

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์

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 ชิต์พรีนธ์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณานุกรม	vii
60 yrs MTX in Rheumatology	93
บทบาทของเซลล์ T helper 17 ในโรครูมาติก (The role of T helper 17 cells in rheumatic disease)	121

**15th Congress of the Asia Pacific League of
Associations for Rheumatology**

September 10 - 14, 2012

Omayyad Palace for Congresses, Damascus, Syria

APLAR 2012 Congress Secretariat

Damascus-Syria

P.O. Box : 1111

TEL : +963 11 111111

FAX : +963 11 111111

E-Mail : info@aplar.com

<http://www.aplar2012.com>

:: Abstract submission : 30 April 2012

:: Early Bird Registration

Register before 30 June 2012 to win:

- Free Registration
- Free Accommodation & Free Tour

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจ ได้แก่ 60 yrs MTX in Rheumatology โดยนายแพทย์พนัสพงษ์ จันท์บรรเจิด และบทบาทของเซลล์ T helper 17 ในโรครูมาติก โดยแพทย์หญิงดวงกมล ผดุงวิทย์วัฒนา

สำหรับวารสารฉบับถัดไป เช่นเคยทางคณะบรรณาธิการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

สุดท้ายนี้ทางคณะบรรณาธิการขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลก จงดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง อยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ



Rheumatology for the Non-Rheumatologist

ประจำปี 2550 – 2552

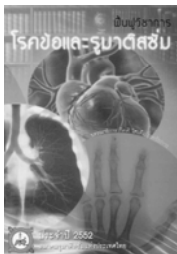
ราคาเล่มละ 300.00 บาท

ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2

:: หน้า 1,438 :: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ :: ปกแข็ง เย็บกึ่ง

1 ชุด มี 2 เล่ม (เล่ม 1 และ 2) ราคาชุดละ 900.00 บาท



พื้นฐานวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม ประจำปี 2552

ราคา 150.00 บาท

โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน

พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

เล่ม 1 เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริกสูง โรคลูปัส โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



เล่ม 2 เกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยในระบบข้อและกล้ามเนื้อ โรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย โรคข้ออักเสบสะเทิน โรคไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ กลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบและโรคกระดูกสันหลังอักเสบตื้อ โรคผิวหนังแข็ง โรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม
สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

- ธนาคารตี สั่งจ่าย สมามครูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ป.ณ. เพชรบุรีตัดใหม่ 10311
- โอนเงิน บัญชีธนาคารอาคารสงเคราะห์ สำนักงานใหญ่ เลขที่บัญชี 001-13-013887-3
ชื่อบัญชี สมามครูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย (ตั้งแต่ 1,000.00 บาทขึ้นไป)

60 yrs MTX in Rheumatology

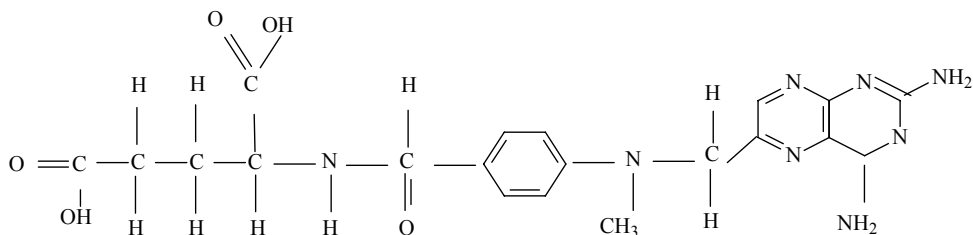
พนัสพงษ์ จันทร์บรรเจิด *

บทนำ

ในปี พ.ศ.2491 Farber และคณะ¹ ได้รายงานการใช้ aminopterin ซึ่งเป็นตัวแม่แบบของยา methotrexate (MTX) รักษาเด็กที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดโลหิตขาวเป็นครั้งแรก ต่อมาในปี พ.ศ.2494 Guffner และคณะ² ได้สังเกตเห็นว่า aminopterin ยังมีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเนื้อเยื่อ จึงมีการนำมาใช้รักษาเป็นครั้งแรกในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) และโรคข้ออักเสบจากสะเก็ดเงิน (psoriatic arthritis) จากผลการศึกษาพบว่าให้ผลดี 6 ใน 7 ราย แต่ขณะนั้นเป็นยุคแรกที่มีการนำยา cortisone มาใช้รักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งให้ประสิทธิภาพในการลดอาการของโรคได้ดีมาก แต่ภายหลังมีรายงานผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มากมาย ความนิยมในการใช้ คอร์ติโคสเตียรอยด์เริ่มลดลง

จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2515 เริ่มมีรายงานการใช้ MTX ขนาดต่ำ ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์³ ได้ผลดี จากนั้นมีการศึกษาวิจัยอย่างแพร่หลาย จนปี พ.ศ.2523 ได้มีการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม (Randomized control trials) ในการใช้ MTX กับผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศแคนาดา^{4,5,6} ทำให้ MTX เป็นที่ยอมรับในฐานะ second-line agents ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁷

สูตรเคมี-สูตรโครงสร้างของ MTX⁸



N-[4-[(2,4-Diaminopteridine-6-ylmethyl) methylamino] benzoyl]-L-(+)-glutamic acid(C₂₀H₂₂N₈O₅)

* พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยโรคข้อและภูมิแพ้ งานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

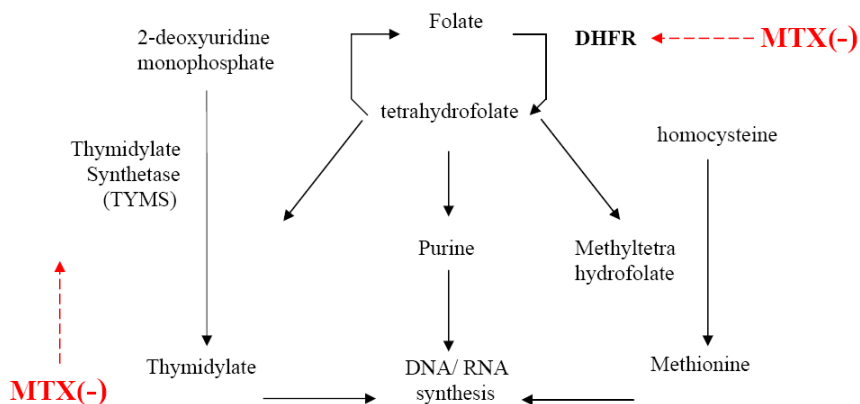
MTX เป็นอนุพันธ์ของกรดโฟลิก (folic acid) ที่มีการเปลี่ยนแปลงของ amine residue แทนที่ hydroxyl group ของ pteridine ring และ methyl group แทนที่ proton ใน para-amino-benzoic-acid ของกรดโฟลิก

เภสัชวิทยา (Pharmacology) (แผนภูมิที่ 1)

ประสิทธิภาพในการรักษา รวมถึงผลข้างเคียงของยา ขึ้นกับการยับยั้งโฟเลต (folate antagonist) โดยทั้ง MTX และเมตาบอไลต์ (metabolite) จะยับยั้งเอนไซม์ Dihydrofolate reductase-reversible (DHFR) และ Thymidylate synthase รวมทั้งเอนไซม์ 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) transformylase

เอนไซม์ DHFR จะเปลี่ยน (reduce) กรดโฟลิกให้เป็น tetrahydrofolate (FH₄) ซึ่งเป็น coenzyme สำคัญในการสังเคราะห์ purine nucleotides โดย tetrahydrofolate ยังมีส่วนในการสร้าง thymidylate โดยอาศัยเอนไซม์ thymidylate synthetase (TYMS) เมื่อถูกยับยั้งระดับของ FH₄ ภายในเซลล์จะลดลง ทำให้การสังเคราะห์ purine และ thymidylate ที่จำเป็นสำหรับการสังเคราะห์ DNA/RNA ถูกขัดขวางไปด้วย

การยับยั้ง FH₄ ยังทำให้ homocysteine ภายในเซลล์คั่ง และลดระดับของ methionine ซึ่งนำไปสู่การลดลงของ DNA methylation



แผนภูมิที่ 1 แสดงขบวนการออกฤทธิ์ของ MTX ในการยับยั้งการสังเคราะห์ DNA / RNA⁸

พบว่าเอนไซม์ DHFR จะมี affinity ต่อ MTX มากกว่ากรดโฟลิก หรือกรด Dihydrofolic ดังนั้นแม้จะได้รับกรดโฟลิกจำนวนมาก หลังได้ MTX เป็นเวลาไม่นาน ก็ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงผลของ MTX ได้ แต่กรดโฟลีนิก (leucovorin) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกรด FH₄ อาจยับยั้งการทำงานของ MTX เมื่อให้ตามหลัง MTX ในเวลาสั้นๆ เนื้อเยื่อที่มีการเจริญและการแบ่งตัวสูงมักจะไวต่อฤทธิ์ของ MTX เช่น เซลล์เนื้อเยื่อ, เซลล์ผิวหนังของโรคสะเก็ดเงิน, ไชกระดุก, เยื่อบุผนังลำไส้, เซลล์รากผม, เนื้อเยื่อของตัวอ่อนในครรภ์มารดา⁹ เป็นต้น

ภาวะดื้อต่อ MTX อาจเกิดจากการลดลงของ cellular uptake, มีการเพิ่มการทำงานของ DHFR นอกจากนี้ยังอาจเกิดจาก DHFR-mutation (เพิ่ม MTX-DHFR binding) หรืออาจเกิดจากระดับของ polyglutamates ในเซลล์ลดลง

การยับยั้งเอนไซม์ AICAR transformylase ทำให้รบกวนการสร้าง purine และเพิ่มการหลั่งของ adenosine ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง (inhibitor) ที่สำคัญต่อการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ผ่านทาง adenosine A2 receptor นอกจากนี้ adenosine ยังมีคุณสมบัติต้านการอักเสบ (antiinflammation effect) ที่มีประสิทธิภาพ¹⁰ พบว่าในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ การใช้ MTX ในขนาดต่ำ จะไม่ทำให้เกิดการกดภูมิคุ้มกันอย่างชัดเจน^{6,11,12} และกรดโฟลินิกเองสามารถยับยั้งการทำงานของ MTX ที่มีต่อเอนไซม์ AICAR transformylase ได้

MTX มีผลต่อไซโตไคน์ (cytokines) ซึ่งมีทั้งกรณีเป็นตัวยับยั้งการทำงาน (Inhibitors) เช่น ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ IL-1 แต่ไม่ทำให้ระดับของ IL-1 ในเลือดลดลง¹³ และสามารถแก้ไขฤทธิ์ของ MTX โดยการให้กรดโฟลินิก แต่ไม่ใช่กรดโฟลินิก¹⁴, กรณีที่ส่งผลต่อการลดระดับไซโตไคน์ในเลือด ได้แก่ IL-6, IL-8, soluble TNF receptor, soluble IL-2 receptors นอกจากนี้พบว่า MTX เองยังสามารถกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ T helper type II (Th 2) derived cytokines และ IL-10 / IL-4 gene expression¹⁵ เป็นต้น

จากการศึกษาของ Segal และคณะ¹⁶ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ พบว่าภายหลังการฉีด MTX เพียงครั้งเดียว หลายวันต่อมาจะมีการลดลงของระดับ C-reactive protein และ ESR

นอกจากนี้พบว่าระดับของอิมมูโนโกลบูลิน (Immunoglobulins) จะมีลดลงเช่นกัน โดยจะมีการลดลงเป็นลำดับจากมากไปหาน้อยดังนี้ คือ IgM, IgG และ IgA ตามลำดับ

พบว่าทั้ง MTX และ leflunomide สามารถยับยั้ง chemotaxis ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้เช่นกัน¹⁷

การกดภูมิคุ้มกัน (Immunosuppression) เมื่อใช้ MTX ในขนาดสูง จะทำให้เกิดขบวนการ apoptosis ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ ผ่านทาง Apo-1/ Fas ligand (CD95) สำหรับ activated T cell (CD95) จะถูกกระตุ้นให้เกิดขบวนการ apoptosis และ clonal deletion โดยไม่ผ่าน Fas ligand อย่างไรก็ตามพบว่าระดับภูมิคุ้มกันจะถูกกดอย่างรุนแรง เมื่อใช้ยา MTX ในขนาดปกติในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์^{6, 11, 12}

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

การดูดซึมยาในทางเดินอาหารสัมพันธ์กับขนาดยา (dose dependent) และมีความแปรปรวนสูง ข้อมูลการศึกษาเดิมพบว่า การดูดซึมของยาในขนาดรับประทานที่น้อยกว่า 30 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวกายตารางเมตร มีประมาณร้อยละ 90 และขนาดรับประทานที่มากกว่า 80 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวกายตารางเมตรจะมีการดูดซึมน้อยกว่าร้อยละ 10 - 20¹⁸ ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า oral bioavailability ของยาอาจต่ำกว่าร้อยละ 50 แม้จะรับประทานยาในขนาดต่ำ (น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวกายตารางเมตร) โดยทั่วไปพบว่า bioavailability ของยาจะลดลง เมื่อรับประทานยาในขนาดเพิ่มขึ้น แสดงถึงความสามารถในการดูดซึมยามีค่าคงที่¹⁹ พบว่าการแบ่งยารับประทาน เพื่อหวังผลให้

bioavailability ดีขึ้นได้ผลไม่แน่นอน นอกจากนี้พบว่าอาหารจะไม่รบกวนการดูดซึมยา²⁰ แต่การดูดซึมของยาอาจจะลดลง เมื่อมีพยาธิสภาพของทางเดินอาหาร เช่น ภาวะลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disorder) หรือ มีภาวะการดูดซึมสารอาหารบกพร่อง (malabsorption disorder)

ระดับของยาในเลือดสูงสุดที่ 0.67 - 4.0 ชั่วโมง ภายหลังจากรับประทานยา ในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวกายตารางเมตร ภายหลังจากฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อหรือใต้ผิวหนังจะมีระดับของยาในเลือดสูงสุดใน 30 - 60 นาที²¹

bioavailability ระหว่างยาเม็ด และยาสำหรับฉีดที่นำมารับประทาน (orally administered parenteral solution) มีค่าเท่ากัน²² ร้อยละ 50 ของยาจะจับกับโปรตีน ส่วนใหญ่เป็นอัลบูมิน ส่วนน้อยร้อยละ 10 จะอยู่ในรูปของ monohydroxylated form (7-OH-MTX)¹⁶

:: Preparations

methotrexate sodium

- ชนิดรับประทาน

ชนิดเม็ด	2.5 มิลลิกรัม
ชนิดเม็ดที่มี film coated	5.0 มิลลิกรัม

- ชนิดฉีด

ขนาด	25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร isotonic (with benzyl alcohol 0.9%)
------	---

methotrexate sodium ชนิดไม่มีสารกันเสีย (preservative-free)

- ชนิดฉีด (Parenteral)

ขนาด	1 กรัม และ 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร
------	-------------------------------------

:: คุณสมบัติของยา

MTX มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน, ผงมีสีเหลืองที่ไม่ละลายในน้ำ, ไม่ละลายในอัลกอฮอล์ และสารละลายเกลือคลอไรด์หรือใน อีเธอร์

แต่จะละลายในสารละลายที่เป็นกรดอ่อน ต่างอ่อน และสารละลายเกลือคาร์บอเนต

ชนิดฉีด มี pH อยู่ระหว่าง 7.5 - 9 ซึ่งที่มีจำหน่ายในท้องตลาดปัจจุบันจะมีทั้ง benzyl alcohol เป็น preservatives และชนิดที่ไม่มี preservatives

:: การเก็บรักษา

ต้องเก็บรักษาโดยหลีกเลี่ยงแสง และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 15 - 30 องศาเซลเซียส ในระบบปิด พบว่าความคงตัวของยาจะขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ การมี preservatives, ยาที่อยู่ในรูปของเกลือโซเดียม, ความเข้มข้นของยา, อุณหภูมิ, และความเป็นกรดต่างของสารละลาย¹⁹

:: เมตาบอลิซึมของยา (drug metabolism)

MTX ไม่สามารถเข้าสู่เซลล์โดยอิสระ ยาจะถูกนำเข้าสู่เซลล์โดยกระบวนการ active transport ซึ่งอาศัยผ่านทาง reduced folate carrier (RFC) ระดับของยาในเลือดที่เกินกว่า 0.1 ไมโครโมลต่อมิลลิลิตร จะชักนำให้ยาส่วนใหญ่ผ่านเข้าสู่เซลล์โดยอิสระ (diffusion)^{23,24} ภายในเซลล์ ทั้ง MTX และ

7-OH-MTX จะรวมกับกลูตาเมต (glutamate) ซึ่งอยู่อิสระในเซลล์ 1 - 6 โมเลกุล โดยอาศัยเอนไซม์ folylpolyglutamate synthetase (FPGS) กลายเป็น MTX-polyglutamate form (MTX-PG) เรียกกระบวนการนี้ว่าเป็น polyglutamination

เอนไซม์ γ - glutamyl hydrolase สามารถเปลี่ยน MTX-PG ให้กลับไปเป็นโมโนกลูตาเมต ซึ่งถูกนำออกจากเซลล์อย่างรวดเร็วโดย multidrug resistance protein (MRPs) โฟเลตซึ่งถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารเข้ามาในกระแสโลหิต สามารถผ่านเข้าเซลล์โดย RFC และแย่งที่กับ MTX ที่กำลังจะเปลี่ยนไปเป็นโพลีกลูตาเมต ดังนั้น ระดับความเข้มข้นที่สูงขึ้นภายในเซลล์ของโฟเลต สามารถลดกระบวนการ MTX-polyglutamination ได้²⁵

MTX-PG ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ไม่ดี จึงยังคงอยู่ภายในเซลล์แม้จะไม่ได้รับ MTX เพิ่มเติม นอกจากนี้ในรูปโพลีกลูตาเมตยังมีความแรงมากกว่าโมโนกลูตาเมต

พบว่าระดับของ MTX-PG สัมพันธ์เป็นอย่างดีกับประสิทธิภาพในการรักษา²⁶

:: การกระจายของยา (drug distribution)

ยากระจายเข้าสู่ร่างกายทั่วไป โดยมีระดับความเข้มข้นสูงสุดในไต, ถูงน้ำดี, ม้าม, ตับ, ผิวหนัง เมื่อบริหาร MTX 1 ครั้ง ยาจะหยุดยั้งการสังเคราะห์ DNA ในผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นเวลา 12 - 16 ชั่วโมง พบว่าระดับยาในน้ำไขข้อที่มีการอักเสบ จะเทียบเท่ากับระดับยาในเลือด ภายใน 4 ชั่วโมงหลังบริหารยา โดยข้อที่มีการอักเสบจะมีระดับยาสูงกว่าข้อปกติ การใช้ salicylates ร่วมด้วยไม่มีผลต่อการกระจายของยาเข้าสู่ข้อ แต่การใช้ prednisolone ก่อนการบริหาร MTX อาจลดปริมาณของยาที่เข้าสู่ข้อที่มีการอักเสบ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา MTX เป็นเวลานาน เช่นในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สัดส่วนของระดับยา MTX ในน้ำไขข้อ เปรียบเทียบกับระดับยาในเลือด อยู่ในช่วง 0.9 - 1.2 ยามีการกระจายเข้าสู่ third space fluids (ได้แก่สารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือในช่องท้อง) และถูกปล่อยออกมาอย่างช้าๆ ดังนั้นการมีสารน้ำในลักษณะดังกล่าว จะมีการเปลี่ยนแปลงการกระจายยา โดยจะยืดระยะเวลาครึ่งชีวิตของยาและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษจากยาเมื่อใช้ยาในขนาดสูง

MTX อาจยังคงอยู่ภายในไตหลายสัปดาห์ และในตับเป็นเวลาหลายเดือน การบริหารยาเป็นประจำทุกวันจะทำให้ระดับยาในเลือดและในเนื้อเยื่ออยู่ในระดับสูงเป็นเวลานาน

ภายหลังการบริหารยาโดยผ่านทางหลอดเลือดปริมาณการกระจายของยาในระยะเริ่มแรก ประมาณ 0.8 ลิตรต่อกิโลกรัม ที่ระยะสมดุล (steady state) ปริมาณการกระจายยาจะอยู่ในช่วง 0.4 - 0.8 ลิตรต่อกิโลกรัม MTX สามารถผ่านรกและขับออกทางน้ำนมได้

ที่ระดับความเข้มข้น 0.001 - 0.1 ไมโครโมลต่อมิลลิลิตร ปริมาณยาร้อยละ 50 จะจับกับโปรตีนในเลือด ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอัลบูมิน¹⁹

:: การกำจัดยา

เมื่อรับประทาน MTX ในขนาดรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือข้ออักเสบสะเก็ดเงิน ยาจะมี terminal half life ประมาณ 3 - 10 ชั่วโมง ถ้าวินิจฉัยขนาดยาที่สูงกว่านี้ กลับพบว่าค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา ยาวนานถึง 8 - 15 ชั่วโมง

การบริหารยาทางเส้นเลือดและกล้ามเนื้อมี triphasic plasma clearance ดังนี้

- 1) Initial distribution half life = 0.75 ชั่วโมง
- 2) Second - phase half life = 2 - 3.4 ชั่วโมงซึ่งเป็นช่วงที่มี renal clearance ส่วนหนึ่งกรองผ่านโกลเมอรูลัส แต่อีกส่วนหนึ่งถูกขับออกทาง renal tubule
- 3) Third - phase half life = 8 - 10.4 ชั่วโมง เป็นช่วงที่มี tissue redistribution กลับเข้าในพลาสมา ระยะนี้อาจยาวขึ้นถ้ามีภาวะไตวาย ระยะนี้จะเกี่ยวข้องกับภาวะพิษต่อทางเดินอาหารและไขกระดูก พบว่าร้อยละ 92 ของการบริหารยาทางเส้นเลือด ถูกขับออกภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นร่างกายสามารถขับยาออกในแต่ละวันประมาณร้อยละ 1 - 2 ของระดับยาที่ยังเหลืออยู่ MTX และ metabolites อาจค้างและตกตะกอนใน tubule ของไตได้

ยาจะถูกขับออกจากทางเดินอาหารปริมาณมาก เมื่อใช้ขนาดสูง และมี enterohepatic recirculation การขับถ่ายของ MTX อาจไม่สมบูรณ์ ถ้าผู้ป่วยมีการทำหน้าที่ของไตเสียไป หรือมี third space compartment เช่นการมีสารน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือในช่องท้อง

การขับยาออกทาง tubule ของไต อาจถูกรบกวนโดยสารที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน เช่น salicylate, sulfonamide, probenacid, phenylbutazone

ระดับของยาในเลือดที่อาจส่งผลให้เกิดภาวะพิษต่อไต คือ 2.2 มิลลิโมลต่อลิตร ที่ระดับ pH ของปัสสาวะประมาณ 6.9 ดังนั้นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับสารน้ำอย่างเพียงพอ และไม่ได้มีการทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง มีความเสี่ยงจะเกิดไตวายเฉียบพลัน จาก MTX ขนาดสูง²⁷

Pharmacogenetics

คือการศึกษาถึงผลของรหัสพันธุกรรมซึ่งควบคุมการทำงานของโปรตีนภายในร่างกายที่เปลี่ยนไปบางชนิดว่าจะมีผลต่อประสิทธิภาพ และอัตราการเกิดผลข้างเคียงของยาหรือไม่อย่างไร โดยพบว่า การเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรม (polymorphism) โดยธรรมชาติ ที่พบบ่อยที่สุดจะเป็น single nucleotide polymorphism (SNP) ของยีน โดยที่ single nucleotide base จะมีการเปลี่ยนแปลงได้ 3 แบบคือ

1. Alteration คือมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของ nucleotide แต่จำนวนยังคงเดิม
2. Deletion คือ จำนวน nucleotide ที่ประกอบเป็นยีนนั้นหายไป
3. Insertion คือ เพิ่มจำนวน nucleotide ที่ประกอบเป็นยีนนั้น

พบว่าโดยเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงทั้ง 3 แบบ เกิดขึ้นประมาณ 500 - 1,000 base ของยีนมนุษย์²⁸ และการเปลี่ยนแปลงถ้าเกิดบน coding region ของยีน จะทำให้การผลิตรกรดอะมิโน ซึ่งเอาไว้ใช้ในหน้าที่ต่างๆ เพื่อการดำรงอยู่ของเซลล์ในร่างกายผิดปกติไป ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ non-coding region จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ gene transcription หรือ RNA stability ความผิดปกติใน pharmacogenetics ของ MTX มีระดับ 6 ระดับคือ

- 1) Transporter pharmacogenetics
- 2) Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism
- 3) Defective polyglutaminations

- 4) Thymidylate synthase (TYMS)
- 5) Adenosine pathway
- 6) Polygenetic effect

1. *Transporter pharmacogenetics*

MTX ในภาวะปกติไม่สามารถนำเข้าสู่เซลล์ได้โดยอิสระ แต่จะผ่านเข้าสู่เซลล์ โดยอาศัยโปรตีนที่เรียกว่า reduced folate carrier (RFC) การเปลี่ยนรหัสพันธุกรรม (polymorphism) ของ nucleotide ภายในยีนที่ควบคุมการผลิต RFC โดยเปลี่ยนจาก histidine ไปเป็น Arginine ที่ codon 27 จะได้ RFC protein ชนิดใหม่เป็น RFC G80A ซึ่งมีการศึกษาของ Dervieux et al. ที่แสดงถึงผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มี RFC G80A ชนิด homozygous (RFC 80AA genotype) ว่าโปรตีนที่มีลักษณะเปลี่ยนไปดังกล่าวสามารถนำ MTX เข้าสู่เซลล์ได้มากกว่าปกติจนมีระดับของ MTX polyglutamate ซึ่งเป็นอนุพันธ์ที่ออกฤทธิ์ของ MTX เพิ่มขึ้นสูงกว่า genotypes อื่น ต่อมาได้มีการศึกษาชนิด cross-sectional study ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 108 คน พบว่า homozygous genotype ดังกล่าวสัมพันธ์กับการมีจำนวนข้อบวม (swollen joint count) และความรูสึกเจ็บปวดที่วัดโดย visual analog scale ต่ำกว่า genotype อื่นๆ^{29,30,31} แต่ในการศึกษา ของ Wessels และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) กลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง RFC genotype กับการเปลี่ยนแปลงของประสิทธิภาพหรือผลข้างเคียงของ MTX³²

2. *Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism;*

โดยที่ MTHFR เป็น enzyme ใน folate pathway และเป็นตัวเร่งให้เกิดการเปลี่ยนจาก 5,10 methylenetetrahydrofolate ไปเป็น 5-methyltetrahydrofolate ซึ่งเป็น co-substrate ของ homocysteine remethylation³³ การพร่องเอนไซม์ MTHFR อย่างรุนแรง ทำให้เกิด hyperhomocysteinaemia นำไปสู่ความเสียหายต่อระบบสมองและหลอดเลือดจากการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดสูงผิดปกติ (hypercoagulable state)³⁴ พบว่ามี mutations ภายใน MTHFR gene อย่างน้อย 15 ชนิด³⁵ ที่พบบ่อยที่สุดคือ C677T polymorphism (T allele) รายงานครั้งแรกโดย Frosst และคณะในปี 1995 ซึ่งพบการเปลี่ยนแปลงจาก alanine ไปเป็น valine ที่ตำแหน่ง codon 222 ทำให้เกิดความบกพร่องในการทำงานของเอนไซม์ พบว่าประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ของคนผิวขาวจะเป็น heterozygous genotype ของ variant gene ดังกล่าว³⁶ โดยเอนไซม์ของผู้ป่วยที่มี heterozygous gene จะมีการทำงาน (enzyme activity) เหลืออยู่ร้อยละ 60 ส่วน homozygous gene variant จะพบได้ประมาณร้อยละ 10 โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการทำงานของเอนไซม์ เหลืออยู่เพียงร้อยละ 30 เท่านั้น

MTHFR Polymorphism ที่พบได้บ่อยรองลงมาได้แก่ A1298C (C genotype) จะมีการเปลี่ยนแปลงจาก glutamic acid ไปเป็น alanine ที่ codon ลำดับ 429 พบว่าจะทำให้เกิดการ ทำงานของเอนไซม์บกพร่อง เช่นกัน ผู้ป่วยซึ่งมี heterozygous ของ SNP ทั้ง 2 ชนิด (heterozygous C677T เกิดร่วมกับ heterozygous A1298C) (พบได้ร้อยละ 15 ของชาวผิวขาว) จะมีระดับการทำงานของเอนไซม์ (enzyme activity) เทียบเท่ากับ homozygous C677T polymorphism แสดงถึง

การมี interaction ระหว่าง SNP ของยีนทั้งสอง การให้ยา MTX จะมีโอกาสเพิ่มความเป็นพิษต่อร่างกายมากขึ้น เป็นผลจากการเพิ่มระดับ homocysteine การศึกษาผลของ MTHFR polymorphism ที่มีอิทธิพลต่อการรักษาผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วย MTX มีดังนี้

1. Van Ede et al.³⁷ ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 236 ราย พบว่าร้อยละ 48 จะมี genotype ประกอบด้วยอย่างน้อย 1 heterozygous ของ T allele จะเพิ่มโอกาสในการหยุดยา MTX เนื่องจากผลข้างเคียงอย่างมีนัยสำคัญ (RR 2.01; 95 % CI 1.09 - 3.7) ส่วนใหญ่เป็นเพราะค่าการทำงานของตับผิดปกติ ทั้งนี้เปรียบเทียบกับ CC genotype แต่ไม่พบว่าประสิทธิภาพของยา MTX แตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่มี allele ต่างชนิดกัน
2. Urano และคณะ³⁸ ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ชาวญี่ปุ่น 106 ราย พบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียงของ MTX พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มี 677 T allele เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มี T allele (ร้อยละ 27 กับร้อยละ 8.6, RR 1.25) และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างประสิทธิภาพของยากับ allele ชนิดนี้ ในขณะที่ผู้ป่วยซึ่งมี C allele มีแนวโน้มว่าจะตอบสนองต่อยา MTX ขนาดต่ำได้ดีกว่ากลุ่มซึ่งไม่มี C allele อย่างมีนัยสำคัญ (RR 2.18; 95% CI 1.17 - 4.06, P<0.05) โดยประเมินจากค่าการเปลี่ยนแปลงของ CRP และ ESR แต่กลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อใช้การประเมินด้วยจำนวนข้อที่บวมหรือกดเจ็บ (swollen or tender joint count) ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มี C allele
3. Hider SL และคณะได้ศึกษาใน Cohort study ในกลุ่มผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ 309 คน พบความสัมพันธ์ระหว่าง 677 T Allele กับความผิดปกติของเอนไซม์ตับ ที่เกิดจาก MTX (RR 3.3; 95% CI 1.05 - 10.3, P=0.04) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง C allele กับการเพิ่มประสิทธิภาพ หรือ ผลข้างเคียงจากยา³⁹
4. Berkun และคณะ⁴⁰ ศึกษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 93 คน ที่รักษาด้วย MTX ไม่พบความเกี่ยวข้องระหว่าง T allele กับการเกิดผลข้างเคียงของยา MTX แต่พบว่ากลุ่ม 1298 AA (wild-type) genotype จะเกิดผลข้างเคียงจากยามากกว่าในกลุ่ม 1298 CC Genotype ถึง 5 เท่า (OR 5.24, 95%CI 1.38 - 20)
5. Huges และคณะ ไม่พบความเกี่ยวข้องระหว่าง C677T กับผลข้างเคียงจาก MTX แต่กลับพบว่า 1298 A allele มีความสัมพันธ์กับผลข้างเคียงที่เกิดจาก MTX (OR 15.86, 95%CI 1.5 - 167, P=0.02)⁴¹
6. Wessels และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ 205 คน พบความสัมพันธ์ระหว่าง MTHFR SNP กับประสิทธิภาพของ MTX โดยพบว่า 1298AA genotype สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ MTX มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ 1298C allele และ 1298C allele อาจเกิดผลข้างเคียงจาก MTX มากกว่า (OR 2.5, 95%CI 1.32 - 4.72)³²

ข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่สนับสนุนว่า C677T เป็นตัวชี้วัด (marker) ของการเกิดพิษจาก MTX โดยเฉพาะพิษต่อตับ ส่วนผลของ A1298C SNP ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอน

3. Defective polyglutaminations

เมื่อ MTX ถูกนำเข้าสู่เซลล์โดย reduced folate carrier (RFC) แล้ว จะรวมกับสาร monoglutamate อิสระภายในเซลล์โดยเอนไซม์ Folyl-polyglutamate synthetase (FPGS) ทำการเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปของอนุพันธ์ที่ออกฤทธิ์ (active metabolite) ซึ่งเรียกว่า MTX polyglutamate ขณะเดียวกันก็มีเอนไซม์ Gamma Glutamyl Hydrolase (GGH) ซึ่งสามารถยับยั้งปฏิกิริยา polyglutamination โดยเปลี่ยน MTX polyglutamate ให้กลับมาเป็น MTX monoglutamate และ monoglutamate อิสระได้อีกครั้งหนึ่ง ทั้งนี้ MTX ที่อยู่ในรูปของ monoglutamate จะมีประสิทธิภาพต่ำกว่าเมื่ออยู่ในรูปของ polyglutamate ความผิดปกติของ GGH gene polymorphism ได้ถูกรายงานโดย Dervieux และคณะ²⁹ ซึ่งพบ polymorphism ใน promoter region ของ GGH gene ในตำแหน่งที่ C401T ซึ่งพบว่าอาจจะมีอิทธิพลต่อระดับของ MTX polyglutamates โดยผู้ป่วยที่มี homozygous genotype (GGH 401 TT) จะมีระดับของ MTX polyglutamates ต่ำกว่า genotype อื่นอย่างมีนัยสำคัญ แต่สำหรับ GGH gene polymorphism ตัวที่ 2 คือ C452T กลับพบว่าสัมพันธ์กับการลดลงของ GGH activity แต่มีบางการศึกษาคัดค้านข้อมูลดังกล่าว⁴²

4. Thymidylate synthase (TYMS)

TYMS เป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้าง thymidylate ซึ่งเป็นสารที่มีความจำเป็นในกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ (cellular proliferation) ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของ TYMS เนื่องจากการเกิด tandem repeat ของ sequence ของยีนภายใน 5'- untranslated region (UTR) ของ TYMS ยีน จะเป็นการเพิ่มทั้งการแสดงออกของ mRNA และการทำหน้าที่ของเอนไซม์⁴³ Dervieux และคณะ³⁰ พบว่าผู้ป่วยที่มี TYMS gene ผิดปกติชนิด homozygous polymorphism จะมีการตอบสนองดีต่อ MTX มากกว่าผู้ป่วยที่มี TYMS gene ปกติ

5. Defective adenosine pathway

MTX ส่งผลอย่างมากต่อเมตาบอลิซึมของ adenosine Wessels และคณะ³² ได้ทำการศึกษา SNP ที่เกิดขึ้นภายในยีน 5 ชนิดที่ควบคุม เอนไซม์ภายใน adenosine pathway ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 186 คน พบความเกี่ยวข้องระหว่าง SNP ชนิดที่เพิ่มการตอบสนองทางคลินิกต่อ MTX ได้แก่ adenosine monophosphate deaminase (AMPD1 C34T), AICAR tranformylase (ATIC 347CC), inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA 94CC) และถ้าผู้ป่วยมีการแสดงออกของยีนทั้ง 3 ชนิดจะเพิ่มการตอบสนองที่ดีต่อ MTX นอกจากนี้ทั้ง Wessels และ Weisman และคณะ ยังพบความเกี่ยวข้องระหว่าง ATIC 347G กับผลข้างเคียงจากยา^{32,44}

ฤทธิ์ต้านการอักเสบของ adenosine สัมพันธ์กับ receptor หลายตัว การศึกษาของ Hider SL และคณะ พบว่า adenosine receptor 2A (ADORA 2A) มี SNP ที่สัมพันธ์กับผลข้างเคียงที่เกิดจาก MTX โดยพบว่ามีอุบัติการณ์ของการหยุดยา MTX เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าเนื่องจากผลข้างเคียง พบผลข้างเคียงส่วนใหญ่ เกิดในระบบทางเดินอาหาร³⁹

6. Polygenic analyses

การศึกษาในปัจจุบัน แสดงถึง polymorphisms หลายตัวร่วมกัน มีผลต่อประสิทธิภาพ และภาวะพิษจาก MTX

6.1 ประสิทธิภาพของ MTX (TYMS /ATIC /RFC polymorphism) การศึกษาจากผลของ SNP 3 ชนิดรวมกัน ได้แก่ C347G ใน ATIC, TYMS 28 bp tandem repeat และ G80A ใน RFC ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 108 คนที่ใช้ MTX โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี homozygous variant ของ SNP ชนิดใดชนิดหนึ่งใน 3 ชนิด จะมีโอกาสตอบสนองต่อ MTX มากกว่าคนที่ไม่มี homozygous variant ถึง 3.7 เท่า (OR 3.7; 95% CI 1.7 - 9.1; P=.01) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับที่ต่ำของ pharmacogenetic score (ตัวเลขที่แสดงถึงโอกาสที่จะเกิด variant SNP) เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของข้อที่ปวด (P=.002) และบวม (P=.003)^{30, 31}

6.2 ผลข้างเคียงของ MTX (MTHFR/ TYMS/ ATIC/ SHMT polymorphism) Weisman และคณะ⁴⁴ รายงานถึงดัชนีการเกิดพิษจาก MTX ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 214 คน พบว่าผลรวมของผู้ป่วยที่มี homozygous genotype อย่างน้อย 1 ชนิดจาก SNP ทั้ง 4 ชนิด คือ MTHFR C677T, ATIC C347G, TYMS 28 bp tandem repeat และ SHMT C1420T – SHMT เมื่อนำมาคำนวณ ดัชนีการเกิดพิษ (toxicogenetic index) พบว่าในทุกๆ หน่วยที่เพิ่มขึ้นของดัชนีการเกิดพิษ จะมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น 1.9 เท่า (OR 1.9; 95% CI 1.1 - 3.1; P= .004) แต่ Dervieux และคณะ⁴⁵ ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว

การใช้ยา Methotrexate ในกลุ่มผู้ป่วยโรครูมาติก

1. ข้ออักเสบรูมาตอยด์

หลังการรักษาด้วย MTX ผลการตรวจชิ้นเนื้อ พบว่าจะมีการลดลงของการอักเสบที่เยื่อข้อ⁴⁶ การแสดงออกของยีน collagenase จะลดลง (ยกเว้น stromelysin หรือ TIMP 1) ซึ่งต่อมาพบว่าเป็นผลจากการลดลงของไซโตไคน์ cytokines ได้แก่ IL-1 β และ TNF- α ภายในเยื่อข้อ⁴⁷

การบริหารยาในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ มี 2 วิธีคือ

- วิธีรับประทาน

1. ให้ในขนาดครั้งเดียว หรือ single dosage schedule โดยเริ่มต้นที่ขนาดรับประทาน 7.5 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 1 ครั้ง
2. ให้โดยการแบ่งขนาดยา หรือ divided dosage schedule คือ แบ่งให้รับประทานภายใน 1 วัน ทั้งสองวิธี สามารถค่อยๆ เพิ่มขนาดของยาขึ้นไป แต่ไม่ควรเกิน 20 - 25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

- วิธีฉีด

สามารถบริหารยา MTX โดยการฉีดเข้าทางเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (subcutaneous) หรือทางกล้ามเนื้อ (intramuscular) ในขนาดที่เทียบเท่ากับขนาดรับประทาน ในกรณีที่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนภายหลังการรับประทานยา ในผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (poor compliance), ผู้ป่วยที่มี

ความสามารถในการดูดซึมยาผิดปกติ, ผู้ป่วยที่รับประทานยาในขนาดรักษา (15 - 20 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) อย่างสม่ำเสมอแล้วยังไม่ได้ผล

พบว่าประสิทธิภาพของยา MTX ในระยะสั้นเหนือกว่ายาหลอก, hydroxychloroquine, สารเกลือทองชนิดรับประทาน แต่ประสิทธิภาพเทียบเท่าสารเกลือทองที่บริหารทางกล้ามเนื้อ, azathiopine, sulfasalazine และให้ผลดีเทียบเท่า etanercept⁴⁸

ประสิทธิภาพของยา MTX ในระยะยาวเหนือกว่ายาหลอก, hydroxychloroquine, สารเกลือทอง, azathiopine, sulfasalazine และมีประสิทธิภาพเทียบเท่า leflunomide^{49,50,51} จัดเป็นมาตรฐานการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะยาว พบว่าเพิ่มอัตราการรอดชีวิต โดยสามารถลดผลแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด⁵² นอกจากนี้พบว่ามียอัตรส่วนของประสิทธิภาพของยา เมื่อเทียบกับผลแทรกซ้อนจัดว่าดีที่สุดในกลุ่มยาที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินของโรค (DMARDS)⁵³

อย่างไรก็ดี การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยระบบยาเดี่ยว (monotherapy) ยากที่จะควบคุมให้โรคสงบได้^{7,52-55} พบว่า MTX ไม่สามารถหยุดการกัดกร่อนกระดูก (erosion) ที่เกิดจากการอักเสบได้ เพียงแต่ชะลอการเปลี่ยนแปลงของภาพทางรังสีได้มากกว่าสารเกลือทอง, ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs), azathioprine⁵⁶⁻⁶⁴

ในภาวะที่มีการทำลายข้อ ร่วมกับการอักเสบอย่างรุนแรง อาจใช้ยาในขนาดเริ่มต้นมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ โดยหวังผลให้มีการตอบสนองทางคลินิกอย่างรวดเร็ว⁶⁵

พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ สามารถใช้ยา MTX ได้ต่อเนื่องมากกว่า 5 ปี ซึ่งพบว่ายาวกว่ายาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดอื่นๆ⁶⁶

การศึกษาล่าสุดชนิดแบบสุ่มปลายปิดมีตัวควบคุม⁶⁷ (โดยวิธี Randomized double-blind Controlled trial) ทำการเปรียบเทียบ การใช้ยา MTX 15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ โดยการรับประทานกับการบริหารโดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ในระยะเริ่มแรก (อาการเป็นมาโดยเฉลี่ยน้อยกว่า 6 เดือน) พบว่ากลุ่มผู้ป่วย ที่บริหารยาทางผิวหนัง มีร้อยละของจำนวนผู้ป่วยซึ่งได้ ACR20 และ ACR70 สูงกว่า กลุ่มที่ได้ยารับประทานอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการของโรคนานกว่า 12 เดือน จะได้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาตาม ARC20 ถึงร้อยละ 89 เปรียบเทียบกับร้อยละ 63 ของยารับประทาน โดยมีอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนต่อยาไม่แตกต่างกัน และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยารับประทาน ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษา ถ้าปรับเปลี่ยนวิธีการบริหารยาเป็นวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จะเพิ่มอัตราการตอบสนองต่อการรักษาตาม ACR20 เพิ่มขึ้นอีกถึงร้อยละ 30

2. Felty's syndrome และ Large granulocytic lymphocyte syndrome

Felty's syndrome เป็นความผิดปกติทางระบบโลหิตวิทยาของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ประกอบด้วย ภาวะม้ามโตร่วมกับการทำงานเพิ่มขึ้นผิดปกติ และมีเม็ดเลือดขาวชนิดมีแกรนูโลต่ำ (granulocytopenia) ส่วน Large granulocytic lymphocyte syndrome เป็นความผิดปกติที่เกิดจากการมี large granular lymphocyte ปริมาณมากกระจายอยู่ทั่วไปในกระแสเลือด ไชกระดูก ตับและม้ามส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการซีด ตับและม้ามโต รวมถึงมีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดมีแกรนูโลต่ำร่วมด้วย

โดยทั่วไปภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดมีแกรนูโลต่ำ (granulocytopenia) ให้การรักษาด้วย DMARDS ในอดีตการใช้สารเกลือทอง จะมีการตอบสนองดีขึ้นร้อยละ 60 หรือมีการตอบสนองบางส่วนประมาณร้อยละ 20 ปัจจุบันมีการใช้ MTX รักษาภาวะนี้มากที่สุด^{68,69} แม้ว่ายังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มปลายปิดมีตัวควบคุม (controlled trial) ยืนยันประสิทธิภาพของยา MTX รองรับก็ตาม พบว่าภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำจะดีขึ้นภายใน 2 เดือน และไม่พบมีการกลับมาเป็นซ้ำ หรือการติดเชื้อแทรกซ้อน⁵¹ ในขณะที่การใช้ สเตียรอยด์ขนาดต่ำไม่ทำให้ภาวะนี้ดีขึ้น และมีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อมากขึ้น สำหรับยาปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอื่นๆ (DMARDS) ได้แก่ยา leflunomide และ cyclosporin A มีข้อมูลจากการศึกษาน้อย

การรักษาภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่จำเพาะ ประกอบด้วยการให้ granulocyte colony-stimulating factors(G-CSF) จะกระทำต่อเมื่อระดับของเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 1000/mm³ ซึ่งจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง หรือในกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวสูงกว่านี้แต่มีการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย⁷⁰⁻⁷³ ผลข้างเคียงของ G-CSF ดังกล่าว ประกอบด้วยข้ออักเสบกำเริบขึ้นมาใหม่, เกิดภาวะหลอดเลือดอักเสบชนิด leukocytoclastic vasculitis, ภาวะซีด, ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ, ภาวะปวดกระดูก พบว่า G-CSF สามารถลดผลข้างเคียงโดยใช้การยาในขนาดต่ำ (G-CSF ขนาด 3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) และ สเตียรอยด์ขนาดต่ำในระยะสั้นๆ (prednisolone ขนาด 20 - 30 มิลลิกรัมต่อวัน)

3. Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA)

MTX จัดเป็นยารักษามาตรฐานใน JRA ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ จากการศึกษาของ Glanini EH และคณะ⁷⁴ พบว่าระดับยาที่ใช้แม้ปริมาณไม่มาก แต่มีประสิทธิภาพดี ร่วมกับมีโอกาสเกิดเนื้องอกและภาวะเป็นหมันน้อย⁷⁵ อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ MTX ในเด็กที่มีความเสี่ยงสูง เช่น เด็กที่มีภาวะทุพโภชนาการ, เป็นโรคไวรัสตับอักเสบ, โรคเบาหวาน, โรคอ้วน, ต่อมไทรอยด์หรือต่อมพิทูริ ขนาดยาในเด็กมักเริ่มต้นที่ 10 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวกายตารางเมตรต่อสัปดาห์ (0.35 - 0.45 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อสัปดาห์) เมื่อขนาดยา MTX ที่ใช้มากกว่า 0.65 - 1.0 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อสัปดาห์ ควรใช้วิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เพื่อเพิ่ม bioavailability⁷⁶ สามารถนำยาฉีดมารับประทานได้ (injectable preparations ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) ในกรณีเด็กไม่รับประทานยาเม็ด หลังจากที่มีความคุมอาการได้ควรให้ยาต่อเนื่องไปอีกประมาณ 1 ปี เนื่องจากการถอนยาเร็วเกินไปมักจะทำให้อาการทางข้อกำเริบและการให้ยาซ้ำอาจได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจเหมือนครั้งแรก⁷⁷

4. SLE

4.1 musculoskeletal involvement (arthritis, arthralgia, myalgia)

ได้มีการนำ MTX มาใช้รักษากลุ่มอาการปวดข้อ ข้ออักเสบ และกล้ามเนื้ออักเสบ ในโรค SLE โดยทั่วไปจะเริ่มให้การรักษาด้วยยาแก้ปวด (analgesic), ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ถ้ายังไม่สามารถควบคุมอาการได้จะให้ MTX ขนาด 10 - 20 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ พบว่า MTX มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะข้ออักเสบจาก SLE⁷⁸ โดยสามารถบริหารยาได้ทั้งในรูปแบบการรับประทานและโดยการฉีด

4.2 cutaneous lupus

มีการนำ MTX มาใช้รักษาผื่นผิวหนังอักเสบใน SLE (cutaneous lupus) ในรายที่ดื้อต่อยา สเตียรอยด์^{79,80} มักเริ่มให้ MTX ด้วยขนาด 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ซึ่งเพิ่มขนาดได้ ทุกๆ 2 - 3 สัปดาห์ เมื่ออาการดีขึ้นสามารถลดขนาดยาลงอย่างช้าๆ การศึกษาโดย Carneiro JR และคณะ⁸¹ เป็นการศึกษาระบบสุ่มปลายปิดมีตัวควบคุม (prospective randomized placebo-controlled trial) ทำในผู้ป่วย SLE 41 ราย แบ่งเป็น ข้ออักเสบ 34 คน, cutaneous lupus 28 คน, lupus nephritis 5 คน ใช้ MTX ขนาดประมาณ 15 - 20 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ติดตามการศึกษาเป็นเวลา 6 เดือน พบว่า ข้ออักเสบมีอาการดีขึ้น 16 ราย ใน 17 ราย เปรียบเทียบกับ 1 ใน 7 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < .001$) และ กลุ่มอาการผื่นผิวหนังอักเสบ (cutaneous lupus) อาการดีขึ้น 9 ใน 12 ราย เทียบกับ 0 ใน 16 รายของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < .001$) ในช่วง 3 - 6 เดือน พบว่า SLEDAI score ในกลุ่มที่ได้รับ MTX จะต่ำกว่าของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และสามารถลดขนาดของยาสเตียรอยด์ลงได้ประมาณ ร้อยละ 50 ในผู้ป่วย 13 ใน 20 ราย เปรียบเทียบกับ 1 ใน 20 รายของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ($p < .001$) ปัจจุบัน MTX ยังคงมีที่ใช้ในภาวะที่อาการแสดงของโรคไม่รุนแรงโดยเฉพาะอาการทางข้อและผิวหนัง ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, ยาต้านมาลาเรีย และ ยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำ

4.3 NPSLE

สำหรับผู้ป่วย SLE ที่มีอาการทางระบบประสาท (neuropsychiatric lupus erythematosus; NPSLE) มีรายงานการใช้ MTX รักษาผู้ป่วย NPSLE 3 ราย (acute transverse myelitis 1 ราย, hemiparesis 1 ราย และ diffuse cerebral dysfunction 1 ราย) โดยใช้ MTX ขนาด 20 มิลลิกรัม โดยวิธีฉีดเข้าไขสันหลัง ร่วมกับ dexamethasone ขนาด 20 มิลลิกรัมโดยวิธีฉีดเข้าไขสันหลังเช่นกัน ทั้ง 3 รายมีอาการทางระบบประสาทดีขึ้น⁸² การศึกษาของ Dong Y และคณะ⁸³ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย NPSLE 24 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีอาการทางจิต 5 ราย, organic brain syndrome หรือ หมดสติ 6 ราย, ชัก 5 ราย, เยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดปราศจากเชื้อ (aseptic meningitis) 3 ราย, หลอดเลือดสมองอุดตัน (cerebral infarction) 2 ราย และ transverse myelitis 3 ราย ทั้งหมดต้องได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone ภายหลังการฉีด MTX ขนาด 10 - 20 มิลลิกรัม และ dexamethasone 10 - 20 มิลลิกรัมเข้าไขสันหลัง ผู้ป่วย 22 ใน 24 รายอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดย 17 รายใน 22 รายอาการดีขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง อีก 5 รายต้องเข้ารักษาอาการจึงดีขึ้น โปรตีนและเม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ พบผลข้างเคียงเกิดขึ้นชั่วคราว ได้แก่ อาการปวดศีรษะ 2 ราย, ไม่สามารถกลั้นปัสสาวะได้ (incontinence) 1 ราย, และมีอาการชา (paresthesia) ที่ขา 1 ราย

4.4 Lupus nephritis

การศึกษาในระยะแรก ไม่พบประโยชน์ในการใช้ MTX รักษาผู้ป่วย lupus nephritis⁸⁴ การศึกษาต่อมาโดย Galarza et al.⁸⁵ ใช้ MTX รักษาผู้ป่วย SLE 10 รายที่มี active nephritis ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยา prednisolone และ cyclophosphamide ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดมาก่อน ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และลดขนาดของ prednisolone ลงได้ การศึกษา Abud-Mendoza et al.⁸⁶ ในผู้ป่วย SLE 45 ราย ซึ่ง 20 คนมีอาการทางไต พบว่าค่าเฉลี่ยของ SLE Disease Activity Index (SLEDAI) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญจาก 18.0 ไปเป็น 4.0 ภายหลังการรักษา

ด้วยยา MTX ขนาด 5 - 25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ จากการติดตามการรักษาานานกว่า 2 ปี พบว่ามีการลดลงของโปรตีนในปัสสาวะจาก 2.31 ไปเป็น 0.19 กรัมต่อลิตร ($p < .01$) ค่าการทำงานของไต (creatinine clearance) ดีขึ้น และปริมาณการใช้ prednisolone ลดลงจาก 35.5 ไปเป็น 6.8 มิลลิกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ศึกษาประสิทธิภาพของ MTX ในการรักษา lupus nephritis ยังมีไม่มากนักซึ่งส่วนใหญ่เป็น uncontrolled trials และมีความหลากหลายในแง่พยาธิสภาพของไต ทำให้มีการตอบสนองต่อยาที่แตกต่างกันออกไป ดังนั้นจึงจำเป็นต้องรอข้อมูลสนับสนุนที่ได้จากการศึกษาแบบสุ่มปลายเปิดมีตัวควบคุม (controlled trials) ก่อนพิจารณาใช้ยา MTX ในผู้ป่วย SLE ที่มีอาการทางไต

5. Psoriatic arthritis

ผู้ป่วยข้ออักเสบสะเก็ดเงิน นิยมให้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดทาที่มีความแรงปานกลางเพื่อควบคุมอาการทางผิวหนัง การใช้ยาเพื่อควบคุมอาการทางข้อในระยะแรกอาจให้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์^{87,88,89} กรณีที่ยังไม่สามารถควบคุมโรค โดยเฉพาะในรายที่ยังคงมีข้ออักเสบจะพิจารณาให้ยา DMARDs ได้แก่ MTX, สารเกลือทอง, ยาต้านมาลาเรีย, D-penicillamine, azathioprine แต่ในรายที่มีอาการทางผิวหนังและข้ออักเสบอย่างรุนแรง พบว่า MTX จะมีประสิทธิภาพดีกว่า สารเกลือทองที่ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อถึง 9 เท่า (95% CI 1.8; 44.0)⁹⁰

6. Ankylosing spondylitis (AS)

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนการใช้ MTX ในการรักษาโรคข้อสันหลังอักเสบติดยึด (AS) เพื่อหยุดยั้งการดำเนินโรคที่กระดูกสันหลัง มีข้อมูลการใช้ MTX ร่วมกับ anti-TNF (infliximab, etanercept) ในการลดอาการอาการปวดของกระดูกสันหลัง และเพิ่มประสิทธิภาพในการทำงานของผู้ป่วย ภายหลังจากให้ยานานกว่า 6 เดือน⁹¹

7. Vasculitic disorders

Cutaneous vasculitis of rheumatoid arthritis การศึกษาของ Espinoza LR และคณะ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบเปิด (open Study) พบว่า MTX มีประสิทธิภาพ ในการใช้รักษาหลอดเลือดอักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁹²

Giant cell arteritis พบว่า prednisolone ในขนาด 40 - 60 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งรับประทาน ในช่วง 1 - 2 สัปดาห์แรก⁹³ ยังคงเป็นยาหลักสำหรับใช้รักษา Giant cell arteritis ในกรณีที่มีความผิดปกติของการมองเห็นร่วมด้วย อาจพิจารณาให้ pulse methylprednisolone ขนาด 1000 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วันแทนการรับประทาน⁹⁴ สำหรับบทบาทของ MTX ในการรักษา Giant cell arteritis ยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่^{95,96} โดยมากมักจะใช้ MTX เป็นยาเสริม ซึ่งใช้กรณีที่ผู้ป่วยมีการกำเริบหลายครั้ง แม้จะลดขนาดของ prednisolone ลงอย่างช้าๆ แล้วก็ตาม

Polymyalgia rheumatica การรักษาหลักยังคงเป็นการใช้ยาสเตียรอยด์ สำหรับการให้ MTX เสริมไม่พบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาสเตียรอยด์อย่างเดียว

Wegener's granulomatosis การศึกษาของ Sneller MC และคณะซึ่งเป็นการศึกษาแบบเปิด (open-label study) ได้ทำการศึกษาการใช้ MTX ขนาดต่ำ ร่วมกับยาสเตียรอยด์ ในผู้ป่วย Wegener's granulomatosis 42 รายซึ่งวินิจฉัยจากผลชิ้นเนื้อ และมีความรุนแรงของโรคที่ไม่ทำให้ถึง

แก่ชีวิต (ได้แก่ระดับ serum creatinine > 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือเลือดออกในปอดอย่างเฉียบพลัน) ในจำนวนนี้ ร้อยละ 50 มี active glomerulonephritis และผู้ป่วยร้อยละ 62 เคยได้รับยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันมาก่อนแต่ยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ หรือเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาดังกล่าว พบว่าการใช้ยา MTX ขนาด 0.15 - 0.3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อสัปดาห์ร่วมกับยา สเตียรอยด์ ทำให้โรคสงบได้ถึงร้อยละ 71 หลังใช้ยาเป็นเวลาเฉลี่ย 4.2 เดือน แต่มีอัตรากำเริบของโรคใหม่ร้อยละ 36 หลังการใช้ยาโดยเฉลี่ย 29 เดือน พบผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ เกิดการติดเชื้อต่อ pneumocystis carinii ในผู้ป่วย 4 รายซึ่งในจำนวนนี้เสียชีวิต 2 ราย⁹⁷ แต่โอกาสและความเร็วของการเข้าสู่ระยะสงบ หรือระยะเวลาในช่วงโรคสงบ ไม่สัมพันธ์กับการมีหรือไม่มีไตอักเสบ

De Groot และคณะ⁹⁸ ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ cyclophosphamide กับ MTX เป็นยาตั้งต้นเพื่อทำให้โรคสงบ ในผู้ป่วย Wegener's granulomatosis 100 รายที่อาการไม่รุนแรง โดยใช้ MTX ขนาด 15 - 25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ นาน 12 เดือนแล้วหยุดยา พบว่า อัตราการเข้าสู่ระยะสงบที่ 6 เดือนไม่ต่างกัน เมื่อติดตามดูที่ 18 เดือน (6 เดือนหลังจากหยุดยา) อัตราการกลับเป็นซ้ำจะสูงทั้ง 2 กลุ่ม (ร้อยละ 46.5 ในกลุ่มที่ได้ cyclophosphamide และร้อยละ 69.5 ในกลุ่มที่ได้ MTX) การศึกษานี้สรุปได้ว่า ใน Wegener's granulomatosis หรือ microscopic polyangiitis ที่มีอาการไม่รุนแรงอาจใช้ MTX แทน cyclophosphamide เป็นยาตั้งต้น เพื่อให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ และควรให้ยาต่อเนื่องเกิน 12 เดือน เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำในโรค Wegener's granulomatosis หรือ microscopic polyangiitis ส่วนในรายที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ มีค่า creatinine มากกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมีภาวะเลือดออกในปอดอย่างเฉียบพลัน ควรได้รับ cyclophosphamide ร่วมกับ glucocorticoid และป้องกันการกลับเป็นซ้ำด้วย MTX หรือ azathioprine

Adverse reaction

:: ผลต่อระบบเลือด

พบภาวะซีด, ภาวะเกร็ดเลือดต่ำได้ร้อยละ 5, พบภาวะกดการทำงานของไขกระดูกอย่างรุนแรง (pancytopenia) ร้อยละ 1.4 และมีอัตราการเสียชีวิตจากภาวะการกดไขกระดูกอย่างรุนแรง มีประมาณร้อยละ 17 สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด pancytopenia ได้แก่ มีภาวะไตเสื่อม, ผู้ป่วยที่ทำการล้างไต, ผู้ป่วยที่มีระดับไซขาวในเลือดต่ำ, ได้รับยาเกินขนาด, มีภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน และได้รับยาที่อาจมีการกดไขกระดูกร่วมด้วย เช่น Trimetoprim/Sulfamethoxazole⁹⁹

พบว่ากรดโฟลิก หรือ กรดโพลีนิค สามารถลดผลข้างเคียงของ MTX ต่อระบบเลือดได้

:: ผลต่อทางเดินอาหารและลำไส้

ผลข้างเคียงในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้อง คลื่นไส้ เมื่ออาหาร เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยโดยพบถึงร้อยละ 20 - 70 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาภายในปีแรก โดยสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ 100 อาการข้างเคียงอื่นๆที่พบได้แก่ มีภาวะลิ้นอักเสบ, เหงือกอักเสบ, คออักเสบ ดังนั้นจึงแนะนำให้หยุด MTX เมื่อมีแผลในเยื่อช่องปากหรือท้องเสีย เพื่อป้องกันการเกิดแผลมากขึ้น หรือจะทำให้ลำไส้ทะลุหรือเลือดออกในทางเดินอาหารได้

พบว่ากรดโฟลิก ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถป้องกันการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวได้

:: ผลต่อตับ

พบการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ transaminase อย่างเฉียบพลัน โดยไม่แสดงอาการภายในระยะ 1 - 3 วันแรก ผลจะคงอยู่ชั่วคราวและไม่เป็นตัวทำนายการเกิดภาวะพิษต่อตับในระยะต่อมาหรือระยะยาว พบว่าภายหลังการใช้ MTX เป็นระยะเวลา 12 - 18 สัปดาห์ อาจมีความผิดปกติของตับได้ร้อยละ 15 ในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน หรือ psoriasis พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับแข็งได้ดังนี้ คือ ภาวะอ้วน, เบาหวาน, การใช้ MTX ขนาดต่ำเป็นประจำทุกวัน, ขนาดยาโดยรวมมากกว่า 1.5 กรัม, ตุ่มสุราเรื้อรัง นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบสะเก็ดเงินบางรายที่เกิดภาวะตับแข็งจากการใช้ MTX อาจจะไม่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับนำมาก่อนได้ ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ความผิดปกติของเอนไซม์ตับอาจมีสาเหตุมาจากตัวโรคเองหรือเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ MTX¹⁰¹ การเปลี่ยนแปลงของชั้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่มีลักษณะการเพิ่มขึ้นของเซลล์หรือส่วนประกอบของไขมัน-การอักเสบของบริเวณ portal รวมถึงการเกิด cell necrosis แม้จะพบในผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบจาก MTX แต่ก็อาจพบได้ในตับของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ยังไม่เคยได้รับ MTX มาก่อนเช่นกัน ส่วนการเกิดพังผืดที่ตับ (liver fibrosis) จะพบเฉพาะในผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงจาก MTX เท่านั้น¹⁰²

:: ผลต่อระบบทางเดินหายใจ

พบ acute interstitial pneumonitis มากที่สุด โดยพบได้ร้อยละ 5 นอกจากนี้อาจพบ interstitial fibrosis, noncardiogenic pulmonary edema, pleuritis/pleural effusion, pulmonary nodules¹⁰³ พบว่า pulmonary fibrosis และ acute หรือ chronic interstitial pneumonitis จะเกิดขึ้นในช่วงเวลาใดของการรักษาก็ได้ ดังนั้นการตรวจภาพรังสีปอดเป็นประจำเพื่อการสืบค้นภาวะดังกล่าวจึงไม่จำเป็นและไม่สามารถบอกล่วงหน้าได้ ผู้ป่วยที่มีภาวะ acute interstitial pneumonitis จะมีอาการดังนี้ คือ ไข้ (พบมากที่สุด) ไอแห้ง หอบเหนื่อยมากขึ้น เหนื่อยขณะออกกำลังกาย ภาพรังสีปอดมีลักษณะของ alveolar และ interstitial infiltration pattern พบภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด (hypoxemia) การส่องกล้องตรวจทางหลอดลมและการตรวจสารน้ำล้างปอด (broncho alveolar lavage) ไม่ช่วยในการวินิจฉัย แต่มีประโยชน์ในการสืบค้นการติดเชื้อ เมื่อสงสัยภาวะ acute interstitial pneumonitis ต้องหยุดยาและในรายที่มีอาการรุนแรงอาจต้องให้ยาสเตียรอยด์ และถ้าพิสูจน์ได้ว่าสาเหตุน่าจะเกิดจาก acute interstitial pneumonitis จำเป็นต้องเลิกใช้ MTX ตลอดไป¹⁰⁴ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงของทางเดินระบบหายใจได้แก่ อายุมาก เบาหวาน ผู้ป่วยที่เดิมมีภาวะแทรกซ้อนในปอดซึ่งเกิดจากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อยู่เดิม

:: การติดเชื้อ

มีรายงานการเกิดทั้งการติดเชื้อทั่วไปและการติดเชื้อฉวยโอกาส ที่พบบ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อ herpe zoster หรืองูสวัด พบการติดเชื้อ PCP ได้ไม่บ่อย¹⁰⁵ ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคจากผลข้างเคียงของ MTX ต่อระบบทางเดินหายใจ

:: Nodulosis

พบได้ร้อยละ 8 - 11 ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ใช้ MTX¹⁰⁶ โดยสัมพันธ์กับรหัสพันธุกรรม HLA - DRB1*0401 และสัมพันธ์กับการมีผลลบของ rheumatoid factor¹⁰⁴ นอกจากนี้ยัง

พบภาวะดังกล่าวได้ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในเด็ก และโรคข้ออักเสบสะเกิดเงินที่ใช้ MTX ลักษณะทางคลินิกจะตรวจพบ nodule บ่อยที่สุดบริเวณนิ้ว แต่อาจพบได้ในอวัยวะอื่น เช่น ปอดและหัวใจ พยาธิสภาพเป็น multinucleated giant cells เต็ม เชื่อว่า MTX ทำให้เกิดภาวะ nodulosis ผ่านทางการกระตุ้นตัวรับของ adenosine (adenosine A₁ receptor)¹⁰⁷ โดยพบว่าทั้ง MTX และ adenosine A₁ agonist สามารถกระตุ้นให้เกิดการรวมตัวของ multinucleated giant cells ภายใน nodule ซึ่งกระบวนการดังกล่าวถูกยับยั้งได้ด้วยสารต้าน adenosine (adenosine A₁ antagonist) โดยทั่วไปไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง เคยมีรายงานว่าก่อนยุบลง เมื่อลดขนาดยา MTX หรือมีการใช้ hydroxychloroquine, colchicine, D-penicillamine

:: ความสัมพันธ์ต่อการเกิดเนื้องอก

พบว่าการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) สัมพันธ์กับการใช้ MTX โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ การมีข้ออักเสบที่รุนแรง, มีประวัติการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในครอบครัว, การติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) ชนิดไม่แสดงอาการ, มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันจำนวนมาก¹⁰⁸ จากการตรวจด้วยวิธี hybridization พบว่ามีการติดเชื้อ EBV ได้ร้อยละ 26 ของต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์หรือโรค Sjogren syndrome ที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง แต่ตรวจไม่พบหลักฐานการติดเชื้อ EBV ในต่อมน้ำเหลืองผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ไม่ได้เป็นมะเร็งดังกล่าว¹⁰⁹ นอกจากนี้มีรายงานของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหายได้เอง ภายหลังจากหยุดยา MTX ในผู้ป่วย 8 ราย¹⁰⁸

:: ผลต่อระบบสืบพันธุ์

พบว่า MTX ไม่มีผลต่ออัตราการเจริญพันธุ์ของผู้หญิง พบว่าในเพศชายอาจจะทำให้จำนวนอสุจิลดลง (oligostemia) ความรู้สึกทางเพศลดลง (impotence) ผลข้างเคียงนี้จะพบใน MTX ขนาดต่ำ ซึ่งใช้ในผู้ป่วยโรคผิวหนังสะเกิดเงิน (psoriasis) ซึ่งสามารถกลับเป็นปกติได้หลังจากหยุดยา¹¹⁰

:: การเกิดพิษต่อทารกในครรภ์

จากข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า MTX ทำให้ตัวอ่อนในครรภ์เสียชีวิตได้ โดยเฉพาะเมื่อให้ยาในขนาดสูง¹¹¹ และยังทำให้การเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ช้ากว่าปกติ การให้ยา MTX ในช่วงหลังของการตั้งครรภ์ทำให้เกิดภาวะผิดปกติของกระดูกและ ปากแหว่งเพดานโหว่ได้

ข้อมูลการใช้ยาในมนุษย์พบว่า MTX ทำให้เกิดภาวะแท้งบุตรได้และเคยมีการนำ MTX มาใช้ในการยุติการตั้งครรภ์ พบทารกมีความผิดปกติของรูปหน้า กะโหลกศีรษะ แขนขา ระบบประสาท เช่น ไม่มีสมอง (anencephaly), สมองบวมน้ำ (hydrocephalus), meningocele สำหรับรูปหน้า และกะโหลกศีรษะมีการผิดปกติแบบ clover-leaf skull คือมีศีรษะขนาดใหญ่ ใบหูต่ำ ตาโปน ร่องสันจมูกกว้าง โดยพบมากขึ้นถ้าขนาดของยาสูงกว่า 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์¹¹² อาจพบมีการกดการทำงานของไขกระดูก ความผิดปกติของปอด และความผิดปกติของโครโมโซมได้ ในรายงานที่ไม่พบความผิดปกติของทารก มักเป็นในรายที่ได้รับยา MTX ในขนาดต่ำและได้รับการดโพลีกรวมด้วย¹¹³ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับยา MTX อยู่ ควรได้รับคำแนะนำให้คุมกำเนิดและถ้าต้องการที่จะตั้งครรภ์ต้องหยุดยาก่อนอย่างน้อย 3 - 4 เดือน¹¹³ และระหว่างนี้ควรให้กรดโฟลิกเสริม เพื่อป้องกันการขาดโฟเลต อันจะนำไปสู่การเกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ เช่น neural tube defect สำหรับการให้ยาในผู้ป่วยที่ให้นมบุตร พบว่า MTX ถูกขับออกทางน้ำนมในปริมาณน้อย แต่ยาอาจจะสะสมได้ใน

ทารกที่ได้ดื่มมารดาเป็นเวลานาน ดังนั้นสมาคมกุมารแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกาจึงแนะนำให้งดการให้นมบุตรในผู้ที่ได้รับยา¹¹⁴ เนื่องจากยา MTX ที่ออกมาทางน้ำนมอาจก่อให้เกิดการกดภูมิคุ้มกัน มีเม็ดเลือดขาวต่ำ มีผลต่อการเจริญเติบโต รวมถึงอาจจะเป็นสารก่อมะเร็งได้ในอนาคต¹¹⁴ ยา¹¹⁴ นี้ถูกจัดอยู่ใน pregnancy category X

แนวทางการเฝ้าระวังภาวะตับทำงานผิดปกติในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา MTX ซึ่งกำหนดโดย American College of Rheumatology (ACR) ได้ตีพิมพ์ลงในวารสาร Arthritis Rheumatism ปี 1994¹¹⁵ ดังนี้

:: แนวทางการดูแลเพื่อลดผลข้างเคียงต่อดับจากการใช้ MTX

A. เมื่อเริ่มรักษา

1. ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการตรวจต่อไปนี้
 - ตรวจค่าการทำงานของตับ (aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase, albumin, bilirubin, hepatitis B and C serologic studies)
 - การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่น complete blood count และ serum creatinine
2. การตรวจชิ้นเนื้อตับ กระทำในกรณีดังต่อไปนี้
 - มีประวัติการดื่มสุรাজัดก่อนหน้าการรักษา
 - มีความผิดปกติของค่าการทำงานของตับ (AST) ซึ่งคงอยู่นานก่อนการรักษา
 - มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ C ชนิดเรื้อรัง

B. ตรวจ AST, ALT, albumin ซ้ำ ทุก 4 - 8 สัปดาห์

C. ตรวจชิ้นเนื้อตับเมื่อ

1. เมื่อค่าของ AST เกินพิกัดสูงสุดของค่าปกติ 5 ใน 9 ครั้ง ภายใน 12 เดือน (6 ใน 12 ครั้ง ถ้าทำการตรวจค่าการทำงานของตับทุกเดือน)
2. มีการลดลงของ albumin ในเลือดต่ำกว่าปกติ (ในกรณีที่ควบคุมข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ดี)

D. พิจารณาตามผลของชิ้นเนื้อ

1. Roenigk grade I, II หรือ III A, สามารถให้ MTX และปฏิบัติตามข้อ B, C₁ และ C₂
2. Roenigk grade III B, IV ให้หยุด MTX

E. หยุด MTX ในผู้ป่วยที่มีค่าความผิดปกติของการทำงานของตับตามข้อ C₁ และ C₂ แต่ไม่ยินยอมให้ทำการตรวจชิ้นเนื้อตับ

ปัจจุบันแนวทางดังกล่าวมักไม่ค่อยได้กระทำในทางเวชปฏิบัติ เพราะต้องลงท้ายด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับ ซึ่งมีข้อจำกัดในการทำ โดยทั่วไปมักหลีกเลี่ยงที่จะให้ยา MTX ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง หรือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของตับอยู่ก่อนแล้ว

กรณีที่ผู้ป่วยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเรื้อรัง ร่วมกับตรวจพบ HBeAg หรือมีแอนติบอดีต่อ HBeAg (anti- HBeAg positive) และมีปริมาณของไวรัสในเลือด (viral load) มากกว่า

หรือเท่ากับ 20,000 IU /ml ถ้าไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ MTX ได้ควรให้การรักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วย interferon ก่อนได้รับยา MTX

ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเรื้อรังที่ตรวจไม่พบ HBeAg แต่มีแอนติบอดีต่อ HBeAg (anti-HBeAg positive) หรือมีเอนไซม์ของตับ (ALT) อยู่ในระดับปกติ, มีปริมาณของไวรัสในเลือด (viral load) น้อยกว่า 20,000 IU/ml และมีระดับของ แอนติบอดีต่อ HBeAg ชนิด IgM (anti-HBe IgM) มีค่าน้อยกว่า 0.20 IMx index ควรให้การป้องกัน (Universal precaution) ด้วยยา Nucleotide analogues เช่น Lamivudine

ควรเริ่มให้การรักษาหรือป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เป็นเวลา 2 - 4 สัปดาห์ ก่อนให้ยา MTX¹¹⁶

:: อาการและอาการแสดงจากพิษของ MTX ขนาดสูง

พบความผิดปกติของเอนไซม์ตับเช่น AST และ ALT ได้ร้อยละ 81, คลื่นไส้และอาเจียน ร้อยละ 66, เยื่อปมเหง้าลำไส้อักเสบร้อยละ 33, ผิวหนังอักเสบร้อยละ 18, เม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 11, เกร็ดเลือดต่ำร้อยละ 9, ค่าครีเอตินินในเลือดสูงขึ้นร้อยละ 7 รวมถึงความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง¹¹⁷

พบอาการคลื่นไส้และอาเจียนได้น้อย ในผู้ที่ได้ MTX ขนาดรักษาที่น้อยกว่า 40 มิลลิกรัม ต่อตารางเมตร กรณีที่ได้รับยาในขนาดที่มากกว่านี้ อาจพบอาการคลื่นไส้อาเจียนภายหลังได้รับยา 2 - 4 ชั่วโมง และอาการอาจอยู่นาน 6 - 12 ชั่วโมง พิษต่อเยื่อบุทางเดินอาหารซึ่งมีอาการและอาการแสดงคือ เยื่อในช่องปากอักเสบ ท้องเสีย มักเกิดภายหลังได้รับยาภายใน 1 - 2 สัปดาห์ และมีอาการอยู่ราว 4 - 7 วัน นอกจากนี้ยังพบการเบื่ออาหาร เลือดออกจากทางเดินอาหารและ toxic megacolon¹¹⁸

การกดการทำงานของไขกระดูกอย่างรุนแรง (Pancytopenia) มักเกิดภายใน 2 สัปดาห์ หลังได้รับยาในขนาดสูง แต่มีรายงานการเกิด pancytopenia ได้แม้ในรายที่ได้รับ MTX เป็นประจำ เพื่อรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และข้ออักเสบสะเก็ดเงิน^{119,120}

นอกจากนี้ยังอาจพบความผิดปกติของไต และระบบประสาทร่วมด้วย

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษจาก MTX ได้แก่ ภาวะไตบกพร่อง, การมีสารน้ำในช่องท้องหรือช่องเยื่อหุ้มปอด third space compartment, การใช้ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์, สูงอายุ, ภาวะพร่องโพเลต, มีการติดเชื้อร่วมด้วย¹²¹

:: การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด

1. ถ้ารับประทาน MTX สามารถใช้ activated charcoal และ cholestyramine รับประทาน ซ้ำๆ หลายครั้งเพื่อรบกวน enterohepatic circulation¹²²⁻¹²⁵ ทำให้ปริมาณยาถูกกำจัดมากขึ้น และช่วยลดการดูดซึม วิธีนี้สามารถลดค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาได้ (elimination half-life) แม้จะให้ MTX โดยทางฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดก็พบว่าได้ประโยชน์โดยวิธีนี้ นอกจากนี้พบว่า มีประโยชน์มากในผู้ป่วยที่มีขีดจำกัดในการขับยาออกทางไต

2. การให้สารน้ำเกลือทางหลอดเลือด ร่วมกับการทำปัสสาวะให้เป็นต่างด้วยสารละลาย ไบคาร์บอเนต จะช่วยป้องกันภาวะไตวาย โดยพยายามรักษาความเป็นต่าง ของปัสสาวะอยู่ที่ 7 - 8

3. ควรตรวจวัดระดับ MTX ในเลือดที่ 12, 24, 48 ชั่วโมง หลังได้รับยาในขนาดเป็นพิษ เพื่อใช้ปรับปริมาณการให้ leucovorin ให้สัมพันธ์กัน

4. ควรตรวจ CBC ในวันที่ 7, 10, 14 เพราะผลแทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ เลือดออกผิดปกติ และภาวะติดเชื้อเป็นวงกว้าง มักเกิดในช่วงเวลาดังกล่าว

5. ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงจากการระคายเคืองของเยื่อหุ้มสมอง หรือมีการเปลี่ยนแปลงระดับการรับรู้ควรได้รับการตรวจ น้ำไขสันหลัง และเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ของสมองเพื่อแยกภาวะติดเชื้อออกไปก่อน¹²⁶ สามารถวัดระดับของ MTX ในน้ำไขสันหลังเพื่อดูว่ามี overexposure ของยาต่อสมองหรือไม่ การตรวจสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) จะพบว่ามี pachymeningeal (dura region) จะเพิ่มสัญญาณแม่เหล็กไฟฟ้า ซึ่งสัมพันธ์กับการระคายเคืองจากสารเคมีที่มีต่อเยื่อหุ้มสมอง ส่วน leukoencephalopathy จะพบการเพิ่มของสัญญาณแม่เหล็กไฟฟ้าในบริเวณ white matter¹²⁷

6. Antidotes ได้แก่กรดโฟลิค (leucovorin, N-5-formyl-tetrahydrofolate) ซึ่งสามารถจำกัดการเกิดพิษของ MTX ต่อไขกระดูกและทางเดินอาหารได้ แต่ประสิทธิภาพดังกล่าวก็ขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการบริหารยา และขนาดของกรดโฟลิคที่ใช้ การให้ leucovorin จะได้ประโยชน์สูงสุดก็คือภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับ MTX ขนาดสูงเข้าสู่ร่างกาย อย่างไรก็ตามแม้เลย 1 ชั่วโมงแรกไป การให้ leucovorin ก็ยังได้ประโยชน์

โดยทั่วไปจะให้ leucovorin ต่อเนื่อง จนกระทั่งระดับของ MTX ต่ำกว่า 0.01 ไมโครโมลต่อลิตร¹²¹ เนื่องจากการสร้าง DNA จะมีการสร้าง DNA อาจจะมีความผิดปกติ ได้ถ้า ระดับของ MTX สูงกว่านี้

กรดโฟลิคเป็นวิตามินที่ละลายน้ำได้ เมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายจะมีเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) เปลี่ยนกรดโฟลิคเป็นกรด tetrahydrofolic ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของอนุพันธ์ที่มีฤทธิ์หลายตัว ได้แก่ กรดโฟลิค (leucovorin) และ citrovorum factor อนุพันธ์เหล่านั้นมีความสำคัญต่อกระบวนการ metabolism ภายในเซลล์โดยเฉพาะการสร้าง thymidylate และ purine nucleotides ที่จำเป็นต่อการสังเคราะห์ DNA¹²⁸⁻¹³²

เมื่อบริหาร MTX ยาจะแย่งกรดโฟลิคจับกับ DHFR ที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ ส่งผลให้มีการยับยั้ง metabolism ของโฟเลต แต่ leucovorin ไม่ต้องอาศัยเอนไซม์ DHFR ในการสังเคราะห์ thymidylate และ purine nucleotides ดังนั้นเมื่อมีภาวะเป็นพิษจาก MTX จะทำให้ DHFR ซึ่งถูกจับโดย MTX ไม่สามารถเปลี่ยนกรดโฟลิค ที่ให้เข้าไปเป็นอนุพันธ์ที่มีฤทธิ์ได้ ดังนั้นการให้ leucovorin เพื่อกำจัดพิษของ MTX ขนาดสูงสามารถทำได้ เรียกว่า leucovorin rescue

ปริมาณของ leucovorin ที่ต้องการได้ในกรณีได้รับ MTX เกินขนาด คือขนาดเทียบเท่ากับ MTX ที่ได้รับ และเนื่องจากประโยชน์สูงสุดที่จะได้รับ อยู่ภายใน 1 ชั่วโมงแรกภายหลังสัมผัสกับยา ดังนั้นควรใช้ leucovorin ในรูปฉีดภายใน 15 - 30 นาทีแต่ไม่ควรเกิน 160 มิลลิกรัมต่อนาทีในผู้ใหญ่ เนื่องจากมีแคลเซียมเป็นส่วนผสม และควรให้ยาซ้ำทุก 3 - 6 ชั่วโมงจนระดับของ MTX ในเลือดน้อยกว่า 1×10^{-8} โมลต่อลิตร ซึ่งเป็นระดับต่ำสุดที่อาจทำให้เกิดพิษจาก MTX ได้ โดยทั่วไปกรณีที่ไม่ทราบขนาดของ MTX ที่ใช้หรือไม่สามารถตรวจวัดระดับของ MTX ในเลือดได้ นิยมให้ leucovorin ทางเส้นเลือดในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทุก 3 - 6 ชั่วโมง จนกว่าระดับของ MTX ในเลือด

จะต่ำกว่า 1×10^{-8} โมลต่อลิตร หรือไม่พบหลักฐานของพิษต่อไขกระดูก นอกจากนี้ leucovorin ยังสามารถให้ต่อเนื่องทางเส้นเลือดในขนาด 21 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน ในบาง regimen แนะนำให้ leucovorin 75 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดภายใน 12 ชั่วโมง ตามด้วย 12 มิลลิกรัมเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 6 ชั่วโมงจำนวน 4 ครั้ง¹³³

Leucovorin ในรูปแบบฉีด 1 vial จัดทำเป็นผงขนาด 50, 100 และ 350 มิลลิกรัม เมื่อผสมน้ำกลั่นปริมาณ 5 มิลลิลิตร ใน vial ขนาด 50 มิลลิกรัม และน้ำกลั่นปริมาณ 10 มิลลิลิตร ใน vial ขนาด 100 มิลลิกรัม จะให้ความเข้มข้นของยาเป็น 10 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และการผสมน้ำกลั่นปริมาณ 17 มิลลิลิตร ลงใน vial ขนาด 350 มิลลิกรัม จะให้ความเข้มข้นของ leucovorin เป็น 20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

การเปลี่ยนวิธีฉีดเป็นวิธีการรับประทาน จะขึ้นกับความสามารถทำให้ระดับยา leucovorin ในเลือด มีปริมาณเทียบเท่ากับระดับของ MTX ในเลือดขณะนั้นหรือไม่ โดยทั่วไปการรับประทาน leucovorin ขนาด 200 มิลลิกรัม จะทำให้ได้ระดับยาในพลาสมาประมาณ 1.82 ไมโครกรัมต่อลิตร ในขณะที่ leucovorin 200 มิลลิกรัม บริหารทางเส้นเลือด จะทำให้ระดับยาในพลาสมาสูงสุดถึง 27.1 ไมโครกรัมต่อลิตร¹³³

ผลแทรกซ้อนในการบริหารยา leucovorin คือ การเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivities reaction)¹³⁴ หรือ มีปฏิกิริยาระหว่างยากันชัก เช่น phenobarbital, phenytoin, primidone¹³⁵ ส่งผลให้ leucovorin ขนาดสูง สามารถลดระดับความทนต่อภาวะชัก (seizure threshold) ได้

7. กรณีที่ยังมีการกดไขกระดูกจะยังคงให้ leucovorin ต่อ แม้ MTX จะอยู่ในระดับที่ตรวจไม่พบก็ตาม¹³⁶

8. ยาอื่นที่อาจใช้เพื่อยับยั้งพิษของ MTX ได้แก่

8.1 Thymidine ซึ่งเรียกว่า Thymidylate salvage^{137,138} โดยที่ thymidine จะถูกเปลี่ยนไปเป็น thymidine triphosphate โดยเอนไซม์ที่ไม่ถูกยับยั้งโดย thymidine kinase ทำให้การสังเคราะห์ DNA สามารถดำเนินต่อไป แต่ประสิทธิภาพของ thymidine ยังไม่เทียบเท่าของ leucovorin ในการต้านฤทธิ์ MTX ขนาดที่ใช้คือ 8 กรัมต่อตารางเมตร บริหารให้ทางหลอดเลือด และมักใช้ร่วมกับ leucovorin และ carboxypeptidase ในกรณีที่มียา MTX ระดับสูงในเลือด ร่วมกับเกิดพิษที่รุนแรง เช่น เกร็ดเลือดต่ำ, เม็ดเลือดขาวต่ำ, ตับและไตอักเสบ เป็นต้น^{138,139}

8.2 Carboxypeptidase G2 (CPDG2) เป็นเอนไซม์ของ MTX โดยจับกับ terminal glutamate¹⁴⁰ ทำให้ MTX ไม่ออกฤทธิ์ CPDG2 ผลิตจากเอนไซม์ของแบคทีเรีย (pseudomonas) ซึ่งผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี¹⁴⁰⁻¹⁴² ยาไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ จึงอาจต้องใช้คู่กับ leucovorin และ thymidine ขนาดที่ใช้ คือ 50 ยูนิต์ต่อกิโลกรัม โดยบริหารทางหลอดเลือด และสามารถให้ซ้ำได้ถ้าระดับ MTX ในเลือดสูงกว่า 1 ไมโครโมลต่อลิตร ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา คือ ภาวะที่มีระดับ MTX ในเลือดมากกว่า 10 ไมโครโมลต่อลิตร ที่ยังคงสูงอยู่ภายหลัง 42 ชั่วโมงหลังสัมผัสกับ MTX ในระดับเป็นพิษ

9. Extracorporeal elimination การกำจัด MTX ในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ มีค่าประมาณ 180 มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนการกำจัดยาโดยวิธีอื่นๆ สามารถกำจัดยาได้แตกต่างกันออกไปคือ

- การฟอกเลือด (hemodialysis) สามารถกำจัด MTX ได้ประมาณ 38 มิลลิลิตรต่อนาที
- วิธีล้างไตผ่านทางหน้าท้อง มีความเร็วในการกำจัดยาได้ 5 มิลลิลิตรต่อนาที¹⁴³
- continuous venovenous hemodiafiltration กำจัดยาได้ 0.28 - 24 มิลลิลิตรต่อนาที
- การทำ charcoal hemoperfusion สามารถขับ MTX ออกได้มากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วยไตบกพร่องที่เกิดระหว่างการใช้ MTX ขนาดสูง¹⁴⁴ และพบว่าการฟอกเลือด (hemodialysis) หรือ hemoperfusion อย่างต่อเนื่องสามารถลดค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา (elimination half-life) จาก 75 ชั่วโมงเป็น 7.6 ชั่วโมง

วิธี plasma exchange ไม่นิยมกระทำเนื่องจากยามีการจับกับโปรตีนในเลือดค่อนข้างต่ำ ทำให้ประสิทธิภาพในการกำจัดยาดังวิธีนี้มีจำกัด

10. Granulocyte Colony-Stimulating Factor ในผู้ป่วยที่ได้ MTX ขนาดเป็นพิษและเกิดการกดไขกระดูกอย่างรุนแรง (pancytopenia)¹⁴⁵ โดยทั่วไปแล้วยังพบ promyelocytes และ myelocytes ในไขกระดูกแสดงว่า เม็ดเลือดขาวมักจะค่อยๆ ดีขึ้นเองภายใน 4 - 7 วันหลังจากได้รับ MTX เพียงครั้งเดียว¹⁴⁶ แต่ถ้าการสร้างเม็ดเลือดขาวถูกกดไว้อย่างสมบูรณ์ ระดับของเม็ดเลือดขาวในกระแสโลหิตจะยังไม่มีการฟื้นตัว อย่างน้อย 14 วัน สามารถใช้ได้ทั้ง G-CSF และ GM-CSF ผลข้างเคียงอาจพบมีปวดกระดูก, ปวดกล้ามเนื้อ, ไข้, และเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis)

ถ้ามีภาวะซีดอย่างรุนแรง มักไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วย GM-CSF เพียงอย่างเดียว อาจต้องใช้ hematopoietic growth factor ชนิดอื่นๆ เช่น erythropoietin (EPO) ร่วมด้วย

:: ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา (Drug interaction)¹⁹

1. Protein-bound Drugs and Weak Organic Acids เนื่องจาก MTX สามารถจับกับโปรตีนในซีรัมได้บางส่วน ยาซึ่งแย่ง MTX จับกับโปรตีน เช่น salicylates, sulfonamides, sulfonyleureas, phenytoin, phenylbutazone, tetracyclines, chloramphenicol, and aminobenzoic acid ทำให้ MTX อิสระในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น จึงทำให้เพิ่มโอกาสการเกิดพิษจาก MTX ดังนั้นควรใช้ยาในกลุ่มนี้ อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้ MTX อยู่เดิม

ยาซึ่งอยู่ในกลุ่มของ weak organic acids เช่น salicylates อาจแย่งที่จับ MTX ออกทางไต จึงเพิ่มระดับยาในกระแสเลือดได้ด้วย

2. ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ จะยับยั้งการสร้าง prostaglandin ที่ไต ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลงร่วมกับมีการแย่งที่การขับ MTX ออกทางไต ดังนั้นจะเพิ่มระดับ MTX ให้สูงขึ้นและคงอยู่เป็นเวลานาน ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ร่วมกับ MTX ในขนาดสูง แต่สามารถใช้ร่วมกันได้ ถ้าขนาดของ MTX ที่ใช้ไม่เกิน 5 - 15 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ซึ่งเป็นขนาดที่ใช้กับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่การใช้ในโรคข้ออักเสบจากสะเก็ดเงินอาจต้องการ MTX ในขนาดสูงกว่า จึงมีโอกาสเกิดพิษจาก MTX ได้มากกว่า

3. เพนนิซิลิน สามารถยับยั้งการขับ MTX ออกทาง renal tubule จึงมีรายงานการเกิดพิษ

ต่อทางเดินอาหาร และ ระบบเลือดจาก MTX ขนาดต่ำและสูง เมื่อใช้ร่วมกับเพนนิซิลิน ดังนั้นจึงควร
ใช้ยาทั้ง 2 ร่วมกันอย่างระมัดระวัง

4. ยาอื่นๆ

- Pyrimethamine เป็นยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เหมือนกับ MTX จึงไม่ควรใช้ร่วมกัน
- Co-trimoxazole จะมีตัวยา sulfonamides ซึ่งแย่งที่จับกับ MTX ทำให้เพิ่มระดับ
ของ MTX อีกระลอกเลือด
- Live attenuated vaccine ควรหลีกเลี่ยงโดยเฉพาะวัคซีนป้องกันไข้ทรพิษ

การใช้ยาอื่นๆ ที่อาจส่งผลต่อดับ เช่น retinoids, azathioprine, sulfazalazine เมื่อใช้ร่วมกับ
MTX อาจมีโอกาสทำให้เกิดพิษต่อดับเพิ่มขึ้น จึงควรติดตามดูการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด

MTX สามารถทำให้ลดการกำจัดยาบางชนิด เช่น theophylline ดังนั้นถ้ามีการใช้ยาร่วมกัน
อาจต้องตรวจวัดระดับของ theophylline เป็นระยะ

กล่าวโดยสรุป แม้ว่า MTX จะเป็นยาซึ่งมีการใช้ในทางคลินิก มาเป็นเวลานานแล้วก็ตาม
แต่ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อนำข้อมูลที่ไต่ไปประยุกต์ใช้กับโรค และภาวะต่างๆ ใน
สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติซึม อีกทั้งยังมีความจำเป็นที่จะต้องให้ความรู้แก่บุคลากรทางการแพทย์
ในด้านการใช้ยา และการแก้ปัญหาอันเป็นผลแทรกซ้อนของ MTX โดยตรง เพื่อประโยชน์สูงสุดที่จะ
เกิดกับผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteriky-glutamic acid (aminopterin). N Engl J Med.1948;238:787.
2. Gufbner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of amionopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. Am J Med Sci.1951;221:176-82.
3. Hoffmeister RT. Methotrexate in rheumatoid arthritis(abstr). Arthritis Rheum. 1972;15:114.
4. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 1985;28:721-30.
5. Thompson RN, Watts C, Edelman J, et al. A controlled two centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1984;11:760-3.
6. Andersen PA, West SG, O'Dell JR, et al. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. Ann Intern Med. 1985;103:489-96.
7. Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. Ann Intern Med. 1987;107:358-66.
8. Kamen B. Folate and antifolate pharmacology. Semin Oncol 1997 ;24(5 Suppl 18):S18-30-S18-39.
9. Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, et al. The pharmacology and clinical use of methotrexate. N Engl J Med. 1983; 309:1094.
10. Cronstein BN, Eberle MA, Gruber HE, et al. Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulatig adenosine release from connective tissue cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88:2441.
11. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 1985;312:818.
12. Weinblatt ME, Trentham DE, Fraser PA, et al. Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:167.
13. Segal R, Mozes E, Yaron M, et al. The effects of methotrexate on the production and activity of interleukin-1. Arthritis Rheum. 1989;32:370.
14. Segal R, Yaron M, Tartakovsky B. Rescue of intrleuin-1 activity by leucovorin following inhibition by methotrexate in a murine in vitro system. Arthritis Rheum. 1990;33:1745.

15. Barrera P, Boerbooms AMT, Janssen EM, et al: Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleudin-2 receptors, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis: longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1070.
16. Segal R, Caspi D, Tishler M, et al. Short term effects of low dose methotrexate on the acute phase reaction in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1989;16:914.
17. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC, et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1820.
18. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate. *Cancer.* 1978;41:36-51.
19. McEvoy GK, Snow EK, Kester L, et al. AHFS drug information. U S A. American Society of Health-System Pharmacists. 2005;1106-14.
20. Kozloski GD, De Vito JM, Kisicki JC, et al. The effect of food on the absorption of methotrexate sodium tablets in healthy volunteers. *Arthritis Rheum.* 1992;35:761.
21. Jundt J, Browne B, Ficco G, et al. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol.* 1993; 20:1845-9.
22. Marshall PS, Gertner E. Oral administration of an easily prepared solution of injectable methotrexate diluted in water: a comparison of serum concentrations vs methotrexate tablets and clinical utility. *J Rheumatol.* 1996;23:455.
23. Van de Kerkhof PC, Bauer FW, Maassen-de Grood RM. Methotrexate inhibits the leukotriene B4 induced intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes. *Br J Dermatol.* 1985;113:251a.
24. Sperling RI, Benincaso AI, Anderson RJ, et al. Acute and chronic suppression of leukotriene B4 synthesis ex vivo in neutrophils from patients with rheumatoid arthritis beginning treatment with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1992;35:376.
25. Jolivet J, Faucher F, Pinard M. Influence of intracellular folates on methotrexate metabolism and cytotoxicity. *Biochem pharmacol.* 1987; 36:3310-2.
26. Cutolo et al. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:729-735.
27. Abelson HT, Fosurg MT, Beardsley P, et al. Methotrexate-induced renal impairment: Clinical studies and rescue from systemic toxicity with high dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol.* 1990;22:1154-60.
28. Pimokamed M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;52:345-7.
29. Dervieux T, Kremer J, Lein DO, et al. Contribution of common polymorphisms in reduced folate carrier and gamma-glutamylhydrolase to methotrexate polyglutamates levels in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenetic.* 2004;14:733-9.
30. Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Polyglutamination of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50: 2766-74.
31. Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Pharmacogenetics and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicenter cross sectional observational study. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1180-5.
32. Wessels JA, de Vries-Bouwstra JK, Jeijmans BT, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate in early rheumatoid arthritis are associated with SNP in genes coding for folate pathway enzymes. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1087-95.
33. Van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, et al. The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic with factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:2525-30.
34. Schwahn B, Rozen R. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences. *Am J Pharmacogen.* 2001;1:189-201.
35. Rozen R. Molecular genetics of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 1996; 19:589-594.
36. Urich CM, Robien K, Sparks R. Pharmacogenetics and folate metabolism-a promising direction. *Pharmacogenomics.* 2002;3:299-313.
37. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effects of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. A forty eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-control study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1515-24.
38. Urano W, Taniguchi A, Yamanaka H, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidence by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetic.* 2002;12:183-90.
39. Hider SL, Mack LF, Shodforth MF, et al. Single nucleotide polymorphisms within MTHFR are associated with abnormal liver function tests in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Rheumatology.* 2006; 45(Suppl.): i 104.
40. Berkun Y, Levartovsky D, Rubinow A, et al. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1227-31.
41. Huges LB, Beasley TM, Patel H, et al. Racial or ethnics differences in allele frequencies of SNP in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and their influence on response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1213-8.

42. Van der Straaten R, Wessels JA, de Vries-Bouwstra JK, et al. Exploratory analysis of four polymorphism in human GGH and FPGS genes and their effect in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*. 2007;8:141-50.
43. Pullarkat ST, Stoechimacher J, Ghaderi V, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics*. 2001;1:65-70.
44. Weisman MH, Furst DE, Park GS, et al. Risk genotypes in folate-dependent enzymes and their association with methotrexate-related side effects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:607-12.
45. Dervieux T, Greenstein N, Kremer J. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3095-103.
46. Firestein GS, Paine MM, Boyle DL. Mechanism of methotrexate action in rheumatoid arthritis. Selective decrease in synovial collagenase gene expression. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:193-200.
47. Dolhain R, Tak PP, Dijkmans BAC, et al. Methotrexate treatment reduced inflammatory cell numbers, expression of monokines and of adhesion molecules in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998;37:502-508.
48. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343(22):1586-1593.
49. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1449.
50. Hamdy H, McKendry RJR, Mierins E, et al. Low-dose methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30:361.
51. Jeurissen MEC, Boerbooms AMT, van de Putte LBA, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 1991;34:961.
52. Choi HK, Herman MA, Seeger JD, et al. Methotrexate treatment and mortality in rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002; 359:1173-7.
53. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1117.
54. Kremer JM, Joong KL. A long term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: update after a mean of fifty-three months. *Arthritis Rheum*. 1988;31:577.
55. Weinblatt ME, Weissman BN, Holdsworth DE, et al. Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 84-month update. *Arthritis Rheum*. 1992;35:129.
56. Alacron GS, Lopez-Mendez A, Walter J, et al. Radiographic evidence of disease progression in methotrexate treated and non-methotrexate disease modifying antirheumatic drug treated rheumatoid arthritis patients: a meta-analysis. *J Rheumatol*. 1992;19:1868.
57. Lopez-Mendez A, Daniel WW, Reading JC, et al. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the Cooperative Systemic Studies of the Rheumatic Diseases Program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1364.
58. Weinblatt ME, Polisson R, Blother SD, et al. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis: results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum*. 1993;36:613.
59. Rau R, Herborn G, Karger T, et al. Retardation of radiologic progression in rheumatoid arthritis with methotrexate therapy: a controlled study. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1236.
60. Jeurissen MEC, Boerbooms MT, van de Putte LBA, et al. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1991;114:999.
61. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Br Soc Rheum*. 2000;39:655.
62. Nordstrom DM, West SG, Anderson PA. Pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a controlled prospective roentgenographic study. *Ann Intern Med*. 1987;107:797.
63. Rau R, Herborn G, Karger T, et al. A double-blind randomized parallel trial of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1991;18:328.
64. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. For the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*. 1999;159:2542.
65. Strand V, Cohen S, Crawford E. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004. 350:2591-2602
66. Alacron GS, Tracy IC, Blackburn WD Jr. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum*. 1989;32:671-6.
67. Braun J, Kastner P, Brandt A, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Results of 6-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73-81.
68. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol*. 2002;39:121.
69. Wassengerg S, Herborn G, Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1998;37:908.
70. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:82.

71. Stanworth SJ, Bhavnani M, Chattopadhyaya C, et al. Treatment of Felty's syndrome with the haemopoietic growth factor granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *QJ Med.* 1998; 91:49.
72. Starkebaum G. Use of colony-stimulating factors in the treatment of neutropenia associated with collagen vascular disease. *Curr Opin Hematol.* 1997;4:196.
73. Graham KE, Coodley GO. A prolonged use of granulocyte colony stimulating factor in Felty's syndrome. *J Rheumatol.* 1995;22:174.
74. Glannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: Result of the U.S.A.-U.S.S.R. double blind, placebo-control trial—The Pediatric Rheumatology Collaborative study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326:1043-9.
75. Glannini EH, Cassidy JT. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis: Do the benefit outweigh the risk?. *Drug Saf.* 1993;9:325-39.
76. Wallace CA, Sherry DD. Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19:1604-7.
77. Gottlieb BS, Keenan GF, Lu T, et al. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric.* 1997;100:994-7.
78. Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2001;10(3):162-4.
79. Callen JP. Management of skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16(2):245-64.
80. Duna GF, Cash JM. Treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21:99.
81. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(6):1275-9.
82. Valesini G, Priori R, Francia A, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: A new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate. *Springer Semin Immunopathol.* 1994;16:313-21.
83. Dong Y, Zhang XO, Tang F, et al. Intrathecal injection with methotrexate plus dexamethasone in the treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Chin Med J.* 2001;114:764-6.
84. Dubois EL. Management of discoid and systemic lupus erythematosus; a review of the current status of discoid and SLE and their variants. In: Dubois EL ed. *Systemic lupus erythematosus.* Losangeles, CA: Universith of Southern California Press; 1974. 537-612.
85. Galarza D, Esquirel J, Villarreal M, et al. Methotrexate in lupus nephritis: an uncontrolled study, preliminary results. *Arthritis Rheum.* 1992;34(suppl.):187.
86. Abud-Mendoza C, Ceuvás E, Gonzalez-Amaro R. Long-term methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus with renal involvement. *Arthritis Rheum.* 1998;41:s110.
87. <http://www.psoriasis.org>
88. Bruce I, Gladman DD. Psoriatic arthritis: recognition and management. *BioDrugs.* 1998; 9:271.
89. Brockbank J, Gladman DD. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *BioDrugs.* 2000;62:2447-57.
90. Laccaille D, Stein HB, Raboud J, et al. Longterm therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? *J Rheumatol.* 2000;1922-7.
91. Zooling J, Van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendation for the management of Ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic disease.* 2006;65:442-52.
92. Espinoza LR, Espinoza CG, Vascy FB, et al. Oral methotrexate therapy for chronic rheumatoid arthritis ulcerations. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:508.
93. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *New Engl J Med.* 2002;347:261.
94. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1309.
95. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisolone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134:106.
96. Hayreh SS. Steroid therapy for visual loss in patients with giant-cell arteritis. *Lancet.* 2000;355:1572.
97. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-William C, et al. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisolone. *Arthritis Rheum.* 1995;38(5):608-13.
98. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461-9.
99. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, et al. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:272-6.
100. Schnabel A, Gross WL. Low-dose methotrexate in rheumatic diseases—efficacy, side effects, and risk factors for side effects. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23:310-27.
101. Zachariae H, Kroghalle K, Sogaard H. Methotrexate induced liver cirrhosis. Studies including serial biopsies during continued treatment. *Br J Dermatol.* 1980;102:407-12.
102. Kremer JM, Lee RG, Tolman KG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. A prospective study with baseline and sequential biopsy samples. *Arthritis Rheum.* 1989;32:121-7.
103. Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:917-37.

104. Ahmed SS, Arnett FC, Smith CA, et al. The HLA-DRB1*0401 allele and the development of methotrexate-induced accelerated rheumatoid nodulosis. A follow-up study of 79 Caucasian patients with rheumatoid arthritis. *Medicine*. 2001;80:271-8.
105. Stenger AAME, Houtman PM, Bruyn GAW, et al. Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1994;23:51-3.
106. Alarcon GS, Koopman WJ, McCarty MJ. Nonperipheral accelerated nodulosis in a methotrexate-treated rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum*. 1993;36:132-3.
107. Merrill JT, Shen C, Schreiberman D, et al. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes. A mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1308-15.
108. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, et al. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 1997;26:794-804.
109. Dawson TM, Starkebaum G, Wood BL et al. Epstein-Barr virus, methotrexate, and lymphoma in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome: case series. *J Rheumatol* 2001;28:47-53.
110. Bresnihan B. Treatment of early rheumatoid arthritis in the younger patient. *J Rheumatol*. 2001;28(suppl 62):4-9.
111. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1722-32.
112. Rayburn WF. Connective tissue disorder and pregnancy: recommendation for prescribing. *J reprod Med*. 1998;43:341-9.
113. Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. *J Rheumatol*. 2000;27:1872-5.
114. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 1994;93:137-50.
115. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum*. 1994;37:316-28.
116. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Digestive and liver Disease*. 2007;39:397-408.
117. Reggev A, Kjerassi I. The safety of administration of massive doses of methotrexate (50 g) with equimolar citrovorum factor rescue in adult patients. *Cancer*. 1988;61:2423-8.
118. Atherton LD, Leib ES, Kaye MD. Toxic megacolon associated with methotrexate therapy. *Gastroenterology*. 1984;86:1583-5.
119. Kevat SG, McCarthy PJ, Hill WR, et al. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med*. 1988;18:697-700.
120. Doolittle GC, Simpson KM, Sindsley HB. Methotrexate associated early onset pancytopenia in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 1989;149:1430-1.
121. Jaffe N, Takaeue Y, Anzai T, et al. Transient neurologic disturbances induced by high-dose methotrexate treatment. *Cancer*. 1985;56:1356-60.
122. Erttmann R, Landbeck G. Effect of oral cholestyramine on the elimination of high-dose methotrexate. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1985;110:48-50.
123. Massenkeil G, Spath-Schwalbe E, Flath B, et al. Transient tetraparesis after intrathecal and high-dose systemic methotrexate. *Ann Hematol*. 1998;77:239-42.
124. Walker RW, Allen JC, Rosen G, et al. Transient cerebral dysfunction secondary to high dose methotrexate. *J Clin Oncol*. 1986;4:1845-50.
125. Abelson HT. Methotrexate and central nervous system toxicity. *Cancer Treat Rep*. 1978;62:1999-2001.
126. Hughes PJ, Lane RJM. Acute cerebral edema induced by methotrexate. *BMJ*. 1989;289:1315.
127. Allen JC, Rosen G, Mehta BM, Horten B. Leukoencephalopathy following high-dose IV methotrexate chemotherapy with leucovorin rescue. *Cancer Treat Rep*. 1980;64:1261-73.
128. Stoller RG, Hande KR, Jacobs SA, et al. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *N Engl J Med*. 1977;297:630-3.
129. Shionzaki T, Watanabe H, Tomidokoro R, et al. Successful rescue by oral cholestyramine of a patient with methotrexate nephrotoxicity: Nonrenal excretion of serum methotrexate. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34:226-8.
130. Gadgil SD, Damle SR, Advani SH, et al. Effect of activated charcoal on the pharmacokinetics of high dose methotrexate. *Cancer Treat Rep*. 1982;66:1169-71.
131. Grimes DJ, Bowles MR, Buttsworth JA, et al. Survival after unexpected high serum methotrexate concentrations in a patient with osteogenic sarcoma. *Drug Saf*. 1990;5:447-54.
132. Kelkar R, Gordon SM, Giri N, et al. Epidemic iatrogenic Acinetobacter spp. Meningitis following administration of intrathecal methotrexate. *J Hosp Infect*. 1989;14:233-43.
133. Fukushima T, Sumazaki R, Koike K, et al. A magnetic resonance abnormality correlating with permeability of the blood-brain barrier in a child with chemical meningitis during central nervous system prophylaxis for acute leukemia. *Ann Hematol*. 1999;78:564-7.
134. Patel R, Newman EM, Villacorte DG, et al. Pharmacology and trial of high-dose oral leucovorin plus 5-fluorouracil in children with refractory cancer: A report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Res*. 1991;51:4871-5.

135. Reynolds EH. Effects of folic acid on the mental state and fit-frequency of drug-treated epileptic patients. *Lancet*. 1967;1:1086-8.
136. Smith DB, Racusen LC. Folate metabolism and the anticonvulsant efficacy of Phenobarbital. *Arch Neurol*. 1973;28:18-22.
137. Stover P, Schirch V. The metabolic role of leucovorin. *Trends Biochem Sci*. 1993;18:102-6.
138. Weh HJ, Bittner S, Hoffknecht M, et al. Neurotoxicity following weekly therapy with folinic acid and high-dose 5-fluorouracil 24 h infusion in patients with gastrointestinal malignancies. *Eur J Cancer*. 1993;29A:1218-9.
139. Howland MA. Antidotes in depth. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, ed. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8ed. New York: McGRAW-HILL; 2006. 826-8.
140. Hunter R, Barnes J, Oakeley JF, et al. Toxicity of folic acid given in pharmacological doses to healthy volunteers. *Lancet*. 1970;1:61-3.
141. Reynolds EH. Mental effects of anticonvulsants and folic acid metabolism. *Brain*. 1968;91: 197-214.
142. MacKinnon SK, Starkebaum G, Wilkens RF. Pancytopenia associated with low-dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1985;15:119-26
143. Ensminger WD, Frei E. The prevention of methotrexate toxicity thymidine infusions in humans. *Cancer Res*. 1977;37:1857-63.
144. Tattersall MHN, Brown B, Frei E. The reversal of methotrexate toxicity by thymidine with maintenance of antitumor effects. *Nature*. 1981;253:198-200.
145. Meyer WH, Houghton JA, Houghton PJ. Hypoxanthine: Guanine phosphoribosyltransferase activity in primary human osteosarcomas. A rationale for therapy with methotrexate-thymidine rescue? *J Clin Oncol*. 1987;5:657-61.
146. Zoubek A, Zaunschirm HA, Lion T, et al. Successful carboxypeptidase G2 rescue in delayed methotrexate elimination due to renal failure. *Pediatr Hematol Oncol*. 1995;12:471-7.
147. Widemann BC, Bails FM, Murphy RF, et al. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol*. 1997;15:2125-34.
148. Widemann BC, Hetherington ML, Murphy RF, et al. Carboxypeptidase-G2 rescue in a patient with high-dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Cancer*. 1995;1(76):521-6.
149. Hande KR, Balow JE, Drake JC, et al. Methotrexate and hemodialysis. *Ann Intern Med*. 1977;87:495-596.
150. Djerassi I, Ciesielka W, Kim JS. Removal of methotrexate by filtration adsorption using charcoal filters or by hemodialysis. *Cancer Treat Rep*. 1977;61:751-2.
151. Relling MV, Srapleton FB, Ochs J, et al. Removal of methotrexate, leucovorin, and their metabolites by combined hemodialysis and hemoperfusion. *Cancer*. 1988;62:884-8.
152. Gibson TP, Reisch SD, Krumlousky FA, et al. Hemoperfusion for methotrexate removal. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;23:351-5.
153. Wall SM, Johansen MJ, Nolony DA, et al. Effective clearance of methotrexate using high-flux hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis*. 1996;28:846-54.
154. Steger GG, Mader RM, Gnant MFX, et al. GM-CSF in the treatment of a patient with severe methotrexate intoxication. *J Intern Med*. 1993;233:499-502.
155. Fleischman RA. Clinical use of hematopoietic growth factors. *Am J Med Sci*. 1993;11:248-73.

บทบาทของเซลล์ T helper 17 ในโรครูมาติก (The Role of T Helper 17 Cells in Rheumatic Disease)

ดวงกมล ผดุงวิทย์วัฒนา *

บุญจรัส ศิริไพฑูรย์ **

ปริฉัตร เอื้ออารีวงศ์ ***

บทคัดย่อ

เซลล์ Th17 เป็นกลุ่มย่อยของ T-helper cells พัฒนามาจาก naïve CD4+ T cells ทำหน้าที่สร้าง interleukin 17 (IL-17) ปัจจุบัน Th17 ได้รับความสนใจอย่างมากและมีบทบาทสำคัญในการเกิด การอักเสบและพยาธิกำเนิดของโรครูมาติกหลายโรค เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคข้ออักเสบรีเอคทีฟ โรคข้อสันหลังอักเสบตื้อ โรคผื่นสะเก็ดเงิน โรคปลุส โรคผิวหนังแข็ง โรคกล้ามเนื้อเนื้ออักเสบ และโรคข้อเสื่อม ถึงแม้ว่ายังไม่มีการคิดค้นยาหรือสารชีวภาพ ที่มีผลยับยั้ง Th17 โดยตรง แต่เซลล์ Th17 น่าจะเป็นเป้าหมายสำคัญในการรักษาโรคกลุ่มนี้ต่อไปในอนาคต

บทนำ

CD4+T cells มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ปรับตัว (adaptive immunity) โดยเฉพาะ T-helper cells กลุ่มต่างๆ ซึ่งพัฒนามาจาก naïve CD4+ T cells (Th0) โดยการกระตุ้น จากไซโตไคน์ที่แตกต่างกัน¹ ในปี ค.ศ.1986 Mossman และคณะ ได้รายงานว่ามี T-helper cells แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยที่รู้จักกันดีคือ T-helper1 cells (Th1) และ T-helper2 cells (Th2)² Th1 พัฒนา มาจาก Th0 โดยการกระตุ้นของ interleukin 12 (IL-12) ผ่าน transcription factors ชื่อ signal transducer and activator of transcription (STAT)-4 ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ Interferon gamma (IFN- γ) และก่อให้เกิดการกระตุ้นของ IFN- γ ผ่าน transcription factors ชื่อ STAT-1 และทำให้มีการแสดงออกของ box protein expressed in T cells (T-bet) ทำให้ Th0 มีการพัฒนาไปเป็น Th1 (รูปที่ 1) ซึ่งมีความสำคัญในการสร้างภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์ (cell mediated immunity)^{4,5} สำหรับ Th2 cells มีการพัฒนาจากการกระตุ้นของ interleukin 4 (IL-4) ผ่าน STAT-6 และ GATA-binding protein 3 (GATA-3) ทำให้ Th0 มีการพัฒนาไปเป็น Th2 (รูปที่ 1) Th2 สร้าง IL-4, IL-5 และ IL-13

* พ.บ. เพลโลร์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

** พ.บ. อาจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

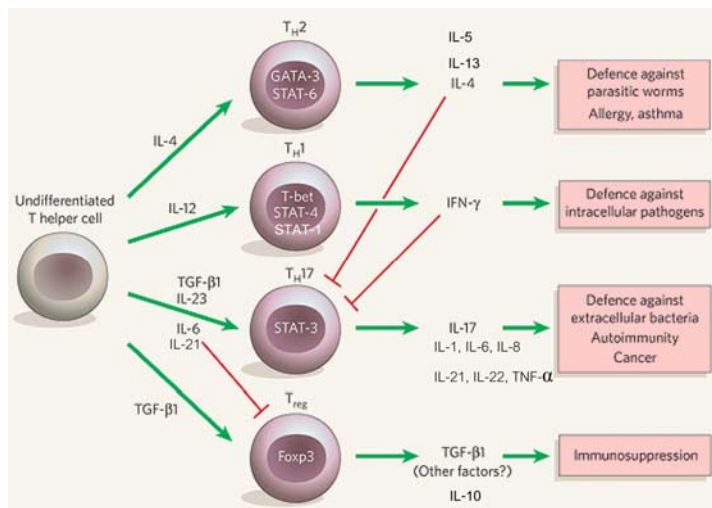
*** พ.บ. อาจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

มีความสำคัญในการสร้างภูมิคุ้มกันที่อาศัยแอนติบอดี (humoral-mediated immunity) ต่อต้านการติดเชื้อพยาธิและทำให้เกิดโรคภูมิแพ้^{6,7,8,9}

ในปัจจุบันพบว่ามีย่อยของ T-helper cells อื่นๆ อีกสองกลุ่มได้แก่ Regulatory T cells (Treg) และ T-helper 17 cells (Th17) Treg เกิดจาก Th0 ถูกกระตุ้นโดย TGF- β และ IL-2 ผ่าน transcription factor ชื่อ forkhead box P3 (FoxP3) ทำให้มีการพัฒนาไปเป็น Treg สามารถสร้าง IL-10 และ TGF- β ซึ่งทำหน้าที่กักการอักเสบ¹⁰ ดังนั้น Treg จึงมีความสำคัญในการกดภูมิคุ้มกันและป้องกันการเกิดภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตนเอง

T-helper cells แต่ละกลุ่มย่อยมีความสำคัญในการเกิดการอักเสบและโรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตนเองแตกต่างกัน สำหรับเซลล์ Th17 ซึ่งเป็น T cell ที่สร้าง IL-17 เป็นหลัก พบว่ามีบทบาทไม่เพียงแต่ต่อต้านการติดเชื้อแบคทีเรียนอกเซลล์เท่านั้น ยังมีความสำคัญมากขึ้นเรื่อยๆ ในพยาธิกำเนิดโรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตนเองและโรคมะเร็งในปัจจุบัน

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความเป็นมา บทบาทและความสำคัญของ Th17 ในภาวะภูมิคุ้มกันต้านทานตนเอง ที่เป็นกลุ่มโรครูมาติกเพื่อเป็นพื้นฐานความเข้าใจและนำไปสู่การคิดค้น การรักษาโรคกลุ่มนี้โดยใช้ Th17 เป็นเป้าหมายในอนาคตต่อไป



T_H=T helper cells; IL=Interleukin; TGF- β 1=Transforming growth factor- β 1; IFN- γ =Interferon gamma; GATA-3=GATA-binding protein 3; STAT=signal transducer and activator of transcription; T-bet=box protein expressed in T cells; Foxp3=forkhead box P3; TNF- α =tumor necrosis factor alpha

รูปที่ 1 แสดงการพัฒนาของ T-helper cells กลุ่มต่างๆ (ดัดแปลงจาก Tato C และคณะ)³

การค้นพบเซลล์ T-helper 17

เป็นที่ทราบกันดีว่า IL-17 สร้างมาจาก CD4+T cells^{11,12,13} การค้นพบ T-helper 17 cells เริ่มจากแบบจำลองในสัตว์ทดลองที่เป็น EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis) และ CIA (collagen-induced arthritis) พบว่าเกี่ยวข้องกับ IL-12 ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่สำคัญในการพัฒนาของ Th1 cells ดังที่กล่าวไว้แล้วข้างต้น โดย IL-12 ประกอบด้วยกลุ่มย่อยได้แก่ IL-12p35 และ IL-

12p40 และมีสมาชิกในตระกูลคือ IL-23 ซึ่งมีการแสดงออกสัมพันธ์กับ IL-12p40 โดย IL-23 ประกอบด้วยกลุ่มย่อยได้แก่ IL-23p19 และ IL-23p40 จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสัตว์ทดลองที่ขาดไซโตไคน์ IL-23p19 ไม่เกิดโรค EAE และ CIA แต่สัตว์ทดลองที่ขาดไซโตไคน์ IL-12p35 สามารถเกิดโรค EAE และ CIA ได้ นอกจากนั้นสัตว์ทดลองที่เป็นโรค EAE และขาดไซโตไคน์ IL-23p19 มีการลดลงของ CD4+T cells ที่สร้างไซโตไคน์ IL-17 แต่มีจำนวน Th1 ปกติ^{14,15} ต่อมา มีการศึกษาพบว่าไซโตไคน์ IL-23 สามารถกระตุ้น T cells ให้สร้าง IL-17 ได้¹⁵ และตรวจพบไซโตไคน์ IL-17 ในโรคทางภูมิคุ้มกันหลายโรคเช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ รวมถึงโรค EAE ด้วย^{17,18} จึงมีความเป็นไปได้ที่ไซโตไคน์ IL-23 และ IL-17 มีความสัมพันธ์กันในการเกิดการอักเสบ นอกจากนั้นยังมีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็นโรค EAE พบว่า CD4+Tcells ที่ถูกกระตุ้นด้วย IL-23 สามารถสร้าง IL-17, IL-17F, IL-6 และ TNF- α และมีการแสดงออกของยีนที่แตกต่างกับ Th1 ที่ถูกกระตุ้นด้วย IL-12¹⁹

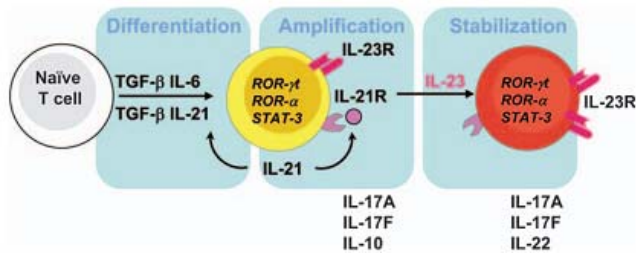
การค้นพบทั้งหมดที่กล่าวในข้างต้นแสดงให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ที่มี T-helper cells อีกชนิดคือ Th17 ที่ตอบสนองต่อการกระตุ้นโดย IL-23 และไม่ได้ทำหน้าที่สร้าง IFN- γ แต่ทำหน้าที่สร้าง IL-17, IL-17F, IL-6 และ TNF- α และมีบทบาทในการเกิดการอักเสบและเกิดภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง

การพัฒนาของเซลล์ T-helper 17 (Th17 cells differentiation)

Th17 พัฒนามาจาก Th0 เช่นเดียวกับ Th1, Th2 และ Treg ไซโตไคน์ที่กระตุ้นการพัฒนาของ Th17 ได้แก่ IL-6, IL-21, TGF- β และ IL-23

การพัฒนาของ Th17 แบ่งเป็น 3 ขั้นตอนคือ Differentiation, Amplification และ Stabilization (รูปที่ 2) โดย IL-6 เป็นไซโตไคน์ที่สำคัญในการกระตุ้นการพัฒนาของ Th0 ไปเป็น Th17 สำหรับ IL-21 เป็นสมาชิกในตระกูล IL-2 โดย IL-21 ทำงานร่วมกับ TGF- β ทำให้มีการพัฒนา Th17 ในสัตว์ทดลอง²¹ และ Natural killer cells (NK cells) สามารถสร้าง IL-21 เพื่อช่วยในการพัฒนาของ Th17 cells ในภาวะที่ขาดการกระตุ้นจาก IL-6^{21,22} แต่ในมนุษย์กลับพบว่า TGF- β ลดการพัฒนาของ Th17^{23,24} ทั้ง IL-6 และ IL-21 สามารถชักนำให้เกิดการแสดงออกของ IL-23 receptor ที่อยู่บน Th17²⁵ โดย IL-23 ที่สร้างจาก dendritic cells ทำให้เกิดการพัฒนาของ Th17 อย่างต่อเนื่องและสมบูรณ์^{21,25} ไซโตไคน์ที่กล่าวข้างต้น IL-6, IL-21 และ IL-23 ร่วมกันกระตุ้นการแสดงออกของ transcription factor ชื่อ STAT-3 ซึ่ง STAT-3 จะไปกระตุ้น transcription factor อีกชนิดคือ retinoic acid-related orphan receptor (ROR γ t) ทำให้เกิดการพัฒนาของ Th17 cells อย่างสมบูรณ์และสร้างไซโตไคน์ที่ก่อการอักเสบต่อไป เช่น IL-17, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-22, IL-26 ฯลฯ การพัฒนาของ Th17 สามารถถูกยับยั้งได้โดย IL-4 และ IFN- γ โดยยับยั้งการทำงานของ STAT-3 (ดังรูปที่ 1)

กล่าวโดยสรุปการพัฒนาของ Th0 ไปเป็น Th17 ต้องอาศัยไซโตไคน์หลายชนิดที่มากระตุ้น โดยเป็นไซโตไคน์ที่สร้างมาจาก antigen presenting cells และต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของไซโตไคน์เพื่อให้เกิดการพัฒนาของ Th17



TGF- β =Transforming growth factor- β ; IL=interleukin; IL-21R=interleukin-21 receptor; IL-23R=interleukin-23 receptor; ROR- γ t=retinoic acid-related orphan receptor gamma t; ROR- α =retinoic acid-related orphan receptor alpha; STAT-3= signal transducer and activator of transcription-3

รูปที่ 2 แสดงการพัฒนาของ Th17 cells²⁰

แสดงการกระตุ้น Naïve T cells โดย TGF- β , IL-6 และ IL-21 ทำให้เกิดการ differentiation ของ Th17 ในขั้นตอน amplification IL-21 ที่สร้างจาก Th17 ทำหน้าที่เป็นไซโตคายน์ที่กระตุ้นตัวเองโดย IL-21 จับกับตัวรับที่ผิวเซลล์ Th17 (IL-21R) นอกจากนั้น IL-21 ยังสามารถชักนำตัวรับของ IL-23 (IL-23R) ให้ตอบสนองต่อ IL-23 และ IL-23 มีความสำคัญในขั้นตอน stabilization โดยทำหน้าที่กระตุ้น Th17 สร้าง IL-17A, IL-17F และ IL-22

ไซโตคายน์ Interleukin 17 (IL-17)

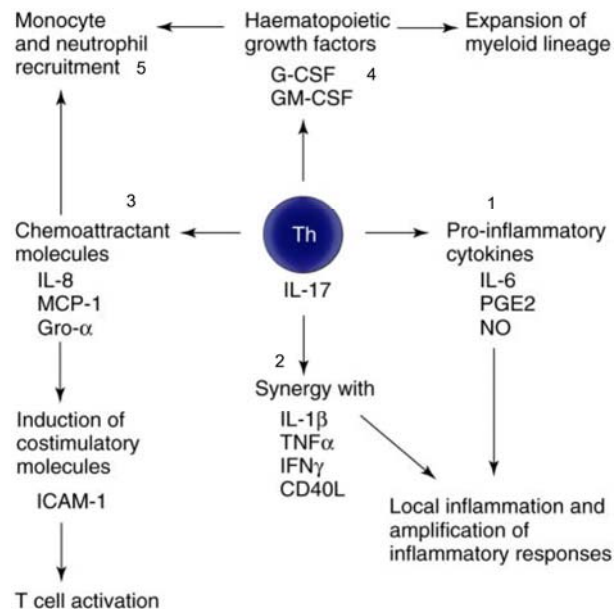
Interleukin 17 (IL-17) ถูกกล่าวถึงครั้งแรกในปี ค.ศ.1993 โดยการศึกษาในสัตว์ทดลอง และรู้จักกันในชื่อ CTLA-8 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 8)²⁶ IL-17 มีสมาชิกในตระกูล 6 ชนิดคือ IL-17A ถึง IL-17F พบว่าไซโตคายน์ 2 ชนิดในตระกูลที่มีประสิทธิภาพในการก่อการอักเสบคือ IL-17A และ IL-17F^{27,28} ในช่วงแรกเชื่อว่า IL-17 ถูกสร้างมาจาก CD4+T-cells เท่านั้นแต่จากการศึกษาพบว่ามีเซลล์หลายชนิดที่สามารถสร้าง IL-17 ได้แก่ $\gamma\delta$ T cells, CD8+ memory T-cells, eosinophils, neutrophils และ monocytes แต่อย่างไรก็ตาม CD4+ T-cells (Th17) ยังคงมีความโดดเด่นที่สุดในการสร้าง IL-17^{29,30,31} IL-17 มีบทบาทสำคัญในการก่อการอักเสบโดยผ่านหลายกลไก (รูปที่ 3)

1. กระตุ้นการสร้างไซโตคายน์ก่อการอักเสบ (proinflammatory cytokines) ได้แก่ IL-6, nitric oxide และ PGE2 (prostaglandin E2)^{33,34}
2. ทำงานร่วมกับไซโตคายน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบอื่นๆ ได้แก่ IL-1 β , TNF- α , IFN- γ และ CD40 ligand โดยชักนำให้มีการแสดงออกของไซโตคายน์และการตอบสนองการอักเสบ^{35,36,37}
3. ทำหน้าที่ในการกระตุ้น IL-8, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) และ Gro- α (growth-related protein- α) ชักนำให้ neutrophils และ monocytes มายังบริเวณที่มีการอักเสบ³⁸ นอกจากนั้นยังมีบทบาทเป็นตัวกลางระหว่างการตอบสนองทาง

ภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ (innate immune response) และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ (adaptive immune response) โดยชักนำ costimulatory molecules ชื่อ ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) ให้มีการกระตุ้น T-lymphocyte^{38,39}

4. เพิ่มการสร้าง hematopoietic growth factors เช่น G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) และ GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor) ซึ่งสนับสนุนให้มีการพัฒนาของเม็ดเลือดขาว^{40,41}
5. ชักนำ neutrophils และ monocytes มาบริเวณที่มีการอักเสบเพื่อช่วยป้องกันและต่อต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (*Klebsiella pneumoniae*)^{42,43} เชื้อวัณโรค (*Mycobacterium tuberculosis*)⁴¹ เชื้อพืชีพี (*Pneumocystis carinii*)⁴⁵ และเชื้อรา (*Candida albicans*)⁴⁶

IL-17 ที่สร้างจาก Th17 มีบทบาทสำคัญในการเกิดการอักเสบและเกิดโรคทางภูมิคุ้มกันหลายโรค การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า Th17 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค EAE และ CIA ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น การศึกษาในมนุษย์พบว่า Th17 มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคทางภูมิคุ้มกันเช่น โรคผื่นสะเก็ดเงิน (psoriasis)⁴⁷ Inflammatory Bowel disease (Crohn's disease และ ulcerative colitis)^{48,49} Autoimmune uveitis and scleritis⁵⁰ Multiple sclerosis⁵¹ สำหรับความสัมพันธ์และบทบาทของ Th17 cells ในโรครุมตาคิก เป็นที่น่าสนใจอย่างมากในปัจจุบันซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดต่อไป



IL-1 β =interleukin-1 beta; IL-6=interleukin-6; IL-8=interleukin-8; IL-17=interleukin-17; PGE2= prostaglandin E2; NO=nitric oxide; TNF- α =tumor necrosis factor alpha; IFN- γ = Interferon gamma; CD40L=CD40 ligand; MCP-1=monocyte chemoattractant protein-1; Gro- α =growth-related protein- α ; ICAM-1=intracellular adhesion molecule-1; G-CSF= granulocyte-colony stimulating factor; GM-CSF=granulocyte-macrophage-colony stimulating factor

รูปที่ 3 การก่อการอักเสบโดย IL-17³²

บทบาทของเซลล์ T helper 17 ในโรครูมาติก

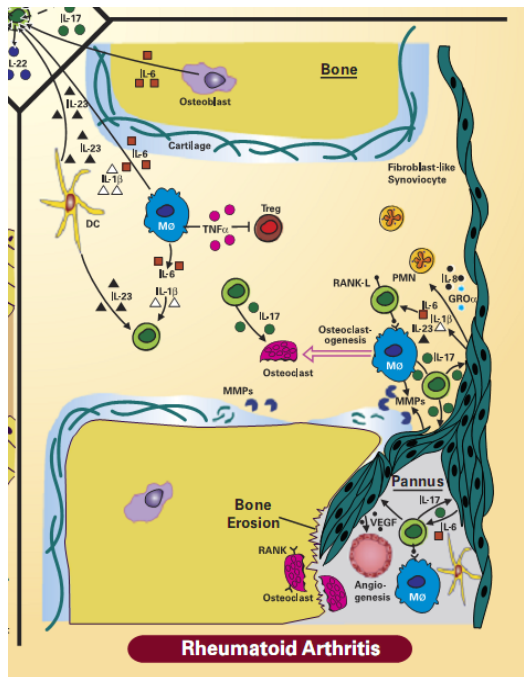
:: โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis)

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคมิต้านทานต่อต้านตนเอง ที่ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของเยื่อข้อและมีการทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อและกระดูกรอบๆ ข้อ ก่อนหน้านี้เชื่อว่า IFN- γ ที่สร้างจาก Th1 มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ CIA ในหนูทดลอง แต่ในการศึกษาในสัตว์ทดลองต่อมาพบว่าหนูทดลองที่ขาด IL-23 (IL-23p19 deficiency) ไม่เกิดโรคข้ออักเสบโดยการกระตุ้นด้วยสารคอลลาเจน ซึ่ง IL-23 เป็นไซโตไคน์ที่สำคัญในการพัฒนา Th17 ในขณะที่หนูทดลองที่ขาด IL-12 (IL-12p35 deficiency) สามารถเกิดโรคข้ออักเสบโดยการกระตุ้นด้วยสารคอลลาเจนได้ ซึ่ง IL-12 เป็นไซโตไคน์ที่สำคัญในการพัฒนา Th1¹⁵ นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง IFN- γ และ Th17 โดยหนูทดลองที่ขาด IFN- γ มีระดับของ IL-17 สูงขึ้น^{52,53} ดังนั้น IFN- γ จึงมีบทบาทในการป้องกันการเกิดโรคข้ออักเสบโดยการยับยั้งการพัฒนาของ Th17 นอกจากนี้การศึกษาในหนูทดลองที่ขาดยีนในการสร้าง IL-17 (IL-17 knockout mice) มีการเกิดข้ออักเสบลดลง⁵⁴ หนูทดลองที่เป็น CIA เมื่อได้รับ Antibody ต่อ IL-17 หรือ IL-17 receptor มีการลดลงของข้ออักเสบ การทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อและกระดูกบริเวณข้อลดลง^{55,56} สำหรับหนูทดลองที่ไม่มี IL-17 receptor (IL-17 receptor knockout mice) มีการแสดงออกของไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ IL-1 และเอนไซม์ Matrix metalloproteinases (MMP) 3, 9 และ 13 ในน้ำไขข้อลดลง และมีการทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อลดลง^{57,58}

สำหรับการศึกษามหาบทบาทการก่อข้ออักเสบโดย IL-17 ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่า IL-17 เพิ่มขึ้นในเลือด น้ำไขข้อและเยื่อข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และ IL-17 สามารถกระตุ้นให้ T lymphocytes มีการแบ่งตัวโดยตรวจพบ IL-17 ในเยื่อข้อบริเวณที่มี T lymphocytes ปริมาณมาก^{59,60} เมื่อนำเยื่อข้อของมนุษย์มาเพาะเลี้ยงในหลอดทดลองพบว่า เยื่อข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สามารถสร้าง IL-17 ได้เอง⁶⁰ IL-17 สามารถกระตุ้นเซลล์ macrophage ให้สร้าง IL-1 β และ TNF- α ⁶¹ กระตุ้นเซลล์ fibroblast-like synoviocytes ให้สร้าง IL-1 β , IL-6, IL-8 และ IL-23 ซึ่งไซโตไคน์เหล่านี้ส่งเสริมการอักเสบของข้อ ในขณะที่ IL-23 มีบทบาทในการพัฒนาของ Th17 นอกจากนี้ IL-17 ยังกระตุ้น fibroblast, chondrocytes, osteoclasts ให้หลั่ง chemokines เช่น CXCL-1, CXCL-5, CXCL-8, CCL-2 และ CCL-20 ซึ่งทำหน้าที่ชักนำ T cells, B cells, monocytes และ neutrophils มาบริเวณที่มีการอักเสบ⁶² นอกจากนี้ IL-17 กระตุ้นเซลล์เยื่อข้อสร้าง granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), prostaglandin E2 (PGE2)³³ IL-17 ยังกระตุ้นการสร้าง vascular endothelial growth factor (VEGF) ทำให้มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis)^{62,63} (รูปที่ 4, 5)

ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์พบว่า การกักร่อนของกระดูกเป็นผลจากการทำงานของ osteoclasts การพัฒนาของ osteoclasts เรียกว่า osteoclastogenesis ต้องอาศัย ไซโตไคน์ที่มากระตุ้นคือ receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) พบการแสดงออกของ RANKL บนผิวของ T lymphocyte และ osteoblast การศึกษาพบว่า Th17 สามารถชักนำให้เกิด

osteoclastogenesis โดย IL-17 กระตุ้น osteoblasts ให้มีการแสดงออกของ RANKL มากขึ้นและยังมีการแสดงออกของ RANKL บนผิวของเซลล์ Th17 เองได้^{64,65,66} นอกจากนี้ยังพบว่าการแสดงออกของ RANKL มีความสัมพันธ์ IL-23 ซึ่งเป็นไซโตไคน์สำคัญในการพัฒนา Th17 แต่ไม่สัมพันธ์กับ IL-12 ซึ่งเป็นไซโตไคน์ในการพัฒนา Th1⁶⁷ นอกจากการกักต้อนของกระดูกในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จะเกิดจาก osteoclastogenesis และเอนไซม์ metalloproteinases ดังกล่าวไว้ข้างต้นแล้วยังมีการยับยั้งการสร้าง proteoglycan อีกด้วย⁶⁸ เป็นที่น่าสนใจว่าในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีการเพิ่มขึ้นของ IL-17 และ TNF- α mRNA ในเยื่อข้อจะมีการทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อรุนแรง ในขณะที่หากระดับ IFN- γ mRNA เพิ่มขึ้นจะชะลอการทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อ⁶⁹ โดยสรุป IL-17 มีบทบาทสำคัญทั้งในพยาธิกำเนิดของข้ออักเสบและการทำลายข้อของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

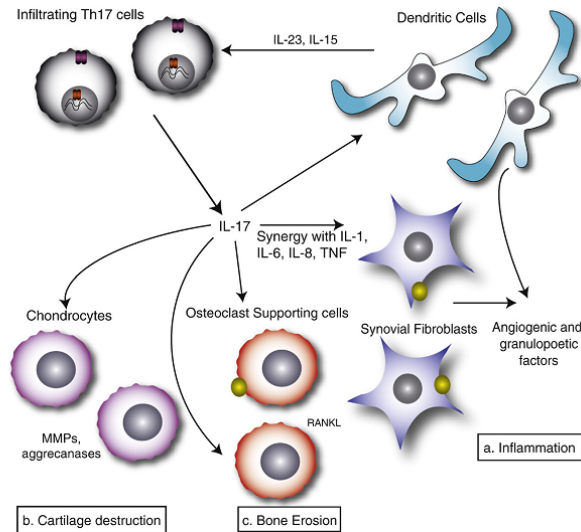


IL=Interleukin; TNF- α =tumor necrosis factor- α ; Gro- α =growth-related protein- α ;
DC=dendritic cell; M ϕ =macrophage; PMN=polymorphonuclear cell; Treg=regulatory
T cell; RANK-L=receptor activator of nuclear factor κ B ligand; RANK= receptor
activator of nuclear factor κ B; MMPs=matrix metalloproteinases; VEGF=vascular
endothelial growth factor

รูปที่ 4 แสดงบทบาทของ Th17 cells ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ดัดแปลงจาก Tesmer LA และคณะ)⁷⁰

IL-17 (interleukin-17) ทำงานร่วมกับไซโตไคน์ก่อการอักเสบในน้ำไขข้อเช่น IL-1 (interleukin-1), IL-6 (interleukin-6), IL-8 (interleukin-8) และ TNF- α (tumor necrosis factor alpha) ทำให้เกิด (a) การกระตุ้น synovial fibroblasts และ dendritic cells ก่อให้เกิดการอักเสบ (b) กระตุ้น chondrocytes ให้สร้างเอนไซม์ aggrecanases และ MMPs (matrix metalloproteinases) ทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อ (c) กระตุ้นการแสดงออกของ RANK-L (receptor activator of nuclear

factor K B ligand) บนผิวของ osteoclast supporting cells (osteoblast) ทำให้เกิดการกักร่อนของกระดูกบริเวณข้อ



รูปที่ 5 แสดงการก่อการอักเสบโดย IL-17 ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁷¹

:: โรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ (Reactive arthritis)

โรคข้ออักเสบรีแอคทีฟเกิดจากการอักเสบของข้อโดยมีปัจจัยกระตุ้นคือการติดเชื้อแบคทีเรียในระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ เช่น Yersinia, Salmonella, Shigella, Campylobacter ผู้ป่วยส่วนใหญ่หายได้เอง มีเพียง 20% ที่มีข้ออักเสบเรื้อรัง⁷² การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าไซโตไคน์ที่สร้างจาก Th1 มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรค โดยพบไซโตไคน์ IFN- γ ปริมาณสูงในน้ำไขข้อ แต่มี IL-4 ปริมาณต่ำ ซึ่ง IL-4 เป็นไซโตไคน์สร้างจาก Th2^{73,74,75} และผลการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้พบว่า มีระดับ IL-17, IL-6, TGF- β และ IFN- γ สูงในน้ำไขข้อของผู้ป่วยข้ออักเสบรีแอคทีฟ และมีระดับไซโตไคน์สูงกว่าในเลือด ซึ่ง IL-6 และ TGF- β เป็นไซโตไคน์สำคัญในการพัฒนา Th17 สำหรับ IFN- γ ถูกสร้างจาก Th1 cells ซึ่งระดับ IFN- γ ที่สูงอาจทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นบทบาทของ Th1 ในการเกิดโรคแต่ IFN- γ อาจถูกสร้างขึ้นมาย่อยยับยั้งการพัฒนา Th17 ก็ได้⁷⁶ ดังนั้น Th17 น่าจะมีบทบาทในการเกิดโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ เช่นเดียวกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

:: โรคข้อสันหลังอักเสบติดยึด (Ankylosing Spondylitis)

จากการศึกษาพบว่าระดับไซโตไคน์ IL-17 สูงขึ้นในเลือดของผู้ป่วยโรคข้อสันหลังอักเสบติดยึด ผู้ป่วยดังกล่าวมีการลดลงของ bone formation และมีการเพิ่มขึ้นของ bone resorption ซึ่งเป็นผลจาก IL-17 กระตุ้นการแสดงออกของ RANK-Ligand และส่งเสริมการทำงานของ osteoclasts⁷⁷ การศึกษาทางพันธุกรรมพบว่าผู้ป่วยโรคข้อสันหลังอักเสบติดยึดมี genetic polymorphisms สัมพันธ์กับ IL-23 receptor (receptor สำหรับไซโตไคน์ IL-23 มีบทบาทในการพัฒนา Th17)⁷⁸ การศึกษาต่อมาพบว่าปริมาณ T cells ที่สร้าง IL-17 และระดับ IL-17 เพิ่มขึ้นในเลือดของผู้ป่วยโรคข้อสันหลัง

อักเสบติดเชื้อ แต่ระดับ IL-17 ไม่สัมพันธ์กับ disease activity โดยยังตรวจพบ Th17 cells ปริมาณสูงในผู้ป่วยที่มี disease activity ต่ำ นอกจากนั้นยังพบ CD4+ T cells ที่สร้าง IL-22 ปริมาณสูงในเลือดของผู้ป่วยโรคข้อสันหลังอักเสบติดเชื้อ⁷⁹ IL-22 เป็นสมาชิกในตระกูล IL-10 สร้างจากทั้ง Th1 และ Th17 ประมาณร้อยละ 20 ของ Th17 สามารถสร้าง IL-22 ได้ การสร้าง IL-22 โดย Th17 นั้นต้องอาศัย IL-23⁸⁰ ดังนั้น polymorphism ของ IL-23 receptor (IL-23R) ที่สัมพันธ์กับโรคข้อสันหลังอักเสบติดเชื้อน่าจะมีความหมาย

:: โรคผื่นสะเก็ดเงิน (Psoriasis)

เดิมเชื่อว่า Th1 มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคผื่นสะเก็ดเงิน แต่การศึกษาต่อพบว่า Th17 มีบทบาทในการเกิดโรคผื่นสะเก็ดเงินโดย monocytes และ dendritic cells ในผิวหนังที่ตำแหน่งผื่นโรคสะเก็ดเงินมีการแสดงออกของ IL-23p19 โดย IL-23 มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมให้เกิด epidermal hyperplasia และการแทรกซึมของเซลล์ก่อการอักเสบบริเวณผิวหนัง⁸¹ การศึกษาพบว่าการแสดงออกของไซโตไคน์ เช่น IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-26 และ TNF- α ในเลือดและผื่นผิวหนังจากผู้ป่วยโรคผื่นสะเก็ดเงิน ซึ่งไซโตไคน์ดังกล่าวสร้างจากทั้งเซลล์ Th1 และ Th17 นอกจากนั้นยังพบว่าการแสดงออกของ ROR γ t, IL-1 β , IL-6 และ IL-23 ที่ตำแหน่งผื่นผิวหนังสูงกว่าตำแหน่งผิวหนังปกติจากตัวผู้ป่วยเองหรือตำแหน่งผิวหนังของคนปกติ^{22,82,83} ไซโตไคน์เหล่านี้ที่แสดงออกในโรคผื่นสะเก็ดเงินเป็นไซโตไคน์ที่สร้างจากเซลล์ Th17 และมีความสำคัญในการพัฒนาของเซลล์ Th17

:: โรคภูมิแพ้ (Systemic lupus erythematosus)

IL-17 มีบทบาทในโรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตนเองหลายโรค สำหรับการศึกษาความสัมพันธ์ของเซลล์ Th17 และโรคภูมิแพ้พบว่าผู้ป่วยโรคภูมิแพ้มีระดับ IL-17 ในเลือดระดับสูง⁸⁴ แต่มีการศึกษาที่ขัดแย้งกันซึ่งศึกษาโดย Kurasawa และคณะโดยวัดระดับ IL-17 ในเลือดโดยวิธี conventional ELISA พบว่าผู้ป่วยโรคภูมิแพ้มีระดับ IL-17 ปกติ⁸⁵ ทำให้สร้างความสงสัยในบทบาทของเซลล์ Th17 ในโรคภูมิแพ้ ต่อมา Wong และคณะได้ศึกษาโดยใช้วิธีวัดระดับ IL-17 ในเลือดที่มีความไวและความจำเพาะสูงกว่าวิธี conventional ELISA คือวิธี ELISPOT assay คือวัดระดับ IL-17A ที่หลั่งออกมาในระดับเซลล์ พบว่าระดับ IL-17 และ IL-23 ในเลือดของผู้ป่วยโรคภูมิแพ้มีระดับสูงจริง และสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนนการกำเริบของโรค (SLEDAI) สูงจะตรวจพบ IL-17 ในระดับสูงเช่นกัน^{85,86} การศึกษาของ Huang และคณะสนับสนุนถึงบทบาทของเซลล์ Th17 กับความรุนแรงของโรคภูมิแพ้โดยวัดระดับ mRNA ของ IL-23p19 และ IL-23p40 (IL-23 มีความสำคัญในการพัฒนาของ Th17) ในเลือดผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ที่มีการกำเริบของโรค (SLEDAI \geq 10) พบว่ามีระดับสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่โรคกำเริบน้อยกว่า (SLEDAI < 10)⁸⁷ นอกจากนั้นยังตรวจพบ IL-17 และ IL-23 จากชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วย lupus nephritis⁸⁸ และมีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถตรวจพบเซลล์ Th17 ในชิ้นเนื้อไตของหนูทดลองที่เป็นโรคภูมิแพ้เช่นกัน⁸⁹ ดังนั้นเซลล์ Th17 น่าจะมีบทบาทในพยาธิกำเนิดของโรคภูมิแพ้ ความรุนแรงของโรค และส่งเสริมให้เกิดการอักเสบของไต

:: โรคผิวหนังแข็ง (*Progressive systemic sclerosis*)

โรคผิวหนังแข็งเป็นโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดโรคที่ชัดเจน พบว่ามี CD4+ T cells แทรกในชั้นผิวหนังของผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็ง และเชื่อว่ามียับยั้งการทำงานของ fibroblasts ซึ่งที่ผิวของ fibroblasts จะมีการแสดงออกของ intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) และมีการหลั่งไซโตไคน์ IL-1, IL-4, IL-6 และ TGF- β ^{90,91,92} ไซโตไคน์ดังกล่าวเพิ่มการแบ่งตัวของ fibroblasts ทำให้สร้างคอลลาเจนมากเกินไปในโรคผิวหนังแข็ง การศึกษาต่อมาพบว่า IL-17 มีบทบาทกระตุ้น fibroblast ให้สร้างไซโตไคน์ที่ก่อการอักเสบเช่น IL-6 และ IL-8 เพิ่มการแสดงออกของ ICAM-1 นอกจากนี้ IL-17 ยังกระตุ้นเซลล์บุภายในหลอดเลือด (endothelial cells) ให้หลั่ง IL-6 ด้วย^{33,39} จากการศึกษาข้างต้นได้มีสมมติฐานว่าเซลล์ Th17 น่าจะมีบทบาทในพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังแข็ง Kurasawa และคณะได้ศึกษาพบว่าการเพิ่มการแสดงออกของ IL-17mRNA ในเนื้อเยื่อผิวหนังและปอด ของผู้ป่วยโรคผิวหนังแข็ง และมีระดับ IL-17 ในเลือดสูง แต่ระดับของ IL-17 ที่สูงขึ้นเฉพาะในช่วงแรกของโรคเท่านั้นคือ 4 ปีแรกของโรค และไม่สัมพันธ์กับอาการแสดงของโรค⁸⁵ ดังนั้นบทบาทของเซลล์ Th17 ในโรคผิวหนังแข็งและความรุนแรงของโรคควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

:: โรคกล้ามเนื้ออักเสบ (*Dermatomyositis/Polymyositis*)

โรคกล้ามเนื้ออักเสบมีการแทรกซึมของ T lymphocytes ไปตามเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อและมีการหลั่งไซโตไคน์เช่น IL-1 α , IL-1 β , TNF- α และ IFN γ ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหลั่งไซโตไคน์ก่อการอักเสบเช่น IL-6 และ TGF- β ⁹³ การศึกษาความสัมพันธ์ของเซลล์ Th17 กับโรคกล้ามเนื้ออักเสบในหลอดทดลองโดยกระตุ้นเซลล์กล้ามเนื้อจากผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบด้วย IL-17 และ IL-1 β พบว่าเซลล์กล้ามเนื้อหลั่ง IL-6 เพิ่มขึ้น โดยพบว่าการกระตุ้นด้วย IL-17 พร้อมกับ IL-1 β เซลล์กล้ามเนื้อจะหลั่ง IL-6 เพิ่มมากกว่ากระตุ้นด้วยไซโตไคน์เพียงชนิดเดียว แต่การหลั่งเอนไซม์กล้ามเนื้อ creatine kinase (CK) นั้นไม่เพิ่มขึ้น และเมื่อย้อมกล้ามเนื้อของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออักเสบด้วย IL-17 ตรวจพบ IL-17 บริเวณที่มี T lymphocytes อยู่ปริมาณมากเปรียบเทียบกับกล้ามเนื้อของคนปกติไม่พบ IL-17⁹⁴ ดังนั้นสรุปได้ว่า IL-17 น่าจะมีบทบาทในการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบโดยมีผลต่อกล้ามเนื้อแต่ไม่มีผลต่อเอนไซม์กล้ามเนื้อ และส่งเสริม IL-1 β ให้ก่อการอักเสบของกล้ามเนื้อ

:: โรคข้อเสื่อม (*Osteoarthritis*)

กระดูกอ่อนผิวข้อของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมสามารถหลั่ง nitric oxide ได้เองโดยอาศัยการส่งเสริมจากไซโตไคน์เช่น IL-1 β และ TNF- α การศึกษาในหลอดทดลองโดยวัดระดับ nitric oxide หลังการกระตุ้นกระดูกอ่อนผิวข้อของผู้ป่วยด้วย IL-17 เปรียบเทียบกับ IL-1 β พบว่าระดับ nitric oxide เพิ่มขึ้นโดยการกระตุ้นด้วยไซโตไคน์ทั้งสองชนิด แต่เมื่อเปรียบเทียบกันพบว่า IL-17 กระตุ้นให้กระดูกอ่อนผิวข้อหลั่ง nitric oxide น้อยกว่าการกระตุ้นด้วย IL-1 β ³⁴ ดังนั้น IL-17 น่าจะมีบทบาทน้อยในการเกิดโรคข้อเสื่อมโดยการกระตุ้นให้กระดูกอ่อนผิวข้อหลั่ง nitric oxide สำหรับบทบาทของเซลล์ Th17 กับพยาธิกำเนิดและความรุนแรงของโรคข้อเสื่อมคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การรักษาด้วยยั้งเซลล์ Th17

IL-17 ที่สร้างจากเซลล์ Th17 มีบทบาทในการเกิดโรครูมาติกหลายโรค ดังนั้นการรักษาเพื่อยับยั้งเซลล์ Th17 น่าจะเป็นเป้าหมายสำคัญในการรักษาโรคกลุ่มนี้ในอนาคต

:: *Bone marrow stromal cells (BMSCs)*

Bone marrow stromal cells (BMSCs) เป็น stem cells ที่สามารถยับยั้งการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยยับยั้งการแบ่งตัวของ T lymphocytes การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า BMSCs สามารถป้องกันการเกิดโรค EAE (experimental autoimmune encephalomyelitis) ในหนูทดลองได้ ซึ่งการเกิดโรค EAE เซลล์ Th17 มีบทบาทสำคัญดังได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น การศึกษาของ Wang และคณะพบว่าหนูทดลองที่เป็นโรค EAE สามารถตรวจพบ IL-17 ในระดับสูงและเมื่อรักษาด้วย BMSCs ระดับ IL-17 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรักษา นอกจากนี้ยังพบว่า BMSCs สามารถหลั่งไซโตไคน์ได้หลายชนิด เช่น TNF- α , TGF- β , IL-6 และ IL-27 เมื่อทำให้ระดับ IL-27 ลดลงโดยให้ Anti-IL-27 พบว่าระดับ IL-17 กลับเพิ่มขึ้น⁹⁵ ดังนั้นจากการศึกษานี้สรุปได้ว่า BMSCs สามารถยับยั้ง IL-17 โดยการหลั่ง IL-27 ซึ่งในอนาคต stem cells น่าจะมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรค autoimmune

:: *Interleukin-12/23 Monoclonal antibody*

Interleukin-12/23 Monoclonal antibody สามารถยับยั้งการทำงานของ IL-12 และ IL-23 โดยจับกับ p40 ซึ่งเป็นตัวรับที่ผิวเซลล์ของไซโตไคน์ทั้งสองชนิด ในผื่นผิวหนังของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน พบทั้ง IL-12p40 และ IL-23 ดังนั้นการรักษาเพื่อยับยั้งทั้ง IL-12 และ IL-23 น่าจะทำให้ยับยั้ง IL-17 ได้ การศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคผื่นสะเก็ดเงินเมื่อได้รับ Interleukin-12/23 Monoclonal antibody มีดัชนีความรุนแรงของผื่น (psoriasis area and severity index; PASI) ลดลงและคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่หลังได้รับยา 12 สัปดาห์ สำหรับภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม แต่มีรายงานการเกิดวัณโรคและติดเชื้ออวัยวะในผู้ป่วยที่ขาด IL-12p40 หรือ IL-12 receptor β 1 ตั้งแต่กำเนิด และภาวะที่ขาด IL-12/IL-23 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็ง⁹⁶ ดังนั้นการใช้แอนติบอดีชนิดนี้ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปถึงภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อและการเกิดโรคมะเร็ง

:: *Statin*

การศึกษาพบว่า Simvastatin สามารถยับยั้ง IL-6 และ IL-23 ซึ่งเป็นไซโตไคน์สำคัญในการพัฒนาเซลล์ Th17 และยังส่งเสริมการแสดงออกของ IFN γ , IL-4 และ IL-27 เพื่อยับยั้งเซลล์ Th17 โดย Simvastatin เพิ่มการแสดงออกของ suppressor of cytokine secretion (SOCS) 3 ซึ่งมีความสามารถยับยั้งขบวนการ phosphorylation ของ STAT3 (transcription factor ที่สำคัญของเซลล์ Th17) โดยผ่าน JAK1 และ JAK2 เป็นผลให้เกิดการยับยั้งการ transcription ของ IL-6 และ IL-23 ทำให้เซลล์ Th17 ไม่สามารถพัฒนาได้ และเป็นผลให้เกิดการยับยั้งการสร้าง IL-17⁹⁷ Simvastatin จึงน่าจะมีผลดีในการลดการอักเสบ

สรุป

ปัจจุบันเซลล์ Th17 และไซโตไคน์ IL-17 ได้รับความสนใจถึงบทบาทในการก่อการอักเสบและการเกิดโรคภูมิคุ้มกันตนเองเป็นอย่างมาก สำหรับบทบาทในโรครูมาติกมีหลายการศึกษาสนับสนุนว่าเซลล์ Th17 มีความสัมพันธ์ในการเกิดโรคและน่าจะเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการรักษาในอนาคต ซึ่งคงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Reiner SL. Development in motion: helper T cells at work. *Cell*. 2007; 129(1):33-36.
2. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-2257.
3. Tato C, O'Shea J. What dose it mean to be just 17? *Nature* 2006;441:166-8.
4. Kaplan MH, Sun YL, Hoey T, Grusby MJ. Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice. *Nature* 1996;382:174.
5. Meraz MA, White JM, Sheehan KC. et al. Targeted disruption of the Stat1 gene in mice reveals unexpected physiologic specificity in the JAK-STAT signaling pathway. *Cell* 1996;84:431.
6. Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, Grusby MJ. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. *Immunity* 1996;4:313.
7. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet directs Th1 lineage commitment. *Cell* 2000;100:655.
8. Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell* 1997;89:587.
9. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Current opinion in immunology* 2007; 19:281-6.
10. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nature Immunol* 2003;4:330-6.
11. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage J, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003;278:1910-4.
12. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin-17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6:1123-32.
13. Park H, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6:1133-41.
14. Cua DJ, Scherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wickwoski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421:744-8.
15. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, Sedgwick JD, Cua DJ. Divergent pro-and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951-8.
16. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003;278:1910-4.
17. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N. et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103(9):1345-1352.
18. Lock C, Hermans G, Pedotti R. et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2002;8: 500-8.
19. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201:233-40.
20. Awasthi A, Kuchroo VK. Th 17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *Int Immunol* 2009;21(5):489-98.
21. Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jager A, Strom TB, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007;448:484-7.
22. Nurieva R, Yang XO, Martinez G et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 2007;448:480.
23. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007;9:50-7.

24. Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1 beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 2007;9:42-9.
25. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol* 2007;8:967.
26. Yao Z, Timour M, Painter S, Fanslow W, Spriggs M. Complete nucleotide sequence of the mouse CTLA8 gene. *Gene* 1996;168:223-5.
27. Wright JF, et al. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2007;282:13447-55.
28. Liang SC, et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induced airway neutrophil recruitment. *J Immunol* 2007;179:7791-9.
29. Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR, Jones CE, Trifilieff A. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia : IL-15 as a possible trigger. *J Immunol* 2003; 170:2106-12.
30. Shin HC, Benbernou N, Esnault S, Guenounou M. Expression of IL-17 in human memory CD45RO+ T lymphocytes and its regulation by protein kinase A pathway. *Cytokine* 1999;11:257-66.
31. Molet S, Hamid Q, Davoine F et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:430-8.
32. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regular T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 148:32-46.
33. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996;183:2593-603.
34. Attur MG, Patel RN, Abramson SB, Amin AR. Interleukin-17 up-regulation of nitric oxide production in human osteoarthritis cartilage. *Arthritis Rheum* 1997;40:1050-3.
35. Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK et al. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J Biol Chem* 2004;279:2559-67.
36. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 1999;162:494-502.
37. Woltman AMHS, Boonstra JG, Gobin SJ, van Daha MR, van Kooten C. Interleukin-17 and CD40-ligand synergistically enhance cytokine and chemokine production by renal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:2044-55.
38. Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A et al. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol* 2000;165:5814-21.
39. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995; 155:5483-6.
40. Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 2002;169:642-6.
41. Jones CE, Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:748-53.
42. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med* 2001;4:519-27.
43. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004;4:467-76.
44. Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge. *Nat Immunol* 2007;8:369-77.
45. Rudner XL, Happel KI, Young EA and Shellito JE. Interleukin-23 (IL-23)-IL-17 cytokine axis in murine Pneumocystis carinii infection. *Infect Immun.*2007;75:3055-61.
46. Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-Candida albicans host defense in mice. *J Infect Dis* 2004;190:624-31.
47. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, Federici M, Nasorri F, Girolomoni G. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-[gamma] and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000;115:81-7.
48. Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*2003;52:65.
49. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006;116:1310-6.
50. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007;13(6):711-8.
51. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007;13(10):1173-5.
52. Chu CQ, Swart D, Alcorn D, Tocker J, Elkon KB. Interferon-gamma regulates susceptibility to collagen-induced arthritis through suppression of interleukin-17. *Arthritis Rheum* 2007;56:1145-51.
53. Imler IM, Gajda M, Brauer R. Exacerbation of antigen-induced arthritis in IFN-[gamma]-deficient mice as a result of unrestricted IL-17 response. *J Immunol* 2007;179:6228-36.

54. Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003;171:6173-7.
55. Lubberts E, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum* 2004;50:650-9.
56. Bush KA, Farmer KM, Walker JS, Kirkham BW. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum* 2002;46:802-5.
57. Koenders MI, Kolls JK, Oppers-Walgreen B, et al. Interleukin-17 receptor deficiency results in impaired synovial expression of interleukin-1 and matrix metalloproteinases 3,9, and 13 and prevents cartilage destruction during chronic reactivated streptococcal cell wall-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3239-47.
58. Lubberts E, Schwarzenberger P, Huang W, et al. Requirement of IL-17 receptor signaling in radiation-resistant cells in the joint for full progression of destructive synovitis. *J Immunol* 2005;175:3360-8.
59. Hwang SYKH. Expression of IL-17 homologs and their receptors in the synovial cells of rheumatoid arthritis patients. *Mol Cells* 2005;19:180-4.
60. Chabaud M, et al. Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1999;42:963-70.
61. Jovanovic DV, DiBattista JA, Martel-Pelletier J, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-1beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol* 1998;160:3513-21.
62. Lundy S, Sarkar S, Tesmer L, Fox D. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res Ther* 2007;9:202.
63. Ryu SLJ, Kim SI. IL-17 increased the production of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis synoviocytes. *Clin Rheumatol* 2006;25:16-20.
64. Kotake YY, Feige U, Sarosi I, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103:1345-52.
65. Miranda-Carus M-E, et al. Peripheral blood T lymphocytes from patients with early rheumatoid arthritis express RANKL and interleukin-15 on the cell surface and promote osteoclastogenesis in autologous monocytes. *Arthritis Rheum* 2006;54:1151-64.
66. Sato K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006;203:2673-82.
67. Sato K. Th17 cells and Rheumatoid Arthritis-From the standpoint of Osteoclast Differentiation-Allergy International.2008;57:109-14.
68. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, van Den Berg W, Miossec P. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001;3:168-77.
69. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum* 2006;54:1122-31.
70. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Review* 2008;223:87-113.
71. Peck A, Mellins ED Breaking old paradigms: Th17cells in autoimmune arthritis. *Clin Immunol* 2009;522:1-10.
72. Glennas A, Kvien TK, Melby K, et al. Reactive arthritis: a favorable 2 year course and outcome, independent of triggering agent and HLA-B27. *J Rheumatol* 1994;21:2274-80.
73. Lahesmaa R, Yssel H, Batsford S, et al. Yersinia enterocolitica activates the T helper type 1-like T cell subset in reactive arthritis. *J Immunol* 1992;148:3079-85.
74. Simon AK, Seipelt E, Wu P, Wenzel B, Braun J, Sieper J. Analysis of cytokine profiles in synovial T cell clones from chlamydial reactive arthritis patients: predominance of the Th1 subset. *Clin Exp Immunol* 1993;94:122-6.
75. Schlaak JF, Pfers I, Meyer zum Buschenfelde KH, Marker-Hermann E. Different cytokine profiles in the synovial fluid of patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:155-62.
76. Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol*.2007;34:2285-90.
77. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74:304-5.
78. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1020-5.
79. Shen Hui, Goodall JC, Gaston JSH. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1647-56.
80. Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupe P, Barillot E, et al. A critical function for transforming growth factor- β , interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human TH-17 responses. *Nat Immunol* 2008;9:650-7.
81. Lee E, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004;199:125-30.
82. Arican OAM, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;2005:273-9.
83. Chan JR, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006;203:2577-87.

84. Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:589-93.
85. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2455-63.
86. Wong CK, Lit LCW, Tam LS, Li EKM, Wong PTY, Lam CWK. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: Implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clinical Immunology* 2008;127:385-93.
87. Huang X, Hua J, Shen N, Chen S. Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients. *Mod. Rheumatol* 2007;17:220-3.
88. Crispin JC, Oukka M, Bayliss G, et al. Expanded double negative Tcells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol* 2008;181:8761-6.
89. Kang HK, Liu M, Datta SK. Low-dose peptide tolerance therapy of lupus generates plasmacytoid dendritic cells that cause expansion of autoantigen specific regulatory T cells and contraction of inflammatory Th17 cells. *J Immunol* 2007;178:7849-58.
90. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA Jr, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis: quantification, subtyping, and clinical correlations. *Arthritis Rheum* 1984;27:645-53.
91. Kawaguchi Y. IL-1 alpha gene expression and protein production by fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1994;97:445-50.
92. Feghali CA, Bost KL, Boulware DW, Levy LS. Mechanisms of pathogenesis in scleroderma. I. Overproduction of interleukin 6 by fibroblasts cultured from affected skin sites of patients with scleroderma. *J Rheumatol* 1992;19:1207-11.
93. Tournadre A, Miossec P. Chemokines and dendritic cells in inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2009;68:300-4.
94. Chevrel G, Page G, Granet C, Streichenberger N, Varennes A, Miossec P. Interleukin-17 increases the effects of IL-1 beta on muscle cells: arguments for the role of T cells in the pathogenesis of myositis. *J Neuroim* 2003;137:125-33.
95. Wang J , Wang G , Sun B, et al. Interleukin-27 suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis during bone marrow stromal cell treatment. *J Autoimmun* 2008;30:222-9.
96. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356:580-92.
97. Zhang X, Markovic-Plese S. Statins immunomodulatory potential against Th17 cell-mediated autoimmune response. *Immunol Res* 2008;41:165-74.

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2551-2553

แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	นายกกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์	อุปนายกบริหาร
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์	เหรัญญิก
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี	เลขาธิการ
แพทย์หญิงมณาริปี ไอศิริ	กรรมการกลาง
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	กรรมการกลาง
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี	กรรมการกลาง
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	กรรมการกลาง

ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์
นายแพทย์อุตม วิเศษภูสุนทร
พลตรีรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาจ
รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐเดวีย์ ตุมราควิน
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
ศาสตราจารย์นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู

คณะอนุกรรมการสาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร	อนุกรรมการ
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงมณาริปี ไอศิริ	อนุกรรมการ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์	อนุกรรมการ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์	อนุกรรมการ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์	อนุกรรมการและเลขานุการ
นายแพทย์อุทิศ ดีสมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรวุฒิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาจ	ที่ปรึกษา
นายแพทย์รัฐเดวีย์ ตุมราควิน	ที่ปรึกษา
นายแพทย์เอนก ไสวเสวี	ที่ปรึกษา

คณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ
แพทย์หญิงมณาริปี ไอศิริ
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
แพทย์หญิงเอมวาลี อารมย์ดี
แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล
แพทย์หญิงนันทนา กลิตานนท์
นายแพทย์พรชัย เตชานวงศ์
แพทย์หญิงสิริพร มานวรงค์ชัย
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงประพิศ เทพอารักษ์กุล
แพทย์หญิงจิรภัทร วงศ์ชินศรี

คณะอนุกรรมการวิจัย

นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
แพทย์หญิงสุชีลา จันทรวินยานุชิต
นายแพทย์สมชาย เอื้อรัตน์วงศ์
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี
นายแพทย์วรวิทย์ เล่าห์เรณู
แพทย์หญิงรัตนาดี ณ นคร
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนาจพงษ์
แพทย์หญิงมณาริปี ไอศิริ
นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน
แพทย์หญิงบุญจิ่งจริง ศิริไพฑูรย์
แพทย์หญิงกาญจนา จันทรสุน