

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

คณะกรรมการ

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ
นายแพทย์สูงชัย อังธารารักษ์
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวัน

สำนักงาน

สมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย
ชั้น 9 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์ 0-2716-6524, 0-2716-6661-4 ต่อ 9002 โทรสาร 0-2716-6525
e-mail toojaisai@yahoo.co.uk

พิมพ์ที่ บริษัท ซีดีพรีนท์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

| สารบัญ |

บรรณาธิการแถลง	xi
ปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)	64
โรคข้ออักเสบระยะแรกเริ่ม (Early Rheumatoid Arthritis)	65
โรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (Septic Arthritis in SLE Patients)	89
โรคข้ออักเสบข้อนิ้วโป้ง : ยา Nimesulide กับการเกิดตับอักเสบ	105
เฉลยปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)	107

***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 |

ก่อนอื่นขอกล่าวสวัสดิ์ทักทายผู้อ่านวารสารโรคข้อทุกท่าน วารสารของเราได้ห่างหายจากวงการไประยะหนึ่งด้วยภาระงานที่รัดตัวของสมาคม ในขณะนี้คิดว่าจะเริ่มออกวารสารใหม่อีกครั้ง เพื่อประโยชน์แก่ท่านผู้อ่านทุกท่านอีกครั้ง และทางสมาคมตั้งใจจะออกวารสารให้สม่ำเสมอมากขึ้น หวังว่าจะเป็นประโยชน์แก่ท่านผู้อ่านบ้างไม่มากก็น้อย

ในวารสารฉบับนี้ขอเสนอบทความทางวิชาการเรื่อง Early Rheumatoid Arthritis โดยแพทย์หญิงสุจินต์ เลิศวิเศษ และ Septic Arthritis in SLE Patients โดยแพทย์หญิงพรเพ็ญ อัครวัชรางกูร อย่าลืมติดตามโรคข้อฉบับออเดิร์ฟ และปัญหาทำประลอง พร้อมเฉลยในท้ายเล่ม

หากท่านผู้อ่านท่านใดมีข้อเสนอแนะหรือติชม รวมทั้งอยากได้บทความหรือมีคำถามใดๆ สามารถส่งมาได้โดยทางไปรษณีย์ที่สมาคมโรคข้อฯตามที่อยู่ทางด้านหน้า หรือทาง e-mail : thairheum@thaimail.com ทางบรรณาธิการขอกราบขอบพระคุณล่วงหน้ามา ณ ที่นี้

แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ

ปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ *

หญิง อายุ 44 ปี เป็น lupus nephritis รักษาสม่ำเสมอ เคยได้รับ pulse cyclophosphamide มา 6 ครั้ง ครั้งสุดท้ายเมื่อ 2 เดือนก่อน ยาปัจจุบันได้แก่ prednisolone 15 มิลลิกรัมต่อวัน, hydroxychloroquine 200 มิลลิกรัมต่อวัน และ enalapril 20 มิลลิกรัมต่อวัน มาตรวจครั้งนี้ด้วยอาการปวดสะโพกขวา 4 สัปดาห์ เดินลงน้ำหนักลำบาก ไม่มีไข้ ตรวจร่างกายพบ flexion of right hip 20 degree, tenderness at right groin and limitation range of motion of right hip

CBC-Hct 30%, wbc 4,700, N 89%, L 11%, Platelet 320,000

U/A-sp gr 1020 protein 2+ wbc 0-1/hpf, rbc 2-3/hpf, hyaline cast 1-2/hpf Cr 1.3



- คำถาม : 1. จงบรรยายความผิดปกติจากภาพรังสี
2. จงวินิจฉัยภาวะนี้

(เฉลยท้ายเล่ม)

* พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

โรคข้ออักเสบระยะแรกเริ่ม (Early Rheumatoid Arthritis)

สุจินต์ เลิศวิเศษ*
บุญจรัส ศิริไพฑูรย์**
ปริฉัตร เอื้ออารีวงศ์**

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม (early rheumatoid arthritis : early RA) ค่อนข้างยาก เนื่องจากอาการและอาการแสดงไม่ชัดเจนและส่วนหนึ่งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติ ทำให้เกิดความล่าช้าในการวินิจฉัยและรักษา ส่งผลให้ผู้ป่วยเสียโอกาสที่จะได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มต้น ทำให้โรคเข้าสู่ระยะสงบได้ยากขึ้น

เป้าหมายของการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม คือพยายามรักษาผู้ป่วยให้เข้าสู่ระยะสงบของโรคให้เร็วที่สุด ป้องกันความพิการของข้อ และภาวะทุพพลภาพ โดยเน้นให้วินิจฉัยและรักษาภายในระยะ 6 - 12 เดือนแรกของโรค ปัจจุบันจึงมีความพยายามหาเกณฑ์การวินิจฉัยใหม่ ซึ่งมีความไวในการวินิจฉัยโรคมากขึ้น และในอนาคตคงได้นำเกณฑ์ดังกล่าวมาใช้พร้อมทั้งการพิจารณาการรักษาโดยใช้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) รวมถึงบทบาทของคลินิกโรคข้ออักเสบระยะแรก (early arthritis clinic) ในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ เพื่อช่วยคัดกรองผู้ป่วย

บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis) เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรังที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดการอักเสบทำลายเยื่อข้อโดยไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แต่เชื่อว่าเป็นจากหลายปัจจัย เช่น พันธุกรรม ฮอริโมน เชื้อโรค สารเคมี หรือสิ่งแวดล้อมบางอย่างกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองมากผิดปกติและเกิดการสร้างสารอักเสบ และเซลล์ตายเพิ่มขึ้นทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อข้อ (synovial tissue) ทำให้เยื่อข้อมีการหนา และแทรก ทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อ

* พ.บ. เฟลโลว์ หน่วยงานโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

** พ.บ. อาจารย์ หน่วยงานโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

นำไปสู่ความพิการและภาวะทุพพลภาพ ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตรวมทั้งเศรษฐกิจของผู้ป่วย และสังคม นอกจากนี้อาจพบการอักเสบของอวัยวะอื่นนอกข้อ และตัวโรคเองมีผลทำให้มีการเสียชีวิตสูงกว่าประชากรทั่วไปโดยเฉพาะจากสาเหตุของโรคหัวใจและหลอดเลือด

อุบัติการณ์ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในกลุ่มประชากรทั่วโลก แตกต่างไปในแต่ละเชื้อชาติ พบประมาณร้อยละ 1¹ สำหรับประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของโรคร้อยละ 0.1 - 0.2² ซึ่งอาจต่ำกว่าความเป็นจริง และมีผู้ป่วยจำนวนเกือบร้อยละ 50 ที่ไม่เคยได้รับการรักษากับอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม³

ในเวชปฏิบัติทั่วไปการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ต้องอาศัยการรวบรวมข้อมูลจาก ประวัติ อาการ อาการแสดง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางรังสีวินิจฉัย รวมถึงการวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่มีอาการคล้ายคลึงออกไปทำให้การวินิจฉัยระยะแรกของโรคเป็นไปด้วยความยากลำบาก อีกทั้งในปัจจุบันการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยแพทย์ที่ไม่ใช่แพทย์เฉพาะทาง มักอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตาม American College of Rheumatology (ACR) ปีค.ศ.1987 ซึ่งจะเห็นว่าผู้ป่วยที่มีอาการ และอาการแสดงครบตามเกณฑ์เป็นผู้ป่วยที่อาการชัดเจนหรืออาการรุนแรงแล้วเท่านั้น

ในทางตรงกันข้ามผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่มกลับมักได้รับการตรวจรักษาโดยแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและแพทย์อื่นที่ไม่ใช่อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม เนื่องจากแพทย์เฉพาะทางมีจำนวนไม่มากพอ ทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาสในการรักษาโรคระยะแรกที่สามารถเข้าสู่ระยะสงบของโรคได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่อาการไม่ชัดเจน เช่น อาการปวดข้ออักเสบแบบไม่สมมาตร

ปัจจุบันเป้าหมายของการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้เปลี่ยนรูปแบบจากเดิมที่เพียงเพื่อลดความเจ็บปวด มาสู่ความพยายามรักษาผู้ป่วยให้โรคเข้าสู่ระยะสงบให้เร็วที่สุด โดยเน้นให้การวินิจฉัยและรักษาภายในระยะ 6 - 12 เดือนแรกของโรค และให้การรักษาแบบผสมผสานระหว่างการใช้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค รักษาภาพบำบัต และการให้ความรู้ผู้ป่วย

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม (Early Rheumatoid arthritis: Early RA) เกี่ยวกับคำจำกัดความ การวินิจฉัย บทบาทของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางรังสีวินิจฉัย เพื่อนำความรู้ที่ได้รับมาช่วยปรับปรุงการตรวจรักษาผู้ป่วยในเวชปฏิบัติได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

คำจำกัดความของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม

ในอดีตคำจำกัดความของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม คือ ระยะเวลา 5 ปีแรกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จนกระทั่งประมาณปี ค.ศ.1990 เป็นต้นมา ได้ลดระยะเวลาเป็นในช่วงเวลา 2 ปีแรก และมีความพยายามลดเป็นใน 1 ปีแรก^{4,5} เนื่องจากการการกักต่อนทำลายข้อเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วใน 2 ปีแรกของการเป็นโรค โดยผู้ป่วยมากถึงร้อยละ 30 มีการกักต่อนทำลายข้อตั้งแต่ช่วงปีแรก และเพิ่มสูงถึงร้อยละ 70 ภายใน 3 ปี นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 10 มีภาวะทุพพลภาพใน 2 ปีแรกของการเป็นโรค^{6,7} โดยอาการทางคลินิกยังไม่สัมพันธ์กับการกักต่อนทำลายข้อจากภาพถ่ายรังสี

ปัจจุบันมีการใช้คำว่า Window of opportunity^{8, 9} คือช่วงโอกาสสำคัญที่สามารถเปลี่ยนการดำเนินโรคที่มีอาการอักเสบอย่างต่อเนื่องให้กลับคืนสู่ภาวะปกติ ยิ่งสนับสนุนการรักษาในระยะแรกเริ่มมากขึ้น ทำให้คำจำกัดความของระยะเวลายิ่งสั้นลงอีกอาจเป็นสัปดาห์หรือเดือนแรกๆ ของการเป็นโรค (very early phase) โดยพบว่าการให้การรักษาในช่วงเวลา 12 สัปดาห์แรกมีโอกาสทำให้โรคสงบได้ถึง 5 เท่า⁹ และสอดคล้องกับการศึกษา FINRACO^{10,11} ที่เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดเดี่ยวและหลายชนิด โดยเริ่มรักษาที่ระยะเวลาภายใน 4 เดือนแรกและมากกว่า 4 เดือน พบว่ากลุ่มที่รักษาภายใน 4 เดือนแรกสามารถเข้าสู่ภาวะสงบของโรคได้ถึงร้อยละ 27 ในกลุ่มที่ใช้ยาชนิดเดี่ยวและ ร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน

อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ว่าระยะเวลาเร็วเพียงใด ที่เหมาะสมในการเริ่มต้นการรักษา แต่มีแนวโน้มให้การรักษาที่เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ โดยทั่วไปยอมรับการรักษายาจริงจังในช่วง 1 ปีแรกของโรค น่าจะให้ผลการรักษาที่ดีเพื่อป้องกันการทำลายข้ออย่างถาวร

ข้อจำกัดในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม

1. ลักษณะอาการข้ออักเสบเรื้อรังทางคลินิกไม่จำเพาะเจาะจง ซึ่งอาจคล้ายโรคข้ออักเสบจากสาเหตุอื่น เช่น โรคข้ออักเสบจากติดเชื้อไวรัส โรคข้ออักเสบจากกลุ่มผลึก โรคข้ออักเสบจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เป็นต้น

2. เกณฑ์การวินิจฉัยตาม เกณฑ์ ACR ค.ศ.1987 มีความไวไม่เพียงพอที่จะวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม ซึ่งหากให้ครบข้อตามเกณฑ์วินิจฉัยอาจต้องใช้เวลานาน ประมาณ 5 ปี โดยมีความไว และความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่มคิดเป็นคิดเป็น ร้อยละ 77 - 86 และร้อยละ 33 - 77 ตามลำดับ¹²⁻¹⁶) การศึกษาจากคลินิกข้ออักเสบระยะแรกของ Leiden และคลินิกข้ออักเสบระยะแรกประเทศอังกฤษ รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 1449 คน และติดตามผู้ป่วยนาน 10 ปี พบว่าโอกาสที่ทำให้โรคสงบได้ คือระยะเวลาเริ่มต้นอาการ เมื่อนำเกณฑ์ ACR ค.ศ.1987 มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่มมีอาการน้อยกว่า 6 เดือนพบว่าวินิจฉัยได้เพียง ร้อยละ 60 ซึ่งมีทำให้โอกาสในการทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบเหลือเพียงร้อยละ 10 - 15 เท่านั้น แต่การศึกษาดังกล่าวไม่ได้วิเคราะห์ถึงปัจจัยของชนิดและวิธีการใช้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค¹⁷

3. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและภาพถ่ายทางรังสี อาจไม่พบความผิดปกติในระยะแรกของโรค

4. โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่พบร่วมกับข้ออักเสบชนิดอื่น เช่น โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) ทำให้การแปลผลทางภาพถ่ายรังสีค่อนข้างแยกยาก

5. ในระยะแรกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ มักจะตอบสนองดีกับยากกลุ่มต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ซึ่งอาจบดบังอาการทำให้การวินิจฉัยล่าช้า

6. ความคลาดเคลื่อนของระยะเวลาเริ่มต้นอาการที่แน่นอน (onset) พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการไม่เกิน 6 เดือน มีเพียงร้อยละ 61 เท่านั้นที่จำระยะเวลาและอาการเริ่มต้นได้¹⁸

คลินิกโรคข้ออักเสบระยะแรก (Early arthritis clinic) และ การรีบส่งต่อ (Early Refer)

เนื่องจากมีความล่าช้าในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม ทำให้การก่อตั้งคลินิกโรคข้ออักเสบระยะแรกมีบทบาทมากขึ้น ในการประเมินหาผู้ป่วยข้ออักเสบเรื้อรังที่มีโอกาสรับให้การรักษาทันท่วงทีและทำให้โรคเข้าสู่ภาวะสงบได้

ปัญหาในความล่าช้า (Lag time) มาจาก สาเหตุต่อไปนี้^{15,19,20}

1. ระยะเวลาเริ่มต้นอาการก่อนมาพบแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป
2. ระยะเวลาก่อนส่งต่ออายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม
3. ระยะเวลาในการวินิจฉัยโรค

ค่าเฉลี่ยโดยรวมของความล่าช้าในการวินิจฉัยโรคทั้ง จากแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปและอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มใช้เวลาเฉลี่ย 18 สัปดาห์²¹

ในคลินิกโรคข้ออักเสบระยะแรกส่วนใหญ่อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่มเป็นแพทย์ผู้ตรวจ ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่มภายใน 2 ปี ได้ถึงร้อยละ 70^{15,21} ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้ควรรีบส่งต่อผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเรื้อรัง เพื่อป้องกันการกักต้อนทำลายข้อที่เกิดขึ้นตั้งแต่แรก โดยพิจารณารีบให้การรักษาทันท่วงทีด้วยยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

บทบาทของการซักประวัติและตรวจร่างกายในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม

ประวัติทางคลินิกที่น่าจะสนับสนุนการวินิจฉัยโรค

1. **ระยะเวลาเริ่มต้นอาการ (Duration of Symptom)**^{17,22,23} อาการข้ออักเสบที่เป็นนานกว่า 6 สัปดาห์ มีแนวโน้มเป็นกลุ่มที่อักเสบแบบเรื้อรัง และแยกออกจากกลุ่มที่หายเองได้เอง (Self limited) โดยมีความไวและความจำเพาะ คิดเป็นร้อยละ 88 และร้อยละ 52 ตามลำดับ และระยะเวลาที่เป็นนานมากกว่า 12 สัปดาห์ มีโอกาสหายเองน้อยมาก
2. **อาการข้อฝืดตึงตอนเช้า (Morning Stiffness)**^{22,23} ระยะเวลาข้อฝืดตึงตอนเช้านานมากกว่า 30 นาที มีความไวและความจำเพาะคิดเป็นร้อยละ 58 และร้อยละ 76 ตามลำดับ

การตรวจร่างกาย

ความสำคัญในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตั้งแต่ระยะแรกต้องพยายามตรวจทุกข้ออย่างละเอียดถี่ถ้วน ซึ่งขึ้นกับทักษะการตรวจและประสบการณ์ของผู้ตรวจ หลายการศึกษาพยายามรวบรวมลักษณะของการอักเสบของข้อที่มีแนวโน้มอักเสบเรื้อรังเพื่อช่วยให้วินิจฉัยได้เร็วขึ้น และสรุปเป็นตารางดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1 แสดงค่าทางสถิติของการตรวจร่างกายในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง²²

ลักษณะอาการ	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	ความถูกต้อง (%) (Accuracy)
1. จำนวนข้ออักเสบที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ	63	65	68
2. ข้ออักเสบของข้อนิ้วมือ	76	56	66
3. การกดเจ็บข้อโคนนิ้วมือ	48	84	66
4. ข้ออักเสบแบบสมมาตร	65	63	64
5. การกดเจ็บข้อโคนนิ้วเท้า	40	84	62
6. ปุ่มรูมาตอยด์ที่ผิวหนัง	2	99	51

สรุปว่า จำนวนข้อที่อักเสบมากกว่า 3 ข้อเป็นตัวแปรสำคัญในการวินิจฉัย นอกจากนี้การกดเจ็บที่ข้อโคนนิ้วมือ และข้อโคนนิ้วเท้ามีความจำเพาะสูงในการวินิจฉัยรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม น่าจะเป็นลักษณะอาการที่ช่วยในการวินิจฉัยแก่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอื่น เพื่อที่จะรับส่งต่อผู้ป่วยไปพบอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

แนวทางอุดมคติของผลการตรวจสำหรับการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม ควรมี 4 ข้อดังนี้²⁴

1. ความไวสูง
2. ความจำเพาะสูง
3. ตรวจพบตั้งแต่ระยะแรก
4. บอกรายการโรคได้

สารภูมิต้านทาน(Autoantibodies)ในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม

1. สารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ (Rheumatoid factor: RF) เป็นแอนติบอดีต่อส่วน Fc ของ Ig G (ส่วนใหญ่เป็น Ig M) โดยทั่วไปมีความสัมพันธ์กับอาการนอกข้อ ความรุนแรงและความเรื้อรังของข้ออักเสบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ สำหรับในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่มให้ ความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยช่วง 6 เดือนและ 2 ปีแรกเท่ากับร้อยละ 40 - 50 และร้อยละ 85 ตามลำดับ และยังสามารถพบสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ในโรคอื่นได้ด้วย เช่น โรคโลหิตจาง โรคข้ออักเสบสะเก็ดเงิน ข้ออักเสบจากการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบ เป็นต้น ผลเลือดจึงไม่มีความไวเพียงพอในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม¹⁵ แต่ระดับบวกสูงมีประโยชน์ในการยืนยันการวินิจฉัยและบอกรายการโรค

2. Anti cyclic citrullinated peptide (antiCCP) เป็นแอนติบอดีต่อ citrullinated residues ของโปรตีนซึ่ง antiCCP รุ่นแรก (antiCCP 1) ค้นพบตั้งแต่ประมาณ ค.ศ.2000 - 2001 แต่ความไวไม่แตกต่างจากสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ ต่อมาใน ค.ศ.2002 จึงมีการพัฒนา anti CCP รุ่นที่ 2 (anti CCP 2) โดยวิธี ELISA สามารถใช้ได้ง่ายและมีความไวเพิ่มขึ้น โดยพบว่าในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่มมีความไวและความจำเพาะ เท่ากับร้อยละ 61 - 80 และร้อยละ 95 - 98 ตามลำดับ ซึ่งมีความจำเพาะสูงสุดในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ในปัจจุบัน สามารถแยกจากโรคอื่นที่มีผลบวก

ของสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ ดังแสดงในตารางที่ 2²⁵⁻²⁷ และยังพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลลบของสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ได้^{27,28} นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วย โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม มีผลบวกของ anti CCP 2 นำมาก่อนอาการทางคลินิกหลายปี²⁹ สอดคล้องกับการศึกษาในคลินิกโรคข้ออักเสบระยะแรก ซึ่งระยะเวลาอาการน้อยกว่า 2 ปี พบว่าหลังติดตามอาการ 3 ปี มีร้อยละ 40 ของผู้ป่วยข้ออักเสบไม่ทราบสาเหตุ ได้รับการเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และในกลุ่มนี้มีผลบวกของ anti CCP 2 ใน ปีที่ 1 และ ปีที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 83 และร้อยละ 93 ตามลำดับ^{18,28,30}

ตารางที่ 2 แสดงค่าทางสถิติของ anti CC 2 ที่รวบรวมจาก 144 การศึกษาที่ตีพิมพ์ ในช่วงปี ค.ศ.2002 - 2008 ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่²⁶

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวน (คน)	ผลบวก anti CCP 2	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)
RA ทั้งหมด	16,065	11,485	71.5	
- ระยะแรก	4,379	2,677	61.1	
- วินิจฉัยแน่นอน(established)	11,528	8,671	75.2	
กลุ่มควบคุม	17,808	831	4.7	95.3
- โรคข้ออื่น	13,591	789	5.8	94.2
- คนปกติ	4,217	42	1.0	99.0

RA : Rheumatoid arthritis , Anti CCP 2 : anti cyclic citrullinated peptide

จากตารางดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่าบทบาทของ Anti CCP 2 ในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตั้งแต่ระยะแรกเริ่มอาจไม่ได้ไวกว่าสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์มากนัก แต่มีความจำเพาะสูงในการแยกจากโรคอื่น

นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์ของผลบวกของ anti CCP 2 กับความรุนแรงของโรคและการก่อก้อนทำลายจากภาพถ่ายรังสี^{24,26-33}

สำหรับ anti CCP รุ่นใหม่เช่น anti CCP 3, anti mutated citrullinated vimentin (anti MCV), citrullinated protein antibodies (CPA), antiviral citrullinated protein (VCP) และ antihuman fibrinogen A ในปัจจุบันยังไม่มียาที่พบเด่นกว่า anti CCP 2 เนื่องจากความไวและความจำเพาะใกล้เคียงกับ anti CCP 2³⁴

การใช้สารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ร่วมกับ anti CCP 2 ในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม ให้ความไวในการวินิจฉัยไม่ได้เพิ่มมากนักประมาณร้อยละ 44 - 55 เมื่อเทียบกับสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ตัวเดียว แต่เพิ่มความจำเพาะสูงขึ้นถึงร้อยละ 97 - 98 ในการแยกออกจากโรคข้ออักเสบอื่นในข้ออักเสบเรื้อรังระยะแรกเริ่ม^{35,36} และมีความสำคัญในการทำนายการก่อก้อนทำลายข้อในอนาคต³¹

สรุป anti CCP 2 มีความจำเพาะมากกว่าสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ ในการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่ความไวในการวินิจฉัยดีกว่าสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์เล็กน้อย และ anti CCP 2 อาจเป็นเกณฑ์หนึ่งที่จะช่วยในการวินิจฉัยแยกกลุ่มข้ออักเสบเรื้อรังระยะแรกเริ่ม (Early inflammatory polyarthritis) เพื่อรับให้การรักษาด้วยยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค อย่างไรก็ตาม

การใช้ผลเลือด anti CCP 2 ตัวเดียว โดยไม่คำนึงถึงลักษณะอาการทางคลินิกทำให้มีโอกาสการวินิจฉัยโรคต่ำ (low probability) ดังนั้นจึงต้องใช้ข้ออาการทางคลินิกร่วมด้วย เพื่อหลีกเลี่ยงผลบวกлож ในปัจจุบันมีแนวโน้มในการใช้สารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ ร่วมกับ anti CCP2 เพื่อช่วยในการวินิจฉัย กรณีที่อาการทางคลินิกไม่ชัดเจน

บทบาทของการตรวจทางภาพรังสี (Image study)^{22,37}

การวินิจฉัยข้ออักเสบเรื้อรังตั้งแต่ระยะแรกบริเวณมือและข้อมือค่อนข้างยาก อาการทางคลินิกไม่ชัดเจน จึงต้องหาเครื่องมือช่วยวินิจฉัยให้เร็วที่สุด การตรวจทางภาพรังสีมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค การประเมินความรุนแรงของโรค ประเมินสภาพข้อที่ถูกทำลาย รวมถึงประเมินผลการรักษา โดยการตรวจที่สำคัญ ได้แก่ การตรวจทางภาพรังสีธรรมดา (Plain Radiography) การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance imaging: MRI) และการตรวจด้วยคลื่นเสียง (Ultrasonography)

1. การตรวจด้วยภาพรังสีธรรมดา^{22,38}

เป็นการตรวจที่แพร่หลาย ราคาถูกและรวดเร็วแต่ความไวต่ำ เนื่องจากต้องใช้เวลาานกว่าจะพบการเปลี่ยนแปลง โดยในช่วง 6 - 12 เดือนแรกของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม พบว่าร้อยละ 40 - 75 ของผู้ป่วยภาพถ่ายรังสียังคงปกติ^{22, 37} ผู้ป่วยที่มีอาการน้อยกว่า 1 ปี พบการกัดกร่อนกระดูกจากภาพถ่ายรังสี เพียงร้อยละ 8 - 40 เท่านั้น³⁹ การตรวจด้วยภาพรังสีธรรมดา มีข้อจำกัดที่สำคัญคือไม่มีความไวเพียงพอในการตรวจเยื่อข้ออักเสบ ทั้งที่การทำลายกัดกร่อนข้อและกระดูกจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วใน 2 ปีแรก ต่อมาการทำลายจะค่อยๆ ช้าลง นอกจากนี้ยังมีการแนะนำให้ถ่ายภาพรังสีทั้งมือและเท้าตั้งแต่แรก เนื่องจากมักพบการทำลายกัดกร่อนที่เท้าตั้งแต่ระยะแรก³⁸

การเปลี่ยนแปลงภาพรังสีในระยะเริ่มแรก พบว่ามีเนื้อเยื่อรอบข้อบวม (periarticular soft tissue swelling) เนื่องจากการอักเสบและภาวะเลือดคั่ง (Hyperemia) ต่อมาจึงมีการเปลี่ยนแปลงบริเวณกระดูก พบลักษณะกระดูกบางรอบๆ ข้อ (periarticular osteopenia) เกิดจากการอักเสบและภาวะเลือดคั่งนั้น กระตุ้นการทำงานของ osteoclast เมื่อมีการดำเนินโรคมามากขึ้นจึงพบรอยกัดกร่อนบริเวณข้อ โดยเริ่มที่บริเวณขอบข้อก่อน (marginal erosion) ซึ่งในที่สุดจะพบการทำลายกระดูกอ่อนผิวข้อทำให้มีลักษณะช่องข้อแคบแบบทั่วๆ ทั้งข้อ (uniform narrowing) การเปลี่ยนแปลงระยะแรกๆ ที่เห็นจากภาพรังสีมักพบที่ด้านนอกของหัวกระดูกโคนนิ้วมือ (Metacarpal bone) ที่ 2 และ 3 บริเวณส่วนต้นและส่วนปลายกระดูก proximal phalanx โดยเฉพาะนิ้วกลาง และปุ่มกระดูก ulnar styloid

2. การตรวจทางคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า^{22,40,41}

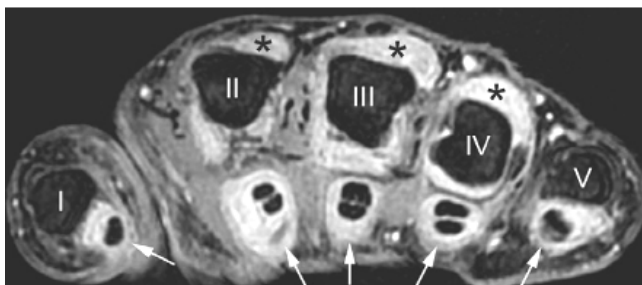
เป็นเครื่องมือที่มีความไวและความจำเพาะสูง ทำให้สามารถช่วยวินิจฉัยอาการข้ออักเสบได้ตั้งแต่แรก และอาจใช้ประเมินผลการรักษา โดยตรวจพบภาวะเยื่อข้ออักเสบได้ค่อนข้างไวในผู้ป่วยที่การวินิจฉัยทางคลินิกยังไม่แน่นอนและภาพถ่ายรังสีธรรมดายังตรวจไม่พบความผิดปกติและสามารถพบได้ตั้งแต่อาการเพียง 4 สัปดาห์เท่านั้น⁴² แต่มีข้อจำกัด คือ ราคาแพง, ใช้เวลาตรวจนาน, มีเครื่องตรวจบางโรงพยาบาลเท่านั้น ทำให้ไม่ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในเวชปฏิบัติทั่วไป

Conugran D และคณะ⁴³ พบว่า ลำดับความผิดปกติของภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม คือ ในระยะแรกมีเยื่อข้ออักเสบ (Synovitis) ต่อมาพบการบวม

บริเวณไขกระดูก (bone marrow edema) แล้วจึงมีรอยกัดกร่อนข้อ (erosion) ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ระยะเยื่อข้ออักเสบระยะแรก

ความผิดปกติที่พบได้ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่มจากภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าบริเวณข้อ⁴⁰

1) เยื่อข้ออักเสบ เป็นพยาธิสภาพเกิดขึ้นตั้งแต่แรกสุด⁴⁴ โดยพบลักษณะของ การหนาตัวขึ้นของเยื่อข้อและมีลักษณะเด่นชัดขึ้น (enhancement) อย่างรวดเร็วหลังฉีดสารทึบรังสี (gadolinium)

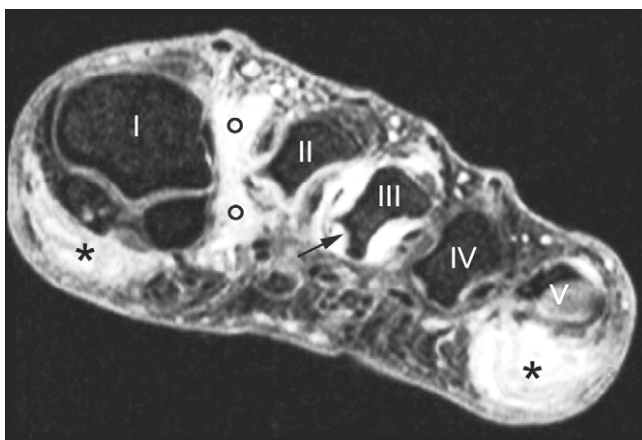


รูปที่ 1 แสดงการอักเสบของเยื่อข้อและเยื่อหุ้มเอ็นบริเวณมือของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁴⁰.

ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (T1-weighted) เป็นภาพตัดขวางบริเวณมือผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกหลังฉีดสี gadolinium โดยทำ fat-suppressed พบการอักเสบบริเวณเยื่อข้อบริเวณข้อโคนนิ้วมือ (MCP) ตามเครื่องหมายดอกจันและพบการอักเสบของเยื่อหุ้มเส้นเอ็นตามเครื่องหมายลูกศร

2) เยื่อหุ้มเอ็นอักเสบ (Tenosynovitis) ตำแหน่งที่พบการอักเสบบ่อย คือ เอ็นเหยียดนิ้ว (Extensor digitorum) , เอ็นงอนิ้ว (Flexor digitorum), Extensor carpi ulnaris และตำแหน่งที่ 2, 3 ของเอ็นที่ใช้ในการงอ flexor tendon

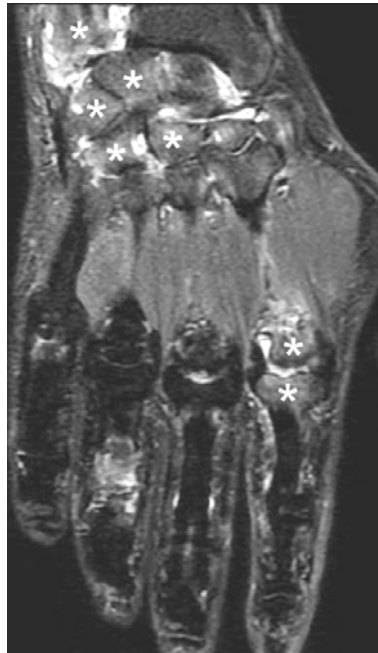
3) ถุงน้ำรอบข้ออักเสบ (Bursitis) ตำแหน่งที่พบการอักเสบบ่อย คือ บริเวณตำแหน่งช่องว่างระหว่างกระดูกโคนนิ้วเท้าที่ 2 และ 3 และ บริเวณใต้ต่อกระดูกโคนนิ้วเท้า



รูปที่ 2 แสดงถุงน้ำรอบข้ออักเสบบริเวณเท้าด้านหน้าของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁴⁰

ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าบริเวณเท้าด้านหน้าหลังฉีดสาร gadolinium แสดงการอักเสบของถุงน้ำรอบข้อ ตำแหน่งระหว่างกระดูกโคนนิ้วเท้าตามเครื่องหมายวงกลมและตำแหน่งใต้ต่อกระดูกโคนนิ้วเท้าตามเครื่องหมายดอกจันทน์ นอกจากนี้ยังพบเยื่อข้ออักเสบบริเวณข้อโคนนิ้วเท้าที่ 3 และรอยกัดกร่อนกระดูก (erosion) ตามเครื่องหมายลูกศร

4) การบวมบริเวณไขกระดูก (Bone marrow edema) บ่งบอกว่าเริ่มมีการทำลายกระดูก โดยเฉพาะตำแหน่งที่จุดเกาะของ เยื่อข้อซึ่งสัมพันธ์กับ รอยกัดกร่อนกระดูกในอนาคต อาจเป็นตัวกำหนดให้รับรักษาอย่างเต็มที่ เพื่อหลีกเลี่ยงการทำลายข้อและสูญเสียหน้าที่การทำงาน



รูปที่ 3 แสดงการบวมของไขกระดูกบริเวณข้อมือและมือในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁴⁰

ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าบริเวณข้อมือและข้อโคนนิ้ว แสดงการบวมของไขกระดูกตามเครื่องหมายดอกจันทน์ที่กระดูกข้อมือ, ปลายกระดูก Ulna , ข้อโคนนิ้วมือที่ 2 นอกจากนี้ยังตรวจพบน้ำไขข้อมากผิดปกติร่วมด้วย

5) รอยกัดกร่อนกระดูก (Bone erosion) พบมากใน 2 ปีแรกของการอักเสบเรื้อรัง บางครั้งการดำเนินโรครุนแรงมากอาจพบได้ตั้งแต่ 6 เดือนแรก ตำแหน่งที่พบบ่อย คือ ปุ่มกระดูก styloid ของกระดูก ulnar , ด้านในของหัวกระดูกโคนนิ้วมือ ที่ 2 และ 3, ด้านนอกของหัวกระดูกโคนนิ้วมือที่ 5 และหัวกระดูกโคนนิ้วเท้าที่ 5

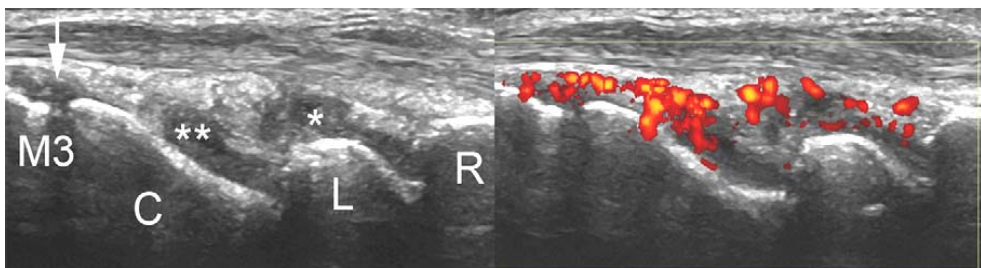


รูปที่ 4 แสดงรอยกัตร่อนกระดูกบริเวณข้อมือและข้อโคนนิ้วมือในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁴⁰

ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าบริเวณข้อมือและข้อโคนนิ้วมือหลังฉีดสาร gadolinium แสดงรอยกัตร่อนกระดูกตามเครื่องหมายลูกศร ที่กระดูกข้อมือ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณด้าน ulnar และหัวกระดูกโคนนิ้วมือที่ 2 นอกจากนี้ยังพบการอักเสบของเยื่อข้อร่วมด้วย

การเกิดรอยกัตร่อนจากภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบมีความสัมพันธ์กับตัวบ่งชี้ของโรค (marker) อื่นๆ เช่น สารรูมาตอยด์แฟกเตอร์, C-reactive Protein และ vascular endothelial growth factor

3. การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง(Ultrasound)²² พบว่ามีความไวสูงกว่าภาพถ่ายรังสีธรรมดา ในการพบรอยกัตร่อนของกระดูกที่ข้อโคนนิ้วมือ โดยอาจเห็นเป็นรอยผิดปกติที่เปลือกของกระดูก โดยมีลักษณะผิวไม่เรียบ นอกจากนี้มีความไวมากในการตรวจเยื่อข้ออักเสบ และเยื่อหุ้มเอ็นอักเสบ เยื่อข้ออักเสบมีลักษณะรอยดำ Hypoechoic บริเวณเนื้อเยื่อรอบข้อ ที่ไม่สามารถทำให้เคลื่อนที่ (displaceable) และกดได้ (compressible) ซึ่งจะเห็นชัดขึ้นถ้าใช้ ร่วมกับคลื่นเสียงความถี่สูง Doppler จะเห็นว่าเส้นเลือดวิ่งผ่านเยื่อข้อบ่งบอกถึงการอักเสบ แต่อาจมีข้อจำกัดจากวิธีการตรวจทางกายวิภาค ต้องใช้หัวตรวจขนาดเล็กและคลื่นความถี่สูง และยังขึ้นกับความชำนาญและประสบการณ์ของแพทย์ผู้ตรวจค่อนข้างมาก



รูปที่ 5 แสดงเยื่อข้ออักเสบที่มือในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์⁴⁰

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงโดยวางหัวตรวจตามยาวบนข้อมือผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรก พบลักษณะการขยายออกของสัญญาณ hypoechoic ของทั้งกระดูกข้อมือด้าน radius ส่วนปลายและกระดูกข้อมือส่วนต้น Lunate ตามเครื่องหมายดอกจันทน์เดียว และกระดูกข้อมือส่วนปลาย Capitateตามเครื่องหมายดอกจันทน์คู่ของร่องเยื่อข้อ รูปซ้าย และสัญญาณความถี่สูงที่พบในเยื่อข้อจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง Doppler บ่งชี้ว่ามีภาวะเลือดมาเลี้ยงที่บริเวณนั้นมาก ดังภาพขวา R = กระดูกแขน radius ส่วนปลาย; L = ข้อมือส่วนต้น Lunate; C = กระดูกข้อมือส่วนปลาย Capitate; M3 = โคนของกระดูกข้อมือที่ 3 การขยายออกของสัญญาณ hypoechoic ที่ตำแหน่งรอยต่อของกระดูกข้อมือส่วนปลายกับโคนกระดูกฝ่ามือ ตามลักษณะลูกศร

สรุปว่าการตรวจพบรอยกักร่อนของกระดูกและข้อที่ทำการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า และการตรวจด้วยคลื่นเสียงในข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม โดยที่ยังไม่พบความผิดปกติจากภาพรังสีธรรมดาอาจนำไปสู่การตัดสินใจในการรักษาด้วยยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคได้เร็วขึ้น

เกณฑ์การวินิจฉัยใหม่สำหรับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

มีหลักฐานการศึกษาสนับสนุนที่จะวินิจฉัยโรคให้เร็วขึ้นตั้งแต่ระยะแรก และรักษาด้วยยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค เนื่องจากสามารถควบคุมโรคได้ นำไปสู่ภาวะสงบของโรค และป้องกันการกักร่อนทำลายข้อและกระดูก⁴⁵⁻⁴⁸ รวมถึงข้อจำกัดเกณฑ์ ACR 1987 ที่กล่าวมาข้างต้น ไม่สามารถวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่มได้ดีพอ

ในปี พ.ศ.2552 - 2553 ช่วงการประชุมประจำปีของ สมาคมโรคข้อในกลุ่มประเทศแถบยุโรป (European League Against Rheumatism: EULAR) และสมาคมโรคข้อในประเทศสหรัฐอเมริกา (American College of Rheumatology: ACR) จึงพิจารณาปรับปรุงหลักเกณฑ์การวินิจฉัยข้ออักเสบรูมาตอยด์ใหม่⁴⁹⁻⁵¹

เกณฑ์วินิจฉัยใหม่ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จะใช้ข้อมูลการศึกษาจากผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบระยะแรกที่ไม่ทราบสาเหตุ (Early undifferentiated arthritis) ระยะเวลาภายใน 3 ปี จำนวนมากกว่า 3000 คน จาก 9 สถาบัน โดยใช้แพทย์ผู้ชำนาญโรคข้อและรูมาติสซั่มจาก EULAR 11 คนและ ACR 11 คน ประชุมตกลงและสรุปเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ใหม่ โดยใช้ 4 หัวข้อหลักคือ⁴⁹

1. ลักษณะและจำนวนข้อที่ตรวจพบการอักเสบ
2. การตรวจจำเพาะทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันตนเอง ได้แก่ สารรูมาตอยด์ แผลกเตอร์ และ Anti CCP 2
3. ระยะเวลาอาการข้ออักเสบ
4. สารบ่งชี้ภาวะการอักเสบ ได้แก่ Erythrocyte sedimentation rate : ESR และ C-polysaccharide reacting protein : CRP

มีการให้คะแนนมากน้อยตามความจำเพาะ ในแต่ละหัวข้อย่อย ของ 4 หัวข้อหลักแล้วนำมาคิดคะแนนรวม

ถ้าคะแนนรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 6 สนับสนุนการวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ดังแสดงค่าตัวแปรและคะแนนใน **ตารางที่ 3**

ตารางที่ 3 แสดงคะแนนที่ปรับเปลี่ยนจากเกณฑ์การวินิจฉัย ACR/EULAR 2009 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่^{49,52})

หัวข้อหลัก (Domain)	คะแนน
ลักษณะและจำนวนข้อที่ตรวจพบการอักเสบ ^A	
- ข้อขนาดกลาง-ใหญ่ จำนวน 1 ข้อ	0
- ข้อขนาดกลาง-ใหญ่ จำนวน 2 - 10 ข้อ	1
- ข้อขนาดเล็ก จำนวน 1 - 3 ข้อ	2
- ข้อขนาดเล็กจำนวน 4 - 10 ข้อ	3
- จำนวนข้อที่มากกว่า 10 ข้อ (โดยต้องมีข้อขนาดเล็กอย่างน้อย 1 ข้อ)	5
การตรวจจำเพาะทางห้องปฏิบัติการ ^B	
- RF และ anti CCP ให้ผลลบ	0
- ตรวจพบ RF หรือ anti CCP อย่างน้อย 1 อย่างให้ผลบวกในปริมาณต่ำ	2
- ตรวจพบ RF หรือ anti CCP อย่างน้อย 1 อย่างให้ผลบวกในปริมาณสูง	3
ระยะเวลาอาการข้ออักเสบ	
- น้อยกว่า 6 สัปดาห์	0
- ตั้งแต่ 6 สัปดาห์ขึ้นไป	1
การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้การอักเสบ	
- ESR และ CRP ปกติ	0
- ESR หรือ CRP สูงผิดปกติ	1
คะแนนรวมมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	

RF: Rheumatoid factor , anti CCP : Anti cyclic citrullinated peptide

ESR : Erythrocyte sedimentation rate

CRP: C- reacting protein

A : ข้อที่จัดอยู่ในข้อขนาดกลางและใหญ่ได้แก่ ข้อไหล่ ข้อศอก ข้อตะโพก ข้อเข่า ข้อเท้า ข้อที่จัดอยู่ในข้อขนาดเล็ก ได้แก่ ข้อมือ ข้อนิ้วมือ และ ข้อนิ้วเท้า คือ ข้อนิ้วส่วนต้น proximal interphalangeal joint (PIP), ข้อ โคนนิ้วมือ metacarpophalangeal (MCP) และข้อโคนนิ้วเท้า metatarsophalangeal joint (MTP) ยกเว้น ข้อต่อ 1st carpometacarpal joint (1st CMC) และข้อนิ้วส่วนปลาย distal inter phalangeal joints

B : ผลบวกในปริมาณสูงหมายถึง ค่าที่มากกว่า 1 เท่าแต่ ไม่เกิน 3 เท่าของค่าปกติ ผลบวกในปริมาณสูงหมายถึง ค่าที่มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ โดยสรุปหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ใหม่น่าจะทำให้สามารถวินิจฉัยได้เร็วขึ้น

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค (prognostic factors) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ระยะแรกเริ่ม⁵³⁻⁵⁵

1. ปัจจัยทางพันธุกรรม (Genetic factors)^{6,17,56}

เป็นที่ทราบกันดีว่ายีน HLA-DRB1* มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง HLA-DRB1*0401 และ HLA-DRB1*0404 subtype ผู้ป่วยที่มีอัลลีล (allele) นี้จะมีความรุนแรงของโรรมากกว่า โดยผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคต่ำกว่า พบการกักร่อนของข้อจากภาพถ่ายทางรังสีมากกว่า และมีอัตราการรักษาโดยการเปลี่ยนข้อ (joint replacement) สูงกว่า รวมถึงอัตราการเกิดอาการนอกข้อ เช่น เกิดเส้นเลือด

อักเสบ (vasculitis) มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอัลลีลนี้ นอกจากนี้มีรายงานการพบอัลลีลบางชนิดร่วมกัน เช่น ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอัลลีล HLA-DMA*0103 ร่วมกับ HLA-DRB1*01 จะมีการกัดกร่อนของข้อรุนแรง⁵⁷

2. การกำเริบของโรค (Disease activity) ในระยะเริ่มมีอาการ (onset)⁶

การศึกษาในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรก พบว่าจำนวนข้อที่บวม มีความสัมพันธ์กับการทำลายข้อทางภาพรังสีมากกว่าจำนวนข้อที่เจ็บ และตัวบ่งชี้ทางการอักเสบ ได้แก่ ค่า ESR หรือ ค่า CRP ที่สูงใน 6 เดือนแรกของโรค จะสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีที่รุนแรง⁵⁸⁻⁶³ ในขณะที่การประเมินความสามารถในการทำกิจวัตรของผู้ป่วย โดยใช้แบบสอบถาม Health Assessment Questionnaire (HAQ) มีความสัมพันธ์กับการเกิดความทุพพลภาพมากกว่าการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสี⁶² โดยผู้ป่วยที่มีคะแนน HAQ สูงตั้งแต่เริ่มต้น จะสัมพันธ์กับการเกิดความบกพร่องทางการใช้งาน (functional impairment) ความทุพพลภาพทางการทำงาน (work disability) และอัตราการตาย (mortality) ในอนาคต

ค่า disease activity score (DAS) ที่ต่ำตั้งแต่แรกมีโอกาสนำให้โรคสงบ⁵⁸

3. ปัจจัยทางภูมิคุ้มกัน (Immunological factors)^{6,63}

ผู้ป่วยที่ตรวจพบสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์ เป็นบวก หรือมีปริมาณสูง จะพบการทำลายข้อจากภาพรังสีมากกว่าผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบสารรูมาตอยด์แฟกเตอร์

สำหรับ Anti CCP นั้นนอกจากจะมีความจำเพาะในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์แล้ว ยังบ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคด้วย โดยผู้ป่วยที่มีค่า Anti CCP เป็นบวกตั้งแต่ระยะเริ่มต้น จะสัมพันธ์กับการทำลายข้อจากภาพรังสี รวมถึงจะมีการตอบสนองต่ำ ต่อการรักษาด้วยยาต้านรูมาติสซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค^{23,64}

4. ปัจจัยทางภาพรังสี (Radiological factors)^{6,65}

ผู้ป่วยที่พบภาพถ่ายรังสีที่มีรอยกัดกร่อนตั้งแต่แรกมีความรุนแรงมากกว่าและโอกาสสงบของโรคน้อยกว่า

แนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม ด้วยยาต้านรูมาติสซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

ในอดีตเป้าหมายของการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เพียงเพื่อลดความเจ็บปวดและลดการอักเสบโดยใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำ แต่ปัจจุบันเป้าหมายสูงสุดของการรักษาคือการทำให้โรคสงบและป้องกันการทำลายข้อ

รูปแบบของการศึกษาเกี่ยวกับแนวทางการรักษาในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ตั้งแต่ระยะแรกนั้นเปลี่ยนไปตามระยะเวลา โดยช่วงประมาณปี ค.ศ.1990 - 2002 จะเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโดยใช้ยาต้านรูมาติสซึมที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคชนิดใดชนิดหนึ่งเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีระยะเวลาเป็นโรคน้อยกว่า 2 ปี ผลการศึกษาออกมาในแนวทางเดียวกันคือ การให้ยาต้านรูมา

ติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคสามารถลดจำนวนข้อที่ปวดและบวมได้ ทำให้การดำเนินชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อประเมินโดยใช้คะแนน HAQ รวมทั้งชะลอการกักตร้อนข้อเมื่อประเมินทางภาพรังสีอีกด้วย⁶⁶⁻⁷¹ จึงเป็นที่ยอมรับว่าควรให้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคตั้งแต่ระยะแรก

ในระยะต่อไปจะเป็นการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคแต่ละชนิดดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาจากยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค
ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่⁷²

เอกสารอ้างอิง	ปี	จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาการดำเนินโรค (เดือน)	ระยะเวลาดิตตามการรักษา (เดือน)	ยา	ผลทางคลินิก	การกักตร้อนข้อ
[73]	1995	128	7	12	SSA versus i.m. gold	ND	ND
[74]	1998	174	24	36	MTX versus i.m. gold	ND	NE
[75]	1998	228	7	24	Intensive versus step-up DMARDs	CRP reduced with intensive	Reduced with intensive
[76]	1998	375	12	18	CyA versus i.m. gold	ESR reduced by gold	ND
[77]	1998	174	11	12	i.m. gold versus i.m. MTX	NE	ND
[78]	2000	313	<12	24	Aggressive versus conventional DMARDs	Joint counts reduced with aggressive	Reduced with Aggressive
[79]	2007	299	<12	24	Intensive MTX versus conventional MTX	Reduced with intensive	ND

HCQ: hydroxychloroquine , SSA: sulphasalazine , CyA : cyclosporine

MTX: methotrexate , DMARDs : Disease Modifying Antirheumatic Drugs

ESR: erythrocyte sedimentation rate CRP: C-reactive protein , NE: not evaluated;

DAS: disease activity score. , ND : No difference

ช่วงตั้งแต่ปีค.ศ. 2000 ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบวิธีการรักษาโดยการให้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนตัวโรคอย่างเข้มงวด (intensive treatment) เทียบกับการให้แบบค่อยเป็นค่อยไป (conventional treatment)^{78, 80} ซึ่งผลการศึกษาชี้แนะว่าการรักษาโดยการให้ยาแบบเข้มงวดสามารถลดข้ออักเสบและลดการกักตร้อนข้อในภาพทางรังสีได้ดีกว่า

และตั้งแต่ปลายศตวรรษที่ 20 มีแนวคิดที่จะให้การรักษาด้วยยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนตัวโรคพร้อมกันหลายชนิด (combination therapy) เทียบกับการให้ยาเดี่ยว (monotherapy) ซึ่งผลของแต่ละการศึกษานั้นยังไม่แน่นอน บางการศึกษาเห็นว่าการให้ยาแบบพร้อมกันหลายชนิดทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีกว่า คะแนน HAQ ดีกว่า และลดการกักตร้อนของข้อดีกว่าการให้ยาเดี่ยว แต่บางการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบการศึกษาจากยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคแบบผสมผสาน ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่⁷²

เอกสารอ้างอิง	ปี	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ระยะเวลาสูงสุดที่เป็นโรค(เดือน)	เวลา(เดือน)ติดตามการศึกษา	ยา	ผลทางคลินิก	การกักร้อนข้อ
[81]	1997	105	12	12	MTX/SSZ versus SSZ versus MTX	ND	ND
[82]	1999	209	12	12	MTX/SSZ versus SSZ versus MTX	Reduced	ND
[83]	2000	82	12	12	CsA/MTX/IAmeth ylpred versus SSZ	ND	ND
[84]	2003	120	36	12	CsA/MTX versus CsA	Reduced	Reduced
[85]	2003	61	24	12	CsA/MTX versus MTX	ND	Reduced
[86]	2005	259	12	24	Prednisolone/DMARD versus DMARD	Reduced	Reduced
[87]	2005	192	24	24	Prednisolone/DMARD versus DMARD	ND	Reduced
[88]	2006	163	6	24	MTX/CsA/IAbeclamethasone versus MTX/IAbeclamethasone	Reduced	ND

SSA: sulphasalazine, CyA:cyclosporine, IA:intraarticular steroid

MTX: methotrexate, DMARDs:Disease Modifying Antirheumatic Drugs

NE: not evaluate, ND: No difference

นอกจากการใช้ยาหลายชนิดแล้ว การศึกษา TICORA (TICORA study) ได้ให้ความสำคัญกับการติดตามการรักษาแบบเข้มข้น ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรก โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกปรับยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรครวมถึงการฉีดยาสเตียรอยด์เข้าข้อที่ยังอักเสบ ตามคะแนนการกำเริบของโรค (disease activity score) ทุก 1 เดือน เทียบกับอีกกลุ่มหนึ่งที่ติดตามการรักษาและปรับยาแบบปกติในคลินิกโรคข้อทุก 3 เดือน และไม่มีการคำนวณคะแนนการกำเริบของโรค ปรากฏว่าที่ 18 เดือนหลังจากเริ่มรักษา จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่รักษาแบบเข้มข้นเข้าสู่ระยะโรคสงบตามเกณฑ์ของ EULAR สูงถึงร้อยละ 65 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบปกติที่โรคเข้าสู่ระยะสงบเพียงร้อยละ 16 รวมถึงคะแนน HAQ และการกักร้อนข้อจากภาพถ่ายรังสีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่ทำให้ค่าใช้จ่ายสูงขึ้น

เนื่องจากเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ตาม ACR ปี ค.ศ.1987 ไม่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยที่อยู่ในระยะแรกได้ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ยังไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยจึงเสียโอกาสในการรักษา จึงเกิดขึ้นแนวคิดที่จะการให้ยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคแก่ผู้ป่วยข้ออักเสบเรื้อรัง ที่ยังไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และติดตามผลการรักษา โดยการศึกษา PROMT (PROMT study)⁴⁵ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าชนิดปิด 2 ทาง (Prospective double blind placebo controlled randomized study) ในผู้ป่วยข้ออักเสบที่ไม่ทราบชนิด (undifferen-

tiated arthritis) 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยให้ยาใน 12 เดือนแรก หลังจากนั้นลดยาจนหยุดยา ติดตามผู้ป่วยไปจนครบ 30 เดือน พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซท จะครบเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบการทำลายข้อในภาพรังสีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก และผู้ป่วยที่มีผล anti-CCP เป็นบวก ที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทจะครบเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี anti-CCP เป็นลบ มีการเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ใกล้เคียงกัน ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทและยาหลอก การศึกษานี้เป็นไปในแนวทางเดียวกับการศึกษาโดย Nell และคณะ⁸⁹ ที่เริ่มให้ยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคแก่ผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบเรื้อรังระยะเริ่มต้น ไม่เกิน 3 เดือนเทียบกับกลุ่มที่มีอาการตั้งแต่ 9 เดือนถึง 3.5 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบเรื้อรังระยะเริ่มต้นไม่เกิน 3 เดือน จะมีคะแนนการกำเริบของโรคน้อยกว่า และการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีน้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยสรุป แนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกในปัจจุบันแนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคให้เร็วที่สุด โดยยาหลักคือ เมโทเทรกเซท แพทย์สามารถเลือกได้ทั้งการรักษาด้วยยาเดี่ยว หรือให้ยาหลายชนิด แต่แนวโน้มการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดมีมากกว่า การติดตามการรักษาแบบเข้มข้น ปรับยาตามคะแนนการกำเริบของโรคนั้น น่าจะเป็นวิธีที่ดีที่ทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบหรือความรุนแรงของโรคต่ำ อีกทั้งทำให้ผู้ป่วยมีประสิทธิภาพในการใช้ชีวิตประจำวันได้ดี และลดการทำลายข้อจากการประทุโดยใช้ภาพถ่ายรังสีด้วย

บทบาทของคอร์ติโคสเตียรอยด์ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม

การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นั้น ยังเป็นที่ถกเถียงกัน บางการศึกษาพบว่าการใช้ยาเพรดนิโซโลนชนิดกินในขนาดต่ำร่วมกับยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ทำให้อาการทางข้อดีขึ้นลดปวด ทำให้ผู้ป่วยใช้งานข้อได้ดีกว่าในระยะแรก และชะลอการกัดกร่อนทำลายข้อจากภาพถ่ายรังสีน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา⁹⁰⁻⁹² แต่เมื่อติดตามหลังจากหยุดยาแล้ว พบว่าการกัดกร่อนทำลายข้อไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก^{90,93}

สำหรับการใช้ยากортиโคสเตียรอยด์ขนาดสูงในช่วงแรกที่มีข้ออักเสบ เพื่อชักนำให้อาการข้ออักเสบสงบลงนั้นยังไม่ได้ผล จากการศึกษา STIVEA⁹⁴ และการศึกษา SAVE⁹⁵ เปรียบเทียบการฉีดเมทิลเพรดนิโซโลน (methylprednisolone) ขนาดสูงเข้ากล้ามเนื้อกับการฉีดยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบเรื้อรังระยะแรกที่มีอาการไม่เกิน 10 - 16 สัปดาห์ พบว่าเมทิลเพรดนิโซโลนขนาดสูงไม่สามารถทำให้อาการข้ออักเสบหายขาด และไม่มีผลชะลอการดำเนินโรค โดยจำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการให้ยาหลอก

โดยสรุปในปัจจุบัน การให้ยากортиโคสเตียรอยด์จะให้ร่วมกับยาด้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค เพื่อลดอาการปวดข้อ และทำให้ผู้ป่วยสามารถทำงานได้ในระยะแรก และเลือกให้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง เพื่อบรรเทาอาการของโรคก่อนที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคออกฤทธิ์ หลังจากนั้นควรปรับลดขนาดยาจนกระทั่งหยุดยา

การรักษาด้วยสารชีวภาพ (biologic agents) ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ระยะแรกเริ่ม

การรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยสารชีวภาพ (biologic agents) ในช่วงแรก จะใช้ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรครุนแรง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านรูมาติซม์ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ต่อมาเมื่อเห็นว่าการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้ผลดี และมีแนวคิดที่จะใช้การรักษาแบบเข้มข้น ตั้งแต่ระยะแรกของโรค จึงได้นำสารชีวภาพในกลุ่มยาด้านสาร tumor necrotic factor - α (anti TNF- α) มาใช้ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ที่มีอาการไม่เกิน 2 ปี และยังไม่เคยได้รับยาต้านรูมาติซม์ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคมามาก่อน

หลายการศึกษา⁹⁶⁻⁹⁸ ทำการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเมโทเทรกเซทตัวเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับยาด้าน TNF- α ร่วมกับยาเมโทเทรกเซท ผลการศึกษาเป็นไปในทางเดียวกัน ไม่ว่าจะเป็น ยาอีทาเนเซป (etanercept), อินฟลิซิแมบ (infliximab) หรือ อะดาลิอูแมบ (adalimumab) คือ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาด้าน TNF- α ร่วมกับยาเมโทเทรกเซท จะมีการตอบสนองทางคลินิกดีกว่าจำนวนผู้ป่วยที่โรคเข้าสู่ภาวะสงบมากกว่า และมีการกักกร่อนข้อในภาพถ่ายรังสีน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาเมโทเทรกเซทตัวเดียว นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในภายหลังพบว่า สามารถใช้ยาอีทาเนเซปเป็นยาเดี่ยว โดยไม่ต้องให้ร่วมกับยาเมโทเทรกเซทได้⁹⁹

การศึกษา BeSt (BeSt study)¹⁰⁰ ได้ศึกษากว้างขึ้น โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม คือ

- กลุ่มที่ 1 ให้ยาด้านรูมาติซม์ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคทีละ 1 ตัว โดยเริ่มจากยาเมโทเทรกเซทเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะหยุดยาเดิม และเริ่มให้ยาชนิดใหม่ (sequential monotherapy)
- กลุ่มที่ 2 เริ่มต้นด้วยยาเมโทเทรกเซท ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา จะให้ยาชนิดอื่นเพิ่มขึ้น (step up combination therapy)
- กลุ่มที่ 3 เริ่มต้นด้วยยาเมโทเทรกเซท ร่วมกับยาซัลฟาซาลาซีน และเพรดนิโซโลน ขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวัน โดยปรับลดเพรดนิโซโลนลงเรื่อยๆ ภายใน 7 สัปดาห์ จะเหลือยาเพรดนิโซโลน 7.5 มิลลิกรัมต่อวัน และเพิ่มยาด้านรูมาติซม์ที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนอง (Initial combination with prednisolone therapy)
- กลุ่มที่ 4 ได้รับยาอินฟลิซิแมบร่วมกับยาเมโทเทรกเซท (Initial combination therapy with infliximab)

ผลการศึกษาพบว่าที่ระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 และ 4 มีจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะการกำเริบของโรคต่ำ (low disease activity) หรือโรคสงบ มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1, ความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวันประเมินโดยใช้คะแนน HAQ ดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มที่ 1 และ 2 รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีน้อยกว่ากลุ่มที่ 1 และ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ 3 และ 4 จะได้ผลการรักษาใกล้เคียงกัน จึงพอจะสรุปได้ว่าการรักษาแบบเข้มข้นโดยให้ยาหลายชนิดตั้งแต่เริ่มต้น ได้ผลดีใกล้เคียงกับการรักษาด้วยยาด้าน TNF- α และผลข้างเคียงและอัตราการหยุดการรักษาในแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน

ข้อควรคำนึงถึงในการใช้ยาในกลุ่มสารชีวภาพ ได้แก่ ผลข้างเคียงของยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีรายงานการติดเชื้อต่างๆ เช่น การติดเชื้อในระบบหายใจส่วนบน การติดเชื้อวัณโรค แม้ว่าการศึกษาที่กล่าวมาจะพบผลข้างเคียงไม่ต่างกับยาต้านรูมาติสซั่มเพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค แต่เนื่องจากการศึกษาในระยะสั้นติดตามผู้ป่วยเพียง 1 - 2 ปี จึงยังไม่สามารถรับรองความปลอดภัยในระยะยาวได้

ด้านความคุ้มค่าของการเริ่มต้นรักษาด้วยสารชีวภาพ Axel และคณะ¹⁰¹ ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยาต้านรูมาติสซั่มเพื่อปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคอย่างเข้มข้นตั้งแต่ระยะแรก และเลือกให้สารชีวภาพเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา มีความคุ้มค่ากว่าการเริ่มให้การรักษาด้วยสารชีวภาพ ดังสรุปในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงการเปรียบเทียบการใช้สารชีวภาพ ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่⁷²

เอกสารอ้างอิง	ปี	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ระยะเวลาสูงสุดที่เป็นโรค (เดือน)	เวลา(เดือน)ติดตามการศึกษา	ยา	ผลทางคลินิก	การกักร้อนข้อ
[99]	2002	654	36	24	Etanercept 10, 25 mg versus MTX	Reduced	Reduced
[96]	2008	542	24	12	MTX/etanercept versus MTX	Reduced	Reduced
[102]	2004	82	36	24	Infliximab/MTX versus MTX	NE	Reduced
[97]	2004	1049	36		MTX/infliximab versus MTX	Reduced	Reduced
[103]	2004	24	36	12	MTX/infliximab versus MTX	ND	Reduced
[104]	2005	20	12	12	Infliximab/MTX versus MTX	Reduced	Reduced
[98]	2006	799	36	24	Adalimumab/MTX versus adalimumabversus MTX	Reduced	Reduced

SSA: sulphasalazine, CyA : cyclosporine ,IA : intraarticular steroid

MTX: methotrexate, DMARDs : Disease Modifying Antirheumatic Drugs

NE: not evaluate, ND : No difference

คำแนะนำของ EULAR ในการดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบตั้งแต่ระยะแรก¹⁰⁵

1. ลักษณะของข้ออักเสบคือ ข้อบวมร่วมกับปวดหรือข้อยึดติด ถ้าพบผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบมากกว่า 1 ข้อ ควรส่งปรึกษาอายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม ถ้าเป็นไปได้ควรจะภายใน 6 สัปดาห์ ตั้งแต่เริ่มมีอาการแสดง
2. การตรวจร่างกายเป็นวิธีที่แนะนำในการวินิจฉัยข้ออักเสบ สำหรับกรณีที่ไม่น่าสนใจ อาจใช้เครื่องมือช่วยเช่น การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ในการบอกความอักเสบของเยื่อหุ้มข้อ

3. การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ต้องแยกออกจากโรคอื่น โดยใช้ข้อมูลจากการซักประวัติ การตรวจร่างกายอย่างระมัดระวัง ประกอบกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจนับเม็ดเลือดอย่างสมบูรณ์ (Complete blood cell count) การตรวจปัสสาวะ การตรวจค่าเอนไซม์ตับ (transaminases enzyme) และการส่งตรวจแอนตินิวเคลียร์ แอนติบอดี (antinuclear antibodies)
4. ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบในระยะแรก ต้องตรวจหาลักษณะที่จะนำไปสู่ข้ออักเสบเรื้อรังถาวรหรือข้อถูกทำลายได้แก่ จำนวนข้อที่บวมและปวด, ค่า ESR หรือ CRP, สารรูมาตอยด์แฟกเตอร์, anti-CCP และส่งตรวจภาพรังสีเพื่อหาการกัดกร่อนทำลายข้อ
5. ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะดำเนินไปเป็นข้ออักเสบเรื้อรังถาวรหรือข้อถูกทำลาย ควรพิจารณาให้ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคให้เร็วที่สุด
6. ควรมีการให้ความรู้เกี่ยวกับตัวโรค วิธีการรักษา และจุดมุ่งหมายในการรักษาแก่ผู้ป่วย เพื่อลดการเกิดภาวะทุพพลภาพ
7. สามารถให้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เพื่อลดอาการปวดข้อได้ โดยให้เมื่อผู้ป่วยไม่มีผลสามเสี่ยงทางระบบทางเดินอาหาร ไต และหัวใจและหลอดเลือด
8. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำ สามารถให้เพื่อลดอาการปวด บวมชั่วคราวก่อนที่ยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคจะออกฤทธิ์ ส่วนการฉีดยาสเตียรอยด์เข้าข้อ พิจารณาใช้เพื่อลดการอักเสบเฉพาะที่
9. เลือกใช้ยาเมโทเทรกเซท เป็นยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค ตัวแรกในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการดำเนินไปเป็นข้ออักเสบเรื้อรังถาวร
10. เป้าหมายของการรักษาด้วยยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (รวมถึงสารชีวภาพ) เพื่อให้โรคเข้าสู่ระยะสงบ ดังนั้นการเฝ้าติดตามการดำเนินโรคและผลข้างเคียงของการรักษาจะช่วยในการวางแผนและปรับเปลี่ยนการรักษาต่อไป
11. การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) สามารถนำมาใช้ในการรักษาได้ เช่น การออกกำลังกาย, การฝึกอาชีพ, วารีบำบัด
12. การเฝ้าระวังการดำเนินโรค ได้แก่ นับจำนวนข้อที่ปวด และ บวม, การประเมินอาการโดยผู้ป่วยและโดยแพทย์ (patient's and physician's global assessment), ESR, CRP ควรได้รับการประเมินทุก 1 - 3 เดือน จนกระทั่งเข้าสู่ภาวะสงบของโรค การถ่ายภาพรังสีของมือและเท้าเพื่อประเมินการทำลายข้อทุก 6 - 12 เดือน โดยเฉพาะในช่วงปีแรกๆ การประเมินการทำงานในชีวิตประจำวัน เช่น ประเมินคะแนน HAQ จะช่วยในการติดตามและประเมินความรุนแรงของโรค

สรุป

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์เป็นโรคข้ออักเสบเรื้อรัง ซึ่งมีการทำลายข้อตั้งแต่วัยแรกของโรค ผู้ป่วยมีช่วงโอกาสสั้นๆ ภายในระยะ 6 - 12 เดือนแรกของโรค (Window of opportunity) ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่การตอบสนองต่อยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคจะค่อนข้างสูง ปัจจุบันมีการคิดค้นการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงการตรวจทางภาพรังสี เพื่อจะช่วยในการวินิจฉัยภาวะ

เยื่อข้ออักเสบในรายที่อาการและอาการแสดงไม่ชัดเจนได้ดียิ่งขึ้น อีกทั้งมีความพยายามปรับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ใหม่ เพื่อให้มีความไวในการวินิจฉัยมากกว่าเกณฑ์เดิม

แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปควรจะต้องรับส่งต่อผู้ป่วยที่มีอาการข้ออักเสบและมีแนวโน้มเรื้อรังเกินกว่า 6 สัปดาห์ให้อายุรแพทย์โรคข้อและรูมาติสซั่ม เพื่อพิจารณาเริ่มให้การรักษาด้วยยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรคได้เร็วก่อนมีการก่อกร่อนทำลายข้อ

แนวทางการรักษาด้วยยาต้านรูมาติสซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค นั้นมีความโน้มเอียงที่จะเริ่มด้วยการให้ยาหลายชนิด โดยมียาเมโทเทรกเซทเป็นยาหลัก และช่วงแรกอาจให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำชั่วคราวในกรณีที่มีอาการปวดบวมมาก สำหรับสารชีวภาพคงพิจารณาตามอาการการตอบสนองต่อการรักษาและ เศรษฐฐานะของแต่ละประเทศรวมถึงผลข้างเคียงจากยาด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Chopra, A. and A. Abdel-Nasser, Epidemiology of rheumatic musculoskeletal disorders in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 583-604.
2. Chaiamnuay, P., Darmawan J, Muirden KD, Assawatnabodee P, et al. Epidemiology of rheumatic disease in rural Thailand: a WHO-ILAR COPCORD study. *Community Oriented Programme for the Control of Rheumatic Disease. J Rheumatol* 1998; 25: 1382-7.
3. Lacaille, D. and R.S. Hogg, The effect of arthritis on working life expectancy. *J Rheumatol* 2001; 28: 2315-9.
4. Young A. What have we learnt from early Rheumatoid arthritis cohorts? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009; 23: 3-12.
5. Emery P The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 765-768.
6. Morel, J. and B. Combe How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 137-46.
7. van der Heijde D.M., , van Leeuwen MA, van Riel PL and van de P Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995; 22: 1792-6.
8. Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1771-4.
9. Combe B., Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 59-69.
10. Mottonen T., Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J , et al Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 894-8.
11. Mottonen T., Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999; 353: 1568-73.
12. Saraux A., Berthelot JM ,Chales G , Henaff CL , Thorel JB , Hoany S , Valls I Isabelle , et al . Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2485-91.
13. Banal F., Dougados M, Combescore C , Gossec L et al., Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1184-91.
14. Emery P. and D.P. Symmons What is early rheumatoid arthritis?: definition and diagnosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11: 13-26.
15. Kim J.M. and M.H. Weisman When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2000; 43: 473-84.
16. Kondo H. et al. Study on Japan Rheumatism Association diagnostic criteria for early rheumatoid arthritis. Prospective evaluation of diagnostic criteria for early rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 2000; 40: 54-9.
17. Van der Woude D., Young A, Jayakumar K, Mertens BJ, Toes REM, van der Heijde D et al. Prevalence of and predictive factors for sustained disease-modifying antirheumatic drug-free remission in rheumatoid arthritis: results from two large early arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2262-71.

18. Amjadi-Begvand S. et al., Dating the "window of therapeutic opportunity" in early rheumatoid arthritis: accuracy of patient recall of arthritis symptom onset. *J Rheumatol* 2004; 31: 1686-92.
19. Emery P., Breedveld F C, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS et al., Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-7.
20. Chan K.W., Felson DT, Yood RA, Walker AM. The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 814-20.
21. van der Horst-Bruinsma I.E., Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JMW Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1084-8.
22. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 55-72.
23. Visser H., Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JWM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-65.
24. van Venrooij W.J., Zendman A.J. and Pruijn G.J. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 37-41.
25. van Venrooij W.J. and Zendman A.J. Anti-CCP2 antibodies: an overview and perspective of the diagnostic abilities of this serological marker for early rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34: 36-9.
26. van Venrooij W.J., van Beers J.J. and Pruijn G.J. Anti-CCP Antibody, a Marker for the Early Detection of Rheumatoid Arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1143: 268-85.
27. Quinn M.A., Gough AKS , Green M J , Devlin J, Hensor E MA , Greenstein A, et al., Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 478-80.
28. Nell V.P., Machold K P, Stamm T A , Eberl G , Heinzl H, Uffmann M, Smolen J S et al., Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1731-6.
29. G.J. P., Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reviews* 2005; 1: 1-7.
30. van Gaalen F.A., Linn-Rasker SP , Van Venrooij WJ , de Jong BA , Breedveld FC , Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 709-15.
31. Vencovsky J., Macháček , Sedová L, Kafková J , Gatterová J, Pešáková V, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 427-30.
32. Kroot, E.J., de Jong BA, van Leeuwen MA, Swinkels H, van den Hoogen FH, van't Hof M, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1831-5.
33. Vallbracht I., Rieber J, Oppermann M, Forger F, Siebert U, Helmke K et al., Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1079-84.
34. Van der Linden MPM, v.W.D., Ioan - Fascinay A Value of Anti Modified citrullinated vimentin and third generation Anti -Cyclic citrullinated Peptide and Rheumatoid factor in Predicting Disease Outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2232-2241.
35. Ates A , K.I.Y., Akasaray S, Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in pateint with early arthritis *Clinical Rheumato* 2007; 26: 499-504.
36. Agyei Frempong MT , S.S., Quansah R Comparison of antiCCP Peptide with Rheumatoid factor and its Isotype for early differential diagnosis and prognosis of Rheumatoid arthritis. *J Med sci* 2010; 10: 19-24.
37. Troum O.M., Newer imaging technology for the diagnosis of early RA and monitoring of inflammation and joint damage. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 280-4.
38. McGonagle D, Conaghan PG, Wakerfield R , Emery P , et al Imaging the joint in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 91-104.
39. Ostergaard, M., Ejbjerg B., Szkudlarek M Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19: 91-116.
40. Boutry N., Moraes do Carmo CC, Flipo RM, Cotton A Early rheumatoid arthritis and its differentiation from other joint abnormalities. *Eur J Radiol* 2009; 71: 217-24.
41. Boutry N., Morel M , Flipo R M , Demondion X ,Cotton A Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 1502-9.
42. Quinn M.A., S. Cox The evidence for early intervention. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31: 575-89.
43. Conaghan P.G., et al. Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 64-71.
44. McGonagle D., Conaghan PG, O'Connor P, Gibbon W, Green M, Wakefieldv, et al The Relationship between synovitis and bone change in early untreated rheumatoid arthritis A Controlled Magnetic Resonance Imaging Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1706-1711
45. van Dongen H., Aken J, Lard LR ,Visser K ,Karel Runday H ,Hulsmans HMJ, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 1424-32.

46. Quinn M.A., Conaghan P.G, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1211-20.
47. Finckh A., MH, van Herckenrode CM, de Pablo P, et al Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 864-72.
48. Sizova L. Approach to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease modifying antirheumatic drugs *British Journal of clinical pharmacology* 2008; 66: 73-178.
49. Zoler M.L. New rheumatoid Arthritis criteria Released by ACR/EULAR Panel Elsevier Global Medical News 2009.
50. Hersh A., Yazdany J. Clinical practice guidelines and diagnostic uncertainty in the management of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 863-4.
51. Fautrel B. Diagnosing early or rheumatoid arthritis. Which is better: expert opinion or evidence? *J Rheumatol* 2009; 36: 2375-7.
52. อัจฉรา กุลวิสุทธิ New classification criteria for diagnosis of RA พื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม.ประเทศไทย 2553;1-8
53. Schumacher H.R., Pessler F., and Chen L.X. Diagnosing early rheumatoid arthritis (RA). What are the problems and opportunities? *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl 31): S15-9.
54. Anderson J.J., Wells G, Verhoeven AC, Felson DT Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22-9.
55. Green M., Marzo Ortega H, McGonagle D, Wakefieldv R , Proudman S , Conaghan PG et al., Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2184-8.
56. Mori S., Hirose J., Yonemura K. Contribution of HLA-DRB1*04 alleles and anti-cyclic citrullinated antibodies to development of resistance to disease-modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*.2010
57. morel J. HLA-DMA*0103 and HLA-DMB*0104 alleles as novel prognosis factors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Disease* 2004; 63: 1581-1586.
58. Gossec L., Dougados M, Goupille P, Lantagel A , Sibilia J , Meyer O ,et al Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 675-80.
59. Lindqvist E, J.K., Saxne T et al. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with earlyrheumatoid arthritis *Ann Rheum Disease* 2002; 61: 1055-1059.
60. van Leeuwen MA, v.R.M., Sluiter WJ etal Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis towards development of decision support system. *J Rheumato* 1997; 24: 20-27.
61. Jansen LM, v.d.H.-B.I., van Schaardenburg Det al., Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Disease*, 2001; 60: 924-927.
62. Combe B, D.M., Goupille P et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1736-1743.
63. Bresnihan, B., *Are synovial biopsies of diagnostic value?* *Arthritis Res Ther*, 2003; 5: 271-8.
64. Meyer O, L.C., Dougados M, Goupille P, Cantagre A, and e.a. Dubois A, Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Disease* 2003; 62: 120-126.
65. Dixey J, S.C.Y.A., Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS) *J Rheumatol* 2004; 69: 48-54.
66. Borg G, A.E., Lund B, et al, Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis. Results from a 2 year doubleblind, placebo controlled study. *J Rheumato* 1988; 15: 1742-1754.
67. Group, T.A.M.C.T. Sulfasalazine in early RA. *J Rheumato* 1992; 19: 1672-7.
68. Hannonen P, M.T., Hakola M, Oka M Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48 week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 1993; 36: 1501-9.
69. Choy EH, S.D., Kingsley GH, et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 351-8.
70. The HERA studygroup. A randomised trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: The HERA study *Am J Med* 1995; 98: 156-68.
71. Clark P, C.E., Tugwell P, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1067-71.
72. Scott, D.L., What have we learnt about the development and progression of early RA from RCTs? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 13-24.
73. Peltomaa R., Paimela L, Helve T, Leirisalo-Repo M. Comparison of intramuscular gold and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. A one year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 330-5.
74. Menninger H., Herorm G, Sander B, Blehschmid J, Rau R. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1060-8.
75. Stenger, AAME, Van Leuwen MA, Houtman PM Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1157-63.
76. Zeidler, H.K., Kvien TK, Hannonen P, et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. *Br J Rheumatol*1998; 37: 874-82.

77. Rau R., Herborn G, Karger T, et al. Progression in early erosive rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1220-6.
78. van Jaarsveld, C.H., Jacobs JWG, van der Veen MJ, et al., Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 468-77.
79. Verstappen SM, J.J., van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial) *Ann Rheum Disease* 2007; 66: p. 1443-9.
80. Verstappen SM, J.J., Bijlsma JW, et al. Utrecht Arthritis Cohort Study Group. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year *Arthritis Rheum* 2003;48: 1797-1807.
81. Haagsma C.J., van Riel P, de Jong AJ, et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol*, 1997; 36: 1082-8.
82. Dougados M., Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 220-5.
83. Proudman S.M., Conaghan PG, Richardson C et al. Treatment of poor- prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1809-19.
84. Gerards A.H., Landewe RB, Prins AP, et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 291-6.
85. Marchesoni A., Battafarano N, Arreghini M, et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1545-9.
86. Svensson B., Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3360-70.
87. Wassenberg S., Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3371-80.
88. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel- group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1401-9.
89. Nell V.P., Machold K. P., Eberl G et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 906-14.
90. Hickling P, Jacoby RK., Kirwan JR Joint destruction after glucocorticoids are withdrawal in early rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 930-936.
91. van Everdingen, A.A., Jacob JWG , Slewerts van Reesemadr et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2002; 136: 1-12.
92. Conn D.L., Lim S.S., New role for an old friend: prednisone is a disease-modifying agent in early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 193-6.
93. Boers M., Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18.
94. Verstappen S.M., Mecog MJ, Robert C, Dale NE, Hassell AB, Symmons DBM Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis*.2009; 69: 503-9.
95. Machold K.P., Landewe R , Smolen JS , Stamm TA ,van derHeijde DM , Verpoort KN et al., The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis*.2010; 69: 495-502.
96. Emery P., Breedveld FC, Hall S, Dures P, Chang DJ, Robertson et al Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 375-82.
97. St Clair EW Active- Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial.(aspire) *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43
98. Breedveld, F.C., Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.

99. Genovese M.C, Bathon JM, Martin RW et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-50.
 100. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries - Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-90.
 101. Finckh A., Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2009; 151: 612-21.
 102. Breedveld F.C., Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 149-55.
 103. Taylor, P.C., Steuer A, Gruber J et al., Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1107-16.
 104. Quinn M.A., Conaghan PG. , O Connor PJ , Karim Z , Green stein A ,Brown A et al., Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 27-35.
 105. Combe, B., et al., EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 34-45.
-

โรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง (Septic Arthritis in SLE Patients)

พรเพ็ญ อัครวัชรานุกร^{*}
อิทธิพงศ์ สุริประเสริฐ^{**}
มนาริปี โอศิริ^{***}

บทคัดย่อ (Abstract)

โรคข้ออักเสบติดเชื้อ (septic arthritis) เป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความทุพพลภาพหรือเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง (SLE; systemic lupus erythematosus) พบว่ามีข้ออักเสบติดเชื้อมากกว่า 1 ข้อได้บ่อยกว่า มีระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า มีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป ผู้ป่วยโรคโลหิตจางมีโอกาสติดเชื้อสูงขึ้น อันเนื่องมาจากระบบภูมิคุ้มกันที่ทำงานผิดปกติ โรคร่วม (comorbidity) ภาวะแทรกซ้อนและการได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคโลหิตจาง ได้แก่ การตายของหัวกระดูกฟิเมอร์ (osteonecrosis of femoral head)

จากการศึกษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม 2540 ถึง เดือนเมษายน 2553 ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 2,561 ครั้ง พบว่ามีผู้ป่วย 18 รายเป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อ คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.68 ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ *Salmonella* โดยข้อสะโพก และข้อเข่าเป็นข้อที่เกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อได้บ่อยที่สุด เรียงตามลำดับ

Abstract

Septic arthritis is a medical emergency that causes joint destruction. Septic arthritis in SLE patients is more oligo-polyarticular involvement, longer length of stay, higher morbidity and mortality rate. Many factors, for example, impaired host defense mechanism, comorbidity, complications and treatment with corticosteroid and immunosuppressive agents are responsible for increasing risk of infection in SLE patients. Osteonecrosis of the femoral head is the most common predisposing factor of septic arthritis in SLE patients. But how immune alteration in the incidence of septic arthritis is unclear.

* พ.บ. เฟลโลว์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** พ.บ. อาจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** พ.บ. รองศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

We conducted retrospective review of admitted SLE patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital during 1997-2009. Among 2,561 admissions, 18 SLE cases with non-gonococcal septic arthritis were identified. Salmonella is the most common pathogen (39%). Knee and hip joints were the most common site affected.

บทนำ

โรคภูมิต้านทานตัวเองเป็นโรคภูมิคุ้มกันต่อต้านร่างกายตนเอง (autoimmune disease) ชนิดหนึ่ง ซึ่งสามารถก่อให้เกิดอาการได้เกือบทุกระบบในร่างกาย โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แท้จริง แต่มีปัจจัยหลายประการเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ปัจจัยด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม¹ ลักษณะสำคัญของโรคภูมิต้านทานตัวเองคือการสร้างภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนของตนเอง (autoantibody) และเกิดการตกสะสมของอิมมูนเชิงซ้อน (immune complex) ตามเนื้อเยื่อ เป็นผลให้เกิดการอักเสบและการทำลายของอวัยวะต่างๆ^{2,3}

อาการและอาการแสดงของโรคภูมิต้านทานตัวเองมีความหลากหลาย (heterogeneity) แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายทั้งระดับความรุนแรงและอวัยวะที่เกี่ยวข้อง¹ การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานตัวเองมากในระยะ 5 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 5 ปี (5-year survival) เพิ่มขึ้นจากน้อยกว่าร้อยละ 504 เป็นร้อยละ 93 ในปัจจุบัน^{5,6} ซึ่งเป็นผลเนื่องจากการวินิจฉัยโรคได้ในระยะเริ่มต้น และการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันและยากดภูมิต้านทาน (immunosuppressive drugs)⁷ รวมทั้งความก้าวหน้าในการพัฒนาการทดแทนไต ยาปฏิชีวนะ การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) และการปลูกถ่ายไต ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตเนื่องจากโรคกำเริบลดลง แต่มีการเสียชีวิตจากโรคติดเชื้อและโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น⁶

ผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานตัวเองมีโอกาสติดเชื้อมากกว่าประชากรทั่วไป 1.63 เท่า⁸ ซึ่งเป็นผลจากระบบภูมิคุ้มกันที่ทำงานผิดปกติ การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันและยากดภูมิต้านทาน และภาวะแทรกซ้อนจากโรค การติดเชื้อเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล⁹ และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานตัวเอง¹⁰⁻¹² พบว่าผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานตัวเองเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยการติดเชื้อร้อยละ 39 โดยพบว่าเชื้อ *Salmonella* เป็นเชื้อก่อโรคที่พบได้บ่อยที่สุดถึงร้อยละ 12.69 และจากการศึกษาในประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งเสียชีวิตเนื่องจากการติดเชื้อ โดยเฉพาะการติดเชื้อที่ปอดและทางเดินปัสสาวะ¹²

โรคข้ออักเสบติดเชื้อเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่ทำให้เกิดการทำลายข้อและสูญเสียการทำงาน เป็นผลให้เกิดความทุพพลภาพหรือเสียชีวิต ในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานตัวเองพบโรคข้ออักเสบติดเชื้อมีความรุนแรงมากกว่าในผู้ป่วยทั่วไป พบข้ออักเสบติดเชื้อมากกว่า 1 ข้อได้บ่อยกว่า มีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายมากกว่า เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า¹³

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อของกระดูกและข้อในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานตัวเองอยู่ระหว่างร้อยละ 6.76 - 11.5 แตกต่างไปตามสถานที่ที่ทำการรักษาและเชื้อชาติ พบได้บ่อยรองจากการติดเชื้อระบบ

ทางเดินหายใจ ระบบทางเดินปัสสาวะ ระบบผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนและการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยเชื้อ *Salmonella* เป็นเชื้อก่อโรคร้อยละ 53^{8, 9, 14}

โรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคโลหิตจางมีอุบัติการณ์ร้อยละ 0.97 โดยข้อสะโพกพบการอักเสบติดเชื้อได้บ่อยที่สุด มีปัจจัยส่งเสริมที่สำคัญคือการตายของหวักระดูกฟีมเมอร์ ผู้ป่วยที่มีการตายของหวักระดูกฟีมเมอร์พบโรคข้ออักเสบติดเชื้อเพิ่มขึ้น 3.8 เท่า เชื้อที่พบได้บ่อยที่สุดคือเชื้อ *Salmonella* ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ขณะที่เกิดข้ออักเสบติดเชื้อ ผู้ป่วยร้อยละ 93 มีอาการและอาการแสดงของโรคโลหิตจางเรื้อรังในขณะที่วินิจฉัยโรคข้ออักเสบติดเชื้อ¹³

โรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคโลหิตจางในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

จากการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 13 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2540 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ. 2553 มีผู้ป่วยโรคโลหิตจางอายุมากกว่า 15 ปีเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 2,651 ครั้ง มีผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานเนื่องจากโรคข้ออักเสบติดเชื้อจำนวน 17 ราย มีผู้ป่วย 1 รายที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล 2 ครั้ง คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 0.68 ผู้ป่วยร้อยละ 94.4 เป็นเพศหญิง ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัยโรคโลหิตจางจนเกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อตั้งแต่ 0 - 20 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 88.9 ได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อและครึ่งหนึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

เชื้อ *Salmonella* เป็นเชื้อก่อโรคร้อยละ 40 เชื้อก่อโรคอื่นที่พบได้แก่ *Enterobacter species*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* และ *Staphylococcal aureus* การเพาะเลี้ยงเชื้อจากน้ำไขข้อและจากเลือดสามารถวินิจฉัยเชื้อก่อโรคได้เพียงร้อยละ 61 จึงต้องมีการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยบางรายด้วยภาพถ่ายรังสี การตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI; magnetic resonance imaging) และการตรวจพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดระบายหนองในข้อ

ข้ออักเสบติดเชื้อร้อยละ 72 พบเป็นข้อเดียว (monoarticular involvement) ข้ออักเสบมากกว่าหนึ่งข้อ (oligoarticular or polyarticular involvement) พบได้ร้อยละ 27.8 ข้อเข่าเป็นตำแหน่งที่เกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อได้บ่อยที่สุดร้อยละ 61.1 ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางที่ได้รับการวินิจฉัยมานานและได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ การตายของหวักระดูกฟีมเมอร์พบร่วมกับการเกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อได้ถึงร้อยละ 28 ของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยทั้ง 3 รายที่มีการอักเสบติดเชื้อของข้อสะโพกมีการตายของหวักระดูกฟีมเมอร์ร่วมด้วย

ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย 43 วัน ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด การติดเชื้อรุนแรงพบได้ร้อยละ 28 ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 3 รายที่เสียชีวิต โดยทั้ง 3 รายเป็นผู้ป่วยโรคโลหิตจางที่มีโรคไตอักเสบลุกลามด้วยและมีผู้ป่วย 2 รายที่มีไตวายร่วมด้วย ผู้ป่วย 1 รายเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล 2 ครั้งเนื่องจากข้ออักเสบติดเชื้อหลายข้อและกระดูกสันหลังอักเสบติดเชื้อกลับเป็นซ้ำ มีภาวะแทรกซ้อนเป็น epidural abscess เชื้อที่เป็นสาเหตุคือเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* และได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ

มีผู้ป่วย 1 รายที่เข้ารับการรักษานตัวในโรงพยาบาล 3 วันและย้ายไปรักษาต่อที่อื่น

ตารางที่ 1 ตารางแสดงข้อมูลผู้ป่วยโรคลูปัสที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2540 ถึง เดือนเมษายน 2553

Age (years)	Gender	SLE-SA Dx	Pathogen	Joint Affected	Organ involvement	Comorbidity
20	F	First diagnosis	Salmonella group D	Knee, Rt	AIHA, LN	Renal insufficiency
30	F	1 year	Salmonella group D	Knee, Lt and Rt	LN	None
45	F	1 month	Enterobacter spp.	SC, Lt	AIHA, LN	Renal insufficiency
50	F	2 years	not found	Hip, Rt	LN	Renal insufficiency, UTI
22	F	1 year	Gram positive	Knee, Rt	AIHA	Lung atelectasis
32	F	1 year	Streptococcal pneumoniae	Ankle, Lt	LN	Subclavian vein thrombosis
15	M	1 month	not found	Knee, Rt		None
22	F	6 months	Gram negative	Knee, Lt	LN	Hypothyroid, amenorrhea
33	F	4 months	Salmonella group D	Knee, Lt and Rt	AIHA, LN	Seizure, hyperthyroid
24	F	10 years	Gram negative	Finger, Rt	CNS vasculitis	FN
40	F	2 years	Salmonella cholerae suis	Knee, Rt	Cutaneous vasculitis	None
40	F	2 years	Salmonella cholerae suis	Knee, Rt	AIHA	None
46	F	11 years	Staphylococcal aureus	Knee, Lt	AIHA, LN, lung hemorrhage	Renal insufficiency
34	F	12 months	Salmonella cholerae suis	Hip, Lt	LN	Fungal infection
46	F	20 years	Klebsella pneumoniae	Hip, Rt, Spine, Wrist, Rt., Knee, Lt.	ARF	None
36	F	41 months	Gram negative	Wrist, Lt, Elbow, Rt	LN	DVT
46	F	20 years	Salmonella group D	Elbow, Lt		ESRD
46	F	20 years	Klebsella pneumoniae	Knee, Lt, Spine	LN	UTI

SLE-SA Dx, interval between SLE and diagnosis of septic arthritis; F, female; M, male; Rt, right; Lt, left; AIHA, autoimmune hemolytic anemia; LN, lupus nephritis; SC, sternoclavicular; UTI, urinary tract infection; CNS, central nervous system; FN, febrile neutropenia; ARF, acute renal failure; DVT, deep vein thrombosis; ESRD, end stage renal disease

ตารางที่ 1 ตารางแสดงข้อมูลผู้ป่วยโรคลูปัสที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2540 ถึง เดือนเมษายน 2553 (ต่อ)

Steroid dosage	Immuno-suppressive drugs	Sepsis	Under-lying joint disease	Complication	Diagnosis methods	Surgical inter-vention	Outcome	LOS (days)
No	No	no	no		B/C	No	Cured	17
30 mg/day	cyclophos-phamide	no	ON		SF/C, SF gram stain	No	Cured	21
60 mg/day	No	no	No		SF/C	no	Cured	6
No	No	yes	ON	Osteomyelitis	-	Yes	Died	96
30 mg/day	No	no	No		-	no	Cured	15
					SF/C, SF gram stain			
60 mg/day	cyclophos-phamide	no	No		B/C	Yes	Cured	16
40 mg/day	cyclophos-phamide	no	No		-	No	Referred	3
30 mg/day	MMF	no	No	Osteomyelitis	SF gram stain, SP	Yes	Cured	49
120 mg AD	No	yes	No		SF/C, B/C	no	Died	9
7.5 mg/day	No	no	No	Cellulitis	SF gram stain	Yes	Cured	37
12.5 mg/day	No	no	No	Bursitis	SF/C, SF gram stain, B/C	No	Cured	18
					SF/C, SF gram stain, B/C	Yes	Cured	18
12.5 mg/day	No	no	No		SF/C	No	Died	72
5 mg/day	No	yes	No		SF/C	No	Died	72
25 mg/day	MMF	no	ON	Pyomyositis	ST/C, SP, MRI	Yes	Cured	135
30 mg AD	No	yes	ON	Cellulitis, osteomyelitis, pyomyositis, epidural abscess	SF/C, SF gram stain, B/C, ST/C, SP, MRI	Yes	Recurrent	132
25 mg/day	MMF	no	No	Cellulitis	SF gram stain	No	Cured	42
5 mg/day	No	no	No	Cellulitis, pyomyositis, pyomyositis, epidural abscess	SF gram stain, MRI	Yes	Cured	130
15 mg/day	no	yes	ON	abscess	SF/C, SF gram stain, B/C, ST/C, SP, MRI	Yes	Cured	100

SLE-SA Dx, interval between SLE and diagnosis of septic arthritis; LOS, length of stay; ON, osteonecrosis of the femoral head; B/C, blood culture; U/C, urine culture; SF/C, synovial fluid culture; ST/C, synovial tissue culture; SF, synovial fluid; MRI, magnetic resonance imaging; SP, surgical pathology; MMF, mycophenolate mofetil.

ตารางที่ 2 ตารางแสดงลักษณะของผู้ป่วยโรคเกาต์ที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลกรุงเทพมหานคร เปรียบเทียบกับลักษณะของผู้ป่วยจากการศึกษาของ Huang และคณะ¹³

	KCMH (N = 18)	Huang et al. (N = 29)
Country	Thailand	Taiwan
Reviewed case	2651	3127
Incidence (%)	0.68	0.93
Study period (years)	13	20
Patients Characteristic		
Mean age (years)	34.8	35.1
Female (%)	94.4	86.2
Use of corticosteroids	88.9	100
Use of immunosuppressive	50	72.4
Underlying disease(%)		
Renal insufficiency	33.3	72.4
ON of the femoral head	27.8	51.7
No. of joint involvement		
Monoarticular	72.2	55.2
Oligoarticular	16.7	44.8
Polyarticular	11.1	-
Affected joints (%)		
Hip	16.7	58.6
Knee	61.1	34.5
Ankle	5.6	20.7
Wrist	11.1	17.2
Elbow	11.1	13.8
Spine	11.1	-
Others	11.1	3.4
Pathogen (%)		
Salmonella species	38.9	58.6
Klebsiella pneumoniae	11.1	3.4
Staphylococcal aureus	5.6	24.1
Streptococcus pneumoniae	5.6	3.4
Others/unspecified	38.9	10.3
Mortality (%)	16.7	10

KCMH, King Chulalongkorn Memorial Hospital; ON, osteonecrosis

พยาธิกำเนิด

โรคข้ออักเสบติดเชื้อส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 55 ในผู้ใหญ่และร้อยละ 90 ในเด็ก) เกิดตามหลังการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งเชื้ออาจเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนัง ทางเดินหายใจ ทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อในช่องปาก การใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ รวมทั้งการทำสายสวนหลอดเลือดดำหรือหลอดเลือดแดง เยื่อข้อ (synovial membrane) เป็นส่วนที่มีเลือดมาเลี้ยงมาก แต่ไม่มี basement membrane ทำให้เชื้อแบคทีเรียสามารถบุกรุกเข้ามาภายในข้อได้ง่าย ข้อเทียมที่เกิดการติดเชื้อแบคทีเรีย อาจเกิดจากการได้รับเชื้อเข้าไปโดยตรงในระหว่างผ่าตัด¹⁵

เมื่อเชื้อบุกรุกเข้ามาภายในข้อ ร่างกายจะตอบสนองโดยมีการสร้างและหลั่งไซโตไคน์ต่อการอักเสบ (inflammatory cytokines) หลายชนิดและ reactive oxygen species รวมถึงเอนไซม์หลายชนิดที่หลั่งมาจากเม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear cells (PMNs) เช่น tumor necrosis factor - α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), matrix metalloproteinases (MMPs) และ lysosomal proteolytic enzymes ทำให้กระดูกอ่อนผิวข้อ (intraarticular cartilage) และกระดูกส่วนที่อยู่ใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) ถูกทำลายภายในระยะเวลา 2 - 3 วันตั้งแต่เริ่มมีการติดเชื้อในข้อ กระบวนการทำลายข้อยังจะเกิดต่อเนื่องแม้จะมีการกำจัดเชื้อหมดไปแล้ว

นอกจากนี้ น้ำไขข้อที่อักเสบจะมีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ความดันในช่องข้อสูงขึ้น ระบายการขนส่งสารอาหารและเลือดผ่านทางเยื่อข้อส่งผลให้ลดลงและเร่งการทำลายข้อ โดยเฉพาะในข้อสะโพกและข้อไหล่¹⁶

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคโลหิต

ปัจจัยเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วยโรคโลหิตมีความบกพร่องในการป้องกันการติดเชื้อของร่างกาย ทั้งในระบบภูมิคุ้มกันชนิด innate และภูมิคุ้มกันชนิด acquire (acquire immunity) และอาจมีความผิดปกติเฉพาะที่ ทำให้เป็นทางเข้าของเชื้อโรคสู่ร่างกาย ภาวะภูมิคุ้มกันที่ลดลงสัมพันธ์กับการกำเริบของโรค การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ และภาวะแทรกซ้อนของโรค

ตารางที่ 3 ตารางแสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคโลหิต

Risk factors
Older age ¹⁷
CNS involvement
Renal involvement ⁸
Disease activity ^{8, 17}
Leucopenia ^{8, 18}
Hypocomplementemia
Low CH50 ⁸
Antiphospholipid antibodies ¹⁸
Anti-dsDNA antibodies ⁸
Immunosuppressive therapy

:: ระบบภูมิคุ้มกันชนิด innate

เมื่อเชื้อแบคทีเรียบุกรุกเข้ามาในร่างกาย ระบบภูมิคุ้มกันชนิด innate จะมีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเองในธรรมชาติ ทำงานโดยไม่มีความจำเพาะต่อแอนติเจน ระบบภูมิคุ้มกันชนิด innate มีความสำคัญในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย สามารถเกิดขึ้นได้ทันทีที่มีสิ่งแปลกปลอมบุกรุกเข้ามาโดยไม่ต้องรอการกระตุ้นจากไซโตไคน์ ทำให้กระตุ้นการหลั่ง acute-phase proteins จากตับ และกระตุ้น complement system ทำให้เม็ดเลือดขาวชนิด PMNs เข้าสู่ไขข้อและกำจัดเชื้อด้วยกระบวนการ phagocytosis

พบว่าพันธุกรรมของระบบภูมิคุ้มกันชนิด innate ผิดปกติเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคภูมิต้านทานผิดปกติอย่างเช่น TNF- α promoter -308A/G polymorphism TNF2 genotype¹⁹, Fc γ -RIIa-R/R131 polymorphism³ และ mannose binding lectin deficiency²⁰

การศึกษาในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้เป็นโรคภูมิต้านทานผิดปกติ พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของพันธุกรรมเหล่านี้มีการติดเชื้อรุนแรงกว่า²⁰⁻²³ ความสัมพันธ์ของพันธุกรรมกับความเสี่ยงในการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานผิดปกติยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

ตารางที่ 4 ตารางแสดงความผิดปกติทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับโรคภูมิต้านทานผิดปกติและการติดเชื้อ

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับโรคภูมิต้านทานผิดปกติ	ผลการศึกษา
TNF- α promoter -308A/G polymorphism	สัมพันธ์กับการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยทั่วไป ²²
Fc γ -RIIa-R/R131 polymorphism	สัมพันธ์กับการติดเชื้อรุนแรง <i>Streptococcus pneumoniae</i> ในผู้ป่วยทั่วไป ²³
Mannose-binding lectin (MBL) deficiency	ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานผิดปกติ ^{20, 21}

:: การรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน

คอร์ติโคสเตียรอยด์ออกฤทธิ์ลดการอักเสบผ่านหลายกลไก^{24,25} มีผลยับยั้งการหลั่งไซโตไคน์ก่อการอักเสบ ยับยั้งขบวนการ phagocytosis ลดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์และโมโนไซต์ เป็นผลให้ลดความสามารถในการกำจัดเชื้อโรค¹ ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อขึ้นกับปริมาณยากอร์ติโคสเตียรอยด์สะสม ขนาดของยากอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับขณะทำการรักษา⁸ การได้รับยากอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดเท่ากับเพรดนิโซโลนมากกว่า 10-20 มิลลิกรัมต่อวันเพิ่มการติดเชื้อ 11 เท่า และเพิ่มความเสี่ยงในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม โดยเฉพาะโรคไตวายเรื้อรัง²¹

:: ยากดภูมิคุ้มกันและกลไกการออกฤทธิ์

มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันมากขึ้นในปัจจุบัน ยาต่างๆ มีผลในการกดภูมิคุ้มกันและยังมีผลทำให้กลไกการป้องกันติดเชื้อของร่างกายสูญเสียไป ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีอัตราการติดเชื้อเพิ่ม

การได้รับยาเหล่านี้อาจทำให้อาการแสดงของการติดเชื้อไม่ชัดเจน ทำให้ได้รับการวินิจฉัยภาวะล่าช้า¹ มีการติดเชื้อรุนแรงและอัตราการตายจากการติดเชื้อเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยากcyclophosphamide⁸

กลไกการออกฤทธิ์

Cyclophosphamide เป็น mechlorethamine derivative ที่ออกฤทธิ์โดยการทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบไม่จำเพาะ ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้มีปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ ยับยั้งการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด T cell และ B cell ทำให้ลดการสร้างแอนติบอดีที่ก่อโรค^{2, 26}

Azathioprine เมื่อเข้าสู่เซลล์จะถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ในเซลล์ ออกฤทธิ์ยับยั้งภูมิคุ้มกันชนิด CMI และ HMI ทำให้เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด T cell และ B cell และ natural killer cell (NK cell) ยับยั้งการสร้างสาร prostaglandins²

Cyclosporine กดการทำงานของยับยั้งการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิด T cell²

Mycophenolate mofetil เป็นอนุพันธ์ของ mycophenolic acid (MPA) ออกฤทธิ์ยับยั้ง inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งมีความสำคัญในการสร้าง purine ด้วยกระบวนการ de novo ทำให้การสร้าง T- and B-lymphocyte ลดลง^{2, 26}

:: สารชีวภาพ

ปัจจุบันมีการใช้สารชีวภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคลูปัสที่รุนแรง และเพื่อการรักษา มีรายงานการติดเชื้อเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารชีวภาพ²⁷

Rituximab เป็น chimeric monoclonal antibody ต่อ CD20 บนผิวเซลล์ lymphocyte ชนิด B cells ริเริ่มใช้ในการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง และเอามาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งที่มีภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองหลายชนิด นำมาใช้ในการรักษาโรคลูปัสที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอื่น โดยเฉพาะไต่ออักเสบรูมาตัส

ผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับ rituximab พบอุบัติการณ์การติดเชื้อร้อยละ 19 - 26 พบการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจมากที่สุด มากกว่าการติดเชื้อในกระแสเลือดและการติดเชื้อที่ผิวหนัง²⁷⁻³¹

Tocilizumab เป็น interleukin 6 inhibitor จากรายงานการรักษาด้วยยา tocilizumab พบว่าการติดเชื้อรุนแรงเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญที่สุด อุบัติการณ์ของการติดเชื้อเท่ากับ 6.34 ในผู้ป่วย 100 รายต่อปี การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจและระบบทางเดินปัสสาวะพบได้บ่อยขึ้น 3.31 เท่า^{27, 32}

Abatacept เป็น human fusion protein ที่จับกับ CD80/CD86 ทำให้ยับยั้งการกระตุ้น T-cell

มีรายงานการติดเชื้อแบบไม่รุนแรงในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับ abatacept ในการรักษา ความเสี่ยงในการติดเชื้อจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ TNF antagonist²⁷

ตารางที่ 5 ตารางแสดงสารชีวภาพที่ใช้ในการรักษาโรคลูปัส^{1, 26, 31}

Mechanism of action	
B-cell depleting agent	
Anti-CD20	Rituximab
B-lymphocyte stimulator/B cell activating factor	Belimumab
Anti-CD22	Epratuzamab
TACI-Ig	Atacept
Anti-CD19	
Proteasome inhibitor	Bortezomib
Cytokine inhibitor	
IL-6 inhibitors	Tocilizumab
Co-stimulation blockade	
Anti-CD80/CD86	Abatacept

ปัจจัยเฉพาะที่

:: การตายของห้วกระดูกฟีมอร์

ผู้ป่วยโรคลูปัสมีอุบัติการณ์ของการตายของห้วกระดูกฟีมอร์ร้อยละ 3 - 52 มีอาการแสดงร้อยละ 3 - 30 ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดการตายของกระดูกได้แก่ การรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์

การกำเริบของโรค ภาวะหลอดเลือดอักเสบ Raynaud's phenomenon และการตรวจพบ antiphospholipid antibodies ผู้ป่วยที่มีอาการทางข้อและไตเพิ่มความเสี่ยงต่อการตายของกระดูก ผู้ป่วยโรคลูปัสที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื่อพบการตายของกระดูกมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดข้ออักเสบติดเชื่อ 3.8 เท่า การติดเชื่อที่เพิ่มขึ้นอาจจะเกี่ยวเนื่องกับการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานและความผิดปกติของเส้นเลือดในกระดูกตำแหน่งที่มีการขาดเลือด^{13, 33}

:: การผ่าตัดเปลี่ยนข้อ

การติดเชื่อของข้อเทียมพบในผู้ป่วยโรคลูปัสได้บ่อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป³⁴ การศึกษาที่คลินิกโรคลูปัส ที่ University College of London Hospital/Middlesex ในระหว่างปี พ.ศ.2521 ถึง 2551 เพื่อศึกษาความชุก ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ และผลการรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ พบว่ามีผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อจำนวน 19 ราย จากผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 500 รายเนื่องจากการตายของหัตถ์กระดูกฟิเมอร์หรือโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA; rheumatoid arthritis) ที่พบร่วมกัน ผู้ป่วยร้อยละ 21.1 (4 ราย) มีภาวะแทรกซ้อนหลังจากการผ่าตัดเปลี่ยนข้อ เกิดข้ออักเสบติดเชื่อบริเวณตำแหน่งที่ผ่าตัดจำนวน 2 รายแต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเทียมใหม่ ผู้ป่วย 1 รายมีเลือดคั่งบริเวณแผลผ่าตัด และอีก 1 รายมีหลอดเลือดดำอุดตัน อัตราการติดเชื่อที่เพิ่มขึ้นคาดว่าเป็นผลจากการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคลูปัส³⁵

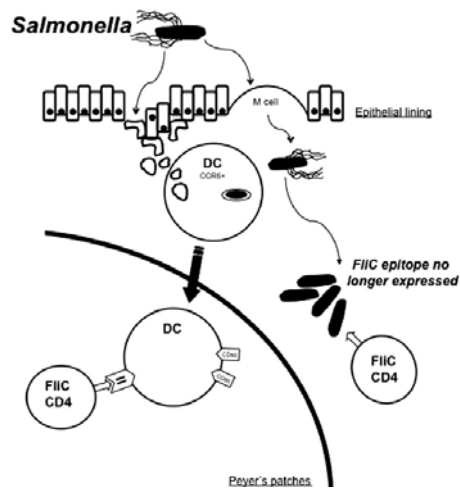
ปัจจัยจากเชื้อก่อโรค

:: *Salmonella species*

เชื้อ *Salmonella* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดการติดเชื่อในผู้ป่วยโรคลูปัสได้บ่อยที่สุด โรคลูปัสเป็นโรครวมที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีการติดเชื่อ *Salmonella* ในกระแสเลือด พบว่าการติดเชื่อ *Salmonella* ในผู้ป่วยโรคลูปัสจะมีการติดเชื่อรุนแรงมากกว่าผู้ป่วยทั่วไปและอาจพบการติดเชื่อในกระแสเลือด การติดเชื่อของกระดูกและกล้ามเนื้อมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะไตวาย เพิ่มขึ้น และมีอัตราการตายจากการติดเชื่อเพิ่มขึ้น^{1, 33}

เชื้อ *Salmonella* เข้าสู่ร่างกายทางการรับประทานอาหารที่ปนเปื้อนเชื้อ เชื้อแบคทีเรียสามารถเข้าสู่เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารโดยอาศัย Type III secretion system (T3SS) มี 2 ชนิดได้แก่ T3SS-1 ช่วยให้ เชื้อสามารถเข้าสู่ร่างกายทางเยื่อบุทางเดินอาหารและ T3SS-2 ทำให้เชื้อสามารถอยู่ในร่างกายโดยไม่ถูกกำจัด เชื้อที่เข้าสู่ร่างกายจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิด innate (innate immunity) โดยจับกับ TLR4 บนผิวเยื่อบุทางเดินอาหาร เม็ดเลือดขาว macrophage และ dendritic cell (DCs) นอกจากนี้ flagellin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเชื้อที่มีหน้าที่ในการเคลื่อนที่ของเชื้อจะจับกับ TLR5 และกระตุ้นเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซท์ชนิด CD4+ T cells ทำให้มีการหลั่งฮิสโตไน์ก่อนการอักเสบ

พบว่าเชื้อ *Salmonella* ทำให้ภูมิคุ้มกันผิดปกติและสามารถอยู่ใน DCs ได้โดยไม่ถูกกำจัด โดยเร่งการตายของ DCs ลดความสามารถของ DCs ในการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซท์ชนิด T และ B cells เชื้อที่อยู่ใน DCs ทำให้มีการติดเชื่อกระจายไปยังอวัยวะอื่นและอยู่ในร่างกายได้นาน การติดเชื่อในถุงน้ำดีทำให้ผู้ป่วยเป็นพาหะที่ไม่แสดงอาการแต่สามารถกระจายโรคได้^{36, 37}



รูปที่ 2 แสดงการติดเชื้อ *Salmonella* และ
ภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้อง³⁷

นอกจากนั้นสารที่มีคุณสมบัติเป็น superantigen ที่หลั่งโดยเชื้อ staphylococcus เช่น enterotoxins และ toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) จะกระตุ้นการหลั่งซัยโตไคน์ก่อการอักเสบ ทำให้เกิดการอักเสบรุนแรงและรวดเร็ว¹⁶

ตารางที่ 6 ตารางแสดงปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัส

Local factors
Osteonecrosis of femoral head ¹³
Prosthetic joint ³⁵
Systemic factor
Genetic polymorphisms
Disease activity
Immunosuppressive treatment
Comorbidity
Pathogens
Salmonella species
Staphylococcus aureus

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยโรคลูปัสที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อ มีอาการนำและอาการแสดงใกล้เคียงกับผู้ป่วยทั่วไป ผู้ป่วยทุกรายมีอาการปวดข้อเป็นอาการนำ อาการบวมบริเวณข้อพบได้สองในสามของผู้ป่วย อาการไข้พบได้เพียงร้อยละ 59 ของผู้ป่วย พบว่ามีข้ออักเสบติดเชื้อมากกว่า 1 ข้อได้บ่อยกว่า^{38, 39}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษาของ Huang และคณะ มีอาการแสดงของภาวะโรคลูปัสกำเริบ¹³ ผู้ป่วยร้อยละ 86 มีภาวะซีด จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำพบได้ร้อยละ 83 ของผู้ป่วย ร้อยละ 48 ของผู้ป่วย ตรวจพบโปรตีนและเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ผู้ป่วยทุกรายมีระดับของ C-reactive protein (CRP) ในเลือดเพิ่มขึ้น ประมาณหนึ่งในห้าของผู้ป่วยมีคอมพลีเมนต์ในเลือดต่ำทั้ง C3 และ C4 ผู้ป่วยร้อยละ 69 มีระดับของ anti-dsDNA เพิ่มขึ้นขณะที่วินิจฉัยโรคข้ออักเสบติดเชื้อ

การวินิจฉัยโรค

การตรวจน้ำไขข้อด้วยการตรวจย้อมสีแกรมและการเพาะเชื้อในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อเพื่อหาเชื้อตัวก่อโรคเป็นสิ่งที่สำคัญ พบเชื้อก่อโรคได้ร้อยละ 70 - 90 ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะก่อนการตรวจน้ำไขข้อ⁴⁰ การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบติดเชื้อใช้หลักการเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป อ้างอิงตามการศึกษาของ Newman และคณะซึ่งทำการรวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นข้ออักเสบติดเชื้อในช่วงระยะเวลา 30 ปีและแบ่งผู้ป่วยตามหลักฐานสนับสนุนการวินิจฉัย⁴¹ เป็น 3 กลุ่ม

- ตรวจพบเชื้อจากการตรวจน้ำไขข้อ
- ตรวจพบเชื้อจากแหล่งอื่น

c) ตรวจไม่พบเชื้อ แต่

I. พบหลักฐานการติดเชื้อจากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา หรือ จากการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยา

II. ตรวจน้ำไขข้อ มีลักษณะขุ่น (turbid fluid)

พบเชื้อ *Salmonella* เป็นสาเหตุของโรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคอุสัสนน้อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป^{38, 39, 42}

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยอุสัสนที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อมีระยะเวลาเข้ารับการรักษานานกว่าผู้ป่วยทั่วไป³⁸ พบภาวะแทรกซ้อนได้น้อยกว่า^{38,39} ผู้ป่วยร้อยละ 38 - 59 มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย การติดเชื้อของกระดูก (osteomyelitis) และการอักเสบของเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue infection) พบได้ร้อยละ 24.1 และร้อยละ 13.8 ตามลำดับ¹³ อัตราการตายมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป^{38,39,42}

การป้องกันการเกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อ

การเกิดการติดเชื้อในข้อเทียม

การติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดการติดเชื้อในข้อเทียม พบเชื้อในกระแสเลือดหลังจากการเคี้ยวอาหาร การแปรงฟัน และเพิ่มมากหลังการทำหัตถการของช่องปากและฟัน ทางเดินอาหาร และทางเดินปัสสาวะ⁴³ ตามคำแนะนำของ Academy of Orthopaedic surgeons (AAOS) แนะนำให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยทุกรายที่จะต้องทำหัตถการที่เสี่ยงต่อการมีเชื้อในกระแสเลือด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ ระยะเวลาหลังการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเทียม 2 ปีแรก ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำจากยาและรังสีรักษา ผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรคอุสัสน ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนหรือขาดสารอาหาร สูบบุหรี่ มีการติดเชื้อในข้อเทียมมาก่อน ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ผู้ป่วยเอดส์ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ผู้ป่วยโรคมะเร็ง และผู้ป่วยที่มีข้อเทียมขนาดใหญ่⁴³⁻⁴⁵

ตารางที่ 7 ตารางแสดงหัตถการที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด bacteremia

Increased risk of bacteremia associated with urologic procedures
Any stone manipulation (includes shock-wave lithotripsy)
Any procedures with transmural incision into urinary tract (does not include simple ligation with excision or percutaneous drainage procedure)
Any endoscopic procedure of upper tract (kidney and ureter)
Any procedure that includes bowel segments
Transrectal prostate biopsy
Any procedure with entry into the urinary tract (except for the urethral catheterization) in individuals with high risk of bacterial colonization
Indwelling catheter or intermittent catheterization
Indwelling urethral stent
Urinary retention
History of recent/recurrent urinary tract infection or prostatitis
Urinary diversion

การป้องกันการติดเชื้อ ประกอบด้วยการรักษาอนามัยของช่องปากและฟัน และการให้ยาปฏิชีวนะก่อนการผ่าตัดการที่เพิ่มเชื้อในกระแสเลือด

ตารางที่ 8 คำแนะนำขนาดยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อตามคำแนะนำของ American Association of Orthopedic Surgeons (AAOS) พ.ศ. 2552⁴³

Procedures	Antimicrobial agents	Dosage
Dental	Cephalexin, cephadrine, amoxicillin	2 gm orally
Urological	Ciprofloxacin	500 mg orally or 400 mg intravenously
Upper endoscopies	Cefazolin	1-2 gm intravenously
Sigmoidoscopies, colonoscopies	Metronidazole	1 gm orally

บทสรุปและวิจารณ์

โรคข้ออักเสบติดเชื้อเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์ที่ทำให้เกิดการทำลายข้อและสูญเสียการทำงาน เป็นผลให้เกิดความทุพพลภาพหรือเสียชีวิต ในผู้ป่วยโรค lupus พบว่าโรคข้ออักเสบติดเชื้อมีความรุนแรงมากกว่าในผู้ป่วยทั่วไป พบข้ออักเสบติดเชื้อมากกว่า 1 ข้อได้บ่อยกว่า มีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายมากกว่า เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า¹³ เป็นผลเนื่องจากความบกพร่องในการป้องกันการติดเชื้อของร่างกาย สัมพันธ์กับการกำเริบของโรค โรคร่วมโดยเฉพาะภาวะไตวาย ภาวะแทรกซ้อนจากโรคและการรักษา

จากการศึกษาผู้ป่วยโรค lupus ที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 13 ปี พบว่าอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับของที่ Huang และคณะที่ศึกษาในไต้หวัน พบเชื้อ Salmonella เป็นเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ ข้อเข่าเป็นข้อที่มีการติดเชื้อบ่อยที่สุด การติดเชื้อที่ตำแหน่งข้อสะโพกมักเกิดในข้อที่มีพยาธิสภาพของข้อนั้นอยู่ก่อน ผู้ป่วย 4 ใน 5 รายเกิดข้อสะโพกอักเสบติดเชื้อตำแหน่งที่มีการตายของหัวกระดูกฟีเมอร์

การได้รับการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันเพิ่มโอกาสความเสี่ยงในการติดเชื้อ การศึกษาปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยโรค lupus ได้แก่ อายุมาก อากาศทางระบบประสาท มีภาวะไตอักเสบ จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ การกำเริบของโรค ระดับคอมพลีเมนต์ต่ำ antiphospholipid antibodies และแอนติบอดีต่อตัวเองชนิด anti-dsDNA แต่การติดเชื้อของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อพบได้ไม่บ่อยและต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

การตายของหัวกระดูกฟีเมอร์เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดข้ออักเสบติดเชื้อ 3.8 เท่า¹³ ผู้ป่วยโรค lupus ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเทียมมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป มีภาวะติดเชื้อของข้อเทียมหลังผ่าตัดร้อยละ 10³⁵ เนื่องจากการติดเชื้อของข้อเทียมมีความซับซ้อนในการรักษา ในปัจจุบันจึงแนะนำให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อของข้อเทียมในผู้ป่วย lupus ทุกรายเมื่อทำการผ่าตัดที่ทำให้เกิด bacteremia

การป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยโรค lupus เช่น การให้วัคซีน การให้การรักษาภาวะพาหะของเชื้อ Salmonella การให้ยาต้านมาลาเรีย อาจจะช่วยป้องกันการเกิดข้ออักเสบติดเชื้อ การตรวจภาวะพาหะของเชื้อ Salmonella ด้วยการเพาะเชื้อจากอุจจาระในผู้ป่วยโรค lupus ที่ไม่มีอาการ และให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ เพื่อกำจัดเชือน่าจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรค lupus

ยาต้านมาลาเรียเป็นยาที่มีความสำคัญในผู้ป่วยโรคลูปัสมีฤทธิ์ในการป้องกันการกำเริบของโรค และการทำลายของอวัยวะ ลด vascular event การเกิดเส้นเลือดอุดตัน เพิ่มอัตราการรอดชีวิต^{18, 46} พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมาลาเรียเกิดการติดเชื้อรุนแรงน้อยลง 16 เท่า¹⁸ อาจเกิดจากผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านมาลาเรียอายุน้อยกว่า ความรุนแรงของโรคน้อยกว่า พบโรคไตชนิดรุนแรงและปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำน้อยกว่า มีการทำลายอย่างถาวรของอวัยวะจากโรคน้อยกว่า¹⁸ และเป็นผลจากความสามารถในการยับยั้งเชื้อโรคของยาต้านมาลาเรีย มีการนำเอายาต้านมาลาเรียมาใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อ นอกจากนี้ยังเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดการตายของกระดูก⁴⁷ จึงควรพิจารณาการให้ยาต้านมาลาเรียในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ไม่มีข้อห้ามทุกราย

พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนมากขึ้นในผู้ป่วยโรคลูปัสที่เป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อ นอกจากการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะและการผ่าตัดอย่างเหมาะสม ควรมีการตรวจประเมินภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วย นอกจากนี้ระยะเวลาการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Salmonella* ประมาณ 3 - 6 เดือน จะลดการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วย¹

การติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสโดยเฉพาะการติดเชื้อของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีด้วยการให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อ และการระบายน้ำไขข้อที่มีการอักเสบอย่างเหมาะสม เพื่อลดอัตราการพิการและการตายในผู้ป่วย เนื่องจากการติดเชื้อ มีการศึกษาโรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสน้อย อาจเป็นเพราะอุบัติการณ์ที่พบรองจากการติดเชื้อระบบอื่น ต้องการการศึกษาทางคลินิก และการศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคข้ออักเสบติดเชื้อในผู้ป่วยโรคลูปัสเพิ่มเติมในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- สมชาย เอี่ยมอ่อง, อุทิศ ศิสมโชค. SLE. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: Text and Journal publication Co., Ltd.; 2544.
- Dubois' Lupus Erythematosus. Seventh ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- Li X, Ptacek TS, Brown EE, Edberg JC. Fcγ receptors: structure, function and role as genetic risk factors in SLE. *Genes Immun* 2009; 10:380-9.
- Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955; 1:12-32.
- Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* 1997; 6:248-53.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:299-308.
- Uramoto KM, Michet CJ, Jr., Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42:46-50.
- Bosch X, Guilabert A, Pallares L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus* 2006; 15:584-9.
- Wongchinsri J, Tantawichien T, Osiri M, Akkasilpa S, Deesomchok U. Infection in Thai patients with systemic lupus erythematosus: a review of hospitalized patients. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 Suppl 1:S34-9.
- Narata R, Wangkaew S, Kasitanon N, Louthrenoo W. Community-acquired pneumonia in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007; 38:528-36.
- Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:539-44. 28
- Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R. Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002; 20:85-91.
- Huang JL, Hung JJ, Wu KC, Lee WI, Chan CK, Ou LS. Septic arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: salmonella and nonsalmonella infections compared. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36:61-7.

14. Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002; 11:234-9.
 15. Garcia-De La Torre I, Nava-Zavala A. Gonococcal and nongonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35:63-73.
 16. Koopman WJ, Moreland LW. *Arthritis & Allied Conditions*. 15th ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 17. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:399-406.
 18. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R109.
 19. Zou YF, Feng XL, Tao JH, et al. Meta-analysis of TNF-alpha promoter -308A/G polymorphism and SLE susceptibility in Asian populations. *Rheumatol Int*.
 20. Bultink IE, Hamann D, Seelen MA, et al. Deficiency of functional mannose-binding lectin is not associated with infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R183.
 21. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35:75-93.
 22. Teuffel O, Ethier MC, Beyene J, Sung L. Association between tumor necrosis factor-alpha promoter -308 A/G polymorphism and susceptibility to sepsis and sepsis mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*; 38:276-82.
 23. Endeman H, Cornips MC, Grutters JC, et al. The Fcgamma receptor IIA-R/R131 genotype is associated with severe sepsis in community-acquired pneumonia. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16:1087-90.
 24. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56:23-46.
 25. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353:1711-23.
 26. Lightstone L. Lupus nephritis: where are we now? *Curr Opin Rheumatol*; 22:252-6.
 27. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35:183-99.
 28. Ramos-Casals M, Diaz-Lagares C, Soto-Cardenas MJ, et al. Rituximab Therapy in Lupus Nephritis: Current Clinical Evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*.
 29. Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, Smith KG, Jayne DW. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant*.
 30. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1894-7.
 31. Looney RJ, Anolik J, Sanz I. A perspective on B-cell-targeting therapy for SLE. *Mod Rheumatol*; 20:1-10.
 32. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*; 62:542-52.
 33. Tsao CH, Chen CY, Ou LS, Huang JL. Risk factors of mortality for salmonella infection in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29:1214-8.
 34. Johannsson B, Taylor J, Clark CR, Shamsuddin H, Beekmann SE, Polgreen P. Treatment approaches to prosthetic joint infections: results of an Emerging Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 66:16-23.
 35. Mourao AF, Amaral M, Caetano-Lopes J, Isenberg D. An analysis of joint replacement in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18:1298-302.
 36. Tischler AD, McKinney JD. Contrasting persistence strategies in *Salmonella* and *Mycobacterium*. *Curr Opin Microbiol*; 13:93-9.
 37. Bedoui S, Kupz A, Wijburg OL, Walduck AK, Rescigno M, Strugnell RA. Different bacterial pathogens, different strategies, yet the aim is the same: evasion of intestinal dendritic cell recognition. *J Immunol*; 184:2237-42.
 38. Morgan DS, Fisher D, Merianos A, Currie BJ. An 18 year clinical review of septic arthritis from tropical Australia. *Epidemiol Infect* 1996; 117:423-8.
 39. Eder L, Zisman D, Rozenbaum M, Rosner I. Clinical features and aetiology of septic arthritis in northern Israel. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1559-63.
 40. Firestein GS. *KELLEY'S Textbook of Rheumatology*. EIGHTH ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2008.
 41. Newman JH. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:198-205.
 42. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:24-30.
 43. Kuong EE, Ng FY, Yan CH, Fang CX, Chiu PK. Antibiotic prophylaxis after total joint replacements. *Hong Kong Med J* 2009; 15:458-62.
 44. Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:1045-63.
 45. Berbari EF, Osmon DR, Carr A, et al. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis*; 50:8-16.
 46. Kamen DL. How can we reduce the risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther* 2009; 11:129.
 47. Uea-areewongsa P, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P. Factors associated with osteonecrosis in Thai lupus patients: a case control study. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:345-9.
-

โรคข้ออักเสบอเดิร์ฟ

thairheum@thaimail.com

"ยา Nimesulide กับ การเกิดตับอักเสบ"

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ *



เมื่อไม่นานมานี้ ทางองค์การอาหารและยาของประเทศไทย มีจดหมายสอบถามถึงข่าวและข้อมูลของการเกิดตับอักเสบในยา Nimesulide ซึ่งทำให้หลายประเทศมีความตื่นตัว และอาจพิจารณาถอนยานี้ออกจากการจำหน่ายในประเทศ ยานี้ในบ้านเรามีใช้กันแพร่หลายพอสมควร ทั้ง original และ local made จึงคิดว่าเราซึ่งเป็นผู้ใช้ยาดังกล่าวควรทราบข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาหรือรายงานจากที่ต่างๆ ว่ามีความเป็นมาอย่างไร ในวันนี้จะขอเล่าถึงข้อมูลที่ได้ติดตามศึกษาโดยสรุปจากวารสารต่างๆ โดยสรุป มาให้ท่านผู้สนใจทราบ

ยา Nimesulide ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในมากกว่า 50 ประเทศทั่วโลก ทั้งในยุโรป, และเอเชีย สำหรับในสหรัฐอเมริกา, อังกฤษ, แคนาดา, ออสเตรเลีย และนิวซีแลนด์ ไม่อนุญาตให้ใช้ยานี้ในประเทศเนื่องจากกังวลในผลข้างเคียงของยา¹

ยานี้มีฤทธิ์ต้านการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase โดยมีผลต่อ cyclooxygenase 2 (COX-2) มากกว่า cyclooxygenase 1 (COX-1) 5 - 16 เท่า¹ ดังนั้นในดเนประสิทธิภาพจึงมีผลคล้ายคลึงกับยา nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) ทั่วไป แต่ไม่ได้เรียกเป็น selective COX-2 inhibitor เนื่องจากความจำเพาะต่อ COX-2 ไม่สูงเท่ายาในกลุ่ม Coxibs ผลข้างเคียง ทาง การเกิดแผล อาจน้อยกว่ายา classical NSAIDs เล็กน้อย² หลังจากมีการใช้ยานี้มาระยะหนึ่ง มีรายงานผลข้างเคียงทางตับครั้งแรกจากยุโรปโดย Rainsford และคณะ ในปี ค.ศ.1998³ และจากประเทศอื่นประปราย โดยเฉพาะในประเทศแถบยุโรป รายงานในเอเชียมีในประเทศอิสราเอล, อินเดีย และสิงคโปร์

ในประเทศสิงคโปร์มีรายงานผู้ป่วยที่มีการแพทย์ที่ไม่ได้แยกชนิดยาทั้งสิ้นรวม 1,139 ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ.2004 ผู้ป่วยมักเป็นเพศหญิง โดยพบมากกว่าชายในอัตรา 1.5:1 ตับอักเสบพบเป็นลำดับที่ 7 ของอาการแสดง คิดเป็นร้อยละ 3.1 โดยในจำนวนนี้ 3 รายเกิดจากยา Nimesulide และรายงานในปีก่อนหน้านั้นพบ 2 ราย¹ มีผู้ป่วยบางรายเกิดภาวะตับอักเสบขึ้น ซึ่งส่วนหนึ่งรุนแรงมาก

* พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

จนถึงขั้นเสียชีวิต การเกิดตับอักเสบส่วนใหญ่พบในระหว่าง 1 - 15 สัปดาห์หลังได้รับยา⁴⁻⁶ อาจพบ eosinophilia โดยเฉพาะในระยะแรกของการแพ้ได้ คาดว่าอาจเป็น immunologic reaction หรือ idiosyncratic reaction⁶ มีการทดลองเพื่อสืบค้นกลไกในการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าว ซึ่งกลไกยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อกันว่ายาซึ่งโมเลกุลมีลักษณะคล้ายคลึงกับยา sulfonamide และมีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน เมื่อผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึม จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของกลุ่ม nitroarene ในโมเลกุล ทำให้เกิดเป็นสาร metabolites ที่มีฤทธิ์ปรับเปลี่ยนสารโปรตีนบางชนิดในร่างกาย และทำให้เกิด oxidative stress ขึ้น ส่งผลทำลาย mitochondria ที่เซลล์ตับ ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น โดยอาจมีหรือไม่มีอาการ พบว่าเซลล์ตับถูกทำลาย (hepatocellular necrosis) และ/หรือ พบ intrahepatic cholestasis เราไม่สามารถคาดเดาได้ว่าผู้ป่วยรายใดจะเกิดภาวะตับอักเสบขึ้น คาดว่าโอกาสที่เกิดตับอักเสบนี้อาจมีปัจจัยเสริมเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมบางอย่าง หรือ การได้รับสารอื่นที่มีผลต่อดับรวมด้วย จากรายงานการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าอุบัติการณ์ที่พบไม่บ่อย คิดเป็นอัตรา 0.1 รายต่อผู้ป่วย 100,000 รายที่ได้รับยา Nimesulide อย่างไรก็ตามตัวเลขดังกล่าวส่วนใหญ่ได้จากรายงานผู้ป่วยและจากบริษัทผู้ผลิตเอง ดังนั้นอัตราที่แท้จริงจึงยังไม่ทราบแน่ชัด^{7,8} สำหรับในบางประเทศเช่นฟินแลนด์ พบว่ามีการเกิดตับอักเสบสูงถึงมากกว่า 100 รายในผู้ที่ได้รับยา 100,000 ราย ในขณะที่อัตราที่พบจากยา NSAIDs อื่นน้อยกว่า 1 ใน 100,000 ราย ดังนั้นจึงมีการถอนยา Nimesulide ออกจากตลาดของประเทศฟินแลนด์ในปี ค.ศ.2002¹ เช่นเดียวกับในประเทศสเปนซึ่งถอนยาในปีเดียวกัน⁹ ในประเทศอื่นการจะถอนยาหรือไม่ขึ้นกับแต่ละประเทศพิจารณา โดยคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศในแถบยุโรปได้ให้ข้อแนะนำไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004 ว่ายังคงใช้ยานี้ได้ แต่ให้เพิ่มความระมัดระวังมากขึ้น⁹ สำหรับในอิสราเอลได้เสนอข้อแนะนำให้ตรวจการทำงานของตับในผู้ป่วยที่ได้รับยา Nimesulide ทุก 3 สัปดาห์¹⁰ แต่ในประเทศอื่นยังไม่มี guideline

ดังนั้นส่วนใหญ่แนะนำให้การใช้ยานี้ยังไม่มีข้อห้ามชัดเจน แต่ให้เพิ่มความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีโรคตับอยู่แล้ว และหากใช้ยาในระยะยาว ควรติดตามการทำงานของตับ และพิจารณาหยุดหรือลดยาทันที เนื่องจากหากใช้ยาต่ออาจพบตับอักเสบที่รุนแรงมากขึ้นได้¹¹

เอกสารอ้างอิง

1. Tan HH, Ong WM, Lai SH, Chow WC. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. Singapore Med J. 2007 Jun;48(6):582-5.
2. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. Inflammopharmacology. 2006 Aug;14(3-4):120-37.
3. Rainsford KD. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. Inflammopharmacology. 1998;6(3):203-21.
4. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Gonzalez M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. J Hepatol. 2000 Jan;32(1):174.
5. Schattner A, Sokolovskaya N, Cohen J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. J Intern Med. 2000 Jan;247(1):153-5.
6. Van Steenberghe W, Peeters P, De Bondt J, Staessen D, Buscher H, Laporta T, et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. J Hepatol. 1998 Jul;29(1):135-41.
7. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. Drug Saf. 2002;25(9):633-48.
8. Boelsterli UA. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors. Int J Clin Pract Suppl. 2002 Jul(128):30-6.
9. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Menniti-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ. 2003 Jul 5;327(7405):18-22.
10. Elmaleh E. Nimesulide, clavulanic acid and hepatitis. J Intern Med. 2000 Aug;248(2):168-9.
11. Ferreira C, Vivas S, Jorquera F, Dominguez AB, Espinel J, Munoz F, et al. [Toxic hepatitis caused by nimesulide, presentation of a new case and review of the literature]. Gastroenterol Hepatol. 2000 Nov;23(9):428-30.

เฉลยปัญหาทำประลอง (Rheumatology Quiz)

อัจฉรา กุลวิสุทธิ์ *

คำตอบ : 1. จงบรรยายความผิดปกติจากภาพรังสี

Uniform joint space narrowing of Rt hip, no erosion of joint surface

2. จงวินิจฉัยภาวะนี้

Rt hip arthritis

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีอาการปวดข้อมา 1 เดือน จัดเป็น subacute onset, มีความผิดปกติของข้อสะโพกข้างเดียว, ได้รับยา steroid และ immunosuppressive drug จัดเป็น immunosuppressive host จึงควรนึกถึงภาวะข้ออักเสบติดเชื้อเป็นลำดับแรก แม้จะไม่มีไข้ ซึ่งอาจอธิบายได้จากยา steroid และผลของยากดภูมิ รายนี้ได้รับการเจาะข้อ และ ผลน้ำไขข้อพบเชื้อ Salmonella group D

สำหรับภาวะที่ต้องแยกโรคที่สำคัญคือ avascular necrosis of femoral head สามารถแยกโรคจากภาพรังสีได้ไม่ยาก เนื่องจากหัวกระดูก femur มักยุบหรือผิดรูปไปแล้ว ก่อนที่จะมีช่องข้อแคบลง ซึ่งหากพบในระยะท้าย นอกจากหัวกระดูกที่จะยุบตัวลงและผิดรูปแล้ว จะมีช่องข้อแคบและมักมีลักษณะ osteophyte เนื่องจากทำให้เกิดภาวะ secondary osteoarthritis ได้

ในโรค SLE มีข้ออักเสบได้ แต่มัก symmetry และเกิดที่ข้อนิ้วมือ, ข้อมือ และ ข้อเข่า โดยมีลักษณะ transient ไม่ต่อเนื่อง และไม่มี ความเปลี่ยนแปลงของช่องข้อ หรือการกร่อนของเนื้อกระดูก

* พ.บ. อาจารย์ สาขาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล



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 และภาวะกระดูกยूरิคสูง โรคลูปัส โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรค รูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



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

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณะอาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

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