระดูกข้อ หรือวิเคราะห์ปัจจัยร่วมแบบ matrix model<sup>(4)</sup> ที่รวมสภาวะโรค การทำลายข้อ และสถานะภูมิคุ้มกันคือ anti-cyclic citrullinated peptides (anti-CCP) เป็นต้น ที่ทำให้เลือกรูปแบบการรักษาเพื่อควบคุมโรคและลดการทำลายกระดูกได้ในระดับหนึ่ง เช่น การรักษาแบบยาเดี่ยวหรือยาผสม ร่วมกับการใช้ยากุ่มสเตียรอยด์หรือยากุ่มสารชีวภาพ แต่ก็ยังไม่สามารถคาดการณ์ผลการรักษาหรือระยะเวลาตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างเหมาะสม

มีกลุ่มผู้วิจัยที่สนใจการวิเคราะห์ผู้ป่วยและสภาวะของโรคอย่างละเอียด (patient stratification) เพื่อการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (precision treatment) รวมทั้งเพื่อพยากรณ์ภาวะโรคกำเริบหากลดยาปรับการดำเนินโรคหลังควบคุมโรคได้ระยะหนึ่ง เช่น

1. สถานะภูมิคุ้มกันที่ตรวจจากเลือด anti-acetylated peptide antibody (AAPA)

ที่ส่วนใหญ่ตรวจพบใน seropositive RA แต่สามารถพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาที่ดี โดยพบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ antibody ชนิดนี้เข้าสู่ระยะโรคสงบมากกว่าผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ antibody ชนิดนี้ ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย anti-TNF inhibitor โดยพบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา SDAI50 (OR 3.58) และ ผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้ low DAS (OR 3.01) มากกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบ AAPA<sup>(5)</sup>

ในขณะที่สถานะของ anti-CCP ซึ่งบ่งพยากรณ์โรครุนแรง มีการทำลายของกระดูกและข้อ<sup>(6)</sup> มากกว่ากลุ่มที่ตรวจไม่พบ anti-CCP แต่พบว่าไม่สามารถพยากรณ์โอกาสการลดยาปรับการดำเนินโรคได้

2. การใช้ Doppler ultrasound ในการประเมิน subclinical synovitis ที่มีผลต่อการทำลายกระดูกข้อระยะยาว ไปจนถึงโอกาสโรคกำเริบ

ในระยะที่ผู้ป่วยควบคุมโรคได้ (ตรวจไม่พบลักษณะข้ออักเสบ และมีค่าการอักเสบในเลือดปกติ) พบว่ายังมีการทำลายกระดูกข้ออย่างต่อเนื่อง หากมีภาวะ subclinical synovitis และแม้ว่าจะใช้ยาปรับการดำเนินโรคอย่างต่อเนื่อง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสโรคกำเริบได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะ subclinical synovitis<sup>(7)</sup> นอกจากนั้นยังพบว่าหากปรับลดการรักษาด้วยยากุ่มสารชีวภาพ ผู้ป่วยที่มีภาวะ subclinical synovitis จะมีโอกาสโรคกำเริบได้เร็วกว่า<sup>(8)</sup>



3. การตรวจสารอักเสบในเลือด หรือ cytokines เพื่อพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา หรือเลือกวิธีการรักษา

ปัจจุบันยังไม่สามารถใช้ระดับ cytokines ในเลือด เช่น tumor necrotic factor (TNF), interleukin-6 (IL-6) หรือ interferon (IFN) มาใช้ในการเลือกยากลุ่มสารชีวภาพได้ อาจเป็นเพราะพยาธิกำเนิดของโรคและการดำเนินโรคที่หลากหลาย ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตรวจพบสารเหล่านี้ร่วมกันในปริมาณมากในช่วงที่โรคกำเริบ

RETRO study<sup>(9)</sup> พบว่าหลังปรับลดยาปรับการดำเนินโรค ทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 39 มีอาการโรคกำเริบ โดยอัตรากำเริบสูงสุดในกลุ่มที่หยุดยา (ร้อยละ 59) รวมทั้งมีการศึกษาสารอักเสบต่าง ๆ ในเลือด ในน้ำไขข้อและเยื่อหุ้มข้อมากถึง 130 ชนิด และพบว่ามีระดับโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ 12 ชนิดที่พบบ่อยในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ซึ่งประกอบด้วย CRP, IL-6, serum amyloid A, epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor, vascular cell adhesion molecule, matrix metalloproteinase 1/3, TNF receptor 1, human cartilage glycoproteins 39, leptin และ resistin ซึ่งเมื่อนำมาวิเคราะห์เป็นคะแนนร่วมกับสถานะของ autoantibodies (RF และ anti-CCP) ที่เรียกว่า molecular biomarker disease activity (MBDA) สามารถประเมินความเสี่ยงของโรคกำเริบ หลังลดขนาดยาปรับการดำเนิน

โรคในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะโรคสงบได้ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ moderate to high MBDA score ร่วมกับ anti-CCP เป็นบวก มีโอกาสโรคกำเริบหลังลดการรักษาสูงถึงร้อยละ 76.4 เทียบกับร้อยละ 13 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี low MBDA score ร่วมกับ anti-CCP เป็นลบ<sup>(10)</sup>

4. การตรวจสารอักเสบและชนิดของเซลล์อักเสบในเยื่อหุ้มข้อ ระดับ single cell โดยการตรวจ small conditional RNA (scRNA) และ transcriptome เพื่อติดตามการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแต่ละชนิด เช่น synovial fibroblast (CD34- THY1+) โดยเฉพาะ sublining fibroblast (THY1 high+) ที่พบสูงขึ้นในข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเฉพาะระยะโรคกำเริบ หรือในกลุ่มพยากรณ์โรครุนแรง (HLA-DR+ THY1+ CD34-)<sup>(11)</sup> แต่เนื่องจากในพยาธิกำเนิดของโรคมีการทำงานเพิ่มขึ้นของเซลล์อื่นหลายชนิดร่วมกันด้วย เช่น monocytes, T lymphocyte, B lymphocyte การวิเคราะห์ผลร่วมกันใช้เทคนิค flow cytometry หรือ mass cytometry ทำให้วิเคราะห์ความแตกต่างของระยะโรคในผู้ป่วยแต่ละรายได้ดีขึ้น

นอกจากนั้นการเปลี่ยนแปลงแบบ epigenetic ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคแบบ genetic polymorphisms ยังแตกต่างกันในเซลล์หลายชนิด โดยเฉพาะ DNA methylation ที่พบมากกว่าใน erosive RA ทั้งใน CD14+ monocytes, CD4+ T cells, และ CD19+ B cells<sup>(12)</sup>

ในภาพรวมการรักษาแบบมุ่งเป้า ยังเน้นที่การจัดกลุ่มผู้ป่วยตามพยากรณ์โรค และความรุนแรง เพื่อปรับความหนักเบาของการรักษา และเพื่อประเมินโอกาสในการลดยาหากผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบ มากกว่าเพื่อเลือกชนิดยารักษาชนิดมุ่งเป้า (targeted therapy) ในผู้ป่วยแต่ละราย

### เอกสารอ้างอิง

- Smolen J S, Breedveld F C, Burmester G R, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2015;75;3-15.
- Gremese E, Salaffi F, Bosello S L, Ciapetti A, Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicenter real life prospective study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:858-62.
- Narongroeknawin P, Chevaisrakul P, Kasitanon N, Kitumnuaypong T, Mahakkanukrauh A, Siripaitoon B, et al. Drug survival and reasons for discontinuation of the first biological disease modifying antirheumatic drugs in Thai patients with rheumatoid arthritis: Analysis from the Thai Rheumatic Disease Prior Authorization registry. *Int J Rheum Dis* 2018;21:170-8.
- Visser K, Goekoop-Ruiterman Y P, Vries-Bouwstra J K de, Ronday H K, Says P E, Kersten P J, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analysis from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333-7.
- Juarez M, Bang H, Hammar F, Reiner U, Dyke B, Sahbudin I, et al. Identification of novel anti-acetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1099-107.
- Van Steenberg H W, Tsonaka R, Huizinga T W J, le Cessie S, van der Helm-van Mil A H M, Predicting the severity of joint damage in rheumatoid arthritis; the contribution of genetic factors. *Ann Rheum Dis* 2013;74:876-82.
- Han J, Geng Y, Deng X, Zhang Z. Subclinical synovitis assessed by ultrasound predict flare and progressive bone erosion in rheumatoid arthritis with clinical remission: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2016;43:2010-8.
- Kawashiri S Y, Fujisawa K, Nishino A, Okada A, Aramaki T, Shimizu T, et al. Ultrasound-detected bone erosion is a relapse risk factor after discontinuation of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis whose ultrasound power Doppler synovitis activity and clinical disease activity are well controlled. *Arthritis Res Ther* 2017;19:108.
- Haschka J, Englbrecht M, J Humber A, Manger B, Kleyer A, Reiser M, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomized controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:45-51.
- Rech J, Hueber A J, Finzel S, Englbrecht M, Haschka J, Manger B, et al. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis in tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1637-44.
- Mizoguchi F, Slowikowski K, Marshall J L, Wei K, Rao D A, Chang S K, et al. Single cell transcriptomics and flow cytometry reveals disease associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis. *BioRxiv* 2017; doi: <https://doi.org/10.1101/126193>
- B Rhead, C Holingual, M Cole, X Shao, X L Quach, D Quach, et al. Rheumatoid arthritis naive T cells share hypermethylation sites with synoviocytes. *Arthritis & Rheum* 2017;69:550-9.

## Novel Imaging and Emerging Treatments in Osteoporosis

สิริพร จุทอง\*

\*พ.บ. อาจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

โรคกระดูกพรุนเป็นปัญหาสำคัญทางอายุรกรรมซึ่งพบมาก และมีแนวโน้มมากขึ้นในอนาคตข้างหน้าควบคู่ไปกับอายุเฉลี่ยของประชากรซึ่งสูงขึ้น การเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ความพิการ และทุพพลภาพ และคุณภาพชีวิตต่ำ รวมถึงค่าใช้จ่ายจำนวนมากที่เกี่ยวข้องกับการรักษาภายในช่วงระยะเวลา 10 ปีมานี้ การพัฒนาเทคนิคและเครื่องมือการตรวจใหม่หลายชนิดเพื่อช่วยประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนได้ดีขึ้น เพิ่มเติมจากการใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกและการตรวจมวลกระดูกด้วยเครื่อง dual-energy x-ray absorption-metry (DXA) ดังเช่นในอดีต ทำให้สามารถตรวจประเมินคุณภาพของกระดูกและทำนายการเกิดกระดูกหัก ส่งผลให้วินิจฉัยและติดตามการรักษาโรคดีขึ้น ประกอบกับการพัฒนายารักษาโรคกระดูกพรุนใหม่หลายชนิด โดยเฉพาะยา กลุ่มเพิ่มการสร้างกระดูก ซึ่งมีประสิทธิภาพดีมากในการเพิ่มมวลกระดูกและลดโอกาสเกิดกระดูกหักโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุนรุนแรง ในอนาคตการรักษาโรคกระดูกพรุนจะพัฒนาไปในแบบ individualized กำหนดเป้าหมายในการรักษาและเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

## Novel imaging in Osteoporosis

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเป็นสิ่งสำคัญ ในการพิจารณาเริ่มต้นการวินิจฉัยและรักษาโรคกระดูกพรุน การประเมินความเสี่ยงในทางคลินิกอาศัย ประวัติการตรวจร่างกาย และเครื่องมือรูปแบบต่าง ๆ เช่น Fracture-Risk-Assessment Tool (FRAX) ช่วยทำนายความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก การตรวจมวลกระดูกด้วยเครื่อง DXA เป็นต้น แต่พบว่าค่ามวลกระดูกเพียงอย่างเดียวอาจไม่สามารถบ่งบอกถึง bone strength และ fragility ได้ทั้งหมด เพราะมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องอีก เช่น bone-macroeometry, bone microarchitecture, bone mineralization, bone turnover, และ micro-damage เป็นต้น<sup>(1)</sup> ปัจจัยข้างต้นเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของกระดูกที่จะต้านทานการเกิดกระดูกหัก หรือ เรียกว่า bone quality<sup>(2)</sup> ในทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยที่เกิดกระดูกหักจากโรคกระดูกพรุนจำนวนหนึ่ง กลับตรวจพบมีค่ามวลกระดูกอยู่ในระดับ osteopenia หรือระดับปกติ การตรวจมวลกระดูกด้วยเครื่อง DXA ช่วยประเมิน bone strength เพียงร้อยละ 60-80 เท่านั้น<sup>(3)</sup> แสดงว่าหากแพทย์วินิจฉัยโรคกระดูกพรุนโดยอาศัยการตรวจมวลกระดูกด้วยเครื่อง DXA เพียงอย่างเดียวจะไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก การตรวจ bone microarchitecture และ bone remodeling จะเพิ่มความแม่นยำในการ

ประเมิน bone strength และความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก ซึ่งแพทย์สามารถตรวจได้จากการตัดชิ้นเนื้อกระดูกเชิงกราน เพื่อดู histomorphometry และตรวจ micro-computed tomography ชิ้นกระดูก ซึ่งเป็นวิธีการ invasive มักใช้ในการศึกษาวิจัยมากกว่าการใช้ในเวชปฏิบัติ

ในปัจจุบัน แม้ว่าเทคนิคและเครื่องมือทางรังสีหลายชนิดถูกพัฒนาขึ้นเพื่อช่วยในการประเมินและทำนายความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ DXA ซึ่งยังคงเป็นเครื่องมือมาตรฐาน พบว่าเครื่องมือรุ่นใหม่ยังมีราคาสูง การเข้าถึงยากกว่า และการตรวจบางชนิดจำเป็นต้องสัมผัสรังสี ดังนั้นคงต้องพิจารณาการเลือกเครื่องมืออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

เทคนิควิธีการใหม่ซึ่งถูกพัฒนานำมาใช้ควบคู่กับการตรวจ DXA ช่วยเพิ่มความสามารถในการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก คือ trabecular bone score (TBS)

## Trabecular Bone Score (TBS)

การวัด TBS เป็นเทคนิค non-invasive ใช้ประเมิน bone microarchitecture ช่วยทำนายความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักได้ โดยไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกและ DXA BMD<sup>(4)</sup>

TBS คือ การวัด gray-level texture จากภาพ 2 มิติ หรืออีกนัยหนึ่งเป็นการวัด

ประเมินความหลากหลาย (variation) ของความหยาบความละเอียดของพื้นผิวของวัตถุในภาพ (texture) ที่ในบริเวณพิกเซลใกล้เคียงกัน จากภาพ 2 มิติ เพื่อประเมิน micro-architecture ของภาพจากการตรวจมวลกระดูกด้วยเครื่อง DXA<sup>(1)</sup> (รูปที่ 1) TBS software วิเคราะห์แบบ gray-scale texture ของภาพ anteroposterior lumbar spine-DXA จากการตรวจ DXA BMD จัดเป็นการประเมินแบบ indirect micro-architecture ของ trabecular bone<sup>(4)</sup>

ปัจจุบัน commercial TBS software (TBS insight, Med-Imaps, France) ได้รับ

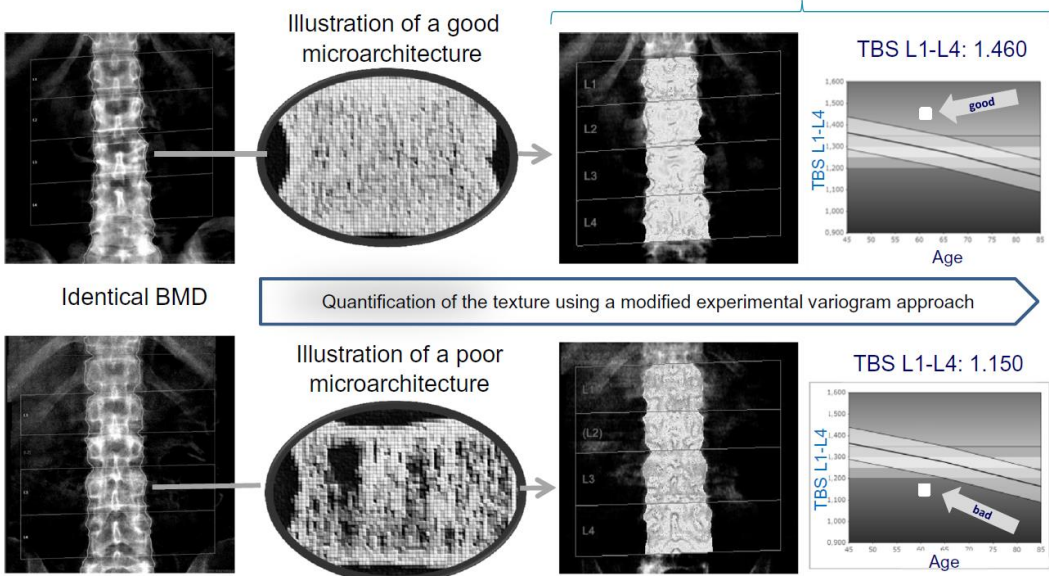
การรับรองการใช้จากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว ในปี ค.ศ. 2012

### TBS ทำนายความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก

Lumbar spine TBS เป็น independent predictor ทำนายความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก<sup>(3)</sup> ในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนและเพศชาย หลักฐานการศึกษาจำนวนมากทั้งรูปแบบตัดขวางและแบบไปข้างหน้า พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีค่า TBS ต่ำ โดยระดับความสัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหักตั้งแต่ odd ratios (OR)1.4-3.8<sup>(1)</sup>

Bone Mineral Density images

TBS Images and associated reference curves



รูปที่ 1 แสดงหลักการของ TBS, bone texture มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่มีค่า LS BMD เท่ากัน TBS = trabecular bone score; BMD = bone mineral density; L1 = lumbar vertebrae 1; L4 = lumbar vertebrae 4 (ดัดแปลงจาก Hans D, Stenova E, Lamy O)<sup>(1)</sup>

การศึกษาเกี่ยวกับ TBS แบบไปข้างหน้าขนาดใหญ่ที่ Manitoba ในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนอายุ 50 ปีขึ้นไป จำนวน 29,407 ราย พบว่า lumbar spine-TBS ทำนายการเกิดกระดูกหักในอนาคตได้ เช่นเดียวกับการตรวจมวลกระดูกสันหลังส่วน lumbar และหากใช้ทั้ง lumbar spine-TBS และ lumbar spine-BMD สองค่ารวมกันช่วยเพิ่มความถูกต้องในการทำนายมากกว่าการใช้เพียงค่าเดียว แม้ว่า adjusted ด้วยปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกแล้ว<sup>(5)</sup> การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานขนาดใหญ่ สรุปว่า TBS สามารถทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักเช่นกัน<sup>(6)</sup>

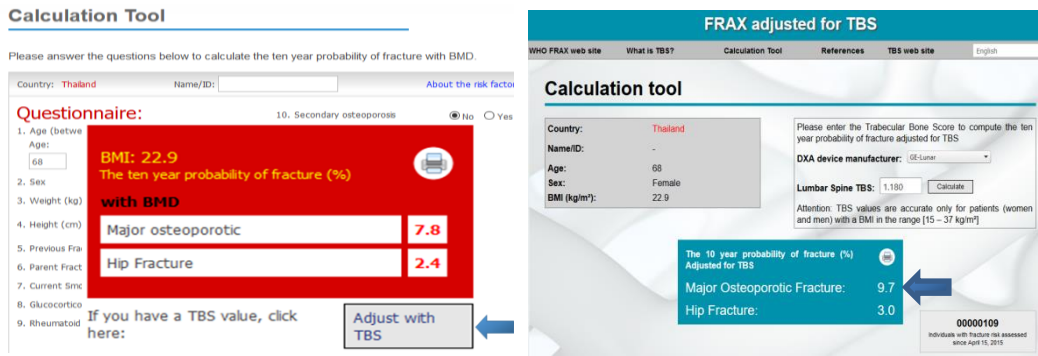
โดยสรุป TBS มีความสัมพันธ์กับ vertebral, hip และ major osteoporotic fracture risk ในหญิงวัยหมดประจำเดือน ส่วนในเพศชายที่มีอายุมากกว่า 50 ปี พบว่า TBS มีความสัมพันธ์กับ hip และ major osteoporotic fracture risk โดยค่า TBS ที่ต่ำสัมพันธ์กับการเพิ่มความชุกและอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักจากกระดูกพรุน โดยทุก SD ของค่า TBS ที่ต่ำลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด vertebral, hip และ global fragility fracture ร้อยละ 20-50 ในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือน และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด hip และ major osteoporotic fracture ในชายสูงอายุร้อยละ 30-40<sup>(7)</sup>

#### การใช้ TBS ในทางคลินิก<sup>(7,8)</sup>

1. ค่า TBS ที่วัดได้จากเครื่อง DXA นำไปใช้ร่วมกับ FRAX score และ BMD

สามารถคำนวณ FRAX score และ TBS จาก Sheffield FRAX calculation tool website (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) ได้ผลออกมาเป็นค่า FRAX adjusted for TBS (รูปที่ 2) ช่วยทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและเป็นแนวทางในการพิจารณาเริ่มการรักษา TBS ที่วัดได้มาเป็นตัวเลขเพียงค่าเดียวไม่สามารถนำไปใช้ตัดสินใจเริ่มการรักษา และไม่มีเกณฑ์ค่ามาตรฐานที่ยอมรับแน่นอน ข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิตได้กำหนดค่า TBS ไว้ดังนี้ ค่า TBS  $\geq 1.350$  = normal, TBS ระหว่าง  $1.350 - 1.200$  = partially degraded และ TBS  $\leq 1.200$  = degraded architecture

2. TBS ช่วยประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักได้ดีขึ้นในประชากรบางกลุ่มโรค เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (ข้อมูลเฉพาะเพศหญิงวัยหมดประจำเดือน) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก แต่ก็มีตรวจพบค่ามวลกระดูกสูง ทำให้ประเมินได้ค่าความเสี่ยงต่ำกว่าควรจะเป็นหากประเมินด้วย FRAX tool ข้อมูลศึกษาเกี่ยวกับการใช้ TBS ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าสามารถทำนายความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักได้<sup>(9,10)</sup> กลุ่มเสี่ยงอื่น ๆ ที่ TBS ช่วยทำนายความเสี่ยง ได้แก่กลุ่มผู้ป่วย exogenous หรือ endogenous excess glucocorticoid exposure



รูปที่ 2 แสดง FRAX v 4.0 adjusted for TBS. ภาพซ้ายลูกศรแสดงปุ่ม adjusted with TBS, ภาพขวา ลูกศรแสดงผล 10 year probability of fracture adjusted TBS. BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; TBS, trabecular bone score.

3. ไม่ใช่ TBS ในการติดตามหลังการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยากลุ่ม anti-resorptive โดยเฉพาะยากลุ่ม bisphosphonate<sup>(7)</sup> เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงน้อยและน้อยกว่า least significant change ด้วยข้อมูลในปัจจุบันมีจำกัดจึงไม่แนะนำให้ตรวจติดตาม TBS ภายหลังการรักษาด้วย bisphosphonate แต่สำหรับยากลุ่ม anabolic และ anti-resorptive ชนิดใหม่ คงต้องรอข้อมูลเพิ่มเติม และยังมีข้อมูลชัดเจนสำหรับการตรวจติดตาม TBS ในกรณีที่ยังเริ่มไม่รักษาด้วยยารักษากระดูกพรุน<sup>(11)</sup>

### ข้อจำกัดของ TBS

- ไม่สามารถใช้ในการประเมินในผู้ป่วยที่มี BMI ต่ำกว่า 15 kg/m<sup>2</sup> หรือ มากกว่า 37 kg/m<sup>2</sup>
- ปัจจัยด้านเครื่องวัด DXA เนื่องจากการคำนวณค่า TBS มาจาก DXA ดังนั้น ปัจจัยที่มีผลต่อ DXA จะส่งผลต่อค่า TBS ด้วย เช่น การตั้ง mode ของเครื่อง นักเทคนิควัดมวลกระดูก ความหนาของเนื้อเยื่ออ่อน เครื่องที่ใช้วัด เป็นต้น แต่การมี excess calcification (osteophyte) หรือ degenerative changes ไม่มีอิทธิพลต่อการวัด TBS ซึ่งเป็นข้อดีซึ่งแตกต่างกับการวัด BMD

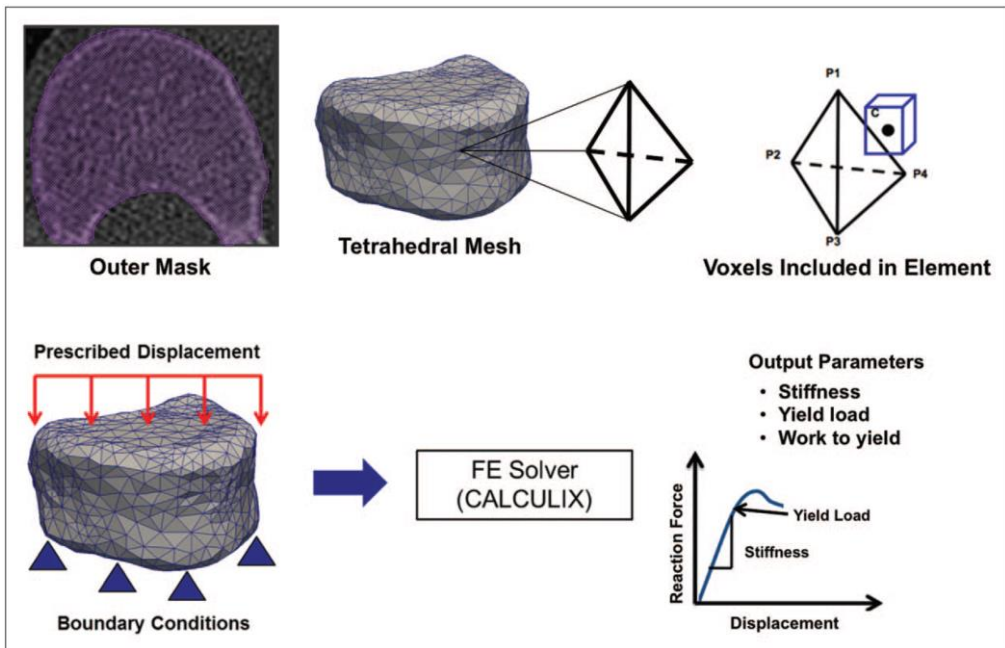
**Finite element analysis (FEA)**<sup>(12-14)</sup>

Finite element (FE) method เป็นเทคนิค non-invasive เป็นการประเมินผลของแรงกระทำจากภายนอกที่มีต่อกระดูกและข้อ แล้วใช้โปรแกรมประเมินค่า stiffness, strength, internal strain และ stresses ของกระดูก FEA ตั้งต้นเริ่มใช้กับงานทางวิศวกรรมศาสตร์ โดยใช้ช่วยการคำนวณ strength ของ complex structure ภายใต้แรงกระทำจากภายนอก ในปี ค.ศ. 1970 เริ่มนำมาใช้ศึกษาเกี่ยวกับกระดูก ข้อ และ implant design และนำมาใช้ในการศึกษา in vivo โดยนำ FEA ใช้กับ CT scans เพื่อ

ประเมิน bone strength ของ hip, spine และ distal radius

ในปี ค.ศ. 2015 International Society of Clinical Densitometry ได้กล่าวถึงการประเมิน bone strength โดยใช้ FEA ซึ่งสามารถใช้ในการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในหญิงวัยหมดประจำเดือนและชายสูงอายุ

หลักการพื้นฐานของ FEA คือ การนำภาพชิ้นกระดูกที่สนใจ มาแบ่งให้เป็นชิ้นส่วนเล็ก แล้วกำหนดให้มีแรงกระทำจากภายนอกต่อวัตถุ นั้น และใช้โปรแกรมในการวิเคราะห์ประเมิน stress หรือ failure ของวัตถุนั้น (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 Quantitative CT vertebral spine with finite element model ภาพบนซ้ายแสดงกระดูกสันหลังที่เลือกมาตรวจ ภาพจะถูกแบ่งเป็นชิ้นส่วนเล็ก (tetrahedral mesh) ค่า mechanical properties จะถูกคำนวณจาก volume BMD ของแต่ละ volume pixel (voxels) กำหนด external force แล้วนำมาคำนวณค่า parameters ต่าง ๆ (ดัดแปลงจาก Campbell GM, Gluer CC)<sup>(12)</sup>



### การใช้ FEA ในทางคลินิก

ในปี ค.ศ. 2015 International Society for Clinical Densitometry (ISCD) ได้แนะนำแนวทางการใช้ FEA ของ Hip และ vertebral body<sup>(14)</sup> ดังนี้

1. FEA ของ spine บ่งบอกถึง vertebral strength และ FEA ของ hip บ่งบอกถึง femoral strength

2. Vertebral strength ที่ประเมินจาก QCT-based FEA สามารถทำนายการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือน

3. Vertebral strength ที่ประเมินจาก QCT-based FEA เทียบเคียงกับ spine DXA ในการทำนายการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ในเพศชาย

4. Femoral strength ที่ประเมินจาก QCT-based FEA เทียบเคียงกับ hip DXA ในการทำนายการเกิดกระดูกสะโพกหักในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนและเพศชาย

5. FEA ไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามคำจำกัดความของ WHO T-score เนื่องจากใช้วิธีการวัดคนละวิธีการ อย่างไรก็ตาม Kopperdahl และคณะ<sup>(15)</sup> ได้เสนอ strength threshold ที่เทียบเท่ากับ areal BMD T score (ตารางที่ 1) และค่า trabecular volumetric BMD 120 mg/cm<sup>3</sup> และ 80 mg/cm<sup>3</sup> สำหรับ osteoporosis และ osteopenia ตามลำดับ

6. สามารถใช้ vertebral หรือ femoral strength ที่ประเมินจาก QCT-based FEA ในการตัดสินใจเริ่มยารักษาโรคกระดูกพรุนตาม validated threshold โดยพิจารณาร่วมกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก

7. สามารถใช้ vertebral หรือ femoral strength ที่ประเมินจาก QCT-based FEA ในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของกระดูกตามอายุ หรือภายหลังรักษาโรคกระดูกพรุน โดยพบว่า หลังการรักษา FEA เปลี่ยนแปลงมากกว่า areal BMD

**ตารางที่ 1** Thresholds for Fragile Bone Strength and Low Bone Strength (ดัดแปลงจาก Kopperdahl DL และคณะ<sup>(15)</sup>)

	Fragile bone Strength <sup>a</sup>		Low bone Strength <sup>b</sup>	
	Women	Men	Woman	Men
Vertebral strength (N)	4500	6500	6000	8500
Femoral strength (N)	3000	3500	4000	5000

a Osteoporosis by BMD classification

b Low bone mass (or osteopenia) by BMD classification

## Advances in imaging approaches to fracture risk evaluation<sup>(11,16,17)</sup>

ปัจจุบัน imaging ถูกพัฒนาขึ้นหลายชนิด เป็นกลุ่ม non central DXA devices ใช้เพื่อทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก โดยสรุปในตารางที่ 2

1. Quantitative computed tomography (QCT) สามารถตรวจโดยใช้เครื่อง conventional CT imaging ร่วมกับการใช้ calibration phantoms และ software ที่สามารถประเมิน volumetric BMD (mineral mass per image voxel volume,  $\text{gm}/\text{cm}^3$ ) ตำแหน่งตรวจ คือ lumbar spine และ proximal femur การตรวจ QCT ให้ข้อมูล whole-bone structure และ bone shape ได้ดี สามารถแยกประเมิน volumetric BMD ในส่วน cortical กับ trabeculae ได้ จำแนกผู้ป่วยที่มีกระดูกหัก และไม่มีกระดูกหัก ประเมิน cortical bone thickness และสามารถวัด whole bone mechanical properties การตรวจ QCT สามารถประเมิน mineral content ของกระดูกได้เช่นเดียวกับ DXA แต่ข้อดีที่เหนือกว่า คือ เนื้อเยื่อข้างเคียงบริเวณที่ต้องการตรวจนั้นไม่รบกวนการวัด ซึ่งเป็นปัจจัยรบกวนในการตรวจ DXA เช่น เนื้อเยื่อไขมันในคนอ้วน ภาวะ degenerative change ของกระดูกสันหลัง เป็นต้น ขนาดตัวผู้ป่วยเล็กหรือใหญ่เกินไปมีผลต่อค่า BMD ที่วัดจากเครื่อง DXA แต่ไม่มีผลต่อ QCT และ QCT สามารถ

แยกวัด trabecular bone ได้จึงมีความไวสูงต่อการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษา ดีกว่า DXA

### การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจาก QCT

ใช้ ค่า femoral neck และ total hip T-scores ที่คำนวณได้จาก 2D projections ของ QCT เทียบเคียงกับ DXA T-scores ที่ใช้สำหรับวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนจาก WHO criteria

### การทำนายการเกิดกระดูกหักจาก QCT

- Spinal trabecular BMD ที่วัดได้จาก QCT ใช้ในการทำนายการเกิด vertebral fracture ได้เทียบเคียงกับ AP spinal BMD ซึ่งวัดจาก central DXA ในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือน แต่ในเพศชายยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ และยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ที่จะสนับสนุนการใช้ spine QCT ในการทำนายการเกิด hip fracture ทั้งในเพศหญิงและชาย

- Total femur trabecular BMD ที่วัดได้จาก QCT ใช้ในการทำนายการเกิด hip fracture ได้เทียบเคียงกับ hip BMD ซึ่งวัดจาก central DXA ในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนและเพศชาย

QCT สามารถใช้ร่วมกับเทคนิค FEA เรียกว่า QCT-based finite element analysis ช่วยในการประเมิน bone strength สามารถช่วยแยกแยะการเกิดกระดูกหักได้ และอาจช่วยทำนายการเกิดกระดูกหักได้ดีกว่าการตรวจมวลกระดูกอย่างเดียว

ตารางที่ 2      เปรียบเทียบคุณลักษณะของการตรวจทางรังสีที่ใช้ในการตรวจโรคกระดูกพรุน  
(ดัดแปลงจาก Manhard MK, Nyman JS, Does MD)<sup>(16)</sup>

Imaging method	Ionizing radiation	Low cost	Structural characteristics	Material characteristics	Estimation of fracture risk	Associated tools
DXA	+	+++	-	aBMD	+++	TBS, FRAX®
QCT	+++	+	Macro-structure	vBMD	+++	FEA
HR-pQCT	++	++	Macro-structure, porosity, trabecular architecture	vBMD	+++	μFEA
QUS	-	+++	-	SoS, BUA	++	QUI, SI
μMRI	-	+	Macro-structure, trabecular architecture	-	++	μFEA

BUA, Broadband ultrasound attenuation; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; FEA, finite element analysis; HR-pQCT, high resolution peripheral QCT; QCT, quantitative computed tomography; QUI, quantitative ultrasound index; QUS, quantitative ultrasound; SI, stiffness index; TBS, trabecular bone score; μMRI, micromagnetic resonance imaging.

2. High-Resolution Peripheral Quantitative CT (HRpQCT) ข้อแตกต่างจาก QCT คือ สามารถ ประเมิน trabecular และ cortical architecture ได้พร้อมไปกับการตรวจ volumetric BMD ตรวจที่บริเวณตำแหน่งรยางค์ เช่น distal tibia และ distal radius สามารถประเมิน cortical parameter ต่าง ๆ เช่น cortical porosity, cortical thickness, cortical pore volume เป็นต้น และประเมิน trabecular thickness, trabecular separation, connectivity ได้

pQCT forearm สามารถทำนายการเกิด hip fragility fractures ในเพศหญิงวัยหมดประจำเดือน แต่ในเพศชายยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุน และยังสามารถใช้ร่วมกับ

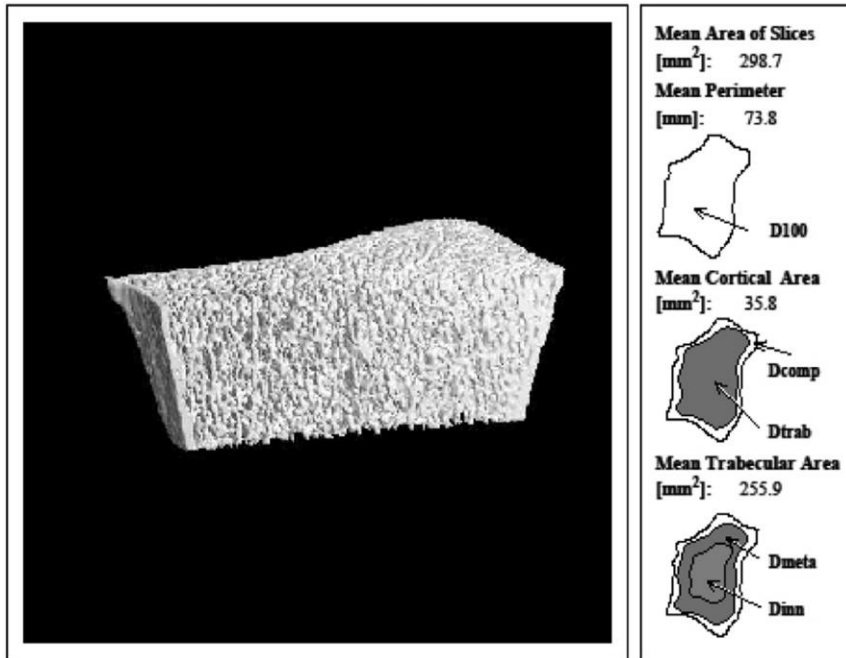
finite element analysis หรือเรียกว่า μFEA เพื่อดู biomechanical properties เช่น stiffness, strength, toughness (รูปที่ 4)

ข้อดีที่เหนือกว่า DXA คือ สามารถตรวจพบ early change ของ trabecular bone ในกลุ่มเด็กและผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ ข้อจำกัด คือ ไม่สามารถตรวจวัดที่บริเวณ spine และ hip ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีปัญหากระดูกหักบ่อย

โดยสรุป QCT และ HRpQCT สามารถทำนายความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก แต่การตรวจทั้งสองวิธีมีราคาสูง ในการตรวจ QCT ผู้ป่วยจำเป็นต้องสัมผัสรังสีปริมาณสูง เมื่อเทียบกับการตรวจด้วย DXA ดังนั้นจึงอาจเลือกใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคอ้วน ผู้ป่วยที่มี

degenerative spine และกรณีต้องติดตามดู การเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิกของกระดูก ส่วนการตรวจ HRpQCT ใช้ปริมาณรังสีน้อยกว่า แต่ตรวจได้เฉพาะรายกึ่งส่วนปลายเท่านั้น

และการตรวจไวต่อสัญญาณรบกวน ด้วยข้อจำกัดข้างต้น วิธีการตรวจนี้จึงยังไม่สามารถแทนที่ DXA ในการตรวจคัดกรองโรคกระดูกพรุนได้



Densities			Structure		
D100	[mg HA/ccm]	272.4	BV/TV	[1]	0.158
Dtrab	[mg HA/ccm]	189.1	Tb.N	[1/mm]	2.40
Dmeta	[mg HA/ccm]	264.6	Tb.Th	[mm]	0.066
Dinn	[mg HA/ccm]	137.1	Tb.Sp	[mm]	0.351
Ratio: Meta/Inn	[1]	1.93	Tb.l/N.SD	[mm]	0.127
Dcomp	[mg HA/ccm]	768.7	Ct.Th	[mm]	0.49

รูปที่ 4 แสดง Bone morphometry ของ radius ของผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดยใช้ HRpQCT ให้ ข้อมูล number, thickness, spacing of the individual trabecular per region of interest (ROI), the calcium salt content of the cancellous bone and the cortex (ดัดแปลงจาก Mandl P, Kainberger F, Friberg Hitz M<sup>(17)</sup>)

3. Quantitative ultrasound (QUS) ใช้ประเมิน bone density เป็นหลัก แตกต่างจากการตรวจด้วย CT ในแง่ราคาต่ำกว่า เข้าถึงได้ง่ายกว่า QUS วัด bone velocity และ amplitude properties ของคลื่นอัลตราซาวด์ ผ่านไปยังกระดูก variable ที่นิยมวัด คือ speed of sound (SoS; meter per second) และ broadband ultrasound attenuation (BUA; dB/MH) โดย heel QUS เป็นตำแหน่งที่มีศึกษา validated แล้ว กระดูก calcaneus ของส้นเท้าประกอบด้วย trabecular bone เป็นหลักและสามารถเข้าถึงได้ง่าย

Calcaneus QUS มีความสัมพันธ์กับการตรวจ BMD ด้วย DXA ในระดับปานกลาง การศึกษาหลายฉบับสรุปว่าอาจช่วยทำนายการเกิดกระดูกหัก และแยกแยะผู้ป่วยที่มีกระดูกหักและไม่มีกระดูกหักออกจากกันได้ QUS มีความไวพอกับ DXA แต่มีความจำเพาะต่ำกว่า คำแนะนำของ ISCD ปี ค.ศ. 2017 ให้พิจารณาใช้ QUS ร่วมกับ clinical risk factor ประเมินกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ ที่ไม่มีความจำเป็นต้องให้การรักษาและให้การป้องกันเป็นหลัก สำหรับผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงปานกลางหรือสูงต้องไปตรวจยืนยันด้วย central DXA เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและรักษา<sup>(18)</sup> ข้อดี คือ portable ราคาถูก ไม่ต้องสัมผัสรังสี อาจใช้ในที่มีทรัพยากรจำกัด ไม่สามารถเข้าถึง DXA ได้ ข้อจำกัดอื่น ๆ เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติของเครื่อง การตรวจเป็น operator dependent

ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้เป็นการตรวจเพื่อวินิจฉัยและวางแผนการรักษา

4. MicroMRI ( $\mu$ MRI) สามารถประเมิน cortical และ trabecular bone properties เช่น cortical thickness, trabecular bone microarchitecture คล้ายคลึงกับ HR-pQCT ช่วยทำนายความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักได้ นิยมตรวจที่บริเวณ distal tibia หรือ distal radius แต่สามารถตรวจที่ตำแหน่ง proximal femur ได้  $\mu$ MRI สามารถใช้  $\mu$ FEA เพื่อประเมิน mechanical properties ได้เช่นกัน ข้อแตกต่างจาก HR-pQCT คือไม่ได้รับรังสีจากการตรวจจึงอาจตรวจติดตามซ้ำได้ง่าย และสามารถตรวจที่ตำแหน่ง proximal femur ได้ แต่  $\mu$ MRI ไม่สามารถรายงานผล BMD และราคาตรวจสูงมาก

### Emerging Treatments in Osteoporosis Update long-term treatment; Denosumab 10 years

Denosumab เป็น fully human monoclonal antibody เมื่อจับกับ RANKL ส่งผลให้ลดจำนวนและหน้าที่ของ osteoclast ทำให้ลด bone resorption จากข้อมูลการศึกษาในช่วงต้น 3 ปีแรกของยา denosumab เทียบกับยาหลอก<sup>(19)</sup> พบว่า denosumab ลดการเกิด vertebral fracture, non-vertebral fracture และ hip fracture เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

ข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมในระยะยาว ทั้งสิ้น 10 ปี<sup>(20)</sup> ไม่พบว่ามีความเสี่ยงใหม่ ในช่วงการติดตามระยะยาว และอุบัติการณ์ของ ผลข้างเคียงที่มีรายงานอยู่เดิมยังคงอยู่ในระดับ ต่ำเช่นเดียวกับในช่วงแรกของการศึกษา เช่น ภาวะแคลเซียมต่ำในเลือด ตับอ่อนอักเสบ และการติดเชื้อที่ผิวหนัง เป็นต้น รายงานการเกิด atypical femoral fracture 2 ราย (0.8 ต่อ 10,000 participant-years) และ osteonecrosis of jaw 13 ราย (5.2 ต่อ 10,000 participant-years) เพิ่มเติมในช่วงการติดตาม ระยะยาว อุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักใหม่ต่อ ปีใกล้เคียงกับผลการศึกษาในช่วงแรก (vertebral fracture ร้อยละ 0.9-1.86 และ non vertebral fracture ร้อยละ 0.84-2.55) และพบการเพิ่มขึ้นของมวลกระดูกที่ตำแหน่ง lumbar spine และ total hip ร้อยละ 21.7 และ 9.2 ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาเป็น ระยะเวลานาน 10 ปี

## New therapies in osteoporosis

### Abaloparatide

จัดอยู่ในกลุ่ม anabolic agent ยา เป็น parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) ถูกสังเคราะห์ขึ้น [recombinant human PTHrP 1-34, rhPTH (1-34)] ได้รับการรับรองการใช้จากคณะกรรมการอาหารและ ยาประเทศสหรัฐอเมริกาแล้วในปี ค.ศ. 2017 ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโรคกระดูกพรุน และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก

ขนาดยาที่ใช้ คือ 80 ไมโครกรัม ฉีดเข้าใต้ชั้น ผิวหนังวันละครั้ง กลไกการออกฤทธิ์ คือ ทั้ง PTH และ PTHrP จะไปจับกับ PTH type 1 receptor (PTH1R) แล้วส่งสัญญาณกระตุ้น cAMP<sup>(21)</sup> โดย receptor เป็น protein-coupled ประกอบด้วย 2 different high-affinity conformations คือ R<sup>o</sup> และ RG โดย abaloparatide จับกับ PTH1R แล้วเกิด RG conformation เช่นเดียวกันกับ teriparatide แต่จับแล้วเป็น R<sup>o</sup> conformation น้อยกว่า teriparatide 80 เท่า จึงเสมือนว่า abaloparatide มีความจำเพาะต่อ RG conformation ซึ่งอาจเป็นเหตุผลอธิบายความต่างของยาต่อ มวลกระดูกและผลข้างเคียงในแง่การเกิดภาวะ แคลเซียมสูงที่แตกต่างกับ teriparatide<sup>(22)</sup>

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 ใน หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีโรคกระดูกพรุน อายุระหว่าง 55 ถึง 85 ปี เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ จำนวน 222 ราย พบว่า abaloparatide 40, 80 ไมโครกรัม และ teriparatide 20 ไมโครกรัมฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง เพิ่มมวลกระดูก lumbar spine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ เปรียบเทียบกับยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 5.2, 6.7, 5.5 และ 1.6 ตามลำดับ แต่ไม่ต่างกัน ระหว่าง abaloparatide 80 ไมโครกรัม และ teriparatide ที่ตำแหน่ง femoral neck พบว่าเพียง abaloparatide 80 ไมโครกรัม กลุ่มเดียวที่เพิ่มมวลกระดูกอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ร้อยละ 3.1 vs ร้อยละ 0.8) และไม่แตกต่างกับกลุ่ม

teriparatide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 3.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 1.1) ที่ตำแหน่ง total hip abaloparatide 80 ไมโครกรัม กลุ่มเดียวที่เพิ่มมวลกระดูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ร้อยละ 2.6 เปรียบเทียบกับร้อยละ 0.4) โดยทั้ง abaloparatide 40 และ 80 ไมโครกรัมเพิ่มมวลกระดูกที่ตำแหน่ง total hip อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม teriparatide (ร้อยละ 2, 2.6 และ 0.5 ตามลำดับ) abaloparatide 40, 80 ไมโครกรัม และ teriparatide เพิ่ม bone formation markers ที่ 24 สัปดาห์อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และทั้งสามกลุ่มเพิ่ม bone resorption markers เช่นกัน แต่ teriparatide เพิ่มมากกว่า abaloparatide แสดงว่า teriparatide กระตุ้นการ resorption มากกว่า abaloparatide ที่สิ้นสุดการศึกษาแบบ extension ที่ 48 สัปดาห์ เฉพาะมวลกระดูก lumbar spine เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม abaloparatide 40, 80 ไมโครกรัม และ teriparatide โดย abaloparatide 80 ไมโครกรัมเพิ่มสูงที่สุด ร้อยละ 12.9 ไม่มีความแตกต่างของการเพิ่มมวลกระดูกที่ตำแหน่งกระดูก femoral neck และ total hip อย่างมีนัยสำคัญของยาในแต่ละกลุ่ม<sup>(23)</sup>

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 The Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints (ACTIVE)<sup>(24)</sup> เป็นการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ

abaloparatide ในการป้องกันกระดูกสันหลังหักใหม่เป็นระยะเวลา 18 เดือน ในเพศหญิงอายุ 49-86 ปี โดยใช้ยา abaloparatide 80 ไมโครกรัมฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังทุกวัน หรือ ยาหลอก หรือ open-label teriparatide 20 ไมโครกรัม ประชากรเริ่มต้นการศึกษา 2463 ราย อุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ในกลุ่ม abaloparatide 80 ไมโครกรัม teriparatide และยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 0.58, 0.84 และ 4.22 ตามลำดับ ซึ่ง abaloparatide เหนือกว่ายาหลอก (RR 0.14, 95%CI 0.05-0.39; P <.001) นอกจากนั้นแล้ว abaloparatide ลดอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักที่ตำแหน่งอื่นนอกเหนือจากกระดูกสันหลัง (HR 0.57), กระดูกหักที่มีอาการ (HR 0.57) และ major osteoporotic fractures (HR 0.30) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ส่วนกลุ่ม teriparatide ไม่ต่างจากยาหลอก สำหรับความหนาแน่นมวลกระดูกพบว่า abaloparatide เพิ่มได้มากกว่า teriparatide ทั้งที่ตำแหน่ง total hip และ กระดูก femoral neck ยกเว้นกระดูก lumbar spine ซึ่งไม่ต่างกัน ทั้ง abaloparatide และ teriparatide เพิ่ม bone formation markers และ bone resorption markers อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่ abaloparatide เพิ่มขึ้นน้อยกว่า teriparatide ผลข้างเคียงของยา abaloparatide ที่พบได้มากกว่า ร้อยละ 2 คือ hypercalciuria, dizziness, vertigo, คลื่นไส้, ปวดศีรษะ ใจสั่น เพลีย ปวด

ช่องท้องส่วนบน เป็นต้น ส่วนการเกิดภาวะแคลเซียมสูงในเลือดพบใน abaloparatide น้อยกว่า teriparatide

### The Wnt signaling pathway and bone health

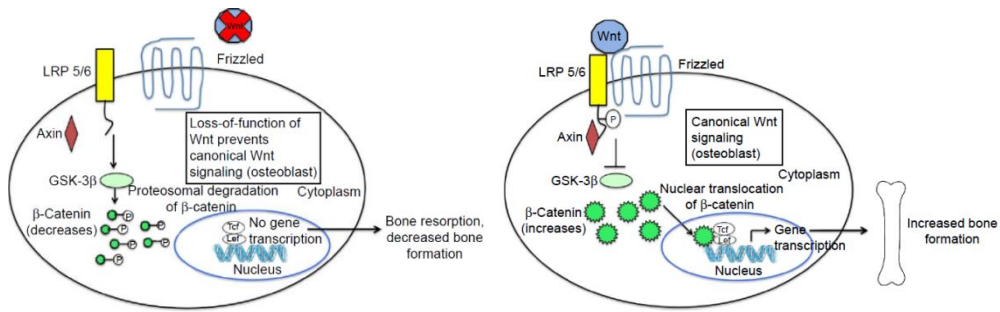
Wnt เป็นไกลโคโปรตีนที่ถูกหลั่งออกมาในช่วงการกำเนิดตัวอ่อนของสิ่งมีชีวิต และในกระบวนการ homeostasis ในวัยผู้ใหญ่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสื่อสารระหว่างเซลล์<sup>(25)</sup> เมื่อ Wnt โปรตีนซึ่งเป็นไลแกนไปจับกับ Frizzled family receptor จะเกิดการกระตุ้น Wnt signaling pathways ซึ่ง Wnt signaling pathways ที่รู้จักกันดีมี 2 ชนิด คือ canonical Wnt- $\beta$ -catenin pathway (เกี่ยวข้องกับ  $\beta$ -catenin) และ non-canonical pathways (ไม่เกี่ยวข้องกับ  $\beta$ -catenin; บทบาทเกี่ยวกับ cell polarity pathway และ calcium pathway)<sup>(26)</sup> canonical Wnt- $\beta$ -catenin pathway มีบทบาทเกี่ยวกับการสร้างและรักษาสมดุลของกระดูกในร่างกาย รวมถึงกระบวนการ bone remodeling<sup>(27)</sup>

หากปราศจาก Wnt ซึ่งตามปกติจะไปจับกับ Frizzled family receptor แล้ว โปรตีน Axin จะรวมกับกลุ่ม destructive complex ซึ่งจะไป phosphorylates  $\beta$ -catenin ทำให้  $\beta$ -catenin ไม่สามารถเข้าสู่

นิวเคลียสของเซลล์ แล้ว Wnt-responsive genes จะไม่ถูกกระตุ้น ทำให้เกิดการลด bone formation และเพิ่ม bone resorption ในกรณี Wnt ไลแกนจับกับ Frizzled family receptor และ an LDL-receptor-related protein (LRP-5,6) co-receptor ก็จะเกิดกระบวนการในเซลล์ยับยั้ง destructive complex ทำให้ unphosphorylated  $\beta$ -catenin ไม่ถูกทำลาย แล้วจะรวมกันและเข้าสู่ นิวเคลียสเกิด transcription ของ Wnt-responsive genes<sup>(28)</sup>

การกระตุ้น canonical Wnt- $\beta$ -catenin pathway นำไปสู่การเกิด differentiation ของ osteoblast precursors และเกิด osteogenesis นอกจากนั้นแล้ว ระดับ  $\beta$ -catenin ที่สูงขึ้นจะเพิ่ม expression ของ osteoprotegerin โดยปกติ osteoprotegerin จะไปจับกับ RANKL จึงเป็นการป้องกันไม่ให้ RANKL จับกับ RANK (เกิด osteoclast activation และ differentiation) ดังนั้นการมี osteoprotegerin ที่เพิ่มขึ้น จะไปยับยั้ง osteoclastogenesis และ bone resorption<sup>(27)</sup> ดังนั้น ผลสุดท้ายของการกระตุ้น The canonical Wnt- $\beta$ -catenin pathway ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของมวลกระดูก (รูปที่ 5)





**รูปที่ 5** The Wnt signaling pathway ภาพซ้ายในกรณีที่ปราศจาก Wnt ส่งผลให้เกิด bone resorption, ภาพขวา Wnt จับกับ receptor ไปกระตุ้น canonical Wnt- $\beta$ -catenin pathway ส่งผลเพิ่ม bone formation (ดัดแปลงจาก Lim, S. Y. and M. B. Bolster. "Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis." *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1221-31.)

Sclerostin เป็นไกลโคโปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นโดย osteocyte ควบคุมโดยยีน SOST ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 17q12-q21(29) sclerostin มีบทบาทเป็นตัวยับยั้ง Wnt signaling pathway เมื่อ sclerostin เข้าจับกับ LRP-5/6 จะป้องกันการจับกันของ Wnt กับ Frizzled family receptor และ LRP co-receptors ดังนั้นจะนำไปสู่การ downregulation ของ canonical Wnt signaling pathway<sup>(30)</sup> ดังนั้น sclerostin จึงยับยั้ง osteoblast differentiation และ function ทำให้เกิดการลดลงของการสร้างกระดูก ดังนั้นหากยับยั้ง sclerostin สามารถให้ผลเพิ่มมวลกระดูกมากขึ้น จึงเป็นแนวคิดนำมาสู่การพัฒนา ยา anti-sclerostin

### Romosozumab

เป็น humanized anti-sclerostin monoclonal antibody การศึกษาทางคลินิก

ในระยะเวลาที่ 2 ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีความหนาแน่นมวลกระดูกต่ำ 419 ราย อายุ 55-85 ปี และ ค่า BMD T-scores ระหว่าง -2.0 ถึง -3.5 ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยา romosozumab ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง เดือนละครั้ง (ขนาดยา 70, 140 และ 210 มก.) หรือทุก 3 เดือน (ขนาด 140 และ 210 มก.) ยาหลอก หรือ ยา กลุ่มเปรี๊ยะเทียบแบบเปิด (alendronate 70 มก. สัปดาห์ละครั้ง หรือ teriparatide 20 ไมโครกรัม ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังทุกวัน) ตัวชี้วัดหลัก คือ ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูก lumbar spine เมื่อเทียบกับค่าตั้งต้น ระหว่างยา romosozumab เปรียบเทียบกับกลุ่มอื่น พบว่าที่ 12 เดือนกลุ่ม romosozumab (ในทุกขนาดยา และความถี่การฉีดยา) เพิ่มมวลกระดูก lumbar spine, total hip, และ femoral neck อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบ

กับยาหลอก โดย romosozumab 210 มก. ฉีดเดือนละครั้งเพิ่มมวลกระดูกได้สูงที่สุดหลังได้รับยา 12 เดือน (ร้อยละ 11.3 ที่ lumbar spine, ร้อยละ 4.1 ที่ total hip และร้อยละ 3.7 ที่ femoral neck) romosozumab 210 มก. ฉีดเดือนละครั้งเพิ่มมวลกระดูกได้มากกว่ากลุ่มยา teriparatide และ alendronate<sup>(31)</sup> romosozumab เพิ่ม bone formation markers (P1NP) ในระดับสูงสุดที่ 1 เดือนหลังเริ่มยา หลังจากนั้นลดระดับลงสู่ระดับเท่ากับหรือต่ำกว่าค่าตั้งต้น ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ และยาลด bone resorption marker (CTX) ได้มากที่สุดตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังเริ่มยาและลดลงต่ำกว่าค่าตั้งต้นตลอด 12 เดือน<sup>(31)</sup>

โดยสรุป romosozumab เพิ่มการสร้างกระดูกได้ตั้งแต่ระยะแรก ๆ ของการเริ่มยาและยับยั้งการทำลายกระดูกไปตลอดระยะเวลาการใช้ยา จึงทำให้ยาสามารถเพิ่มมวลกระดูกได้ดีมาก การศึกษา sub-study ของการศึกษาข้างต้น พบว่า romosozumab เพิ่มกระดูกทั้งที่บริเวณ trabecular และ cortical ที่ตำแหน่ง lumbar spine และ hip เมื่อประเมินด้วย QCT<sup>(32)</sup> และเพิ่ม bone strength เมื่อประเมินด้วย FEA ทั้งที่ตำแหน่งกระดูก cortical และ trabecular bone ที่ตำแหน่ง lumbar spine และ hip<sup>(33)</sup>

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 The Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis (FRAME)<sup>(34)</sup> เป็น multicenter, international,

randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study โดยการให้ยา romosozumab 210 มก. ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังเดือนละครั้ง เป็นระยะเวลา 1 ปี แล้วให้ยา denosumab ต่อเป็นระยะเวลา 1 ปี (ขนาด 60 มก. ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังทุก 6 เดือน) เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอกเป็นระยะเวลา 1 ปี แล้ว ตามด้วย denosumab ต่อเป็นระยะเวลา 1 ปี (ขนาด 60 มก. ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังทุก 6 เดือน) ในหญิงวัยหมดประจำเดือน 7,180 ราย อายุ 55-90 ปี ค่ามวลกระดูก total hip หรือ femoral neck T-score ระหว่าง -2.5 ถึง -3.5 ตัวชี้วัดหลัก คืออุบัติการณ์การเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ที่ 12 เดือน และ 24 เดือน พบว่า romosozumab ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ ร้อยละ 73 เมื่อเทียบกับยาหลอกที่ 12 เดือนแรก ออุบัติการณ์ร้อยละ 0.5 ในกลุ่ม romosozumab เทียบกับ ร้อยละ 1.8 ในกลุ่มยาหลอก (risk ratio 0.27, 95%CI 0.16-0.47; P<0.001) และลดความเสี่ยงต่อการเกิด clinical fracture (composite of non-vertebral fracture and symptomatic vertebral fracture) ร้อยละ 36 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่สำหรับอุบัติการณ์ non-vertebral fracture นั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ 24 เดือน ออุบัติการณ์รวมการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ในกลุ่ม romosozumab ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกช่วงปีแรก ร้อยละ 0.6 เทียบกับ ร้อยละ

2.5 (risk ratio 0.25, 95% CI 0.16-0.40;  $P < 0.001$ ) และไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลด non-vertebral fracture และ clinical fracture

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ของยา romosozumab อีกการศึกษาชื่อ the Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk (ARCH) ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงซึ่งเคยมีกระดูกหักมาก่อน<sup>(35)</sup> เป็น multicenter, international, randomized, double-blind trial โดยให้ยา romosozumab 210 มก. ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังเดือนละครั้ง หรือ รับประทาน alendronate 70 มก. สัปดาห์ละครั้ง เป็นระยะเวลา 12 เดือน หลังจากนั้นจะเป็น open-label รับประทาน alendronate 70 มก. สัปดาห์ละครั้ง ต่อจนสิ้นสุดการศึกษา กลุ่มประชากรเป็นหญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 55-90 ปี BMD T score  $\leq -2.5$  ที่ total hip หรือ femoral neck และมีกระดูกสันหลังหักแบบปานกลางถึงรุนแรง  $\geq 1$  ตำแหน่ง หรือกระดูกสันหลังหัก ความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง  $\geq 2$  ตำแหน่ง หรือ BMD T score  $\leq -2$  ที่ตำแหน่ง total hip หรือ femoral neck และมีกระดูกสันหลังหักแบบปานกลางถึงรุนแรง  $\geq 2$  ตำแหน่ง หรือมีประวัติกระดูกต้นขาหักในช่วง 3-24 เดือนก่อน ตัวชี้วัดหลัก คือ อุบัติการณ์รวมการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ ที่ 24 สัปดาห์ และอุบัติการณ์รวม clinical fracture (non-

vertebral และ symptomatic vertebral fracture) ประชากรทั้งสิ้น 4093 ราย กลุ่มที่ได้ยา romosozumab ต่อด้วย alendronate ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกสันหลังหักใหม่ ร้อยละ 48 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้เฉพาะ alendronate (กระดูกหักร้อยละ 6.2 เปรียบเทียบกับร้อยละ 11.9, RR 0.52, 95%CI 0.40-0.66;  $P < 0.001$ ) และกลุ่ม romosozumab ต่อด้วย alendronate ลดความเสี่ยงต่อการเกิด clinical fracture ร้อยละ 27 (กระดูกหักร้อยละ 9.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 13.0, HR 0.73, 95% CI 0.61- 0.88;  $P < 0.001$ ) และลดความเสี่ยงต่อการเกิด non-vertebral fracture มากกว่ากลุ่มที่ได้ alendronate อย่างเดียวร้อยละ 19 (กระดูกหักร้อยละ 8.7 เปรียบเทียบกับร้อยละ 10.6, HR 0.81, 95% CI 0.66- 0.99;  $P = 0.04$ ) โดยสรุปในกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงต่อการเกิดกระดูกหัก การให้ romosozumab ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้ดีกว่าการให้ alendronate อย่างเดียว

ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่พบจาก ARCH study พอกันทั้งสองกลุ่ม แต่พบผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดชนิดรุนแรง (ในช่วง double-blind) มากกว่าในกลุ่ม romosozumab พบ 50 ราย (ร้อยละ 2.5) เทียบกับกลุ่ม alendronate 38 ราย (ร้อยละ 1.9) (OR 1.31, 95% CI 0.85 - 2.00) ภาวะหัวใจขาดเลือดกลุ่ม romosozumab พบ 16 ราย (ร้อยละ 0.8) เทียบกับกลุ่ม alendronate 6 ราย

(ร้อยละ 0.3) (OR 2.65, 95% CI 1.03 - 6.77) และโรคหลอดเลือดสมอง 16 ราย (ร้อยละ 0.8) เทียบกับกลุ่ม alendronate 7 ราย (ร้อยละ 0.3) (OR 2.27, 95% CI 0.93- 5.22) ในช่วง open-label พบ osteonecrosis of the jaw กลุ่มละ 1 ราย และ atypical femoral fracture 6 ราย (2 ราย คิดเป็นร้อยละ < 0.1 ใน romosozumab-to-alendronate และ 4 รายคิดเป็นร้อยละ 0.2 ในกลุ่ม alendronate-to-alendronate) ตรวจพบ anti-romosozumab antibodies และ neutralizing antibodies แต่ไม่พบว่ามีผลต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัย

ปัจจุบันยา Romosozumab ยังไม่ได้รับรองการใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากยังต้องการข้อมูลด้านความปลอดภัยเพิ่มเติมในแง่ผลข้างเคียงโรคหัวใจและหลอดเลือด

#### Cathepsin K inhibitors

Cathepsin K (CatK) เป็น proteolytic enzyme หลักในกระดูก สร้างจาก osteoclast เอนไซม์จะ hydrolyze type I collagen และ bone matrix protein ยาซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง CatK จะยับยั้งความสามารถในการ resorb bone ทำให้อัตราการ resorption bone ลดลง โดยที่จำนวนและหน้าที่การทำงานของ osteoclast ยังคงเดิม<sup>(36)</sup> แรกเริ่มยาในกลุ่มนี้ถูกพัฒนามาหลายชนิด แต่บริษัทยาไม่พัฒนายาต่ออีก เช่น

balicatib (phase 2; discontinued ในปี ค.ศ. 2006, เนื่องจากเกิดผื่นผิวหนัง morphea-like skin), ONO-5334, relacatib และล่าสุดยา odanacatib ในปี ค.ศ. 2016 บริษัท Merck หยุดพัฒนายา odanacatib ต่อเนื่องจากข้อมูลในการศึกษาทางคลินิกระยะ 3 พบว่ายาเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

#### แนวคิดใหม่ในการรักษาโรคกระดูกพรุน<sup>(37,38)</sup>

##### Goal-directed treatment for osteoporosis หรือ Treat-to-target

แนวคิดการรักษาโรคกระดูกพรุนแบบมีเป้าหมายจากกลุ่มผู้เชี่ยวชาญของ The American Society For Bone and Mineral Research (ASBMR) และ the United States National Osteoporosis Foundation (NOF) การรักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน มักเริ่มต้นด้วยยากกลุ่ม bisphosphonate ชนิดรับประทานก่อนในผู้ป่วยทุกราย แล้วตรวจติดตามมวลกระดูกซ้ำ หลังการรักษา 1-2 ปี เพื่อประเมินผลการรักษา หากมวลกระดูกคงที่หรือดีขึ้น ถือว่าตอบสนองต่อการรักษา และรับการรักษาเดิมต่อไปอีก 3 หรือ 5 ปี แล้วประเมินซ้ำเพื่อพิจารณา bisphosphonate holiday ซึ่งการรักษาแบบนี้ อาจไม่เหมาะกับผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักต่างกัน

แนวคิดการรักษาโรคกระดูกพรุนแบบมีเป้าหมาย ดังนี้ (1) กำหนดเป้าหมายการ

รักษาในผู้ป่วยแต่ละรายตามความเหมาะสม โดยอาจพิจารณาจากข้อบ่งชี้เมื่อเริ่มต้นการรักษา (2) เลือกยารักษาที่เหมาะสม เพื่อให้ได้ผลการรักษาตามเป้าหมายที่กำหนดไว้ (3) ประเมินการรักษาเป็นระยะเพื่อตัดสินใจว่าจะหยุดยา รักษาต่อเนื่อง หรือ เปลี่ยนยา บนพื้นฐานแนวคิดเพื่อให้บรรลุเป้าหมายที่กำหนดไว้ โดยทั่วไปเป้าหมายการรักษาโรคกระดูกพรุน คือ การปราศจากการเกิดกระดูกหัก หรือ ลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักให้อยู่ในระดับต่ำ เป้าหมายการรักษาอาจแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น การกำหนด target BMD หรือ ค่าความเสี่ยงการเกิดกระดูกหัก แล้วนำมาเป็นแนวทางในการเลือกยารักษา เช่น เมื่อเริ่มต้นรักษาด้วยเหตุผล BMD T score  $\leq$  -2.5 เป้าหมายการรักษา คือ ค่า BMD T score  $>$  -2.5 หรือ เมื่อเริ่มต้นรักษาด้วยความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูง เป้าหมายการรักษา คือ การลดระดับความเสี่ยงลงสู่ระดับต่ำ เป็นต้น

อย่างไรก็ตามแนวคิดการรักษาแบบมีเป้าหมายยังมีข้อจำกัดในทางปฏิบัติหลายประการ เช่น ยาที่มีประสิทธิภาพสูงมากที่สามารถเพิ่มมวลกระดูกได้ตามเป้าหมาย การเข้าถึงยาประสิทธิภาพสูง ราคาสูง วิธีการประเมินผลหลังการรักษาที่เหมาะสมกับเป้าหมายที่กำหนด เป็นต้น อาจจะต้องรอข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ การพัฒนายา และวิธีการตรวจติดตามเพื่อสนับสนุนการนำมาใช้จริงในเวชปฏิบัติ

การรักษาโรคกระดูกพรุนถูกพัฒนาให้ดีขึ้นในทุกด้าน ควบคู่ไปกับค้นพบองค์ความรู้ใหม่ ความเข้าใจในกระบวนการทางพยาธิสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับ bone remodeling และ bone fragility นำไปสู่การพัฒนาเครื่องมือและการตรวจประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกพรุนและกระดูกหักได้ดีขึ้น ยาชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์เพิ่มการสร้างมวลกระดูกและยับยั้งการสลายกระดูกไปพร้อมกัน เพิ่มมวลกระดูกได้ดีมาก ลดโอกาสกระดูกหักได้ดีกว่ายากลุ่มเดิม ถือเป็นความหวังในการรักษาโรคกระดูกพรุน เพื่อลดโอกาสในการเกิดกระดูกหัก และบรรลุเป้าหมายการรักษาตามที่กำหนดไว้ พร้อมกับการติดตามผลข้างเคียงของยาชนิดใหม่ในระยะยาวขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Hans D, Stenova E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. Current osteoporosis reports. 2017;15:521-31.
2. Bouxsein ML. Bone quality: where do we go from here? Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2003;14 Suppl 5:S118-27.
3. Martineau P, Silva BC, Leslie WD. Utility of trabecular bone score in the evaluation of osteoporosis. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2017;24:402-10.
4. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon

- the DXA image. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2014;29:518-30.
5. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2011;26:2762-9.
  6. McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2016;31:940-8.
  7. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry.* 2015;18:309-30.
  8. Binkley N, Leslie WD. Clinical Application of Spine Trabecular Bone Score (TBS). *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* 2016;14:14-25.
  9. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2013;98:602-9.
  10. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Gaudio A, Privitera F, Cairoli E, Ulivieri FM, et al. The utility of lumbar spine trabecular bone score and femoral neck bone mineral density for identifying asymptomatic vertebral fractures in well-compensated type 2 diabetic patients. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2016;27:49-56.
  11. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry.* 2015;18(3):274-86.
  12. Campbell GM, Gluer CC. Skeletal assessment with finite element analysis: relevance, pitfalls and interpretation. *Current opinion in rheumatology.* 2017;29:402-9.
  13. Engelke K, van Rietbergen B, Zysset P. FEA to Measure Bone Strength: A Review. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* 2016;14:26-37.
  14. Zysset P, Qin L, Lang T, Khosla S, Leslie WD, Shepherd JA, et al. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography-Based Finite Element Analysis of the Hip and Spine in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part II. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry.* 2015;18:359-92.
  15. Kopperdahl DL, Aspelund T, Hoffmann PF, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, Harris TB, et al. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2014;29:570-80.
  16. Manhard MK, Nyman JS, Does MD. Advances in imaging approaches to fracture risk evaluation. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine.* 2017;181:1-14.
  17. Mandl P, Kainberger F, Friberg Hitz M. Imaging in osteoporosis in rheumatic diseases. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2016;30:751-65.
  18. Hans D, Baim S. Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis and Assessment of Fracture Risk. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry.* 2017;20:322-33.

19. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2009;361:756-65.
20. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5:513-23.
21. Juppner H, Abou-Samra AB, Freeman M, Kong XF, Schipani E, Richards J, et al. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science (New York, NY)*. 1991;254:1024-6.
22. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H, Gardella TJ. Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. *Endocrinology*. 2016;157:141-9.
23. Leder BZ, O'Dea LS, Zanchetta JR, Kumar P, Banks K, McKay K, et al. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100:697-706.
24. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316:722-33.
25. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Developmental cell*. 2009;17:9-26.
26. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis*. 2008;4:68-75.
27. Canalis E. Wnt signalling in osteoporosis: mechanisms and novel therapeutic approaches. *Nature reviews Endocrinology*. 2013;9:575-83.
28. Lim SY, Bolster MB. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:1221-31.
29. Sapir-Koren R, Livshits G. Osteocyte control of bone remodeling: is sclerostin a key molecular coordinator of the balanced bone resorption-formation cycles? *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25:2685-700.
30. Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N, Hamersma H, Papapoulos SE, Lowik CW, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2005;19:1842-4.
31. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *The New England journal of medicine*. 2014;370:412-20.
32. Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, Mautalen C, Brown JP, Recknor C, et al. Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32:181-7.
33. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, Genant HK, Engelke K, Oliveri B, et al. Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32:1956-62.
34. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2016;375:1532-43.

35. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *The New England journal of medicine*. 2017;377(15):1417-27.
  36. McClung MR. Emerging Therapies for Osteoporosis. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2015;30(4):429-35.
  37. Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, et al. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32(1):3-10.
  38. Michael Lewiecki E. Osteoporosis: Treat-to-Target. *Current osteoporosis reports*. 2017; 15(2):103-9.
-



## Axial Spondyloarthritis

### ปริณิชา เชี่ยวชาญวิศวกิจ\*

\*พ.บ. รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ (spondyloarthropathy หรือ spondyloarthritis) เป็นโรครูมาติกที่มีการอักเสบเรื้อรัง มีอาการทางระบบข้อและกระดูกได้หลากหลาย ได้แก่ อาการปวดหลังแบบอักเสบ (inflammatory back pain) ข้ออักเสบ การอักเสบบริเวณจุดเกาะของเอ็นกับกระดูก (enthesitis) และนิ้วบวมทั้งนิ้วเหมือนไส้กรอก (dactylitis) การตอบสนองต่อการรักษาสำหรับแต่ละอาการของ ระบบข้อและกระดูกแตกต่างกัน แม้ว่าความรู้ในปัจจุบันสำหรับโรคในกลุ่มนี้จะเพิ่มมากขึ้นมาก แต่ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดและการดำเนินโรคของแต่ละอาการที่ชัดเจน รวมทั้งการวินิจฉัยโรคและรักษาอาจล่าช้า ดังนั้น the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) ซึ่งเป็นกลุ่มผู้เชี่ยวชาญโรคกลุ่มนี้ ได้แบ่งกลุ่มโรคนี้เป็น 2 กลุ่ม คือโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดที่มีการอักเสบข้อแกนของร่างกายเด่น (axial spondyloarthritis) และโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดที่มีการอักเสบของรยางค์เด่น (peripheral spondyloarthritis) ซึ่งประกอบด้วยอาการ ข้ออักเสบ การอักเสบบริเวณจุด

เกาะของเอ็นกับกระดูก และนิ้ววมทั้งนิ้ว เหมือนไส้กรอก การแบ่งกลุ่มนี้เพื่อช่วยในการ วินิจฉัยและการดูแลรักษาตั้งแต่ระยะแรกของ โรค และเพื่อประโยชน์ในการเพิ่มองค์ความรู้ เกี่ยวกับโรคและพัฒนาการรักษาให้ดีขึ้นตาม อาการและอาการแสดงตั้งแต่ระยะแรก ในบทนี้ จะกล่าวถึงหลักในการวินิจฉัยโรคลุ่มโรคข้อ และกระดูกสันหลังอักเสบชนิดที่มีการอักเสบ ข้อแกนของร่างกายเด่น โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับการ สืบค้นเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยและหลักใน การรักษา สำหรับอาการและการตรวจร่างกาย โปรดอ่านเพิ่มเติมที่ diagnostic and treatment dilemmas in spondyloarthritis<sup>(1)</sup>

## แนวทางการวินิจฉัย

โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดที่มีการ อักเสบข้อแกนของร่างกายเด่น (axial spondyloarthritis) ประกอบด้วยข้อและ กระดูกสันหลังอักเสบและข้อกระดูกเชิงกราน อักเสบ (sacroiliitis) เกณฑ์การวินิจฉัย อาศัย เกณฑ์ช่วยวินิจฉัยโรค ของ the Assessment of SpondyloArthritis international Society criteria for classification of axial spondyloarthritis<sup>(2)</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยผู้ที่ใช้เกณฑ์นี้ ต้องเป็นผู้ที่เริ่มมีอาการปวด หลังขณะอายุน้อยกว่า 45 ปีและปวดหลังนาน ตั้งแต่ 3 เดือน แนวทางการวินิจฉัย axial spondyloarthritis แบ่งเป็น 2 แนวทางดังนี้

**ตารางที่ 1** เกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดที่มีการอักเสบข้อแกนของ ร่างกายเด่น โดย Assessment of SpondyloArthritis international Society เกณฑ์นี้ใช้สำหรับ ผู้ที่เริ่มมีอาการปวดหลังอายุน้อยกว่า 45 ปีและปวดหลังนานตั้งแต่ 3 เดือน (ดัดแปลงจาก Rudwaleit)<sup>(2)</sup>

วินิจฉัยเมื่อเข้าเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

- ข้อกระดูกสันหลังอักเสบจากรังสีวินิจฉัย\* ร่วมกับ ลักษณะที่เข้าได้กับโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ\*\* อย่างน้อย 1 ข้อ
- ผลบวก HLA-B27 ร่วมกับ ลักษณะที่เข้าได้กับโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ\*\*อย่างน้อย 2 ข้อ

\* ข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบจากรังสีวินิจฉัย อย่างน้อยหนึ่งข้อดังนี้

1. การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของข้อกระดูกเชิงกรานพบการอักเสบระยะเฉียบพลัน (โปรดอ่านในบทความ MRI of sacroiliac joint)<sup>(5)</sup>
2. ภาพถ่ายทางรังสีพบข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบตามเกณฑ์ New York 1984 (ตารางที่ 2)

\*\*ลักษณะที่เข้าได้กับโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ ดังนี้

- อาการปวดหลังแบบอักเสบ (ตามเกณฑ์ ASAS)<sup>(19)</sup>
- ข้ออักเสบ<sup>#</sup>
- Uveitis<sup>#</sup>
- Dactylitis<sup>#</sup>
- ผิวหนังสะเก็ดเงิน<sup>#</sup>
- Crohn's disease/ ulcerative colitis<sup>#</sup>
- การอักเสบบริเวณจุดเกาะเอ็นร้อยหวายหรือพังผืดใต้ฝ่าเท้า (plantar fascia) อักเสบ<sup>#</sup>
- ตอบสนองดีต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
- ประวัติครอบครัวเป็นโรค โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ<sup>#</sup>
- ผลบวก HLA-B27<sup>#</sup>
- ระดับ C-reactive protein สูงกว่าค่าปกติ

<sup>#</sup> อติหรือปัจจุบัน

1. อาศัยการวินิจฉัยทางภาพถ่ายทางรังสี เรียกว่า imaging arm โดยอาศัยการตรวจพบอย่างใดอย่างหนึ่งร่วมกับลักษณะทางคลินิกของข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ (spondyloarthritis feature)

1.1 โดยใช้ภาพถ่ายทางรังสี (plain radiography) พบข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบ (ตารางที่ 2) ที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด (Ankylosing spondylitis) ตามเกณฑ์ New York 1984<sup>(3)</sup> คือพบข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบ ระดับ 2 ทั้งสองข้างหรือระดับที่ 3 หรือ 4 อย่างน้อยหนึ่งข้าง เมื่อเข้าเกณฑ์นี้เรียกว่า radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) ถ้าพิจารณาจากการวินิจฉัยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด ตามเกณฑ์ New York 1984<sup>(4)</sup> (ตารางที่ 3) หากผู้ป่วยมีอาการปวดหลังแบบอักเสบร่วมด้วยแล้ว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเข้าเกณฑ์เป็นโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึดเช่นกัน

1.2 โดยใช้ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็ก

ไฟฟ้า (Magnetic Resonance Imaging, MRI) พบว่ามีการอักเสบของข้อกระดูกเชิงกราน ตามเกณฑ์ the ASAS MRI working group<sup>(5)</sup> (ตารางที่ 4) จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น axial spondyloarthritis และถ้าตรวจภาพถ่ายทางรังสีพบว่าข้อกระดูกเชิงกรานไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด ตามเกณฑ์ New York 1984<sup>(4)</sup> จะวินิจฉัยว่า non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) แต่ถ้าข้อกระดูกเชิงกรานเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด ตามเกณฑ์ New York 1984<sup>(4)</sup> จะวินิจฉัยว่า r-axSpA

ดังนั้น imaging arm อาจแบ่งกลุ่ม axial spondyloarthritis ออกได้เป็น nr-axSpA และ r-axSpA

2. อาศัยการตรวจพบ ผลบวก HLA-B27 เรียกว่า clinical arm ถ้าพบร่วมกับมีลักษณะทางคลินิกของข้อและกระดูกสันหลังอักเสบอื่นอีกอย่างน้อย 2 ข้อ จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น axial spondyloarthritis

**ตารางที่ 2** ระดับความรุนแรงของข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบจากภาพถ่ายทางรังสี (ดัดแปลงจาก Sieper J)<sup>(3)</sup>

ระดับความรุนแรง	ลักษณะของภาพถ่ายทางรังสีของข้อกระดูกเชิงกราน
0	Normal
1	Suspicious changes
2	Small localized areas with erosions or sclerosis, without alteration in the joint width
3	Moderate or advanced sacroiliitis with one or more of erosions; evidence of sclerosis; widening, narrowing or partial ankylosis
4	Complete ankylosis

### ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัย Ankylosing spondylitis ตามเกณฑ์ modified New York ปี 1984 (ดัดแปลงจาก van der Linden)<sup>(4)</sup>

<p>วินิจฉัยโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบตติยเมื่อมีภาพถ่ายทางรังสีพบความผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งดังนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ความรุนแรงระดับ 2 ทั้งสองข้าง (ตารางที่ 2)</li> <li>2. ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 3 อย่างน้อยหนึ่งข้าง (ตารางที่ 2)</li> </ol>
<p>ร่วมกับ มีอาการและอาการแสดงที่ผิดปกติของข้อใดข้อหนึ่งดังนี้</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low back pain of at least 3 months' duration improved by exercise and not relieved by rest</li> <li>• Limitation of lumbar spine in sagittal and frontal planes</li> <li>• Chest expansion decreased relative to normal values for age and sex</li> </ul>

### ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัยข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบของโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดที่มีการอักเสบข้อแกนของร่างกายเด่น จากการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า โดย the ASAS MRI working group<sup>(5)</sup>

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ตรวจพบไขกระดูกอักเสบ (bone marrow oedema) จากการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้านัดที่มีความไวต่อการตรวจพบสารน้ำ ได้แก่ T2-weighted sequence with fat suppression (T2FS) หรือ the short tau inversion recovery (STIR) sequence หรือ bone marrow enhancement on a T1-weighted sequence ได้แก่ T1-weighted sequence, fat suppression with post gadolinium (T1FS post-Gd)</li> <li>2. ตรวจพบไขกระดูกอักเสบได้ชัดเจน จากการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า คือ เห็นขาวขึ้น (increased signal) ณ ตำแหน่ง subchondral bone</li> <li>3. ปริมาณของไขกระดูกอักเสบสนับสนุนการวินิจฉัยโรค (highly suggestive of spondyloarthritis) ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้ <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1 ตรวจพบไขกระดูกอักเสบตั้งข้อ 2 จำนวนหนึ่งตำแหน่งติดต่อกันอย่างน้อยติดต่อกัน 2 สไลซ์ (slice)</li> <li>3.2 ตรวจพบไขกระดูกอักเสบตั้งข้อ 2 มากกว่าหนึ่งตำแหน่งในสไลซ์เดียวกัน</li> </ol> </li> </ol>
---

หมายเหตุ:

- ถ้าไม่พบข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบแต่พบความผิดปกติ\*ดังต่อไปนี้จะไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบ
  1. พบการอักเสบ ณ ตำแหน่งอื่นได้แก่ เยื่อข้ออักเสบ, การอักเสบบริเวณจุดเกาะของเอ็นกับกระดูก, capsulitis
  2. Structural lesion ได้แก่ fat metaplasia, ข้อกร่อนหรือข้อเสื่อม
- ปกติแล้วการอักเสบจะพบมากกว่าหนึ่งสไลซ์ ดังนั้นการพบเพียงสไลซ์เดียวหรือพบความผิดปกติขนาดเล็กต้องระมัดระวังว่า increased signal อาจไม่ใช่การอักเสบที่เกิดจากโรค กรณีที่พบปริมาณการอักเสบที่ไม่เข้ากับ highly suggestive of spondyloarthritis การพบการอักเสบ ณ ตำแหน่งอื่นหรือ structural lesion\* ดังกล่าวข้างต้น อาจช่วยในการตัดสินใจว่าเป็น axial spondyloarthritis

## แนวทางการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย

### รังสีวินิจฉัย

ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกของข้อ และกระดูกสันหลังอักเสบที่สงสัยว่าจะมีการอักเสบของข้อแกนเด่น ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย axial spondyloarthritis โดย European League Against Rheumatism (EULAR) แนะนำแนวทางการตรวจภาพรังสีเพื่อการวินิจฉัย axial Spondyloarthritis<sup>(6)</sup> ดังนี้

1. ตรวจ plain radiography ของข้อกระดูกเชิงกรานเป็นอันดับแรก

2. หากการตรวจภาพถ่ายทางรังสีของข้อกระดูกเชิงกรานไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด และยังมีลักษณะทางคลินิกที่สงสัยว่าเป็นโรค axial spondyloarthritis ให้ส่งตรวจ MRI of sacroiliac joint แต่ไม่แนะนำให้ตรวจ Spinal MRI เนื่องจากช่วยเพิ่มการวินิจฉัยเพียงประมาณร้อยละ 15-20 แต่อาจพบความผิดปกติอื่นนำไปสู่การวินิจฉัยผิดพลาดได้ การประเมินความผิดปกติเพื่อช่วยวินิจฉัยมีหลักการดังนี้ (โปรดศึกษาตารางที่ 4 ประกอบ)<sup>(5)</sup>

2.1 การประเมินการอักเสบ MRI ที่ต้องการคือ short tau inversion recovery sequence (STIR) หรือ T1-weighted sequence with fat suppression with gadolinium injection ทำ semi-coronal plane จะช่วยประเมินการอักเสบได้ดี พบว่าถ้า

มีการอักเสบจะเป็น hyperintense signal ขณะที่ไขมันจะเป็น hypointense signal

2.2 การประเมินการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้าง (structural change) ได้แก่ fat metaplasia, ข้อกร่อน (erosion), หรือข้อเชื่อม (ankylosis) MRI ที่ต้องการคือ T1-weighted sequence พบว่าถ้ามีการอักเสบจะเป็น hypointense signal ขณะที่ไขมันจะเป็น hyperintense signal

### 2.3 ข้อแนะนำการประเมิน

1) การประเมิน MRI ต้องประกอบด้วยข้อมูลทางคลินิก

2) ควรอ่าน MRI scan ที่บอกถึงการอักเสบ (STIR หรือ T1-weighted sequence with fat suppression with gadolinium injection) และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง (T1W) ไปพร้อมกัน

3) รมัตระวังการแปลผลว่ามี การอักเสบหากพบ hyperintense signal เพียงเล็กน้อย

4) ถ้าไม่มั่นใจว่าการอักเสบนั้น เป็น highly suggestive of spondyloarthritis (ตารางที่ 4) หรือไม่ ให้ประกอบกับการพบการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างโดยเฉพาะข้อกร่อน และหรือ การอักเสบของตำแหน่งอื่นเช่น เยื่อข้ออักเสบ (synovitis) เพื่อช่วยในการตัดสินใจ

ตัวอย่างและวิธีการประเมินศึกษาเพิ่มเติมได้ที่

<https://www.carearthritis.com/>

### ตรวจ HLA-B27

HLA-B27 สัมพันธ์กับโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ และมีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกสันหลังอักเสบติดยึดมากที่สุด โดยพบความชุกร้อยละ 90 HLA-B27 ในผู้ป่วย axial spondyloarthritis พบประมาณร้อยละ 60<sup>(7)</sup> ซึ่งต่ำกว่าผู้ป่วยโรคกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด ในประเทศไทยมีรายงานความชุกของ HLA-B27 ในประชากรประมาณร้อยละ 4 และผู้ป่วยโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึดในประเทศไทยมีผลบวก HLA-B27 ร้อยละ 91<sup>(8)</sup> การตรวจ HLA-B27 ในประชากรทั่วไปจะไม่มีประโยชน์ เนื่องจากความชุกของโรคข้อและข้อกระดูกสันหลังอักเสบ ในประชากรทั่วไปน้อย การตรวจ HLA-B27 จะได้ประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยโรคเมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดหลังแบบอักเสบและมีลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับ axial spondyloarthritis มีความไวร้อยละ 83-96 ความจำเพาะร้อยละ 90-96<sup>(9)</sup> (ตารางที่ 5)

### C-reactive protein (CRP)

มีระดับที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีการอักเสบ บางราย การศึกษาหนึ่งพบมีระดับสูงขึ้นร้อยละ 44 ใน imaging arm และ ร้อยละ 18 ใน clinical arm<sup>(10)</sup> ผู้ที่มีอาการปวดหลังเรื้อรัง และมีระดับ CRP สูงมีโอกาสเป็น axial spondyloarthritis 2.5 เท่า<sup>(9)</sup> ดังนั้นควรตรวจในกรณีที่มีอาการปวดหลังแบบอักเสบ และมีลักษณะทางคลินิกของข้อและกระดูกสันหลังอักเสบอื่นร่วมด้วย อย่างไรก็ตามต้องแยกเหตุอื่นที่ทำให้ CRP มีระดับสูงขึ้นออก

### Clinical arm และ imaging arm

เกณฑ์การวินิจฉัยนี้พัฒนามาจากกลุ่มประชากรในการศึกษาที่มีความชุกของโรค axial spondyloarthritis ร้อยละ 60 พบว่าเกณฑ์นี้มีความไวโดยรวมร้อยละ 83 ความจำเพาะร้อยละ 84 แต่ถ้าพิจารณาเฉพาะ imaging arm พบความไวร้อยละ 66 ความจำเพาะร้อยละ 97 ขณะที่เมื่อใช้ clinical arm มีความไวร้อยละ 81 ความจำเพาะร้อยละ 85<sup>(2)</sup> ดังนั้นควรใช้ imaging arm พิจารณาก่อน เนื่องจากมีความจำเพาะมากกว่า แต่อาจไม่ครอบคลุมกลุ่มที่เป็นระยะแรกของโรคที่ข้อกระดูกเชิงกรานยังไม่เปลี่ยนแปลง ดังนั้นเมื่อไม่เข้าเกณฑ์ ให้พิจารณาโดยใช้ clinical arm ต่อไป อย่างไรก็ตามควรพิจารณาแยกโรคอื่นออกก่อนเสมอ ในการใช้เกณฑ์นี้ในประชากรอื่น ซึ่งอาจมีความชุกของโรค axial spondyloarthritis ต่ำกว่า ประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคอาจแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามความรุนแรงของโรคด้านการอักเสบจากการวินิจฉัยโดยใช้ imaging arm และ clinical arm ไม่แตกต่างกัน<sup>(11)</sup> แต่ผู้ป่วยที่วินิจฉัยโดยใช้ imaging arm มีสัดส่วนที่เป็นเพศชายมากกว่าอายุน้อยกว่า ระยะเวลาที่เป็นโรคนานกว่า และมีระดับ CRP สูงกว่า

แนวทางส่งตรวจเพิ่มเติมสำหรับการวินิจฉัย axial spondyloarthritis ในประเทศไทย ควรพิจารณาจากลักษณะทางคลินิกที่ต้องแยกโรคอื่นออกก่อน ความพร้อมในการตรวจเพิ่มเติมทั้งอุปกรณ์ ราคาและความชำนาญใน

การแปลผลการตรวจ การตรวจเพิ่มเติมตามลำดับดังต่อไปนี้ น่าจะเหมาะสมสำหรับผู้ที่มีอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับ axial spondyloarthritis คือ plain radiography เป็นอันดับแรก เมื่อยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยให้ส่งตรวจ HLA-B27 และพิจารณาส่งตรวจ MRI ข้อกระดูกเชิงกรานเป็นอันดับสุดท้าย

เนื่องจาก MRI มีราคาแพง ระยะเวลาการรอคิวตรวจนานและมีการแปลผลที่ต้องอาศัยความชำนาญ แต่มีข้อดีคือเห็นความผิดปกติได้ทั้งการอักเสบและการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้าง ตั้งแต่ระยะแรก สามารถฝึกฝนการแปลผลได้ และอาจจะมีความแม่นยำเที่ยงตรงดีกว่า plain radiography

**ตารางที่ 5** ความไวและความจำเพาะของลักษณะของโรค axial spondyloarthritis (ดัดแปลงจาก Rudwaleit M.)<sup>(9)</sup>

ลักษณะทางคลินิก	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	Positive likelihood ratio
อาการปวดหลังแบบอักเสบ	71-75	75-80	3.1
ปวดสั้นเท้าจากกระดูกที่ยึดเกาะเอ็นอักเสบ	16-37	89-94	3.4
ข้อรยางค์อักเสบ	40-62	90-98	4.0
นิ้ววมทั้งนิ้วเหมือนไส้กรอก	12-24	96-98	4.5
ม่านตาอักเสบ	10-22	97-99	7.3
ผื่นสะเก็ดเงิน	10-20	95-97	4.0
ตอบสนองดีต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	61-77	80-85	5.1
ประวัติครอบครัวโรคข้อและข้อกระดูกสันหลังอักเสบ	7-36	93-99	6.4
Elevated acute phase reactants	38-69	67-80	2.5
Positive HLA-B27	83-96	90-96	9.0
พบการอักเสบของข้อกระดูกเชิงกรานจาก MRI (STIR)	90	90	9.0

## Non-radiographic axial spondyloarthritis และ Radiographic axial spondyloarthritis

เชื่อว่าผู้ป่วย nr-axSpA ส่วนใหญ่จะมีการดำเนินโรคเป็นโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าต้องใช้เวลานานเท่าใดและจะมีสัดส่วนเท่าใด การศึกษาหนึ่งติดตามผู้ป่วย nr-axSpA พบว่าการดำเนินโรคไปเป็นโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด ร้อยละ 8-12 เมื่อติดตามเป็นเวลา 2 ปี<sup>(12)</sup> พบร้อยละ 20-25 เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 2-8 ปี<sup>(13)</sup> พบร้อยละ 26-28 เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 10 ปีหรือนานกว่านั้น<sup>(14)</sup> จากการศึกษาในประเทศฝรั่งเศสติดตามผู้ป่วย nr-axSpA เป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่าร้อยละ 5 เท่านั้นที่มีการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วย axial spondyloarthritis ที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโดย imaging arm มีโอกาสดำเนินโรคเป็นโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด 3.5 เท่า<sup>(14)</sup> ดังนั้น nr-axSpA และ r-axSpA อาจมีลักษณะของโรคที่แตกต่างกัน จากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรม<sup>(15)</sup> พบว่า

- ลักษณะของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น nr-axSpA มีสัดส่วนของเพศหญิงมากกว่า และระยะของการมีอาการสั้นกว่า r-axSpA ขณะที่ สัดส่วนของผลบวก HLA-B27 ใกล้เคียงกัน
- ความรุนแรงของโรคประเมินโดย BASDAI ใกล้เคียงกัน

- ความสามารถในการเคลื่อนไหวของข้อแกนของร่างกาย และความสามารถในการทำงานพบว่า ผู้ป่วยโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด มีความบกพร่องมากกว่า

- การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาชีววัตถุต้านรูมาติกที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (biological disease modifying anti-rheumatic drugs) ได้ผลใกล้เคียงกัน แต่จำนวนการศึกษาน้อย

## ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดำเนินโรค

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการดำเนินโรคจาก nr-axSpA เป็น r-axSpA ได้แก่ การพบการอักเสบของข้อกระดูกเชิงกรานจากการตรวจด้วย MRI,<sup>(16,17)</sup> การพบกระดูกงอกของกระดูกสันหลัง (syndesmophyte) ตั้งแต่ระยะแรก, ระยะเวลาที่เป็นโรค, อายุสั้น, เพศชาย, การสูบบุหรี่ และระดับ CRP สูง<sup>(12,15)</sup> และการมีผลบวก HLA-B27

ปัจจัยที่ทำให้มีการสร้างกระดูกงอกของกระดูกสันหลังมากขึ้นในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด คือการมีกระดูกงอก syndesmophyte อยู่เดิม, การมีระดับ CRP สูง, และการสูบบุหรี่ ยิ่งสูบบุหรี่มากยิ่งมีการดำเนินโรครุนแรง<sup>(18)</sup>

## การรักษา

การรักษาหลักที่สำคัญต้องประกอบด้วย การรักษาที่ไม่ใช้ยาซึ่งผู้ป่วยทุกท่านควรปฏิบัติ และการรักษาที่ใช้ยา โดยเลือกให้



เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ASAS-EULAR ได้ปรับคำแนะนำในการรักษา axial spondyloarthritis ปี พศ. 2559<sup>(20)</sup> โดยมีหลักการดังนี้

1. โรคที่รุนแรง อาจมีอาการและอาการแสดงนอกระบบข้อได้หลายระบบ ซึ่งตลอดระยะเวลาที่เป็นโรคอาจพบอาการแสดงนอกระบบข้อ ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง ร้อยละ 40 อาการแสดงนอกระบบข้ออาจต้องการการรักษาอย่างเร่งด่วน ดังนั้นความร่วมมือกันของแพทย์เฉพาะทางด้านต่างๆ จึงมีความสำคัญ

2. เป้าหมายของการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด โดยควบคุมอาการและการอักเสบ ป้องกันการทำลายโครงสร้างของกระดูก การใช้งานของข้อปกติหรือใกล้เคียงปกติ ใช้ชีวิตในสังคมได้ดี

3. การรักษาที่เหมาะสมต้องประกอบด้วยการรักษาที่ไม่ใช่ยาและการรักษาที่ใช้ยา

4. ต้องให้การดูแลรักษาที่ดีที่สุด (best care) สำหรับผู้ป่วยรายนั้น โดยแพทย์และผู้ป่วยต้องตัดสินใจร่วมกัน

5. โรค axSpA ก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายที่สูงทั้งจากค่ารักษาพยาบาลและการดำเนินชีวิตในสังคมที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล แพทย์อายุรศาสตร์โรคข้อต้องพิจารณาสิ่งเหล่านี้ด้วยในการรักษา

#### คำแนะนำในการรักษา

1. การรักษาต้องปรับให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายตามอาการและอาการ

แสดงของโรค ลักษณะของผู้ป่วยรวมทั้งโรคร่วมและปัจจัยทางด้านจิตใจ

2. การติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยควรใช้ patient-reported outcomes, อาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ รังสีวินิจฉัยและการตรวจอื่นเพื่อให้เหมาะสมกับอาการแสดงที่ผู้ป่วยมี ได้แก่ Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, (BASDAI)<sup>(21)</sup> หรือ Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) ประกอบด้วยคำถาม BASDAI ที่ 2, 3, และ 6, PGA และ ESR หรือ CRP ดังแสดงในรูปที่ 1<sup>(22)</sup> จำนวนข้อปวด จำนวนข้อบวม Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) ความถี่ในการติดตามขึ้นอยู่กับความรุนแรงและการรักษาในแต่ละราย

3. การรักษาเพื่อให้บรรลุเป้าหมายที่ได้วางแผนไว้

4. ผู้ป่วยควรได้รับความรู้เกี่ยวกับโรคและคำแนะนำในการปฏิบัติตัวที่ถูกต้อง ได้แก่ การหยุดสูบบุหรี่ การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ และในบางครั้งแพทย์อาจพิจารณาให้ทำกายภาพบำบัดร่วมด้วย

5. ผู้ป่วยที่มีอาการปวดหรือข้อฝืดตึง ควรรักษาด้วย ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เป็นยาขนานแรกและอาจต้องปรับขนาดยาเป็นขนาดสูงสุดที่ใช้ในการรักษา ต้องพิจารณาถึงประโยชน์และผลข้างเคียงของยา ถ้าตอบสนองดีและหากมีอาการเมื่อหยุดยา ควรพิจารณาใช้ยาต่อเนื่อง รายงานว่าผู้ป่วย

กลุ่มนี้ตอบสนองดีต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตียรอยด์ โดยพบว่าตอบสนองระดับ ASAS 20 มากกว่าร้อยละ 70 ระดับ ASAS40 มากกว่าร้อยละ 50 และ ASAS partial remission สำหรับผู้ที่เป็นโรคระยะแรกร้อยละ 35

6. ยาแก้ปวดได้แก่ พาราเซตามอล opioid-(like) drugs พิจารณาใช้ลดอาการปวด หากยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ควบคุมอาการได้ไม่หมดหรือมีข้อห้ามในการใช้ยา

7. พิจารณาฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์ เฉพาะที่ ถ้ามีระบบข้อและกล้ามเนื้ออักเสบ (musculoskeletal inflammation) แต่ไม่ควรได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์โดยการกินหรือฉีดเป็นเวลานานซึ่งอาจจะเกิดผลเสียมากกว่าผลดี

8. ผู้ที่มีแต่ข้อแกนอักเสบ (axial disease) อย่างเดียว ในภาวะปกติไม่แนะนำให้ใช้ conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (csDMARDs) แต่ในรายที่มีข้อรยางค์อักเสบ อาจพิจารณาใช้ซัลฟาซาลาซีน (sulfasalazine) การศึกษาที่มีไม่พบว่า csDMARDs มีประโยชน์สำหรับข้อแกนอักเสบ แต่ถ้าในภาวะที่ไม่สามารถใช้ยาที่มีประสิทธิภาพอื่นได้เนื่องจากราคา ยาผลข้างเคียงของยาหรือเหตุผลอื่น อาจพิจารณา ลองใช้ยา csDMARDs ได้ โดยการใช้ csDMARDs รักษาข้อแกนอักเสบอาจขัดต่อหลักการที่ว่า ควรให้การรักษาที่ดีที่สุด แต่ไม่ขัดหลักการการรักษาที่เหมาะสมซึ่งผู้ป่วยและ

แพทย์ตัดสินใจร่วมกัน ซึ่งแพทย์ต้องแนะนำผู้ป่วยเสมอเรื่องประสิทธิภาพของยา

9. พิจารณา รักษา ด้วย ยา biological DMARDs (bDMARDs) เมื่อโรคกำเริบไม่หาย ใดๆที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์และ csDMARDs โดยแนวทางการเริ่มใช้ยา bDMARDs คือ

1) แพทย์อายุรศาสตร์โรคข้อวินิจฉัยว่าเป็น axial SpA

2) มีค่า CRP สูง และ/หรือ ตรวจ MRI พบว่ามีการอักเสบ และ/หรือ ภาพถ่ายทางรังสีพบว่ามีข้อกระดูกสันหลังอักเสบ [ถ้าใช้ยา infliximab หรือ IL-17-inhibitor (IL-17i) ต้องมีภาพถ่ายทางรังสีพบว่ามีข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบตามเกณฑ์โรคกระดูกสันหลังอักเสบติดยึด เนื่องจากยาทั้ง 2 ชนิดยังไม่ได้ขึ้นทะเบียนสำหรับ nr-axSpA]

3) ไม่ตอบสนองต่อยาพื้นฐาน คือ รักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ 2 ชนิด เป็นเวลารวมกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และสำหรับข้อรยางค์อักเสบ ต้องไม่ตอบสนองต่อยาฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์เฉพาะที่ และ sulfasalazine 3 กรัม/วัน เป็นเวลา 3 เดือน ถ้าไม่มีข้อห้ามในการใช้ยา

4) โรคกำเริบรุนแรง (high disease activity: ASDAS  $\geq 2.1$  or BASDAI  $\geq 4$ )

5) แพทย์อายุรศาสตร์โรคข้อมีความเห็นว่าสมควรได้รับยากลุ่มนี้ โดยมีประโยชน์มากกว่าผลเสียที่จะตามมา

สูตรการคำนวณ ASDAS (เลือกใช้สูตรใดก็ได้)	
ASDAS-CRP = 0.12 x BASDAI 2 + 0.06 x BASDAI 6 + 0.11 x PGA + 0.07 x BASDAI 3 + 0.58 x Ln (CRP+1)	
ASDAS-ESR = 0.08 x BASDAI 2 + 0.07 x BASDAI 6 + 0.11 x PGA + 0.09 x BASDAI 3 + 0.29 x sqrt(ESR)	
คะแนน ASDAS	ความรุนแรงของโรค
ASDAS < 1.3	โรคสงบ
ASDAS ≥ 1.3 - < 2.1	รุนแรงปานกลาง
ASDAS ≥ 2.1 - ≤ 3.5	รุนแรงมาก
ASDAS > 3.5	รุนแรงมากมาก

ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; sqrt(ESR) = square root of the erythrocyte sedimentation rate (mm/h); Ln (CRP + 1) = natural logarithm of the C-reactive protein (mg/L) + 1; BASDAI 2= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index question 2; BASDAI 6 = BASDAI question 6; BASDAI 3 = BASDAI question 3

**รูปที่ 1** คะแนนการอักเสบของโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) และการแบ่งระดับความรุนแรงของการอักเสบ<sup>(22)</sup>

10. ถ้า anti-tumour necrotic factor agents (TNFi) ไม่สามารถคุมโรคได้ พิจารณาเปลี่ยนเป็น TNFi ชนิดอื่น หรือ interleukin 17 antibody

11. ถ้าผู้ป่วยอยู่ในระยะสงบ คือ ASDAS inactive อาจพิจารณาลดยา bDMARD ซึ่งยังไม่มีข้อมูลว่าต้องอยู่ในระยะสงบนานเท่าใด แนะนำว่าอย่างน้อย 6 เดือน โดยจะลดขนาดยา หรือ เพิ่มระยะห่างของยาก็ได้ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลว่าวิธีใดดีกว่า ต้องติดตามว่าผู้ป่วยยังคงอยู่ในระยะสงบ

12. พิจารณาผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก หากควบคุมอาการปวดไม่ได้ หรือเกิดความพิการ และพบว่ามีโครงสร้างข้อสะโพกถูกทำลาย

13. หากการดำเนินโรคเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก ได้แก่ ปวดหลังรุนแรง หลังอึด รุบอย่างรวดเร็ว ให้พิจารณาสาเหตุอื่นนอกจากการอักเสบร่วมด้วยได้แก่ กระดูกสันหลังหัก ให้พิจารณาตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยโรค

สำหรับเวชปฏิบัติในประเทศไทย ถือเป็นหลักการเดียวกันกับคำแนะนำข้างต้น แต่ด้วยสถานะทางเศรษฐกิจที่แตกต่างกัน การใช้ยา TNFi สำหรับผู้ป่วยทุกรายที่โรคกำเริบและไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เป็นไปได้ยากในประเทศไทย มีการศึกษาที่สนับสนุนการใช้ csDMARDs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้แม้ผลที่ได้ไม่ดีเท่าการใช้ยา TNFi โดยมีข้อมูลดังนี้

### ซัลฟาซาลาซีน

- การศึกษาผลต่อข้อกระดูกเชิงกรานอักเสบ ศึกษาผู้ป่วย 55 รายเป็นโรคเฉียบพลัน 5 ปี ติดตามการรักษา 6 เดือน พบว่าซัลฟาซาลาซีนอย่างเดียวดีกว่าเมโรเทรกเซทร่วมกับซัลฟาซาลาซีน และดีกว่าเมโรเทรกเซทอย่างเดียวในการลดการอักเสบที่ข้อกระดูกสันหลัง ที่เห็นด้วย MRI แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(26)</sup>
- ผู้ป่วย axial spondyloarthritis ที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ได้รับยาซัลฟาซาลาซีนเป็นเวลา 48 สัปดาห์ ลดค่าดัชนี BASDAI ได้อย่างน้อยร้อยละ 50 (BASDAI50) พบร้อยละ 28 เข้าสู่ระยะโรคสงบ (ASAS-partial remission) ได้ร้อยละ 19<sup>(27)</sup>

### ยากลุ่ม bisphosphonate

- Pamidronate การศึกษาในผู้ป่วยข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึดที่โรคกำเริบโดย BASDAI ตั้งแต่ 4 จาก 10 คะแนน หรือมีข้อฝืดตึงตอนเช้าตั้งแต่ 45 นาที และที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ พบว่ากลุ่มที่รักษาด้วย pamidronate 60 มก.ต่อเดือน เป็นเวลา 6 เดือน มีการลดลงของ BASDAI, BASFI มากกว่า การให้ขนาด 10 มก. ต่อเดือน และผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 60 มก. มีค่า BASDAI ลดลงร้อยละ 25 พบร้อยละ 63 ขณะที่ผู้ที่ได้รับยาขนาด 10 มก. พบร้อยละ 30<sup>(28)</sup> แต่ค่า Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)

และ CRP ไม่แตกต่างกัน

- Neridronate การศึกษาในผู้ป่วยข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดยึดที่โรคกำเริบ โดย BASDAI ตั้งแต่ 4 จาก 10 คะแนนและที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา neridronate 100 มก. ต่อเดือนเป็นเวลา 6 เดือน เทียบกับ infliximab 5 มก./กก./ครั้ง พบว่าเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มยา BASDAI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง ณ เวลา 3 และ 6 เดือน และเมื่อเทียบกับ infliximab พบว่าไม่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยที่ได้รับ infliximab ค่า ESR และ CRP ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา และลดลงมากกว่า กลุ่มที่ได้รับ neridronate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ neridronate ไม่เปลี่ยนแปลง<sup>(29)</sup>
- Pamidronate การศึกษาในผู้ป่วย axial spondyloarthritis ที่โรคกำเริบ โดย BASDAI ตั้งแต่ 4 จาก 10 คะแนน และที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์พบว่าผู้ที่ pamidronate 60 มก. เปรียบเทียบกับ golimumab ทุก 4 สัปดาห์ เป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มตอบสนองต่อการรักษาโดยประเมินด้วยการประเมินของ the ASassessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS) working group ประกอบด้วย patient global assessment, pain, function, และ inflammation ดีขึ้นร้อยละ 20 เรียกว่า ASAS20 พบว่ากลุ่มที่ได้ pamidronate

ตอบสนองร้อยละ 56 กลุ่ม golimumab  
ตอบสนองร้อยละ 65 โดยไม่แตกต่างกันอย่างมี  
นัยสำคัญทางสถิติ แต่การประเมินอื่นได้แก่  
ESR, CRP, ASDAS, การประเมินความรุนแรง  
การอักเสบจาก MRI พบว่า กลุ่มที่ได้  
golimumab ลดลงมากกว่า กลุ่ม  
pamidronate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>(30)</sup>

ดังนั้นในเวชปฏิบัติในประเทศไทย  
แนะนำให้ใช้ csDMARDs สำหรับผู้ที่มีอาการ  
ปวดหลังแบบอักเสบเรื้อรัง เมื่อใช้ยาต้านการ  
อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์แล้วไม่ได้ผล<sup>(31)</sup> ได้ผล  
แต่ไม่เข้าสู่ระยะสงบหรือกังวลการเกิด  
ผลข้างเคียงเมื่อต้องใช้เป็นเวลานาน จากข้อมูล  
ที่มี ยาซัลฟาซาลาซีนมีประสิทธิภาพมากกว่ายา  
ชนิดอื่น ข้อสำคัญในการใช้ยาคือต้องไม่แพ้ยาก  
กลุ่มซัลฟา แต่ถ้าไม่เคยใช้ยากกลุ่มซัลฟามาก่อน  
ต้องระวังการแพ้ยาในการใช้ยาช่วงแรก สำหรับ  
ยาชนิดอื่นได้แก่ bisphosphonate เมโรเทรก  
เซท และเลฟลูโนไมด์ อาจพิจารณาเลือกใช้ ถ้า  
ยาอื่นไม่ได้ผล

### ปัจจัยการตอบสนองต่อการรักษา ด้วย TNFi

นอกจากการกำเริบของโรค  
(BASDAI  $\geq$  4) ยังมีปัจจัยอื่นที่สัมพันธ์กับการ  
ตอบสนองของการรักษา ดังนี้

- ผู้ป่วยข้อและกระดูกสันหลัง  
อักเสบติดยึด ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนอง  
ต่อ TNFi มากขึ้น คือ การรักษาตั้งแต่ระยะแรก  
ของโรค โดยเฉพาะผู้ที่มีอายุไม่เกิน 40 ปี และมี  
ผลบวก HLA-B27<sup>(23)</sup>

- ผู้ป่วย axial spondyloarthritis  
ที่มีระยะอาการของโรคน้อยกว่า 3 ปี ปัจจัยที่  
สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ TNFi มากขึ้นคือ  
ถ้าพบการอักเสบข้อกระดูกเชิงกรานจาก  
MRI<sup>(24)</sup>

- ผู้ป่วย nr-axSpA จะตอบสนอง  
ต่อ TNFi ถ้า มีระดับ CRP สูง<sup>(25)</sup>

โรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบ ชนิด  
ข้อแกนเด่น เป็นโรคที่มีการอักเสบของร่างกาย  
เรื้อรัง มักมีอาการปวดหลังแบบอักเสบและ  
อาจมีอาการอื่นได้แก่ ที่การอักเสบบริเวณจุด  
เกาะของเอ็นกับกระดูก ม่านตาอักเสบ เป็นต้น  
การวินิจฉัยโรคตั้งแต่วัยแรก ต้องอาศัย  
อาการทางคลินิกเป็นหลัก ส่วนการสืบค้น  
เพิ่มเติมจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค ต้องให้  
การรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละ  
รายตามอาการและอาการแสดง รวมทั้งการ  
ดำเนินชีวิต โดยมีเป้าหมายให้มีคุณภาพชีวิตให้  
ดีที่สุด ต้องแนะนำการรักษาที่ไม่ใช้ยาและยาที่  
จะใช้

### เอกสารอ้างอิง

1. Chiochanwisawakit P. Diagnostic and Treatment Dilemmas in Spondyloarthritis. In: Narongroeknawin P, Asavatanabodee P, Chiochanwisawakit P, eds. Confirmed and Conflicting Issues in Rheumatology. Bangkok: City Printing; 2017:64-83.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial

- spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
3. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
  4. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
  5. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D, Weber U, Rudwaleit M, Hermann KG, et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(11):1958-63.
  6. Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1327-39.
  7. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1930-6.
  8. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewe RB, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD008951.
  9. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(5):535-43.
  10. Navarro-Compan V, de Miguel E, van der Heijde D, Landewe R, Almodovar R, Montilla C, et al. Spondyloarthritis features forecasting the presence of HLA-B27 or sacroiliitis on magnetic resonance imaging in patients with suspected axial spondyloarthritis: results from a cross-sectional study in the ESPeranza Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:265.
  11. Ghosh N, Ruderman EM. Nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical and therapeutic relevance. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):286.
  12. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1369-74.
  13. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costalat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1195-9.
  14. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1415-21.
  15. Sieper J, Hu X, Black CM, Grootsocholten K, van den Broek RW, Kachroo S. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016.
  16. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8.
  17. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999;26(9):1953-8.

18. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2013.
19. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-78.
20. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
21. Kittiyapananya C, Chaiamnuay S, Asavatanabodee P, Narongroeknawin P. Reliability and validity of the Thai version of bath ankylosing spondylitis indices. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(4):381-5.
22. Machado PM, Landewe RB, van der Heijde DM. Endorsement of Definitions of Disease Activity States and Improvement Scores for the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: Results from OMERACT 10. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1502-6.
23. Baraliakos X, Koenig AS, Jones H, Szumski A, Collier D, Bananis E. Predictors of Clinical Remission under Anti-tumor Necrosis Factor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Analysis from Large Randomized Clinical Trials. *J Rheumatol.* 2015;42(8):1418-26.
24. Molto A, Paternotte S, Claudepierre P, Breban M, Dougados M. Effectiveness of tumor necrosis factor alpha blockers in early axial spondyloarthritis: data from the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(7):1734-44.
25. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2091-102.
26. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Yargucu F, Taylan A, Argin M, Gumusdis G. Efficacy of SLZ and MTX (alone or combination) on the treatment of active sacroiliitis in early AS. *Rheumatol Int.* 2009;29(12):1523-7.
27. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):590-6.
28. Maksymowych WP, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, et al. A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):766-73.
29. Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Fracassi E, Adami S, Troplini S, et al. Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(1):90-4.
30. Mok CC, Li OC, Chan KL, Ho LY, Hui PK. Effect of golimumab and pamidronate on clinical efficacy and MRI inflammation in axial spondyloarthritis: a 48-week open randomized trial. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(6):480-6.
31. สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการรักษา โรคข้ออักเสบดุกสันหลังอักเสบชนิดติดยึด (Guideline for Management of Ankylosing Spondylitis). 2555.

## Autoimmunity and Cancer: Flip Sides of the Same Coin?

### ทัศนีย์ กิตอำนวนยพงษ์\*

\*พ.บ. อาจารย์ หน่วยภูมิแพ้และโรคข้อ  
กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

ระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) มีหน้าที่ป้องกันเนื้อเยื่อร่างกายไม่ให้ถูกรุกรานจากสิ่งแปลกปลอมภายนอก ทั้งจากเชื้อโรคที่มีอยู่ทั่วไป หรือสารบางอย่างที่เปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ร่างกาย เช่น tumor antigen ส่งผลให้เนื้อเยื่อและอวัยวะนั้นทำงานผิดปกติไปจากเดิม การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันมีทั้งแบบไม่จำเพาะ (nonspecific) และแบบจำเพาะ (specific immunity) ความซับซ้อนของระบบภูมิคุ้มกันจะถูกกำกับควบคุมให้เหมาะสมในแต่ละสถานการณ์ผ่านทางเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (T cell) ที่ถูกอบรมให้รู้จักเจาะจงต่อสิ่งที่อันตราย และสามารถแยกแยะแอนติเจนร่างกาย (self-antigen) ออกจาก แอนติเจนแปลกปลอม (nonself-antigen) เพื่อป้องกันไม่ให้สับสนในขณะที่ทำงาน และมีการทำลายเป้าหมายได้ชัดเจนมากขึ้น รวมทั้งมีการสร้าง effector T cell เพิ่มขึ้น เมื่อใดก็ตามที่ระบบของภูมิคุ้มกันล้มเหลวในการกำกับและควบคุมการตอบสนอง เช่น กรณีเกิดความสับสนไม่สามารถแยกแยะแอนติเจนได้ เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันจะทำงาน



เพิ่มขึ้น และอาจโจมตีทำลายเนื้อเยื่อร่างกายทำให้เกิดโรคหรือความผิดปกติของภูมิคุ้มกันทำร้ายตัวเอง (autoimmune disease) ได้แก่โรคทางรูมาติก เช่น systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), scleroderma เป็นต้น ในขณะที่ภาวะมะเร็ง มีการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งอย่างต่อเนื่องเป็นผลมาจากความล้มเหลวของระบบภูมิคุ้มกันในการจำกัดการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็ง จากการที่สภาพแวดล้อมเซลล์มะเร็งมีการหลั่งสาร tumor-derived soluble factors (TDSFs) ทำให้มีความพร้อมต่อการเอื้อให้เซลล์มะเร็งเติบโตและลุกล้ำไปยังบริเวณอื่นได้ ดังนั้นทั้งภาวะอโตอิมมูนและมะเร็งคือผลลัพธ์ของความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกัน ต่างกันที่ฝ่ายหนึ่งมีการทำงานที่มากไปอีกฝ่ายหนึ่งมีการทำงานที่น้อยไป

ในบทความนี้จะกล่าวถึง

1. ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในภาวะอโตอิมมูนและภาวะมะเร็ง
2. การนำหลักการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันมารักษาโรคทางอโตอิมมูน และมะเร็ง
3. ผลกระทบของภูมิคุ้มกันบำบัดบำบัดรักษามะเร็ง (cancer immunotherapy) ชนิดยับยั้งจุดสกัดสัญญาณ (immune checkpoint inhibitors, ICI) มีผลให้เกิด

อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immune-related adverse events, irAE)

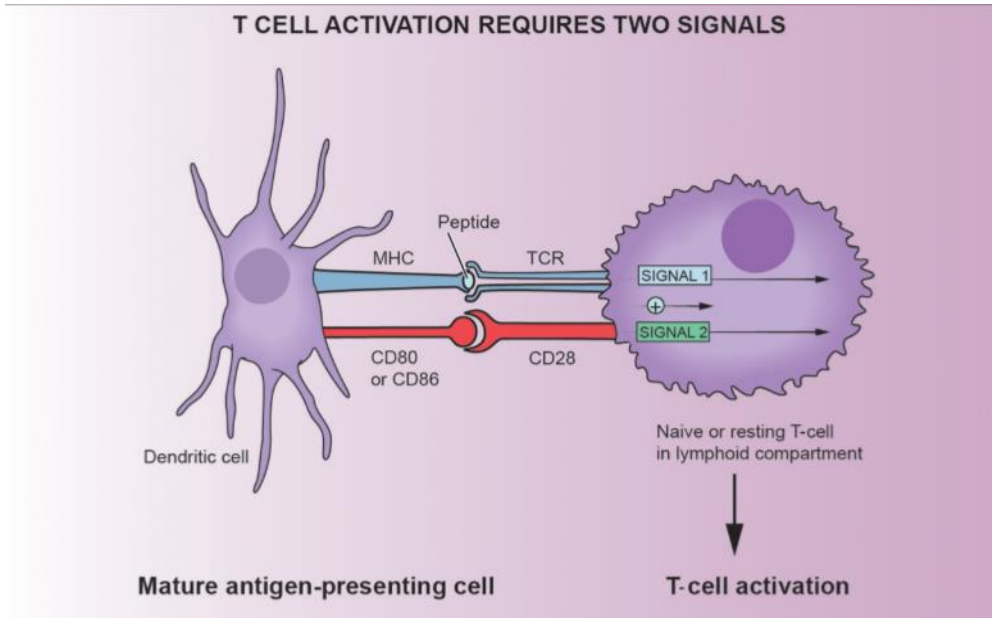
**ความเข้าใจพื้นฐานของระบบภูมิคุ้มกันแบบ**

**จำเพาะ (specific immunity) มี 2 แบบคือ**

1. การตอบสนองแบบพึ่งเซลล์ (cell mediated immune response, CMIR) เป็นการตอบสนองที่ต้องอาศัยการทำงานของ T cell เป็นหลัก
2. การตอบสนองที่ต้องอาศัยแอนติบอดี (humeral immune response, HIR) ที่ต้องอาศัยการทำงานของ B cell เป็นหลัก

**ขั้นตอนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันจำเพาะ<sup>(1-3)</sup>**

เมื่อมีสิ่งแปลกปลอมผ่านผิวหนัง หรือเยื่อบุเข้าสู่เนื้อเยื่อร่างกาย ขั้นตอนแรกสิ่งแปลกปลอมนั้นจะถูกจับกิน (phagocyte) โดยเซลล์แมคโครฟาจ หรือเซลล์เดนไดรติก (dendritic cell, DC) เกิดการย่อยสลายจนเหลือเป็นสายโปรตีนสั้น ที่พร้อมจะเป็นแอนติเจน (antigen, Ag) และถูกทำลายโดยโมเลกุล major histocompatibility (MHC) มาয়ังผิวเซลล์เกิดเป็น MHC-Ag complex บนผิว antigen presenting cell (APC) เช่น DC หรือ B cell ที่จะทำหน้าที่ยื่นเสนอ Ag ให้กับตัวรับบนผิว T cell เรียกว่า T cell receptor (TCR)

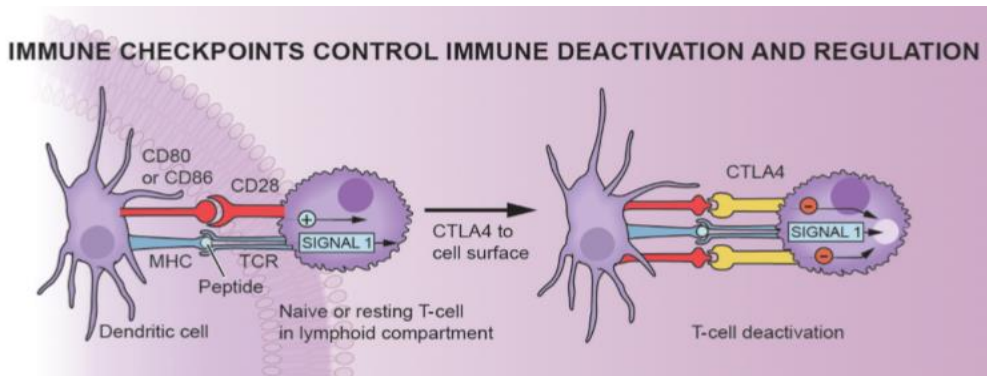


รูปที่ 1 T cell activation requires two signals

จากรูปที่ 1 เมื่อ TCR สามารถรับ Ag ได้แล้วจะเกิดสัญญาณที่ 2 (second signal) ซึ่งเป็นการกระตุ้นการทำงานของโมเลกุลร่วม ซึ่งมีทั้งสัญญาณที่เพิ่มการทำงานของ T cell และยับยั้งการทำงานของ T cell โดยโมเลกุลร่วมที่เป็นสัญญาณกระตุ้น (co-stimulatory molecule) เหล่านี้ เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิว T cell จะส่งสัญญาณการกระตุ้นไปยัง APC, tumor cell เกิดเป็นปฏิกริยาร่วมกันเป็นคู่ และเป็นจุดกระตุ้น เช่น CD28/B7 (CD 80/60), CD 40L/CD 40, CD2/CD58, และ CD 45/CD25 ผลของปฏิกริยาระหว่างโมเลกุลร่วม แต่ละคู่ จะเสริมการทำงานระหว่างเซลล์เพื่อให้มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น

ในขณะที่เดียวกันยังมีโมเลกุลร่วมที่มี

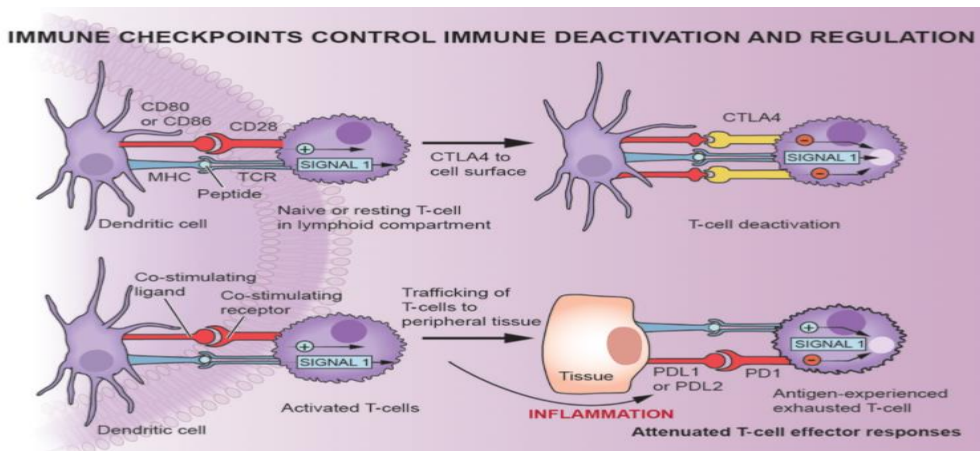
คุณสมบัติยับยั้งสัญญาณที่ส่งต่อจาก T cell ไปยัง APC/tumor cell ซึ่งอาจถือว่าเป็นจุดสกัดสัญญาณ เรียกว่า จุดสกัด (inhibitory checkpoint) เช่น สัญญาณระหว่าง CTLA-4/B7 โดย CTLA-4 บนผิว T cell เป็นตัวกำกับหรือสกัดสัญญาณ ทำให้ T cell ทำหน้าที่ลดการตอบสนองหรือยับยั้งเกิดปฏิกริยาระหว่างเซลล์ เนื่องจาก CTLA-4 มีความสามารถในการจับกับโมเลกุล B7 (CD 80/CD 86) ที่ผิวของ APC ได้ดีกว่า CD28 ถึง 10 เท่า ในกรณีนี้สัญญาณที่ 2 ก็ไม่สามารถส่งต่อได้ ทำให้ T cell ไม่ถูกกระตุ้นหรือไม่ตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอม เช่น ในภาวะมะเร็ง (cancer) ที่ระบบภูมิคุ้มกันไม่มีประสิทธิภาพในการกำจัดเซลล์มะเร็ง ดังรูปที่ 2<sup>(4)</sup>



รูปที่ 2 Immune checkpoint control immune deactivation and regulation

โดยปกติระบบภูมิคุ้มกันจะทำงานร่วมกันระหว่าง CMIR และ HMR เมื่อ T-cell ถูกกระตุ้นจะส่งสัญญาณให้ B cell มีการเพิ่มจำนวนและสร้างแอนติบอดี หรือหลั่งสารไซโตไคน์ ทำให้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันทั้ง B cell, NK-cell, suppressor T cell และ regulatory T cell (Treg) เพื่อให้ระบบภูมิคุ้มกันมีประสิทธิภาพในการป้องกัน

อันตรายจากภายนอกได้ จำเป็นต้องมีระบบกำกับที่ดี ผ่านการสื่อสารอย่างเหมาะสมระหว่างโมเลกุลร่วมที่กระตุ้น และสกัดสัญญาณการทำงานของระบบที่มากเกินไป เมื่อใดที่มีการกระตุ้นระหว่างโมเลกุลร่วมมากเกินไป เกิดภาวะไม่สมดุล ก็อาจทำให้มีภาวะออโตอิมมูนเกิดขึ้น ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 Immune checkpoint control immune deactivate

## ความแตกต่างระหว่างระบบภูมิคุ้มกันใน ออโตอิมมูนและมะเร็ง

### ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันใน ภาวะออโตอิมมูน (autoimmune)

โรคทางออโตอิมมูน หรือโรคทาง  
รูมาติก เกิดจากความผิดปกติในการตอบสนอง  
ของระบบภูมิคุ้มกัน ที่เซลล์ภูมิคุ้มกันเกิดความ  
สับสนไม่สามารถแยกเซลล์ตัวเอง (self-Ag)  
ออกจากสิ่งแปลกปลอม (nonself-Ag) ได้ ทำ  
ให้ self-Ag เองเป็นตัวการกระตุ้นให้เซลล์ ใน  
ระบบภูมิคุ้มกันทำงานต่อเนื่อง สร้างออโต  
แอนติบอดี (autoantibody) และหลั่งสารไซโต  
ไคน์ในปริมาณมาก เกิดการอักเสบเรื้อรังของ  
เนื้อเยื่อ และเกิดโรคตามมา ความผิดปกติ  
เหล่านี้อาจเนื่องมาจาก

1. ความผิดปกติในการกำจัดสาร  
แปลกปลอมออกไปไม่หมด และมีเซลล์ที่ตาย  
แล้ว (apoptotic cell) ตกค้างอยู่ มีรูปร่าง  
คล้ายคลึงกับเซลล์ตัวเอง (self-Ag) ส่งผลให้มี  
การกระตุ้นการทำงานต่อเนื่อง

2. ความบกพร่องในการกำกับ และ  
ควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ใน  
ตำแหน่งกำกับสัญญาณที่สอง หรือตำแหน่ง  
โมเลกุลร่วม (co-stimulatory molecules) ที่  
มีการกระตุ้นสัญญาณเพิ่มขึ้น เช่น CD28 บน  
ผิว T cell จับกับ CD80/CD86 บนผิว DC  
มากไปจะเกิดการตอบสนองที่นานเกิน และ  
รุนแรง จนเป็นเหตุให้ระบบภูมิคุ้มกันนั้น มีการ  
ทำลายเนื้อเยื่อตัวเอง เช่น โรคข้ออักเสบรูมา-  
ตอยด์ จึงมีการใช้ยา abatacept ซึ่งเป็น

soluble fusion protein ที่ประกอบด้วยส่วน  
extradomain ของ CTLA-4 มายับยั้งการ  
ทำงานของ CD28

### ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันใน ภาวะมะเร็ง (cancer)

โดยทั่วไปเซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติเป็น  
แอนติเจน (tumor Ag) สามารถกระตุ้นระบบ  
ภูมิคุ้มกันให้มีการตอบสนองแบบจำเพาะผ่าน  
การทำงานของ T cell เพื่อควบคุมการลุกลาม  
ของเซลล์มะเร็งได้ โดยมีขั้นตอนการดำเนินการ  
(immunoediting) ประกอบไปด้วย 3 ระยะ  
คือ<sup>(5)</sup>

1. **ระยะขจัด (elimination)** การ  
ตรวจจับเซลล์ที่เปลี่ยนไป (transformed cell)  
ก่อนที่จะเป็นเซลล์มะเร็ง (tumor cell) เริ่ม  
ตั้งแต่ innate และ adaptive immune  
system ที่มีการกระตุ้นผ่าน damage  
associated molecule pattern (DAMP)  
และตรวจพบ T cell ชนิด tumor infiltrative  
lymphocyte (TIL) ที่บริเวณนั้น ทำให้มีการ  
หลั่งไซโตไคน์ ที่กำจัดเซลล์เหล่านั้นได้ เช่น  
IFN, IL2, TNF, NK cell gr 2D เป็นต้น

2. **ระยะสมดุล (equilibrium)**  
ระยะนี้เป็นระยะเวลาที่ระบบภูมิคุ้มกัน  
สามารถควบคุมการเติบโตของเซลล์ที่  
เปลี่ยนแปลง (transformed cell) และไม่มี  
การลุกลามเป็นเซลล์มะเร็ง แต่ก็ไม่สามารถ  
กำจัดให้หมดไปได้ ถ้าเมื่อใดที่การทำงานของ T  
cell และ IFN- $\gamma$  ลดลง เซลล์เหล่านี้ก็จะ  
เปลี่ยนไปเป็นเซลล์มะเร็ง

3. **ระยะหลุดรอด (escape)** โดยเซลล์มะเร็งเริ่มสูญเสียคุณสมบัติการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) และสามารถเล็ดรอดการถูกทำลายด้วยระบบภูมิคุ้มกัน โดยพบว่าเซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงไปดังนี้

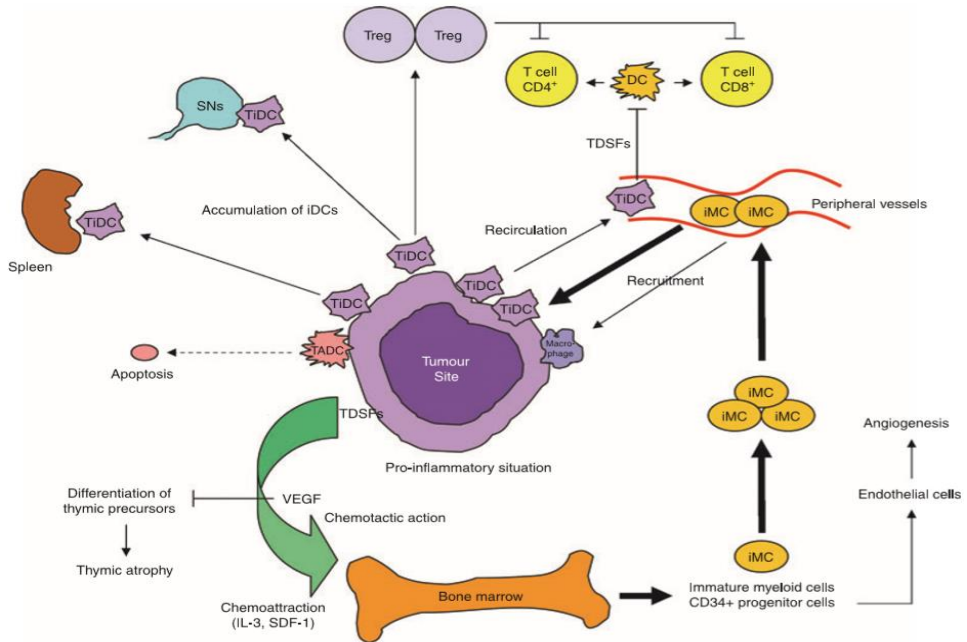
3.1 มีการลดจำนวน tumor specific antigen บน MHC class I molecule

3.2 สูญเสียความสามารถในการนำเสนอ peptide Ag บน MHC class I

3.3 ลดจำนวนการแสดงออกของโมเลกุลร่วม (positive co-stimulatory) ชนิดที่มีการกระตุ้นการทำงานของ T cell เช่น CD28 หรือเพิ่มการแสดงออกของโมเลกุลร่วมที่ทำหน้าที่สกัดสัญญาณ (negative co-inhibitory molecule) ที่อาจเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า check point protein เช่น CTLA-4, PD-L (program cell death ligand) ดังรูปที่ 3

3.4 เพิ่มการหลั่งสาร immune-suppression

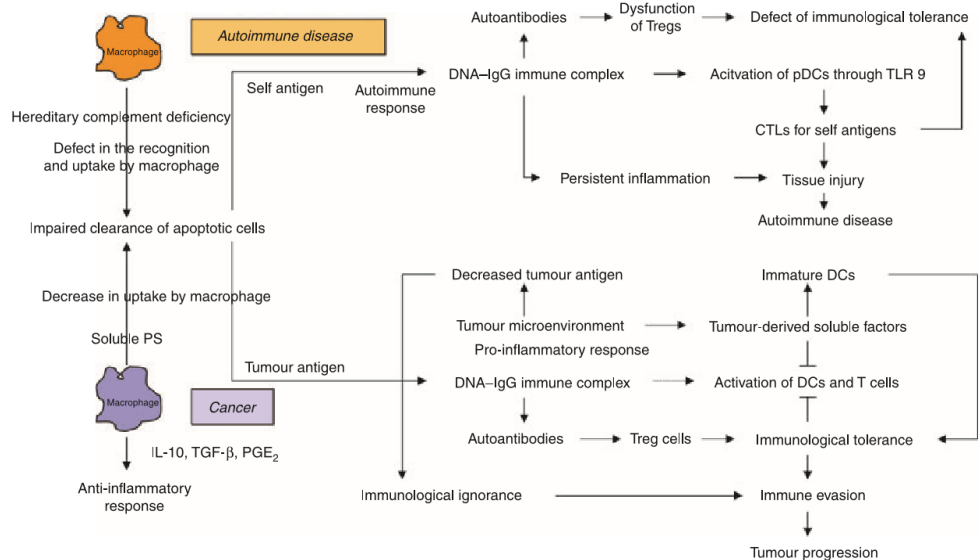
ความเชื่อมโยงระหว่างเซลล์ภูมิคุ้มกันใน autoimmunity และ cancer<sup>(6)</sup>



รูปที่ 4 Cancer immunosuppressive network

ระบบภูมิคุ้มกันที่กำจัดเซลล์มะเร็ง (cancer immunosuppressive network) เริ่มต้นที่ตำแหน่ง primary tumor site มีการหลั่งสาร tumor-derived soluble factors (TDSFs) เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) ทำให้บริเวณนั้นเหมาะต่อการแบ่งตัวของเซลล์ (tumor microenvironment) เกิดสถานการณ์ที่เซลล์มะเร็งไม่ถูกทำลาย ร่วมกับเซลล์ภูมิคุ้มกันเริ่มแรก (immature myeloid cell, iMC) เช่น iDC และ แมคโครฟาจจากไขกระดูกเคลื่อนที่มายังบริเวณเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงตำแหน่งมะเร็ง ในกรณีที่เซลล์มะเร็งไม่ถูกจำกัด ยังคงมีสภาพ tumor-associated immature DCs (TiDC) and macrophage (TAM) สามารถย้อนกลับ

ไปยังต่อมน้ำเหลือง รวมทั้งเส้นเลือดได้อีก ในกรณีที่ DC สามารถควบคุมเซลล์มะเร็งได้ จะเกิดการตายของเซลล์ (apoptotic cell) ร่วมกับร่างกายไม่สามารถกำจัดเซลล์เหล่านี้ ส่งผลให้มี anti-DNA-Ab ต่อ self-Ag ทำให้มีสภาพคล้ายคลึงกับภาวะออโตอิมมูน (pseudo-autoimmune status) เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเนื่อง มีการสร้าง autoantibody เพิ่มขึ้น และ iDC ที่มีปริมาณมากขึ้น รวมทั้งมีการสร้าง Treg เพิ่มขึ้น ทำให้มีผลยับยั้งการทำงานของ T cell หรือเกิดการเพิกเฉยของระบบภูมิคุ้มกัน (immunological tolerance) ต่อ tumor cell ผลลัพธ์คือเซลล์มะเร็งเพิ่มจำนวน ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 Different pathways for dysregulated immune responses in cancer and autoimmune disease

**ระบบภูมิคุ้มกันภาวะออโตอิมมูน<sup>(6)</sup>**

ในสถานการณ์ของโรคลูปัส (SLE) มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องโดย self-Ag จากความผิดปกติ ในการกำจัดเซลล์ที่ตายแล้ว (apoptotic cell) เช่นเดียวกัน แต่สภาพการกระตุ้นเซลล์ตลอดเวลา เป็นผลจาก

การที่ DNA-IgG immune complex ที่เกิดขึ้นสามารถกระตุ้น plasmacytoid DGs (pDC) ผ่านทาง TLR9 ให้สร้าง IFN- $\alpha$  ร่วมกับการทำหน้าที่ และจำนวน Treg ลดลง ส่งผลให้มีการทำลายเนื้อเยื่อตัวเองจากการทำงานของ cytotoxic T-lymphocyte (CTLs)

**ตารางที่ 1** Differences in dysregulated immune response between cancer and autoimmune disease<sup>(6)</sup>

Factor	Cancer	Autoimmune disease
Impaired clearance of apoptotic cells	Inhibition of phagocytosis	Impaired function of phagocytosis
Source of macrophage dysfunction activation	Soluble PS derived from tumour cells	Hereditary defect of complement
Macrophage phenotype/susceptibility to apoptosis	M <sub>2</sub> macrophage/resistant to apoptosis	M1 macrophage/sensitive to apoptosis
Effect on APCs	Anti-inflammatory response Release of anti-inflammatory mediators (TGF- $\beta$ , IL-10, PGE <sub>2</sub> )	Pro-inflammatory response Release of pro-inflammatory mediators (TNF- $\alpha$ , IL-6)
Autoantibodies	Tumour antigen	Self antigen
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> regulatory T cells	Increase according to tumour progression	Decreased/dysfunctional
Immunological tolerance	Maintained	Destroyed

**การนำหลักการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันมารักษาโรค** แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ

1. การลดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) ในการรักษาโรคภูมิแพ้ โรคออโตอิมมูน เช่น การใช้สารชีวภาพ (biologic agents) ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือการให้ยา กดภูมิคุ้มกัน ในกรณีที่ได้รับ การปลูกถ่ายอวัยวะ

2. การเพิ่มการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (activate immune therapy) เพื่อตอบสนองต่อการลุกล้ำของเซลล์มะเร็งที่เรียกว่า ภูมิคุ้มกันบำบัดรักษามะเร็ง (cancer immunotherapy)

ในปัจจุบัน cancer immunotherapy แบ่งตามกลไกการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน ได้เป็น 4 ประเภทคือ

2.1 โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibodies, mAb) ที่สร้างขึ้นมาให้มีความจำเพาะต่อสารแปลกปลอมหรือแอนติเจนที่อยู่บนผิวเซลล์มะเร็ง เช่น CD52 ได้แก่ ยา alemtuzumab ในการรักษา chronic lymphocytic leukemia (CLL)

2.2 ภูมิคุ้มกันบำบัดแบบไม่จำเพาะ (non-specific immunotherapy) เช่น ยาในกลุ่ม cytokines, interleukins (IL)-2 ในการรักษามะเร็งไต interferon ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว และวัคซีนบีซีจี (BCG vaccine) ในการรักษามะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

2.3 การยับยั้งการทำงานของสารที่บริเวณจุดสกัดสัญญาณ (ICI) ยา ipilimumab ออกฤทธิ์โดยการจับกับ CTLA-4 ที่เป็น checkpoint protein บริเวณจุดสกัดบนผิว cytotoxic T lymphocyte (CTL) หรือ ยา nivolumab และ pembrolizumab ที่ออกฤทธิ์ต่อ checkpoint protein บน activated T cell ที่ชื่อว่า PD-1 และ PD-L1 และ PD-L2 ที่อยู่บนผิวของเซลล์มะเร็ง

2.4 วัคซีนรักษามะเร็ง (cancer vaccine) โดยการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้จดจำเซลล์มะเร็ง และสามารถทำลายโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับเซลล์มะเร็งได้ เช่น วัคซีนมะเร็งปากมดลูก

นอกจากนี้ยังมีการนำความรู้ในระบบภูมิคุ้มกัน มาควบคุมการทำงานของ immune cell ได้อีกหลายรูปแบบ เช่น การนำเซลล์ภูมิคุ้มกันที่เรียนรู้แล้วมาใช้ (adaptive

cell transfer) เช่น CARs, TCR, และ TILs โดยการใช้เซลล์ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นของผู้ป่วยมะเร็งเองโดยตรงมากำจัดเซลล์มะเร็งนั้น

### Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy

การใช้ T cell ของผู้ป่วยที่เคยตอบสนองต่อ Ag นั้น ผ่านขบวนการแยกเซลล์ (apheresis) และเติมโปรตีนสังเคราะห์บนผิวเซลล์ ให้เปลี่ยนเป็นตัวรับสัญญาณที่เรียนรู้ tumor Ag นั้น (chimeric antigen receptor) ให้จับกับโปรตีนจำเพาะบนเซลล์มะเร็ง

### T-cell receptor (TCR) therapy

โดยการ engineering T cell ของผู้ป่วยมะเร็ง ให้มีการสร้างตัวรับสัญญาณ (TCR) ที่สามารถจับกับ tumor Ag โดยตรง ทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อต้านมะเร็งนั้นอย่างแม่นยำและเหมาะสม

### Tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy

โดยการใช้ TIL ที่ถูกกระตุ้นให้รู้จักเซลล์มะเร็งแล้ว เพิ่มจำนวนและทำงานกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยตรง ให้มีการสร้างไซโตไคน์ที่ทำลายเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ

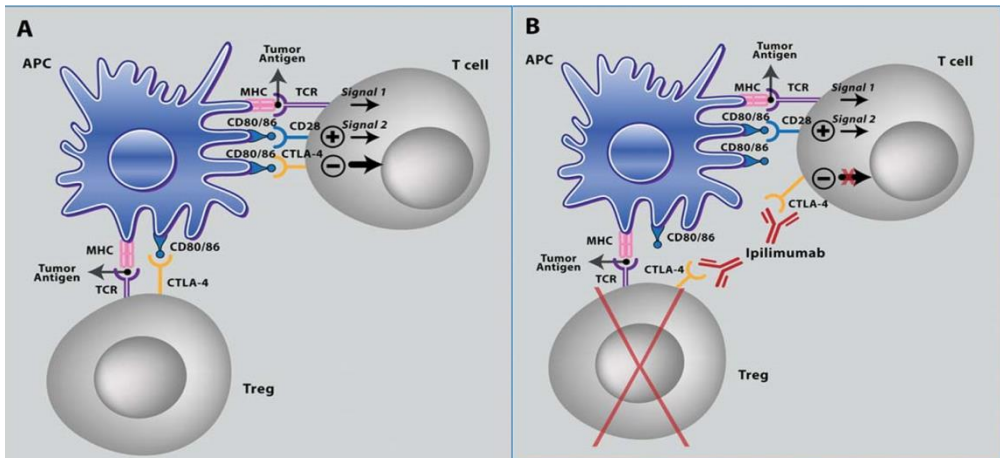
### ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของจุดสกัดสัญญาณ (ICI)<sup>(7)</sup>



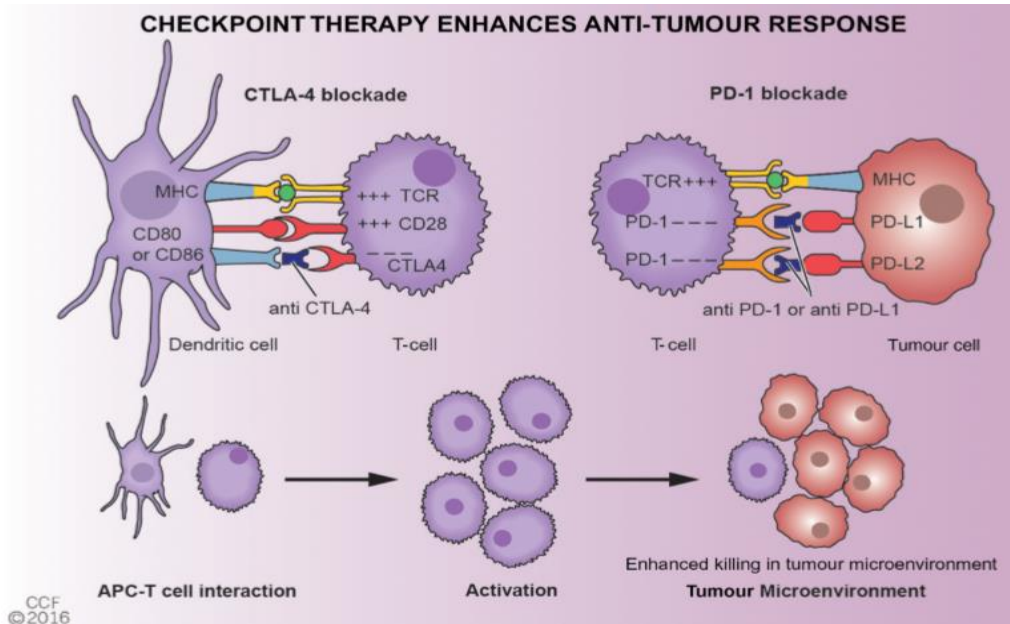
โดยทั่วไประบบภูมิคุ้มกัน มีการกำกับการทำงานระหว่าง APC และ T cell ให้เหมาะสมเรียกว่า immune checkpoint ซึ่งมีทั้งกระตุ้น และสกัดสัญญาณการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน โดยระบบย่อยที่คอยสกัดสัญญาณที่ส่งผ่านมายังเซลล์ที่มากไป เรียกว่า inhibitor checkpoint หรือจุดสกัดสัญญาณ ทำให้มีการเพิกเฉยต่อแอนติเจนร่างกาย (self-tolerance) ป้องกันไม่ให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันมากเกินไปจนเกิดการทำลายเซลล์ตัวเอง หรือเกิดโรคทางออโตอิมมูนตามมา

แต่ในภาวะที่เกิดมะเร็ง (cancer) เซลล์มะเร็งอาศัยการเพิ่มปริมาณสารบนผิว

เซลล์ ที่เป็นจุดสกัดสัญญาณที่สอง (inhibitory checkpoint protein) เช่น PD-1 (programmed death protein-1) บนผิว T cell และ PD-L1 (programmed death ligand 1) บน APC หรือเซลล์มะเร็ง รวมทั้ง checkpoint protein ตัวแรกที่พบคือ CTLA-4 บนผิว T cell เมื่อจับกับ B7 (CD80/86) บน APC จะทำให้ CD28 ไม่สามารถกระตุ้นการทำงานของ T cell ส่งผลให้เซลล์มะเร็ง รอดพ้นจากการถูกทำลาย เมื่อระบบภูมิคุ้มกันต่อมะเร็งทำงานลดลง (antitumor immunity) เซลล์มะเร็งสามารถเพิ่มจำนวน และลุกลามไปยังบริเวณอื่นได้



รูปที่ 6 Mechanism of CTLA-4 checkpoint inhibitor

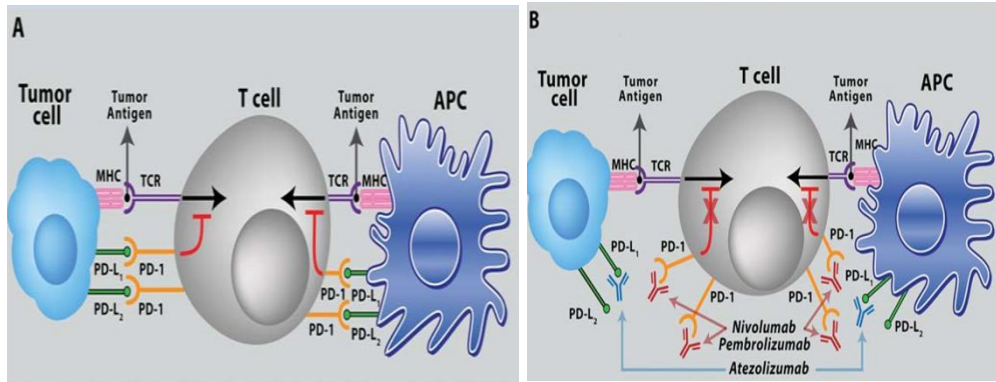


รูปที่ 7 Checkpoint therapy enhances anti-tumor response

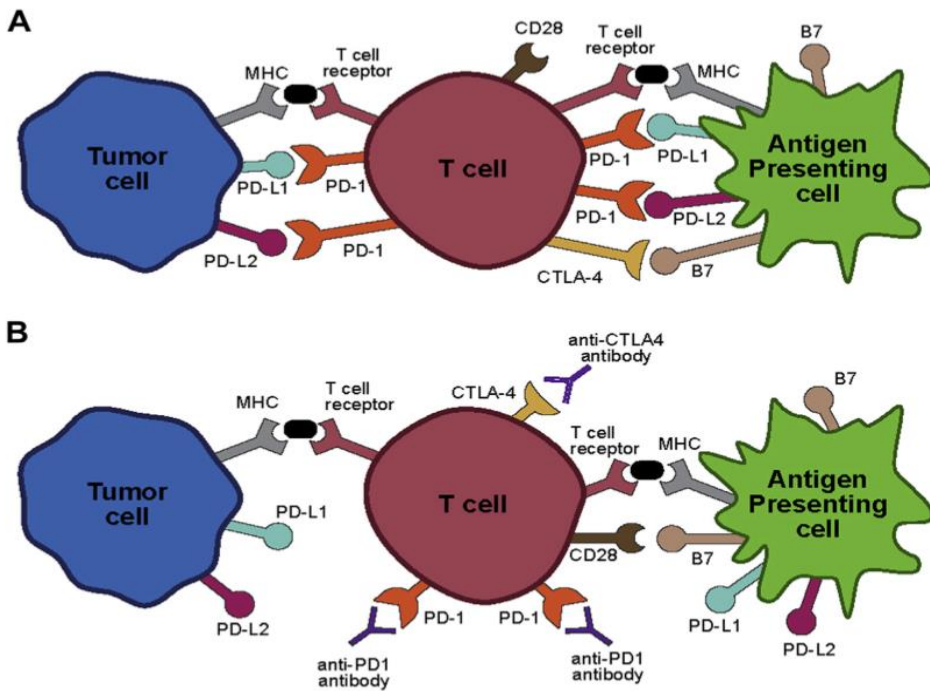
จากรายงานความสัมพันธ์ระหว่างโรคทางอโตอิมมูน (autoimmune) กับการเกิดมะเร็ง (cancer) มีมานานกว่า 30 ปี พบภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งเต้านม หรือผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (scleroderma) ที่มีกล้ามเนื้ออักเสบ ร่วมกับตรวจพบแอนติบอดีชนิด anti RNA polymerase III จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง ในทางกลับกันมีรายงานการศึกษาการเกิด mutation ของเซลล์มะเร็งทำให้เกิด auto-Ag และเป็นเหตุให้เกิดการตอบสนองระบบภูมิคุ้มกันตามมา รวมทั้งการพบ anti-transcription intermediary factor 1 $\gamma$  (TIF-

1 $\gamma$ ) และ nuclear matrix protein-2 (NXP2) ในผู้ป่วย inflammatory myositis เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง จึงเห็นได้ว่าในธรรมชาติเอง มีระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านมะเร็ง (anti-tumor immune response) อยู่แล้ว และอาจมีส่วนในการเกิดภาวะอโตอิมมูน (autoimmunity) ตามมา

เมื่อมีการนำภูมิคุ้มกันบำบัดมารักษามะเร็ง (cancer immunotherapy) ย่อมมีโอกาสส่งเสริมให้เกิดภาวะอโตอิมมูน (autoimmune) ทั้งในกลุ่มโรคทางรูมาติก และไม่ใช่โรคทางรูมาติก ในที่นี้จะกล่าวถึง irAE ที่เกิดจากการใช้ ICI



รูปที่ 8 Mechanism of PD-1 checkpoint inhibitor



รูปที่ 9 Mechanism of action for immune checkpoint inhibition targeting CTLA-4 and PD-1

ผลกระทบของการใช้ยาที่ยับยั้งการทำงานของจุดสกัดสัญญาณ (ICI)<sup>(3, 5, 8)</sup>

การใช้ยาที่ยับยั้งการทำงานของจุดสกัดสัญญาณ (ICI) ทำให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน (irAE)

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของจุดสกัด (ICI) ยับยั้งการทำงานของสัญญาณที่ 2 ณ จุดสกัดบนผิวของ T cell ทำให้มีการเพิ่มระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านมะเร็ง (anti-tumor immune response) แม้จะได้ผลลัพธ์ในการ

ควบคุมเซลล์มะเร็ง แต่ก็อาจเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ในระบบภูมิคุ้มกันต่ออวัยวะอื่นๆ

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้อนุมัติให้ยา ICI จำนวน 4 ชนิด ในการรักษามะเร็งที่อยู่ในระยะลุกลาม แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. Anti-CTLA-4 inhibitor ได้แก่ ยา ipilimumab ซึ่งเป็น fully human IgG, anti-CTLA-4 monoclonal antibody ที่ไปจับกับโมเลกุล CTLA-4 บนผิว T cell ถูกนำมาใช้รักษามะเร็งผิวหนังระยะลุกลาม (melanoma)

CTLA-4 เป็น checkpoint protein ที่รับสัญญาณที่เป็นจุดสกัดการกระตุ้น T cell โดยไปขัดขวางการจับของโมเลกุลร่วม (co-stimulatory) CD28-CD89/86 เนื่องจาก CTLA-4 มีความสามารถในการจับ (affinity) กับ CD80/86 บนผิว APC มากกว่า CD28 ทำให้สามารถหยุดการกระตุ้นการตอบสนองของ T cell ได้มีการพัฒนา ยา abatacept ซึ่งเป็น soluble form ของ CTLA-4 มาลดสัญญาณการกระตุ้นของ co-stimulatory ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ นอกจากนี้ CTLA-4 ยังมีบทบาทในการยับยั้งการทำงานของ Treg

ดังนั้น การใช้ anti CTLA-4 inhibitor นอกจากยับยั้งการทำงานบริเวณจุดสกัดยังส่งผลให้ T cell กลับมาทำหน้าที่ต้านเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น และถ้าบริเวณนั้นอยู่ในสภาพ tumor microenvironment ก็จะมีการเพิ่มขึ้นของ T effector cell และการลดลงของ Treg

2. Anti-PD-1 inhibitors ได้แก่ ยา pembrolizumab ซึ่งเป็น engineer humanized antibody และ nivolumab ที่เป็น fully human IgG4 monoclonal antibody ต่อ PD-1 ในการรักษามะเร็งผิวหนัง (melanoma) มะเร็งปอด (NSCLC) และมะเร็งหูดคอ (head neck cancer) รวมทั้งมะเร็งอื่น ๆ

PD-1 receptor อยู่บนผิว T cell ทำหน้าที่เป็นจุดสกัดสัญญาณ ที่มากระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยมีผลลดการทำงานของ T cell ซึ่งอาจจะเหนื่อยล้า จากแอนติเจนที่มากระตุ้นเป็นเวลานาน และต่อเนื่อง เช่น ในภาวะติดเชื้อเรื้อรัง หรือการเกิดมะเร็ง ทำให้ T cell หมดสภาพ ซึ่งเรียกว่า exhaustion การยับยั้งสัญญาณจากจุดสกัด PD-1/PD-L1 และ PD-1/PD-L2 อาจทำให้ T cell กลับมาทำหน้าที่ได้เพิ่มขึ้น และต่อต้านการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง หรือควบคุมการติดเชื้อโรคได้อีกครั้งหนึ่ง

3. Anti-PD-L1 inhibitor ได้แก่ ยา atezolizumab ยับยั้งสัญญาณระหว่าง PD-1 และ PD-L1 ในการรักษามะเร็งทางเดินปัสสาวะ (urothelial carcinoma) และ NSCLC

PD-L1 พบได้มากบริเวณเซลล์ทั่วไป ในขณะที่ PD-L2 จะพบส่วนใหญ่ในบริเวณ DC และแมคโครฟาจ ดังนั้นการกระตุ้น PD-L1 ในตำแหน่งที่มีการอักเสบ อาจเป็นกลไกของร่างกายในการป้องกันตัว เพื่อลดการอ่อนล้าของ T cell แต่ในเซลล์มะเร็ง จะพบการเพิ่มขึ้นของ inhibitor ligand เช่น PD-L1

เพิ่มขึ้น ทำให้จับกับ PD-1 บนผิว T cell ส่งผลให้การยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านมะเร็ง (antitumor immunity) ลดลงมีผลให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตขึ้น

การนำยากลุ่ม ICI ได้แก่ ipilimumab, pembrolizumab และ nivolumab มาใช้รักษาโรคมะเร็งผิวหนังระยะลุกลาม (advance stage melanoma) ถือเป็นความก้าวหน้าในการนำความรู้พื้นฐานใน

ระบบภูมิคุ้มกันมารักษาโรคมะเร็ง (immunotherapy) โดยมีรายงานอัตราการรอดชีวิต 5-year survival rate เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 25-31 ส่วนในมะเร็งปอด (NSCLC) ที่ได้รับการรักษาด้วย nivolumab สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตใน 12 เดือน ได้ถึงร้อยละ 51 เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย docetaxel นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ nivolumab ในการรักษามะเร็งไต (RCC) พบว่าได้ผลดีกว่าการได้รับเคมีบำบัด

**ตารางที่ 2** Approved immune checkpoint inhibitors and indications, target of investigational drugs<sup>(8)</sup>

Target	Food and Drug Administration-Approved Drugs	Drugs in Development (Partial List)
CTLA-4	Ipilimumab (Yervoy)—metastatic melanoma	Tremelimumab
PD-1	Nivolumab (Opdivo)—metastatic melanoma, NSCLC, renal cell carcinoma, Hodgkin lymphoma Pembrolizumab (Keytruda)—metastatic melanoma, PD-L1-positive NSCLC	Pidilizumab, AMP-224
PD-L1	Atezolizumab (Tecentriq)—urothelial carcinoma	Avelumab, Durvalumab
LAG-3	None	BMS-986016, IMP321
B7	None	Enoblituzumab, MGD009
TIM-3	None	MBG453
CD137	None	Urelumab

จากความสำเร็จดังกล่าว ทำให้มีการศึกษาบทบาทของ immune checkpoint ในตำแหน่งอื่นๆ ที่อาจนำมาเป็นเป้าหมายต่อการควบคุมต่อไป เช่น T cell immunoglobulin and mucin domain 3 (TIM3) และ lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) ดังตารางที่ 2 ซึ่งการค้นพบยารักษามะเร็งที่ออกฤทธิ์ยับยั้งจุดสกัด (ICI) ดังกล่าวคงไม่เป็นที่

สนใจของแพทย์สาขาอื่น หากผลข้างเคียงของยาไม่นำมาซึ่งเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบอื่น โดยเฉพาะการเปิดสวิตช์ให้ระบบภูมิคุ้มกันมีการทำงานเพิ่มมากขึ้น โดยไม่มีตัวสกัด ย่อมอาจมีอันตรายจากการทำงานที่มากเกินไปของระบบภูมิคุ้มกันต่ออวัยวะอื่น ๆ (irAE) ในโรคทางรูมาติก และไม่ใช่วิธีโรคทางรูมาติก

โดยพบหลักฐานอุบัติการณ์การเกิด irAEs ต่างกันตามชนิดของยา และชนิดของโรคมะเร็งที่รักษา และความรุนแรงก็มีตั้งแต่เล็กน้อยไปจนถึงเสียชีวิต

โดยแบ่งตามอาการแสดงออกเป็น 2 กลุ่มคือ<sup>(9-11)</sup>

1. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบภูมิคุ้มกันที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคทางรูมาติก (nonrheumatic irAE) ได้แก่

**ระบบผิวหนัง** : ผื่น (rash) พบได้มากที่สุดถึงร้อยละ 30-35 โดยอาจมีหลายรูปแบบ ดังตารางที่ 2

**ระบบทางเดินอาหาร** : ลำไส้อักเสบ (colitis) ท้องเสียได้ถึงร้อยละ 30 มีทั้งรุนแรงและไม่รุนแรง ในรายที่รุนแรงอาจทำให้เกิด

ลำไส้ทะลุ และเสียชีวิตได้

**ระบบทางเดินหายใจ** : อาการปอดอักเสบ (pneumonitis) พบได้บ่อย และอาจรุนแรงได้

**ระบบต่อมไร้ท่อ** : ตรวจพบการอักเสบของต่อมไทรอยด์ ทำให้เกิด hypothyroid ในระยะหลัง และตรวจพบการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary) ผิดปกติ จำเป็นต้องได้รับการให้ฮอร์โมนทดแทน รวมทั้งมี hypogonadism, primary adrenal insufficiency, pancreatitis และ type I DM นอกจากนี้ ยังมีรายงานความผิดปกติในระบบสมองทั้ง 2 ส่วนคือ encephalopathy และ peripheral neuropathy หรือ Guillain-Barre' syndrome

**ตารางที่ 3** Other (nonrheumatic or musculoskeletal) immune-related adverse events and clinical description<sup>(8)</sup>

Immune-related Adverse Events	Clinical Characteristics
Colitis	Diarrhea, in severe cases causing perforation or death. Usually develops earlier in therapy
Rash	Vitiligo, neutrophilic dermatoses, and other skin manifestations reported; develops early in therapy
Thyroiditis	Usually resulting in hypothyroidism; can be a late manifestation
Pneumonitis	Ranges from mild dyspnea and cough to hypoxic respiratory failure
Hypophysitis	Can affect all hormonal axes of anterior pituitary or can be selective; patients may need permanent hormone replacement
Hepatitis	Transaminitis, with or without elevated bilirubin
Central nervous system	Encephalopathy responsive to steroids has been reported
Peripheral nervous system	Peripheral neuropathy, Guillain-Barré syndrome reported

2. เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในระบบภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับโรคทางรูมาติก (rheumatic and musculoskeletal irAE) ได้แก่<sup>(5,8)</sup>

อาการปวดข้อ (arthralgia) พบได้บ่อยสุด แต่ข้ออักเสบ (arthritis) พบได้เพียงร้อยละ 5-16 และจะเพิ่มขึ้นหากมีการใช้ยาICI ร่วมกัน 2 ตัวขึ้นไป เช่น ipilimumab และ nivolumab พบอาการปวดข้อร้อยละ 6.1 และ 7.7 ตามลำดับ และจะเพิ่มขึ้นร้อยละ 10.5 ถ้าใช้ทั้ง 2 ตัวร่วมกัน หรือถ้ามีการใช้ร่วมกับ peptide vaccine จะเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 43 แต่ข้อมูลที่รายงานว่าเป็น true inflammatory arthritis อาจต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจากการรายงานผลข้างเคียงใน clinical trial หากไม่ได้มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป (ตามการกำกับของการวิจัยมะเร็ง) ก็อาจไม่ได้ถูกบันทึก แต่มีรายงานการศึกษา observational studies ที่มีการใช้ CT และ PET/CT ก่อนและหลังให้ยา ipilimumab พบว่าร้อยละ 3.4 ผู้ป่วยบางรายมีข้ออักเสบ (arthritis) ก่อนได้รับยา แต่ในรายงานก็ขาดข้อมูลการติดตามด้วย imaging หลังให้ยาจึงไม่

มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับการอักเสบของข้อที่เกิดขึ้นสัมพันธ์กับ irAE จากยานี้หรือไม่

อาการปากแห้งตาแห้ง (sicca syndrome) มีรายงานอาการปากแห้ง หลังได้รับ ยา nivolumab ร่วมกับ peptide vaccine ในการรักษามะเร็งผิวหนัง (melanoma) หรือมะเร็งไต (RCC) ได้ถึงร้อยละ 24 และ 21 ตามลำดับ แต่ถ้าใช้เพียงตัวเดียวของ pembrolizumab เทียบกับ ipilimumab ในการรักษามะเร็งผิวหนัง melanoma พบอาการปากแห้งได้เพียงร้อยละ 4 และ 7 ตามลำดับ ในขณะที่อาการตาแห้งพบน้อยกว่าคือร้อยละ 3-4

อาการเส้นเลือดอักเสบ (vasculitis) พบน้อยมากเพียง 1 รายจาก 74 รายที่อยู่ในการศึกษาเฟสที่ 1 ของ ipilimumab ในการรักษา melanoma

อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myalgia และ muscle weakness) โดยพบอาการปวดตามกล้ามเนื้อ ร้อยละ 2-18 ในการใช้ยา nivolumab และ ipilimumab แต่พบกล้ามเนื้ออ่อนแรงใน nivolumab ร่วมกับ peptide vaccine ได้ถึงร้อยละ 12

**ตารางที่ 4** Frequency of selected immune-related adverse event associated with immune checkpoint inhibitor treatment<sup>(5)</sup>

	Anti-CTLA-4 (ipilimumab)	Anti-PD-1 (nivolumab or pembrolizumab)	Anti-PD-L1 (atezolizumab)	Combination therapy (ipilimumab+nivolumab)
Any adverse event	72/25	82/14	69/16	88/40
Dermatologic				
Pruritus	24/0	23/<1	10/<1	33/2
Rash	19/1	21/2	7/<1	28/3
Gastrointestina.				
Colitis	8/5	1/1	1/1	12/8
Diarrhea	28/5	20/<1	8/<1	44/9
Endocrine				
Thyroiditis	2/0	10/<1	-	25/1
Hypophysitis	2/2	2/1	-	8/2
Hepatitis	4/2	6/1	3/1	30/19
Pneumonitis	<1	7/<1	2/1	6/1
Arthralgia	6/0	11/<1	7/1	10/<1
Arthritis	-	2/0	-	-

**กลไกพยาธิสภาพของการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน (irAE)<sup>(5,10-12)</sup>**

1. การทำงานของ Th1 และ Th17 เพิ่มขึ้น โดยทั่วไปการยับยั้งสารที่เป็นจุดสกัด (checkpoint protein) มีส่วนทำให้ Th1 และ Th17 ทำงานเพิ่มขึ้น พร้อมกับมีการหลั่ง IL-6 และ IL-17 การศึกษาในหนูทดลองพบว่าการยับยั้ง CTLA-4 ทำให้ Treg cell มีจำนวนและหน้าที่ลดลง ดังที่ทราบว่าการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วน Treg cell/Th17 cell axis มีส่วนในการเกิดโรคทางอโตอิมมูนหลายโรค เช่น IBD (Inflammatory bowel disease), psoriatic arthritis จากหลักฐานงานวิจัยพบว่า Th17 cell ถือเป็นกุญแจสำคัญของการ

เกิด irAE หลังการใช้ ICI เนื่องจาก IL-17 เป็นไซโตไคน์ ที่มีบทบาทเป็น potent inflammatory cytokine ในระบบทางเดินอาหาร จากรายงานลำไส้อักเสบ (colitis) จนถึงการอักเสบอย่างรุนแรงในโรค IBD สามารถเกิดได้หลังได้รับยา Ipilimumab และผู้ป่วยบางรายเกิด Inflammatory arthritis หลังจากได้รับยา nivolumab มีอาการคล้ายกับโรคในกลุ่ม Spondyloarthritis ที่เป็นผลจากการทำงานของ Th17 cell เพิ่มขึ้นในเยื่อข้อ นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด immune-mediated colitis ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ipilimumab สัมพันธ์กับเชื้อโรคน้ำลำไส้ (microbiota) โดยตรวจพบ *Bacteroides phylum*



2. การเปลี่ยนแปลงของ T cell – B cell interaction ในหนูทดลองที่ได้รับยาฉีด ipilimumab หลายครั้งทำให้มีการสร้าง pathogenic auto-Ab เพิ่มขึ้น เช่น anti-pituitary Ab ส่งผลให้เกิด hypophysitis รวมทั้งตรวจพบ perinuclear antinuclear cytoplasmic Ab (pANCA), Anti-Outer membrane protein C (OMPC) Ab ใน colitis, anti-dsDNA ใน lupus-like nephritis, anti-factor VIII Ab ใน hemophilia, anti-thyroid peroxidase และ anti-thyroglobulin Ab ใน thyroiditis

แม้ว่าความเข้าใจในการเกิด irAE ยังไม่ชัดเจน หลังได้รับยากลับ ICI แต่เชื่อว่าเป็นผลมาจากระบบภูมิคุ้มกันถูกกระตุ้นให้ทำงานเพิ่มขึ้น ขณะที่ Treg ทำหน้าที่ลดลง ร่วมกับบทบาทของ human immunity ที่เพิ่มมากขึ้น จึงทำให้เกิดสภาพการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป ไม่มีทิศทางที่ชัดเจน และยากที่จะคาดการณ์ความเสียหายต่ออวัยวะอื่นหลังจากที่ได้รับยา ดังนั้นการเกิด irAE ในผู้ป่วยแต่ละคนอาจต่างกัน ทั้งอวัยวะที่ถูกกระทบและความรุนแรง โดยเชื่อว่า pathogenic auto-Ab จะพบได้มากกว่าในกลุ่ม anti-PD-1 ในขณะที่ความผิดปกติของ Treg/Th17 cell mediated autoimmunity ในกลุ่มที่ได้รับยา anti-CTLA4

### ปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อการเกิด irAE แตกต่างกันในแต่ละคน<sup>(5)</sup>

1. Tumor cell มีบทบาทเป็นแอนติเจน (Ag) ที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันทางให้ตอบสนองข้ามพวก (cross immunity) ทั้งจากตำแหน่ง primary tumor และ ระหว่างเนื้อเยื่ออื่นๆทำให้เกิดผลข้างเคียงข้ามอวัยวะ มีการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งที่เคยได้รับยา ICI แล้วเสียชีวิตลง โดยใช้วิธีตัดชิ้นเนื้อเพื่อศึกษา TCR analysis พบว่า T cell เองจะมีเป้าหมายต่อ shared Ag ทั้งที่บริเวณตำแหน่งมะเร็ง เซลล์กล้ามเนื้อ และหัวใจ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่า มะเร็งที่ต่างชนิดกันก็จะมีผลแตกต่างในการแสดงออกของ Ag ทั้งจำนวน และการปรากฏบนผิวเซลล์อื่นได้ต่างกัน

2. บทบาทของ Th17 ในสัตว์ทดลอง ยืนยันคุณสมบัติของ IL-17 ว่าเป็นไซโตไคน์ที่กระตุ้นเซลล์มะเร็ง (protumorigenic) และยังทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังในลำไส้ ตับอ่อน และมะเร็งปอด ในขณะเดียวกัน Th17 สามารถกำจัด melanoma tumor cell ได้โดยตรงในหนูทดลอง นั่นก็คือการเกิด AE นั้นอาจสัมพันธ์กับ primary tumor และความเกี่ยวข้องเนื่องมาจากการตอบสนองของ tumor cell ต่อยา ICI ว่าได้ผลหรือไม่อย่างไร

## ตารางที่ 5 Recommendations for evaluation of patients with suspected rheumatic immune-related adverse events

Suspected Immune-related Adverse Event	Clinical Examination	Laboratory Studies	Imaging, Other Studies
Inflammatory arthritis	Full joint examination Schober test	ESR, CRP, RF, CCP, ANA, HLA B27	Synovial fluid analysis Joint ultrasound or MRI
Sicca syndrome	Schirmer test Palpation of parotid glands Unstimulated salivary flow assessment	ESR, CRP, ANA, Ro, La	Parotid gland ultrasound Salivary scintigram Minor salivary gland biopsy
Myositis	Manual strength testing Dynamometry	CK, aldolase, ESR, CRP, ANA Myositis panel (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Mi-2, SRP)	Electromyography MRI of affected muscle
Vasculitis	GCA: palpation of temporal arteries Palpation and auscultation of arteries Skin examination (purpura) Evaluation for mononeuritis multiplex	ESR, CRP, CANCA, pANCA, MPO, PR3, urinalysis	For GCA: temporal artery biopsy MRI or PET of suspected affected area

### การรักษาอาการที่ไม่พึงประสงค์ในระบบภูมิคุ้มกัน (irAE)<sup>(13)</sup>

เนื่องจาก irAE สามารถเกิดขึ้นได้ไม่จำกัดเวลา และความรุนแรงก็ต่างกัน ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ICI ควรได้รับความร่วมมือจากแพทย์สหสาขา ในการเฝ้าระวังติดตามประเมินผลข้างเคียง ตลอดจนการวางแผนการรักษา ถือเป็นกุญแจสำคัญในการรักษาผู้ป่วยที่เกิด irAE จากการใช้ยา ICI เนื่องจากผลข้างเคียงในระบบภูมิคุ้มกันมีได้ตั้งแต่รุนแรงน้อย จนถึงรุนแรงมาก หรืออาจถึงแก่ชีวิต หากแพทย์ผู้สั่งยาไม่คำนึงถึง ผลข้างเคียงดังกล่าว (ตารางที่ 2)

การประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะออโตอิมมูน (autoimmunity) ควรเริ่ม

ก่อนให้ยา ICI โดยการสอบถามข้อมูลรายละเอียดผู้ป่วยในแต่ละคนอย่างละเอียด เพื่อเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ AE ซึ่งการวินิจฉัย และการตรวจ อาศัยอาการทางคลินิก (clinical clue) เป็นหลัก ถ้าแพทย์ผู้สั่งการรักษาพบการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ที่นำไปสู่การสืบค้น irAE เช่น อาการอ่อนเพลีย ไม่อยากทานอาหาร อาจเป็นเพียงอาการที่พบได้ทั่วไป ไม่เจาะจงกับการเกิด irAE แต่ถ้ามีภาวะ hypophysitis หรือ adrenal insufficiency เกิดขึ้น ก็อาจต้องคอยติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เพราะผู้ป่วยอาจมีอาการรุนแรงจนเสียชีวิต ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน และทันท่วงที

## ตารางที่ 6 Clinical framework for the management of immune-related AEs in patients undergoing immune checkpoint inhibition

Prevention and anticipation	<p>Identify personal and family history of autoimmune diseases</p> <p>Provide patient education on AEs</p> <p>Consider concomitant drug toxicity profiles</p> <p>Baseline physical examination :- Thyroid testing, Virology (HIV, HBV, HCV), TB testing, Autoantibodies (not universally recommended), possibly ANAs or anti-thyroid peroxidase antibodies</p> <p>Baseline chest radiograph and possible CT scan</p> <p>Continue to follow up patient for AEs after treatment is completed</p>
Diagnosis	<p>Be familiar with possible AEs involving various systems and organs</p> <p>When an AE occurs, consider differential diagnoses such as immune-related AEs disease progression, concomitant comorbidities, AEs caused by other drugs</p> <p>Perform organ/system-specific testing, including autoantibodies and imaging, as clinically indicated</p> <p>Inflammatory biomarkers can be useful in the diagnosis if levels are very high</p> <p>Consider subspecialty referral</p>
Treatment	<p>Glucocorticoids are usually indicated as initial therapy; consider high-dose IV pulses for severe AEs</p> <p>Consider hospitalization</p> <p>If response is inadequate, consider other immunosuppressants, ideally those that would be used in a similar noninduced autoimmune syndrome (e.g., TNF inhibitors for colitis)</p> <p>Consider antibiotic prophylaxis to prevent opportunistic infections (e.g., trimethoprim/sulfamethoxazole)</p> <p>Glucocorticoids should be slowly tapered</p> <p>Discontinuation of immunotherapy</p> <p>Permanent for severe or persistent AEs</p> <p>Temporary if event is mild (e.g., rash) and can be managed with low-dose glucocorticoids</p> <p>Consider an alternative checkpoint inhibitor with a different mechanism of action</p> <p>Monitor for long-term sequelae (e.g., endocrinopathies, persistent autoimmune features)</p>

ในขณะที่อาการผื่นคัน (dermatitis) พบได้บ่อยเช่นกันจากการใช้ยากลุ่มนี้ ประวัติท้องเสีย ลำไส้อักเสบ (colitis) หรือ ปอดอักเสบ (pneumonitis) แม้จะพบไม่บ่อย แต่ก็อาจเป็นส่วนหนึ่งของ irAE ที่รุนแรงจนต้องรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล จากผลข้างเคียงการใช้ยากลุ่มนี้ แพทย์ควรตระหนักและติดตามอาการอย่างใกล้ชิดจากผลกระทบของยาทำให้มีอาการอักเสบในอวัยวะอื่นได้หลายระบบ แม้การส่งตรวจวัดค่า CRP ที่เพิ่มขึ้นอาจช่วยบอกถึงภาวะการอักเสบ แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าเป็นผลข้างเคียงของยา หรือ อาจเนื่องมาจากมี

การอักเสบจากสาเหตุอื่น การมีค่า CRP ก่อนและหลังให้ยา อาจเป็นแนวทางประกอบการพิจารณาตัดสินใจรักษา irAE นั้นๆ

### วัตถุประสงค์ในการรักษาอาการไม่พึงประสงค์เนื่องมาจากการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน(irAE)<sup>(5,12)</sup>

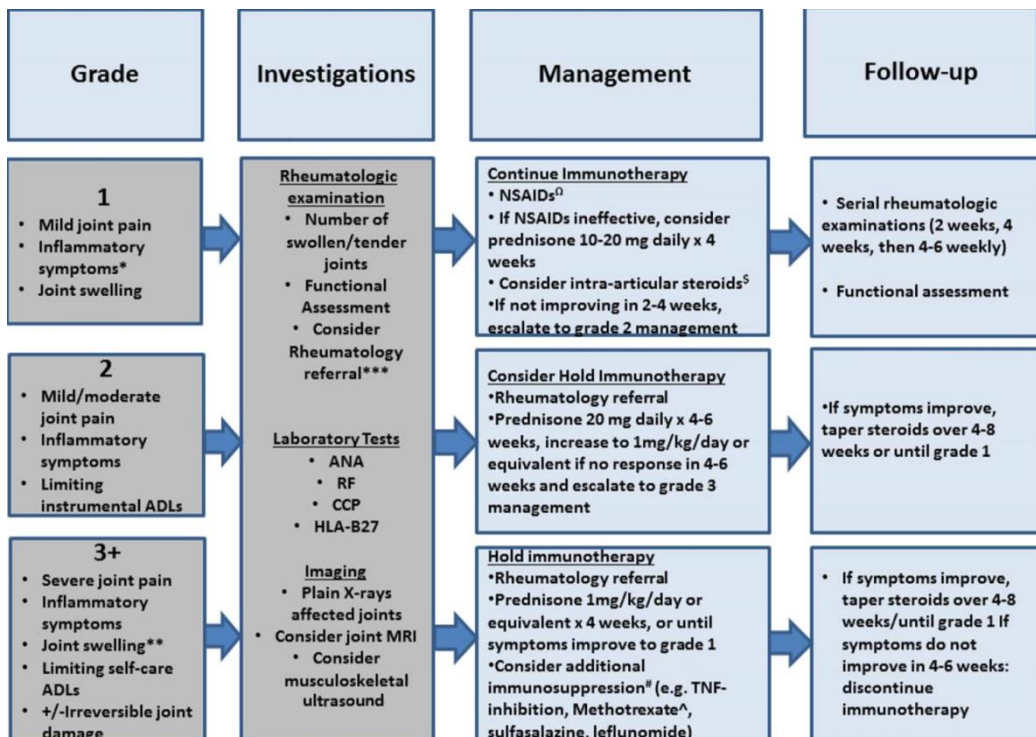
เมื่อมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น ควรรายงาน และตรวจร่างกายให้ละเอียดทุกระบบ เนื่องจาก ผลข้างเคียงจากการอักเสบต่ออวัยวะอื่นอาจรุนแรงหรือไม่ก็ได้ แพทย์จำเป็นต้องประเมินทุกระบบ และต้องระวังไม่ให้เกิด โดยทั่วไปการควบคุมการอักเสบคือ

การใช้ยา กดการทำงานของภูมิคุ้มกันแต่ต้อง คำนึงว่ายานี้จะไม่ทำให้ antitumor-effect ของยา ICI ลดลงไปด้วย เนื่องจากข้อจำกัดของการรายงาน irAE และการรักษาที่แตกต่างกัน โดยแพทย์ ทำให้บอกไม่ได้ว่ายากดภูมิขนาดสูง เช่น สเตียรอยด์ จะดีกว่าการเลือกใช้ยา targeted therapy เช่น anti-TNF หรือไม่ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และความเร่งด่วนในการรักษาที่เป็นอันตรายต่อชีวิต

องค์การอาหาร และยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) ได้กำหนดการประเมินความเสี่ยงและความรุนแรงของ irAE โดยอาศัย Common Terminology Criteria for Adverse Event

grading system (CTCAE) ดังรูปที่ 10

ในกรณีประเมินความรุนแรงของภาวะข้ออักเสบ โดย CTCAE ที่พบได้บ่อยหลังได้ยา ICI ประกอบด้วย การแบ่งความรุนแรงของข้ออักเสบเป็น เกรด 1 2 และ 3 และการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการตามความจำเป็น เริ่มการรักษาอย่างรวดเร็ว ด้วยยาที่เหมาะสม ปรีกษาอายุรแพทย์โรคข้อ ในกรณีที่ข้ออักเสบรุนแรง ไม่ตอบสนอง ต่อการใช้ยาทางรูมาติก การพิจารณาหยุดการใช้ยา ICI ควรหาความสมดุลระหว่างประโยชน์ของการหยุดยา และความเสี่ยงต่อการกลับมาของโรคมะเร็ง ทั้งนี้ควรเป็นการตัดสินใจร่วมกับระหว่างผู้ป่วย แพทย์ผู้สั่งจ่ายยา ICI และอายุรแพทย์โรคข้อ



รูปที่ 10 การประเมินความรุนแรงของโรคข้ออักเสบ

ในกรณีที่เกิดภาวะคุกคามต่อชีวิตควรหยุดการใช้ยา ICI และให้ oral prednisolone 1 มก./กก./วัน หรือ methylprednisolone 2 มก./กก./วันและรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล ในกรณีที่ความรุนแรงนั้นยังควบคุมไม่ได้ เช่น severe IBD การเลือกใช้ infliximab 5 มก./กก. ทุก 2 สัปดาห์ อาจทำให้การรักษา irAE ได้ผล สำหรับในกรณีที่อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่น ข้ออักเสบ อาจใช้ยา NSAIDs prednisolone ขนาด 20-30 มก./วัน และหยุด ICI หากอาการข้ออักเสบเรื้อรังและรุนแรงมากขึ้นควรพิจารณาใช้ยาในกลุ่ม DMARDs หรือ biological DMARDs เพื่อลดขนาดยาสเตียรอยด์ ร่วมกับพิจารณาหยุด ICI

ส่วนความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ เช่น adrenal insufficiency หรือ hypophysitis ควรให้ความสำคัญด้วยการสืบค้น และพิจารณาฮอร์โมนทดแทน (hormone replacement therapy) ร่วมกับ สเตียรอยด์ อย่างเร่งด่วน

### การรักษามะเร็งด้วย ICI ในผู้ป่วยที่มีโรคอโตอิมมูนเดิม

จากหลักฐานพบว่า CTLA-4 และ PD-1 pathway มีบทบาทที่สำคัญในการเกิดการอักเสบ และเกิดโรคทางอโตอิมมูน โดยพบว่าหนูที่ขาด CTLA-4 ตายจากภาวะอักเสบที่รุนแรง และตรวจพบการเพิ่มจำนวนของเซลล์ลิมโฟไซต์ (lymphoproliferation) ในขณะที่การศึกษาอื่นในมนุษย์ พบว่าตำแหน่ง CTLA-4 alleles มีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคทางอโตอิมมูน

หลายโรค เช่น ต่อมไทรอยด์อักเสบ ความผิดปกติในระบบประสาท โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (IBD) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) โรคหลังแข็ง (AS) และโรค lupus (SLE) เช่น การใช้ยา abatacept ซึ่งเป็น soluble form ของ CTLA-4 ในการยับยั้งการกระตุ้น T cell เพื่อลดขบวนการอักเสบในข้ออักเสบ RA ซึ่งยานี้จะทำหน้าที่ตรงข้ามกับ Ipilimumab ในการรักษา มะเร็ง

ความก้าวหน้าในการรักษา มะเร็งโดยอาศัยภูมิคุ้มกันของร่างกาย เพื่อควบคุมโรคมะเร็ง (cancer immunotherapy) นำมาซึ่งการเปลี่ยนแปลงครั้งสำคัญในทางการแพทย์ โดยเปลี่ยนความสิ้นหวังของผู้ป่วยมะเร็ง ให้กลับมามีความหวังและชีวิตที่ยาวขึ้น ถือเป็นความสำเร็จในการต่อสู้กับโรค ที่มีอุบัติการณ์การเสียชีวิตสูงเป็นอันดับต้น โดยเฉพาะการนำยายับยั้งจุดสกัดสัญญาณ (ICI) มาทำให้ผู้ป่วยมะเร็งระยะสุดท้าย หรือ ไม่ตอบสนองต่อการรักษา กลับมามีโอกาสมีชีวิตที่ดีขึ้น

แต่การควบคุมกลไกของระบบภูมิคุ้มกัน โดย “การปล่อยเบรก” ให้ระบบทำงานได้อย่างที่ต้องการเพื่อผลลัพธ์เพียงด้านเดียวย่อมเป็นไปได้ เปรียบเหมือน “เหรียญทุก เหรียญ” ต้องมีสองด้านเสมอ “หัว หรือ ก้อย” เมื่อด้านที่ได้รับการยับยั้ง ถูกปลดปล่อยให้ทำงานมากขึ้นเพื่อทำลายเซลล์มะเร็ง ก็ย่อมมีผลทำให้อีกด้านที่ควบคุมระดับภูมิคุ้มกันปกติของเซลล์ร่างกายเสียไป เช่นในกรณีนี้ยา ICI ทำ

ให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสรอดชีวิตจากมะเร็งย่อมมีความเสี่ยงในเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อภูมิคุ้มกัน (irAE) สูงขึ้น และเป็นเหตุการณ์นั้นก็อาจไม่สามารถทำนายความรุนแรงและบอกได้ชัดเจนว่าจะควบคุมได้ หรือจะมีความเสี่ยงต่ออวัยวะอื่น หรือไม่ โดยเฉพาะโรคทางออโตอิมมูนที่มีความรุนแรงและอาจถึงแก่เสียชีวิตได้ หากแพทย์ไม่คำนึงถึงหรือเฝ้าระวังผลกระทบดังกล่าว เช่นการใช้ ICI รักษาผู้ป่วยมะเร็งที่มีโรคออโตอิมมูนอยู่เดิม อาจมีส่วนทำให้โรคออโตอิมมูนกำเริบขึ้นได้ หรือ หากพิจารณาเลือกหยุดยาระงับ อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็ง

ดังนั้นสิ่งที่ควรคำนึงถึงคือ หลักธรรมชาติของทุกสิ่ง หรือ ความเป็นจริงของทุกอย่าง คือ “ความสมดุล และ ความพอดี” ของการควบคุมของระบบภูมิคุ้มกัน ไม่ว่าเหตุการณ์นั้นจะรุนแรงอย่างไรถ้าสามารถแก้ไขเหตุแห่งความไม่เหมาะสมนั้นได้ก่อนที่จะเกิดความรุนแรง ย่อมเป็นสิ่งที่เรียกว่า ความสำเร็จในการดูแลผู้ป่วยที่สมบูรณ์

### เอกสารอ้างอิง

- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2012;12:252-64.
- Gough NR. Understanding Immune Checkpoint Pathways to Improve Patient Response. May 24 2017.
- Leonard Calabrese VV. Checkpoint immunotherapy: good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1-3.
- Steven R, MD. Immunotherapy: Using the immune system to treat cancer. *Nation cancer institute*. 2017.
- Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, Diab A. Review: Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2017;69:687-99.
- Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumour immunity. *Immunology*. 2006;119:254-64.
- Thallinger C, Fureder T, Preusser M, Heller G, Mullauer L, Holler C, et al. Review of cancer treatment with immune checkpoint inhibitors : Current concepts, expectations, limitations and pitfalls. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2018;130:85-91.
- Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO. Immune-Related Adverse Effects of Cancer Immunotherapy— Implications for Rheumatology. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43:65-78.
- Laura C Cappelli1 AGK. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:43-50.
- Laura C Cappelli JN. Inflammatory arthritis due to immune checkpoint inhibitors: challenge in diagnosis and treatment. *immunotherapy*. 2017;9:5-8.
- Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017;3:e000412.
- Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis care & research*. 2017;69:1751-63.
- Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, Marrone KA, Lipson EJ, Hammers HJ, et al. Inflammatory Arthritis: A Newly Recognized Adverse Event of Immune Checkpoint Blockade. *The Oncologist*. 2017;22:627-30.

| Poster Presentation |



## PREVALENCE AND CLINICAL ASSOCIATION OF THE PRESENCE OF ANTI-NEUTROPHILIC CYTOPLASMIC ANTIBODY IN THAI SYSTEMIC SCLEROSIS

Chingching Foocharoen, Ajanee Mahakkanukrauh, Siraphop Suwannaroj, Ratanavadee Nanagara

*Division of Allergy-Immunology-Rheumatology, Department of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

**Background:** Anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) has been reported in systemic sclerosis (SSc); however, it is not always associated with systemic vasculitis. Some clinical features of SSc include small vessel vasculitis (i.e., digital ulcer, proteinuria with renal failure, neuropathy) and these can also be presented with ANCA associated vasculitis.

**Objectives:** To determine the prevalence and clinical associations present with ANCA among Thai SSc.

**Method:** This was a historical cohort study of Thai adult SSc patients, followed up between November 1, 2016 and November 30, 2017, at the Scleroderma Clinic at Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand. According to the sample size calculation, 185 patients were included.

**Results:** The female to male ratio of the enrolled SSc patients was 2:1; of which the majority had the diffuse SSc subset (dcSSc) (71.2%). The mean age was  $58.0 \pm 10.1$  years (range, 19.7-84.5). The median duration of disease was 6.4 years (IQR 2.9-10.1). The prevalence of having at least 1 serological test for ANCA (perinuclear-ANCA, cytoplasmic-ANCA, anti-myeloperoxidase or anti-proteinase3) positive for either p-ANCA or c-ANCA and positive for either anti-MPO or anti-PR3 was 21.6% (95%CI 15.9-28.3), 11.9% (95%CI 7.6-17.4) and 13.0% (95%CI 8.5-18.7), respectively. According to a multivariate analysis, erythrocyte sedimentation rate elevation was significantly associated with the presence of the antibody (OR 11.36 (95%CI 1.44-83.65)), while elevation of high sensitivity cardiac troponin-T (hs-cTnT) was significantly associated with the presence of either p-ANCA or c-ANCA with OR 4.25 (95%CI 1.41-15.34). Clinical features like small vessel vasculitis included Raynaud's phenomenon, digital ulcer, proteinuria, and neuropathy were not

---



associated with ANCA. None of the patients had had clinical features of systemic vasculitis.

**Conclusion:** Around one-fifth of Thai SSc patients have detected ANCA without any classical signs or symptoms of systemic vasculitis. The presence of ANCA in SSc is associated with inflammation and myocardial injury. Long-term follow-up and serial ANCA checking is suggested to elucidate the clinical implications.

## DIFFERENCES IN CLINICAL PRESENTATION AND INCIDENCE OF CARDIOPULMONARY INVOLVEMENT BETWEEN LATE-VERSUS EARLY-ONSET SYSTEMIC SCLEROSIS: INCEPTION COHORT STUDY

Suparaporn Wangkaew<sup>1</sup>, Phiriya Phiriyakrit<sup>1</sup>, Vittawin Sawangduan<sup>1</sup>, Narawudt Prasertwittayakij<sup>2</sup>, Juntima Euathrongchit<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand*

<sup>2</sup>*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand*

<sup>3</sup>*Division of Diagnostic Radiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand*

**Introduction:** Data regarding the incidence rate (IR) of cardiopulmonary involvement in comparison between late-onset SSc and early-onset SSc are limited

**Objective:** To compare the prevalence of clinical manifestations and the IR of cardiopulmonary involvement comparing between the two subgroups.

**Methods:** An inception cohort of SSc patients seen at the Rheumatology clinic, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, between January 2010 and June 2016, was used. All patients were assessed for clinical manifestations and underwent ECG, echocardiography, and HRCT at the study entry and every 12 months thereafter.

**Result:** One hundred and fifteen patients (69 females and 89 dcSSc) with a mean (SD) disease duration of 11.6 months (8.8) at cohort entry were enrolled during a mean (SD) observation period of 3.8 years (1.6). Patients were classified into two groups: age  $\geq 50$  years (late onset) and age  $< 50$  years (early onset). The late-onset group included 78 patients (67.8%). At enrollment, the late-onset group had higher prevalence of digital pitting scars (60.3% vs. 35.1%,  $p=0.012$ ), dry eye symptoms (17.9% vs. 2.7%,  $p=0.035$ ), and hypertension (20.5% vs. 5.4%,  $p=0.037$ ) compared to the early-onset group. In the last visit, it was found that the late-onset group had higher cumulative prevalence of joint contracture (61.5% vs. 37.8%,  $p=0.017$ ) compared to the early-onset group. The late-onset group had no significant IR of LVEF $< 50\%$  (3.04 vs. 4.45 per 100 person-years,  $p=0.486$ ), right ventricular dysfunction (5.17 vs. 2.73 per 100 person-years,  $p=0.269$ ),

---

interstitial lung disease (49.45 vs. 42.03 per 100 person-years,  $p=0.462$ ), and pulmonary hypertension (2.57 vs. 1.07 per 100 person-years,  $p=0.267$ ) compared to the early-onset group.

**Conclusion:** This study cohort shows that age at disease onset is associated with differences in clinical manifestations. However, the IR of cardiopulmonary involvement was similar in the early stage of both the groups.

---

## CLINICAL CHARACTERISTICS AND MORTALITY RATE FOR THAI ELDERLY ONSET SYSTEMIC SCLEROSIS

Ruethairat Apipattarakul, Chingching Foocharoen, Sittichai Netwijitpan, Ajanee Mahakkanukrauh, Siraphop Suwannaroj, Ratanavadee Nanagara

*Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

**Background:** Elderly, over against adult, Caucasian systemic sclerosis (SSc) patients are at greater risk of pulmonary arterial hypertension (PAH), renal impairment, cardiac disease, and muscle weakness, but a lower risk for digital ischemia. There is, however, no report of a clinical comparison between Thai adult vs. elderly onset diffuse cutaneous SSc (dcSSc).

**Objectives:** To identify the clinical differences and mortality rate between adult and elderly onset SSc.

**Methods:** We conducted a historical cohort study of SSc patients followed up at Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Thailand, between January 2007 and December 2011. SSc patients  $\geq 60$  years of age were defined as elderly onset SSc. Clinical differences between adult and elderly onset were identified. Cox regression analysis was used to estimate the probability of survival and for assessing the factors associated with mortality.

**Results:** The medical records of 350 SSc patients were reviewed; 53 patients (15.1%) had elderly onset SSc. According to the multivariate analysis, elderly onset SSc had a higher WHO functional class, more frequent weakness, hyperCKaemia, and less pulmonary fibrosis than adult onset SSc ( $p=0.004, 0.02, 0.02, 0.02$ , respectively). For the total 2,399 person-years, the incidence of mortality was 3.8 per 100 person-years with a median survival rate of 15.9 years (95%CI 12.4-17.3). The mortality rate of elderly onset SSc was 12.7 per 100 person-years whereas adult onset was 2.9 per 100 person-years with a median survival of 4.9 years (95%CI 3.8-7.4) and 16.1 years (95%CI 14.8-23.4), respectively. The mortality rate of elderly SSc onset was significantly higher than that of adult SSc onset (HR 5.71 (95%CI 3.54-9.20)). The Cox regression analysis indicated that digital ulcer and tendon friction rub had a respective HR of 7.39 (95%CI 1.28-42.60) and

---

37.23 (95%CI 2.10-659.09) for predicting mortality of elderly onset SSc. Neither severity of skin tightness nor SSc subset was associated with mortality.

**Conclusion:** Myopathy and limitation of physical activity were frequently found among elderly onset SSc over against pulmonary involvement than in adult onset SSc. Median survival of elderly onset SSc was 11 years shorter than adult onset SSc. Digital ulcer and tendon friction rub were associated with a high mortality rate in elderly onset SSc.

---

## COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Wanruchada Katchamart<sup>1</sup>, Pongthorn Narongroeknawin<sup>2</sup>, Nattharadee Phutthinar<sup>3</sup>,  
Vararak Srinonprasert<sup>4</sup>, Weerasak Muangpaisan<sup>5</sup>, Sumapa Chaiamnuay<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

<sup>2</sup>*Division of Rheumatology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand*

<sup>3</sup>*Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

<sup>4</sup>*Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

<sup>5</sup>*Division of Geriatric Medicine, Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

**Background:** Intact cognitive function is important for executing several tasks on day-to-day basis in people with chronic diseases, including rheumatoid arthritis (RA). A number of studies have reported a high prevalence of cognitive impairment in patients with RA. Chronic systemic inflammation in RA may play an important role in the pathogenesis of cognitive impairment, in addition to the traditional risk factors.

**Objective:** To determine the prevalence of cognitive impairment and the association between RA disease activity and cognitive impairment in patients with RA.

**Methods:** This is a retrospective cohort study including data from Rheumatoid Arthritis registry of 2 academic centers, Siriraj and Phramongkutklao hospitals. A total of 327 patients who fulfilled the 1987 American College of Rheumatology (ACR) or 2010 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for RA, aged at least 18 years old, were literate, and had at least a visit of follow-up between January 2011 to December 2017 were included in this preliminary analysis. Demographics, clinical and laboratory data related to disease activity, and functional status were collected from January 2011 to December 2017. Depression and anxiety were evaluated by the Hospital Anxiety Depression score (HADS). Cognitive function was assessed using the Thai version of the Montreal cognitive assessment (MoCA-T). Subjects were classified as cognitively

---

impaired if they scored less than 23, a cutoff point validated in Thai population. Univariate and backward stepwise multivariate analyses were performed to identify factors associated with cognitive impairment.

**Results:** Most subjects (88%) were female with the mean age  $\pm$  SD of  $60\pm 11$  years old and median (range) educational level of 9 (0-19) years. They were long-standing RA [median disease duration (range) of 12 (0.12-41) year], had moderate cumulative disease activity [mean DAS28 $\pm$ SD of  $3.46\pm 0.81$ ], and mild functional impairment [median HAQ (range) 0.5 (0-2.75)]. For comorbidity, hypertension and dyslipidemia were common (39% both), followed by diabetes mellitus (10%), coronary artery disease (3%), and stroke (1%). Depression and anxiety were identified in 13% and 14%, respectively. Based on MoCA-T, the mean $\pm$ SD of total cognition score was  $21.12\pm 4.39$  out of 30 with 57% classified as having cognitive impairment. The mean $\pm$ SD of cognitive domain scores of naming, attention, orientation, visuospatial/executive, language, abstraction, and delayed recalled were  $2.71\pm 0.61$  out of 3,  $4.70\pm 1.30$  out of 6,  $5.78\pm 0.53$  out of 6,  $2.73\pm 1.56$  out of 5,  $1.35\pm 0.99$  out of 3,  $0.60\pm 0.76$  out of 2, and  $2.77\pm 1.60$  out of 5, respectively. Patients with cognitive impairment significantly impaired in all domains, especially in visuospatial/executive, language, and abstraction, when compared to patients without cognitive impairment ( $p < 0.001$ ). Patients with cognitive impairment had a significantly higher proportion of patient with old age (age  $> 60$  years) (62% vs. 37%,  $p < 0.001$ ), low education (education level  $< 6$  years) (62% vs. 13%,  $p < 0.001$ ), and had a higher proportion of active disease, measured by disease activity score 28 (DAS28)  $\geq 2.6$  (90% vs. 85%,  $p = 0.22$ ) than those without cognitive impairment. However, in multiple logistic regression analyses only low education [OR 9.22, 95% CI 4.85 to 17.55,  $p < 0.001$ ] was independently associated with cognitive impairment. There was only a trend for high cumulative disease activity (OR 1.91, 95% CI 0.82 to 4.45,  $p = 0.14$ ).

**Conclusion:** Cognitive impairment, especially in visuospatial/executive, language, and abstraction, is common in patients with RA. Besides traditional risk factors for cognitive impairment, there was a trend for high cumulative RA disease activity. More sample size is required to demonstrate this association.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, disease activity, DAS28, cognitive impairment, MOCA

---

## PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS OF SMALL INTESTINAL BACTERIAL OVERGROWTH AMONG SYSTEM SCLEROSIS PATIENTS

Kookwan Sawadpanich<sup>1</sup>, Pisit Soison<sup>1</sup>, Kitti Chunlertrith<sup>1</sup>, Pisaln Mairiang<sup>1</sup>, Wattana Sukeepaisarnjaroen<sup>1</sup>, Apichat Sangchan<sup>1</sup>, Tanita Suttichaimongkol<sup>1</sup>, Chingching Foocharoen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

<sup>2</sup>*Division of Allergy-Immunology-Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

**Background:** Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) results in nutrient malabsorption and malnutrition thereby increasing the morbidity and mortality in the systemic sclerosis (SSc) patient.

**Objectives:** To evaluate the prevalence and associated factors of SIBO in SSc patients.

**Method:** A descriptive, cross-sectional study was conducted between July 2015 and January 2016 in SSc patients over 18, using the glucose H<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> breath test to evaluate SIBO.

**Results:** 89 SSc patients (30 males and 59 females) underwent the glucose H<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> breath test. The mean age was 54.4. Twelve participants were positive for the glucose H<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> breath test, yielding a SIBO prevalence of 13.5% (95%CI 7.2-22.4) among SSc patients. A multivariate analysis revealed that duration of disease > 5 years was significantly associated with SIBO (adjusted OR 9.38; 95%CI 1.09-80.47).

**Conclusion:** The prevalence of SIBO—using the glucose H<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> breath test—is not common among Thai SSc patients. A positive result, however, was associated with longer duration of disease.

---



PERSISTENT HYPEREOSINOPHILIA IN SYSTEMIC SCLEROSIS IS ASSOCIATED WITH BETTER TOTAL LUNG CAPACITY BUT MORE INCIDENT DIGITAL AMPUTATION: RESULTS FROM A PROSPECTIVE COHORT

Somsak Punjasamanvong, Chayawee Muangchan

*Division of Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

**Objective:** Hypereosinophilia was reported in systemic sclerosis (SSc) but clinical significance was not well characterized. This study aimed to define prevalence of hypereosinophilia and relationships between pattern changes of eosinophilia in a duration of one year and internal organ complications in SSc.

**Methods:** A retrospective study in a prevalent SSc cohort was conducted from 21 November 2013 to 22 June 2017. During 1-year duration, hypereosinophilia was defined by an absolute count  $> 500/\text{mm}^3$  or percent count  $> 7\%$  and categorized into 5 groups – persistently high (PH), persistently low (PL), low to high (LH), high to low (HL) and variable levels (VL). A regression analysis was done to find associations of pattern changes and internal organ involvements.

**Results:** A total of 135 SSc patients, mean aged  $50 \pm 11.4$  years, 82% female, 78% dcSSc, 76% anti Scl-70 positivity, 3.3-year disease duration from non-Raynaud symptoms to first visit were found 10% PH, 67% PL, 7% LH, 3% HL and 13% VL hypereosinophilia. Among 5 categories, PH was associated with the best baseline total lung capacity (TLC) %predicted ( $83 \pm 19$ ;  $p = 0.032$ ) and incident digital amputation (21%;  $p = 0.048$ ). PL was associated with baseline prevalent telangiectasia (34%;  $p = 0.027$ ). When defined PH as hypereosinophilia group and LH+PL+HL+VL as non-hypereosinophilia group, PH was independently associated with better baseline TLC %predicted (OR 1.05 (1.01, 1.10);  $p = 0.020$ ) and incident digital amputation (OR 5.23 (1.15, 23.85);  $p = 0.033$ ).

**Conclusion:** Persistent hypereosinophilia was found 10% of prevalent SSc patients. This pattern change associated with better baseline TLC %predicted but more incident digital amputation.

---

## EFFECT OF PATIENT EDUCATION ON MEDICATION ADHERENCE IN PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Nichapa Taibanguay, Sumapa Chaiamnuay, Pajit Asavatanabodee, Pongthorn Narongroeknawin

*Rheumatic Disease Unit, Internal Medicine Department, Phramongkutklo Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand*

**Background and objective:** Poor medication adherence is an obstacle for treatment outcome. There are many studies of interventions for promoting adherence. This study aimed to assess the impact of patient education on medication adherence in rheumatoid arthritis (RA) patients and to identify factors associated with adherence.

**Methods:** A randomized controlled, single-blinded was performed. One hundred and seventy-six patients who were diagnosed of RA by 2010 ACR/EULAR classification criteria were enrolled. Fifty-six patients with good adherence, defined as medication taking behavior questionnaire for Thai patient (MTB) > 23 or pill count > 80% in a previous month, were excluded. One hundred and twenty patients were randomized by block randomization into intervention group and control group. Intervention group received a 30-minute directed counseling and a disease brochure. Control group received only a disease brochure. The primary outcomes were adherence rate measured by pill count and MTB score improvement after 12 weeks.

**Results:** Adherence rate increased significantly from baseline in both study groups, however, the improvement in the intervention group was significantly greater than in the control group ( $5.38 \pm 12.90$  vs.  $3.18 \pm 14.23$ ,  $p = 0.023$ ). MTB score improved in intervention group ( $1.12 \pm 2.22$ ,  $p < 0.001$ ); but not in control group ( $0.44 \pm 2.92$ ,  $p = 0.251$ ). DAS28 and EQ-5D were unchanged from baseline in both groups. Multivariate regression found cognitive impairment ( $\beta = 0.97$ , 95%CI 0.37-1.56,  $p = 0.002$ ), illness perception ( $\beta = 1.39$ , 95%CI 0.39-2.39,  $p = 0.007$ ), quality of life ( $\beta = 23.20$ , 95%CI 4.23-42.06,  $p = 0.016$ ), and anxiety ( $\beta = 1.02$ , 95%CI 0.17-1.87,  $p = 0.019$ ) were independently associated with baseline adherence.

---

**Conclusions:** In 12-week period, directed counseling significantly increased adherence. However, the impact of adherence on disease activity and quality of life may need a longer-term study. Several factors associated with baseline adherence were identified including cognitive Impairment, illness perception, quality of life, and anxiety.

## PREDICTIVE FACTOR OF VITAMIN D INSUFFICIENCY AND DEFICIENCY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Tanatchon Nimpoonyagampong, Ajchara Koolvisoot

*Division of Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

**Background:** Vitamin D is an important hormone in calcium homeostasis and bone metabolism. The main sources are the conversion of previtamin D<sub>3</sub> in the skin by the ultraviolet B from sunlight and vitamin-D rich food. Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are vulnerable to have low level of vitamin D due to many factors, particularly the avoidance of sunlight exposure that can aggravate the disease activity and commonly used drug such as corticosteroid that can interfere with vitamin D metabolism. Vitamin D adequacy best determined by measurement of the 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentration of 30 ng/ml or more in the blood. Suboptimal vitamin D levels are classified into vitamin D insufficiency (20-29 ng/ml) and vitamin D deficiency (<20 ng/ml). In a previous study, half of Thai SLE patients had suboptimal vitamin D level (Vitamin D insufficiency < 30 ng/ml, Vitamin D deficiency <20 ng/ml) that cause muscular symptom, fatigue, impaired bone quality and fracture.

**Objective :** 1. To identify the predictive clinical risk factors for vitamin D insufficiency and vitamin D deficiency in SLE patients

2. To determine the opti-mal dose of vitamin D supplement and treatment in SLE patients

**Methods:** A Prospective, cohort study was conducted in Rheumatology clinic, Siriraj Hospital Bangkok Thailand, from May 2016 to January 2017. All SLE patients, aged  $\geq 18$ , who fulfill criteria of SLE (1982 ACR criteria and 2012 SLICC), were recruited. Those with CKD stage5, pregnancy and allergic to Calciferol (D<sub>2</sub>) were excluded. The sample size of at least 162 patients was calculated for adequate power and statistical significance. The consent forms were initially obtained. The baseline characteristics and essential data included age, sex, duration of disease, BMI, previous medical history, clinical at time of SLE diagnosis, current activity status, current treatment (glucocorticoid, antimalarial and immunosuppressive), drugs/condi-tions affecting

---

vitamin D level, sun protection habitus, sunscreen usage, vitamin D rich food consumption (portion/week), clinical symptoms of myalgia, fibromyalgia, muscle weakness and fatigue (using the Fatigue Severity Scale - FSS and Visual Analog Scale - VAS) were recorded.

Blood test for 25OHD and serum calcium obtained. Patients were classified into three groups (Vitamin D sufficiency, Vitamin D insufficiency and Vitamin D deficiency) as described above. The dose regimen of treatment were Calciferol (20,000 unit/capsule) 2 times a week for vitamin D insufficiency and 3 times a week for vitamin D deficiency, according to the Thai Endocrine Society recommendation. The reassessment of clinical parameters, 25OHD level and serum calcium were performed after at least 8 weeks of treatment.

**Results:** 162 patients were recruited, 95.7% were female with the mean age of 37.5 years (18-84) and the median disease duration of 7 years (0-60). Eighty five percent of patients live in Bangkok and central part of Thailand. Common organ involvements included hematologic involvement (59.9%), arthritis (57.4%) and kidney (43.8%). Most of patients (83.3%) were inactive SLE status (SLEDAI<3). Current use of Glucocorticoid (GC) and antimalarial agent were 56.8% and 74.1% respectively, while 66.7% and 71.6% used sunscreen and photo protection. Only 57.4% of patients consumed fatty fish that contain high vitamin D at least one portion a week.

One hundred and thirty nine patients have already taken calciferol, median dosage was 10,000 unit per week (mean dose of Calciferol 17,200 unit per week). Suboptimal vitamin D level was identified in 85 patients (52.5%), 63 and 22 of them with Vitamin D insufficiency and deficiency respectively. In 53 patients who previously had suboptimal vitamin D levels, 54.7% still had inadequate level of vitamin D despite supplementation (table 1). Twelve and 16 patients had non-specific myalgia and fibromyalgia respectively, fatigue defined by visual analogue scale (VAS)  $\leq 5$  and Fatigue Severity Scale (FSS)  $\geq 36$  were found in 18 and 13 patients. No one had muscle weakness.

---

**Table 1** Vitamin D status in SLE patients

		N (% Total SLE patients)		Total N (% Total SLE patients)
		25 OHD $\geq$ 30 ng/dl	25 OHD < 30 ng/dl	
Vitamin D insufficiency/ deficiency status	Know suboptimal vitamin D status	24 (31.2)	29 (34.1)	53 (32.7)
	Unknown Vitamin D status	53 (68.8)	56 (65.9)	109 (67.3)
Total		77 (47.5)	85 (52.5)	162 (100)

Significant risk factors of vitamin D deficiency and insufficiency in the univariate analysis were current glucocorticoid use ( $p=0.033$ ), presence of non-specific myalgia ( $p=0.026$ ) and fibromyalgia ( $p=0.015$ ). The independent factors associated with low vitamin D level were current glucocorticoid use (OR 1.97, 95% CI 1.04-3.75) ( $p=0.038$ ) and fibromyalgia (OR 4.42, 95%CI 1.94-16.37) ( $p=0.026$ ) (table2).

After the dose increment of Calciferol according to the Thai Endocrine Society guideline for patients with suboptimal vitamin D level, only 14 of 51 cases (26.9%) had adequate vitamin D level despite good compliance. The symptoms of myalgia and fatigue improved and no patient developed hypercalcemia.

Table 2 Dependent and Independent factors for suboptimal Vitamin D level

Parameter	VD1 $\geq$ 30		VD1<30		Univariate			Multivariate		
	N=77	%	N= 85	%	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
female	73	94.80%	82	96.50%	0.67	0.15- 3.08	0.603			
<b>Manifestation at SLE diagnosis</b>										
Acute cutaneous	36	46.80%	33	38.80%	0.72	0.31-1.35	0.31			
Chronic cutaneous	28	36.40%	23	27.10%	0.65	0.23-1.26	0.203			
Alopecia	10	13.00%	7	8.20%	0.6	0.22-1.67	0.203			
Oral ulcer	18	23.40%	14	16.50%	0.65	0.29-1.41	0.27			
Arthritis	44	57.10%	49	57.60%	1.02	0.55-1.90	0.95			
Serositis	7	9.10%	14	16.50%	1.97	0.75-5.18	0.163			
NPSLE	14	18.20%	16	18.80%	1.040	0.47-2.31	0.916			
Renal	29	37.70%	42	49.40%	1.620	0.86-3.03	0.132			
Hematologic	46	59.70%	51	60.00%	1.01	0.54-1.89	0.973			
Anti dsDNA	55	71.40%	66	77.60%	1.39	0.68-2.83	0.36			
<b>Current SLE medication</b>										
Glucocorticoid use	37	48.10%	55	64.70%	1.98	1.06-3.72	<b>0.033*</b>	1.97	1.04-3.75	<b>0.038*</b>
Antimalarial use	60	77.90%	60	70.60%	0.68	0.33-1.39	0.29			
Immunosuppressive	34	44.20%	46	54.10%	1.49	0.80-2.77	0.205			
<b>SLE status</b>										
SLEDAI $\geq$ 3	11	14.60%	16	18.80%	1.39	0.60-3.22	0.44			
<b>Vitamin D food</b>										
Fish eating	48	62.30%	45	52.90%	0.68	0.36-1.27	0.23			
<b>Sun exposure</b>										
Sunscreen use	50	64.90%	58	68.20%	1.16	0.63-2.23	0.65			
Sun protection	57	74.00%	59	69.40%	0.8	0.4-1.58	0.52			
good vitamin D compliance	62	80.50%	71	83.50%	0.82	0.37-1.82	0.62			
<b>symptoms</b>										
fibromyalgia	3	3.90%	13	15.30%	4.45	1.22-16.29	<b>0.015*</b>	4.42	1.20-16.37	<b>0.026*</b>
fatigueVAS $\leq$ 5	5	6.50%	13	15.30%	2.6	0.88-7.67	0.075			
fatigue FSS $\geq$ 36	6	7.80%	7	8.20%	1.06	0.34-3.31	0.97			
myalgia symptom	2	2.60%	10	11.80%	5	1.06-23.59	<b>0.026*</b>			

\*p&lt;0.05

**Table 3** Improvement of Vitamin D level after treatment (complete data in 52 patients)\*

		25 OHD (ng/ml) after Treatment		Total
		25 OHD ≥ 30 ng/dl	25 OHD < 30 ng/dl	
Vitamin D week 0	Vitamin D deficiency	4 (28.6)	13 (28.6)	17
	Vitamin D insufficiency	10 (71.4)	25 (65.8)	35
Total		14	38	

\* *Incomplete data because this study is still ongoing to assess the response of treatment*

**Conclusion:** Vitamin D deficiency and insufficiency was common in Thai SLE patients. The predictive risk factors are current glucocorticoid use and fibromyalgia therefore, the 25OHD level should be carefully evaluated in these patients. The recommended doses of Calciferol treatment of the Thai Endocrine Society are inadequate in SLE patients with suboptimal vitamin D level. Adequate intake of vitamin D-rich food should be advice in Thai SLE patients and optimal dosage adjustment of vitamin D supplementation was important these patients.



## PREVALENCE AND CLASSIFICATION OF PULMONARY HYPERTENSION IN THAI SYSTEMIC SCLEROSIS

Waratchamon Witayakom<sup>1</sup>, Ratanavadee Nanagara<sup>1</sup>, Ajanee Mahakkanukrauh<sup>1</sup>, Chingching Foocharoen<sup>1</sup>, Siraphop Suwannaroj<sup>1</sup>, Burabha Pussadhamma<sup>2</sup>, Panaya Tumsatan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Division of Allergy-Immunology-Rheumatology, Department of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

<sup>2</sup>*Division of Cardiology, Department of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

<sup>3</sup>*Department of Radiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

**Background:** PH is the utmost complication of SSc and its subtype determined the outcome of treatment. The prevalence of PH and its subtypes in Thai SSc needed to be elucidated.

**Objectives:** Primary objective is to determine the prevalence of RHC confirmed PH. The secondary objective is to determine potential subtypes of PH and its associations with clinical characteristics and treatment response.

**Methods:** A historical cohort study was performed in Thai SSc patients at Srinagarind Hospital, between January 2014 and December 2016. PH subtypes were categorized by using hemodynamic parameters from RHC, pulmonary function tests and finding on HRCT.

**Results:** 409 SSc patients were enrolled (F:M = 2.17:1); 75% were dcSSc. Mean age at PH diagnosis was 55.25±11.79 years and median disease duration was 4.83 years. The prevalence of PH was 9.53% and the estimated incidence of PH was 1.11 per 100 person-years. Among PH patients 97.4% (38/39) was precapillary, of which 23 (60.5%) was PH-ILD, 8 (21.1%) was combined PAH/PH-ILD, 6 (15.8%) was isolated PAH, and only 1 (2.6%) was PVOD. FC >I, FVC < 70%, and pericardial effusion were associated with the presence of PH. Treatment response was better among isolated PAH than other subtypes.

**Conclusion:** The prevalence of PH in Thai SSc was 9.53%. Majority were PH-ILD and combined PAH/PH-ILD. Isolated PAH was identified only in 15.8% and determined the better response to treatment. Low FC, low FVC and pericardial effusion were associated with the presence of PH.

---

## DIFFERENCES IN ASSOCIATED RISKS, CLINICAL PRESENTATIONS, AND OUTCOMES OF STREPTOCOCCUS GROUP B SEPTIC ARTHRITIS AND OTHER BACTERIAL SEPTIC ARTHRITIS

Rungkan Ruksasakul, Pongthorn Narongroeknawin, Pajit Asavatanabodee, Sumapa Chaiamnuay

*Rheumatic Disease Unit, Internal Medicine Department, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand*

**Background:** Group B Streptococcus (GBS) emerged as the most frequent pathogen for septic arthritis. There was no study comparing risks, clinical presentations and outcomes between GBS septic arthritis and other bacterial septic arthritis.

**Objective:** To evaluate the differences in associated risks, clinical presentations, and outcomes of GBS septic arthritis and other bacterial septic arthritis and to identify independent risks and clinical presentations suggesting GBS septic arthritis.

**Methods:** Medical records of patients diagnosed with non-gonococcal bacterial arthritis admitted in Phramongkutklao hospital during 2006-2017 were reviewed. Associated risks, clinical presentations and outcomes were compared between GBS septic arthritis (GBS group) and other bacterial septic arthritis (other bacterial group). Independent sample T-test and Chi square test were used if data in both group were normally distributed. Mann Whitney-U test and Fisher's exact test were use if data in any group was skew. Significant and clinically relevant variables were further examined by a stepwise logistic regression model.

**Results:** Two hundred and thirty one cases of non-gonococcal bacterial arthritis confirmed by positive joint fluid cultures and/or hemocultures were included. The three most common of pathogens were *GBS* (37.66%), *Staphylococcus aureus* (23.38%) and *Salmonella spp.* (5.62%). There was no difference in age and gender between GBS group and other bacterial group. GBS group was more commonly found in rainy season than other bacterial group (60.9% vs. 38.2%,  $p=0.001$ ). Patients in GBS group were less likely to have underlying diseases (66.67% vs. 86.80%,  $p < 0.001$ ), diabetes mellitus (18.39% vs. 38.19%,  $p=0.002$ ) and liver disease (4.60% vs 18.06%,  $p=0.004$ ) than those in other bacterial group.

---

Patients in GBS group had more number of involved joints than those in other bacterial group with mean  $\pm$  standard deviation (SD) of  $3.0\pm 2.81$  and  $1.0\pm 1.53$  joints ( $p < 0.001$ ). The clinical presentations more commonly found in GBS group than other bacterial group were oligo-polyarthritis (72.41% vs. 31.94%,  $p < 0.001$ ), upper extremities joint involvement (71.26% vs. 35.43%,  $p < 0.001$ ), axial joint involvement (37.93% vs. 19.44%,  $p = 0.003$ ), tenosynovitis (39.08% vs. 2.08%,  $p < 0.001$ ) and central nervous system involvement (10.34% vs. 2.78%,  $p = 0.035$ ).

Mortality rate was lower in GBS group as compare with other bacterial group (5.74% vs 22.91%,  $p < 0.001$ ).

Multivariate analysis found the predictors of GBS arthritis are tenosynovitis, oligo-polyarthritis and rainy season with odds ratio of 17.85, 3.67, 3.65 and 95% confidence interval of 4.80-66.39, 1.81-7.46, 1.82-7.32, respectively.

**Conclusions:** GBS is now the most common pathogen for bacterial septic arthritis. Predictors of GBS arthritis were oligo-polyarthritis, tenosynovitis and rainy season.

**Keyword:** Bacterial septic arthritis, Group B streptococcus, Oligoarthritis, Polyarthritis, Tenosynovitis, Rainy season

---

| Index |



**A**

Abaloparatide 111  
Abatacept 149  
Activate immune therapy 144  
Ankylosing spondylitis 124  
Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) 130  
Anti-acetylated peptide antibody 97  
Arthritis mutilans 71  
Autoreactivity T-cells 73  
Axial spondyloarthritis 123

**B**

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 130  
Biologic DMARDs (bDMARDs) 79  
Bone strength 101

**C**

Cancer immunosuppressive network 143  
Cancer vaccine 146  
Cathepsin K inhibitors 117  
CD2/CD58 139  
CD28/B7 139  
CD40L/CD40 139  
CD45/CD25 139  
CD80/60 139  
Cell-mediated immune response 138  
Central sensitization 93  
Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy 146

Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) 131

**D**

Dactylitis 72  
Damage associated molecule pattern (DAMP) 141  
Denosumab 110  
Disease modifying antirheumatic drug (DMARDs) 96  
Doppler ultrasound 97

**E**

Enthesitis 72

**F**

Fibromyalgia 93  
Finite element analysis 105  
FRAX-adjusted for TBS 103

**H**

HLA-B27 127  
High-resolution peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT) 108  
Humeral immune response 138

**I**

IL-17 73  
IL-23 73  
Immune checkpoint inhibitors 138  
Immune-related adverse events 138  
Inflammatory bowel disease 72

Inhibitory checkpoint 139

Ipilimumab 149

## M

Magnetic Resonance Imaging 124

MicroMRI ( $\mu$ MRI) 110

Molecular biomarker disease activity 98

Monoclonal antibodies 146

Myofascial pain syndrome 94

## N

Nivolumab 149

Non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) 124

## P

Pembrolizumab 149

Psoriasis 71

Psoriatic arthritis 71

## Q

Quantitative computed Tomography (QCT) 107

Quantitative ultrasound (QUS) 110

## R

Radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) 124

Rheumatoid arthritis 96

Romosozumab 114

## S

Sclerostin 114

Small conditional RNA 98

Spondyloarthritis 72

Spondyloarthritis feature 124

Subclinical synovitis 97

## T

T-cell receptor (TCR) therapy 146

Th17 73

Trabecular bone score (TBS) 101

Transcriptome 98

Treat-to-target 72

Tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy 146

## U

Uveitis 72

## W

Wnt signaling pathway 113

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

แพทยหรงกนกรัตน์ นันทิจูจ	นายกสมาคมฯ
นายแพทย์วรวรวิทย์ เลาห์เรณู	นายกรับเลือก
แพทย์หรงรัตนวัตติ ฦ นนคร	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์พงศัธร ฦรงคัฎกษัณาวิน	อุปนายกฝ่ายวิชาการ
นายแพทย์วรวรวิทย์ เลาห์เรณู	อุปนายกฝ่ายฝีกอบรมและสอบฯ
แพทย์หรงมนาริป โอสิริ	อุปนายกฝ่ายวิจัย
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจัน	เลขาธิการ
นายแพทย์พุทธิรัต ลิวฦเฉลิมวงศั	เหรัญญิก
นายแพทย์กิตติ โตเต้ฒโขจชัยการ	กรรมการกลาง
แพทย์หรงอัจฉรา กุฬวิสุทธิ	กรรมการกลาง
นายแพทย์วิรัตน์ ภิญโญพรพานิช	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษั	กรรมการกลาง
แพทย์หรงพันธุจจ หาญวิวัฒนกุล	กรรมการกลาง
นายแพทย์พรชัย เตชานูวงษั	กรรมการกลาง
แพทย์หรงบุญจริง ศิริโพชญุรยั	กรรมการกลาง
แพทย์หรงโสเมรัจจ วิไลยุค	กรรมการกลาง
แพทย์หรงภัทรียา มาลัยศรี	กรรมการกลาง

**ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2559 - 2561**

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มจล วัฒนสุข  
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโขค  
รองศาสตราจารย์แพทย์หรงเล็ก ปริวิสุทธิ  
นายแพทย์สุรจุฒิ ปรีชานนทั  
นายแพทย์อุดม วิศิษฏสุนทร  
พลโทศาสตราจารย์แพทย์หรงพรชิตา ชัยอำนวยการ  
รองศาสตราจารย์นายแพทย์ฐิตเวทย์ ฦมราศวิน  
ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดี นิลกานูวงศั  
รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศั  
พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หรงไพจิตต์ อัสวธนบดี  
แพทย์หรงทศนียั กิตอำนวยการพงษั

**คณะอนุกรรมการฝ่ายฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม**

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธาน
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัศวธนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนวนยพงษ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุจิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงประภาพร พิสิษฐ์กุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจริง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
นายแพทย์พรชัย เดชานูวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย	อนุกรรมการ
นายแพทย์พงษ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงปรีฉัตร เอื้ออารีวงศา	อนุกรรมการ
นายแพทย์ภาสกร แสงสว่างโชติ	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการและเลขานุการ
แพทย์หญิงนันทนา กสิदानนท์	อนุกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรจิตา ชัยอำนวนย	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงกนกกรัตน์ นันทิรุจ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานูวงศ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	ที่ปรึกษา



### คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	ประธาน
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กสิदानนท์	อนุกรรมการ
นายแพทย์ชัยวี เมื่องจันทร์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพิมพ์ทิพย์ งามจรรยาภรณ์	อนุกรรมการ

### คณะอนุกรรมการฝ่ายวิจัย

แพทย์หญิงมนาริป โอศิริ	ประธาน
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอรจณี มหรรฆานุเคราะห์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กสิदानนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย	อนุกรรมการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อนุกรรมการ
นายแพทย์วีระพงษ์ ผู้มีธรรม	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงปารวี ชีวะอิสระกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกิตติวรรณ สุขเมธกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงดวงกมล เอี้ยวเรือธงสุรดี	อนุกรรมการ