

## วัตถุประสงค์

- เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้สนใจทั่วไป
- เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
- เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นระหว่างสมาชิก

### คณะกรรมการ

พ.ญ. อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ พ.ญ. ไพจิตร อัครนบดี

### 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 aluvs@diamond.mahidol.ac.th

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนท์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240



# สารบัญ

บรรณานุกรม	xxiv
สารจากนายกสมาคมฯ	xxv
ปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)	152
Extraarticular Manifestation Rheumatoid Arthritis (ERA)	153
Management of Lupus Nephritis (LN)	175
โรคข้อฉับบอเตีร์ฟ : ยาชุดทำให้เซ็กส์เสื่อมจริงหรือ ?	209
เฉลยปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)	211

## หนังสือดี น่าสนใจ

1. แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคข้อ โดย นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
2. โรคกระดูกพรุนในโรคข้อ โดย นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
3. โรคข้อเสื่อม โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
4. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
5. โรคข้อและข้อกระดูกสันหลังอักเสบ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
6. 422 MCQ'S AND INTENSIVE TUTORIAL IN CLINICAL RHEUMATOLOGY  
โดย นายแพทย์อานนท์ พงศ์ธรรกุลพานิช
7. การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ฉบับปรับปรุง โดย นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค และคณะ
8. โรคข้อจากผลึกเกลือ โดย นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
9. การอ่านภาพรังสีเพื่อการวินิจฉัยโรครูมาติก โดย แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี และคณะ

ติดต่อสั่งซื้อได้ที่ สำนักงานสมาคมฯ



# บรรณาธิการแถลง

thairheum@thaimail.com

จากอากาศร้อนอบอ้าวเริ่มเปลี่ยนเป็นฝนตกเป็นพักๆ อุณหภูมิเย็นลงระดับหนึ่ง แต่ อุณหภูมิการเมื่อยังร้อนระอุ อย่างมัวแต่ไปเดินชบวน หรือลงชื่อในกิจกรรมของคนหมู่มากแต่อย่าง เดียวนะคะ กรุณาปลีกเวลามาอ่านวารสารโรคข้อฉบับใหม่กันด้วย

ในฉบับนี้ขอเสนอเรื่อง “Extraarticular Manifestation Rheumatoid Arthritis (ERA)” โดย พ.ญ. ปุชนิยะดา ฝึกฝน และเรื่อง “Management of Lupus Nephritis (LN)” โดย น.พ. วีระพงษ์ ผู้มี ธรรมชาติ ส่วนคอลัมน์เก่าซึ่งแต่ละครั้งเป็นเรื่องใหม่ก็ยังคงอยู่เหมือนเดิม ในโรคข้อฉบับออเดิร์ฟ ขอ นำ เรื่องที่อ่านพบทางหน้าหนังสือพิมพ์มาคุยกันว่า “ยาชุด ทำให้เช็กส์เสื่อมจริงหรือ ?” ท่านผู้อ่าน คิดเห็นอย่างไร มาลองดูว่าข้อมูลจริงๆ เขาว่ากันยังไงบ้าง จะได้แนะนำผู้ป่วยถูก ส่วนปัญหาทำ ประลอง ขอเริ่มเป็นผืนผิวหนังที่ไม่ยากเกินไปนัก เนื่องจากคาดว่า อาจมีคนบ่นว่า ทำไมปัญหายาก จึง ไม่เห็นเจอบ่อยเท่าไร ฉบับนี้ คิดว่าแพทย์ทุกท่าน หรือแม้แต่นักศึกษาแพทย์น่าจะเคยเห็นอยู่ บ้าง ไม่มากก็น้อย แถมยังออกสอบบ่อยมากด้วย น่าจะเป็นประโยชน์ในการทบทวนความรู้ ทั้ง สำหรับผู้ที่ทราบดีอยู่แล้ว และที่ยังไม่แน่ใจ

ส่วนงานวิชาการของสมาคมฯ ในปีนี้ ขอถือโอกาสประชาสัมพันธ์งานประชุมประจำปีของ สมาคมฯ ซึ่งจัดร่วมกับการอบรมระยะสั้น ในคราวนี้ทางคณะผู้จัดเห็นว่า การจัดอบรมสำหรับแพทย์ ทั่วไปซึ่งเดิมคือ “Rheumatology for the Non-Rheumatologist” ยังสมควรคงไว้ให้มีเนื้อหาเข้มข้น เหมือนเดิม แต่เน้นในด้านการนำมาใช้งานจริงทางคลินิกมากขึ้น จึงได้เพิ่มเติม workshop การตรวจ ร่างกายทางข้อ และการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการและภาพรังสี โดยทีมงานผู้เชี่ยวชาญ สำหรับ workshop นี้ เราปรับจำนวนจำกัด ได้ข่าวว่าได้รับการอุดหนุนจากผู้สนใจคับคั่ง ทางคณะผู้จัดทำต้อง ขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงล่วงหน้ามา ณ ที่นี้ ส่วนที่ทางสมาคมฯ ได้จัดขึ้นมาใหม่ ได้แก่ การ อบรมความรู้ทางโรคข้อ และยาที่ใช้บ่อย รวมทั้งการให้คำแนะนำความรู้แก่ผู้ป่วย สำหรับบุคลากร ทางการแพทย์อื่นๆ เช่น พยาบาล หรือผู้สนใจอื่นๆ โครงการอบรมทั้ง 2 และงานวิชาการของ สมาคมฯ ประจำปีนี้ จะจัดระหว่างวันที่ 18-20 มีนาคม 2549 ณ ห้องประชุม ชั้น 11-12 อาคาร เจริมพระเกียรติ โรงพยาบาลราชวิถี สำหรับรายละเอียดของการประชุม ท่านผู้อ่านสามารถชมได้ จากในวารสารโรคข้อและแหล่งประชาสัมพันธ์ทั่วไป

หากท่านผู้อ่านท่านใดมีข้อเสนอแนะหรือติชม สามารถส่งมาได้โดยทางไปรษณีย์ที่สมาคม โรคข้อฯตามที่อยู่ทางด้านหน้า หรือทาง e-mail : thairheum@thaimail.com จักเป็นพระคุณอย่างสูง แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์



## สารจากนายกสมาคมฯ

เรียน ท่านสมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มทุกท่าน

เวลาผ่านไปอย่างรวดเร็ว ขณะนี้ก็ย่างเข้าเดือนกันยายน ซึ่งเป็นครึ่งปีหลังของปี 2548 แล้ว ก่อนอื่นขอไว้อาลัยต่อการจากไปของอาจารย์พวงเพชร สุทธิมูลนาม เมื่อเดือนสิงหาคมที่ผ่านมา เนื่องจากอาจารย์พวงเพชรเป็นผู้หนึ่งที่ทุ่มเทเสียสละเวลาในการทำงานให้กับสมาคมฯ มาอย่างยาวนาน ในฐานะเหรียญกหลายสมัยของสมาคมฯ เรียกว่า เกือบจะตลอดกาลในขณะที่ท่านยังแข็งแรงแม้จะมีโรคประจำตัว คือโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จนเมื่อท่านป่วยด้วยโรคไตวาย จึงได้หยุดพักรักษาตัวตั้งแต่นั้นมา ในฐานะตัวแทนของชาวรูมาติสซั่ม จึงขอแสดงความเสียใจต่อครอบครัวของอาจารย์เป็นอย่างยิ่งด้วย

สำหรับกิจกรรมของสมาคมฯ ช่วงที่ผ่านมาที่สำคัญคือการประชุมวิชาการประจำปีเมื่อวันที่ 27-28 พฤษภาคม ที่ผ่านมา ซึ่งปีนี้สมาชิกมาร่วมประชุมน้อยกว่าเดิมลงไปบ้าง ทางสมาคมฯ พิจารณาว่า อาจเป็นด้วยเรื่องเวลาและ/หรือเนื้อหาที่อาจไม่ตรงกับวัตถุประสงค์ของสมาชิกส่วนหนึ่ง ทางสมาคมฯ จึงได้ประชุมและมีการปรับเปลี่ยนแนวทางการจัดประชุมใหม่ โดยในปีหน้านี้สมาคมฯ จะจัดประชุมในเดือนมีนาคม และจัดรูปแบบประชุมวิชาการประจำปีร่วมกับการอบรมระยะสั้นไปด้วยกัน โดยเป็นการอบรมระยะสั้น 2 วัน เนื้อหาจะเหมาะกับการทำเวชปฏิบัติทั่วไป โดยเน้นในแนวกว้างและมีการประชุมวิชาการประจำปี ซึ่งจะมีการเสนอผลงานและ update ข้อมูลใหม่ ๆ ในแนวลึกอีก 1 วัน รวมเป็น 3 วัน ท่านสมาชิกและแพทย์ประจำบ้าน ตลอดจนแพทย์ทั่วไปจะสามารถเลือกลงทะเบียนเฉพาะส่วนที่สนใจหรือทั้งหมดก็ได้ งานนี้ทางสมาคมฯ จะมีรายการ work shop เพื่อเสริมประสบการณ์ในบางเรื่องที่สำคัญต่อเวชปฏิบัติด้วย รายละเอียดติดตามได้ในวารสารฉบับนี้ นอกจากนี้ ปีนี้สมาคมฯ จะเริ่มต้นจัดการอบรมสำหรับบุคลากรสาธารณสุขอื่น ๆ ด้วยในเวลาเดียวกันเป็นเวลา 1 วัน จึงขอเชิญชวนสมาชิกซึ่งร่วมทำงานกับบุคลากรสาธารณสุข เช่น พยาบาล นักกายภาพบำบัด เกษัชกร ช่วยประชาสัมพันธ์และสนับสนุนให้บุคลากรของท่านมาร่วมประชุมอบรมทางวิชาการนี้ด้วย ก็จะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยโรคข้อได้อีกแรงหนึ่ง ส่วนนี้ สมาคมฯ ก็ตั้งใจไว้ว่าจะทำต่อไปทุกปีเพื่อความหวังให้มีบุคลากรหลาย ๆ ฝ่ายช่วยกันดูแลผู้ป่วยโรคข้อของเราให้ดียิ่งขึ้นเรื่อย ๆ ดังนั้นกิจกรรมที่เปลี่ยนไปคือ ปีนี้เราจะไม่มีการอบรมระยะสั้น “Rheumatology for the Non-Rheumatologist” ในปลายปี เนื่องจากจะไปจัดรวมในการประชุมวิชาการประจำปี วันที่ 18-20 เดือนมีนาคม 2549 ดังกล่าวไปแล้ว ขอให้สมาชิกจัดเวลาเตรียมตัวไว้ได้เลย แต่สำหรับช่วงนี้ก็ขอให้ติดตามอ่านวารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มไปก่อน ซึ่งทุกฉบับรวมทั้งฉบับนี้ก็มีแต่เรื่องที่น่าสนใจเป็นประโยชน์ทั้งสิ้น

อีกงานหนึ่งซึ่งเริ่มมีความคืบหน้าคือ การทำโครงการวิจัยของสมาคมฯ เพื่อแก้ปัญหา  
สาธารณสุขระดับประเทศ ขณะนี้ทางคณะกรรมการวิจัยของสมาคมฯ ก็ได้เริ่มมีการดำเนินการเพื่อ  
จะทำโครงการวิจัยโรคที่เป็นปัญหาหลักของประเทศแล้ว รายละเอียดจะได้นำเสนอต่อไป แต่มี  
เรื่องหนึ่งที่จะแจ้งให้สมาชิกทราบคือ ขณะนี้ทางสมาคมฯ ได้มีมติที่จะมีการให้รางวัลแก่สมาชิกฯ ซึ่ง  
มีงานวิจัยตีพิมพ์ระดับนานาชาติ ทั้งนี้เพื่อเป็นการสร้างเสริมกำลังใจของสมาชิกฯ ในการทำงาน  
วิจัยที่ดี และสร้างชื่อเสียงให้ Thai Rheumatologist เป็นที่รู้จักในระดับสากล แต่ทั้งนี้จะต้องไม่ใช่  
งานวิจัยที่ได้รางวัลตอบแทนมาแล้วจากต้นสังกัด เช่น มหาวิทยาลัย จึงขอเชิญชวนสมาชิกทุกท่าน  
ช่วยกันทำงานวิจัย ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ในการช่วยกันแก้ปัญหาสาธารณสุขของประเทศ และพัฒนา  
ตนเองด้วย และโดยที่สมาคมฯ มีวัตถุประสงค์อย่างจริงจังที่จะพัฒนาองค์ความรู้ทางด้านโรคข้อ  
และรูมาติสซั่มแก่แพทย์ไทย และร่วมแก้ปัญหาสาธารณสุขโรคข้อของประชาชน ดังนั้นหากสมาชิก  
มีปัญหาหรือข้อเสนอแนะประการใด ขอให้เสนอมายังสมาคมฯ ได้ เพื่อสมาคมฯ จะได้รับรวบรวม  
ปัญหา/ข้อเสนอแนะและพิจารณาดำเนินการต่อไป

อีกหนึ่งระยะนี้เป็นหน้าฝน อากาศเปลี่ยนแปลงบ่อย ฝนตก ถนนลื่น ก็ขอให้สมาชิก  
ระมัดระวังและรักษาสุขภาพด้วย เพื่อจะได้เป็นกำลังที่สำคัญของครอบครัว และของประเทศด้วย  
พบกันใหม่ฉบับหน้าค่ะ

แพทย์หญิงกนกกรัตน์ นันทิรุจ

## ตำราโรคข้อ

ฉบับปรับปรุงใหม่

พิมพ์ครั้งที่ 2

หนา 1,438 หน้า

75 บทความ

ภาพสี 22 หน้า

ปกแข็ง เย็บกี่

สั่งซื้อได้ที่สำนักงานสมาคมฯ

ราคา 900.00 บาท

บรรณาธิการ น.พ. สุรศักดิ์ นิลกานูวงศ์ น.พ. สุรวุฒิ ปรีชานนท์

## ปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)

อัจฉรา กุลวิสุทธิ\*

หญิงไทยคู่ อายุ 69 ปี มีผื่นแดงขึ้นที่แขน 2 ข้าง มานาน 7 เดือน



### คำถาม

1. จงบรรยายความผิดปกติจากภาพ
2. จงวินิจฉัยภาวะนี้
3. จงบอกความสำคัญของภาวะนี้

(เฉลยท้ายเล่ม)

---

\*พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

## **Extraarticular Manifestation Rheumatoid Arthritis (ERA)**

### **ปูชนียะดา ฝึกฝน\***

เป็นที่ทราบกันว่าโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังชนิดหนึ่ง ที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยสาเหตุที่แท้จริงของโรคยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อกันว่าจะเป็นผลจากองค์ประกอบหลายอย่างร่วมกันทั้งด้านพันธุกรรม ฮอริโมน เชื้อโรค สารเคมี หรือสิ่งแวดล้อมบางอย่างมากกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการตอบสนองที่มากจนเกินไป แล้วก่อให้เกิดพยาธิสภาพเป็นโรคขึ้น<sup>1</sup> โดยการทำให้เยื่อข้อมีการหนาตัวเพิ่มขึ้น แทรกด้วยเซลล์ก่อการอักเสบ และมีการหลั่งสารออกมาทำลายผิวข้อ กระดูกอ่อนและกระดูก การอักเสบของข้อนี้เป็นไปอย่างเรื้อรัง และเป็นพร้อมกันหลายๆข้อ โดยเฉพาะข้อที่มือและเท้า มักเป็นในลักษณะสมมาตร โดยจะมีอาการปวดตึงข้ออย่างมากโดยเฉพาะหลังจากพักใช้ข้ออยู่นาน ทำให้เกิดความเจ็บปวดทรมานและท้ายที่สุดสามารถทำให้เกิดความพิการ โดยเฉพาะถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง

ในภาพรวมโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นโรคที่มีอาการเด่นทางข้อ หากแต่ก็พบความผิดปกติของอวัยวะต่างๆนอกข้อ (Extraarticular manifestation หรือ ERA) ร่วมด้วย โดยมีหลักฐานหลายอย่างในปัจจุบันบ่งว่า กลไกการอักเสบที่เกิดขึ้นเป็นผลจากระบบภูมิคุ้มกันมีการตอบสนองที่ผิดปกติทั้งในส่วนของทั้ง B cell, T cell, polymorphonuclear (PMN) cell และ monocyte รวมทั้งระบบคอมพลีเมนต์ และตัวเซลล์เยื่อข้อ (synovocyte) เอง ดังนั้นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จึงเป็น systemic disease ชนิดหนึ่งด้วย โดยมีทั้งอาการแสดงทางข้อและนอกข้อ โดยที่อาการนอกข้อมีความสำคัญเนื่องจากมีผลต่อความพิการ เช่น ภาวะ scleromalacia perforans ที่อาจทำให้ตาบอด หรือภาวะหลอดเลือดโคโรนารีอักเสบ (coronary arteritis) ซึ่งทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายและทำให้ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าคนทั่วไป 1.41 เท่าในผู้หญิง และ 1.08 เท่าในผู้ชาย ส่วนมากมักจะสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เป็นโรคและความรุนแรงของโรค

ในส่วนต่างๆของโลกอาจพบอุบัติการณ์ของอาการนอกข้อไม่เท่ากัน โดยจะพบในชนชาติยุโรป มากกว่าชาวเอเชียและชนผิวดำ ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการที่มียีนบางอย่างที่แตกต่างกัน<sup>2-5</sup> อีกทั้งยังมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์จะมีความสามารถในการทำงานบกพร่องลงประมาณร้อยละ 25 ใน 3 ปีแรกของการป่วย และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 43-85 ภายใน 8-10 ปี ของการ

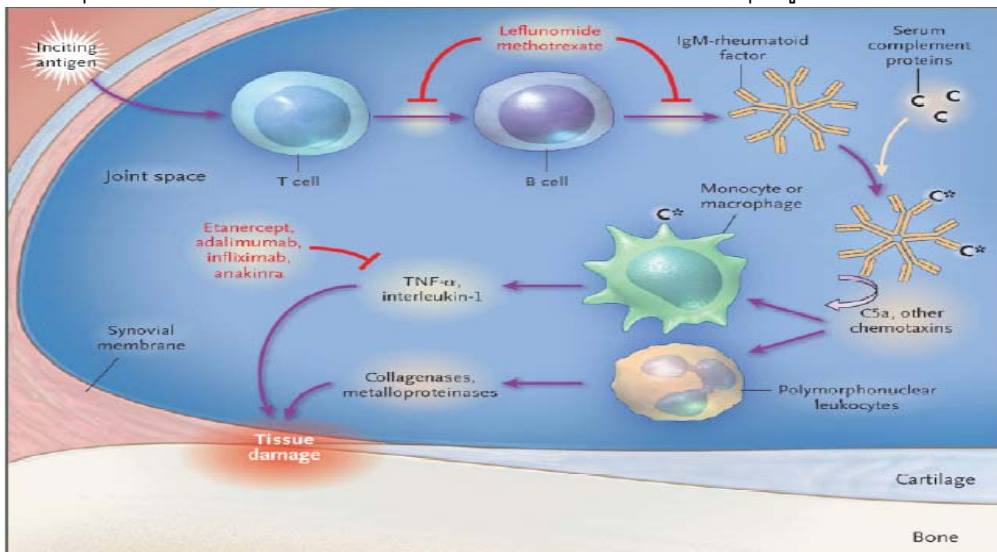
---

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

ป่วย อีกทั้งในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์จะมีอายุขัยเฉลี่ยสั้นลง 7-10 ปี โดยมีสาเหตุมาจากอาการแสดงนอกข้อที่รุนแรง การติดเชื้อ และผลข้างเคียงจากยาที่ใช้รักษา มากกว่าผลจากอาการทางข้อ ซึ่งเป็นผลทำให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายไม่น้อยไปกว่าโรคหลอดเลือดหัวใจ

บทความนี้จึงได้รวบรวมอาการแสดงนอกข้อที่อาจพบได้ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยการทบทวนวารสารที่รวบรวมตั้งแต่ พ.ศ. 2519 (ค.ศ. 1976) ถึง มกราคม พ.ศ. 2548 (ค.ศ. 2005) เพื่อที่ผู้อ่านจะได้นำไปใช้ประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

โดยสรุปแล้วพยาธิกำเนิดของข้ออักเสบรูมาตอยด์เกิดจากการที่มีสิ่งมากระตุ้นในผู้ที่น่าจะมีพันธุกรรมที่พร้อมกับการถูกกระตุ้นให้เกิดโรคนี้ (genetic susceptibility) และได้กระตุ้นไปยังเซลล์เยื่อบุผิวข้อ (endothelial cell ของ synovial lining และ synovial fibroblast) จากนั้นจะมีการกระตุ้นเซลล์ที่ก่อการอักเสบให้เข้ามาโดยเฉพาะ CD4+T cell และ macrophage ในระยะนี้จะมีอาการหลั่งสาร cytokine ออกมามากมาย แต่ตัวที่มีบทบาทสำคัญคือ TNF alpha, IL-1 และ IL-6 พร้อมทั้งนั้นก็มีการกระตุ้น B cell, PMN และระบบคอมพลีเมนต์ (complement) ทำให้ทั้ง T และ B cell มีการแบ่งตัวร่วมกับมีการเกาะตัวกันของ PMN จากนั้นจะมีการหลั่ง cytokine, chemokine เพิ่มขึ้นจากทั้ง T cell และ macrophage โดยเฉพาะ proinflammatory cytokine ในปริมาณที่มากกว่า anti-inflammatory cytokine มีการผลิต antibodies จาก B cell โดยเฉพาะรูมาตอยด์แฟกเตอร์ (rheumatoid factor) หรืออาจเป็น B cell เองที่เป็นตัวที่มีบทบาทร่วมกับ T cell แต่แรก ในจุดนี้ปัจจุบันยังมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก ส่วน PMN เองก็มีการหลั่งเอ็นไซม์มากมาย โดยเฉพาะ matrix metalloproteinase (MMPs), prostaglandins และเกิดเป็นวงจรซ้ำต่อเนื่องตลอดเวลา เนื่องจากการรับรู้ของร่างกายต่อสิ่งแปลกปลอมผิดปกติหรือเกิดจากกลไกการตอบสนองผิดปกติ ด้วยเหตุใดก็ตาม ทำให้มีการอักเสบอย่างต่อเนื่อง และก่อให้เกิดโรคในที่สุด (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. กระบวนการอักเสบในข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ดัดแปลงจาก NEJM)



อุบัติการณ์ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จะแตกต่างกันไปขึ้นกับกลุ่มประชากรโดยเฉลี่ยคือ พบในราวร้อยละ 1 ของประชากร (ร้อยละ 0.8-1.1) ส่วนในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 0.12 ของประชากร และพบได้ทุกช่วงอายุ ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 30-50 ปี และเป็นผู้ป่วยหญิงมากกว่าผู้ป่วยชายประมาณ 2-4 เท่า

## เกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ตาม American College of Rheumatology (ACR) 1987<sup>6</sup>

1. ข้อฝืดแข็งในตอนเช้าเป็นเวลายาวอย่างน้อย 1 ชั่วโมงเป็นเวลามากกว่า 6 สัปดาห์
2. ข้ออักเสบตั้งแต่ 3 ข้อขึ้นไปเป็นเวลามากกว่า 6 สัปดาห์
3. ข้ออักเสบของข้อบริเวณมือเป็นเวลามากกว่า 6 สัปดาห์
4. ข้ออักเสบทั้ง 2 ข้างมีลักษณะแบบสมมาตรเป็นเวลามากกว่า 6 สัปดาห์
5. ปุ่มรูมาตอยด์ (Rheumatoid nodules)
6. พบรูมาตอยด์แฟกเตอร์ในเลือด
7. การเปลี่ยนแปลงทางด้านเอ็กซเรย์ที่เข้าได้กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ถ้ามีเกณฑ์การวินิจฉัยตั้งแต่ 4 ใน 7 ข้อ ก็สามารถให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้โดยให้ความไวในการวินิจฉัยร้อยละ 91-94 และความจำเพาะร้อยละ 89 แต่เกณฑ์ดังกล่าว มีข้อสังเกตคือ อาจทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้เนื่องจากยังไม่ได้แยกโรคที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันได้ เช่น โรค SLE โรคเก๊าท์ ให้ความจำเพาะในการตรวจจริงน่าจะไม่ถึงร้อยละ 89 ทั้งนี้ Levin et al<sup>7</sup> ได้เคยทบทวนไว้เมื่อปี ค.ศ.1996 ว่าความจำเพาะในการวินิจฉัยจะลดลงเหลือร้อยละ 73 ถ้าไม่ได้มีการตรวจน้ำไขข้อเพื่อแยกจากข้ออักเสบจากผลึกเกลือ และแยกโรคอื่น ๆ ในกลุ่ม connective tissue disease เช่น SLE หรือกลุ่ม spondyloarthropathy เช่น psoriasis arthritis ออกไปก่อน

## อาการแสดงนอกข้อในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์

อุบัติการณ์ของอาการแสดงนอกข้อพบประมาณร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งหมด ซึ่งอุบัติการณ์อาจแตกต่างกันบ้างขึ้นกับการศึกษา โดยการศึกษาที่โรงพยาบาลรามารบิตระหว่างปี พ.ศ. 2546-2547 พบอุบัติการณ์อาการแสดงนอกข้อถึงร้อยละ 57.6 ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ทั้งหมด

อาการแสดงนอกข้อในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ มีความผิดปกติได้ในหลายอวัยวะและสัมพันธ์กับค่าการอักเสบที่สูงอย่างต่อเนื่อง (persistent of ESR or CRP)<sup>8</sup> และระดับสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ที่สูง<sup>9</sup> ซึ่งขณะนี้ยังไม่มีตัวเลขที่แน่นอนว่าต้องมากกว่าระดับเท่าใด ทั้งนี้อาจเป็นเพราะปัญหาในด้านมาตรฐานของการตรวจ วิธีการตรวจ อีกทั้งสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์เองยังสามารถตรวจพบได้ในโรคอื่น ๆ หลายโรค และบางครั้งก็ให้ค่าสูงมากได้เกือบเท่ากับในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

เช่นในโรคมะเร็ง ไวรัสตับอักเสบริ้จริง แต่จากการศึกษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ พบว่าถ้าค่ารุมมา-  
ตอยด์แฟคเตอร์มากกว่า 95 IU/ml จะสัมพันธ์กับอาการนอกข้อ รวมทั้งอาการทางเส้นเลือดหัวใจ<sup>10</sup>  
อาการแสดงนอกข้อมักเกิดในช่วงที่อาการทางข้อเริ่มสงบ<sup>11</sup> โดยพยาธิกำเนิดของอาการนอกข้อเองก็  
ยังไม่แน่ชัด เพราะนอกจากอาการมักเกิดขณะอาการทางข้อสงบและมักจะพบในผู้ที่มีอาการของ  
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มานาน ทำให้สงสัยว่าอาการแสดงนอกข้ออาจเป็นอาการแสดงหนึ่งของโรค  
ข้ออักเสบรูมาตอยด์อยู่แล้วแต่กลไกผ่านเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในชนิดที่แตกต่างจากในระยะ  
ที่มีข้ออักเสบ เพราะมีการพบว่าปริมาณ CD4+CD28- T cell lymphocyte เพิ่มขึ้นในเลือดแทนใน  
เยื่อข้ออักเสบ และกลุ่มประชากร T cell มีการเปลี่ยนแปลงโดยจะพบ CD4+ CD45 Ro+T cell  
เพิ่มขึ้น<sup>12,13</sup> พบ CD8+ T cell แทรกอยู่ในเนื้อเยื่อ<sup>14</sup> พบ Circulatory B cell lymphocyte เพิ่มขึ้น<sup>11</sup>  
มีบางรายงานอ้างถึง CD5+ B cell ที่ยังสัมพันธ์กับอาการตาแห้ง ปากแห้ง<sup>13</sup> และมีหลักฐานพบสาร  
ภูมิคุ้มกัน (antibodies) ใน serum เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะสารรูมาตอยด์แฟคเตอร์ซึ่งมีหลายรายงานได้  
รายงานทั้ง IgM,<sup>3,15-17</sup> IgG,<sup>18</sup> IgA โดยเฉพาะ subtype A2<sup>13,17,19,20</sup> และ IgE ในรายงานได้กล่าวถึงการ  
พบทั้งในเลือดและในน้ำเยื่อหุ้มปอด (pleural fluid)<sup>21,22</sup>

นอกจากนี้ได้มีการกล่าวถึงการตรวจพบ Antinuclear antibody (ANA) ซึ่งทำให้เพิ่มโอกาส  
การเกิด ERA เพิ่มขึ้น 3.6 เท่า (OR = 3.6 โดยมี 95% CI 1.4-9.1) และเพิ่มโอกาสพบรูมาตอยด์  
ภายใน 2 ปีของการตรวจพบ ANA ถึง 3.4 เท่า (OR = 3.4; 95% CI 1.1-10.9)<sup>23</sup> การตรวจพบ anti  
histone ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่าเพิ่มอุบัติการณ์ของอาการนอกข้อเช่นกัน<sup>15</sup> ส่วนการตรวจ  
พบ anti SSA ซึ่งจะพบว่าอาการตาแห้ง ปากแห้ง กลุ่มอาการ Sjogren และเส้นเลือดอักเสบ  
(vasculitis) ในผู้ป่วย ERA ที่มีสารภูมิคุ้มกันตัวนี้จะมีอาการรุนแรงกว่าผู้ที่ไม่<sup>24,25</sup>

มีรายงานพบว่าการตรวจพบ Anticardiolipin Ab, F VIII related VWF,<sup>26,27</sup> Glucose-6-  
Phosphate Isomerase สัมพันธ์กับกลุ่มอาการ Felty's และ rheumatoid vasculitis และพบว่าผู้ป่วย  
ข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการนอกข้อจะมีระดับ serum Mannose-Binding-Leptin ลดลง<sup>28</sup> ส่วน  
antibodies ตัวใหม่ๆ เช่น Antiproliferative factor (APF), Antikeratin antibody (AKA), Anti RA  
33 ยังไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับอาการนอกข้อ<sup>29</sup>

มีรายงานพบว่าในขณะที่มีอาการทาง systemic จะพบ circulatory immune complex  
และ immune complex ที่ติดในเส้นเลือดรวมถึง C1q binding protein และ C 3 split เพิ่มขึ้น ซึ่ง  
เป็นการกระตุ้นผ่าน classical complement pathway<sup>26,30-32</sup>

ในหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ได้พบว่าอาการแสดงนอกข้อสัมพันธ์กับผู้ที่มียีน HLA DR 4  
บน MHC class II อย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง HLA DR B1\*0401 allele (HVR (Q)/ KRAA  
motif ของ beta chain) ซึ่งจะเป็น susceptible sequence โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็น Homozygous  
เพราะพบอุบัติการณ์ของ vasculitis เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 71.5 และยังคงพบว่ามีรูมาตอยด์แฟคเตอร์ชนิด  
IgM ให้ผลบวกด้วยถึงร้อยละ 57.6 โดยมีค่า odd ratio ที่เท่ากับ 3

ยีนอื่นๆที่มีรายงาน ได้แก่ HLA DR 1บน MHC class II,<sup>1,24,33-35</sup> HLA B8 DR3,<sup>36</sup> HLA  
DQ B1\*0301 allele,<sup>3</sup> HLA DMA\*0103 รายงานถึงความสัมพันธ์กับสารรูมาตอยด์แฟคเตอร์ และ  
รูมาตอยด์ในชาวฝรั่งเศส<sup>37</sup> และ HLA DR B1\*0405 ในชาวสิงคโปร์เชื้อสายจีน ซึ่งในรายงานพบ

ความสัมพันธ์กับการทำลายของข้อ<sup>2</sup>

## อาการแสดงทั่วไป

พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถที่จะมาด้วยอาการ constitutional symptoms เช่น ไข้ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลีย อาจเป็นมากถึงขั้นเจ็บปวดตามตัวเหมือนใน polymyalgia rheumatica ได้ โดยส่วนมากอาการมักจะเป็นช่วงกลางคืนในช่วงที่ไม่ได้เคลื่อนไหว อาจถึงขั้นทำให้นอนไม่หลับ อาการนี้พบได้ในทุกกลุ่มอายุที่เป็น แต่ส่วนมากจะพบในข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เริ่มมีอาการขณะอายุมาก (elderly onset RA) คาดว่าเป็นผลจากระดับสาร TNF-alpha ที่สูงมากขึ้น ทั้งนี้ยังมีรายงานถึงความสัมพันธ์ของ Lean body mass กับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการนอกข้อพบว่าอาการนอกข้อจะสัมพันธ์กับ lean body mass ที่ลดลง<sup>38</sup>

## อาการทางระบบผิวหนัง

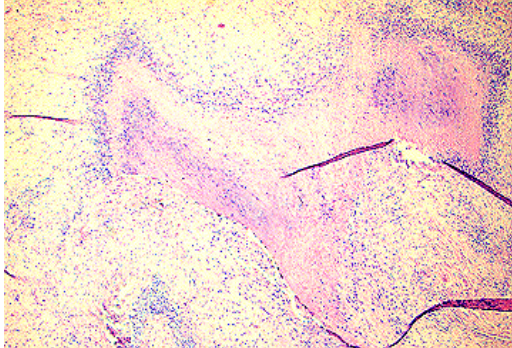
ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบมีการติดของ IgM, C3 ที่ dermal junction และมี T cell สะสมอยู่รอบเส้นเลือดได้ถึงแม้จะตัดชิ้นเนื้อจากผิวหนังที่ดูปกติ และอาการทางผิวหนังยังสัมพันธ์กับระดับสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ที่สูง<sup>39,40</sup>

1. **Palmar erythema** พบได้บ่อย แต่ไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด

2. **Sweet's syndrome** หรือ **Acute febrile neutrophilic dermatosis** เป็นโรคที่มีอาการทางผิวหนังโดยผู้ป่วยจะมีผื่นนูนแดงกดเจ็บ พื้นผิวขรุขระ ขอบเขตชัดเจน ปวดแสบร้อน มักพบกระจายบริเวณใบหน้า คอ หลัง หน้าอกส่วนบน แขน และขาได้ การตรวจชิ้นเนื้อจะพบการสะสมของ PMN ในชั้น dermis โดยไม่พบลักษณะของ leucocytoclastic vasculitis (LCV) ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่มโรคที่ไม่ทราบสาเหตุ แต่พบว่ามีรายงานความสัมพันธ์กับโรคติดเชื้อ (Para infection) โรคมะเร็ง (Paraneoplastic) และโรคทางด้านรูมาติสซั่ม (Para inflammatory) ได้ ที่สำคัญก็คือข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่พบร่วมกับ Sweet's syndrome ได้ร้อยละ 16

3. **Subcutaneous nodules (Rheumatoid nodules)** เป็นอาการนอกข้อที่พบได้บ่อยสุดในชนผิวขาว โดยพบร้อยละ 20-35 ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ ACR แต่ในชาวเอเชียจะพบได้น้อยกว่า ในราร้อยละ 4-10 (ที่โรงพยาบาลรามารับดีพบร้อยละ 7.5)<sup>10</sup> ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ และยังสัมพันธ์กับกลุ่มอาการ Felty's ลักษณะของปุ่มอาจอยู่ลึกหรือตื้นก็ได้ มีขนาดตั้งแต่ 3-5 มิลลิเมตร โดยเฉพาะในระยะแรกของโรคที่ผู้ป่วยมาด้วยอาการข้ออักเสบ หรืออาจโตได้ถึง 2-3 เซนติเมตรได้ (รูปที่ 2)<sup>10,41</sup> มักจะพบ 1-2 ปุ่ม อาจนูนหรือค่อนข้างแข็งก็ได้ เคลื่อนไหวได้เล็กน้อย หรือยึดติดกับเนื้อเยื่อด้านล่าง (periosteum) ก็ได้ ผิวหนังที่เหนือปุ่มมักจะดูปกติ โดยพบปุ่มที่โตทันทีทันใด หรือโตช้าๆก็ได้ มักพบในบริเวณที่มีการกดทับ เช่น ศีรษะ ข้อศอก นิ้วมือ ก้นกบ สันเท้า (extensor surface, occipital, larynx, olecranon, proximal ulna, sacral) แต่ก็มีรายงานว่าพบได้ในทุกที่ยกเว้นในเนื้อสมอง ที่ผ่านมามีรายงาน CNS rheumatoid nodules เพียง 13 ราย<sup>42</sup> โดยพบที่บริเวณเยื่อหุ้มสมอง

(leptomeninges) ถ้ามีหลายปุ่มมักพบในผู้ที่มีอาการรุนแรง เป็นมานาน ปุ่มรูมาตอยด์นี้สามารถพบได้ตั้งแต่เริ่มแรก แต่ก็อาจไม่สัมพันธ์กับอาการอักเสบของข้อ หลังจากให้การรักษาข้ออักเสบรูมาตอยด์ ปุ่มเหล่านี้มักยุบตัวลง มีรายงานว่าน่าจะสัมพันธ์กับการมี cryoglobulin การมีผลบวกต่อ ANA และข้อที่ถูกทำลายมาก<sup>29</sup>

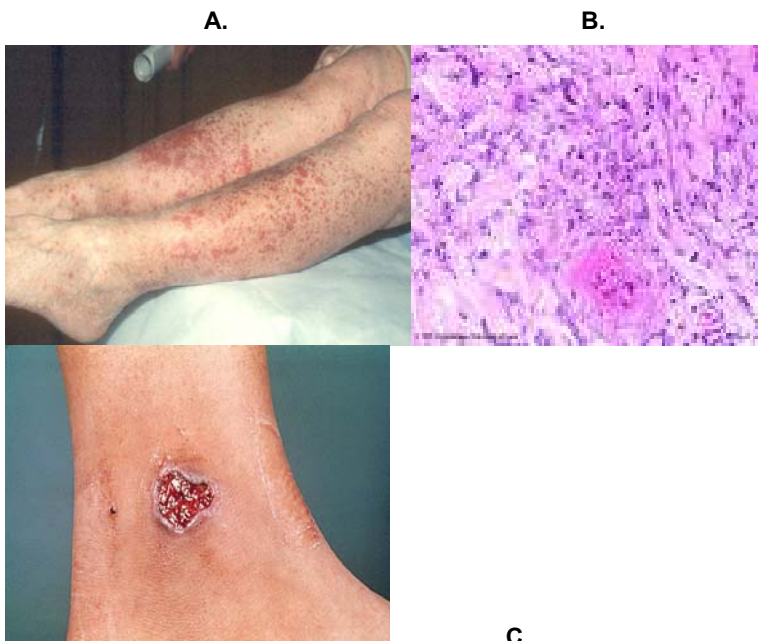


รูปที่ 2. ภาพซ้ายแสดง Rheumatoid nodule ที่ข้อศอกขวา และภาพขวาแสดงลักษณะทางพยาธิวิทยา (ดัดแปลงจาก ACR slide)

พยาธิกำเนิดเข้าใจว่าอาจมีเส้นเลือดขนาดเล็กอักเสบ (small vessel arteritis) ร่วมกับการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ และมี protease ทำให้เกิดการทำลายของ connective tissue matrix ซึ่งให้ผลขึ้นมีเนื้อเป็นลักษณะ non-caceous granuloma โดยที่ด้านในสุดจะพบซากเซลล์ที่มีการอักเสบ ล้อมรอบด้วยเซลล์ macrophage และ fibroblast และด้านนอกสุดจะเป็นเยื่อคอลลาเจนล้อมรอบ (รูปที่ 2) แต่อย่างไรก็ตามต้องวินิจฉัยแยกจากปุ่มที่เกิดจากยา methotrexate (MTX-induced nodulosis) ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ได้ MTX ได้ยามาระยะหนึ่งประมาณ 6 เดือน และแม้ได้รับยาในขนาดต่ำ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มก./สัปดาห์) ก็ยังสามารถที่จะพบได้ร่วมกับอาการทางข้อดีขึ้นหรือหายไป และให้สงสัยภาวะนี้เมื่อปุ่มรูมาตอยด์เกิดโตขึ้นและเพิ่มหลายก้อนและหรือไม่อยู่ในบริเวณที่มีการกดทับเช่นพบเป็นก้อนที่นิ้วโดยปุ่มอาจมีขนาดเล็กก็ได้ เมื่อหยุด MTX พบว่าปุ่มรูมาตอยด์ยุบลง ซึ่งแม้แต่ใน juvenile idiopathic arthritis ที่จะพบภาวะนี้ได้บ่อยมากก็ยังมีรายงานว่าเกิดได้เช่นกัน<sup>41,43</sup> นอกจากนี้ก็ต้องแยกจาก gouty tophi, calcinosis cutis, lipoma, xanthomatosis,

ganglion cyst, granuloma annulare และ benign nodule มีหลายรายงานที่รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างการพบปุ่มรูมาตอยด์กับกลุ่มอาการตาแห้ง ปากแห้ง เส้นเลือดอักเสบ และอาการทางปอด ทำให้การพยากรณ์โรคแย่ลง อีกทั้งถ้าพบที่บริเวณใบหน้าจะสัมพันธ์กับการเกิด basal cell carcinoma

**4. Vasculitis** ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่ามีอาการอักเสบของหลอดเลือดได้ทุกขนาด โดยเฉพาะเส้นเลือดขนาดเล็กและขนาดกลาง (palpable purpura, leukocytoclastic vasculitis) ซึ่งถ้าเป็นลักษณะ LCV ก็จะมีเม็ดเลือดขาวของ IgG และ IgA ได้ แต่พบน้อยมากที่จะมาเป็นแบบกลุ่มอาการคล้าย polyarteritis nodosa (PAN-like syndrome) หรืออาการจากเส้นเลือดขนาดใหญ่ จนถึงขั้นเกิดเนื้อตาย (gangrene) ส่วนใหญ่มักจะพบเป็นรอยโรคที่ปลายนิ้วจากเส้นเลือดส่วนปลายอักเสบซึ่งทำให้เกิด periungual vasculitis หรือ nail fold infarction เป็นลักษณะที่มี obliterative endarteritis ของนิ้วมือจากการเกาะติดของ Immune อาจพบ livedo reticularis จาก deep dermal vasculopathy และพบว่าสัมพันธ์กับการมี anticardiolipin antibody<sup>44</sup> หรือเกิดเป็นแผล (pyoderma gangrenosum, vasculitis ulcer) (รูปที่ 3) โดยสัมพันธ์กับค่า ESR หรือ CRP ที่สูง การที่มีปุ่มรูมาตอยด์และร่วมกับกลุ่มอาการ Felty's ในผู้ที่มาด้วยอาการของเส้นเลือดอักเสบมักจะพบว่ามีการอักเสบที่รุนแรงและมีสารรูมาตอยด์แฝดเตอร์ที่สูง กลไกเชื่อว่าเป็น Immune complex mediated เนื่องจากพบวาระดับ C2, C4 ลดลง C3 catabolism (Classical pathway) เพิ่มขึ้น พบการเกาะติดของ IgG, IgM และ C3 ในเส้นเลือดร่วมกับมี cryoglobulin เพิ่มขึ้นในเลือด



รูปที่ 3. A. แสดงลักษณะผื่นจากเส้นเลือดอักเสบ B. เป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาแสดงลักษณะ LCV และ C. แสดงแผลจากเส้นเลือดอักเสบ (ดัดแปลงจากภาพทางอินเทอร์เน็ต)

ตรวจทางพยาธิวิทยา จะพบลักษณะเช่นเดียวกับ PAN คือ มีลักษณะเป็น panarteritis มีการสะสมของเซลล์ mononuclear ร่วมกับมี fibrinoid necrosis, intima proliferative และการอุดตันของเส้นเลือดโดยที่มีเส้นเลือดดำอักเสบ (venulitis) ร่วมด้วย และในผู้ที่มีคอมพลีเมนต์ในเลือดต่ำจะพบ PMN ล้อมรอบเส้นเลือดแทน lymphocyte มักพบในผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรมแบบ HLA DRB1\*0401 QKRAA ถึงกว่าร้อยละ 70<sup>3</sup> และอาจสัมพันธ์กับ ANCA เนื่องจากมีรายงานว่าพบ p-ANCA ในผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีเส้นเลือดอักเสบประมาณร้อยละ 16 โดยไม่พบมี c- ANCA แต่เมื่อตรวจด้วย ELISA กลับพบ Anti ENA ให้ผลบวกโดยไม่พบว่า Anti MPO<sup>45-47</sup>

นอกจากนี้ยังมีการค้นพบว่า ใน rheumatoid vasculitis ผู้ป่วยจะมีระดับ circulatory fibronectin ที่สูง และ VWF ที่สูง โดยมากกว่าในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีเฉพาะอาการทางข้อและโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น และยังพบสูงมากใน recent onset rheumatoid vasculitis เข้าใจว่าเกิดจากการสร้าง factor VIII Ag มากขึ้นจึงมีผลกระทบต่อ endothelial โดยตรง<sup>45-49</sup> การรักษาผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนังแนะนำให้ใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดปานกลาง (เพรดนิโซโลน 0.5 มก./กก./วัน) ถ้าไม่ตอบสนองจึงพิจารณาขนาดที่สูงขึ้นไป หรือพิจารณาอื่นในกลุ่ม DMARDs หรือ Immunosuppressive แต่ในกรณีที่มีอาการมากต้องการรักษาหรือเกิดในอวัยวะสำคัญ มีรายงานการทำ Plasmapheresis ร่วมกับการให้ Pulse cyclophosphamide และ Pulse methylprednisolone ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการทางข้อ อาการทางปอด และ อาการทางระบบประสาท<sup>50</sup> และยังมีรายงานจากญี่ปุ่นโดย Okawa และคณะในปี ค.ศ. 1997 ถึงการใช้ Salt Amino acid Coprecipitating (SAC) ในผู้ป่วย 21 คน พบว่ากรอง globulin ได้ดีเพิ่มแรงในการบีบของมือ ลดปฏิกิริยาต่อยาสเตียรอยด์ แผลที่ผิวหนัง และลด immune complex ได้<sup>51</sup> เช่นเดียวกับกับ Hidaka et al ในปี ค.ศ. 1998<sup>52</sup> รักษาผู้ป่วย 9 คนด้วย LCAP (Filtration Leukocytapheresis) ใช้หลักการเช่นเดียวกับ plasmapheresis แต่ใช้ตัวกรองที่กรองเฉพาะ lymphocyte ทุก 1 สัปดาห์ กรองรอบละ 3000 มล. ด้วยอัตรา 50 มล.ต่อนาที ใช้เวลา 60 นาที พบว่าลดอาการทางข้อ เส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนังและเส้นประสาท (vasculitis ulcer, polyneuritis) เช่นกัน แต่กลับไม่ช่วยในผู้ป่วยที่มี interstitial lung disease

ปัจจัยที่ช่วยทำนายการเกิดเส้นเลือดอักเสบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งมีผลให้อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเพิ่มขึ้น (1.26 เท่า ในภาพรวม) คือ 1) เพศชาย 2) มีระดับรูมาตอยด์แฟกเตอร์ที่สูง 3) มีการทำลายของข้อมาก 4) มีปฏิกิริยาต่อยาสเตียรอยด์ร่วมกับ อาการของ ERA อื่นๆ 5) ต้องใช้ DMARDs หลายชนิดรวมถึงยาสเตียรอยด์ในการควบคุมโรค และ 6) มี Circulating cryoglobulin

**5. Multiple rheumatoid bursal cyst** มีรายงาน 1 ราย ในชั้น subcutaneous<sup>53</sup>

## อาการทางโลหิตวิทยา

**1. Anemia of chronic disease** มักพบ blood Smear เป็นลักษณะ normochromic normocytic และค่า ferritin ในเลือดสูง มักสัมพันธ์กับอาการกำเริบของโรค (high DAS) และค่าการอักเสบที่เพิ่มขึ้น (ESR, CRP) ที่โรงพยาบาลรามารับตีพบอาการนี้มากที่สุดถึงร้อยละ 29.6<sup>10</sup> เชื่อว่าเป็นผลของ cytokine ที่ถูกสร้างขึ้นมามากในโรคนี้ โดยเฉพาะ TNF-alpha และ IL-1 ทำให้มีผล

ต่อเมตาบอลิซึมของเหล็ก และปริมาณของ erythropoietin ในไขกระดูกผิดปกติไป การรักษา แนะนำให้ปรับยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคหรือให้โฟลิก ซึ่งถ้าควบคุมอาการจากตัวโรคได้พบว่า ระดับ erythropoietin มักกลับเข้าสู่ปกติ และถ้าเป็นมากแนะนำให้ใช้ erythropoietin หรือให้เลือดถ้ามีอาการจากภาวะซีด นอกเหนือจากนี้ มีรายงานของ Lau et al ศึกษาในปี ค.ศ. 1995<sup>54</sup> พบว่าเม็ดเลือดแดงจะมีรูปร่างที่เปลี่ยนแปลงไป (RBC deformability) ในหลอดทดลอง และทำให้เกิดบกพร่องที่ระดับ microcirculation เมื่อให้ยา dipyridamole พบว่าทำให้ลักษณะเม็ดเลือดแดงดีขึ้น แต่ยังไม่มีการยืนยันทาง คลินิก

**2. Iron deficiency anemia / malnutrition anemia** พบประมาณร้อยละ 25 ส่วนมาก เป็นจากยา NSAIDs และภาวะทุพโภชนาการ การรักษาให้แก้ไขปัญหาคาการสูญเสียเลือด พิจารณา ให้โฟลิกและ วิตามินบี

**3. Pure red cell aplasia** พบน้อยมาก เข้าใจว่าเป็นผลจากภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติโดยตรง ทำให้เกิด erythroid colony

**4. Thrombocytosis, Eosinophilia** พบได้ร้อยละ 40 ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่รุนแรง และมักจะมีสารรูมาตอยด์แพคเตอร์สูงในระยะที่โรคกำเริบและสัมพันธ์กับอาการนอกข้ออื่น ทั้งนี้ต้องแยกจากภาวะเสียเลือดและการติดเชื้อพยาธิ

**5. กลุ่มอาการ Felty's (Felty's syndrome)** พบประมาณร้อยละ 1 มักพบในกรณีข้ออักเสบที่เกิดความพิการมาก (severe deformity joint) มี HLA DR-4 และ ปุ่มรูมาตอยด์โดย 1 ใน 3 ของผู้ป่วยไม่พบว่ามีอาการอักเสบทางข้อ เชื่อว่าเป็นผลมาจากการมี immune complex ไปเกาะติดกับ PMN หรือ มี antibody ต่อ PMN ทำให้เพิ่มการทำลาย PMN ที่ม้ามพร้อมกับเกร็ดเลือด<sup>55</sup> ผู้ป่วยจะมี neutropenia ร่วมกับม้ามโต และการมีแผลที่ขา (vasculitis ulcer) ต่อมามักมีต่อมน้ำเหลืองโต เกร็ดเลือดต่ำ กลุ่มอาการนี้พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย

**6. Lymphadenopathy Lymphagitis หรือ Lymphagedema** มักพบร่วมกับอาการที่ข้ออักเสบกำเริบและสารรูมาตอยด์แพคเตอร์ให้ผลบวก มักเกิดที่ตำแหน่งของต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณข้อที่มีการอักเสบ ในส่วนของ lymphagedema พบว่ามีรายงานเพียง 2 รายโดย Hidalgo ในปี ค.ศ. 1993 และจะพบร่วมกับอาการข้ออักเสบ<sup>56</sup>

**7. Lymphoma** พบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจากการรักษา

**8. Antiphospholipid Syndrome** ในปี ค.ศ. 1992 Motohashi<sup>57</sup> ได้รายงานผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ 43 ราย พบว่ามีภาวะของ hypercoagulable, มีการเพิ่มขึ้นของ lysis time และสามารถตรวจพบ anticardiolipin antibody ได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดสำหรับความสัมพันธ์ดังกล่าว

**9. Paraproteinemia** ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ถ้าพบมี monoclonal gammopathy จะเพิ่มโอกาสการเกิด lymphoma มากขึ้น

**10. Large granular lymphocytosis syndrome ( LGL syndrome)** หนึ่งในสามของผู้ป่วย LGL syndrome พบว่าเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มียีน HLA DR4

และยังสัมพันธ์กับกลุ่มอาการ Felty's เชื่อว่าเป็นผลจาก antibody dependence และ cell mediated cytotoxic activity โดยจะพบ large granular lymphocyte ในเลือด ตับ และไขกระดูก ถ้าตรวจจาก blood smear จะพบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ของเซลล์ mononuclear จะมี azurophilic granule โดยใน cytoplasm จะพบ E-rosette formation และให้ผลบวกต่อการย้อมดู fragment crystallized receptor, CD3, CD8, CD57, NK cell (CD16, CD56) แต่ไม่ผลิต IL-2 และไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย mitogen ทำให้เพิ่มโอกาสติดเชื้อไวรัสได้ง่ายขึ้น

## อาการทางตา

**1. Sicca symptom** พบได้ร้อยละ 10-15 ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการตาแห้ง เคืองตา แสบตา เหมือนมีเม็ดทรายในตา และปากแห้ง จนถึงขั้นฟันผุได้ ผู้ป่วยมักมี Anti SS-A ให้ผลบวก<sup>58</sup> อาจพบร่วมกับกลุ่มอาการ secondary Sjogren (การศึกษาที่โรงพยาบาลรามาริบัติ พบ sicca symptom ร้อยละ 10.5 แต่มีกลุ่มอาการ secondary Sjogren เพียงร้อยละ 2.5)<sup>10</sup> แต่ทั้งนี้อาการตาแห้ง อาจไม่สัมพันธ์กับอาการรุนแรงทางข้อได้

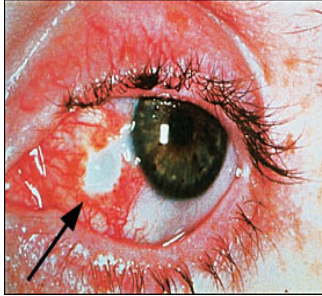
**2. Episcleritis** (รูปที่ 4) พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการตาแดงในระยะเวลาไม่นานโดยอาจเกิดที่บริเวณใกล้กับ limbus เป็นหย่อมๆ หรือแดงทั้งตาก็ได้ มักมีอาการเคืองตาเพียงเล็กน้อยและไม่ทำให้การมองเห็นลดลง อาจหายได้เองในระยะเวลาเป็นสัปดาห์ถึงเป็นเดือน การรักษาใช้สเตียรอยด์หยอดตา



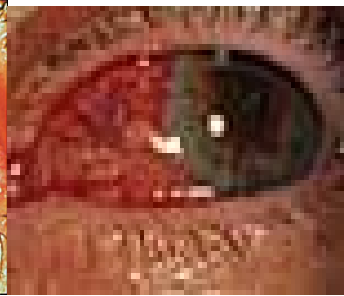
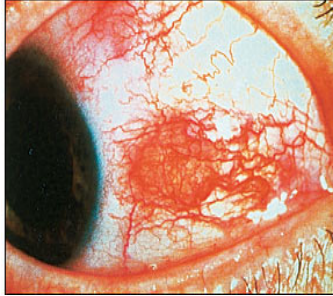
รูปที่ 4. แสดง Episcleritis

**3. Scleritis** (รูปที่ 5) พบได้น้อยกว่าepiscleritis เกิดจากการที่มีเส้นเลือดอักเสบในชั้น ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการปวดลูกตาและตาแดงมาก (dark red) ต่อมาจะเกิดการตายของเนื้อเยื่อทำให้ตาขาวบางลงที่เรียกว่า scleromalacia (รูปที่ 6) ส่วนมากจะพบอยู่ทางด้านบนของลูกตา ถ้าอยู่ใกล้ cornea อาจพบการบางลงของ cornea อย่างมากเรียกว่า corneal melt หรือเป็นแผลที่ตาขาวเรียกว่า peripheral ulcerative keratopathy (keratitis) ซึ่งในที่สุดก็จะบางลงถึง uveal tractจนทะลุได้ เรียกว่า scleromalacia perforans (รูปที่ 7) ซึ่งจะไม่มีการปวดแล้ว แต่จะทำให้การมองเห็นลดลงอย่างมากหรือตาบอด ภาวะนี้สัมพันธ์กับข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นมานาน และความรุนแรงของอาการอักเสบทางข้อ

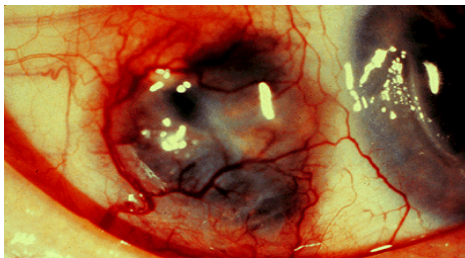




รูปที่ 5. แสดง Scleritis



รูปที่ 6. แสดง Scleromalacia



รูปที่ 7. แสดง Scleromalacia Perferens

**4. Ocular Cica Tricial Pamphigoid (OCP)** พบว่ามีรายงานเพียง 8 รายโดย Olsen ในปี ค.ศ. 1998<sup>59</sup> เป็นผู้หญิง 7 ราย ทั้งหมดเป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์มานานกว่า 19 ปี มีสารรูมาตอยด์ แผลเตื่อรีในเลือด มีการทำลายของข้อ ทุกรายมีอาการตาแห้ง ปากแห้งร่วมด้วย โดยที่ร้อยละ 62.5 เป็นกลุ่มอาการ secondary Sjogren และมี cornea necrosis จนถึงขั้นกระจกตาทะลุ

การรักษาอาการทางตาจำเป็นต้องดูร่วมกับจักษุแพทย์ ร่วมกับการปรับ DMARDs และใช้ยา สเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมกับยากดภูมิถ้ามีการมองเห็นลดลง

## อาการทางหัวใจและหลอดเลือด

**1. Premature atherosclerosis** อาจเป็นผลทั้งจากการรักษาด้วยสเตียรอยด์ หรือจากภาวะที่มีการอักเสบเรื้อรังจากตัวโรคเอง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์ จะมีระดับ homocysteine สูง ซึ่งทำให้เกิด atherosclerosis ง่ายขึ้น จากหลักฐานทางพยาธิวิทยาจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์จะมีผนังเส้นเลือดของชั้น intima และ media หนา และ

เกิด carotid plaque โดยสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เป็นโรค โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เป็นโรค 21 ปี และร้อยละ 63 ของผู้ป่วยมีอาการนอกข้ออื่น ๆ รวมด้วย<sup>60</sup> ทั้งหมดนี้ส่งผลให้เกิดอาการของเส้นเลือดหัวใจอุดตัน จนเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย และเสียชีวิตได้

**2. Pericarditis** เป็นอาการนอกข้อของรูมาตอยด์ที่พบได้บ่อยที่สุดในส่วนของหัวใจ แต่ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการเนื่องจากลักษณะโรคเกิดแบบค่อยเป็นค่อยไป แต่ก็อาจมีอาการได้ เช่น เจ็บหน้าอก ส่วนมากถ้ามีอาการมักจะสัมพันธ์กับช่วงที่ข้ออักเสบกำเริบ และระดับรูมาตอยด์แฟคเตอร์ การตรวจเอกซเรย์ปอดอาจพบว่ามีเงาหัวใจโต (รูปที่ 8) และการตรวจ echocardiogram ก็อาจพบว่ามีน้ำ ซึ่งอาจเหมือนกับน้ำในเยื่อหุ้มปอด สาเหตุการเกิดโรคพบว่าพยาธิสภาพ เช่นเดียวกับปุ่มรูมาตอยด์ แต่ก็มีรายงานว่า พบเซลล์ชนิด CD 8+ T cell อยู่ในเยื่อหุ้มหัวใจ ทำให้สงสัยว่า CD8+ T cell น่าจะมีบทบาท ใน ERA ซึ่งต่างจากที่พบในผิวข้อที่มีการอักเสบที่มี CD 4+ T cell เต็ม ในรายที่เป็นเรื้อรังอาจมีภาวะ constrictive pericarditis ทำให้ผู้ป่วยอาจจะมาด้วยอาการของหัวใจล้มเหลว หรือ cardiac tamponade ได้แต่พบน้อยมาก<sup>61,62</sup>

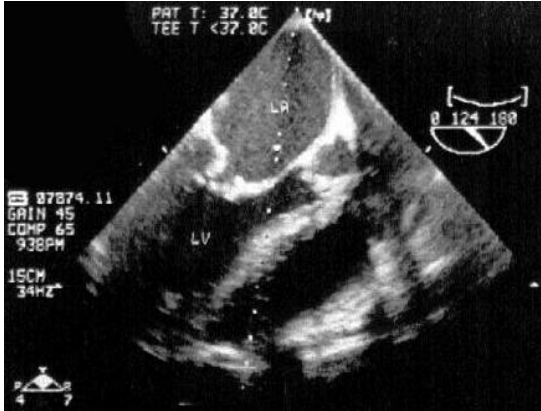


รูปที่ 8. ภาพรังสีแสดงภาวะที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ

**3. กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (Myocarditis)** พบร้อยละ 4-30 จากการตรวจผู้ป่วยที่เสียชีวิต ส่วนใหญ่ไม่พบว่ามีอาการ และการบีบตัวของหัวใจมักจะปกติ จากการตรวจทางพยาธิวิทยาพบพยาธิสภาพคล้ายของปุ่มรูมาตอยด์แทรกอยู่ในกล้ามเนื้อหัวใจ หรือเป็นลักษณะของการอักเสบที่มีเซลล์ mononuclear แทรกอยู่ในกล้ามเนื้อหัวใจ บางรายอาจตรวจพบสาร amyloid แทรกในชั้นกล้ามเนื้อหัวใจ

**4. เส้นเลือดหัวใจโคโรนารีอักเสบ (Coronary vasculitis)** พบได้น้อย อาการและอาการแสดงเหมือนอาการจากหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น มักจะพบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการรุนแรงและมีการกำเริบของเส้นเลือดอักเสบ

**5. การอักเสบของเยื่อหัวใจ (Endocardial inflammation)** พบได้ร้อยละ 30 และมักจะเกิดที่บริเวณลิ้น mitral และมักทำให้เกิดลิ้นหัวใจรั่ว (mitral regurgitation) จากการตรวจ Echocardiogram ทำให้พบว่าอุบัติการณ์เพิ่มขึ้น และพบว่ามีรายงานการตรวจพบปุ่มบริเวณลิ้นหัวใจ (valvular or valve ring nodules) (รูปที่ 9) ด้วยทั้งที่ลิ้น mitral ลิ้น aorta และ aortic ring



รูปที่ 9. แสดงลักษณะปุ่มที่ลิ้นไมตรัล (ดัดแปลงจากภาพทางอินเทอร์เน็ต)

**6. Aortic insufficiency**<sup>63</sup> มีรายงานผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการทางข้อรุนแรง พบสารรูมาตอยด์แฝดเตอร์ และมีอาการนอกข้อหลายอย่าง เช่น ปุ่มรูมาตอยด์ การอักเสบของเส้นเลือดบริเวณผิวหนังและเส้นประสาทอักเสบชนิด mononeuritis multiplex โดยไม่สัมพันธ์กับอายุและระยะเวลาที่เป็นโรค ผู้ป่วยอาจจะมาด้วยหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันและทำให้เสียชีวิตได้ จากการตรวจชิ้นเนื้อพบ rheumatoid granuloma ในเยื่อหุ้มหัวใจ

**7. Conduction abnormalities** อาจเป็นผลทั้งจากกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เส้นเลือดหัวใจโคโรนารี หรือเกิดปุ่มบริเวณที่เป็นระบบการนำไฟฟ้าหัวใจ ทำให้เกิดทั้ง atrioventricular block (AVB) และ complete heart block (CHB) แต่อาจพบว่าสาเหตุส่วนน้อยเกิดจากการสะสมของสาร amyloid ได้

**8. ความดันโลหิตสูง (Arterial Hypertension)** พบร้อยละ 18.1 ของผู้ป่วยจากการศึกษาของ Zrereva, et al. ในปี ค.ศ. 1997<sup>64</sup> ซึ่งมักจะพบร่วมกับ rheumatoid vasculitis และพบมีการเพิ่มของ free radical lipid peroxidase ในเลือดและน้ำลาย

#### 9. Raynaud's phenomenon<sup>4</sup>

**10. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM)** มีรายงานในผู้ป่วย 10 ราย<sup>65</sup> พบว่าผลชิ้นเนื้อก็พบเป็น rheumatoid granuloma ในหัวใจห้องซ้ายล่าง และพบร่วมกับกลุ่มอาการ Felty's และ Sjogren

จากการศึกษาที่โรงพยาบาลรามารชิบตี พบอุบัติการณ์ความผิดปกติที่หัวใจร้อยละ 11.1 โดยที่ร้อยละ 2.52 มีอาการของโรคหัวใจขาดเลือด (Unstable angina, Acute myocardial infarction) พบร้อยละ 1 ที่มีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นลักษณะ premature ventricular contraction (PVC) premature ventricular contraction (PAC) atrial flutter และ atrial fibrillation<sup>10</sup>

## อาการทางปอด

1. เสียงแหบ เจ็บคอ หรือกดเจ็บบริเวณกล่องเสียง จากการอักเสบของข้อ cricoary-

tenoid หรือมีปุ่มรูมาตอยด์บริเวณสายเสียง อาการมักจะเป็นครั้งคราว โดยเฉพาะในเวลาเช้าๆ ส่วนมากอาการไม่รุนแรง แต่อาจมีอาการมากจนถึงขั้นอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบนบริเวณหลอดคอได้ ถ้าสายเสียงอยู่ในท่าปิด อาการมักจะสัมพันธ์กับอาการทางข้อ

**2. Small airway disease** พบมากกว่าประชากรทั่วไป 2 เท่าโดยที่อาจเกิดร่วมกับกลุ่มอาการ Sjogren จากการตรวจสมรรถภาพปอดจะพบว่ามี การลดลงของ Maximum mid-expiratory and expiratory flow rate ที่ร้อยละ 50 FVC และจะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากการติดเชื้อ ภาวะขาด alpha-1-antitrypsin และ ผลข้างเคียงจากยา penicillamine

**3. Rheumatoid Lung** คือเป็นปุ่มรูมาตอยด์ที่พบในเนื้อปอดหรือเยื่อหุ้มปอดก็ได้ โดยที่บริเวณเยื่อหุ้มปอดจะพบได้น้อยกว่า อาจเป็นก้อนเดี่ยวหรือหลายก้อนก็ได้ อาจจะพบว่ามี การตายของเนื้อเยื่อตรงกลางเห็นเป็นโพรงได้<sup>66-68</sup> และมักจะพบพร้อมกับการมีอาการทางข้อ โดยที่อาจจะพบร่วมกับภาวะ pneumoconiosis ที่เรียกว่า Caplan's syndrome ซึ่งทำให้เกิด fibroblastic reaction ร่วมกับ obliterative granulomatous fibrosis การวินิจฉัยจำเป็นที่จะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากการติดเชื้อ และมะเร็ง

**4. น้ำในเยื่อหุ้มปอด (Pleural effusion)** (รูปที่ 10) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะไม่มีอาการ แต่สามารถพบจากการตรวจในผู้ป่วยที่เสียชีวิตถึงร้อยละ 50<sup>69</sup> ในผู้ป่วยที่มีอาการอาจจะมาด้วยอาการเจ็บหน้าอกแบบ pleurisy จนถึงมีอาการเหนื่อยมากก็ได้ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 20 จะมีอาการพร้อมอาการแสดงทางข้อ โดยปกติปกติจะพบว่าน้ำในเยื่อหุ้มปอดจะมีปริมาณไม่มากซึ่งถ้านำมาตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่าเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 500/มม<sup>3</sup> (100-3500/มม<sup>3</sup>) โดยเซลล์ส่วนมากจะเป็น mononuclear มีระดับ LDH สูงมากกว่า 0.6 เท่าของในเลือด และ CH50 ต่ำ ลักษณะพิเศษอีกประการหนึ่งคือน้ำตาลในน้ำเยื่อหุ้มปอดจะต่ำมาก ส่วนใหญ่ต่ำกว่าร้อยละ 30 มก (ร้อยละ 10-50 มก) เชื่อว่าเป็นผลจากความบกพร่องในการให้กลูโคสซึมผ่านเข้าเยื่อหุ้มปอด และโปรตีนมักมากกว่า 4 กรัม ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะติดเชื้อโดยเฉพาะวัณโรค



รูปที่ 10. แสดงน้ำในเยื่อหุ้มปอด (Pleural effusion)

**5. Interstitial Lung (Pneumonitis/Fibrosis)** มักเป็นบริเวณชายปอด โดยอาจจะไม่มีอาการในระยะแรก แต่ถ้าโรคเป็นมากขึ้นก็จะเหนื่อยหอบได้ ฟังเสียงปอดอาจได้ยินเสียง crackle ภาวะนี้มักพบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เป็นมานานร่วมกับมีข้ออักเสบมาก และมีปุ่มรูมาตอยด์ร่วมด้วย มักตรวจพบผลบวกต่อรูมาตอยด์แฟกเตอร์และ ANA เชื่อว่าเป็นผลจากการกระตุ้นเซลล์

mesenchymal ที่มากเกินไปเหมือนเช่นในโรคหนังแข็ง มีการศึกษาพบว่าในผู้ชายที่สูบบุหรี่ โดยเฉพาะสูบบุหรี่มากกว่า 25 ซองต่อปี จะเพิ่มโอกาสการเกิดพังผืด การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจสมรรถภาพปอดโดยจะพบว่า DLCO ลดลง จากการตรวจ HRCT จะพบการเปลี่ยนแปลงในเนื้อปอด ซึ่งพบความผิดปกติได้แม้ผู้ป่วยจะยังไม่มีอาการ และถ้า bronchoalveolar lavage (BAL) มักจะพบเซลล์ mononuclear (ยกเว้นในระยะที่เป็นปอดอักเสบอาจพบ PMN ได้มากขึ้น) นอกจากนี้ยังพบว่า globulin ในเลือดสูงขึ้น และ KL-6<sup>34</sup> ซึ่งเป็น Human MUC-1 mucin จะเพิ่มขึ้นเป็น 8 ถึงร้อยละ 88.9 ซึ่งต่างจากผู้ที่ไม่มีอาการทางปอด แต่ตัว KL-6 จะไม่ช่วยบอกสาเหตุของปอดอักเสบ การตรวจชิ้นเนื้อปอดจะพบ monocyte แทรกทั่วไป การรักษาเช่นเดียวกับ Interstitial lung จากสาเหตุอื่น คือให้สเตียรอยด์ขนาดกลางหรือสูง ร่วมกับการให้ยา immunosuppressive หรือไม่ก็ได้<sup>66-68</sup>

**6. Pulmonary Arteritis ร่วมกับ Pulmonary Hypertension** พบได้ร้อยละ 30 จากการที่มีเส้นเลือดอักเสบที่ pulmonary artery ซึ่งอาจทำให้ไอเป็นเลือดจนถึงแก่ชีวิตได้แต่พบได้น้อยส่วนมากมักจะไม่มีอาการหรือมีอาการ และอาจจะพบผลบวกต่อ p-ANCA ได้<sup>46</sup>

**7. Bronchiolitis Obliterans** (รูปที่ 11) พบได้น้อยมาก จากการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าเซลล์ lymphocyte อยู่ทั้งใน interstitial, alveolar และ bronchiole มี cellular loose fibrosis และ พบ proteinaceous exudates อาการอาจจะรุนแรงถึงขั้น ARDS และเสียชีวิตได้



รูปที่ 11. แสดง Bronchiolitis Organizing Pneumonia

**8. Accelerated nodulosis**<sup>61</sup> มีรายงานผู้ป่วยเพียง 1 รายที่มี nodulosis, น้ำในเยื่อหุ้มปอดร่วมกับมี cardiac tamponade ขณะได้ MTX และไม่มีอาการข้ออักเสบ

**9. Bronchiectasis**<sup>70</sup> จากรายงานผู้ป่วย 46 รายโดยที่ยังไม่มีอาการทางปอดและเอ็กซเรย์ปอดยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงแบบ bronchiectasis และติดตามผู้ป่วย 18 เดือนโดยดู HRCT PFT และ DLCO พบว่าเกิด DLCO ลดลงและมี bronchiectasis จากการตรวจ HRCT ถึงร้อยละ 41 โดยที่ได้ตัดปัจจัยอื่นออกไปแล้ว และพบว่าไม่สัมพันธ์กับอาการทางข้อ แต่ขณะนี้ยังไม่ชัดเจนสรุปว่าต้องตรวจในผู้ป่วยทุกราย

นอกจากนี้คงต้องแยกจากอาการทางปอดที่เป็นผลจากยา MTX และมะเร็งปอดชนิด bronchogenic ที่มักจะพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการทางปอดโดยเฉพาะที่เป็นชนิด Interstitial Lung Disease

## อาการของระบบทางเดินอาหาร

1. ภาวะปากแห้ง (**sicca**) ซึ่งสามารถทำให้เกิดฟันผุได้ จากการที่มีน้ำลายน้อยและอาจมีภาวะ secondary Sjogren ร่วมด้วย
2. แผลในระบบทางเดินอาหารส่วนต้น (**duodenal ulcer, peptic ulcer**) มักจะเป็นผลมาจากยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ มากกว่าจากตัวโรค
3. ตับ พบความผิดปกติร่วมกับกลุ่มอาการ Felty's
4. **GI vasculitis** พบได้น้อยแต่อาจมีอาการรุนแรงมาก เหมือนที่พบในโรค SLE หรือ PAN การรักษาเช่นเดียวกับ GI vasculitis ในโรคอื่น ๆ
5. **Esophageal Varices**<sup>71</sup> มีรายงานผู้ป่วยเพียง 1 รายโดย Kloforn ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1976 โดยพบร่วมกับกลุ่มอาการ Felty's โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการตับแข็ง หรือ Portal vein thrombosis ร่วมด้วย

## อาการทางไต

1. **Proteinuria** สาเหตุส่วนใหญ่มักเป็นผลจากยามากกว่าตัวโรคโดยเฉพาะ Gold salt, Sulfasalazine และ NSAIDs แต่สามารถพบว่ามีไตอักเสบชนิดmembranousไตโดยพบได้น้อย
2. **Amyloidosis**
3. **Rapid Progressive Glomerulonephritis (RPGN)** เป็นรายงานจาก Amano ในปี ค.ศ. 1998<sup>72</sup> โดยรายงานผู้ป่วย 1 รายที่มีผลการตรวจเนื้อไตเป็น crescentic GN ร่วมกับการติดสีของ IgG C3 และ necrotizing vasculitis แบบ micropolyarteritis และมีผลบวกต่อ anti MPO

## อาการทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อ

1. **Cervical Myelopathy** เกิดจากมี atlanto axial subluxation แล้วกดไขสันหลัง อาการมักค่อยเป็นค่อยไป ไม่สัมพันธ์กับอาการปวดคอ ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ทำการตรวจหาในผู้ป่วยทุกราย<sup>73</sup> ถ้ามีอาการ มักปวดร้าวไปที่ occiput ร่วมกับมี myofascial pain ของบริเวณคอ หลังส่วนบนร่วมด้วย ตรวจร่างกายจะให้ผลบวกของการทดสอบ Lhermitte's คือขาไปตามสันหลัง ออกและบั้นเอว เมื่อก้มศีรษะมีการรับรู้ถึงความรู้สึกลดลงที่มือ มีอาการอ่อนแรงของมือ แขนขา ตรวจร่างกายเพิ่มเติม มักพบการตรวจ Barbinski ให้ผลบวกเนื่องจากการกดทับบริเวณ posterior column และอาจตรวจพบ Hoffman's sign และ Hyperreflexia ซึ่งในการรักษาผู้ป่วยควรได้รับการพยุงคอ ดึงคอ หรือผ่าตัดแก้ไข โดยปรึกษาร่วมกับศัลยแพทย์กระดูกและข้อ นอกจากนี้ C1-C2 subluxation ยังพบที่กระดูกคอระดับอื่นๆได้ แต่พบได้น้อย

2. **Peripheral Neuropathy** (Distal sensory neuropathy), Mononeuritis multiplex (Severe sensorimotor neuropathy) จากมี vasculitis ที่ vasa nervorum

3. **Entrapment Neuropathy** เช่น carpal tunnel syndrome ที่มีมือ Tarsal tunnel syndrome ที่เท้า เกิดจากการอักเสบเรื้อรังของข้อและเนื้อเยื่ออ่อนบริเวณใกล้เคียงแล้วกดเบียดเส้นประสาทสัมพันธ์กับอาการทางข้อหรือไม่ก็ได้

4. **Rheumatoid Pachymeningitis** พบได้น้อยมากสาเหตุเกิดจากการมีการอักเสบของเส้นเลือดที่ dura, pia, lumbar cord และ cistern ผู้ป่วยมักจะมีอาการของ autonomic dysfunction การตรวจน้ำไขสันหลังจะพบ IgG และ Immune complex เพิ่มขึ้น

5. **Rupture tendon** มักเกิดที่บริเวณนิ้วที่สี่และห้าโดยที่ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการนิ้วตก ยกนิ้วขึ้นไม่ได้ เนื่องจากเอ็นที่เสียดสีบริเวณข้อขาด มีรายงานพบว่าเกิดการฉีกขาดของเส้นเอ็น Achilles ได้<sup>74</sup> ผลขึ้นเนื้อให้ลักษณะคล้าย enthesitis การรักษาคควรส่งปรึกษาศัลยแพทย์กระดูกและข้อเพื่อเย็บซ่อมแซม และ เมื่อใดที่พบหนึ่งข้าง มักจะพบอีกข้างมีอาการเช่นกัน

6. **Rupture Baker's cyst** (รูปที่ 12) ผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการปวดข้อเข่ากะทันหัน ตรวจร่างกายจะพบห่อเลือดที่ตำแหน่งเท้าได้ต่อตาตุ่ม มีลักษณะเหมือนวงพระจันทร์เรียก Crescent sign เกิดจากเลือดภายในถุงน้ำที่แตกออกแล้วเซาะตามแนวกล้ามเนื้อไหลลงมาตามแนวตั้งดูโลก อาจตรวจพบหน้าแข้งบวม ซึ่งอาจคล้าย Deep Vein Thrombosis ที่ขาได้



รูปที่ 12. แสดง Rupture Baker's cyst ซึ่งจะพบห่อเลือดเซาะลงมาที่ข้อเท้า

7. **Depression** พบว่าสัมพันธ์กับระยะเวลาที่เป็นโรคและความรุนแรงของโรค เนื่องมาจากเป็นโรคเรื้อรัง แต่ยังไม่สรุปว่าเป็นจากตัวโรคเองด้วยหรือไม่

8. **Normal Pressure Hydrocephalus** พบว่ามีรายงานในผู้ป่วย 2 ราย<sup>75</sup> ที่เป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์มาเป็นระยะเวลานาน เมื่อให้สเตียรอยด์ทำให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นมาก

9. **Myopathy** รายงานโดย Chang ในปี ค.ศ. 1993<sup>76</sup>

## อาการทางระบบอื่น ๆ

1. ภาวะ **secondary Sjogren** พบได้ร้อยละ 20 -30 ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยพบว่ามีเซลล์ชนิด lymphocyte แทรกอยู่ในต่อมน้ำลาย

**2. Vasculitis** พบได้น้อย โดยพบน้อยกว่าร้อยละ 1 แต่มีความรุนแรง เกิดได้ทุกวัยจะ มักจะพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคมากกว่า 10 ปีโดยพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง อาการจะสัมพันธ์กับ อาการข้ออักเสบที่รุนแรง มีปฏิกิริยาต่อยด มีค่ารูมาตอยด์แฟกเตอร์ที่สูง และกลุ่มอาการ Felty's

**3. Amyloidosis**<sup>77</sup> พบว่าสาร amyloid จะสะสมในไต กระเพาะปัสสาวะโดยส่วนใหญ่เป็น ชนิด AA amyloid ผู้ป่วยมักจะเป็นข้ออักเสบรูมาตอยด์มากกว่า 20 ปีและมีอาการนอกข้ออื่นๆ ร่วมด้วยเช่น ปฏิกิริยาต่อยด mononeuritis multiplex และมีค่ารูมาตอยด์แฟกเตอร์ที่สูง ในแง่การ รักษา มีรายงานการให้สเตียรอยด์ร่วมกับยา Immunosuppressive เช่น cyclophosphamide

**4. พบร่วมกับ Sarcoidosis**<sup>78</sup> พบว่ามีรายงานผู้ป่วย 2 ราย รายแรกมีผลชิ้นเนื้อจากเยื่อ หุ้มข้อเป็นแบบข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่ที่ผิวหนังและปอดเป็น sarcoidosis ส่วนรายที่สองพบว่ามี อาการทางปอด ระบบประสาท และตามีมันตาอักเสบ แต่ชิ้นเนื้อที่ผิวหนังเป็นลักษณะของปฏิกิริยา ต่อยด

**5. Osteoporosis** พบได้บ่อยโดยเฉพาะระยะท้ายของโรค ซึ่งอาจเป็นสาเหตุจากทั้งตัวโรค ที่มีการกระตุ้นและหลัง cytokine ร่วมกับการกระตุ้นการทำงานของ osteoclast ทำให้เพิ่มการละลาย กระดูก (bone resorption) โดยภาวะกระดูกพรุนนี้จะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคด้วย

### ปัจจัยที่ส่งผลต่อการพยากรณ์ที่ไม่ดี (Poor Prognostic Factors)<sup>9,79</sup> ได้แก่

1. เป็นเพศหญิง
2. ฐานะทางสังคมไม่ดี (Low socioeconomic)
3. การศึกษาไม่ได้ (Low education)
4. ตรวจพบสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ในระดับสูง
5. มีอาการแสดงนอกข้อ โดยเฉพาะพบปฏิกิริยาต่อยด และ เส้นเลือดอักเสบ
6. ผลเลือดที่บ่งถึงการอักเสบที่สูงอยู่ยาวนาน (Long standing increased acute phase reactances)
7. มี clinical indicator ที่ไม่ดี (Higher Effected joint count)
8. HLADR share epitope

### สาเหตุการตาย

อายุขัยเฉลี่ยในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะสั้นลงประมาณ 10 ปี (7-12 ปี) โดยเฉพาะ ในผู้ป่วยที่มีอาการนอกข้อทั้งปฏิกิริยาต่อยด เส้นเลือดอักเสบ เยื่อหุ้มปอดอักเสบ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ หรือ กลุ่มอาการ Felty's อันใดอันหนึ่งหรือมากกว่าหนึ่ง พบว่าสาเหตุการตายจากโรคหลอดเลือด หัวใจมากถึงร้อยละ 42 โดยพบมากเป็น 2.5-3.5 เท่า เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป เป็นผลจากการ อักเสบของหลอดเลือดโคโรนารี (coronary arteritis) หลอดเลือดอุดตันที่สัมพันธ์กับภาวะ antiphospholipid syndrome และ premature atherosclerosis (จากผลการรักษาด้วยสเตียรอยด์ และตัวโรคเองมีภาวะ Hyperhomocysteine)



สาเหตุอื่นที่พบบรองลงมา คือ มะเร็งชนิด Lymphoproliferative และ มะเร็งอื่นๆ พบประมาณร้อยละ 14 การติดเชื้อพบได้ร้อยละ 9 โดยมีปัจจัยส่งเสริม<sup>80</sup> คือ ผู้ป่วยที่มีอายุมาก มีอาการนอกข้อ มีเม็ดเลือดขาวต่ำ และมีโรคอื่นร่วม โดยเฉพาะ chronic lung disease, alcoholism การติดเชื้อส่วนใหญ่จะติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ และระบบทางเดินปัสสาวะ โดยเชื้อฉวยโอกาสแบคทีเรียชนิดกรัมลบแบบแท่ง และไวรัส โดยเฉพาะ herpes zoster และยังมีสัมพันธ์กับการใช้สเตียรอยด์ร่วมกับ MTX<sup>81</sup> สาเหตุการตายที่เหลือจะเป็นจากสาเหตุอื่นๆ ที่พบได้น้อย คือ เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร และ Amyloidosis

จะเห็นได้ว่าอาการนอกข้อของข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบได้ในทุกวัยและบางอย่างมีความรุนแรงมากถึงขั้นพิการและเสียชีวิต ไม่แพ้โรคในกลุ่มรูมาติซึมอื่นเช่นกัน ปัญหามักเกิดจากการที่ไม่ได้ถูกตรวจพบเพราะบางอย่างจะไม่สัมพันธ์กับอาการทางข้อที่ตีขึ้น ทำให้ไม่มีการรักษาหรือให้การรักษาดังนั้นหากพบผู้ป่วยรูมาตอยด์ที่มีปัจจัยที่จะพบอาการนอกข้อที่รุนแรง ควรที่แพทย์ผู้ดูแลจะได้ให้ความสนใจ สืบค้นและรักษา หรือรักษาเพิ่มเติมต่อไป.

## เอกสารอ้างอิง

1. Grossman JM, Brahn E. Rheumatoid arthritis: current clinical and research directions. *J Womens Health* 1997;6(6):627-38
2. Koh WH, Chan SH, Lin YN, Boey ML. Association of HLA-DRB1\*0405 with extraarticular manifestations and erosions in Singaporean Chinese with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(4):629-32
3. Perdriger A, Chales G, Semana G, et al. Role of HLA-DR-DR and DR-DQ associations in the expression of extraarticular manifestations and rheumatoid factor in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(7):1272-6
4. Chikanza IC, Stein M, Lutalo S, Gibson T. The clinical, serologic and radiologic features of rheumatoid arthritis in ethnic black Zimbabwean and British Caucasian patients. *J Rheumatol* 1994;21(11):2011-5
5. Drosos AA, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum* 1992;35(7):745-8
6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24
7. Levin RW, Park J, Ostrov B, et al. Clinical assessment of the 1987 American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996;25(5):277-81
8. Wollheim FA. Predictors of joint damage in rheumatoid arthritis. *Apmis* 1996;104(2):81-93
9. Rojkovich B, Poor G. [Prognostic factors in rheumatoid arthritis]. *Orv Hetil* 2002;143(35):2019-26
10. Phuekfon P. JS, et al. The Relationship of Extra-articular Manifestations And Cardiovascular Events in Thai Rheumatoid Arthritis. 2005
11. Bell DA, Pinto J. Distribution of activated B lymphocytes in the circulation and synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;31(2):272-81
12. Martens PB, Goronzy JJ, Schaid D, Weyand CM. Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(6):1106-14
13. Arinbjarnarson S, Jonsson T, Steinsson K, et al. IgA rheumatoid factor correlates with changes in B and T lymphocyte subsets and disease manifestations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(2):269-74
14. Travaglio-Encinoza A, Anaya JM, Dupuy D'Angeac AD, Reme T, Sany J. Rheumatoid pericarditis: new immunopathological aspects. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(3):313-6
15. Tang FL, Dong Y, Chang PZ. [Detection and clinical significance of anti-histone antibody in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1990;29(4):221-3, 253
16. Zlabinger GJ, Haberhauer G, Dax K, Menzel EJ, Broll H. Rheumatoid factor isotypes and circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8(2):113-9

17. Naranjo Hernandez A, Muniain Ezcurra MA, Vargas Lebron MC, Rodriguez Barrera JM, Prieto Martinez J, Navarro Sarabia F. [IgM, IgG and IgA rheumatoid factors in rheumatoid arthritis]. *An Med Interna* 1989;6(11):575-9
18. Elson CJ, Carter SD, Scott DG, Bacon PA, Lowe J. A new assay for IgG rheumatoid factor activity and its use to analyse rheumatoid factor reactivity with human IgG isotypes. *Rheumatol Int* 1985;5(4):175-9
19. Jonsson T, Thorsteinsson H, Arinbjarnarson S, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. Clinical implications of IgA rheumatoid factor subclasses. *Ann Rheum Dis* 1995;54(7):578-81
20. Kontinen YT, Honkanen VE, Gronblad M, Keinonen M, Santavirta N, Santavirta S. The relation of extraarticular tenderness to inflammatory joint disease and personality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(6):851-5
21. Herrmann D, Jager L, Hein G, Henzgen M, Schlenvoigt G. IgE rheumatoid factor. Occurrence and diagnostic importance in comparison with IgM rheumatoid factor and circulating immune complexes. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1991;1(5):302-7
22. Loreck D, Schulze P, Mieke M. [Radiomorphological results of the skeletal system in arthropathic psoriasis. II. Communication: Iliosacral joints, spinal column, extraarticular manifestations (author's transl)]. *Radiol Diagn (Berl)* 1981;22(6):742-54
23. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U, Truedsson L, Sturfelt G. Predictors of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2000;29(6):358-64
24. Salvarani C, Macchioni P, Mantovani W, et al. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and HLA antigens in northern Italy. *J Rheumatol* 1992;19(2):242-6
25. Weyand CM, Schmidt D, Wagner U, Goronzy JJ. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):817-22
26. Artemenko NA, Siziakina LP. [Clinical and immunologic criteria of the activity of different variants of the course of rheumatoid arthritis]. *Klin Lab Diagn* 1997(9):46-8
27. Artemenko NA, Siziakina LP. Clinico-Immunologic Peculiarities of Different Forms of Rheumatoid Arthritis. *Russ J Immunol* 1998;3(2):167-172
28. Ip WK, Lau YL, Chan SY, et al. Mannose-binding lectin and rheumatoid arthritis in southern Chinese. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1679-87
29. Saraux A, Allain J, Guedes C, et al. Clinical, laboratory, and radiographic features of rheumatoid arthritis with and without nodules. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64(1):11-7
30. Reynolds WJ, Yoon SJ, Emin M, Chapman KR, Klein MH. Circulating immune complexes in rheumatoid arthritis: a prospective study using five immunoassays. *J Rheumatol* 1986;13(4):700-6
31. Schlumpf U, Ernst R, Christen P, von Felten A, Boni A. [Is the demonstration of immune complex useful in the activity assessment of chronic polyarthritis?]. *Schweiz Med Wochenschr* 1984;114(4):118-30
32. Bohm U, Meretey K, Falus A, Bozsoky S. [Functional analysis of immune complex-rich serum fractions in autoimmune diseases by in vitro C3 activation of fresh blood]. *Z Rheumatol* 1981;40(3):126-30
33. Seidl C, Kasser UR, Fischer B, et al. HLA-DR/DQ interaction in patients with erosive rheumatoid arthritis presenting articular and extraarticular disease manifestations. *Eur J Immunogenet* 1999;26(1):19-27
34. Oyama T, Kohno N, Yokoyama A, et al. Detection of interstitial pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis by measuring circulating levels of KL-6, a human MUC1 mucin. *Lung* 1997;175(6):379-85
35. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992;89(6):2033-9
36. Ferraccioli G, Savi M. Association between DR antigens, rheumatoid arthritis with and without extraarticular features and systemic lupus erythematosus in northern Italy. *J Rheumatol* 1988;15(1):51-3
37. Toussiot E, Sauvageot C, Chabod J, Ferrand C, Tiberghien P, Wendling D. The association of HLA-DM genes with rheumatoid arthritis in Eastern France. *Hum Immunol* 2000;61(3):303-8
38. Hernandez-Berriain JA, Segura-Garcia C, Rodriguez-Lozano B, Bustabad S, Gantes M, Gonzalez T. Undernutrition in rheumatoid arthritis patients with disability. *Scand J Rheumatol* 1996;25(6):383-7
39. McGill PE, Brougham PA, Tulloch J. Immune deposits in the skin of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11(4):454-6

40. Westedt ML, Meijer CJ, Vermeer BJ, Cats A, de Vries E. Rheumatoid arthritis--the clinical significance of histo-and immunopathological abnormalities in normal skin. *J Rheumatol* 1984;11(4):448-53
41. Kerstens PJ, Boerbooms AM, Jeurissen ME, Fast JH, Assmann KJ, van de Putte LB. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. An analysis of ten cases. *J Rheumatol* 1992;19(6):867-71
42. Jackson CG, Chess RL, Ward JR. A case of rheumatoid nodule formation within the central nervous system and review of the literature. *J Rheumatol* 1984;11(2):237-40
43. Falcini F, Taccetti G, Ermini M, et al. Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(1):175-8
44. Wolf P, Gretler J, Aglas F, Auer-Grumbach P, Rainer F. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Br J Dermatol* 1994;131(1):48-51
45. Nusinow SR, Federici AB, Zimmerman TS, Curd JG. Increased von Willebrand factor antigen in the plasma of patients with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1984;27(12):1405-10
46. Braun MG, Csernok E, Schmitt WH, Gross WL. Incidence, target antigens, and clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23(5):826-30
47. Metzger D, Rother E, Melchers I, Lang B, Peter HH. [Anti-neutrophil-cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis: specificity and clinical relevance?]. *Immun Infekt* 1993;21 Suppl 1:18-20
48. Voskuyl AE, Emeis JJ, Hazes JM, van Hogezaand RA, Biemond I, Breedveld FC. Levels of circulating cellular fibronectin are increased in patients with rheumatoid vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16(4):429-34
49. Baranov AA, Nasonov EL, Shilkina NP, Samoriadova OG, Balabanova RM, Bimbazhapov RS. [The von Willebrand factor antigen in patients with rheumatoid arthritis: a method for its determination and the clinical significance]. *Ter Arkh* 1993;65(4):69-72
50. Sauer H, Hantzschel H, Seidel W. [Determination of lymphocyte subpopulations and their activation status in patients with rheumatoid arthritis treated with plasma exchange and pulse therapy]. *Z Gesamte Inn Med* 1991;46(18):677-82
51. Ogawa H, Matsumoto Y. The efficacy of plasmapheresis or leukocytapheresis for articular and extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. *Ther Apher* 1997;1(4):330-5
52. Hidaka T, Suzuki K. Efficacy of filtration leukocytapheresis on rheumatoid arthritis with vasculitis. *Ther Apher* 1997;1(3):212-4
53. Yasuda M, Ono M, Naono T, Nobunaga M. Multiple rheumatoid bursal cysts. *J Rheumatol* 1989;16(7):986-8
54. Lau CS, Saniabadi AR, Belch JJ. Reduced red blood cell deformability in patients with rheumatoid vasculitis. Improvement after in vitro treatment with dipyridamole. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):248-53
55. Permin H, Wiik A, Djurup R. Phagocytosis by normal polymorphonuclear leukocytes of immune complexes from serum of patients with Felty's syndrome and rheumatoid arthritis with special reference to IgE immune complexes. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [C]* 1984;92(1):37-42
56. Hidalgo Calleja C, Cuesta Andres M, Llorente Melero MJ, Espinosa Castello A, Balsa Criado A, Gijon Banos J. Lymphoscintigraphic study in a case of rheumatoid arthritis-related lymphoedema. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11(4):421-3
57. Motohashi Y, Nakazawa T, Kojima A. [Analysis of blood coagulation and fibrinolysis in rheumatoid arthritis using the urokinase activated thromboelastography]. *Ryumachi* 1992;32(2):123-30
58. Boire G, Menard HA. Clinical significance of anti-Ro(SSA) antibody in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15(3):391-4
59. Olsen KE, Holland EJ. The association between ocular cicatricial pemphigoid and rheumatoid arthritis. *Cornea* 1998;17(5):504-7
60. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, Revuelta J, Garcia-Porrua C, Gonzalez-Gay MA. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(6):407-13
61. Abu-Shakra M, Nicol P, Urowitz MB. Accelerated nodulosis, pleural effusion, and pericardial tamponade during methotrexate therapy. *J Rheumatol* 1994;21(5):934-7
62. Escalante A, Kaufman RL, Quismorio FP, Jr., Beardmore TD. Cardiac compression in rheumatoid pericarditis. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20(3):148-63
63. Didry C, Combe B, Flaisler F, Sany J. [Rheumatoid aortic insufficiencies: severity of the prognosis]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1992;59(9):571-6

64. Zvereva KV, Grunina EA, Nadirova NN. [The characteristics of arterial hypertension in rheumatoid arthritis]. *Ter Arkh* 1997;69(5):26-7
65. Voncina D, Rozman B, Cijan A. Felty's and Sjogren's syndromes and hypertrophic obstructive cardiomyopathy (case report). *Z Rheumatol* 1984;43(2):97-9
66. Mathey DL, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Thomson W, Hajeer AH, Ollier WE. Influence of HLA-DRB1 and TNF microsatellite polymorphisms on the expression of extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis patients from northwest Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(6):703-8
67. Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16(3):174-85
68. Arnal C, Morera J, Sanz M, Lience E, Sans J. [Chest radiology in rheumatoid arthritis. A study of 89 patients (author's transl)]. *Med Clin (Barc)* 1981;76(2):49-51
69. Okuda Y, Takasugi K, Imai A, Oyama T, Oyama H, Kawamura S. [Clinical study of rheumatoid interstitial lung disease evaluated by high resolution CT]. *Ryumachi* 1993;33(1):12-9
70. Despaux J, Manzoni P, Toussiroit E, Auge B, Cedoz JP, Wendling D. Prospective study of the prevalence of bronchiectasis in rheumatoid arthritis using high-resolution computed tomography. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65(7-9):453-61
71. Klokorn RW, Steigerwald JC, Mills DM, Smyth CJ. Esophageal varices in Felty's syndrome: A case report and review of the literature. *Arthritis Rheum* 1976;19(2):150-4
72. Amano K, Nakabayashi K, Tsuzaka K, et al. [A case with rheumatoid arthritis complicated with ANCA-associated vasculitis]. *Ryumachi* 1998;38(5):741-6
73. Montemerani M, Venturi C, Bracco S, et al. Involvement of atlanto-axial joint in rheumatoid arthritis: rare or frequent? *Clin Rheumatol* 1994;13(3):459-63
74. Matsumoto K, Hukuda S, Nishioka J, Asajima S. Rupture of the Achilles tendon in rheumatoid arthritis with histologic evidence of enthesitis. A case report. *Clin Orthop Relat Res* 1992(280):235-40
75. Markusse HM, Hilkens PH, van den Bent MJ, Vecht CJ. Normal pressure hydrocephalus associated with rheumatoid arthritis responding to prednisone. *J Rheumatol* 1995;22(2):342-3
76. Chang DJ, Paget SA. Neurologic complications of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19(4):955-73
77. Nakayamada S, Saito K, Nakatsuka K, et al. [A case of rheumatoid arthritis with secondary amyloidosis in urinary bladder]. *Ryumachi* 2002;42(3):618-23
78. Fallahi S, Collins RD, Miller RK, Halla JT. Coexistence of rheumatoid arthritis and sarcoidosis: difficulties encountered in the differential diagnosis of common manifestations. *J Rheumatol* 1984;11(4):526-9
79. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(1):62-7
80. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2294-300
81. Hernandez-Cruz B, Cardiel MH, Villa AR, Alcocer-Varela J. Development, recurrence, and severity of infections in Mexican patients with rheumatoid arthritis. A nested case-control study. *J Rheumatol* 1998;25(10):1900-7

## Management of Lupus Nephritis (LN)

วีระพงศ์ ผู้มีธรรม\*

พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาหิน\*\*

ไพจิตร อัครานบตี\*\*\*

โรคเอสแอลอี (Systemic lupus erythematosus, SLE) เป็นโรคที่พบได้บ่อยพอสมควรโดยพบถึง 1,500,000 รายต่อปีในประเทศสหรัฐอเมริกา ผู้ป่วยหญิงพบได้บ่อยกว่าผู้ป่วยชาย 10-15 เท่า ช่วงอายุที่พบได้บ่อยคือช่วงวัยเจริญพันธุ์ โรคนี้ยังพบได้บ่อยในบางเชื้อชาติ ได้แก่ ชาวอเมริกาเชื้อสายแอฟริกา (African-American), Hispanic, ชาวเอเชีย, และชาวอเมริกันพื้นเมือง ลักษณะเฉพาะของโรคนี้คือมักมีความผิดปกติของระบบอวัยวะหลายๆ ระบบพร้อมกัน เช่น ผิวหนัง ข้อ โลหิต ประสาท และไต โดยจะมีการดำเนินโรคค่อนข้างเรื้อรังและมีการกำเริบของโรคเป็นช่วงๆ

ความผิดปกติของไตที่พบได้บ่อยที่สุดคือภาวะไตอักเสบ (glomerulonephritis) นอกจากนี้ยังอาจพบความผิดปกติของ tubulointerstitium และหลอดเลือดของไตร่วมด้วย ภาวะไตอักเสบลูปัส (lupus nephritis, LN) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยรองจากภาวะความผิดปกติทางผิวหนังและข้อในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี โดยพบได้มากถึงร้อยละ 80 ในผู้ป่วยเด็กและร้อยละ 60 หรือ 2 ใน 3 ในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ อาการและอาการแสดงของผู้ป่วย LN มีความแตกต่างกันมากตั้งแต่การตรวจพบว่ามีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะผิดปกติเล็กน้อย (asymptomatic proteinuria) จนถึง rapidly progressive glomerulonephritis ทั้งนี้ผู้ป่วย LN จะมีโอกาสเป็นโรคไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease) ประมาณร้อยละ 10-15<sup>1</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วย LN class IV ซึ่งมีความรุนแรงมากที่สุด ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเป็นโรคไตวายระยะสุดท้ายสูงถึงร้อยละ 11-48<sup>2</sup>

ในปัจจุบันพยาธิกำเนิดของโรคเอสแอลอียังไม่กระจ่างชัด ความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันที่สำคัญของโรคนี้คือ มีการสร้างแอนติบอดี (antibody) ที่สำคัญหลายชนิดเช่น antinuclear antibody และ anti-phospholipid antibody<sup>2</sup> ในปัจจุบันการรักษาโรคนี้มีหลายวิธี แต่ผลการรักษายังไม่ดีนักอาจเนื่องมาจากอาการและอาการแสดงของโรคที่มีหลายรูปแบบแตกต่างกัน และยังไม่สามารถพยากรณ์ถึงการดำเนินโรคที่แน่นอนได้ นอกจากนี้การศึกษายังคงกระทำได้ลำบากเนื่องจากต้องการผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นจำนวนมาก ต้องใช้ความร่วมมือจากหลายโรงพยาบาล (multicenter study) และต้อง

\*พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยรุมัติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

\*\*พ.บ. ร้อยตรี หน่วยรุมัติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

\*\*\*พ.บ. พันเอก หน่วยรุมัติก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ทำการศึกษาค้นคว้าเป็นเวลานานอย่างน้อย 5 ปีจึงจะประเมินผลการรักษาได้ โดยผู้วิจัยมักประเมินผลการรักษาจากอัตราการเสียชีวิต (mortality rate) และอัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease rate)

## พยาธิกำเนิดของโรค (Pathogenesis)

ความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรคมีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจากเป็นจุดเริ่มต้นของการคิดค้นยารักษาโรค ในปัจจุบันเชื่อว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมีการเปลี่ยนแปลงทั้งในส่วนของ cellular และ humoral response โดยในส่วนของ cellular response พบว่ามีภาวะ B cell และ T cell intolerance เกิดขึ้น ทั้งนี้ในส่วนของ B cell พบว่ามีภาวะ hyperreactivity ซึ่งสร้าง autoantibody ที่ส่งผลทำให้เกิดความผิดปกติต่อเนื้อเยื่อของร่างกายตนเองเกิดขึ้น นอกจากนี้กลไกในการเกิดโรคที่สำคัญอีกหลายประการ เช่น immune complex deposition จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี พบว่ามี immunoglobulin และ complement breakdown product ในไตของผู้ป่วยที่อยู่ในระยะกำเริบเกือบทุกราย การศึกษาเพิ่มเติมยังพบว่ามีแอนติบอดีจับกับแอนติเจน (antigen, Ag) ที่ glomerulus ซึ่งแอนติเจนที่พบก็ยังไม่ทราบว่าเป็นแอนติเจนที่อยู่ในกระแสเลือดแล้วลอยมาจับที่ glomerulus (planted Ag) หรือเป็นแอนติเจนที่ basement membrane ของไตเอง ในปัจจุบันพบว่า DNA-anti-DNA immune complex มีความสำคัญต่อการดำเนินโรคเช่นกันและยังพบว่า auto-antigen เช่น nucleosome ก็มีส่วนสำคัญในการกระตุ้น complement และชักนำเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบเข้าสู่ระบบเนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ จนเป็นสาเหตุให้เกิดอาการของโรค นอกจากนี้ยังมีการค้นพบกลไกการดำเนินโรคอื่นเช่น antidouble stranded deoxyribonucleic acid antibody (anti-ds-DNA antibody) ซึ่งถูกกระตุ้นโดย histone-specific T-helper cell

## Anti-ds-DNA antibody and nucleosome

การศึกษาล่าสุดพบว่ามี anti-ds-DNA antibody มีความสัมพันธ์กับการกำเริบของโรค แต่ยังไม่ชัดเจนโดยผู้เชี่ยวชาญเชื่อว่า anti-ds-DNA antibody บางชนิดเท่านั้นที่ทำให้เกิดโรคเอสแอลอี แอนติบอดีแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในส่วนที่เรียกว่า antigen binding region ปัจจุบันผู้เชี่ยวชาญยังไม่ทราบว่าแอนติเจนใดเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคนี้ ทราบแต่เพียงว่า  $\beta$  chain ของ T cell receptor ของ T-helper cell เป็นตำแหน่งที่มีประจุลบ ทั้งนี้ autoantigen ที่มีประจุบวกและน่าจะเป็นสาเหตุของโรคคือ nucleosome ซึ่งมีโครงสร้างที่ประกอบไปด้วยส่วนของ low molecular weight DNA unit ล้อมรอบแกนกลางซึ่งเป็น histone octamer สมมุติฐานในการเกิดโรคเอสแอลอี เริ่มจาก membrane anti-ds-DNA antibody จับกับ autoantigen คือ circulating DNA-binding protein เช่น nucleosome หลังจากนั้น complex ที่เกิดขึ้นจะถูก endocytosis เข้าไปใน B cell และถูก present บน MHC class II เพื่อทำปฏิกิริยากับ T-helper cell ซึ่งจำเป็นต้องมี co-stimulatory signal เช่น CD40-CD40L (CD154) และ CD28-B7.1/7.2 (CD80/86) หลังจากนั้น T-cell จะหลั่งซัย

โตโคห์นหลายชนิดซึ่งสามารถกระตุ้นการทำงานและการเพิ่มจำนวนของ B cell (activation and proliferation)

### Impaired clearance of apoptotic body

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า immune complex อาจไม่ใช้กลไกที่ก่อให้เกิดโรคอย่างเดี่ยวเนื่องจากการทดลองโดยการฉีด immune complex เข้าไปในสัตว์ทดลอง แต่กลับพบว่า สัตว์ทดลองไม่เป็นโรคเอสแอลอี การศึกษาในสัตว์ทดลองอีกฉบับพบว่าที่ผิวของ apoptotic cell ในสัตว์ที่เป็นโรคเอสแอลอีจะมี nucleosome และ lupus target antigen หลายชนิด เช่น ribonucleoprotein, Ro, และ La เป็นต้น ส่วนของ apoptotic cell ที่ย่อยสลายแล้ว (apoptotic waste) จะมีคุณสมบัติที่เป็น autoantigen นอกจากนี้ยังพบว่ามีความผิดปกติของการย่อยสลาย apoptotic cell โดย phagocyte และ macrophage ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี โดยพบว่าการลดลงของ complement receptor 1 (CR1) และพบความผิดปกติของ Fcγ Receptor (FcγR) การศึกษาพบว่า apoptotic material ถูก endocytosis โดย dendritic cell ในต่อมน้ำเหลืองหลังจากนั้น antigen-presenting cell จะนำเสนอ autoantigen ต่อต่อ T-helper cell โดยพบว่า apoptotic material ที่สำคัญในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีคือ nucleosome นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีก็ยังมี ความผิดปกติของ C1q, C4, C2 และ amyloid P ในการกำจัด apoptotic cell ร่วมด้วย ทำให้เกิดภาวะ intolerance ขึ้น

### Nucleosome/Antinucleosome Complex

Antinucleosome antibody และ nucleosome สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี และพบว่าระดับ (titer) ของแอนติบอดีในกระแสเลือดสัมพันธ์กับการกำเริบของ LN จากการทดลองพบว่า nucleosome/antinucleosome complex ซึ่งเป็น immune complex ชนิดหนึ่งจะเกาะอยู่กับ glomerular basement membrane โดย histone part ของ nucleosome/antinucleosome complex ซึ่งเป็นประจุบวกจะจับกับ heparan sulfate molecule ที่อยู่บน glomerular basement membrane ซึ่งเป็นประจุลบ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบ nucleosome antigen ที่ glomerular basement membrane ในผู้ป่วยเอสแอลอี ทั้งนี้ผู้เชี่ยวชาญเชื่อว่า nucleosome/antinucleosome complex ทำให้เกิด glomerulonephritis โดยผ่านทางกระตุ้น complement และ Fc/Fc receptor interaction ซึ่งน่าจะเกิดจากความผิดปกติของ FcγR I และ FcγR III ที่มีหน้าที่กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ หรือ FcγR II ซึ่งมีหน้าที่ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์

### Genetic

การศึกษาทางพันธุกรรมในหนู NZM2328 ที่เป็นโรคเอสแอลอีพบว่าหนูที่เป็นโรคเอสแอลอีไม่จำเป็นต้องพบ dsDNA, nucleosome, หรือ nuclear antigen อื่นๆ โดยพบว่าตำแหน่งของยีน (gene) ที่ทำให้เกิดภาวะ LN คือ *Cgnz1* locus อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 ในขณะที่ตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง antinuclear antibody คือ *Adnz1* locus อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 4 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาใน

congenic mice ซึ่งมีการตัดต่อพันธุกรรมโดยมีการแทนที่ *Adnz1 locus* ด้วย C57L/J จากหนูที่ไม่ได้เป็นโรคเอสแอลอีพบว่าหนูที่ตัดต่อพันธุกรรมยังเป็นโรคเอสแอลอีแม้ว่าจะตรวจไม่พบ antinuclear antibody หรือ anti-ds-DNA antibody หรือ antinucleosome antibody เลยก็ตาม การศึกษาทางพันธุกรรมหลายการศึกษาพบว่ามียีนหลายตำแหน่งที่มีความสัมพันธ์กับโรคเอสแอลอี เช่น PDCD-1 ซึ่งเป็นตำแหน่งของยีนที่มีบทบาทในการกระตุ้น lymphocyte และการกระตุ้นให้เกิด cell death นอกจากนี้ยังพบว่ายีน *Sle1 Sle2 Sle3* มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเอสแอลอีที่มีภาวะ LN ไม่รุนแรง ยกเว้นกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งทางพันธุกรรมอื่นร่วมด้วย

## ปัจจัยพยากรณ์โรค (Prognostic factors in LN)

โรคเอสแอลอีเป็นโรคที่มีความรุนแรงแตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละราย ยาที่ใช้รักษาโรค นอกจากจะมีประสิทธิภาพไม่เต็มที่แล้วยังมีผลข้างเคียงที่รุนแรง เพราะฉะนั้นจึงมีความจำเป็นที่ควรศึกษาว่าผู้ป่วยรายใดมีปัจจัยเสี่ยงในการดำเนินโรคที่ไม่ดี ซึ่งต้องได้รับการรักษาอย่างเต็มที่เร่งด่วน การศึกษาในปี ค.ศ. 1970 พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีในผู้ป่วย LN โดยรวมต่ำกว่าร้อยละ 50 แต่กลุ่มผู้ป่วย LN ชนิดที่มีความรุนแรงน้อยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีดีกว่า เช่น ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของไตเป็น focal proliferation จะมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 68 ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพเป็น diffuse และ membranous lesion จะมีอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 28 สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตต่ำเนื่องจากการรักษาหลักในขณะนั้นคือการรักษาด้วยยา prednisolone ขนาด 40 มก/วัน และยังไม่มีการใช้ยากดภูมิต้านทานชนิดอื่น จึงทำให้การรักษามีประสิทธิภาพไม่ดี การศึกษาในช่วงหลังในปี ค.ศ. 1990 พบว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีความผิดปกติทางไตมีอัตราการรอดชีวิตประมาณร้อยละ 83-92 ในช่วง 5 ปีแรกและร้อยละ 74-84 ที่ช่วงเวลา 10 ปี<sup>5</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย diffuse proliferative LN มีอัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายประมาณร้อยละ 11-33 ที่ระยะเวลา 5 ปี<sup>5</sup> การศึกษาของ Ginzler พบว่าการเกิดภาวะ LN ทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีลดลงและการศึกษาของ European Working Party ในผู้ป่วย 1,000 รายพบว่าผู้ป่วยเอสแอลอีที่มีภาวะ LN มีอัตราการรอดชีวิตใน 10 ปี ร้อยละ 88 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ LN ร่วมด้วยมีอัตราการรอดชีวิตใน 10 ปี ร้อยละ 94 ในปัจจุบันอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีความผิดปกติทางไตดีขึ้นมากทำให้อัตราการเจ็บป่วย (morbidity rate) มากขึ้นถึงสามเท่า โดยมีปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคดังต่อไปนี้

### เชื้อชาติและเศรษฐกิจฐานะ

ชาวอเมริกาเชื้อสายแอฟริกา (African-American) มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ซึ่งจะเห็นได้จากผู้ป่วย LN มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 58 ทั้งที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide การศึกษาในชาวจีนที่เป็นเอสแอลอีตั้งแต่ปี ค.ศ. 1990-1995 พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ร้อยละ 93 ซึ่งใกล้เคียงกับชนผิวขาว<sup>7</sup> ความรุนแรงของภาวะ LN ในผู้ป่วยแต่ละเชื้อชาติก็มีความแตกต่างกันเช่น ผู้ป่วยเอสแอลอีในทวีปยุโรปมีภาวะ LN ที่มีค่าการทำงานของไตผิดปกติเพียงร้อยละ 18 ซึ่งมีความแตกต่างจากชนผิวดำในอเมริกาที่มีค่าการทำงานของไตผิดปกติถึง 2 ใน 3



การพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนี้เชื่อว่าเกิดจากภาวะพหุสัณฐานของพันธุกรรม (genetic polymorphism) นอกจากเชื้อชาติแล้วการขาดประกันสุขภาพและความยากจนก็เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญที่มีผลต่อการดำเนินโรค<sup>6</sup> อย่างไรก็ตามในปัจจุบันปัจจัยในด้านเศรษฐกิจมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตลดลงโดยอาจเนื่องมาจากมีการเอาใจใส่ดูแลคนไข้ในกลุ่มนี้มากขึ้น

### **อายุและเพศ**

ผู้ป่วยเด็กมีโอกาสเป็น LN ได้บ่อยกว่าและรุนแรงกว่าในผู้ใหญ่จึงจัดเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญประการหนึ่งที่มีผลต่อการดำเนินโรค<sup>8</sup> ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่อายุมากกว่า 50 ปี มีโอกาสเกิด LN ได้น้อยกว่าและมีความรุนแรงที่น้อยกว่า<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษาชนิด multi-center study เมื่อเร็วๆ นี้กลับพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิด LN ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุของผู้ป่วยโรคเอสแอลอี<sup>10</sup>

การศึกษาจำนวนมากพบว่าผู้ป่วยเพศชายมีภาวะ LN ได้บ่อยกว่าและรุนแรงกว่าในผู้ป่วยเพศหญิง<sup>11</sup> อย่างไรก็ตามผลการศึกษาในแต่ละการศึกษาคงเปรียบเทียบกันได้ลำบากเนื่องจากหลายสาเหตุ เช่น เป็นการศึกษาแบบ retrospective study, จำนวนประชากรที่เข้ารับการศึกษาน้อยเกินไป, และความมีอคติในการคัดเลือกประชากรที่เข้ารับการศึกษา

### **ปัจจัยทางพันธุกรรมและอิมมูน (genetic and immunological factors)**

ปัจจัยทางพันธุกรรมบางปัจจัย บ่งบอกถึงความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดโรคเอสแอลอีและการพยากรณ์โรคของภาวะ LN ได้ เช่น low binding FcγRIIIa-R131 และ FcγRIIIa-F158 allele เป็นต้น การตรวจพบ anti-ds-DNA antibody ในกระแสเลือดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ proliferative LN แต่ไม่สัมพันธ์กับภาวะ membranous LN นอกจากนี้การตรวจพบ anti-ds-DNA antibody อาจบ่งบอกความรุนแรงและการกำเริบของโรคไต<sup>12</sup> ส่วน anti-C1q ก็ตรวจพบในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี โดยเฉพาะ severe proliferative LN ได้สูงถึงร้อยละ 30 ถึง 45<sup>13</sup> สำหรับ antiphospholipid antibody นอกจากจะสัมพันธ์กับภาวะ thromboembolism และการแท้งบุตรแล้ว แอนติบอดีนี้ยังมีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ลดลงในผู้ป่วย LN ซึ่งเป็นผลจากการเกิด glomerular และ capillary thrombosis<sup>14</sup> ทั้งนี้แอนติบอดีบางชนิดเช่น anti-histone และ anti-ribosomal P antibody ยังคงไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนจึงต้องมีการศึกษาต่อไป

### **ปัจจัยด้านพยาธิวิทยา (histologic factor)**

การศึกษาพบว่า WHO class II และ pure class V มีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า class III หรือ class IV การเพิ่มขึ้นหรือคงอยู่ของ subendothelial deposit พบว่ามีความสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นและค่าการทำงานของไตที่แย่งลง ส่วน mesangial หรือ subepithelial deposit มีความเสี่ยงน้อยที่ทำให้ไตมีความผิดปกติ การศึกษาของ Austin<sup>15</sup> พบว่า activity index (AI) และ chronicity index (CI) สามารถบอกการพยากรณ์ของภาวะ LN ได้ดีโดยพบว่า cellular crescent, fibrinoid necrosis, และ tubular atrophy เป็นปัจจัยทางพยาธิวิทยาที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคมากที่สุด นอกจากนี้จากการศึกษาพบว่า activity index ที่พยากรณ์โรคได้ดีที่สุดคือ cellular crescent และ chronicity index ที่พยากรณ์โรคได้ดีที่สุดคือ interstitial fibrosis นอกจากนี้

การลดลงของ glomerular scarring และ interstitial fibrosis หลังการรักษายังบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดี<sup>16</sup>

### **ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

การเพิ่มขึ้นของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ภาวะการณทำงานของไตบกพร่อง ภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะโลหิตจาง ระดับ complement ในซีรัมต่ำ และการไม่ตอบสนองต่อการรักษาในช่วงแรกเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญมากต่อการดำเนินโรค อย่างไรก็ตามก็มีข้อยกเว้นเช่น ผู้ป่วยบางรายที่มีการทำงานของไตเป็นปกติแต่ก็อาจจะมีพยาธิสภาพที่ร้ายแรงและมีอาการแย่ลงโดยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ หรือผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันแต่มีการตอบสนองต่อการรักษาดีทำให้มีโอกาหายาขาดจากโรคได้<sup>17</sup>

### **ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษา**

ความสะดวกในการรักษา การรักษาในช่วงแรกของโรค การติดตามการรักษาโรคอย่างสม่ำเสมอ การตอบสนองต่อการรักษา และความแตกต่างกันของวิธีการรักษา พบว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการดำเนินโรค นอกจากนี้การติดตามรักษาโรคอย่างไม่สม่ำเสมอยังทำให้เกิดภาวะ LN ที่ดีต่อการรักษา<sup>18</sup> นอกจากนี้การกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) พบได้บ่อยในผู้ป่วย LN ที่หยุดยากดภูมิต้านทานและการกลับเป็นซ้ำนี้มักจะมีการอักเสบของไตที่รุนแรงจึงทำให้การพยากรณ์โรคแย่ลง การศึกษาพบว่า การรักษาด้วยยา azathioprine ร่วมกับยากอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว<sup>19</sup> นอกจากนี้การศึกษาล่าสุดพบว่า ยา mycophenolate mofetil หรือยา azathioprine สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของภาวะ LN ได้ดีกว่ายา cyclophosphamide ชนิดฉีด<sup>20</sup>

## **เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเอสแอลอี**

ปัจจุบันการวินิจฉัยโรคเอสแอลอีใช้เกณฑ์ของ American College of Rheumatology ซึ่งได้ระบุเกณฑ์สำหรับการวินิจฉัยภาวะ LN ไว้ดังต่อไปนี้

1. การตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มก/วัน หรือ urine dipstick มากกว่า 3+ และ / หรือ
2. การตรวจพบ cellular cast ในปัสสาวะซึ่งรวมถึง red blood cell, hemoglobin, granular, renal tubular cell, และ mixed casts

## **อาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคเอสแอลอี ควรได้รับการตรวจปัสสาวะทุกรายตั้งแต่เริ่มแรกที่พบแพทย์และควรตรวจซ้ำเป็นระยะๆ ส่วนใหญ่ผู้ป่วย LN ในช่วงแรกมักไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ต่อมาผู้ป่วยอาจเริ่มมีปัสสาวะเป็นฟองมากผิดปกติหรือปัสสาวะมากและบ่อยในเวลากลางคืน ซึ่งอาการเหล่านี้บ่งบอกว่าการทำงานของ glomerulus หรือ tubule เริ่มมีความผิดปกติ ความผิดปกติของปัสสาวะที่พบได้บ่อยที่สุดคือการตรวจพบเม็ดเลือดแดงซึ่งมักจะเป็นการตรวจพบทางกล้องจุลทรรศน์

ส่วนการปัสสาวะเป็นเลือดสดพบได้น้อยมากในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี นอกจากนี้ในกรณีที่มีการเพิ่มขึ้นของค่าการทำงานของไตและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอย่างรวดเร็ว แพทย์ผู้ดูแลควรระวังภาวะ rapidly progressive glomerulonephritis

### การตรวจปัสสาวะ

การเก็บปัสสาวะส่งตรวจมีความสำคัญในวินิจฉัยและการประเมินการกำเริบของโรค การเก็บปัสสาวะควรเก็บในตอนเช้า ช่วงกลางของการปัสสาวะ (midstream) และเก็บในภาชนะที่สะอาด เวลาในการเก็บปัสสาวะที่ดีที่สุดคือเก็บปัสสาวะครั้งที่ 2 ของวันเพื่อความถูกต้องของความเป็นกรดต่างและความเข้มข้นของปัสสาวะ การเก็บปัสสาวะส่งตรวจควรเก็บอย่างน้อย 3 วันก่อนหรือหลังการมีประจำเดือนเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนจากประจำเดือน เมื่อเก็บปัสสาวะได้แล้วควรส่งตรวจในทันทีเพราะการส่งตรวจช้าจะทำให้ bacteria มีการเกิดการเจริญเติบโตซึ่งทำให้ปัสสาวะมีความเป็นด่างสูงมีผลทำให้เกิดการย่อยสลาย cast อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ยังไม่ควรแช่ปัสสาวะในตู้เย็นเนื่องจากจะทำให้เกิดการตกตะกอนของ crystal ในปัสสาวะซึ่งจะรบกวนการตรวจ การรับประทานยาบางชนิดอาจทำให้ผลการตรวจปัสสาวะผิดพลาดได้ เช่น vitamin C อาจจะทำให้ urine dipstick มีผลลบเทียม (false negative) ของการตรวจพบเลือดในปัสสาวะ

การตรวจปัสสาวะพบเม็ดเลือดแดงมากกว่า 3 ตัวต่อ high power field โดยเฉพาะอย่างยิ่งเม็ดเลือดแดงที่มีรูปร่างผิดปกติ (dysmorphic red blood cell) จากการตรวจด้วย polarized light microscope เป็นสิ่งที่บ่งบอกถึงความผิดปกติของ glomerulus ส่วนการตรวจพบ free fat และ oval fat body (renal tubular epithelial cell ที่มี fat droplet) บ่งบอกถึงความผิดปกติของ glomerular permeability ต่อ lipoprotein สำหรับ granular และ fatty cast บ่งบอกว่าคุณปวยมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ การตรวจพบเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและ mixed cellular cast บ่งบอกว่าคุณปวยมีการอักเสบของไต (inflammatory nephritis) การตรวจพบ broad และ waxy cast บ่งบอกว่าคุณปวยมีภาวะไตวายเรื้อรัง การตรวจพบ telescopic urine sediment ซึ่งหมายถึงการตรวจพบ cell และ cast เกือบทุกชนิดจะบ่งบอกถึงภาวะ global nephron (glomerular และ tubular) dysfunction

### ภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (proteinuria)

การตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติมีความสำคัญอย่างยิ่งในการวินิจฉัยโรคไต ซึ่งอาจจะบ่งบอกถึงความผิดปกติของ glomerulus หรือ tubule การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อวัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะรวมกับการตรวจ creatinine clearance เป็นการตรวจมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยโรคไต อย่างไรก็ตามก็ตีความผิดพลาดจากการตรวจก็อาจเกิดขึ้นได้ เช่น การออกกำลังหนักทำให้มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น โดยทั่วไปแพทย์ผู้ดูแลควรเก็บปัสสาวะเพื่อวัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะต่อวันรวมกับการตรวจ creatinine clearance จำนวน 3 ครั้งก่อนเริ่มการรักษาหรืออาจใช้การตรวจ spot urine protein creatinine ratio ซึ่งเป็นวิธีที่ง่ายและสะดวกกว่าการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

การตรวจวัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ นอกจากจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคไตแล้วยังมีประโยชน์ในการติดตามการรักษาอีกด้วย การลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะสามารถบอกการ

พยากรณ์โรคได้ดีโดยมีการนำมาใช้เป็นคำจำกัดความของระยะโรคสงบ (remission) ดังนี้ 1) complete remission คือการตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.2 กรัม/วัน 2) partial remission คือการตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอยู่ในช่วง 0.5 ถึง 1 กรัม/วัน ผู้ป่วยเอสแอลอีที่ได้รับการรักษาแล้วยังอาจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ซึ่งส่วนใหญ่มักจะน้อยกว่า 2 กรัม/วัน ภาวะนี้เรียกว่า fixed proteinuria สันนิษฐานว่าเกิดจากการทำลาย glomerular capillaries และ glomerular basement membrane ซึ่งไม่สามารถฟื้นตัวได้และไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิต้านทาน อย่างไรก็ตามก็ดีผู้ป่วยบางรายอาจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 2 กรัม/วันได้ โดยที่ไม่มีอาการใดๆ และผลการตรวจเลือดก็อยู่ในเกณฑ์ปกติ แพทย์ผู้ดูแลจึงจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกภาวะนี้ออกจากการกำเริบของโรคซึ่งจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยา ผลชิ้นเนื้อของภาวะ fixed proteinuria นี้พบว่ามี thickening และ lucency ของ glomerular basement membrane แต่ไม่มี immune complex deficit

#### **การตรวจวัดการทำงานของไต (renal function test)**

ภาวะ LN มีความผิดปกติของ glomerular function มากกว่า tubular function ซึ่งการตรวจวัดการทำงานของไตโดยการตรวจ creatinine ในซีรัมมีความสำคัญในการประเมิน glomerular disease และมีความสัมพันธ์ที่ดีกับ glomerular filtration rate (GFR) ซึ่งสามารถคำนวณได้โดยใช้อายุและน้ำหนักตัวของผู้ป่วย

#### **การติดตามการรักษาผู้ป่วย (follow-up)**

การตรวจ antinuclear antibody (ANA) มีความสำคัญในการวินิจฉัยโรคเอสแอลอี แต่ไม่ใช่ประเมินความรุนแรงและการกำเริบของโรค เนื่องจากอาจตรวจพบ ANA ในซีรัมของผู้ป่วยได้ตลอดเวลาแม้ว่าโรคจะเข้าสู่ระยะสงบแล้ว ส่วน anti-ds-DNA antibody ใช้ประเมินการกำเริบของโรคได้ดีกว่า ANA โดย anti-ds-DNA antibody ในซีรัมของผู้ป่วย LN class III และ class IV มักมีระดับสูง อย่างไรก็ตามก็ดี ผู้ป่วย LN ที่รุนแรงอาจตรวจพบ anti-ds-DNA antibody ในระดับที่ต่ำได้ในทางกลับกันผู้ป่วย LN ที่ไม่รุนแรงก็อาจตรวจพบ anti-ds-DNA antibody ในระดับที่สูงได้ ในอดีตมีการใช้ระดับคอมพลีเมนต์ในซีรัมติดตามการกำเริบของโรค LN แต่ในปัจจุบันแพทย์ผู้ดูแลควรอาศัยการเปลี่ยนแปลงของอาการและอาการแสดงเป็นหลักในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา มากกว่าอาศัยการลดลงของ complement หรือการเพิ่มขึ้นของ anti-ds-DNA antibody ในซีรัม การประเมินการกำเริบของโรคที่กำลังศึกษาอยู่และอาจมีประโยชน์ในอนาคตได้แก่ antinucleosome antibody, anti-C1Q antibody, complement activation fragment, complement receptor, late complement membrane attack complex C5b-9 plasma และ urine cytokine เช่น interleukin-6 และ interleukin-2 receptor

#### **การสงบของโรค (remission)**

เกณฑ์การประเมินการเข้าสู่ระยะสงบของโรค มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ตัวอย่างเช่น complete remission ของผู้ป่วยกลุ่ม proliferative LN จะหมายถึงการตรวจปัสสาวะไม่พบ cell หรือ cast เลยและมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัม/วัน ร่วมกับไม่มีการกำเริบนอกไต นอกจากนี้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงการกำเริบของโรคเช่น serum complement และ anti-ds-DNA antibody ควรอยู่ในเกณฑ์ปกติ

### การกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse)

การกลับเป็นซ้ำของภาวะ LN พบได้ร้อยละ 27 ถึง 66 ส่วนใหญ่จะเกิดในช่วง 4 ปีแรกโดยกลุ่มผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มี partial remission มีอัตราการกำเริบของโรคสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี complete remission โรคเอสแอลอีมักมีการกำเริบของโรคเป็นครั้งคราว แม้แต่การรักษาใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีก็ยังไม่สามารถทำให้โรคหายขาดหรือป้องกันการกำเริบของโรคได้ทั้งหมด การกลับเป็นซ้ำของโรคหลายๆ ครั้งก็ทำให้ไตถูกทำลายมากขึ้นและไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย proliferative LN มีการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังจาก partial หรือ complete remission ได้มากถึง 1 ใน 3 ถึง 1 ใน 2 ของผู้ป่วย โดยการกำเริบส่วนใหญ่มักเป็นชนิด nephritic flare มากกว่า nephrotic flare โดยคำจำกัดความของการกำเริบแบบ nephrotic flare คือการตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 2 กรัม/วัน, active urine sediment, ระดับ creatinine ในซีรัมสูงขึ้น, ระดับ complement ในซีรัมต่ำ, และการเพิ่มขึ้นของระดับ anti-ds-DNA antibody ในซีรัม สำหรับการกำเริบแบบ nephritic flare คือ การตรวจพบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 2 กรัมต่อวันและไม่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine ในกรณีนี้แพทย์ผู้ดูแลควรให้การรักษาด้วยยา prednisolone ขนาด 0.5 มก/น้ำหนักตัว 1 กก เป็นระยะเวลา 4 ถึง 6 สัปดาห์หลังจากนั้นให้ลดขนาดยาลง ถ้าผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2 เดือน แพทย์ผู้ดูแลควรทำ renal biopsy โดยเฉพาะถ้าตรวจพบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะร่วมด้วย

ผู้ป่วย LN ที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคร้อยละ 35 จะไม่สามารถเข้าสู่ระยะสงบอีกครั้ง นอกจากนี้ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาจนเข้าสู่ระยะสงบอีกครั้งหนึ่งก็จะใช้เวลานานขึ้น(32 เดือนเปรียบเทียบกับ 10 เดือน) การรักษาหลังจากผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำมีหลายวิธีเช่น การให้ยา cyclophosphamide ชนิดฉีดซ้ำร่วมกับยากอर्टิโคสเตียรอยด์ หรือการให้ยาอื่นที่มีประสิทธิภาพดี เช่น rituximab

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีประโยชน์ในประเมินการกลับเป็นซ้ำคือการตรวจปัสสาวะซึ่งจะมีประโยชน์มากกว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น ระดับ anti-ds-DNA antibody และ complement ในซีรัม งานวิจัยหลายฉบับแนะนำว่าการทำ renal biopsy ซ้ำอาจพิจารณาในกรณีที่ผู้ป่วยมีการกำเริบแบบ nephritic ชั้นปานกลางถึงรุนแรง สำหรับผู้ป่วยที่เคยทำ renal biopsy พบเป็น LN class IV อาจไม่จำเป็นต้องทำ renal biopsy ซ้ำเนื่องจากการรักษาไม่มีความแตกต่างกันแต่ในกรณีที่ผล renal biopsy ครั้งแรกเป็น class II หรือ class V เมื่อผู้ป่วยมีการกำเริบแบบ nephritic flare ควรพิจารณาทำ renal biopsy

## การแบ่งชนิดของภาวะ lupus nephritis แบบใหม่ (new classification of lupus glomerulonephritis)

การประชุมของ International Society of Nephrology และ Renal Pathology Society (ISN/RPS) เมื่อปี ค.ศ. 2003 มีการสนับสนุนให้ใช้เกณฑ์การจำแนกประเภทแบบใหม่แทนเกณฑ์ของ WHO เดิมซึ่งใช้มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1995 โดยมีแพทย์หลายสาขาเข้าร่วมเช่น rheumatologist, nephrologists, และ pathologist ที่ประชุมมีการเปลี่ยนแปลงในรายละเอียดเช่น ความผิดปกติของชั้นเนื้อในไตของผู้ป่วย LN นอกจากจะพบการเปลี่ยนแปลงของ glomerulus แล้วยังพบการเปลี่ยนแปลงทั้ง tubular interstitium และ vascular ร่วมด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วย LN ยังมีความแตกต่างทางชั้นเนื้อค่อนข้างมากและหลายรูปแบบในผู้ป่วยแต่ละราย แม้กระทั่งผู้ป่วยรายเดียวกันแต่ต่าง glomerulus หรือใน glomerulus เดียวกันแต่ต่าง segment กันก็จะมีเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาที่แตกต่างกัน จุดมุ่งหมายในการสร้างเกณฑ์การจำแนกประเภทใหม่ก็เพื่อให้มีการจำแนกประเภทที่ชัดเจนและนำไปใช้ได้สะดวก ผู้เข้าร่วมประชุมได้การแก้ไขในส่วนของคำจำกัดความและการวินิจฉัยให้เป็นมาตรฐานมากขึ้น นอกจากนี้ที่ประชุมยังสนับสนุนให้มีการใช้ chronicity parameter แบบใหม่ และสนับสนุนการวินิจฉัยโดยใช้ light microscope ร่วมกับการย้อม immunofluorescence และใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนในกรณีที่วินิจฉัยยาก

การการจำแนกประเภท LN ของ ISN/RPS แบ่งออกเป็น 6 class ดังต่อไปนี้

### 1. Class I: minimal mesangial LN

พยาธิสภาพของไตในผู้ป่วย LN จาก light microscope จะปกติแต่พบ abnormal mesangial deposit จากการย้อม immunofluorescence

### 2. Class II: mesangial proliferative LN

พยาธิสภาพของไตในผู้ป่วย LN จาก light microscope พบว่ามีการตาย (necrosis) ของเซลล์ใน capillary wall และมี hyaline thrombi ซึ่งเกิดจาก subendothelial immune complex โดยอาจมีหรือไม่มี proliferative change (mesangial hypercellularity) และการย้อม immunofluorescence อาจพบ immune complex ขนาดเล็กอยู่ใน capillary wall

### 3. Class III: focal LN

พยาธิสภาพของไตในผู้ป่วย LN จาก light microscope พบ segmental หรือ global endocapillary หรือ extracapillary proliferation ร่วมกับ active sclerosing lesion

### 4. Class IV: diffuse segmental LN

พยาธิสภาพของไตในผู้ป่วย LN จาก light microscope พบว่ามี diffuse lesion ร่วมกับ segmental หรือ global lesion โดยพบ subendothelial deposit ใต้บ่อซึ่งมักพบร่วมกับการ infiltration และ proliferation ของ inflammatory cell และภาวะ necrosis ทั้งนี้ LN class IV ยังแบ่งออกเป็น class IV-S (segmental) คือ glomerulus มีความผิดปกติน้อยกว่าร้อยละ 50 และ class IV-G (global) คือ glomerulus มีความผิดปกติมากกว่าร้อยละ 50 สาเหตุที่แบ่งเช่นนี้เนื่องจากทั้งสองกลุ่มมีการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน ผู้ป่วย LN class IV ส่วนใหญ่หรือประมาณร้อยละ 65 มัก

เป็น class IV-G ซึ่งมีการตอบสนองต่อการรักษาที่แย่กว่า class IV-S ซึ่งมักตรวจพบว่ามีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะมากกว่าแต่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่านอกจากนี้การตรวจพบ monocyte infiltration หรือ fibrinoid necrosis ยังบอกรายการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

#### 5. Class V: membranous LN

พยาธิสภาพของไตในผู้ป่วย LN จาก light microscope พบว่ามี granular subepithelial immune deposit โดยอาจพบได้ร่วมกับ subendothelial immune deposit ซึ่งพบได้บ่อยจากการย้อม immunofluorescence และการตรวจพบ subendothelial immune deposit นี้ยังจะแสดงถึงการตรวจพบ LN class III หรือ class IV ร่วมด้วย

#### 6. Class VI: advanced sclerosing LN

พยาธิสภาพของไตในผู้ป่วย LN จาก light microscope จะพบว่ามี glomerulosclerosis มากกว่าร้อยละ 90

ผู้ป่วย LN เมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อไตโดยการย้อม immunofluorescence จะพบการเกาะของ IgG, IgM, IgA, C3, C1q และ Ig (Immunoglobulin) light chain ความผิดปกติของชิ้นเนื้อที่สามารถพยากรณ์โรคได้ได้แก่ การตรวจพบ crescent formation มากกว่าร้อยละ 30, chronicity index มากกว่า 5, และ activity index ที่มีค่าสูง อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าการประเมิน activity index และ chronicity index จะมีประโยชน์ในการพยากรณ์โรคได้ แต่ก็ยังไม่ดีมากนักเนื่องจากยังมี interobserver และ intraobserver variation อยู่มาก

### การตัดชิ้นเนื้อของไต (renal biopsy)

การทำ renal biopsy มีประโยชน์ 3 ประการ ประการแรกช่วยในการวินิจฉัยโรค ประการที่สองช่วยในการจำแนกประเภท และประการสุดท้ายช่วยในการประเมิน chronicity reversibility อย่างไรก็ตามการทำให้การตัดไตมีข้อจำกัดอยู่หลายประการเช่น ผู้ป่วยบางรายมีสภาพร่างกายที่ไม่พร้อมในการทำ renal biopsy หรือปริมาณชิ้นเนื้อที่ตัดได้ไม่เพียงพอ นอกจากนี้ผู้ป่วย LN ยังมีความหลากหลายของความผิดปกติทางชิ้นเนื้อของไตในผู้ป่วยแต่ละราย และยังคงอาจมีความผิดปกติเพียงส่วนใดส่วนหนึ่งของไต จึงทำให้การจำแนกประเภทและความรุนแรงของชิ้นเนื้อในไตจากการทำ renal biopsy แต่ละครั้งมีความแตกต่างกัน ปัจจุบันความจำเป็นในการทำ renal biopsy ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน แพทย์ผู้เชี่ยวชาญบางท่านสนับสนุนให้ทำ renal biopsy เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาประเมินร่วมกับอาการของผู้ป่วย LN ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการเลือกวิธีการรักษา การประเมินการรักษาและการติดตามการรักษา นอกจากนี้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญบางท่านยังสนับสนุนให้ทำ renal biopsy ตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีเม็ดเลือดแดงหรือปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ผิดปกติ หรือเริ่มมีการทำงานของไตบกพร่องเพียงเล็กน้อย โดยให้เหตุผลว่าจะช่วยเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย

การทำ renal biopsy ร่วมกับการย้อม immunofluorescence มีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค เอสแอลอีที่อาการยังไม่ชัดเจน การย้อม immunofluorescence ของชิ้นเนื้อไตจะพบการเกาะของ C<sub>1</sub>q, C<sub>3</sub>, IgG, IgA และ IgM ซึ่งเรียกว่า full house deposit

## การรักษา

ในปัจจุบันแม้ว่าจะรักษาผู้ป่วย LN อย่างเหมาะสมแล้วการตอบสนองต่อการรักษาาก็ยังไม่มีนัก จุดมุ่งหมายในการรักษาผู้ป่วย LN จึงไม่ได้มุ่งหวังให้หายขาดหากแต่มีจุดมุ่งหมาย 3 ประการดังต่อไปนี้ ประการแรกให้การรักษาจนผู้ป่วยเกิดการสงบของโรคให้ได้เร็วที่สุด ประการที่สองเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของโรคเพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง และประการสุดท้ายใช้ยารักษาที่มีผลข้างเคียงน้อยที่สุด แม้ว่าปัจจุบันผลการรักษาดีขึ้นกว่าในอดีตมาก<sup>21</sup> อย่างไรก็ตามการรักษาก็ยังไม่ดีเท่าที่ควร อัตราการเกิดการสงบของโรคจากยาตัวแรกเพียงร้อยละ 81<sup>20,22-24</sup> และอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคพบบ่อยได้ถึง 1 ใน 3 ถึง 1 ใน 2 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วย LN ร้อยละ 10-20 จะเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease) ภายในระยะเวลา 5-10 ปี อย่างไรก็ตามการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้พบว่าอัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายลดลงเหลือเพียงร้อยละ 5-10<sup>24</sup>

### การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิต้านทาน (cytotoxic drug)

วิธีการรักษา LN ที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน (gold standard) ต้องอาศัยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิต้านทาน การรักษาวีธีนี้เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพดี และราคาไม่แพง การศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยา cyclophosphamide มีผลดีกว่าการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว โดยมีการศึกษาในปี ค.ศ. 1984 ซึ่งเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิต้านทาน (ยา azathioprine หรือยา cyclophosphamide ชนิดรับประทาน) กับการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรกมีอัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายและอัตราการเสียชีวิต เนื่องจากความผิดปกติทางไต (death from renal cause) น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่หลังและผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยา cyclophosphamide มีระดับ creatinine ในซีรัมสูงขึ้นน้อยกว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว<sup>26</sup> นอกจากนี้การศึกษาของ National Institute of Health (NIH) พบว่าการให้ยากดภูมิต้านทานเช่น ยา cyclophosphamide ชนิดฉีดหรือยา azathioprine ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีประสิทธิภาพดีกว่าการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิต้านทานจะมีอัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายลดลงร้อยละ 13.2 และอัตราการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 12.9<sup>27</sup> นอกจากนี้การศึกษาล่าสุดยังพบว่าการใช้ยา cyclophosphamide ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า (doubling of serum creatinine)<sup>28</sup>

### การชักนำโรคให้เข้าสู่ระยะสงบและการควบคุมให้โรคสงบอย่างต่อเนื่อง (induction and maintenance therapy)

ความก้าวหน้าในการรักษาโรค LN ส่วนหนึ่งนำมาจากความรู้ในการรักษาโรคมะเร็งโดยพบว่าวิธีการรักษาที่ดีที่สุดคือการชักนำโรคให้เข้าสู่ระยะสงบภายในระยะเวลาอันสั้นเพื่อการลดการกำเริบของโรค (lupus activity) อย่างรวดเร็วซึ่งได้แก่ การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยา cyclophosphamide ในขนาดที่สูง การรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดที่สูงนั้นอาจเริ่มด้วยยา prednisolone ชนิดรับประทานขนาด 1 มก/น้ำหนักตัว 1 กก/วันโดยให้เป็นระยะเวลา 8 ถึง 12



สัปดาห์ หรืออาจให้ยา pulse methylprednisolone ชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำขนาด 500-1000 มก/วันเป็นระยะเวลา 3 วันหลังจากนั้นให้ยา prednisolone ชนิดรับประทานต่อในขนาด 10-15 มก/วัน การรักษาด้วยยา pulse methylprednisolone นี้มีข้อดีคือสามารถลดผลข้างเคียงจากการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากสามารถดกภูมิต้านทานได้อย่างรวดเร็วทำให้สามารถลดขนาดยาลงได้ภายในเวลาไม่นาน<sup>29</sup> สำหรับการรักษาเพื่อควบคุมให้โรคสงบนั้น การรักษาหลักที่นิยมคือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในขนาดต่ำ (5-15 มก/วัน) ทุกวันหรือวันเว้นวันเพื่อลดผลข้างเคียงจากยา โดยให้ร่วมกับยากดภูมิต้านทาน cyclophosphamide, MMF, หรือ azathioprine ซึ่งจะทำให้โรคสงบได้นานขึ้น<sup>30</sup> ในปัจจุบันระยะเวลาของการรักษาในช่วงชักนำโรคให้เข้าสู่ระยะสงบและช่วงควบคุมให้โรคสงบต่อเนื่องยังไม่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่าระยะเวลาที่เหมาะสมสำหรับการรักษาในช่วงชักนำโรคให้เข้าสู่ระยะสงบจะอยู่ในช่วง 3-12 เดือน

การรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิต้านทาน นอกจากจะทำให้แพทย์ผู้ดูแลสามารถลดขนาดยาและระยะเวลาการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลงได้แล้ว ยังสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดภาวะไตวายได้อีกด้วย<sup>27</sup> อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีความเห็น (consensus) ของคำจำกัดความของคำว่าโรคสงบ (remission) ชัดเจน ในปัจจุบันผู้ป่วย LN ประมาณร้อยละ 20 ถึงแม้จะได้รับการรักษาอย่างเต็มที่แล้วก็ยังไม่เข้าสู่ระยะสงบและยังไม่พบวิธีการรักษาที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทุกรายและทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีโดยที่มีผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยที่สุด

### **Cyclophosphamide**

ยา cyclophosphamide เป็นยากดภูมิ alkylating agent และถูกดูดซึมได้ดีทางระบบทางเดินอาหาร โดยปกติยา cyclophosphamide จะอยู่ใน inactive form และเปลี่ยนเป็น active form หลังจากถูก metabolize ที่ตับ ยา cyclophosphamide ออกฤทธิ์กดภูมิต้านทานโดยการทำลาย DNA และขัดขวางการแบ่งตัวของทั้ง T และ B cell ในปัจจุบันยา cyclophosphamide เป็นยาหลักในการรักษาภาวะ LN โดยสามารถบริหารยาในรูปแบบยาฉีดหรือยารับประทาน แต่วิธีใดจะมีประสิทธิภาพดีกว่าหรือมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายังไม่ทราบแน่ชัด นอกจากนี้ระยะเวลาและขนาดยาที่เหมาะสมก็ยังไม่แน่นอน

ในช่วงทศวรรษที่ 1970 การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วย LN คือการให้ยา cyclophosphamide ชนิดรับประทานขนาด 2-2.5 มก/วันร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์<sup>31,32</sup> การให้ยาโดยวิธีนี้มีผลข้างเคียงหลายประการได้แก่ มะเร็งของกระเพาะปัสสาวะ, การกดไขกระดูก, และ premature ovarian failure นอกจากนี้ผลการศึกษาจาก NIH หลายฉบับที่พบว่ายา cyclophosphamide ชนิดฉีดก็มีประสิทธิภาพที่ดี จึงทำให้มีการให้ยา cyclophosphamide ชนิดฉีดมากขึ้น การศึกษาแรกของ NIH โดย Austin<sup>33</sup> พบว่าการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาดสูงเป็นระยะๆ (intermittent high-dose regimen) ในขนาด 0.75 ถึง 1 กรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตรเดือนละครั้งเป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยปรับขนาดยาตามจำนวนเม็ดเลือดขาวในช่วง nadir ให้อยู่ในช่วงระหว่าง 1,500-4,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร หลังจากนั้นให้ฉีดยาทุกๆ 3 เดือนเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปีหลังจากรักษา (ตารางที่ 1) ผลการศึกษาหลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน 9 ปีพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ

ยา cyclophosphamide มีอัตราการเกิดโรคภาวะไตวายระยะสุดท้ายต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว การศึกษาที่สองของ NIH ซึ่ง Boumpas<sup>34</sup> เป็นผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ LN โดยใช้ยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเป็นระยะเวลานาน 30 เดือนสามารถลดจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าและลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ เมื่อเปรียบเทียบกับยา pulse methylprednisolone สำหรับการให้ยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเป็นระยะเวลา 6 เดือนโดยไม่ให้ยากดภูมิต้านทานชนิดอื่นร่วมด้วยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide เป็นระยะเวลาเพียง 6 เดือนมีอัตราการกลับเป็นซ้ำมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide เป็นระยะเวลานาน 30 เดือนโดยติดตามการรักษาที่ 5 ปี

**ตารางที่ 1.** การรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดตามแนวทางของ National Institute of Health

การบริหารยา	รายละเอียด
ขนาดยา cyclophosphamide	ผู้ป่วยที่มี GFR > 1 ใน 3 ของค่าปกติให้ยาขนาด 0.75 กรัม/ตร.ม. ผู้ป่วยที่มี GFR < 1 ใน 3 ของค่าปกติให้ยาขนาด 0.5 กรัม/ตร.ม.
วิธีการให้ยา	หยดเข้าหลอดเลือดดำโดยผสมกับ normal saline 150 ซีซี ในเวลา ½-1 ชม.
การรักษาเพื่อเพิ่มปริมาณปัสสาวะ	5% Dextrose normal saline/2 ประมาณ 250 ซีซี/ชม. อย่างน้อย 8 ชม. ดื่มน้ำปริมาณมากอีกอย่างน้อย 24 ชม. ร่วมกับการให้ยาขับปัสสาวะในกรณีจำเป็น
การให้ยา mesna	รับประทาน mesna 4 ครั้งทุก 3 ชม. ร่วมกับน้ำผลไม้ หรือ ฉีดทางหลอดเลือดดำโดยให้ขนาดยาเท่ากับร้อยละ 20 ของยา cyclophosphamide
การให้ยาแก้อาเจียน	ยา dexamethasone ชนิดรับประทานขนาด 10 มก และ ยา ondansetron ชนิดรับประทานขนาด 4 ถึง 8 มก ทุก 4 ชม. อาจให้ยา benzodiazepine หรือ antihistamine ทดแทนได้
การตรวจเลือดดูจำนวนเม็ดเลือดขาว	วันที่ 10 ถึงวันที่ 14 หลังจากให้ยา
ขนาดยา cyclophosphamide ในครั้งต่อไป	ถ้า Nadir WBC < 1500 ให้ลดขนาดยา cyclophosphamide 0.25 กรัม/ตร.ม. ถ้า Nadir WBC > 4000 ให้เพิ่มขนาดยา cyclophosphamide 0.25 กรัม/ตร.ม.
จำนวนครั้งและระยะเวลาในการให้ยา cyclophosphamide	ทุก 1 เดือนเป็นเวลา 6 เดือน (induction) และทุก 3 เดือนอย่างน้อย 1 ปีหลังจาก remission

GFR = glomerular filtration rate, WBC = white blood cell

การศึกษาฉบับที่สามของ NIH เรียกว่า pulse plus study พบว่าการให้ยา cyclophosphamide ชนิดฉีดในขนาดสูงร่วมกับยา pulse methylprednisolone สามารถเพิ่มอัตราการสงบของโรคได้มากกว่าการให้ยา pulse methylprednisolone เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้หลังจากติดตามการรักษาผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเป็นระยะเวลา 11 ปีพบว่าผู้ป่วยทั้ง 20 รายในกลุ่มแรกไม่มีภาวะไตวายระยะสุดท้าย ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide เพียงอย่างเดียวมีผู้ป่วยจำนวน 2 ใน 21 รายที่มีภาวะไตวายระยะสุดท้ายและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา pulse methylprednisolone เพียงอย่างเดียวมีภาวะไตวายระยะสุดท้ายจำนวน 4 ใน 24 ราย<sup>22,35</sup> ข้อบกพร่องของ NIH regimen จากการศึกษาทั้งสามการศึกษามีหลายประการ เช่น วิธีการรักษาที่ศึกษาไม่ได้มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต (survival rate) ของผู้ป่วย และยา cyclophosphamide มีประสิทธิภาพดีกว่ายาคอร์ติโคสเตียรอยด์แต่ไม่ดีกว่ายากดภูมิต้านทานชนิดอื่น

การรักษาด้วยยา cyclophosphamide ทำให้เกิดความผิดปกติของรังไข่ (gonadal toxicity) สูงถึงร้อยละ 38-52 โดยขึ้นกับปริมาณยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ อายุของผู้ป่วยที่ได้รับยาก็มีความสำคัญเช่นเดียวกันซึ่งจะเห็นได้จากผลการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยในช่วงอายุน้อยกว่า 25 ปี, ระหว่าง 26-30 ปี และมากกว่า 31 ปี มีความผิดปกติของรังไข่ร้อยละ 17, 43, และ 100 ตามลำดับ นอกจากนี้ความผิดปกติของรังไข่ยังขึ้นอยู่กับพหุสัณฐานทางพันธุกรรมยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มีของการทำงานของ cytochrome P450 ลดลงจะมีผลข้างเคียงของยา cyclophosphamide ด้านความผิดปกติของรังไข่ลดลงด้วย เนื่องจาก cytochrome P450 ทำหน้าที่เปลี่ยน cyclophosphamide เป็น 4-hydroxycyclophosphamide ซึ่งเป็นพิษต่อรังไข่มากกว่า cyclophosphamide การให้ยา gonadotrophin releasing hormone analogue (GnRHa) สามารถลดความผิดปกติของรังไข่จากยา cyclophosphamide ได้ จากการศึกษาโดยใช้ยา leuprolide acetate ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ยังมีประจำเดือนจำนวน 18 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีด ผู้ป่วยจะได้รับยา leuprolide acetate 10 วันก่อนให้ยา cyclophosphamide ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา leuprolide acetate มีอัตราการเกิดความผิดปกติของรังไข่จากยา cyclophosphamide ที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา (ร้อยละ 11 และร้อยละ 39 ตามลำดับ,  $p = 0.06$ )<sup>36</sup> อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษาขนาดเล็กจึงจำเป็นต้องรอการศึกษาขนาดใหญ่ต่อไป ความผิดปกติของรังไข่ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากยา cyclophosphamide นอกจากจะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถตั้งครรภ์แล้วยังส่งผลเสียสืบเนื่องอีกหลายประการเช่น ภาวะกระดูกพรุน และอาการของการหมดประจำเดือน (postmenopausal symptom)

การรักษาด้วยยา cyclophosphamide ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการติดเชื้อที่รุนแรงและผู้ป่วยมีโอกาที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ถึงร้อยละ 22 จากการศึกษาของ NIH ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วย LN ทุกประเภท พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดรับประทานมีผลข้างเคียงมากกว่าชนิดฉีดชัดเจน ทั้งนี้ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดรับประทานจะมีปริมาณยาทั้งหมดที่ได้รับมากกว่า 70 กรัมซึ่งมากกว่าปริมาณยา cyclophosphamide ชนิดฉีด จึงสรุปได้ว่าปริมาณยาทั้งหมดที่ได้รับน่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผลข้างเคียงจากยาชนิดรับประทานมีมากกว่ายาชนิดฉีด

การศึกษาในผู้ป่วย proliferative LN ระยะเริ่มแรกจากทวีปยุโรป (Euro-Lupus regimen) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการศึกษาเป็นชาวผิวขาวถึงร้อยละ 84 การศึกษาที่ผู้วิจัยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกผู้ป่วย LN จำนวน 46 รายซึ่งได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาดสูง (ปรับขนาดยาตามจำนวนเม็ดเลือดขาว) โดยให้ยาทุกเดือนเป็นเวลา 6 เดือนและทุก 3 เดือนอีก 2 ครั้ง ผู้ป่วยอีกกลุ่มจำนวน 44 รายได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาด 500 มิลลิกรัมทุกสองสัปดาห์จำนวน 6 ครั้ง ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยา azathioprine หลังการรักษาด้วยยา cyclophosphamide และมีการติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 41 เดือน ผลการศึกษาพบว่า อัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาด 500 มก มีอัตราการติดเชื้อน้อยกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>24</sup> หลังจากติดตามผลการรักษาต่อเนื่องที่ 73 เดือนพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาดต่ำมีอัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายและมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า (doubling of serum creatinine) ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาดสูง ผู้วิจัยได้มีการทำ renal biopsy ซ้ำในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาดต่ำมีการลดลงของ activity index และการเปลี่ยนแปลงของ chronicity index ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาดสูง ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคที่สำคัญในการศึกษานี้คือ การมีระดับ creatinine ในซีรัมสูงผิดปกติตั้งแต่ 6 เดือนแรก, การตอบสนองต่อการรักษาในช่วง 3-6 เดือนแรก, และการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงอย่างน้อยร้อยละ 75 ภายในช่วง 6 เดือนแรกของการรักษา (positive predictive value ร้อยละ 90) ข้อบกพร่องจากการศึกษานี้คือจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาน้อยเกินไปและไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกับการรักษาตามแนวทางของ NIH อย่างไรก็ตามอย่างไรก็ดีพอจะสรุปได้ว่าการให้การรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาดต่ำแล้วตามด้วยยา azathioprine น่าจะให้ผลการรักษาที่ดี ถึงแม้ว่ายา azathioprine อาจจะไม่ใช่ยาที่เหมาะสมที่สุดที่จะใช้รักษาในช่วง maintenance เนื่องจากมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงถึงร้อยละ 35 เมื่อติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 5 ปี<sup>24,37</sup>

การศึกษาในผู้ป่วย LN จำนวน 87 รายจากประเทศเนเธอร์แลนด์ แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มแรกจำนวน 50 รายได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาดสูง ผู้ป่วยกลุ่มหลังจำนวน 37 รายได้รับยา azathioprine ขนาด 2 มก/กก/วัน ร่วมกับการให้ยา pulse methylprednisolone ขนาด 1 กรัม จำนวน 9 ครั้งภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์ โดยติดตามการรักษาเป็นเวลา 2 ปี ผลการศึกษาพบว่าอัตราการเข้าสู่ partial หรือ complete remission และอัตราการเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine ร่วมกับยา pulse methylprednisolone มีการกำเริบของโรคมามากกว่า (relative risk = 5) และมีอัตราการติดเชื้อมากกว่าซึ่งน่าจะมีส่วนมาจากการได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง<sup>38</sup>

### **Mycophenolate Mofetil**

ยา mycophenolate mofetil (MMF) เป็น prodrug ของ mycophenolic acid ทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMDPH) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุม denovo

synthesis ของ guanosine การลดลงของ guanosine จะมีผลยับยั้งกระบวนการ glycosylation และการ expression ของ adhesion molecule นอกจากนี้ guanosine เป็นสารที่จำเป็นต่อการสร้าง DNA ของ lymphocyte ดังนั้นยา MMF จึงสามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง lymphocyte proliferation การลดลงของ guanosine ยังทำให้เกิดการขาด tetrahydrobiopterin ซึ่งเป็น cofactor สำหรับ iNOS (inducible nitric oxide synthase) ทำให้ nitric oxide ลดลงส่งผลให้ oxidative damage ลดลง ยา MMF ยังมีผลยับยั้ง mesangial cell proliferation อีกด้วย นอกจากนี้การยับยั้ง lymphocyte proliferation จากยา MMF มีผลเฉพาะกับ mature lymphocyte ทำให้ยามีผลข้างเคียงน้อยกว่ายา cyclophosphamide การศึกษาแรกในหนูทดลองโดยติดตามการรักษาเป็นระยะเวลานาน 8 เดือน พบว่ายา MMF สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ทำให้การทำงานของไตดีขึ้น และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต นอกจากนี้ยังทำให้ระดับ anti-ds-DNA antibody ในซีรัมลดลง ขนาดยา MMF ที่สูงขึ้นยังทำให้ผลการรักษาดีขึ้น<sup>39,40</sup>

เริ่มแรกองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วย human allograft rejection ต่อมาในช่วง 5-6 ปีที่ผ่านมาจึงเริ่มมีการศึกษาแบบ anecdotal report หรือ small case series ถึงประสิทธิภาพของยา MMF ในผู้ป่วย LN ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยา ทั้งในส่วนของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิ ต้านทานชนิดอื่น<sup>41,42</sup> การศึกษาในมนุษย์เริ่มขึ้นเมื่อปี ค.ศ. 1999 Dooley<sup>43</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยโรค เอสแอลอีจำนวน 12 รายที่มีภาวะ LN ที่รุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาต่อยา cyclophosphamide ชนิดฉีดโดยให้การรักษาด้วยยา MMF ขนาดโดยเฉลี่ย 0.92 กรัม/วัน (0.5 ถึง 2 กรัม/วัน) ร่วมกับยา prednisolone เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 12.9 เดือน (3 ถึง 24 เดือน) ผลการศึกษาพบว่าระดับ creatinine ในซีรัมไม่เพิ่มขึ้นและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.039$ ) ผลข้างเคียงของยา MMF ที่พบบ่อยและไม่รุนแรงเช่น herpes simplex infection, แผลในปาก, เม็ดเลือดขาวต่ำ, คลื่นไส้, อาเจียน, ผม่วรง, ปวดอวัยวะสืบพันธุ์, และตับอ่อนอักเสบ การศึกษาของ Li<sup>44</sup> ในปี ค.ศ. 1999 ศึกษาในผู้ป่วย diffuse proliferative LN จำนวน 23 รายซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cyclophosphamide และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์โดยติดตามการรักษา 9 เดือน ผู้ป่วยได้รับยา MMF ขนาด 1-1.5 กรัม/วัน ผลการศึกษาพบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงจาก 3.88 เหลือ 0.75 กรัม/วัน และมีการลดลงของระดับ creatinine ในซีรัมจาก 184 เหลือ 94.5 ไมโครโมล/ลิตร

การศึกษาชนิด prospective controlled study ของ Chan และคณะ<sup>23</sup> ในปี ค.ศ. 2000 ทำให้มีความก้าวหน้าในการรักษาด้วยยา MMF เป็นอย่างมาก การศึกษานี้กระทำในผู้ป่วยที่เป็น proliferative LN โดยเปรียบเทียบการ induction ด้วยยา MMF ขนาด 2 กรัม/วันในผู้ป่วยจำนวน 21 รายเป็นระยะเวลา 6 เดือนแล้วให้การรักษาต่อยา MMF ขนาด 1 กรัม/วันเป็นระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับการ induction ด้วยยา cyclophosphamide ชนิดรับประทานขนาด 2.5 มก/กก/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือนแล้วให้การรักษาต่อยา azathioprine ขนาด 2.5 มก/กก/วันเป็นระยะเวลา 6 เดือนตามด้วยยา azathioprine ขนาด 1-1.5 มก/กก/วันอีกเป็นระยะเวลาอีก 6 เดือน โดยจะถือว่าผู้ป่วยเข้าสู่ complete remission ก็ต่อเมื่อปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 0.3 กรัม/วัน ไม่มี

urine sediment ระดับอัลบูมินในซีรัมอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่มี การเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine ในซีรัมหรือ creatinine clearance มากกว่าร้อยละ 15 ของค่าเดิม หลังจากติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่า การตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มี complete remission ร้อยละ 81 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide และยา azathioprine มี complete remission ร้อยละ 76 การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ระดับอัลบูมินในซีรัม และระดับ creatinine ในซีรัมของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อติดตามการรักษาต่อไปจนครบ 36 เดือน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF จะได้รับยา azathioprine ต่อ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ร่วมกับยา azathioprine ก็ได้รับยา azathioprine ต่อเช่นกัน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มาก่อนมีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 46 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ร่วมกับยา azathioprine มาก่อนซึ่งมีการกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 17 ( $p = 0.02$ ) โดยอาจมีสาเหตุมาจากขนาดยา MMF ที่ได้รับมีขนาดน้อยเกินไปหรือการหยุดการรักษาด้วยยา MMF เร็วเกินไป ในด้านผลข้างเคียงของยาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ร่วมกับยา azathioprine มีอัตราการติดเชื้อมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF (ร้อยละ 33 และร้อยละ 19 ตามลำดับ) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามก็ตีพิมพ์คัดค้านผลการศึกษานี้โดยให้เหตุผลว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการศึกษาไม่มีการไม่รุนแรงและมีการพยากรณ์โรคที่ดี

การศึกษาชนิด controlled study ขนาดใหญ่ของ Ye และคณะ<sup>45</sup> เปรียบเทียบการ induction ด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาด 0.75 กรัม/ตารางเมตรต่อเดือนเป็นระยะเวลา 6-12 เดือนกับการ induction ด้วยยา MMF ขนาด 1.5 กรัม/วันเป็นเวลา 3 เดือนต่อด้วยยา MMF ขนาด 1 กรัม/วันเป็นเวลา 3 เดือนและ 0.5 ถึง 0.75 กรัม/วันเป็นเวลา 3 เดือนตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า การตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มีผลข้างเคียงน้อยกว่าในด้านอาการคลื่นไส้ อาเจียน เม็ดเลือดขาวต่ำ การติดเชื้อ ผอมลง ความผิดปกติของตับและการหมดประจำเดือนก่อนกำหนด

การศึกษาแบบ prospective open label trial ของ Hu และคณะ<sup>46</sup> ในปี ค.ศ. 2002 ซึ่งเป็นการศึกษาแรกที่พบว่ายา MMF มีประสิทธิภาพดีกว่ายา cyclophosphamide ชนิดฉีดโดยศึกษาในผู้ป่วย diffuse proliferative LN จำนวน 43 รายติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา MMF ขนาด 1-1.5 กรัม/วัน กับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีด ผลการศึกษาพบว่ายา MMF มีประสิทธิภาพดีกว่ายา cyclophosphamide ในด้านการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (ร้อยละ 70 และร้อยละ 38 ตามลำดับ) และการลดลงของจำนวนเม็ดเลือดในปัสสาวะ (ร้อยละ 91 และร้อยละ 65 ตามลำดับ) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF จำนวน 15 รายและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide จำนวน 12 รายถูกตัดชิ้นเนื้อไตมาตรวจหลังจากรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ผลการตรวจพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มีการลดลงของ glomerular immune deposit มากกว่าและมี microthrombi crescent formation น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ในแง่ผลข้างเคียงของยาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มี

อัตราการติดเชื้อและผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide

การศึกษา American multicenter non-blinded trial เป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดของยา MMF โดย Ginzler และคณะ<sup>47</sup> ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย LN class III, class IV, และ class V จำนวน 140 รายเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 69 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดตาม NIH regimen เดือนละครั้งเป็นระยะเวลา 6 เดือนในช่วง induction กับกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 71 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา MMF เริ่มจากขนาด 1 กรัม/วันปรับยาจนผู้ป่วยได้รับยาขนาดสูงสุดเท่าที่สามารถทนต่อยาได้แต่ไม่เกิน 3 กรัม/วัน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF เข้าสู่ complete remission ร้อยละ 20 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ร้อยละ 6 ( $p = 0.014$ ) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มีผลรวมของ complete remission และ partial remission มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide (21 รายต่อ 14 ราย) ผลข้างเคียงของยาพบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา cyclophosphamide ร้อยละ 20 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ที่มีเพียงร้อยละ 8 ส่วนอัตราการติดเชื้อไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มแต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide มีการติดเชื้อที่รุนแรง เช่น ปอดอักเสบ ฝีที่ปอด necrotizing fasciitis และ gram negative sepsis ได้บ่อยกว่าแม้ว่าขนาดยา MMF ที่ผู้ป่วยได้รับค่อนข้างมากถึง 3 กรัม/วัน แต่ผลข้างเคียงไม่ได้มากกว่าในการศึกษาอื่น โดยพบว่าการค่อยๆ ปรับขนาดยา MMF ทำให้ผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดีขึ้น ผู้ป่วยทั้งหมด 83 รายทั้งที่ได้รับยาในตอนแรกและได้รับยาในภายหลังพบว่าขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงได้โดยเฉลี่ยเท่ากับ 2.7 กรัม/วัน ผู้ป่วยร้อยละ 64 สามารถทนต่อยาได้ถึง 3 กรัม/วัน

การศึกษาที่ใช้ยา MMF ในช่วง maintenance ของ Contreras และคณะ<sup>20</sup> ที่ทำการศึกษาแบบ sequential therapy ในผู้ป่วย LN จำนวน 59 รายโดยเป็น WHO class III จำนวน 12 ราย, class IV จำนวน 46 ราย, และ class Vb จำนวน 1 ราย ผู้ป่วยได้รับการ induction ด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดขนาด 0.5 ถึง 1 กรัม/ตารางเมตรเดือนละครั้งร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลา 4-7 เดือนหลังจากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มแรกจำนวน 20 รายได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดทุก 3 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่สองจำนวน 19 รายได้รับยา azathioprine ขนาด 1-3 มก/กก/วัน และกลุ่มสุดท้ายผู้ป่วยจำนวน 20 รายได้รับยา MMF ขนาด 0.5-3 กรัม/วันเป็นระยะเวลานาน 1-3 ปี ข้อมูลทางประชากรศาสตร์ไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดมี chronicity index มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF

ผลการศึกษาพบว่า อัตราการรอดชีวิตไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม อัตราการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide (3 ราย) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine (1 ราย) และยา MMF (1 ราย) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide มีการกลับเป็นซ้ำ (8 ราย) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF (3 ราย) โดยไม่พบว่ามีความแตกต่างของอัตราการกลับเป็นซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างยา azathioprine (6 ราย) และยา MMF อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF มี relapse free survival มากกว่า

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ( $p = 0.02$ ) ผลข้างเคียงของการรักษาพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine หรือยา MMF น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide โดยผลข้างเคียงที่พบได้แก่ การเข้ารับการรักษาตัวโรงพยาบาล, การเกิด premature ovarian failure, การติดเชื้อ, และอาการคลื่นไส้ อาเจียน การศึกษานี้มีข้อสังเกตหลายประการได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาน้อย, ระยะเวลาในการศึกษาค่อนข้างสั้น, และกลุ่มประชากรที่ศึกษาส่วนใหญ่เป็นชนผิวดำ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ก็ให้ข้อมูลว่ายา MMF มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย LN ทั้งการรักษาในช่วง induction หรือการรักษาในช่วง maintenance นอกจากนี้ยังพบว่ายา MMF เป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อยเช่น อาการท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน การติดเชื้อชนิดไม่รุนแรงและเม็ดเลือดขาวต่ำ

ถึงแม้ว่าจากข้อมูลการศึกษาข้างต้นจะพบว่ายา MMF มีประสิทธิภาพที่ดีและมีผลข้างเคียงที่ยอมรับได้ในการรักษา LN แต่ก็มีข้อพึงสังวรณก็คือ ราคาของยา MMF นั้นแพงกว่ายา azathioprine ถึง 10 เท่า และข้อมูลส่วนใหญ่ก็ไม่ได้มาจากการศึกษาแบบ double blinded study ในปัจจุบันยังไม่มียาสรุปเรื่องขนาดและระยะเวลาการใช้ยาที่เหมาะสม การศึกษาที่อาจจะให้ข้อมูลได้มากขึ้นคือ Maintenance therapies for proliferative lupus nephritis (MAINTAIN) ซึ่งเปรียบเทียบการรักษาในช่วง maintenance ด้วยยา azathioprine กับยา MMF หลังจากได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide

### **Azathioprine**

ผู้เชี่ยวชาญได้ตระหนักถึงผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยา cyclophosphamide จึงมีความต้องการใช้ยาตัวอื่นที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า ยา azathioprine เป็นยาที่น่าสนใจแต่ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาแบบ induction ด้วยยา azathioprine เนื่องจากยา azathioprine อาจมีประสิทธิภาพที่ด้อยกว่ายา cyclophosphamide โดยมีการประเมินใน NIH study<sup>33</sup> ซึ่งพบว่ายา cyclophosphamide สามารถลดการลดระดับ creatinine ในซีรัมและป้องกันการกำเริบของไตได้ดีกว่ายา azathioprine แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้การศึกษานิต prospective trial จากประเทศเนเธอร์แลนด์ในผู้ป่วย LN ที่ได้รับยาฉีด cyclophosphamide ขนาดสูงเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine ร่วมกับการให้ยา pulse methylprednisolone ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 2 ปีพบว่าอัตราการเข้าสู่ partial หรือ complete remission และอัตราการเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา azathioprine ร่วมกับยา pulse methylprednisolone มีอัตราการไม่ตอบสนองต่อการรักษา อัตราการกำเริบของโรค และอัตราการติดเชื้อมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ขนาดสูง<sup>38</sup> นอกจากนี้การศึกษาของ Contreras พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา MMF หรือ ยา azathioprine ในการป้องกันการกำเริบซ้ำของโรค แต่การรักษาด้วยยา MMF หรือ ยา azathioprine สามารถป้องกันการกำเริบซ้ำของโรคได้ดีกว่ายา cyclophosphamide โดยมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าโดยเฉพาะการติดเชื้อ<sup>20</sup>

### **Cyclosporine**

การศึกษาแบบ uncontrolled study พบว่ายา cyclosporine มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วย proliferative LN ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน



งานอื่น<sup>48</sup> การศึกษาแบบ randomised controlled study<sup>49</sup> เปรียบเทียบการให้การรักษาด้วยยา cyclosporine กับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วยเด็กซึ่งเป็น proliferative LN พบว่า ผลการรักษาในระยะสั้นของการรักษาด้วยยา cyclosporine ไม่มีความแตกต่างกับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ผู้วิจัยพบว่ายา cyclosporine สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ดีและจากการทำ renal biopsy พบว่า activity index ลดลง ผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าควรให้การรักษาด้วยยานี้ในกรณีมีเม็ดเลือดขาวต่ำซึ่งไม่สามารถให้ยากดภูมิต้านทานตัวอื่นได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยมักจะมีอาการกำเริบของโรคได้บ่อยหลังจากหยุดการรักษาด้วยยา cyclosporine การศึกษาส่วนใหญ่มักกระทำในผู้ป่วยเด็ก และยังไม่มีการศึกษาชนิด randomized controlled trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยานี้กับยา cyclophosphamide ในผู้ใหญ่ นอกจากนี้ยายังมีผลข้างเคียงหลายประการเช่น การติดเชื้อ ภาวะไตวาย และภาวะความดันโลหิตสูงจึงทำให้ไม่มีการใช้ยานี้อย่างแพร่หลาย

### **Intravenous immunoglobulin (IVIg)**

ยา IVIg มีประสิทธิภาพยับยั้งในส่วนของ Fc receptor ทำให้เกิดการยับยั้งคอมพลีเมนต์ และซัยโตไคน์ที่มีผลกระตุ้น B และ T cell ซึ่งทำให้เกิด anti-idiotypic antibody ขึ้น การศึกษาขนาดเล็กชนิด randomized study<sup>50</sup> ศึกษาการรักษาแบบ maintenance ในผู้ป่วย proliferative LN ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดเป็นเวลา 6 เดือนตาม NIH regimen หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มแรกจำนวน 5 รายได้รับการรักษาด้วยยา IVIg ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อเดือนเป็นระยะเวลา 18 เดือน ผู้ป่วยอีกกลุ่มจำนวน 9 รายได้รับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดทุก 2 เดือนเป็นระยะเวลา 6 เดือน และทุก 3 เดือนเป็นระยะเวลาอีก 1 ปี ผลการศึกษาพบว่ายา IVIg มีประสิทธิภาพเท่ากับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดในการรักษาในช่วง maintenance นอกจากนี้การศึกษาก็ฉบับซึ่งศึกษาในผู้ป่วย LN ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยวิธีมาตรฐานก็พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน<sup>51</sup> ข้อจำกัดในการรักษาด้วยยา IVIg ที่สำคัญคือราคาแพงและภาวะ sucrose nephropathy ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตผิดปกติ

### **Autologous stem cell transplantation**

Autologous stem cell transplantation เริ่มแรกใช้รักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งของเม็ดเลือด และมีโรครุมมาติกร่วมด้วยโดยใช้ allogenic bone marrow transplantation หลังจากการรักษาปรากฏว่าอาการของโรครุมมาติกรดีขึ้นด้วย ผู้วิจัยได้ทำการรักษาโรคเอสแอลอีด้วยวิธี autologous stem cell transplantation โดยมีขั้นตอนเริ่มจากการนำ CD34-positive hematopoietic stem cell ของผู้ป่วยมาเก็บไว้และทำลายเซลล์ไขกระดูกทั้งหมด (myeloablation) ด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดในขนาดสูงร่วมกับยา antithymocyte globulin หรือการฉายรังสี (total lymphoid irradiation) หลังจากนั้นเสริม hematopoietic system ด้วยการให้ autologous cryopreserved hematopoietic stem cell ซึ่งการรักษาด้วยวิธีนี้มีความปลอดภัยกว่าวิธี allogenic transplantation โดยเกิดภาวะ graft versus host disease (GVHD) ได้น้อยกว่า

การศึกษาในทวีปยุโรปและอเมริกาเหนือ ส่วนใหญ่เป็นการรายงานผู้ป่วยจำนวนไม่มาก การศึกษาของ Traynor<sup>52</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดในผู้ป่วย LN ที่มีอาการรุนแรงจำนวน 15 ราย โดยติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 36 เดือน ผลการศึกษาพบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลง โดยผู้ป่วยจำนวน 12 รายได้ติดตามการรักษานานมากกว่า 1 ปีและผู้ป่วยจำนวน 10 รายสามารถหยุดยากดภูมิต้านทานทั้งหมดได้ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 2 รายมีการกลับเป็นซ้ำของโรค การศึกษา phase I และ phase II ของ European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) และ European League Against Rheumatism (EULAR) ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีจำนวน 53 ราย พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการเข้าสู่ remission ที่ระยะเวลา 6 เดือนร้อยละ 66 โดยประเมินจาก Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) score น้อยกว่า 3 อย่างไรก็ตามผู้ป่วยร้อยละ 32 มีโรคกำเริบภายใน 6 เดือนหลังการรักษา ข้อจำกัดในการรักษาโดยวิธีนี้คืออัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 12<sup>53</sup> ดังนั้นในการศึกษาต่อไปจึงจำเป็นต้องปรับปรุงวิธีการและขั้นตอนการปลูกถ่ายไขกระดูกรวมทั้งการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมต่อการรักษา

### **การใช้ยา cyclophosphamide ในขนาดสูงมาก (immunoablative dose)**

การศึกษาโดย Petri และคณะ<sup>54</sup> ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีโดยให้การรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดในขนาด 50 มก/กก/วัน เป็นระยะเวลา 4 วันติดต่อกันหลังจากนั้นให้ยา granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ขนาด 5 ไมโครกรัม/กก จนกระทั่งจำนวน neutrophils สูงกว่า 1000 ตัวต่อไมโครลิตรซึ่งจะแตกต่างจากวิธี myeloablative เนื่องจากยังมี hematopoietic stem cell ที่ติดต่อยา cyclophosphamide เหลืออยู่ hematopoietic stem cell เหล่านี้จะ express เอนไซม์ aldehyde dehydrogenase เพื่อป้องกันการเปลี่ยนแปลงไปเป็น phosphoramidate mustard ซึ่งเป็น active alkylating agent เพราะฉะนั้นจึงไม่จำเป็นต้องให้ hematopoietic stem cell ในภายหลัง การศึกษาในผู้ป่วย LN จำนวน 14 รายโดยผู้ป่วยจำนวน 9 ใน 14 รายไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิต้านทาน หลังจากรับการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดในขนาดสูงพบว่า SLEDAI และปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงและผู้ป่วย 7 รายสามารถเข้าสู่ complete remission หรือ partial remission หลังติดตามการรักษากลับเป็นระยะเวลา 27 เดือน ทั้งนี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เสียชีวิตระหว่างการศึกษาศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโดยวิธีนี้กับการให้การรักษาด้วยยา cyclophosphamide ตาม NIH regimen กำลังดำเนินการศึกษาวิจัยอยู่

### **Plasma exchange**

Plasma exchange เป็นการนำ autoantibody และ immune complex ออกจากร่างกายโดยวิธี unselective remove จากพลาสมาหรือ specific adsorption ต่อ immunoglobulin เช่น anti-DNA antibody การรักษาวินิจฉัยนี้มีความสอดคล้องกับพยาธิกำเนิดของโรค (pathophysiology) จึงน่าจะเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพดี อย่างไรก็ตามหลังการรักษาจะมีจำนวนของ B cell เพิ่มขึ้นจึงควรให้ยากดภูมิต้านทานหลังจากทำ plasma exchange การศึกษาแบบ randomized controlled trial ในผู้ป่วย LN ที่รุนแรงซึ่งได้รับการรักษาด้วยวิธี plasma exchange ร่วมกับการใช้ยา cyclophosphamide และยากอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยติดตามการรักษากลับเป็นระยะเวลา 2 ปี ผล

การศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิต อัตราการเสื่อมของไตและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะไม่ลดลง นอกจากนี้ยังมีอัตราการติดเชื้อที่รุนแรงและอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อเพิ่มขึ้นด้วย<sup>55</sup> จากข้อมูลจากการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้รักษาผู้ป่วยเอสแอลอีโดยวิธี plasma exchange ร่วมกับยากดภูมิต้านทาน

### **Rituximab (RTX)**

B cell มีความสำคัญต่อกลไกการเกิดโรคเอสแอลอี บนผิวของ B cell จะมีแอนติเจนที่สำคัญหลายชนิด หนึ่งในนั้นก็คือ CD20 แอนติเจนซึ่งมีคุณสมบัติเป็น non-glycosylated transmembrane protein ที่พบได้บน pre-B cell, immature B cell, naive B cell, memory B cell และ germinal center B cell แต่ไม่พบใน plasma cell ยา rituximab (RTX) เป็น chimeric mouse/human anti-CD20 monoclonal antibody เมื่อจับแอนติบอดีนี้กับ CD20 แอนติเจนบนผิว B cell จะทำให้ B cell ตายโดยเฉพาะ CD20-positive B cell ในกระแสเลือดโดยไม่ทำลาย B cell ที่อยู่ในไขกระดูก ทั้งนี้ปริมาณ immunoglobulin ในกระแสเลือดจะไม่มีเปลี่ยนแปลงเนื่องจาก plasma cell เป็นเซลล์ที่ไม่มี CD20 แอนติเจนบนผิวเซลล์ทำให้เซลล์ไม่ถูกทำลายโดยยา RTX<sup>56</sup>

องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้ยานี้เป็นครั้งแรกในปีค.ศ. 1997 โดยมีข้อบ่งชี้ในการรักษา relapsed หรือ refractory low-grade B cell follicular non-Hodgkin's lymphoma<sup>57</sup> ยา RTX ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรเพียงครั้งเดียวจะทำให้ของ B cell ลดลงร้อยละ 60 และมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 6-9 เดือนโดยไม่พบการติดเชื้อที่รุนแรง ในปัจจุบันมีการใช้ยานี้ในผู้ป่วย lymphoma ทั่วโลกมากกว่า 300,000 ราย การรักษาโรครูมาติกด้วยยา RTX เริ่มแรกถูกนำมาใช้รักษา idiopathic thrombocytopenia purpura<sup>58</sup> และ autoimmune hemolytic anemia<sup>59</sup> ต่อมา มีรายงานการรักษาด้วยยา RTX ในอีกหลายโรคเช่น cold agglutinin disease<sup>60</sup>, dermatomyositis<sup>61</sup>, type II mixed cryoglobulinemia<sup>62</sup> และ Wegener's granulomatosis<sup>63</sup>

การศึกษาชนิด multicenter randomized double blind controlled trial พบว่าการรักษาด้วยยา Rituximab ร่วมกับยา methotrexate และยา cyclophosphamide ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีประสิทธิภาพดี โดยมีการตอบสนองตามเกณฑ์ ACR 50 มากกว่าร้อยละ 40<sup>64</sup> ยา RTX มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือการแพ้ยา (allergic reaction) ซึ่งเป็นผลมาจาก anti-mouse antibody การศึกษา phase I และ II ของ Anolik<sup>65</sup> เปรียบเทียบการรักษาด้วยยา RTX กับยากดภูมิต้านทานอื่นโดยให้ยา RTX ในขนาดที่ต่างกัน 3 กลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับยา RTX 100 มก/ตารางเมตรหนึ่งครั้ง ผู้ป่วยกลุ่มที่สองได้รับยา RTX 375 มก/ตารางเมตรหนึ่งครั้ง และผู้ป่วยกลุ่มที่สามได้รับยา RTX 375 มก/ตารางเมตรทุกสัปดาห์ติดต่อกัน 4 ครั้ง ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษามีจำนวน 18 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจำนวน 10 รายมี B cell depletion (จำนวน B cell ที่มี CD19 ลดลงน้อยกว่า 5 เซลล์/ไมโครลิตร) และผู้ป่วยจำนวน 10 รายมีอาการดีขึ้นโดยประเมินจาก Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) ระดับยา RTX มีความสัมพันธ์กับจำนวน B cell ที่ลดลงและ SLAM score ที่มากขึ้น ผู้ป่วยที่ B cell ลดลงไม่มากอาการของผู้ป่วยก็จะไม่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่ตรวจพบ human anti-chimeric antibody (HACA) โดยที่ไม่มีผลแทรกซ้อนรุนแรง ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิด HACA คือชนผิวดำ

การศึกษาชนิด open labeled study ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีจำนวน 6 รายได้รับการรักษาด้วยยา RTX ขนาด 500 มก ร่วมกับยา cyclophosphamide ชนิดฉีด 750 มิลลิกรัมและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงพบว่าผู้ป่วยจำนวน 5 รายมีอาการของโรคดีขึ้นโดยประเมินจาก British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) score ที่ลดลงจาก 14 เป็น 6 ในระยะเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยทุกรายมีจำนวน B cell ลดลงโดยมีการลดลงของ B cell เป็นระยะเวลาประมาณ 4.4 เดือน และผู้ป่วย 2 ใน 3 รายซึ่งมีภาวะ LN ร่วมด้วยจะมีระดับ anti-ds-DNA antibody ในซีรัมลดลงของอย่างมาก ยานี้ยังทำให้ urine protein creatinine ratio ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลานาน 2-3 ปี ถึงแม้จะหยุดยานี้และมีการเพิ่มขึ้นของจำนวน B cell แล้ว ผู้ป่วยบางรายมีการกำเริบของโรคเกิดขึ้นได้<sup>66</sup>

การศึกษาในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีจำนวน 21 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา RTX อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาท่อกับ 30 ปี (17-48 ปี) ระยะเวลาของการเป็นโรคเอสแอลอีโดยเฉลี่ยเท่ากับ 9 ปี (4-15 ปี) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเริ่มมีจำนวน B cell เพิ่มขึ้นหลังหยุดยาประมาณ 3-8 เดือน (เฉลี่ย 7 เดือน) ผู้ป่วย 1 รายมีการเพิ่มขึ้นของจำนวน B cell หลังหยุดการรักษามานานมากกว่า 3 ปี ไม่พบการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา RTX ผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่มีภาวะ LN ร่วมด้วยและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cyclophosphamide โดยผู้ป่วยจำนวน 5 รายเป็น class IV และอีก 1 รายเป็น class V ผู้วิจัยให้ยา RTX ขนาด 1000 มก ร่วมกับยา cyclophosphamide ชนิดฉีด 750 มก และยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูงเป็นเวลา 2 สัปดาห์โดยหยุดยากดภูมิต้านทานตัวอื่นยกเว้นยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยา hydroxychloroquine ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้ง 6 รายมีการลดลงของ BILAG score, ระดับ creatinine ในซีรัม, urine protein/creatinine ratio, ระดับคอมพลีเมนต์, และ anti-ds-DNA antibody ที่ระยะเวลา 6 เดือน ผู้ป่วย 1 รายมีการกำเริบของโรคเมื่อเดือนที่ 10 ของการรักษาโดยมีอาการอ่อนเพลียปวดข้อมากแต่ไม่มีการกำเริบของภาวะ LN<sup>67</sup>

การศึกษาในผู้ป่วย LN class III และ class IV จำนวน 9 รายซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา RTX ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดปานกลางเป็นเวลา 10 สัปดาห์ พบผลการรักษาที่ดีมากเช่นเดียวกัน<sup>68</sup> จากการศึกษาหลายฉบับพบว่ายา RTX เป็นยาที่ดีมีความสำคัญในการรักษาในอนาคตเนื่องจากผลข้างเคียงไม่มากโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย LN ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ขณะนี้กำลังมีการศึกษาถึงยานี้อยู่มากเกี่ยวกับขนาดยาที่เหมาะสม การให้ยาร่วมกับยากดภูมิต้านทานชนิดอื่นและผลข้างเคียงระยะยาวของยา

#### **Nucleoside analogue (fludaribine and cladribine)**

ยานีนี้เป็นยา purine nucleoside analogue ซึ่งมีผลต่อ lymphocyte ทั้งขณะพักและกำลังแบ่งตัว โดยยาจะแทรกตัวเข้าไปใน DNA ใน lymphocyte ทำให้มีการลดลงของจำนวน B cell และ T cell ยานี้ถูกใช้ครั้งแรกในการรักษาโรค chronic lymphoid leukemia ในปี ค.ศ. 1999 Boumpas และคณะได้ริเริ่มการใช้ยา fludaribine รักษาผู้ป่วย lupus membranous nephritis ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา cyclophosphamide หลังการรักษาด้วยยา fludaribine พบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงและไม่ผลข้างเคียงรุนแรงแต่ผู้ป่วยทุกรายจะมี lymphopenia<sup>69</sup> นอกจากนี้

การศึกษา phase I ในผู้ป่วย proliferative LN โดยใช้ยา cladribine เปรียบเทียบระหว่างชนิดฉีด สัปดาห์ละครั้งกับชนิด continuous infusion เป็นเวลา 7 วันผลการศึกษาพบว่ายา cladribine ชนิด continuous infusion สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่าแต่ก็มีการติดเชื้อมากกว่าเล็กน้อย<sup>70</sup> ขณะนี้กำลังมีการศึกษาในผู้ป่วย LN ถึงการใช้ยา fludaribine ร่วมกับยา cyclophosphamide ชนิดรับประทานในขนาดต่ำ

### **LJP 394 (Abetimus)**

ยา LJP 394 เป็นยาซึ่งถูกเชื่อว่ามีกลไกการออกฤทธิ์ในอุดมคติคือสามารถกำจัด pathogenic autoantibody-producing B cell โดยที่ไม่มีการทำลายในส่วนของ non-autoimmune B cell ยา LJP 394 เป็นยากดภูมิมีตำแหน่งที่ประกอบด้วย ds-DNA helix 4 ชั้นซึ่งติดอยู่กับแกนกลางที่เป็น triethyleneglycol core ซึ่งเป็นส่วนที่ไม่มี immunogenicity ยานี้จะจับกับ anti-ds-DNA-producing B cell ทำให้เกิดภาวะ B cell toleragen และทำให้จำนวน B cell ลดลงจากภาวะ anergy และ apoptosis ส่งผลให้มีการสร้างของ anti-ds-DNA antibody ลดลงซึ่งทำให้การกำเริบของภาวะ LN ลดลง การศึกษาในหนูทดลองที่เป็นโรคเอสแอลอีพบว่ายา LJP-394 สามารถลดระดับ anti-ds-DNA antibody ในกระแสเลือดได้ภายใน 1 ชั่วโมงหลังให้ยา<sup>71</sup> การศึกษาชนิด randomized controlled trial ในผู้ป่วย LN class III, class IV, และ class V จำนวน 58 ราย ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่ายา LJP 394 สามารถป้องกันการกำเริบของภาวะ LN และลดระยะเวลาในการรักษาภาวะ LN หลังมีการกลับเป็นซ้ำได้ นอกจากนี้ระยะเวลาในการกำเริบของโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาก็น้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาโดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มี high affinity antibody ต่อยา LJP-394 อย่างไรก็ตามการลดลงของระดับ anti-ds-DNA antibody ในซีรัมไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา LJP-394 และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide ร่วมกับยากอร์ติโคสเตียรอยด์<sup>72</sup> ปัจจุบันกำลังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา LJP 394 เฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเอสแอลอีที่มี high-affinity ต่อ anti ds-DNA antibody ซึ่งผลการศึกษาเบื้องต้นไม่พบว่าการกำเริบของโรคไตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา LJP 394 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 16 และร้อยละ 12) โดยสรุปยา LJP 394 อาจมีประโยชน์ในการรักษาโรคเอสแอลอีโดยใช้ร่วมกับยากดภูมิมีตำแหน่งชนิดอื่น สำหรับการใช้นานี้ในการรักษาแบบ induction หรือ maintenance ก็ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป

### **Anti-CD40 ligand monoclonal antibody**

CD40 อยู่บนผิวของ B cell, endothelial cell, และ antigen presenting cell โดยจะจับกับ CD40 ligand (CD40L) ที่อยู่บนผิวของ CD4+ T-helper cell การปฏิสัมพันธ์ระหว่าง CD40 และ CD40L จะทำให้เกิด proliferation และ differentiation ของ B cell ซึ่งทำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีและซัยโตไคน์ตามมา จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมีระดับของ CD40L ในกระแสเลือดสูงขึ้นและ glomeruli ของผู้ป่วย proliferative LN มีการ expression ของทั้ง CD40 และ CD40L เพิ่มขึ้น การศึกษาในหนูทดลองที่มีภาวะ LN ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา anti-CD40L antibody พบว่ามีการลดลงของ anti-ds-DNA antibody, การกำเริบของโรคลดลง, และอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น<sup>73</sup> ขณะนี้มีการวิจัยพัฒนายาในกลุ่มนี้อยู่ 2 ชนิดคือ BG9588 และ IDEC-131 จากการศึกษา

phase II ของ Boumpas ในผู้ป่วย proliferative LN ล่าสุดโดยให้ยา anti-CD40L antibody ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 2 สัปดาห์<sup>74</sup> ผลการศึกษาเป็นที่น่าผิดหวังโดยพบว่ายาไม่สามารถลดระดับของ anti-ds-DNA antibody, คอมพลีเมนต์ในซีรัม, และจำนวนเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะได้ นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (thrombotic event) จึงเป็นเหตุให้ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเพิ่มเติมถึงยาชนิดนี้

#### **Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 immunoglobulin (CTLA4-Ig)**

การปฏิสัมพันธ์ระหว่าง B cell และ T cell จะสมบูรณ์ได้ต้องอาศัย secondary signal ระหว่าง CD28 บนผิวของ T cell และ CD80/86 (B7.1/7.2) บนผิวของ B cell ซึ่ง costimulatory molecule ทั้ง 2 นี้จะจับกันนาน 48-72 ชั่วโมง หลังจากนั้น cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) จะทำหน้าที่เป็น inhibitory signal หยุดการปฏิสัมพันธ์ระหว่าง T และ B cell ดังนั้นการให้ยา CTLA4Ig จึงเป็นทำให้เกิด inhibitory signal ที่เร็วกว่าปกติและสามารถยับยั้งการปฏิสัมพันธ์ระหว่าง T และ B cell

Abatacept เป็น fusion protein ซึ่งประกอบไปด้วย human CTLA4 และส่วนที่เป็น constant region ของ human IgG1 heavy chain กลไกการออกฤทธิ์หลักคือทำหน้าที่เป็น inhibitory signal หยุดการปฏิสัมพันธ์ระหว่าง T และ B cell นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันโดยการกระตุ้นผ่านทาง B7.1/B7.2 ที่อยู่บนผิวเซลล์ของ antigen presenting cell ทำให้เกิดการสร้าง indoleamine 2,3-dioxygenase ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่ใช้ในการย่อย tryptophane มีผลทำให้ T cell ขาด tryptophane ส่งผลให้การทำงานของ T cell ผิดปกติไป

การศึกษาในหนูทดลอง NZB/W lupus mice ซึ่งมีภาวะ LN ที่รุนแรงพบว่ายา CTLA4-Ig สามารถลดการสร้าง anti-ds-DNA antibody และเพิ่มอัตราการรอดชีวิต<sup>75</sup> นอกจากนี้การศึกษาในหนูทดลองที่เป็นโรคเอสแอลอีโดยให้ยา CTLA4Ig ร่วมกับยา cyclophosphamide พบว่าการสร้าง anti-dsDNA antibody ลดลง, อัตราการกำเริบของโรคลดลง, และอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นทั้งในกลุ่มที่โรคอยู่ในระยะเริ่มแรกและในกลุ่มที่มีการกำเริบของโรคมากแล้ว<sup>76</sup> ยา CTLA4-Ig สามารถลดความรุนแรงของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคทั้งที่กำลังได้รับยา methotrexate<sup>77</sup> ในปัจจุบันการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา CTLA4-Ig ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรค psoriasis ยังอยู่ใน phase I และ phase II ซึ่งผลการรักษาพบว่ายาทำให้อาการของโรคดีขึ้นและยังมีผลข้างเคียงน้อย<sup>78</sup> ส่วนการศึกษาประสิทธิภาพของยานี้ในผู้ป่วย LN ก็ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป

#### **การยับยั้งไซโตไคน์ (Cytokine Blockade)**

ไซโตไคน์โดยเฉพาะ interleukin-10 (IL-10), B lymphocyte stimulator (BLyS) และ interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) มีบทบาทที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคเอสแอลอี ในปัจจุบันการศึกษาหลายฉบับเชื่อว่าไซโตไคน์ เหล่านี้น่าจะเป็น mediator ที่เกิดขึ้นระหว่างการอักเสบมากกว่าที่จะเป็นสาเหตุของการเกิดโรค

#### **Anti IL-10 monoclonal antibody**

การศึกษาในหนูทดลองพบว่า การให้ IL-10 สามารถทำให้หนูมีภาวะ LN ได้เร็วขึ้นและการให้ยา anti-IL10 monoclonal antibody สามารถยับยั้งภาวะดังกล่าวได้<sup>79</sup> ส่วนการศึกษาในมนุษย์ก็พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ IL-10 ในกระแสเลือดของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่กำลังมีการกำเริบของโรค ดังนั้น IL-10 จึงน่าจะมีบทบาทที่สําคัญในพยาธิกำเนิดของโรคเอสแอลอี การศึกษาแบบ open labeled ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ไม่ต้องการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์จำนวน 6 ราย พบว่ายา anti-IL10 monoclonal antibody สามารถลดอาการทางผิวหนัง, อาการทางข้อ, และ SLEDAI score ของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังสามารถลดขนาดยากอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ ทั้งนี้หลังติดตามการรักษา 6 เดือนผู้ป่วย 5 รายยังไม่มีการกำเริบของโรค<sup>80</sup>

#### ***Anti-BLyS monoclonal antibody***

BLyS (B lymphocyte stimulator) จัดอยู่ใน TNF superfamily ซึ่งถูกสร้างมาจากแมคโครฟาจ การจับกันของ BLyS กับ receptor ของ B cell จะทำให้เกิด proliferation และ differentiation ของ B cell ซึ่งจะทำให้มีการสร้าง immunoglobulin เพิ่มขึ้น การศึกษาในหนูทดลองที่เป็นโรคเอสแอลอีพบว่ายา anti-BLyS monoclonal antibody สามารถลดอาการทางผิวหนัง, อาการทางข้อ, และ SLEDAI score ของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังสามารถลดขนาดยากอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ ทั้งนี้หลังติดตามการรักษา 6 เดือนผู้ป่วย 5 รายยังไม่มีการกำเริบของโรค<sup>81</sup> ขณะนี้กำลังมีการศึกษา phase I ในมนุษย์อยู่

#### ***Anti-C5 monoclonal antibody***

ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมีการกระตุ้นของทั้ง classical และ alternative complement pathway จากการศึกษานี้พบว่า การให้ยา anti-C5 monoclonal antibody สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้<sup>82</sup> ยา eculizumab เป็น humanized monoclonal antibody ที่สามารถจับกับ C5 อย่างแน่นหนาทำให้ C5 ไม่สามารถแตกออกเป็น C5a และ C5b ซึ่งจะส่งผลยับยั้งการสร้าง membrane attack complex ในปัจจุบันยาชนิดนี้อยู่ระหว่างการศึกษาระยะ phase I<sup>83</sup>

#### ***Membranous lupus nephritis***

ผู้ป่วย membranous LN ซึ่งจัดอยู่ใน class V ตามเกณฑ์ของ ISN/RPS และ WHO อาจพบร่วมกับ LN class III และ class IV ได้ ในอดีตเชื่อว่าภาวะ membranous LN มีการพยากรณ์โรคที่ดีแต่ในปัจจุบันพบว่า membranous LN ก็มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้าย, ภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ (hypercoagulability), และภาวะไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมานาน การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันต้านทานในผู้ป่วย LN class V ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้เป็นชนิดมีกลุ่มควบคุม แพทย์ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่จะให้การรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงชนิดเดียวหรือให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันต้านทานตัวอื่น

การศึกษาของ NIH ที่ทำการเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงชนิดรับประทานวันเว้นวัน เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยา cyclophosphamide ชนิดฉีดทุก 2 เดือนหรือยากอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยา cyclosporine หลังจกติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 1 ปีพบว่า การให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันต้านทานโดยเฉพาะยา cyclophosphamide ชนิดฉีดมีผลการรักษาที่ดีที่สุด การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย

LN class V จำนวน 24 รายพบว่าการรักษาด้วยยา cyclosporine ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ complete remission และ partial remission ร้อยละ 52 และร้อยละ 43 ตามลำดับ

การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย LN ที่ได้รับยา methylprednisolone ร่วมกับยา chlorambucil โดยให้ยาทุกๆ 2 เดือนเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วย membranous LN ที่ได้รับยา methylprednisolone ร่วมกับยา chlorambucil สามารถเข้าสู่ remission และป้องกันการกำเริบของไตได้ดีกว่าการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว การศึกษาชนิด open-label trial ในผู้ป่วยจำนวน 38 รายซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ร่วมกับยา azathioprine พบว่าผู้ป่วย membranous LN สามารถเข้าสู่ complete remission ถึงร้อยละ 67 และ partial remission ถึงร้อยละ 22 หลังจากติดตามการรักษาเป็นเวลานานกว่า 7 ปีผลการศึกษาพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีระดับ creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า นอกจากนี้การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาโดยใช้ยา MMF พบว่ายา MMF สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ดีกว่ายา cyclophosphamide ทั้งนี้การศึกษาด้วยยา RTX ก็พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน

## การรักษาตามอาการ (supportive treatment)

### การรักษาเพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มากผิดปกติเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความผิดปกติของไตในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี<sup>84</sup> การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าโรคไตทุกชนิดที่มีการทำลายหน่วยไต หน่วยไตส่วนที่เหลือจะทำงานมากขึ้นทำให้เกิดภาวะ glomerular hypertension ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะ hyperfiltration ของโปรตีนในพลาสมาทำให้ผู้ป่วย LN มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติ ร่างกายจะมีกลไกการดูดกลับ protein ที่ proximal tubule ซึ่งต้องอาศัย inflammatory cytokine ส่งผลให้หน่วยไตเกิด interstitial inflammation และ fibrosis ซึ่งจะยิ่งทำให้หน่วยไตปกติเหลือน้อยลง<sup>85</sup>

การศึกษาหลายฉบับพบว่ายา angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และยา angiotensin II receptor antagonists (AIIRA) สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตได้ดี การศึกษาเริ่มแรกในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภทที่ 1 ซึ่งมีผลแทรกซ้อนทางไตพบว่าการรักษาด้วยยา captopril สามารถลดการเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine ในซีรัมและสามารถลดอัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายได้<sup>86</sup> การศึกษาด้วยยา benazepril และยา ramipril ก็พบว่ามีประสิทธิภาพ<sup>87</sup> นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยยา losartan และยา irbesartan<sup>88</sup> ก็พบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและอัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายลดลงเช่นเดียวกัน

การศึกษาหลายฉบับที่มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาน้อย พบว่าการให้ยา ACEI ร่วมกับยา AIIRA สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ดีกว่าการให้ยาเพียงตัวเดียว<sup>89</sup> นอกจากนี้การศึกษาที่สำคัญของ Nakao ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่ได้เป็นผลแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานจำนวน 306 รายโดยให้การรักษาด้วยยา trandolapril ร่วมกับยา losartan พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีน



ในผู้ป่วย ภาวะ ลดการเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine ในซีรัม และลดอัตราการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายได้ดีกว่าการให้ยาเพียงตัวเดียว<sup>90</sup> การศึกษาแบบ multivariate analysis พบว่าการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ (diuretics) สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะอย่างมีประสิทธิภาพโดยเฉพาะกรณีที่มีการให้ยาขับปัสสาวะร่วมกับยา ACEI หรือยา AIIRA พบว่าทำให้การรักษามีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น<sup>91</sup> ซึ่งแตกต่างจากความเชื่อในอดีตที่ว่ายาขับปัสสาวะมีผลเสียต่อไต อย่างไรก็ตามในกรณีนี้ผู้ป่วยมีการลดลงของ intravascular volume เช่น ผู้ป่วยที่กำลังเข้ารับการรักษาดูแลอยู่ในโรงพยาบาลหรือมีอาการไข้ คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสีย การให้ยาขับปัสสาวะอาจมีผลเสียต่อไตได้ นอกจากนี้การรักษาด้วยยา ACEI และยา AIIRA ยังสามารถลดปริมาณ cholesterol ในซีรัมได้ โดยจะเห็นได้จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่ได้เป็นผลแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานจำนวน 22 รายซึ่งพบว่าการให้ยา lisinopril ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจาก 4.4 กรัมเหลือ 2.8 กรัมต่อวันและสามารถลดปริมาณ cholesterol ในกระแสเลือดลดลงจาก 265 เหลือ 223 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร<sup>91</sup> ข้อมูลจากการศึกษาหลายฉบับทำให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้รักษาด้วยยา ACEI ในผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติทุกรายที่มีภาวะนี้มากกว่า 6 เดือน

#### การรักษาภาวะความดันโลหิตสูง

ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วย LN มีอาการแย่ลง นอกจากนี้ยังเป็นปัจจัยร่วมสำคัญที่ทำให้เกิดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี รายงานจากทั้ง European Society of Hypertension, Joint National Committee of Hypertension 7, และ National Kidney Foundation ของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตจนต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท<sup>92</sup> ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยโรคไตมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวันจำเป็นต้องลดระดับความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 127/75 มิลลิเมตรปรอท<sup>93</sup>

การให้ยารักษาภาวะความดันโลหิตสูงควรเริ่มด้วยยา ACEI เป็นชนิดแรกเพียงชนิดเดียวก่อน หลังจากนั้นถ้าผู้ป่วยยังมีภาวะความดันโลหิตสูงและยังมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมาก แพทย์ผู้ดูแลควรให้ยาชนิดที่ 2 เป็นยาขับปัสสาวะโดยจะให้ยา thiazide diuretic ในกรณีที่ระดับ creatinine ในซีรัมต่ำกว่า 2 มก/เดซิลิตร ส่วนกรณีที่ระดับ creatinine ในซีรัมสูงกว่า 2 มก/เดซิลิตร ควรให้ยา loop diuretic สำหรับในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีภาวะความดันโลหิตสูงและยังมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากยาลดความดันชนิดที่ 3 ที่แพทย์ควรให้คือยา AIIRA โดยควรมีการตรวจเลือดดูระดับ potassium เป็นระยะๆ ถ้าความดันยังไม่ปกติยาชนิดที่ 4 ที่เลือกใช้คือยาในกลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blocker เช่น ยา verapamil หรือยา diltiazem ซึ่งสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ดีกว่ายา dihydropyridine calcium channel blocker<sup>94</sup>

#### การรักษาประคับประคองอื่นๆ

การลดอาหารโปรตีนในผู้ป่วยโรคไตโดยเฉพาะอาหารที่มีปริมาณโปรตีนต่ำมาก (very low protein diet) ไม่มีประโยชน์<sup>95</sup> ในปัจจุบันการจำกัดโปรตีนในอาหาร 0.8 ถึง 1 กรัมต่อวันเพียงพอในการลดอัตราการเสื่อมของไตโดยไม่ทำให้เกิดภาวะขาดสารอาหาร แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยควรแนะนำวิธีดังกล่าวเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีระดับ creatinine ในซีรัมสูงกว่าปกติ การสูบบุหรี่ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้โรค

ไตหลายโรคเช่น โรคไตที่เป็นผลแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน, polycystic kidney disease, และ IgA nephropathy มีการทำงานที่แย่ง<sup>96</sup> ดังนั้นการหยุดสูบบุหรี่จึงน่าจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย LN เช่นเดียวกัน การดื่มน้ำในปริมาณที่มากเกินไปในแต่ละวันทำให้ผู้ป่วยโรคไตมีการลดลงของค่า glomerular filtration rate (GFR) ได้เร็วขึ้นดังนั้นแพทย์ผู้รักษาแนะนำให้ผู้ป่วยโรคไตที่ไม่รุนแรงดื่มน้ำในปริมาณปกติ<sup>96</sup>

## การรักษาเพื่อป้องกันภาวะความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด

ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมีภาวะ premature atherosclerosis มากกว่าในคนปกติ การศึกษาของ Roman ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีโดยการตรวจ carotid ultrasound ในผู้ป่วยทุกรายพบว่า มี carotid plaque สูงถึงร้อยละ 37.1 ซึ่งมากกว่าในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 15.1)<sup>97</sup> อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่พบความสัมพันธ์ที่แน่ชัดระหว่างภาวะ LN ซึ่งมักมีภาวะความดันโลหิตสูงและภาวะไขมันในเลือดสูงรวมด้วยกับภาวะ atherosclerosis นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีจะมีระดับ triglyceride และ homocysteine มากกว่าคนปกติ<sup>98</sup> แต่มีระดับ HDL และ LDL ในกระแสเลือดเท่ากับคนปกติ ข้อมูลจากการศึกษาหลายฉบับจึงสรุปว่า ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีมีความเสี่ยงต่อความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด ข้อมูลจาก Swedish national registry พบว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีอายุระหว่าง 20-39 ปีมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตจากโรคหัวใจมากถึง 16 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ<sup>99</sup> ดังนั้นการออกกำลังกาย, การควบคุมอาหาร, และการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดซึ่งมีผลต่อการอักเสบร่วมด้วยมีความจำเป็นในผู้ป่วยโรคเอสแอลอี นอกจากนี้ภาวะ hyperhomocysteinemia ในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นการให้ยา folic acid ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยโรคเอสแอลอีอาจมีประโยชน์ในการลดภาวะ hyperhomocysteinemia ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรัง<sup>100</sup>

## Renal replacement therapy

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากดภูมิคุ้มกันหรือถ้าจำเป็นก็ควรใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดที่มีผลข้างเคียงน้อยและในขนาดต่ำ ข้อมูลจาก European Renal Association และ U.S. Renal Data System พบว่าการรักษาโดยวิธีปลูกถ่ายไต (renal transplant) ในผู้ป่วย LN ระยะสุดท้ายมีผลการรักษาที่ดีและพบว่าอัตราการเกิดซ้ำของภาวะ LN หลังการปลูกถ่ายไตมีประมาณร้อยละ 1-3 แต่การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ในผู้ป่วยเอสแอลอีจำนวน 54 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่าอัตราการเกิดภาวะ LN ซ้ำสูงถึงร้อยละ 30 โดยส่วนใหญ่มักเป็น class II โดยพบจำนวน 8 รายนอกจากนี้ยังพบการเกิดภาวะ LN ซ้ำใน class III จำนวน 4 รายและใน class Vb จำนวน 3 รายตามลำดับ

## บทสรุป

ในปัจจุบันมีการศึกษาใหม่ๆ เกิดขึ้นมากมายซึ่งความรู้เหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการ

รักษาที่ขึ้นการเข้ารับการรักษาอย่างสม่ำเสมอของผู้ป่วยและความรู้ความเข้าใจของผู้ป่วยต่อโรคและวิธีการรักษามีความสำคัญอย่างยิ่ง แม้ว่าผู้ป่วยโรคเอสแอลอียังไม่มีการฉีดปกติทางไตแต่จากหลายการศึกษาพบว่า การตรวจคัดกรองความผิดปกติทางไตตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกโดยเฉพาะการตรวจปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจัดเป็นการตรวจที่มีประโยชน์อย่างยิ่ง การทำ renal biopsy ควรทำในผู้ป่วยทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ สำหรับผู้ป่วย lupus nephritis class III หรือ class IV ยา cyclophosphamide ชนิดฉีดตาม NIH regimen ร่วมกับยาสเตียรอยด์ยังเป็นการรักษาหลักในช่วง induction แม้ว่าจะมีการศึกษาถึงยา MMF เป็นจำนวนมากแต่อย่างไรก็ดีเนื่องจากยังไม่ทราบถึงผลการรักษาระยะยาวของยา MMF โดยเฉพาะในช่วง induction ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจึงยังไม่ควรให้การรักษาด้วยยา MMF ในช่วง induction แต่สำหรับการรักษาในช่วง maintenance พบว่าการรักษาหลักคือยา azathioprine หรือยา MMF ซึ่งมีความเหมาะสมมากกว่ายา cyclophosphamide ชนิดฉีดเนื่องจากยา 2 ชนิดแรกมีผลข้างเคียงน้อยกว่าโดยเฉพาะในด้านการติดเชื้อและความผิดปกติของรังไข่อย่างไรก็ดีการรักษาด้วยยา cyclophosphamide ชนิดฉีดพบว่ามีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทานยาได้ทุกวัน (poor compliance) เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบของโรคแพทย์ผู้ดูแลควรมีการตรวจค่าความผิดปกติของไตและควรมีการตรวจปัสสาวะทุก 3 เดือนเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5 ปี เนื่องจากเป็นช่วงที่มีอัตราการการกลับเป็นซ้ำสูง ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยมีการกลับเป็นซ้ำของโรค และผู้ป่วยที่มีภาวะ membranous LN แต่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่แนะนำให้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ร่วมกับยากดภูมิต้านทาน

การรักษาผู้ป่วย LN ยังไม่มีข้อสรุปอยู่หลายประเด็นซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อเช่น คำจำกัดความของการเข้าสู่ระยะสงบของโรคและการกลับเป็นซ้ำของโรค ขนาดและรูปแบบที่เหมาะสมของยาชนิดต่างๆ รวมทั้งการรักษาความผิดปกติของ tubulointerstitium หรือหลอดเลือดที่พบร่วมด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วย LN ในแต่ละเชื้อชาติมีการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกัน การศึกษาทางด้าน pharmacogenetic ในอนาคตอาจจะให้คำตอบสำหรับการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้นในปัจจุบันแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยควรปรับวิธีการรักษาตามการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยแต่ละราย

## เอกสารอ้างอิง

1. Cameron JS. LN: an historical perspective 1968-1998. *J Nephrol* 1999; 12 Suppl 2:S29-41
2. Cameron JS. LN. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:413-24
3. George J. Management of LN. *J Assoc Physicians India* 2003; 51:489-94
4. Datta SK, Kaliyaperumal A. Nucleosome-driven autoimmune response in lupus. Pathogenic T helper cell epitopes and costimulatory signals. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 815:155-70
5. Donadio JV Jr HG, Bergstralh EJ, Holley KE. Prognostic determinants in LN: a long-term study clinicopathologic study. *lupus* 1995; 4:109-15
6. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for LN: poor renal survival in black Americans. *Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int* 1997; 51:1188-95
7. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:399-406
8. Font J, Cervera R, Espinosa G, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:456-9
9. Ho CTK, Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:437-40

10. Maddison P, Farewell V, Isenberg D et al. The rate and pattern of organ damage in late onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:913-7
11. Mok CC, Wong RW, Lau CS. LN in Southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long-term outcome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:315-23
12. Bootsma H, Spronk P, Derksen R et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345:1595-9
13. Seelen MA TL, Daha MR. Diagnostic and prognostic significance of anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12:619-24
14. Moroni G, Ventura D, Riva P et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:28-36
15. Austin HA III ML, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative LN : identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25:689-95
16. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, et al. Outcome of relapse in LN: roles of reversal of renal fibrosis and response of inflammation to therapy. *Kidney Int* 2002; 61:2176-86
17. Austin HA, 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of LN: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1620-8
18. Petri M P-GS, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus:role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 1991; 91:345-53
19. Mok CC, Ying KY, Tang S et al. Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2559-68
20. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative LN. *N Engl J Med* 2004; 350:971-80
21. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of LN during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:435-9
22. Gourley MF, Austin HA, 3rd, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with LN. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:549-57
23. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative LN. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:1156-62
24. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in LN: the Euro-LN Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2121-31
25. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:366-9
26. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in LN. Results of a pooled analysis. *N Engl J Med* 1984; 311:1528-33
27. Bansal VK, Beto JA. Treatment of LN: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:193-9
28. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative LN: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:197-208
29. Pollak VE, Dosekun AK. Evaluation of treatment in LN: effects of prednisone. *Am J Kidney Dis* 1982; 2:170-7
30. Austin HA, Balow JE. Natural history and treatment of LN. *Semin Nephrol* 1999; 19:2-11
31. Donadio JV, Jr., Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Progressive lupus glomerulonephritis. Treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:484-94
32. Steinberg AD, Decker JL. A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1974; 17:923-37
33. Austin HA, 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of LN. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314:614-9
34. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughn EM, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe LN. *Lancet* 1992; 340:741-5
35. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with LN. *Ann Intern Med* 2001; 135:248-57
36. McCune WJ, Somers EC, Ognenovski V, Christman G. Use of leuprolide acetate for ovarian protection during cyclophosphamide therapy of women with severe SLE: a case control study. *Arthritis Rheum* 2001; 44(suppl.) S387
37. El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of LN: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003; 12:692-6
38. Grootsholten C, Christman G, Ligtenberg G et al. Is azathioprine an alternative for cyclophosphamide in the treatment of patients with proliferative LN? Two-year results of the Dutch LN study I. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:112-4
39. Corna D, Morigi M, Facchinetti D, Bertani T, Zoja C, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 1997; 51:1583-9
40. Van Bruggen MC, Walgreen B, Rijke TP, Berden JH. Attenuation of murine LN by mycophenolate mofetil. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1407-15

41. Glicklich D, Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for LN refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:318-22
42. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, Kern P, Domschke W. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8:731-6
43. Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH, et al. Mycophenolate mofetil therapy in LN: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:833-9
44. Yuan S, Liu R, Xu X. [Clinical and pathological analysis in 327 cases with renal biopsy]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1999; 24:457-9
45. Ye Z TY, Hong XP, Feng XX, Xiao XL. MMF vs CTX in the treatment of severe SLE patients. *Lupus* 2001; 10:s99
46. Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative LN. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115:705-9
47. Ginzler EM, Aranow C, Buyon J et al. A multicenter study of mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVC) as induction therapy for severe lupus nephritis (LN): preliminary results. *Arthritis Rheum* 2003; 48: s647
48. Tam LS, Li EK, Leung CB, et al. Long-term treatment of LN with cyclosporin A. *Qjm* 1998; 91:573-80.
49. Fu LW, Yang LY, Chen WP, Lin CY. Clinical efficacy of cyclosporin a neoral in the treatment of paediatric LN with heavy proteinuria. *Br J Rheumatol* 1998; 37:217-21
50. Boletis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative LN. *Lancet* 1999; 354:569-70
51. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of LN. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29:321-7
52. Traynor AE, Barr WG, Rosa RM et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2917-23
53. Jayne D, Passweg J, Marmont A et al. Autologous Stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13:168-76
54. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide without stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48:166-73
55. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe LN. The LN Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326:1373-9
56. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol* 1980; 125:1678-85
57. Hainsworth JD, Burris HA, 3rd, Morrissey LH, et al. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000; 95:3052-6
58. Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 98:952-7
59. Perrotta S, Locatelli F, La Manna A, Cennamo L, De Stefano P, Nobili B. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 2002; 116:465-7
60. Damiani D SF, Fanin R, Baccharani M. Rituximab in a case of cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001; 114
61. Levine TD. A pilot study of rituximab therapy for refractory dermatomyositis. *arthritis rheum* 2002; 46:s1229
62. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101:3827-34
63. Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2836-40
64. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350:2572-81
65. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. B lymphocytes in systemic lupus erythematosus: lessons from therapy targeting B cells. *Lupus* 2004; 13:381-90
66. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2673-7
67. Leandro MJ, Ehrenstein MR, Edwards JC, Cambridge G, Isenberg DA. Treatment of refractory lupus nephritis with B lymphocyte depletion. *Arthritis Rheum* 2003; 48(suppl.9):S594
68. Boletis JN, Sfikakis PP, Lionaki SJ et al. An open study of B cell depletion in patients with proliferative lupus nephritis :preliminary results. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:379
69. Boumpas DT, Tassioulas IO, Fleisher TA, et al. A pilot study of low-dose fludarabine in membranous nephropathy refractory to therapy. *Clin Nephrol* 1999; 52:67-75
70. Davis JC, Jr., Austin H, 3rd, Boumpas D, et al. A pilot study of 2-chloro-2'-deoxyadenosine in the treatment of systemic lupus erythematosus-associated glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:335-43
71. Weisman MH, Bluestein HG, Berner CM, de Haan HA. Reduction in circulating dsDNA antibody titer after administration of LJP 394. *J Rheumatol* 1997; 24:314-8
72. Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2003; 48:442-54

73. Kalled SL, Cutler AH, Datta SK, Thomas DW. Anti-CD40 ligand antibody treatment of SNF1 mice with established nephritis: preservation of kidney function. *J Immunol* 1998; 160:2158-65
74. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:719-27
75. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science* 1994; 265:1225-7.
76. Daikh DI, Wofsy D. Cutting edge: reversal of murine LN with CTLA4Ig and cyclophosphamide. *J Immunol* 2001; 166:2913-6
77. Weinblatt M, Schiff M, Goldman M et al. A pilot multi centre randomised double blind placebo controlled trial of a costimulator blocker CTLA4Ig given monthly in combination with etanercept in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:s204
78. Abrams JR, Lebowitz MG, Guzzo CA, et al. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103:1243-52
79. Strand V. Monoclonal antibodies and other biologic therapies. *Lupus* 2001; 10:216-21
80. Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C et al. Clinical and biological effects of anti-interleukin 10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1790-800
81. Stohl W. A therapeutic role for BlyS antagonists. *Lupus* 2004; 13:317-22
82. Wang Y, Hu Q, Madri JA, Rollins SA, Chodera A, Matis LA. Amelioration of lupus-like autoimmune disease in NZB/WF1 mice after treatment with a blocking monoclonal antibody specific for complement component C5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93:8563-8
83. Rother RP, Mojic CF, McCroskery EW. Inhibition of terminal complement: a novel therapeutic approach for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13:328-34
84. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *New England Journal of Medicine* 1998; 339:1448-56
85. Taal MW, Brenner BM. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57:1803-17
86. Lewis E, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme-inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62
87. Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334:939-45
88. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60
89. Campbell R, Sangalli F, Perticucci E et al. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int* 2003; 63:1094-103
90. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1230
91. Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1682-5
92. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52
93. Levey AS. Nondiabetic kidney disease. *N Engl J Med* 2002; 347:1505-11
94. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65:1991-2002
95. Locatelli F, Del Vecchio L. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1360-4
96. Wilmer WA, Rovin BH, Hebert CJ et al. Management of glomerular proteinuria: a commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:3217-32
97. Roman MJ, Shanker B, Davis A et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:2399-406
98. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:2407-15
99. Bjornadal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekblom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study. *J Rheum* 2004; 31:713-9
100. De Vriese AS, Verbeke F, Schrijvers BF, Lameire NH. Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? *Kidney Int* 2002; 61:1199-209

# โรคข้อฉบับออเดิร์ฟ

thairheum@thaimail.com

## ยาชุดทำให้เช็กส์เสื่อมจริงหรือ ?

เห็นพาดหัวข่าวในหนังสือพิมพ์ฉบับหนึ่ง เมื่อต้นเดือนสิงหาคมที่ผ่านมาว่า แพทย์เตือนคนกินยาแก้ปวดข้อว่าทำให้เช็กส์เสื่อม ตื่นเต้นมากค่ะ เพราะงงเป็นการส่วนตัวว่า ยาในกลุ่มนี้มันทำให้มีผลรุนแรงและพบบ่อยขนาดแพทย์ออกมาเตือนเลยหรือ ในรายละเอียดของข่าวอ้างอิงอาจารย์แพทย์ท่านหนึ่งซึ่งกล่าวว่า ยาชุดที่มีสารในกลุ่มสเตียรอยด์เป็นส่วนประกอบ มีอันตรายดังกล่าว อันนี้น่าสนใจมากค่ะ เลยลองค้นคว้าหาเรื่องราวข้อเท็จจริงมาฝาก

ยาในกลุ่มสเตียรอยด์ที่ได้รับจากภายนอกนี้มีผลต่อ neuroendocrine function ได้นะคะ แต่จริงๆแล้วผลน้อยกว่าสารสเตียรอยด์ที่ร่างกายสร้างเองในภาวะที่มีการผลิตออกมามากกว่าปกติ ที่สำคัญได้แก่ ภาวะ endogenous Cushing's syndrome หรือ Cushing's disease เนื่องจากยาที่เราได้รับจากภายนอกนั้น มักมีผลเด่นด้าน glucocorticoid มากกว่าต่อ adrenocortical androgens และ mineralocorticoids ทำให้ผลหลักจะเกิดจากฤทธิ์ของ glucocorticoid มากกว่า ผลของสารสเตียรอยด์จะยับยั้งการหลั่ง corticotropin releasing hormone จาก hypothalamus และลดการหลั่ง Adrenocortical hormone (ACTH) จาก pituitary gland นอกจากนี้ยังมีผลต่อระบบการทำงานและการหลั่ง thyroid hormone ด้วย ซึ่งซับซ้อนมาก จึงไม่ขอกล่าวในที่นี้



\*พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ขอถือโอกาสทบทวนสั้นๆ และคัดลอกข้อความมาจากหนังสือ systemic lupus erythematosus โดย Lahita ฉบับ edition ล่าสุดเมื่อปีที่แล้ว และเพิ่มเติมบางส่วนจาก Arthritis and allied conditions โดย Koopman สรุปได้ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1. ความแตกต่างระหว่าง Iatrogenic Cushing's syndrome และ spontaneous Cushing's syndrome**

	Iatrogenic	Spontaneous
Hormone involved	Glucocorticoid	Glucocorticoid Adrenocortical androgen Mineralocorticoid
Shared clinical features	Obesity Osteoporosis Psychiatric symptom Poor wound healing Glucose intolerance HPA axis suppression	Obesity Osteoporosis Psychiatric symptom Poor wound healing Glucose intolerance HPA axis suppression
Distinctive features	Glaucoma Osteonecrosis Posterior subcapsular cataract Benign intracranial hypertension Pancreatitis Panniculitis	Hypertension Hirsutism, virilism Altered menstruation Impotence in men

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า โดยทั่วไปแล้ว โอกาสที่ผู้ป่วยที่รับประทานยาชุดแล้วจะมี sexual dysfunction นั้นพบได้น้อยมากค่ะ ถ้าเป็น endogenous Cushing's syndrome จะเจอบ่อยกว่ามาก แต่ถ้าถามว่าแล้วเป็นไปได้อย่างไรหรือไม่ ได้แน่นอนค่ะ โดยอาจเกี่ยวพันกับการที่ยาไปทำให้เกิดเบาหวาน หรือ ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะโรคทางกายอื่น หรือ ปัญหาด้านจิตใจและความเครียดซึ่งเจอบ่อยกว่า

สรุปแล้วการให้ข้าวแบบนี้หรือการที่เขานำมาเขียนข้าวเหน็บแบบนี้ ก็ถือว่าเป็นข้อดีระดับหนึ่ง คือทำให้คนที่ไม่กลัวกระดูกผุ กระดูกยุบ หรือกระดูกหัก และ กลัวเป็นเบาหวาน แต่กลัวเช็กส์ เสื่อมมากกว่า พลอยไม่ยอมกินยาชุด อย่างไรก็ตาม เวลาอธิบายผู้ป่วย อย่ามัวไปเน้นเรื่องเช็กส์ เสื่อมเป็นหลักเสีย เพราะนั่นนะพบไม่บ่อย ควรเน้นเรื่องที่พบบ่อยๆ จะดีกว่า ไม่งั้นผู้ป่วยเป็นโรคประสาทตายกันพอดี แต่ แหม...หัวข้อข่าวก็ไม่น่าเขียนเหมาเอาว่า “ยาแก้ปวดข้อ” เดี่ยวคนไข้ ที่ไม่ค่อยชอบอ่านรายละเอียดของข่าว ซึ่งเป็นโรคข้อเล็กกินยารักษาอาการปวดข้อกันทั้งหมด.....แะเลยนะเนี่ย!



## เฉลยปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)

อัจฉรา กุลวิสุทธิ\*

1. ความผิดปกติที่พบ คือ Multiple, discrete, oval-shaped erythematous plaques with central atrophic change on the extensor surface of forearm
2. การวินิจฉัยโรค คือ Discoid lupus erythematosus (DLE)
3. ความสำคัญของภาวะนี้คือ เป็นผื่นชนิดเรื้อรังที่มีลักษณะพยาธิสภาพจำเพาะกับโรค systemic lupus erythematosus และ เป็น criteria หนึ่งใน การวินิจฉัยโรค

### Discoid LE (DLE)

เป็นผื่นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มผื่นชนิดเรื้อรัง โดยมีความชุกร้อยละ 15-30 โดยเป็นอาการนำร้อยละ 6-10 มักพบในเพศหญิงบ่อยกว่าชาย ในสัดส่วน 3:1 โดยอายุมักอยู่ระหว่าง 30-40 ปี พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเพียง DLE โดยไม่มีอาการตามระบบ เพียงร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยที่มีผื่นชนิดนี้จะเกิดอาการที่ระบบอื่นด้วยโดยเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (systemic lupus erythematosus)

ลักษณะจำเพาะ รูปร่างกลมหรือรี ขนาดแตกต่างกันได้ตั้งแต่ไม่กี่มิลลิเมตรจนถึง 15 เซนติเมตร ผิวบริเวณดังกล่าวมีสีแดงอมม่วงแบนราบหรือนูนเล็กน้อยในระยะแรก ต่อมาจะมีสีคล้ำและดำขึ้นขอบเขตผื่นชัดเจน มักมีขุยหรือสะเก็ดทางด้านบนซึ่งมักยึดติดลงไปจนถึงระดับรูขุมขนที่มักขยายใหญ่ขึ้น เมื่อถึงสะเก็ดออกอาจเห็นตำแหน่งของสารเคอราตินที่อุดตันบริเวณผิวของรูขุมขนเรียกว่า "follicular plugging" หรือ "Carpet-tack sign" เมื่อผื่นเป็นรุนแรงมากขึ้นและสะเก็ดตรงกลางผื่นหลุดออก จะเห็นเนื้อเยื่อฝ่อตัวลงทำให้มีลักษณะเนื้อนุ่มลงตรงกลางได้ (central atrophic scarring) ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของผื่นนี้ โดยรอบของผื่นมักมีหลอดเลือดฝอยขยายตัว (telangiectasia) ร่วมด้วย

ตำแหน่งที่พบได้บ่อย คือบริเวณใบหน้า หน้าผาก คีรีระ โหนกบริเวณ V-shaped ของหน้าอก และคอ และแขนด้านนอก หากเกิดที่หน้า มักไม่ค่อยพบที่รอยพับด้านข้างจมูกและปาก (nasolabial fold) สำหรับที่หน้าผากพบได้ร้อยละ 20-60 ทำให้มีผื่นวงแหวน ๓ ตำแหน่งนั้นเนื่องจากมีรังสีอัลตราไวโอเล็ตของเส้นผม ผู้ป่วยเหล่านี้มักมีประวัติแพ้แสงร่วมด้วย (photosensitivity) ร้อยละ 70 ผื่นชนิด DLE นี้ อาจกลายเป็น squamous cell carcinoma ได้ หากเกิดที่ตำแหน่งคีรีระและ

---

\*พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

ลำคอ เรียกว่าเป็น “localized DLE” พบได้ร้อยละ 70 ถ้าเกิดที่บริเวณใต้ต่อศีรษะและลำคอด้วยจะเรียกว่า “generalized DLE” โดยมักพบที่ด้านนอกของแขนทั้ง 2 ข้าง หลังมือ และด้านหลังของต้นแขน พบมีความชุกร้อยละ 30 ภาวะ generalized DLE นี้มีความสัมพันธ์กับโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องตามระบบแล้ว (systemic lupus erythematosus)

พยาธิสภาพจำเพาะ ประกอบด้วย 4 ข้อดังนี้

1. บริเวณผิวหนังชั้นนอก (epidermis) มีลักษณะสารเคอราตินหนาตัวขึ้น (orthohyperkeratosis)
2. รูเปิดของขุมขนขยายกว้างและมีสารเคอราตินเกาะติดอยู่
3. มีการเปลี่ยนแปลงโดยเกิด vacuole (vacuolar degeneration) ขึ้นภายในเซลล์ที่สร้างสารเคอราติน และ พบชิ้นส่วนรูปร่างกลมที่ติดสีแดง (homogenous eosinophilic round bodies) ที่เรียกว่า “colloid” หรือ “Civatte bodies” ที่เซลล์ผิวหนังชั้นนอก หรือส่วนผิวหนังชั้นใน (dermis)
4. เซลล์ชนิด mononuclear แทรกตัวอยู่โดยรอบหลอดเลือดและขุมขน (perivascular and perifollicular infiltration) ในส่วนผิวหนังชั้นใน

## การรักษา

1. การรักษาทั่วไป : หลีกเลี่ยงแสงแดด หรือใช้ยากันแดดเมื่อต้องออกกลางแจ้ง โดยใช้ SPF อย่างน้อย 15

2. การรักษาเฉพาะที่ : ใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดทา 2-3 ครั้งต่อวัน ควรหลีกเลี่ยงการใช้สเตียรอยด์ชนิด fluorinated ที่ใบหน้าและบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนๆ เนื่องจากทำให้เกิดการฝ่อลีบและการขยายตัวของหลอดเลือดฝอย (telangiectasia) ที่ตำแหน่งนั้นได้บ่อย

3. การรักษาทาง systemic : ใช้ยาด้านมาเลเรียตัวใดตัวหนึ่ง ซึ่งมี 2 ชนิด คือ chloroquine ขนาด 250 มก/วัน (3.5-4 มก/กก/วัน) และ hydroxychloroquine ขนาด 200 มก วันละ 2 ครั้ง (5-6.5 มก/กก/วัน) โดยยาตัวหลังนี้มีข้อดีคือผลข้างเคียงต่อส่วน retina ต่ำกว่า (ร้อยละ 3 : ร้อยละ 10) และทำให้ผิวล้ำน้อยกว่า แต่มีราคาสูงกว่ายา chloroquine ประมาณ 15-20 เท่า ยามักเริ่มออกฤทธิ์ใน 6 สัปดาห์ โดยได้ผลเต็มที่ใน 3-4 เดือน เมื่อสามารถควบคุมอาการได้ ให้ค่อยๆลดขนาดลงตามลำดับ และควรมีการตรวจตาเป็นระยะ ทุก 6 เดือนถึง 1 ปี หากให้ยาก่อนแล้วไม่ได้ผลให้พิจารณาใช้สเตียรอยด์ชนิดรับประทานในขนาดต่ำ ไม่เกิน 0.5 มก/กก/วัน ในระยะสั้น ไม่เกิน 2-3 สัปดาห์ ถ้ายังไม่ได้ผลอาจบริหารยา dapsone ขนาด 100 มก/วัน ซึ่งหากนำมาใช้ควรระวังภาวะเม็ดเลือดแดงแตก โดยเฉพาะรายที่มีภาวะขาดเอนไซม์ G-6PD อยู่แล้ว หรืออาจใช้ยา retinoids เช่น etretinate ร่วมด้วย หากยังไม่ได้ผล แนะนำให้ใช้ยา thalidomide 50-200 มก/วัน ซึ่งปัจจุบันมีที่ใช้ในประเทศไทยน้อย จึงเลือกใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานในขนาดไม่เกิน 0.5-1 มก/วัน หรือยาในกลุ่มกดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นร่วมด้วยแทนเช่น methotrexate, cyclophosphamide และ azathioprine เป็นต้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Sontheimer RD, Mccauliffe DP. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002:574-618
2. Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, Caproni M. Cutaneous lupus erythematosus : Diagnosis and management. Am J Clin Dermatol 2003;4:449-65

**คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2547-2549**

แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	นายกสมาคมฯ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธ์	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลิวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครานบตี	เลขานุการ
นายแพทย์วิวัฒน์ สุรพรสวัสดิ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงเอมมาลี อารมย์ดี	กรรมการกลาง

**ที่ปรึกษา**

- รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
- ศาสตราจารย์คลินิกแพทย์หญิงจัญญา จิตประไพ
- ศาสตราจารย์นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์เยี่ยมมโนภพ บุนนาค
- รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธ์
- นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
- นายแพทย์อุดม วิชาญสุนทร
- รองศาสตราจารย์พันเอก (พิเศษ) แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราศวิน
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิวัฒน์ชัย โรจน์วิเศษชัย
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกาณรงค์
- ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทร์วิธานุชิต
- ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

**คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม**

**ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย**

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	อนุกรรมการ
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย	อนุกรรมการ
นายแพทย์จิตเวทย์ ตุมราศวิน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลิวเฉลิมวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครานบตี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญญจริง ศิริไพฑูริย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ

**คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ**

- แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธ์
- แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครานบตี
- นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
- แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร
- นายแพทย์วิวัฒน์ สุรพรสวัสดิ์
- นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
- นายแพทย์สมชาย อรรถศิลป์
- นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
- แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ
- นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
- นายแพทย์วีรวัฒน์ ภิญโญพรพานิช
- แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
- แพทย์หญิงวันรัชดา คัชมาตย์
- แพทย์หญิงสิริพร มานวงษ์ชัย
- แพทย์หญิงบุญญจริง ศิริไพฑูริย์
- นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน
- แพทย์หญิงมลรัฐฐา ภาณุวรรณภกร

**คณะอนุกรรมการคลังข้อสอบ**

- นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
- นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตนวงศ์
- แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครานบตี
- แพทย์หญิงรัตนาวดี ณ นคร
- นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
- แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
- แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ
- แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
- แพทย์หญิงเอมมาลี อารมย์ดี
- แพทย์หญิงบุญญจริง ศิริไพฑูริย์

