

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ความรู้ทางด้านโรคข้อและรูมาติสซั่มแก่สมาชิก รวมทั้งผู้ที่สนใจทั่วไป
2. เพื่อเผยแพร่ข่าวสารและการดำเนินงานของสมาคมฯ
3. เพื่อเป็นสื่อกลางในการแสดงและแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ระหว่างสมาชิก

### คณะกรรมการ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี  
นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ  
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน

### สำนักงาน

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

พิมพ์ที่ บริษัท ชิตีพริ้นท์ จำกัด

15/125 ถนนนวลจันทร์ แขวงคลองกุ่ม เขตบึงกุ่ม กรุงเทพฯ 10240

# | สารบัญ |

|  |    |
|--|----|
| บรรณาธิการแถลง   | x  |
| สารจากนายก   | xi |
| Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis | 52 |
| Colchicine in Rheumatologic Diseases                             | 73 |

# | บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อเล่มนี้ถือเป็นเล่มแรกในปี 2555 ซึ่งจัดทำโดยคณะกรรมการวิชาการฝ่ายวารสารโรคข้อซึ่งเพิ่งได้รับการแต่งตั้งขึ้น ได้มีการปรับปรุงโฉมเปลี่ยนหน้าปกใหม่ ส่วนเนื้อหาสาระภายในเล่มนอกจากจะมีบทความทางวิชาการของแพทย์ประจำบ้านต่อยอดของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทยแล้ว ในวารสารเล่มต่อๆ ไปยังคงเปิดโอกาสสำหรับบทความวิชาการความรู้ใหม่ๆ ที่ทันสมัย จึงขอเชิญชวนอาจารย์และสมาชิกของสมาคมเข้าร่วมกันส่งผลงานเพื่อเผยแพร่ความรู้ที่เป็นประโยชน์แก่สมาชิกท่านอื่น พร้อมกันนี้ในวารสารจะมีบทความที่เป็น case discussion จากงานประชุม interhospital rheumatology conference ที่ผ่านมา เพื่อให้แพทย์ที่ไม่ได้เข้าร่วมประชุมในงานดังกล่าวได้มีโอกาสศึกษากรณีผู้ป่วยที่น่าสนใจอีกด้วย สำหรับวารสารเล่มนี้มีบทความที่น่าสนใจจากแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ได้แก่ ANCA-associated vasculitis และจากแพทย์ประจำบ้านต่อยอดของสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ได้แก่ colchicine in rheumatologic diseases หวังว่าสมาชิกคงจะได้ประโยชน์จากบทความเหล่านี้ และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ให้เป็นประโยชน์กับการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

สุดท้ายขอประชาสัมพันธ์กิจกรรมสำคัญของสมาคมฯ ซึ่งจะมีขึ้นก่อนสิ้นปี 2555 ได้แก่การประชุมวิชาการ Rheumatology for the non-rheumatologists ในวันที่ 17 - 19 ตุลาคม 2555 ที่ห้องประชุมพิธีการ ชั้น 10 อาคารเฉลิมพระเกียรติ รพ.พระมงกุฎเกล้า โดยรูปแบบจะเน้นภาคปฏิบัติทางคลินิก ดังนั้นนอกจากจะมีการบรรยายทางวิชาการแล้ว ยังมีชั่วโมงของ clinical case discussion และ workshops ในหัวข้อและโรคต่างๆ ที่น่าสนใจและพบบ่อยอีกด้วย สำหรับกิจกรรมที่ช่วยส่งเสริมความสมัครสมานสามัคคีกันในหมู่สมาชิกของสมาคมฯ ก็ขอให้สมาชิกอย่าได้พลาดงาน Rheumatology Weekend ซึ่งได้กำหนดให้มีขึ้นในวันที่ 8 - 10 ธันวาคม 2555 ส่วนสถานที่และรูปแบบของงานทางคณะกรรมการฝ่ายจัดงานกำลังดำเนินการหาข้อมูลกันอย่างขะมักเขม้นอยู่ในขณะนี้ ทั้งนี้อีกไม่นานคงจะให้ข้อมูลสรุปและจะแจ้งให้สมาชิกของสมาคมฯ ได้ทราบ เพื่อเข้าร่วมกิจกรรมครั้งนี้กันอย่างพร้อมเพรียง

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครธนบดี

# | สารจากนายก |

โรคในกลุ่มโรคภูมิตก ไม่ว่าจะเป็นกลุ่มโรคข้ออักเสบ (Arthritis) กลุ่มโรคแพ้ภูมิตนเอง (Autoimmune disease) เป็นกลุ่มโรคที่พบได้บ่อย และเนื่องจากส่วนมากเป็นโรคเรื้อรัง ทำให้มีผู้ป่วยด้วยโรคกลุ่มนี้เป็นจำนวนมาก ในอนาคตจำนวนผู้ป่วยโรคกลุ่มนี้จะมีปริมาณเพิ่มขึ้นตามการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนของผู้สูงอายุที่เพิ่มสูงขึ้นในประชากรของประเทศต่างๆ ทั่วโลก ขณะเดียวกัน การวินิจฉัยโรคในกลุ่มโรคภูมิตกทำได้ดีขึ้นเนื่องจากการค้นพบการตรวจทางห้องปฏิบัติการใหม่ ๆ มีการปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัยโรคให้มีความถูกต้อง แม่นยำและนำไปใช้ได้ง่ายขึ้น ยกตัวอย่างเช่น เกณฑ์การวินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ใหม่ ซึ่งช่วยทำให้วินิจฉัยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้เร็วขึ้นตั้งแต่ระยะแรก ๆ ของโรค ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาโรคเร็วขึ้น เป็นการป้องกันความพิการที่จะเกิดขึ้น นอกจากนี้ยังมีการค้นพบยา หรือวิธีการใหม่ ๆ ในการรักษาโรคในกลุ่มโรคภูมิตกให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น จนในปัจจุบันสามารถเลือกใช้ยารักษาโรคให้ตรงกับลักษณะโรคของผู้ป่วยได้ดีขึ้น ตรงกับพยาธิกำเนิดของโรคของผู้ป่วย หรือตรงกับระยะหรือความรุนแรงของโรคของผู้ป่วยได้ดีขึ้นจนเป็นลักษณะของการรักษาที่เฉพาะเจาะจงกับผู้ป่วย (personalized medicine) ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะได้รับการรักษาจนโรคสงบลงหรือมีโอกาสหายขาดได้มากขึ้น หรือมีแนวทางการรักษา (guideline) ที่ได้รับการพัฒนาให้เหมาะกับผู้ป่วยในแต่ละประเทศ แต่ละภูมิภาคมากขึ้น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากแพทยสมาคมโรคข้อและรูมาติสซั่ม (Rheumatologist) ในประเทศไทยยังมีจำนวนค่อนข้างน้อย แต่ละท่านจึงมีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องดูแลเป็นจำนวนมาก มีภาระงานค่อนข้างมาก วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มนี้จึงทำหน้าที่เสมือนเป็นสื่อกลางในการเผยแพร่ความรู้ และวิทยาการที่เกี่ยวกับความก้าวหน้าในการวินิจฉัยและรักษาโรคในกลุ่มโรคภูมิตก นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็นเวทีให้สมาชิกของสมาคมและผู้ที่เกี่ยวข้องได้แสดงความคิดเห็นและถ่ายทอดความรู้ในวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม หรือแม้กระทั่งศิลปะวิทยาการแขนงต่างๆ ที่เป็นที่สนใจของสมาชิกสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย ทั้งนี้เพื่อประโยชน์ของสมาชิกของสมาคม และผู้สนใจรวมทั้งเพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยโรคภูมิตก เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วยต่อไป

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ

## Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis

สดุดี พีรพรรัตน์ \*  
ศุภราภรณ์ วังแก้ว \*\*

### บทนำ

Antineutrophil Cytoplasmic antibody (ANCA)-associated Vasculitis ประกอบด้วยกลุ่มโรค ได้แก่ โรค Granulomatosis with polyangiitis (GPA) ซึ่งเดิมเรียก โรค Wegener's granulomatosis, โรค Microscopic polyangiitis (MPA), Churg-Strauss syndrome (CSS) โรคไตอักเสบชนิด renal-limited pauci-immune necrotizing และ crescentic glomerulonephritis ลักษณะที่สำคัญของโรคในกลุ่มนี้ คือ พบ autoantibody คือ ANCA ร่วมกับอาการหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ (small vessel vasculitis) ไตอักเสบชนิด pauci-immune necrotizing glomerulonephritis และความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ

โรคในกลุ่มนี้พบมากในชาวตะวันตกเชื้อสายคอเคเซียน (Caucasian) พบน้อยในทวีปเอเชีย ในประเทศไทยพบโรคนี้ไม่บ่อย แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอัตราการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพสูง เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนทางไตและปอด ในปัจจุบันมีความก้าวหน้าเพิ่มขึ้นมากในเรื่องพยากรณ์ และแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA (ANCA-associated vasculitis: AAV) ซึ่งได้รวบรวมไว้ในบทความนี้

### Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies

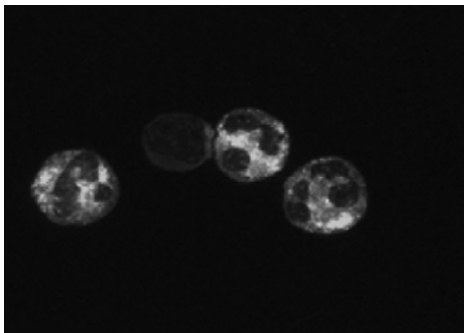
ในปี ค.ศ.1959 มีการค้นพบ neutrophil-specific autoantibodies (NSAs) จากการตรวจ indirect immunofluorescence (IIF) ในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำผู้ป่วยโรค ulcerative colitis ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ Felty's syndrome มีรายงานเรียก NSAs ว่า granulocyte-specific antinuclear antibodies นอกจากนี้มีการตรวจพบ NSAs ในโรคตับอักเสบเรื้อรัง, sclerosing cholangitis และ sweet syndrome เป็นต้น ในภายหลังพบว่าแอนติเจนของ NSAs ส่วนใหญ่พบในส่วนประกอบในนิวโทรฟิล (neutrophil) และโมโนไซต์ (monocyte) ซึ่งแอนติเจนดังกล่าวไม่ใช่ proteinase 3 (PR3), myeloperoxidase (MPO) และ human leukocyte elastase (HLE)<sup>(1)</sup>

\* พบ. แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

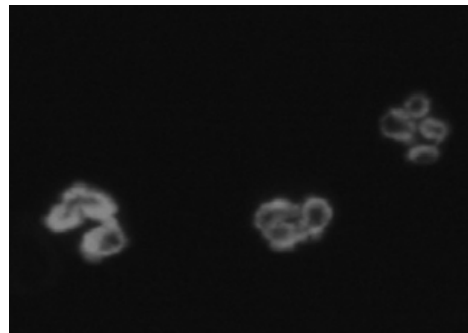
\*\* พบ. อาจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ในปี ค.ศ.1982 Davies และคณะ<sup>(2)</sup> ได้ค้นพบ autoantibody ที่จำเพาะต่อนิวโทรฟิลในผู้ป่วยที่มีภาวะ necrotizing glomerulonephritis โดยย้อม IIF ติดสีเป็น coarse granular ใน cytoplasm ของนิวโทรฟิลซึ่งต่อมาได้มีการรายงานพบในผู้ป่วย Wegener's granulomatosis โดยเฉพาะในรายที่โรคกำลังกำเริบ autoantibody นี้ได้ถูกเรียกว่า **cytoplasmic ANCA (C-ANCA)** ในเวลาต่อมา (รูปที่ 1)

ในปี ค.ศ.1988 มีการจัดการประชุมเชิงปฏิบัติการนานาชาติเรื่อง ANCA เป็นครั้งแรก (the 1<sup>st</sup> International Workshop on ANCA) ที่กรุงโคเปนเฮเกน ประเทศเดนมาร์ก โดยมีการรายงานว่า antigen ของ C-ANCA คือ proteolytic enzyme PR3 ที่อยู่ใน azurophilic granules ของนิวโทรฟิล ส่วน ANCA ชนิดที่ย้อมติดที่นิวเคลียสและบริเวณรอบนิวเคลียส เรียกว่า **perinuclear ANCA (P-ANCA)**<sup>(3)</sup> (รูปที่ 2) ปฏิกริยานี้เกิดจาก granule antigens ได้แก่ myeloperoxidase (MPO) และ human leukocyte elastase (HLE) ซึ่งมีประจุบวกมีการเคลื่อนตัวเข้าไปหานิวเคลียสที่มีประจุลบทำให้เกิดการย้อมติดสีที่บริเวณรอบๆ นิวเคลียส<sup>(4)</sup>



รูปที่ 1 แสดง C-ANCA จากการตรวจ IIF  
(ดัดแปลงจาก Wiik A.S.<sup>1</sup>)



รูปที่ 2 แสดง P-ANCA จากการตรวจ IIF  
(ดัดแปลงจาก Wiik A.S.<sup>1</sup>)

ในปัจจุบันพบว่า ANCA ทำปฏิกริยาต่อแอนติเจน (antigen) หลายชนิดดังต่อไปนี้<sup>(1)</sup>

1. **Proteinase 3 (PR3)** เป็น antigen หลักของ C-ANCA มีลักษณะเป็น linear polypeptide ประกอบด้วยกรดอะมิโน 228 โมเลกุล พบว่า epitope ของ PR3 อยู่ติดกับ active site ของ protease enzyme โดยยีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของ PR3 อยู่บนโครโมโซมที่ 19

2. **Myeloperoxidase (MPO)** เป็น antigen หลักของ P-ANCA มีคุณสมบัติ hydrophilic และเป็นประจุบวกอยู่ใน azurophilic และ primary granules ของนิวโทรฟิลประกอบด้วย polypeptide 2 สาย โดยยีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของ MPO อยู่บนโครโมโซมที่ 17

3. **Human leukocyte elastase (HLE)** เป็น antigen ที่พบบ่อยในผู้ป่วย drug-induced vasculitis หรือ drug-induced lupus และยังพบในภาวะ cocaine-induced nasal destruction ซึ่งอาการของโรคอาจคล้ายกับโรค GPA ในระยะท้าย ภาวะที่พบ HLE-ANCA เพียงตัวเดียวมีน้อยมาก ส่วนใหญ่มักพบร่วมกับ ANCA ต่อนิวโทรฟิล antigen ตัวอื่นๆ นอกจากนี้ HLE-ANCA พบได้น้อยใน AAV ที่ไม่ทราบสาเหตุโดย HLE antigen ให้ผลการการย้อม IIF เป็นแบบ P-ANCA

**4. Human lysosomal membrane protein 2 (H-LAMP-2)** ถูกค้นพบเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1995 พบ H-LAMP-2 ในผู้ป่วย ANCA-associated focal necrotizing glomerulonephritis (FNGN)<sup>(5)</sup> โดย H-LAMP-2 จะถูกแสดงออกใน plasma membrane ของเซลล์มนุษย์หลายชนิด เช่น นิวโทรฟิลและ endothelial cell นอกจากนี้ยังพบโปรตีนนี้ถูกรวมอยู่ใน membranes ของ vesicles ในนิวโทรฟิล

การศึกษาพบว่า H-LAMP-2 peptide (P41 - 49) มีลักษณะเหมือนกับ adhesin peptide (amino acids 72 - 80) ของแบคทีเรียแกรมลบ โดย H-LAMP-2 antigen ให้ผลการย้อม IIF เป็นแบบ C-ANCA หนึ่งปีปัจจุบันยังไม่ได้นำ H-LAMP-2 peptide มาใช้ในการวินิจฉัยหรือติดตามการรักษา ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA ซึ่งยังคงต้องรอผลการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต

**5. แอนติเจนอื่นๆ** ได้แก่ lactoferrin, bactericidal permeability-increasing protein, azurocidin, และ lysozyme ซึ่งอยู่ใน granules ของนิวโทรฟิลเช่นกัน จึงอาจเป็น antigen ของ NSAs ซึ่งพบได้ในผู้ป่วย idiopathic small vessel necrotizing vasculitis บางรายนอกจากนั้น antigen เหล่านี้ยังพบได้ในผู้ป่วย drug-induced vasculitis หรือ drug-induced lupus-like syndromes โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตรวจพบ antigen ของ ANCA หลายชนิดและอาจตรวจพบ autoantibody ต่อ histone และ  $\beta$ 2-glycoprotein I ร่วมด้วยโดยเฉพาะในภาวะที่เกิดจากยา anti-thyroid<sup>(6)</sup>

### การตรวจคัดกรองหา ANCA และวิธีการตรวจวัดปริมาณ

วิธีการตรวจหา ANCA ที่ใช้กันมากในปัจจุบันมี 2 วิธี ได้แก่

**1. Indirect immunofluorescence assay (IIF)** โดยใช้สารตั้งต้นเป็น alcohol fixed-human buffy coat leukocytes<sup>(7)</sup> วิธีนี้นิยมใช้ในการตรวจคัดกรองหา ANCA เนื่องจากมีความไวในการตรวจสูง ในกรณีที่ IIF ให้ผลบวกต้องตรวจยืนยันด้วยวิธี enzyme-link immunosorbent assay (ELISA)

**2. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)** โดยใช้ specific purified antigen วิธีนี้นิยมใช้ตรวจเพื่อหา antigen ที่จำเพาะต่อ ANCA<sup>(8,9)</sup> อย่างไรก็ตามความไวและความจำเพาะของผลการตรวจมีความแตกต่างกันในแต่ละห้องปฏิบัติการ จากการตรวจด้วยวิธี IIF จะพบรูปแบบของการติดสี fluorescence ได้ 3 แบบ ได้แก่ cytoplasmic (C-ANCA), perinuclear (P-ANCA) และ atypical patterns

#### *Immunofluorescence patterns in vasculitis*

- รูปแบบ C-ANCA ส่วนใหญ่พบ antigen เป็น PR3-ANCA<sup>(10,11)</sup> ส่วน MPO-ANCA พบได้น้อย
- รูปแบบ P-ANCA ส่วนใหญ่พบ antigen เป็น MPO-ANCA ส่วน PR3-ANCA พบได้น้อย

#### *Immunofluorescence patterns in non-vasculitic conditions*

- atypical ANCA ซึ่งแยกได้ยากจาก P-ANCA pattern พบ antigen หลายชนิด เช่น lactoferrin, elastase และ bactericidal permeability-inhibiting protein<sup>(12)</sup> โดยพบในภาวะอื่นที่ไม่ใช่ systemic vasculitis เช่น connective tissue disorders, inflammatory bowel disease และ autoimmune hepatitis

## ความชุกของ PR3-ANCA และ MPO-ANCA ในโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA

รายงานความชุกของ PR3-ANCA และ MPO-ANCA ในโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA พบมีความแตกต่างกันในแต่ละโรค ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับวิธีการศึกษาและประชากรที่ทำการศึกษ แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความชุกของ PR3-ANCA และ MPO-ANCA<sup>(1)</sup>

| Vasculitis                       | PR3-ANCA (%) | MPO-ANCA (%)        |
|----------------------------------|--------------|---------------------|
| Granulomatosis with polyangiitis | 40 - 95      | 5 - 60 <sup>a</sup> |
| Microscopic polyangiitis         | 25 - 30      | 50 - 70             |
| Churg-Strauss syndrome           | 9 - 30       | 30 - 40             |
| Renal-limited vasculitis         | 25 - 30      | 50 - 70             |
| Drug-induced vasculitis          | 10 - 15      | 80 - 90             |

<sup>a</sup> As reported in studies from China; Chinese WG patients mostly produce MPO-ANCA.

<sup>b</sup> Several other ANCA specificities can be found in drug-induced vasculitis/drug-induced lupus.

## ประโยชน์ของ ANCA ในเวชปฏิบัติ

การวินิจฉัยโรค ปัจจุบันการตรวจ ANCA ยังไม่อยู่ในเกณฑ์วินิจฉัยโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA<sup>(13)</sup> แต่มีแนวโน้มที่จะนำ ANCA มาใช้เป็นเกณฑ์วินิจฉัยในอนาคต เนื่องการตรวจ ANCA ให้ผลลบไม่ได้ตัดการวินิจฉัยโรคกลุ่มหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA การตรวจทางพยาธิวิทยายังคงเป็นการตรวจมาตรฐานในการวินิจฉัยผู้ป่วยส่วนใหญ่

การพยากรณ์โรค ผู้เชี่ยวชาญโรคหลอดเลือดอักเสบส่วนใหญ่มีความเห็นว่าจะระดับของ PR3-ANCA และ MPO-ANCA ในระยะที่โรคกำเริบจะสูงกว่าในระยะที่โรคสงบและในผู้ป่วยที่เป็น severe systemic disease จะมีระดับสูงกว่ารายที่เป็น limited disease<sup>(1)</sup> มีบางการศึกษาพบว่าระดับของ PR3-ANCA ในซีรัมจะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญก่อนที่จะมีการกำเริบของโรคไม่นาน<sup>(14,15)</sup>

นอกจากนี้ PR3-ANCA และ MPO-ANCA ยังอาจช่วยบอกถึงอาการแสดงบางอย่างของโรค<sup>(16)</sup> เช่น อาการแสดงทางไตและระบบทางเดินหายใจจะพบร่วมกันได้บ่อยในผู้ป่วยที่ตรวจพบ PR3-ANCA ในผู้ป่วย renal-limited disease ส่วนใหญ่จะตรวจพบ MPO-ANCA<sup>(1)</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ตรวจพบ PR3-ANCA มีแนวโน้มจะเกิดการกำเริบของโรคบ่อยกว่ารายที่ตรวจพบ MPO-ANCA<sup>(1)</sup>

หนึ่งความสัมพันธ์ของระดับ ANCA กับการกำเริบของโรคไม่สูงมาก การตรวจพบ ANCA โดยผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงทางคลินิกไม่ได้เป็นข้อบ่งชี้ของการรักษา ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่มียาที่ชัดเจนในการนำ ANCA มาช่วยในการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยหรือการพยากรณ์โรค<sup>(17)</sup>

## Autoantibodies อื่น ๆ ที่พบได้ในโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA

นอกจาก ANCA แล้วยังมี autoantibody อื่น ๆ อีก ที่พบได้ใน AAV<sup>(1)</sup> ได้แก่ anti-endothelial cell antibodies, anti-glomerular basement membrane (collagen type IV) antibodies, antibasal membrane laminin antibodies, antiphospholipid antibodies (anti-β2-glycoprotein I antibodies, lupus anticoagulant)

## ชื่อและคำจำกัดความของโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA

ในปี ค.ศ.1994 ได้มีการประชุม Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)<sup>(13)</sup> เพื่อจัดตั้งชื่อและคำจำกัดความของโรคในกลุ่มหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA 3 โรคซึ่งยังคงใช้อยู่ถึงปัจจุบัน ได้แก่ microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis และ Churg-Strauss syndrome (ตารางที่ 2) โดยในการประชุมไม่ได้ตั้งเกณฑ์การวินิจฉัยโรค (diagnostic criteria) ในกลุ่มนี้ไว้กระทั่งในปัจจุบันก็ยังไม่มีการวินิจฉัยที่ใช้แยกโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA ออกจากโรคหลอดเลือดอักเสบอื่นๆ

ตารางที่ 2 The Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) Definitions of the Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis (ค.ศ.1994)<sup>(13)</sup>

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Wegener granulomatosis   | Granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small- to medium-sized vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, and arteries). Necrotizing glomerulonephritis is common.   |
| Microscopic polyangiitis | Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small- and medium-sized arteries may be present. Necrotizing glomerulonephritis is very common. Pulmonary capillaritis often occurs. |
| Churg-Strauss syndrome   | Eosinophil-rich and granulomatous inflammation involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting small- to medium-sized vessels, associated with asthma and eosinophilia.   |

ในปี ค.ศ.2011 ได้มีการประชุมร่วมกันระหว่าง American College of Rheumatology (ACR), American Society of Nephrology (ASN) และ European League Against Rheumatism (EULAR) แนะนำให้มีการเปลี่ยนชื่อโรค **Wegener's granulomatosis** เป็น **granulomatosis with polyangiitis (GPA)**<sup>(18)</sup> ซึ่งช่วยบอกถึงพยาธิสรีรวิทยาของตัวโรคได้มากขึ้น นอกจากนี้มีการจัดแบ่งกลุ่มย่อยของในแต่ละโรคหลักออกเป็น กลุ่มที่มีอาการเฉพาะที่และกลุ่มที่มีอาการหลอดเลือดอักเสบในหลายระบบ (ตารางที่ 3)

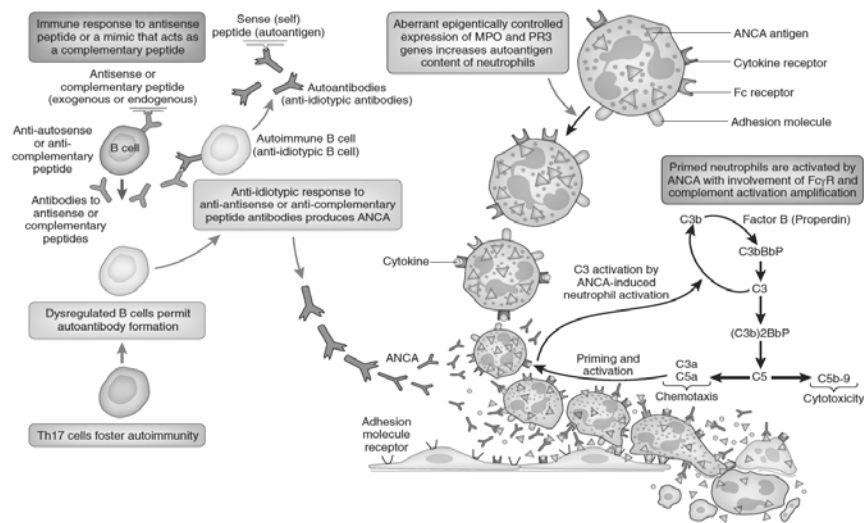
## สาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA<sup>19</sup>

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าทั้ง MPO-ANCA และ PR3-ANCA สามารถในการกระตุ้นนิวโทรฟิลและโมโนไซต์ผ่านทาง Fab'2 และ Fc receptor นอกจากนี้ ANCA สามารถกระตุ้นการทำงานของระบบคอมพลีเมนต์ (complement) ทำให้เกิดการกระตุ้นสัญญาณภายในเซลล์นิวโทรฟิลและทำให้เกิดการยึดเกาะของนิวโทรฟิลที่เยื่อหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติและมีการหลั่งสารต่างๆ ใน granule ซึ่งอยู่ใน cytoplasm ของนิวโทรฟิลออกมาทำลายหลอดเลือดและทำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบตามมา<sup>(19-21)</sup> การศึกษาพบว่า MPO-ANCA สามารถก่อให้เกิดหลอดเลือดอักเสบได้ทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง ส่วน PR3-ANCA มีรายงานกระตุ้นการเกิดโรคหลอดเลือดอักเสบในหลอดทดลองแต่ยังไม่พบการเกิดโรคในสัตว์ทดลอง



ต้นกำเนิดของ ANCA มีทฤษฎีที่สำคัญ ได้แก่ 1) antigen ของร่างกายเองหรือ antigen จากภายนอกที่มียูปร่างคล้ายกับ autoantigen ในลักษณะเป็นส่วนเติมเต็ม (complementary peptide: รูปทรงตรงกันข้ามเหมือนภาพสะท้อนจากกระจก) antigen เหล่านี้ก่อให้เกิด antibody (antibody to complementary peptide) และกระตุ้น B cell ให้สร้าง antibody ต่อ antibody อีกครั้ง เกิดเป็น anti-idiotypic antibody ซึ่งจะมีส่วนที่สามารถจับกับ autoantigen ได้ในที่สุด และ 2) molecular mimicry การศึกษาพบว่า MPO และ PR3-ANCA สามารถทำปฏิกิริยากับ LAMP-2 protein ซึ่งโมเลกุล LAMP-2 มีความคล้ายคลึงกับโมเลกุลบน fimbria ของแบคทีเรียแกรมลบ จึงอาจเป็นไปได้ว่าการติดเชื้อแกรมลบอาจกระตุ้นให้เกิด ANCA เนื่องจากมีโครงสร้างของโมเลกุลคล้ายกันทำให้ antibody ต่อเชื้อโรคทำปฏิกิริยากับเนื้อเยื่อร่างกายตนเอง ซึ่งต้องรอการศึกษาต่อไป<sup>(19)</sup>

นอกจากการกระตุ้นนิวโทรฟิลโดย ANCA แล้ว ยังพบว่านิวโทรฟิลที่ก่อเหตุในเบื้องต้นจะถูกกระตุ้นด้วย cytokine ก่อการอักเสบหรือ tumor necrosis factor alpha (TNF) หรือ C5a (complement) ซึ่งพบได้ในภาวะที่มีการติดเชื้อในร่างกาย โดยเฉพาะการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจที่พบได้บ่อยในโรคกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยทางด้านพันธุกรรมที่เอื้ออำนวยทำให้นิวโทรฟิลเหล่านี้มีการสร้าง MPO และ PR3 มากขึ้นและเกิดการเคลื่อนที่ของ MPO และ PR3 ไปชิดที่ผิวเซลล์มากผิดปกติทำให้ง่ายต่อการเกาะติดกับ ANCA และเกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบดังกล่าวข้างต้นกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA (ดัดแปลงจาก Falk R. J.<sup>(22)</sup>)

ตารางที่ 3 ชื่อปัจจุบันชื่อที่มีการเปลี่ยนแปลงและคำจำกัดความของกลุ่มโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA<sup>(22)</sup>

| ชื่อปัจจุบัน  | ชื่อที่มีการเปลี่ยนแปลง  | คำจำกัดความ   |
|---|--|---|
| Microscopic polyangiitis(MPA)   | Microscopic polyangiitis(MPA)  | Necrotizing vasculitis with few or no immune deposits affecting small vessels, (capillaries, venules, or arterioles); necrotizing arteritis involving small- and medium-sized arteries may be present; necrotizing glomerulonephritis is very common; pulmonary capillaritis often occurs |
| Wegener granulomatosis (WG)   | Granulomatosis with polyangiitis (GPA)                                     | Necrotizing granulomatous inflammation involving the respiratory tract accompanied by MPA-like lesions but without a history of asthma and blood eosinophilia   |
| Limited WG  | Respiratory granulomatosis (RG)  | Necrotizing granulomatous inflammation involving the respiratory tract with no evidence of MPA-like lesions and no history of asthma and blood eosinophilia   |
| Churg-Strauss syndrome (CSS)  | Churg-Strauss syndrome or allergic granulomatosis with polyangiitis (AGPA) | Necrotizing granulomatous inflammation involving the respiratory tract accompanied by MPA-like lesions and a history of asthma and blood eosinophilia   |
| Limited Churg-Strauss syndrome (CSS) without vasculitis or glomerulonephritis | Churg-Strauss syndrome or respiratory allergic granulomatosis (RAG)        | Necrotizing granulomatous inflammation involving the respiratory tract with no evidence of MPA-like lesions and with a history of asthma and blood eosinophilia   |
| Pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis                    | Pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis                 | Pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis without systemic vasculitis  |

หมายเหตุ: ในแต่ละกลุ่มประกอบด้วย ANCA-positive หรือ ANCA-negative

### Granulomatosis with Polyangiitis (GPA)

#### ▶ ระบาดวิทยา

GPA พบมากในผู้ป่วยเชื้อชาติ Caucasians มีรายงานอุบัติการณ์ของโรคพบประมาณ 6 - 12 ราย ต่อประชากร 1 ล้านคนในประเทศสหราชอาณาจักร เยอรมัน และนอร์เวย์<sup>(23)</sup> ช่วงอายุที่พบบ่อยอยู่ระหว่าง 45 - 65 ปี แต่ก็มีรายงานว่าสามารถพบได้ทุกกลุ่มอายุโดยอาจพบในผู้ชายมากกว่าหรือไม่มี ความแตกต่างระหว่างเพศ ซึ่งมีความแตกต่างระหว่างแต่ละการศึกษา<sup>(24)</sup>

#### ▶ ลักษณะทางคลินิก

**จมูก ไช้หัส และหู** - อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ nasal crusting, sinus pain, chronic rhinosinusitis, nasal obstruction, การรับกลิ่นผิดปกติ, มีหนองหรือเลือดไหลจากจมูกและ sinus mucocoeles แต่มักไม่พบ nasal polyp ซึ่งต่างจาก Churg-Strauss syndrome อาการทางจมูกและ ไช้หัสของผู้ป่วยมักแยกออกจากการติดเชื้อได้ยาก และมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ตามปกติ ในรายที่เป็น chronic rhinosinusitis อาจทำให้เกิดการทะลุของผนังกะโหลกและเกิดความผิดปกติ เรียก saddle nose deformity ตามมาได้ อาการแสดงทางหู ได้แก่ serous otitis และการได้ยินผิดปกติ<sup>(25-29)</sup>

**กล่องเสียงและหลอดลม** - subglottic stenosis มีรายงานพบได้ร้อยละ 8 - 50<sup>(30,31)</sup> ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ในช่วงแรกผู้ป่วยมักไม่มีอาการ แต่ต่อมาจะมีอาการเสียงแหบเจ็บคอ ไอ หายใจมีเสียงดัง wheezing และ stridor การเกิด bronchial ulceration and stenosis พบได้น้อยผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรือมีอาการหอบเหนื่อย ไอเป็นเลือด หรือมาด้วยอาการของปอดอักเสบเนื่องจากหลอดลมอุดตัน การมีรอยโรคที่ bronchus นั้นมักสัมพันธ์กับการมีรอยโรคที่อวัยวะอื่นร่วมด้วย การเกิดก้อนในหลอดลมและท่อหลอดลมย่อย ผู้ป่วยอาจมีอาการไอเป็นเลือดเกิดทางเดินหายใจส่วนบนอุดตัน หรือมีปอดอักเสบเนื่องจากหลอดลมอุดตันตามมา<sup>(32-34)</sup>

**ปอด** - ความผิดปกติทางปอดพบได้ร้อยละ 60 - 85 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรค ได้แก่ granulomatous mass, alveolitis และ capillaritis การเกิด pulmonary nodules ในเนื้อปอดมักตรวจพบจากภาพถ่ายทางรังสีปอดประมาณร้อยละ 60 มักพบเป็นก้อน หรือเป็นก้อนที่มีโพรงอยู่ด้านใน<sup>(29)</sup> การเกิด alveolitis จะพบภาพถ่ายทางรังสีปอดเป็นลักษณะ diffuse หรือ interstitial infiltration การตรวจนำล้างส่องกล้องทางเดินหายใจ (bronchoalveolar lavage, BAL) ในระยะที่โรคกำเริบจะพบนิวโทรฟิลจำนวนมาก<sup>(29,35)</sup> การเกิด diffuse alveolar hemorrhage (DAH) พบได้ประมาณร้อยละ 7 - 45 ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการไอเป็นเลือดและหายใจหอบเหนื่อย ลักษณะภาพถ่ายรังสีปอดพบ diffuse alveolar infiltration ลักษณะภาพถ่ายจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกจะพบลักษณะ ground-glass สามารถยืนยันการวินิจฉัย DAH ได้จากการทำ BAL จะพบลักษณะเลือดออกทั่วๆ จากบริเวณเนื้อปอด และพบ hemosiderin-laden macrophages ภาวะนี้มีความรุนแรงมากและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วย โดยมีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 60<sup>(36,37)</sup>

**ไต** - glomerulonephritis พบได้ประมาณร้อยละ 38 - 70 ถือเป็นลักษณะสำคัญมากของโรค GPA การวินิจฉัยจะต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อไต ซึ่งจะพบลักษณะ focal necrotizing glomerulonephritis การดำเนินโรคจะรวดเร็วขึ้นเมื่อเริ่มมีอาการแสดงทางไตที่ชัดเจน ภาวะ glomerulonephritis ในโรค GPA มีความรุนแรงและเป็นสาเหตุของภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วย ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 - 20 จะเข้าสู่ภาวะไตวายเรื้อรังที่ต้องฟอกไตแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันแล้วก็ตาม<sup>(23)</sup>

### **อาการแสดงอื่น ๆ**

**Constitutional symptoms** - ได้แก่ อาการไข้ น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10 และอาการอ่อนเพลีย<sup>(23)</sup>

**กระดูกและกล้ามเนื้อ** - อาการปวดข้อ ข้ออักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ พบได้ร้อยละ 20 - 77<sup>(23)</sup>

**ตา** - อาจพบมีก้อนบริเวณกระบอกตาเรียกว่า pseudotumor ซึ่งมักพบอยู่ตำแหน่งหลังกระบอกตาทำให้มีอาการตาโปน (proptosis) เห็นภาพซ้อน และสูญเสียการมองเห็นได้ อาการแสดงทางตาอื่นๆ ได้แก่ conjunctivitis, corneal ulceration, episcleritis, scleritis, optic neuropathy, retinal vasculitis, uveitis และ nasolacrimal duct obstruction ซึ่งถือเป็นลักษณะที่พบเฉพาะในGPA<sup>(17)</sup>

**ระบบประสาทส่วนปลาย** - ความผิดปกติที่พบ ได้แก่ sensorimotor polyneuropathy หรือ mononeuritis multiplex เนื่องจากการมีภาวะอักเสบของหลอดเลือด vasa nervorum พบความผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 67 ของผู้ป่วย<sup>(38)</sup> ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย

ในช่วง 2 ปีแรกของการดำเนินโรค<sup>(39)</sup> แต่อาจพบเป็นอาการแสดงแรกของโรคได้มักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง

**เส้นประสาทสมอง** - อาจพบความผิดปกติของเส้นประสาทสมองเส้นเดียวหรือหลายเส้นพร้อมกันก็ได้ ความผิดปกติของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 2 (optic nerve) พบได้บ่อยที่สุดและมักสัมพันธ์กับการมีก้อน granuloma ในโพรงกระบอกตา<sup>(38,40,41)</sup>

**ระบบประสาทส่วนกลาง** - พบความผิดปกติได้น้อย มีรายงานพบภาวะ cerebral vasculitis ได้ประมาณร้อยละ 4<sup>(41)</sup>

**หัวใจ** - พบความผิดปกติได้น้อยประมาณร้อยละ 6 - 20 แต่รายงานจากการ autopsy พบลักษณะ pericarditis และ coronary vasculitis ในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 granulomatous myocarditis พบประมาณร้อยละ 25 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการแสดงของโรคหัวใจมาก่อน การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจพบ pericardial effusion โดยผู้ป่วยไม่มีอาการประมาณร้อยละ 55 ส่วนรายงานการเกิด cardiac tamponade และ myocardial infarction พบได้น้อยมาก<sup>(23)</sup>

**ผิวหนัง** - พบอาการแสดงทางผิวหนังได้ประมาณร้อยละ 60 ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ในโรคหลอดเลือดขนาดเล็กถึงขนาดกลางอีกเสบ ได้แก่ ก้อนใต้ผิวหนัง, palpable purpura, vesiculobullous lesions, ulcer, infarction และ digital necrosis ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อยที่สุดคือ leukocytoclastic vasculitis<sup>(17)</sup>

**ระบบทางเดินปัสสาวะ** - พบความผิดปกติได้ในหลายอวัยวะ ได้แก่ ต่อมลูกหมาก, องคชาติ, อัณฑะ, seminal vesicles, ท่อปัสสาวะ และกระเพาะปัสสาวะ<sup>(42)</sup> โดยพบอาการแสดงของต่อมลูกหมากพบได้บ่อยที่สุด<sup>(43)</sup> อาจเป็นตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงมีอาการปัสสาวะไม่ออกอย่างเฉียบพลัน เนื่องจากมีต่อมลูกหมากอักเสบ<sup>(42)</sup>

**ระบบทางเดินอาหาร** - พบมีความผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 1.7 - 5<sup>(44)</sup> อาจเกิด mesenteric vasculitis ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ นอกจากนี้มีรายงานการตรวจพบ granuloma ในเนื้อตับแต่พบได้น้อยมาก<sup>(45)</sup>

อาการแสดงทางอวัยวะอื่นที่พบได้น้อย ได้แก่ parotid gland, thyroid และเต้านม

### ► การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

**การตรวจ ANCA** ให้ผลบวกในผู้ป่วย generalized GPA ประมาณร้อยละ 90 โดยส่วนใหญ่จะตรวจพบเป็น PR3-ANCA มากกว่า (ตารางที่ 1) ส่วนในรายที่เป็น limited form ซึ่งมีอาการเด่นเฉพาะระบบทางเดินหายใจ อาจตรวจพบให้ผลลบได้ถึงร้อยละ 40 ดังนั้นการตรวจพบ ANCA ให้ผลลบจึงไม่สามารถแยกโรค GPA ออกได้ทั้งหมด

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่ไม่จำเพาะ** ได้แก่ ระดับเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดสูงกว่าปกติ ระดับ ESR และ CRP สูงขึ้น รวมถึงอาจพบภาวะโลหิตจางชนิด normochromic normocytic anemia<sup>(29)</sup>

การตรวจเลือดที่มักทำเพื่อแยกโรคอื่นออกไป เช่น การตรวจ ANA, C3 และ C4, cryoglobulins, hepatitis serology, HIV screen, liver function tests และการตรวจเพาะเชื้อจากเลือดเพื่อแยกภาวะติดเชื้อ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA ทุกยาคควรตรวจปัสสาวะ เพื่อหา

ภาวะ hematuria หรือ proteinuria ตรวจค่าการทำงานของไต และคำนวณ estimated glomerular filtration rate เป็นพื้นฐานและติดตามเป็นระยะเพื่อเฝ้าระวังภาวะความผิดปกติของไตแบบฉับพลัน

**การตรวจทางรังสีวิทยา** ได้แก่ การตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกควรทำในผู้ป่วยทุกรายที่มีอาการทางปอดหรือในรายที่สงสัยโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA นอกจากนี้ยังเป็นการตรวจเป็นพื้นฐานก่อนการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอีกด้วย ส่วนการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของปอดอาจให้รายละเอียดได้มากขึ้นในกรณีพบ pulmonary nodule หรือ cavity ต่างๆ

**การตรวจชิ้นเนื้อ** ถือเป็น การตรวจที่สำคัญที่จะยืนยันการวินิจฉัย โดยอาจทำได้ทั้งบริเวณที่มีอาการแสดงของโรค ได้แก่ ผิวหนัง ไต ทางเดินหายใจส่วนบน และปอด

- การตรวจชิ้นเนื้อจากผิวหนัง จะพบลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น leukocytoclastic vasculitis บ่อยที่สุด
- การตรวจชิ้นเนื้อไต มักทำในรายที่มีอาการแสดงทางไตอย่างชัดเจน โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาจะพบเป็น segmental crescentic necrotizing glomerulonephritis และย้อมไม่ติดสีใน immunofluorescence (pauci-immune)
- การตรวจชิ้นเนื้อจากทางเดินหายใจส่วนบน มักพบพยาธิสภาพเป็นการอักเสบแบบฉับพลันหรือเรื้อรังซึ่งไม่จำเพาะต่อโรค แต่ก็อาจพบลักษณะ granulomatous lesion ได้
- การตรวจชิ้นเนื้อปอด ควรทำ open lung biopsy หรือ thoracoscopic lung biopsy ซึ่งจะให้ผลการวินิจฉัยได้มากกว่าเมื่อเทียบกับ transbronchial biopsy

#### ► Classification Criteria

ในปัจจุบันการจัดกลุ่มโรค GPA ยังคงใช้ classification criteria ตามเกณฑ์ของ ACR criteria ปี ค.ศ.1990 (ตารางที่ 4) โดยผู้ป่วยที่จะถูกจัดเข้ากลุ่มโรคนี้ต้องมีเกณฑ์อย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อ ซึ่งจะมีความไวร้อยละ 88.2 และความจำเพาะร้อยละ 92.0

ตารางที่ 4 Criteria for the Classification of Wegener Granulomatosis (ค.ศ.1990)<sup>(46)</sup>

| Criteria                             | Definition  |
|--------------------------------------|---|
| Nasal or oral inflammation           | Development of painful or painless oral ulcers or purulent or bloody nasal discharge  |
| Abnormal chest radiograph            | Chest radiograph showing the presence of nodules, fixed infiltrates, or cavities  |
| Urinary sediment                     | Microscopic hematuria (>5 red blood cells per high power field) or red cell casts in urine sediment   |
| Granulomatous inflammation on biopsy | Histologic changes showing granulomatous inflammation within the wall of an artery or in the perivascular or extravascular area (artery or arteriole) |

### Microscopic Polyangiitis (MPA)

#### ► ระบาดวิทยา

โรค microscopic polyangiitis (MPA) พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50ปี รายงานส่วนใหญ่พบผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิงประมาณ 1.5 เท่าในประชากรชาวเอเชียพบ MPA ได้บ่อยกว่า GPA ความชุกของโรคมีความแตกต่างกันตามประชากรที่ทำการศึกษ<sup>(47)</sup>

### ▶ อาการแสดงทางคลินิก

**ไต** - อาการแสดงที่เป็นลักษณะสำคัญใน MPA คือ rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) อาการแสดงทางไตพบได้ร้อยละ 80 - 100 มีตั้งแต่ตรวจพบความผิดปกติในปัสสาวะโดยไม่มีอาการจนถึงมีอาการรุนแรงจนมีไตวายต้องได้รับการฟอกไตโดยอาการแสดงทางไตที่พบบ่อยที่สุดคือ proteinuria ซึ่งพบมีปริมาณถึงระดับ nephrotic ได้ประมาณร้อยละ 50 นอกจากนี้สามารถตรวจพบ microscopic hematuria และ urinary granular หรือ red blood cell casts<sup>(47)</sup> ลักษณะสำคัญทางพยาธิวิทยาจากการตรวจชิ้นเนื้อไต คือ focal segmental necrotizing glomerulonephritis พบได้ร้อยละ 100 ของผู้ป่วยที่มีอาการแสดงทางไต พบ glomerular crescents ประมาณร้อยละ 90 ส่วนลักษณะหลอดเลือดอักเสบและ fibrinoid necrosis พบได้ประมาณร้อยละ 20 พบ interstitial nephritis และ tubular atrophy ประมาณร้อยละ 50 การตรวจทางพยาธิวิทยาโดยการย้อม immunofluorescence จะพบการสะสมของ immunoglobulin หรือ complement เพียงเล็กน้อยใน glomeruli และหลอดเลือด จึงเรียกว่า pauci-immune deposition<sup>(47)</sup>

**ปอด** - พบได้ประมาณร้อยละ 25 - 55 ได้แก่ hemoptysis, alveolar hemorrhage, alveolar infiltrate, pleural effusion, pulmonary edema และ interstitial fibrosis อาการแสดงทางปอดที่เป็นลักษณะสำคัญของโรค MPA คือ diffuse alveolar hemorrhage ซึ่งเกิดจาก pulmonary capillaritis ผู้ป่วยมีอาการหายใจหอบเหนื่อย ไอ ไอเป็นเลือด หรือเจ็บหน้าอก<sup>(47)</sup>

**ผิวหนัง** - พบได้ประมาณร้อยละ 30 - 60 รอยโรคผิวหนังที่พบบ่อยที่สุดคือ palpable purpura ลักษณะอื่นๆ ได้แก่ livedo reticularis, nodules, urticaria, และ skin ulcers<sup>(47)</sup> ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบเป็น leukocytoclastic vasculitis<sup>(48)</sup>

**ระบบทางเดินอาหาร** - อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวดท้องพบได้ประมาณร้อยละ 30 - 58 ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารพบได้ร้อยละ 21 - 29 อย่างไรก็ตามภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงพบได้น้อยนอกจากนี้ยังมีรายงานพบ colonic ulcerations, intestinal ischemia และ bowel perforation ส่วนอาการแสดงทางตับพบได้น้อย<sup>(49)</sup>

**ระบบประสาท** - ความผิดปกติทางระบบประสาทพบได้ใน MPA ประมาณร้อยละ 37 - 72 โดยพบความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลายมากกว่าระบบประสาทส่วนกลาง ความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ mononeuritis multiplex และ distal symmetric polyneuropathy การทำ sural nerve biopsy จะพบ necrotizing vasculitis ได้ประมาณร้อยละ 80 การตรวจ nerve conduction study จะพบลักษณะ acute axonopathy<sup>(50)</sup> ส่วนอาการแสดงของระบบประสาทส่วนกลางที่มีรายงาน ได้แก่ cerebral hemorrhage, pachymeningitis และ cerebral infarction<sup>(49)</sup>

**ตา** - ความผิดปกติที่พบได้ ได้แก่ episcleritis, scleritis และ iridocyclitis นอกจากนี้ยังมีรายงานพบ uveitis ได้<sup>(51)</sup>

### ▶ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจ ANCA มีประโยชน์ในการใช้แยกโรค MPA กับ classic polyarteritis nodosa (PAN) ซึ่งไม่สัมพันธ์กับ ANCA โดยในผู้ป่วย MPA พบ ANCA ให้ผลบวกประมาณร้อยละ 70<sup>(52)</sup> ส่วนใหญ่เป็น MPO-ANCA การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เช่นเดียวกับในโรค GPA ที่กล่าวแล้วข้างต้น

### ► Classification Criteria

ในปัจจุบันยังไม่มี classification criteria ที่ชัดเจนสำหรับ MPA แนวทางการจัดกลุ่มผู้ป่วยโรคนี้ใช้แนวทางของ The Chapel Hill Consensus Conference ในปีค.ศ. 1994 ดังกล่าวข้างต้น

### Churg-Strauss Syndrome (CSS)

#### ► ระบาดวิทยา

พบอุบัติการณ์ของผู้ป่วยรายใหม่ 0.11 ถึง 2.66 รายต่อประชากร 1,000,000 คนต่อปี โดยทั่วไปพบความชุกของโรคประมาณ 10.7 - 14 คนต่อ 1,000,000 คน อัตราส่วนผู้ป่วยเพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 0.3 - 2.3 อายุเฉลี่ยพบตั้งแต่ 38 - 52 ปี (ช่วงระหว่าง 7 - 74 ปี) เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อยมากทำให้ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่จนถึงปัจจุบัน<sup>(53)</sup>

#### ► อาการแสดงทางคลินิก

CSS แบ่งอาการแสดงทางคลินิกได้เป็น 3 ระยะ ได้แก่

- 1) Prodromal phase อาการเด่นคือ asthma, rhinosinusitis และ nasal polyposis
- 2) Peripheral blood and tissue eosinophilia phase และ
- 3) Vasculitis phase โดยการดำเนินโรคทั้ง 3 ระยะนี้ ไม่จำเป็นต้องเกิดขึ้นเรียงลำดับ

**Asthma** - พบได้ในผู้ป่วย CSS เกือบทุกรายประมาณร้อยละ 96 - 100 ถือเป็นอาการแสดงหลักของระยะ prodromal phase แต่ก็มีรายงานการเกิดอาการ asthma ภายหลัง vasculitic phase ได้<sup>(54,55)</sup> ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มมีอาการของ asthma จนถึงการเกิด vasculitic phase อยู่ที่ประมาณ 3 - 9 ปี แต่มีรายงานว่านานถึง 30 ปี<sup>(54-67)</sup> ซึ่งอาจอธิบายจากผู้ป่วยได้รับการรักษา asthma ด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ซึ่งก็เป็นการรักษา CSS ด้วย เมื่อลดหรือหยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์อาการแสดงของ CSS จึงค่อยปรากฏ<sup>(68)</sup>

โดยทั่วไป asthma ในผู้ป่วย CSS จะเป็นเกิดในช่วงสูงอายุซึ่งจะมีอาการรุนแรงมากขึ้นเรื่อยๆ และมักจะไม่ตอบสนองต่อยา<sup>(69)</sup> ประมาณ 3 ใน 4 ของผู้ป่วยต้องใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการควบคุมภาวะ asthma ก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัย CSS<sup>(61)</sup> และมักจะสัมพันธ์กับการมี moderate หรือ severe blood eosinophilia อาการกำเริบของ asthma มักจะลดลงหลังจากเข้าสู่ระยะ vasculitic phase<sup>(61,70)</sup>

**ทางเดินหายใจส่วนบน** - asthma มักพบร่วมกับ allergic rhinitis, nasal polyps, nasal obstruction, และ chronic หรือ recurrent paranasal sinusitis ลักษณะสำคัญที่พบใน CSS คือ nasal polyps ซึ่งอาจทำให้มีภาวะ chronic airway obstruction ข้อแตกต่างจาก GPA คือ ผู้ป่วย CSS มักไม่มี nasal pain, crusting, หรือ hemorrhage ส่วนการตรวจพบ granuloma ที่มี eosinophilic infiltrates พบได้น้อย<sup>(71)</sup>

**ปอด** - อาการแสดงทางปอดพบประมาณร้อยละ 37 - 77 โดยเชื่อว่าเกิดจาก vasculitic process ร่วมกับการมี eosinophilic infiltration การเกิด pulmonary infiltrates ชั่วคราวร่วมกับการมี asthma และ eosinophilia จะเกิดก่อนระยะ systemic vasculitis ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วย แต่

มีรายงานว่าสามารถเกิดได้ทุกระยะลักษณะทางพยาธิวิทยา ใน 2 ระยะแรกมักพบการสะสมของ eosinophil ในเนื้อเยื่อในขณะที่ในระยะท้ายจะพบ necrotizing vasculitis และ granuloma การตรวจ BAL มักพบเม็ดเลือดขาวจำนวนมากแต่จะมีอัตราส่วนของ eosinophil มากขึ้นอย่างชัดเจน ลักษณะภาพถ่ายรังสีของปอดจะพบเป็น patchy หรือ diffuse infiltration โดยไม่มีลักษณะของ lobar หรือ segmental distribution อาจพบลักษณะ nodular infiltrates ที่ปอดทั้งสองข้าง และมักจะไม่เป็นลักษณะเป็นโพรงเหมือนใน GPA อาจพบ pleural effusion ได้<sup>(53)</sup>

**ระบบประสาท** - peripheral neuropathy พบได้บ่อยในผู้ป่วย CSS ประมาณร้อยละ 75 - 81 อาการแสดงที่พบบ่อยคือ mononeuritis multiplex ของ common peroneal nerve และ internal popliteal nerve การทำ sural nerve biopsy ถือเป็นการวินิจฉัยมาตรฐานของโรคนี้ ลักษณะพยาธิวิทยาพบเป็น necrotizing vasculitis และมี eosinophil และ inflammatory cells อื่นๆ ครอบคลุมเส้นประสาท (พบเพียงประมาณร้อยละ 50) ความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลางพบได้น้อยแต่ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพและมีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยมีรายงานการเกิด central vasculitis และ cranial nerve palsy (II, III, VII, และ VIII) ได้แต่พบบ่อย โดยที่พบบ่อยที่สุดคือ ischemic optic neuritis<sup>(53)</sup>

#### อาการแสดงอื่น ๆ

**Constitutional symptoms** - มักพบบ่อยในระยะแรกของโรค ได้แก่อาการเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด มีไข้ อาการปวดกล้ามเนื้อและปวดข้อพบได้ประมาณร้อยละ 37 - 57 ส่วนการเกิดข้ออักเสบพบได้ประมาณร้อยละ 20<sup>(53)</sup>

**ผิวหนัง** - อาการแสดงทางผิวหนังพบได้ร้อยละ 53 - 68 ลักษณะรอยโรคที่พบบ่อยที่สุดคือ palpable purpura บริเวณขา, subcutaneous skin nodules บริเวณศีรษะและแขนขา หรืออาจพบ urticarial rashes, cutaneous infarction และ livedo reticularis<sup>(72)</sup> การวินิจฉัยทำได้ด้วยการตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งจะพบลักษณะหลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ

**หัวใจ** - พบความผิดปกติทางหัวใจได้บ่อย รายงานพบความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจได้มากกว่าร้อยละ 50 จากการทำ autopsy โดยพบลักษณะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และพบ granuloma แทรกอยู่ในกล้ามเนื้อหัวใจหรือพบพังผืดในหลอดเลือดโคโรนารีภายหลังเกิดหลอดเลือดอักเสบ ซึ่งอธิบายว่าอาจเกิดจากการมี toxic mediator ที่หลังจากการกระตุ้นของ eosinophil ทำให้เกิดภาวะการอักเสบหรือเกิดจากการสะสมของ eosinophil ในเนื้อเยื่อโดยตรง โดยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบอาจนำไปสู่การเกิดพังผืดเกิดเป็น restrictive cardiomyopathy หรือหัวใจล้มเหลวได้ ในขณะที่ภาวะ coronary vasculitis ก็อาจนำไปสู่ ischemic heart disease ได้เช่นกัน<sup>(73)</sup>

**ระบบทางเดินอาหาร** - อาการแสดงที่พบ ได้แก่ abdominal pain, intestinal obstruction, nausea, vomiting, diarrhea, และ bleeding จากรายงานพบได้ถึงประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโดยความผิดปกติอาจเกิดจาก 2 กลไกคือ การที่ eosinophilic สะสมโดยตรงในชั้นต่างๆ ของผนังลำไส้ ก่อให้ และการเกิดภาวะ mesenteric vasculitis<sup>(53)</sup>

**ไต** - อาการแสดงทางไตพบได้ไม่บ่อยโดยพบน้อยกว่า 1 ใน 4 ของผู้ป่วยต่างจาก GPA และ MPA<sup>(74)</sup> ลักษณะพยาธิวิทยาของชั้นเนื้อไตที่พบคือ focal segmental glomerulonephritis



ร่วมกับมี necrotizing features ซึ่งแยกไม่ได้จาก AAV อื่นๆ อื่นๆอาการแสดงทางไตในผู้ป่วย CSS มักไม่รุนแรงจนทำให้เกิดภาวะไตวาย<sup>(75)</sup> ลักษณะอื่นๆ ที่พบ ได้แก่ eosinophilic interstitial infiltrates และ IgA nephropathy<sup>(54)</sup>

**อวัยวะอื่น ๆ ที่อาจพบความผิดปกติ** - ได้แก่ ตา อาจพบ central retinal artery และ vein occlusion ต่อม้ำลายสลายโต กล้ามเนื้ออักเสบ และหลอดเลือดอักเสบของเต้านม<sup>(53)</sup>

#### ▶ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ในผู้ป่วย CSS สามารถตรวจพบ ANCA ให้ผลบวกได้เพียงประมาณร้อยละ 50 โดยส่วนใหญ่เป็น MPO-ANCA ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ มักไม่จำเพาะ ได้แก่ normochromic normocytic anemia, มีการเพิ่มขึ้นของระดับ ESR หรือ CRP โดยเฉพาะในระยะ active vasculitis การตรวจพบระดับ serum IgE สูงขึ้น การตรวจ rheumatoid factor ในเลือดอาจให้ผลบวกได้<sup>(61)</sup> การตรวจพบ peripheral blood eosinophilia (>10% on differential white blood cell count หรือมากกว่า  $1.5 \times 10^9/L$ ) ถือเป็นลักษณะสำคัญของ CSS อย่างไรก็ตามในระยะแรกของโรคอาจตรวจไม่พบ eosinophilia เนื่องจากผู้ป่วยมักได้รับ corticosteroid เพื่อรักษาอาการของ asthma นอกจากนี้ในช่วงก่อนจะเกิดภาวะกำเริบของโรค อาจตรวจพบ eosinophil ในเลือดสูงขึ้นได้อย่างไรก็ตามยังไม่มีการตรวจใดที่จะช่วยพยากรณ์การกำเริบหรือการดำเนินโรคได้ชัดเจน<sup>(53)</sup>

#### ▶ Classification Criteria

ในปัจจุบันการจัดกลุ่มผู้ป่วย CSS อาศัยแนวทางของ ACR ปี ค.ศ. 1990 (ตารางที่ 5) โดยผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม CSS ต้องมีเกณฑ์อย่างน้อย 4 ใน 6 ข้อ ซึ่งเกณฑ์ที่มีความไวร้อยละ 85 และมีความจำเพาะร้อยละ 99.7

ตารางที่ 5 Criteria for the Classification of Churg-Strauss (ค.ศ.1990)<sup>(76)</sup>

| Criteria                         | Definition   |
|----------------------------------|--|
| Asthma                           | Wheezing or high-pitched rales   |
| Eosinophilia                     | greater than 10% on differential white blood cell count  |
| Mononeuropathy or polyneuropathy | Mononeuropathy, multiple mononeuropathies, or polyneuropathy attributable to vasculitis            |
| Pulmonary infiltrates, nonfixed  | Migratory or transitory pulmonary infiltrates  |
| Paranasal sinus abnormality      | Acute or chronic paranasal sinus pain, tenderness, or radiographic opacification                   |
| Extravascular eosinophils        | Biopsy of artery, arteriole, or venule showing accumulations of eosinophils in extravascular areas |

## การวินิจฉัยแยกโรค

ที่สำคัญ ได้แก่ การวินิจฉัยแยกโรค CSS กับ hypereosinophilic syndrome และ AAV อื่นๆ

**Hypereosinophilic syndrome (HES)** เป็นกลุ่มอาการที่มีลักษณะปริมาณ eosinophil สูงในเลือด (มากกว่า 1500 cells/mL) ต่อเนื่องนานกว่า 6 เดือน และมีอาการแสดงของอวัยวะต่างๆ ร่วมด้วย<sup>(77)</sup> การแยกลักษณะทางคลินิกระหว่าง Churg-Strauss syndrome กับ hypereosinophilic syndrome แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง CSS และ HES<sup>(53)</sup>

| อาการแสดง                | Hypereosinophilic syndrome                       | Churg-Strauss syndrome                                       |
|--------------------------|--|--|
| Heart involvement        | Endocardial fibrosis, restrictive cardiomyopathy | Pericardial, myocardial involvement, Small vessel vasculitis |
| Asthma                   | Rare   | Almost always present  |
| Sinusitis                | Rare   | Common   |
| PNS involvement          | Rare   | Common   |
| Skin involvement         | Urticaria  | Purpura, urticaria   |
| Elevated ESR             | Rare   | Common   |
| Elevated IgE             | Rare   | Common   |
| Biopsy proved vasculitis | Absent   | Present (especially in late phase)                           |
| ANCA                     | Absent   | Present (40%)  |

## การวินิจฉัยแยกโรคกลุ่มหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA กับโรคอื่น ๆ

ตารางที่ 7 Differential Diagnosis of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis<sup>(17)</sup>

|  |   |
|--|---|
| Another form of ANCA-associated vasculitis                   | Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, drug-induced ANCA-associated vasculitis, or renal-limited vasculitis                          |
| Another form of vasculitis.<br>Typical vasculitic mimickers: | Polyarteritis nodosa, Henöch-Schönlein purpura, cryoglobulinemia, antglomerular basement membrane disease   |
| Systemic inflammatory disorders associated with autoimmunity | Systemic lupus erythematosus, sarcoidosis, inflammatory bowel disease, relapsing polychondritis   |
| Infection  | Endocarditis, sepsis, deep fungal infections, mycobacteria ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> and <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> ), actinomycosis, syphilis |
| Malignancy   | Lymphomatoid granulomatosis, lymphoma, Castleman's disease, lung tumors   |
| Hypereosinophilic disorders                                  | Allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic eosinophilic pneumonia, eosinophilic gastroenteritis, hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia                |
| Miscellaneous  | Idiopathic pulmonary alveolar hemorrhage, illicit drug use (intranasal cocaine, smoking of crack)   |

เนื่องจากโรคในกลุ่มหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA มีอาการแสดงทางคลินิกที่หลากหลายและมีส่วนที่คล้ายคลึงกัน จึงได้สรุปลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้ง่ายขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 สรุปลักษณะทางคลินิกของโรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA<sup>(17)</sup>

| Features                 | Granulomatosis with polyangiitis   | Microscopic polyangiitis                                   | Churg-Strauss syndrome   |
|--------------------------|--|--|--|
| ANCA positivity          | 80% - 90%  | 70%  | 50%  |
| ANCA antigen specificity | PR3 >> MPO   | MPO > PR3  | MPO > PR3  |
| Fundamental histology    | Leukocytoclastic vasculitis; necrotizing, granulomatous inflammation (rarely seen in renal biopsy specimens)   | Leukocytoclastic vasculitis; no granulomatous inflammation | Eosinophilic tissue infiltrates and vasculitis; granuloma have eosinophilic necrosis |
| Ear/nose/throat          | Nasal septal perforation, saddle-nose deformity, conductive or sensorineural hearing loss, subglottic stenosis | Absent or mild   | Nasal polyps, allergic rhinitis, conductive hearing loss                             |
| Eye                      | Orbital pseudotumor, scleritis(risk of scleromalacia perforans), episcleritis, uveitis                         | Occasional eye disease: scleritis, episcleritis, uveitis   | Occasional eye disease: scleritis, episcleritis, uveitis                             |
| Lung                     | Nodules, infiltrates, or cavitory lesions; alveolar hemorrhage   | Alveolar hemorrhage  | Asthma, fleeting infiltrates, alveolar hemorrhage                                    |
| Kidney                   | Segmental necrotizing glomerulonephritis, rare granulomatous features  | Segmental necrotizing glomerulonephritis                   | Segmental necrotizing glomerulonephritis   |
| Heart                    | Occasional valvular lesions  | Rare   | Heart failure  |
| Peripheral nerve         | Vasculitic neuropathy (10%)  | Vasculitic neuropathy (58%)                                | Vasculitic neuropathy (78%)  |
| Eosinophilia             | Mild eosinophilia occasionally   | None   | All  |

ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO: myeloperoxidase; PR3: proteinase 3

### Drug-induced ANCA-associated Vasculitis

ยาบางตัวสามารถชักนำให้เกิดหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับการตรวจพบ ANCA ได้ โดยส่วนใหญ่จะเป็น MPO-ANCA ซึ่งมักจะตรวจพบในระดับสูงมาก<sup>(78)</sup> หรืออาจตรวจแอนติบอดีต่อ elastase หรือ lactoferrin ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเกิด glomerulonephritis ได้ประมาณร้อยละ 30 อาการอื่นๆ ที่พบได้แก่ constitutional symptoms อาการปวดข้อ ข้ออักเสบ และ cutaneous vasculitis ยาที่สามารถทำให้เกิดโรค ได้แก่ propylthiouracil (PTU), methimazole, arbimazole, hydralazine, penicillamine, allopurinol, procainamide, thiamazole, clozapine, phenytoin, rifampicin, cefotaxime, isoniazid, และ indomethacin

## แนวทางการรักษา Granulomatosis with Polyangiitis และ Microscopic Polyangiitis

ในปี ค.ศ. 2009 European League Against Rheumatism (EULAR) ได้จัดแบ่งระยะของโรคในกลุ่มหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA ให้ชัดเจนขึ้น (ตารางที่ 9) เพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยให้เหมาะสมตามระยะของโรค และได้เสนอแนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ดังแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 9 การแบ่งระยะของผู้ป่วย AAV ตามแนวทางของ EULAR<sup>(79)</sup>

| Clinical Subgroup | Systemic Vasculitis Outside ENT and Lung | Threatened Vital Organ Function | Other Definitions                        | Serum Creatinine (mg/dL) |
|-------------------|--|---------------------------------|--|--------------------------|
| Localized         | No                                       | No                              | no B-symptoms<br>ANCA typically negative | <1.4                     |
| Early systemic    | Yes                                      | No                              | B-symptoms<br>ANCA negative or positive  | <1.4                     |
| Generalized       | Yes                                      | Yes                             | ANCA positive                            | <5.6                     |
| Severe            | Yes                                      | Organ failure                   | ANCA positive                            | >5.6                     |
| Refractory        | Yes                                      | Yes                             | Refractory to standard therapy           | Any                      |

ตารางที่ 10 สรุปคำแนะนำแนวทางการรักษาผู้ป่วย AAV ตามแนวทางของ EULAR<sup>(23)</sup>

| ระยะของโรค  | การรักษา  |
|---|---|
| <b>Induction of remission</b>                       |   |
| Early systemic                                      | MTX 15 mg/wk oral/parenteral, increase to 20 - 25 mg/wk + GC (level 1B, grade B)<br>Folic acid supplementation  |
| Generalized   | Cyclophosphamide IV/oral + GC (level 1A/1B, grade A)<br>Duration: 3 - 6 mo (oral) or 6 - 9 pulses (IV)<br>(Rituximab may be an alternative) <sup>a</sup>  |
| Severe (Cr > 5.7 mg/dL)                             | Standard therapy for generalized disease + plasma exchange  |
| Concomitant glucocorticoid                          | Prednisolone/prednisone 1 mg/kg/d oral<br>Taper to 15 mg/d or less within 3 mo  |
| <b>Maintenance of remission</b>                     |   |
| After successful induction of remission             | Azathioprine 2 mg/kg/d oral (level 1B, grade A) + low-dose GC<br>Leflunomide 20 mg/d oral (level 1B, grade B) + low-dose GC<br>MTX 20 - 25 mg/wk (level 1B, grade A) <sup>b</sup> + low-dose GC<br>Duration: at least 18 mo                                       |
| Concomitant glucocorticoid                          | Prednisolone/prednisone less than 10 mg/d   |
| <b>Refractory, relapsing and persistent disease</b> |   |
| After failed standard remission induction           | IVIg 2 g/kg IV for 5 d<br>Rituximab IV<br>Infliximab 3 - 5 mg/kg IV 1 - 2 monthly<br>MMF 2 g/d oral<br>15-Deoxyspergualin 0.5 mg/kg/d SC until nadir; then stop until leukocyte recovery (6 cycles)<br>ATG 2.5 mg/kg/d IV for 10 d (adjusted to lymphocyte count) |

Abbreviations: ATG, antithymocyte globulin; GC, glucocorticoids; IVIG, intravenous immunoglobulin; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate.

<sup>a</sup> Rituximab is not included in the EULAR recommendations, as results from controlled trials became available later and have so far been published in abstract form.<sup>(80,81)</sup>

<sup>b</sup> Level 2B, grade B in EULAR recommendations, should be upgraded to level 1B, grade A due to evidence from WEGENT study.<sup>(82)</sup>

## แนวทางการรักษา Churg-Strauss Syndrome

Guillevin และคณะ<sup>(55,62)</sup> ได้ศึกษาพบว่า มีลักษณะทางคลินิก 5 ประการที่เป็นตัวพยากรณ์โรคและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย CSS เรียกว่า **five-factor score (FFS)** ได้แก่ proteinuria (>1 g per day), renal insufficiency (serum creatinine >1.58 mg/dL), cardiomyopathy, gastrointestinal tract และ central nervous system involvement โดยถ้าไม่มีลักษณะทางคลินิกทั้ง 5 ประการ จะมีพยากรณ์โรคที่ดี (RR 0.52; 95% CI 0.42 - 0.62; p<0.03) แต่ถ้ามีลักษณะทางคลินิกดังกล่าวมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ประการขึ้นไปจะมีพยากรณ์โรคที่แย่และมีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น (RR 1.36; 95% CI 1.10 - 1.62; p<0.001) ดังนั้นแนวทางในการรักษา CSS จึงอิงตามพยากรณ์โรสดังกล่าว (ตารางที่ 11)

ตารางที่ 11 สรุปคำแนะนำแนวทางการรักษาผู้ป่วย Churg-Strauss syndrome<sup>(53)</sup>

| ระยะของโรค                      | การรักษา   |
|---------------------------------|--|
| <b>Induction of remission</b>   |  |
| Without poor prognosis          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oral prednisone 1 mg/kg daily for 3 wk, tapering 5 mg every 10 d to 0.5 mg/kg. Then, taper 2.5 mg every 10 d to the minimal effective dosage or, until definitive withdrawal or 1 intravenous methylprednisolone pulse (15 mg/kg) followed by oral prednisone (as above)</li> <li>In case of relapse in the first year or treatment failure add:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oral azathioprine 2 mg/kg daily for at least 6 mo or 6 CYC pulses (600 mg/m<sup>2</sup>) every 2 wk for 1 mo, then every 4 wk thereafter</li> </ul> </li> </ul> |
| With poor prognosis             | <ul style="list-style-type: none"> <li>3 consecutive methylprednisolone pulses (15 mg/kg) and 1 - 3 plus oral prednisone (see above) plus               <ul style="list-style-type: none"> <li>- either 12 CYC pulses (600 mg/m<sup>2</sup>) every 2 wk for 1 mo, then every 4 wk thereafter or short-course of CYC (oral 2 mg/kg for 3 mo or 6 CYC pulses [600 mg/m<sup>2</sup>] every 2 wk for 1 mo, then every 4 wk thereafter), followed by azathioprine 2 mg/kg for 1 y or more</li> </ul> </li> </ul>  |
| <b>Maintenance of remission</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>MTX (10 - 25 mg/wk)</li> <li>Cyclosporin A (1.5 - 2.5 mg/kg/d)</li> <li>Azathioprine (2 mg/kg/d)</li> </ul>   |
| <b>Refractory disease</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Plasma exchange</li> <li>IVIg (0.4 g/kg/d for 5 d)</li> <li>Interferon-alfa (3 million IU 3 times/wk subcutaneously)</li> <li>TNF inhibitors: infliximab, etanercept, adalimumab</li> <li>Rituximab (325 mg/m<sup>2</sup> for 4 consecutive wk)</li> </ul>  |

<sup>a</sup> The following drugs may be considered but have not been proved efficacious in CSS: mepolizumab (anti-IL-5) (5 monthly infusions of 750 mg each); omalizumab (anti-IgE) (0.016 mg/kg per IU of IgE every 4 wk, administered subcutaneously at 4-wk or 2-wk intervals).

## การพยากรณ์โรค

ในปี ค.ศ.2007 มีรายงานผลการทบทวนวารสารทางวิชาการ (systematic literature review) เพื่อดูผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA พบว่าอัตราการสงบของโรคหลังได้รับการรักษา (remission rate) ในผู้ป่วย GPA และ CSS ใกล้เคียงกันอยู่ที่ประมาณร้อยละ 81 - 91 ซึ่งสูงกว่าในผู้ป่วย MPA (ร้อยละ 75 - 89)<sup>(83)</sup> ในขณะที่อัตราการกำเริบของโรค (relapse

rate) ในผู้ป่วย GPA, MPA และ CSS อยู่ที่ประมาณร้อยละ 30 - 40, 34 และ 20 - 30 ตามลำดับ ส่วนอัตราการรอดชีวิต (survival rate) ที่ 1 ปีและ 5 ปีตามลำดับ ได้แก่ ร้อยละ 85 - 97 และ 69 - 91 ในผู้ป่วย GPA, ร้อยละ 82 - 92 และ 45 - 76 ในผู้ป่วย MPA, และร้อยละ 93 - 94 และ 60 - 97 ในผู้ป่วย CSS<sup>(83,84)</sup>

## สรุป

โรคหลอดเลือดอักเสบที่สัมพันธ์กับ ANCA เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย แต่มีความสำคัญ เนื่องจากเป็นกลุ่มโรคที่มีความซับซ้อนของลักษณะทางคลินิกและมีอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะหลายระบบทำให้วินิจฉัยค่อนข้างยาก นอกจากนี้ยังเป็นกลุ่มโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตและเกิดภาวะทุพพลภาพต่อไต ปอดสูง แพทย์จึงควรมีความรู้และระลึกถึงโรคกลุ่มนี้ไว้เสมอในผู้ป่วยที่มีอาการแสดงในหลายระบบที่เข้าได้กับกลุ่มโรคนี้ เพื่อสามารถให้การวินิจฉัยและให้การรักษาหรือส่งต่อให้ผู้เชี่ยวชาญได้อย่างเหมาะสมและรวดเร็ว

## เอกสารอ้างอิง

1. Wiik AS. Autoantibodies in ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:479-89.
2. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:606.
3. Wiik A, van der Woude FJ. The new ACPA/ANCA nomenclature. *Neth J Med* 1990;36:107-8.
4. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-7.
5. Kain R, Matsui K, Exner M, et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 1995;181:585-97.
6. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S, Zoric S, Bukilica M. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1072-81.
7. Wiik AS. Clinical use of serological tests for antineutrophil cytoplasmic antibodies. What do the studies say? *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:799-813, vi-vii.
8. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998;53:743-53.
9. Hagen EC, Andrassy K, Csernok E, et al. Development and standardization of solid phase assays for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report on the second phase of an international cooperative study on the standardization of ANCA assays. *J Immunol Methods* 1996;196:1-15.
10. Niles JL, Pan GL, Collins AB, et al. Antigen-specific radioimmunoassays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:27-36.
11. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int* 1998;53:796-8.
12. Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:481-3.
13. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
14. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-33.
15. Segelmark M, Phillips BD, Hogan SL, Falk RJ, Jennette JC. Monitoring proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies for detection of relapses in small vessel vasculitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10:769-74.
16. Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hageluku C, Hoorntje S. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. *J Intern Med* 1998;244:209-16.
17. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117:39-50.
18. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011;63:863-4.

19. Muller Kobold AC, van der Geld YM, Limburg PC, Tervaert JW, Kallenberg CG. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1366-75.
20. Kettritz R, Jennette JC, Falk RJ. Crosslinking of ANCA-antigens stimulates superoxide release by human neutrophils. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:386-94.
21. Franssen CF, Huitema MG, Muller Kobold AC, et al. In vitro neutrophil activation by antibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase from patients with crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1506-15.
22. Falk RJ, Jennette JC. ANCA disease: where is this field heading? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:745-52.
23. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:507-26.
24. Kelley JM, Edberg JC, Kimberly RP. Wegener's granulomatosis: a model of auto-antibodies in mucosal autoimmunity. *Clin Immunol* 2010;134:104-12.
25. Cannady SB, Batra PS, Koening C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope* 2009;119:757-61.
26. Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:685-705.
27. Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:3-11.
28. McDonald TJ, DeRemee RA. Head and neck involvement in Wegener's granulomatosis (WG). *Adv Exp Med Biol* 1993;336:309-13.
29. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
30. Sreaton NJ, Sivasothy P, Flower CD, Lockwood CM. Tracheal involvement in Wegener's granulomatosis: evaluation using spiral CT. *Clin Radiol* 1998;53:809-15.
31. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1754-60.
32. Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, et al. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol* 2003;13:43-51.
33. Polychronopoulos VS, Prakash UB, Golbin JM, Edell ES, Specks U. Airway involvement in Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:755-75, vi.
34. Woywodt A, Goebel U. Bronchial stenosis and extensive bronchiectasis due to Wegener's granulomatosis. *Nephron* 2000;85:366-7.
35. Schnabel A, Reuter M, Gloeckner K, Muller-Quernheim J, Gross WL. Bronchoalveolar lavage cell profiles in Wegener's granulomatosis. *Respir Med* 1999;93:498-506.
36. Haworth SJ, Savage CO, Carr D, Hughes JM, Rees AJ. Pulmonary haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1775-8.
37. Thickett DR, Richter AG, Nathani N, Perkins GD, Harper L. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:261-8.
38. Pagnoux C, Guillevin L. Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:41-8.
39. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58:1215-21.
40. Nowack R, Wachtler P, Kunz J, Rasmussen N. Cranial nerve palsy in Wegener's granulomatosis--lessons from clinical cases. *J Neurol* 2009;256:299-304.
41. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
42. Brunner A, Tzankov A, Akkad T, Lhotta K, Bartsch G, Mikuz G. Wegener's granulomatosis presenting with gross hematuria due to prostatitis. *Virchows Arch* 2004;444:92-4.
43. Huong DL, Papo T, Piette JC, et al. Urogenital manifestations of Wegener granulomatosis. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:152-61.
44. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-32.
45. Holl-Ulrich K, Klass M. Wegener s granulomatosis with granulomatous liver involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:88-9.
46. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
47. Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev* 2010;9:812-9.
48. Kawakami T, Soma Y, Saito C, et al. Cutaneous manifestations in patients with microscopic polyangiitis: two case reports and a minireview. *Acta Derm Venereol* 2006;86:144-7.
49. Chung SA, Seo P. Microscopic polyangiitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:545-58.
50. Hattori N, Mori K, Misu K, Koike H, Ichimura M, Sobue G. Mortality and morbidity in peripheral neuropathy associated Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2002;29:1408-14.
51. Messmer EM, Foster CS. Vasculitic peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol* 1999;43:379-96.
52. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-30.

53. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36:527-43.
54. Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1286-94.
55. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
56. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus* 1998;7:238-58.
57. Reid AJ, Harrison BD, Watts RA, Watkin SW, McCann BG, Scott DG. Churg-Strauss syndrome in a district hospital. *QJM* 1998;91:219-29.
58. Abu-Shakra M, Smythe H, Lewtas J, Badley E, Weber D, Keystone E. Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. An analysis of twenty-five patients. *Arthritis Rheum* 1994;37:1798-803.
59. Gaskin G, Clutterbuck EJ, Pusey CD. Renal disease in the Churg-Strauss syndrome. Diagnosis, management and outcome. *Contrib Nephrol* 1991;94:58-65.
60. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
61. Chumbley LC, Harrison EG, Jr., DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977;52:477-84.
62. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666-75.
63. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:763-71.
64. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-8.
65. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003;115:284-90.
66. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
67. Oh MJ, Lee JY, Kwon NH, Choi DC. Churg-Strauss syndrome: the clinical features and long-term follow-up of 17 patients. *J Korean Med Sci* 2006;21:265-71.
68. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995;108:320-3.
69. Thomson CC, Tager AM, Weller PF. Clinical problem-solving. More than your average wheeze. *N Engl J Med* 2002;346:438-42.
70. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:355-66.
71. Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, Boumpas DT. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:485-94.
72. Rashtak S, Pittelkow MR. Skin involvement in systemic autoimmune diseases. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:344-58.
73. Lamprecht P, Holle J, Gross WL. Update on clinical, pathophysiological and therapeutic aspects in ANCA-associated vasculitides. *Curr Drug Discov Technol* 2009;6:241-51.
74. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:21-8.
75. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006;47:770-9.
76. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
77. Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations. *Haematologica* 2009;94:1188-93.
78. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:405-13.
79. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
80. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-9.
81. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
82. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1087-91.
83. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004-10.
84. Phillip R, Luqmani R. Mortality in systemic vasculitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S94-104.



## Colchicine in Rheumatologic Diseases

ประภัสสร อัสวโสติก\*  
วันรัชดา คัชมาตย์\*\*

### ➡ ความรู้พื้นฐานของ colchicine

#### ประวัติของ colchicine

Colchicine เป็นชื่อภาษาละตินที่ถูกตั้งขึ้นตามชื่อของเขตเมืองเก่า Colchis บนชายฝั่งตะวันออกเฉียงใต้ของทะเลดำ บริเวณยุโรปกลางและใต้ และทางเหนือของอิตาลี ซึ่งเป็นบริเวณที่พบต้น *Colchicum autumnale* อยู่เป็นจำนวนมาก (รูปที่ 1) colchicine เป็นยาที่สกัดได้จากพืชหลายชนิด แต่ที่นำมาใช้ทางการแพทย์มี 2 ชนิด ได้แก่ *Colchicum autumnale* (meadow saffron) และ *Gloriosa superba* (glory lily) (รูปที่ 2) หรือที่เรียกกัน ในภาษาไทยว่า ต้นดอกดิ่ง ซึ่งพืชทั้งสองชนิดนี้อยู่ในวงศ์ลิลลี่ (Lily family)



รูปที่ 1 *Colchicum autumnale* (meadow saffron)<sup>(1)</sup>



รูปที่ 2 *Gloriosa superba* (glory lily)<sup>(2)</sup>

เมื่อ 1550 ปีก่อนคริสต์ศักราชมีการบันทึกใน “Ebers papyrus” ของประเทศอียิปต์ ถึงยาที่มีคุณลักษณะคล้ายกับ colchicine ต่อมาในศตวรรษที่ 1 Pedanius Dioscorides ได้บันทึกไว้ใน “De Materia Medica” ว่ามีการใช้ colchicine มานานกว่า 3000 ปีโดยแพทย์ชาวกรีกนำมาใช้รักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์<sup>(3)</sup> และช่วงศตวรรษที่ 5 - 6 colchicine ถูกสกัดจาก *Colchicum variegata* ซึ่งเป็นพืชตระกูลเดียวกับ *C. autumnale* ออกมาเป็นสาร colchicum ตามที่บันทึกไว้ใน “Therapeutica” โดย Alexander of Tralles และ Aetius of Amida ซึ่งถูกเรียกว่า Hermodactyl (finger of Hermes)<sup>(4)</sup>

\* พ.บ. เฟลโลว์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

\*\* พ.บ. อาจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

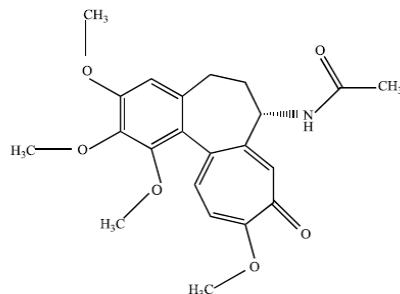
เนื่องจาก colchicine มีฤทธิ์เป็นยาระบายที่รุนแรงมาก จึงถูกห้ามใช้ในช่วงค.ศ. 1098 - 1179 ซึ่งอยู่ในช่วงยุคกลางของยุโรปตามคำสั่งของ Abbess Hildegard of Bingen และในศตวรรษที่ 17 ถึงต้นศตวรรษที่ 18 ด้วยอิทธิพลของ Thomas Sydenham ซึ่งถูกขนานนามว่าเป็น English Hippocrates ได้ต่อต้านการใช้ยาระบายทุกชนิด เนื่องจากมีผลข้างเคียงมากเกินไป ทำให้ไม่มีการใช้ colchicine ในอังกฤษนานถึง 150 ปี<sup>(5)</sup>

Nicholas Husson ซึ่งเป็นเจ้าหน้าที่ทางทหารของฝรั่งเศสได้นำยาที่มีส่วนประกอบของ colchicine ออกขายในท้องตลาดเมื่อปี ค.ศ.1763 และ Baron Anton de Stöerk ซึ่งเป็นแพทย์ชาวเวียนนาทำหน้าที่รักษาจักรพรรดินี Maria Theresa<sup>(4)</sup> ได้นำยานี้มาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์

ในปีค.ศ.1798 Benjamin Franklin ได้ส่งยาที่มีส่วนประกอบของ colchicine เข้าไปในประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อใช้รักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์ของตัวเอง กระทั่งค.ศ.1820 Pelletier และ Caventon นักเคมีชาวฝรั่งเศสสกัด colchicine บริสุทธิ์ได้เป็นครั้งแรก<sup>(6)</sup> หลังจากนั้น colchicine ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ จนถึงปัจจุบัน

### เภสัชวิทยาของ colchicine

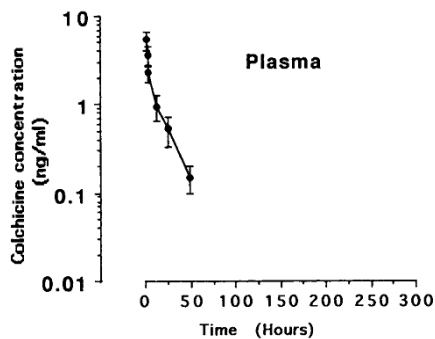
Colchicine ประกอบด้วย tricyclic alkaloid ได้แก่ trimethoxyphenyl ring (A ring) 7-membered ring (B ring) มี acetamide เกาะอยู่ตำแหน่งที่ 7 และ tropolonic ring (C ring) มีสูตรโครงสร้างทางเคมี คือ N-(5, 6, 7, 9, tetrahydro-1, 2, 3, 10, tetramethoxy-9 oxobenzo[a]heptain-7-yl acetamide : C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>) (รูปที่ 3) น้ำหนักโมเลกุล 399.43 จุดหลอมละลายอยู่ที่ 151 - 152 องศาเซลเซียส มีลักษณะเป็นผงหรือเกล็ดสีเหลืองอ่อน และเปลี่ยนเป็นสีคล้ำขึ้นเมื่อโดนแสง (photoisomerization) กลายเป็น  $\alpha$ -,  $\beta$ - และ  $\gamma$ -lumicolchicines ซึ่งไม่มีคุณสมบัติต้านการอักเสบ<sup>(7, 8)</sup> ดังนั้นจึงควรเก็บ colchicine ในภาชนะที่บดแสง



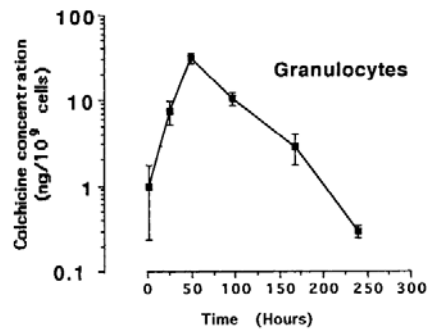
รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ colchicine (ดัดแปลงจาก Ghosh และคณะ)<sup>(9)</sup>

Colchicine มี therapeutic index แคบ คือ 0.5 - 3 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (ng/ml) และในขนาดที่มากกว่า 3 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้ ยานี้มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน และถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วน jejunum และ ileum<sup>(10)</sup> มี bioavailability ประมาณร้อยละ 45 (ร้อยละ 24 - 88)<sup>(10)</sup> ทำให้มีผลการรักษาที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคลเมื่อได้รับยาในขนาดที่เท่ากัน ยาจับกับอัลบูมิน (albumin) ประมาณร้อยละ 50<sup>(11)</sup> ที่เหลืออีกเล็กน้อยจับกับ acid  $\alpha$ 1-glycoprotein,  $\gamma$ -

globulins และ lipoproteins<sup>(12)</sup> ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตในการกระจายตัว (distribution half life) อยู่ที่ 1 - 2.7 ชั่วโมง ความเข้มข้นของยาในพลาสมา (plasma) ลดลงแบบ bi-exponential แสดงว่ายาออกจากพลาสมาอย่างรวดเร็ว<sup>(13)</sup> หลังรับประทาน colchicine 1 มิลลิกรัม นาน 1 ชั่วโมง พบค่าเฉลี่ยของระดับยาในพลาสมา  $5.5 \pm 1.2$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจากนั้นระดับยาลดลงเรื่อยๆ จนตรวจไม่พบในพลาสมาที่ 48 ชั่วโมง (รูปที่ 4) colchicine มีค่าการกระจายตัว (volume of distribution) สูงคือ 7 - 10 ลิตร/กิโลกรัม บ่งบอกถึงการสะสมของยาในเนื้อเยื่อต่างๆ ค่อนข้างมาก<sup>(14)</sup> หลังรับประทาน colchicine 1 มิลลิกรัม นาน ( $t_{max}$ )  $1.07 \pm 0.55$  ชั่วโมง ตรวจพบระดับยาสูงสุดในพลาสมา ( $C_{max}$ ) เท่ากับ  $6.50 \pm 1.03$  นาโนกรัม/มิลลิลิตร คล้ายกับการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ<sup>(10, 14)</sup> ส่วนในเม็ดเลือดขาวตรวจพบระดับยาสูงสุดหลังจากรับประทานยาไป 48 ชั่วโมงแล้วลดลงเรื่อยๆ จนหมดในชั่วโมงที่ 240<sup>(13)</sup> (รูปที่ 5) และมีการศึกษาที่ใช้ <sup>14</sup>C-colchicine ฉีดเข้าหลอดเลือดดำของอาสาสมัครพบว่าในวันที่ 10 ยังคงตรวจพบ <sup>14</sup>C-colchicine ในเม็ดเลือดขาวโดยไม่พบใน พลาสมาแล้ว<sup>(15)</sup> ส่วนการศึกษาระดับยาภายหลังการรับประทาน colchicine 1 มิลลิกรัมต่อเนื่องนาน 14 วัน พบว่าระดับยา ใน พลาสมา ถึงจุดคงที่ (steady state) อยู่ในช่วง 0.7 - 1.4 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ภายใน 5 วัน<sup>(13)</sup>



รูปที่ 4 ระดับของ colchicine ในพลาสมาหลังรับประทาน colchicine 1 มิลลิกรัม<sup>(13)</sup>

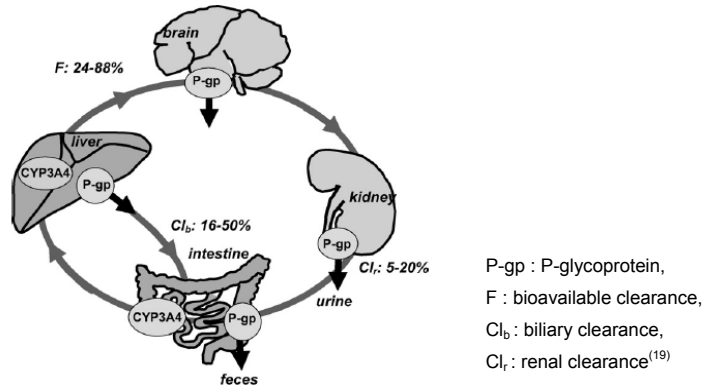


รูปที่ 5 ระดับของ colchicine ในเม็ดเลือดขาวหลังรับประทาน colchicine 1 มิลลิกรัม<sup>(13)</sup>

### เมตาบอลิซึม (metabolism) ของ colchicine

เมตาบอลิซึมของ colchicine (รูปที่ 6) เกิดขึ้นที่ตับเป็นหลักและถูกกำจัดโดยเซลล์เยื่อผนังท่อทางเดินน้ำดี (bile duct) ผ่านทางน้ำดี<sup>(16)</sup> โดยใช้ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งเป็น multidrug resistance transporter molecule ABCB1 หรือที่รู้จักกันคือ ATP-binding cassette subfamily B member 1, MDR1, P-glycoprotein, CD243<sup>(17)</sup> มีมากที่ผนังท่อทางเดินน้ำดี ลำไส้เล็ก ท่อไต และสมองส่วนที่เป็น blood brain barrier ซึ่ง P-gp ที่ผนังท่อทางเดินน้ำดีทำหน้าที่นำพายาออกจากเซลล์ตับไปกับน้ำดีแล้วเข้าไปอยู่ในลำไส้เล็ก และขับออกไปทางอุจจาระ<sup>(18)</sup> ส่วนน้อยประมาณร้อยละ 5 - 20 ของยาถูกเมตาบอลิซึมโดย cytochrome P450 isoform 3A4 (CYP3A4) ที่พบมากในลำไส้เล็กและตับ เกิดกระบวนการ demethylation กลายเป็น inactive metabolites (2-, 3-, 10-demethylcolchicine : DMC)<sup>(19)</sup> ส่วนการขับออกทางไตเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 10 - 20 ของยาที่

กระจายตัวอยู่ในร่างกาย<sup>(19)</sup> และถูกขับออกไปในปัสสาวะโดยไม่ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพ<sup>(1)</sup> ยาถูกดูดกลับที่ลำไส้เล็กไปที่ตับได้ (enterohepatic circulation) ทำให้ระดับยาในพลาสมาสูงสุดอีกครั้งในอีก 6 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา<sup>(3, 20)</sup> โดยมีค่าครึ่งชีวิตในการถูกกำจัด (elimination half life) 14 - 30 ชั่วโมงในคนปกติ<sup>(21)</sup> เช่นเดียวกับในผู้สูงอายุ<sup>(14)</sup>



**รูปที่ 6** colchicine ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายอยู่ในเนื้อเยื่อร้อยละ 24 - 88 ถูกขับออกทางน้ำดี ไปกับอุจจาระร้อยละ 16 - 50 และขับออกที่ท่อไตส่วนต้น (proximal renal tubule) ร้อยละ 5 - 20

**ปฏิกิริยาของยาต่าง ๆ กับ CYP3A4 และ P-glycoprotein ที่มีผลต่อ colchicine**

CYP3A4 มีส่วนสำคัญต่อเมตาบอลิซึมของยาหลายชนิด (ตารางที่ 1) และเป็นตำแหน่งที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาและอาหารที่ใช้ CYP3A4 ได้บ่อย<sup>(22)</sup> รวมถึงการเกิด demethylation ของ colchicine ที่ตับซึ่งต้องอาศัย CYP3A4 ด้วย เมื่อร่างกายได้รับ colchicine ร่วมกับยาต่างๆ ที่ใช้ CYP3A4 เหมือนกัน colchicine จึงถูกขับออกจากร่างกายลดลง ส่งผลต่อการรักษาได้ เช่น รายงานผู้ป่วยที่ได้รับ clarithromycin แล้วเกิดผลข้างเคียงจาก colchicine ในขณะที่ใช้เป็นประจำ<sup>(23)</sup> จนถึงขั้นเสียชีวิตได้<sup>(24)</sup>

**ตารางที่ 1** ยาและอาหารที่มีผลเป็น cytochrome P450 isoform 3A4 inhibitors

| <b>Cytochrome P450 isoform 3A4 inhibitors</b>               |
|---|
| Azole antifungals : Fluconazole, ketoconazole, itraconazole |
| Histamine 2 receptor antagonist : Cimetidine                |
| Macrolide antibiotics : Erythromycin, clarithromycin        |
| Grapefruit juice  |

P-glycoprotein (P-gp) หรือ ABCB1 อยู่ที่ผนังเซลล์มีปฏิสัมพันธ์กับยาหลายชนิดดังแสดงตารางที่ 2 หากมีการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ P-gp จะส่งผลถึงการดูดซึมของยาต่างๆ ที่ต้องใช้ P-gp นำพาผ่านเซลล์ ทำให้เกิดผลกระทบต่างๆ ต่อระดับยา ได้แก่ ยาอาจไม่ได้รับระดับหรือเกิดผลข้างเคียงตามมา รวมถึงเกิดการดื้อยาได้<sup>(19, 25-27)</sup> เช่น การเกิด neuromyopathy จาก colchicine ในผู้ป่วยที่ได้รับ cyclosporine ร่วมด้วย จากการเกิด cyclosporine nephropathy ทำให้การทำงาน

ของไตลดลง ส่งผลให้การขับออกของ colchicine ลดลงถึงร้อยละ 50 จากการยับยั้งการทำงานของ P-glycoprotein ที่ตำแหน่ง proximal renal tubular secretion<sup>(28)</sup> อีกทั้งทำให้มีการถ่ายอุจจาระเหลวจาก colchicine ซ้ำกว่าปกติ จากการเปลี่ยนแปลงของ P-gp ที่ลำไส้เล็ก<sup>(29)</sup> ซึ่งเป็นอาการแรกเริ่มสำคัญที่บ่งบอกว่ามีผลข้างเคียงจากการใช้ colchicines

ตารางที่ 2 ยาที่มีผลเป็น P-glycoprotein substrate/modulators

| <i>P-glycoprotein substrate/modulators</i>                                     |
|--|
| Analgesic : Morphine   |
| Anticancer agents : Doxorubicin, vinblastin, vincristine, paclitaxel           |
| Cardiovascular drugs : Digoxin, quinidine                                      |
| Calcium-channel antagonists : Verapamil  |
| Protease inhibitors : Amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir |
| Anti-diarrheal agents : Loperamide   |
| Antibiotics : Erythromycin, Clarithromycin                                     |
| Immunosuppressants : Cyclosporine  |
| Steroids : Adosterone, dexamethasone, prednisolone, progesterone               |
| Histamine 1 receptor antagonist : Fexofenadine                                 |
| Histamine 2 receptor antagonist : Cimetidine                                   |
| Antidepressants : Amitriptyline  |
| Others : Colchicine, phenytoin, simvastatin                                    |

### พันธุกรรมกับ colchicine

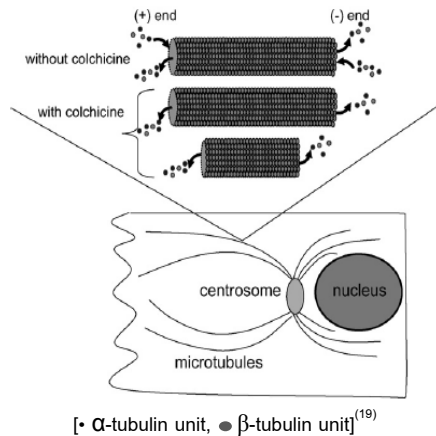
การตอบสนองต่อการใช้ colchicine อาจแตกต่างกันในแต่ละบุคคล นอกเหนือจากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่กล่าวไปแล้ว ร่วมกับการเกิดปฏิกิริยาต่อยาอื่นๆ ที่มีผลต่อ CYP3A4 และ P-gp ยังมีปัจจัยทางด้านพันธุกรรมร่วมด้วย คือการมี 3435C allele ของ P-gp ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการดื้อต่อ colchicine ในขณะที่ การมี 3435T allele นั้น สามารถใช้ colchicine ในขนาดต่ำลงแต่ให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด<sup>(30)</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์ของ colchicine

Colchicine มีกลไกการออกฤทธิ์หลายอย่าง ทั้งต่อ microtubule ซึ่งเป็นกลไกหลัก ยังมีผลต่อ arachidonic acid pathway เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) และมาโครฟาจ (macrophage) รวมถึง inflammatory cytokines และ adhesion molecules ต่างๆ ด้วย

- **Microtubule**

Colchicine ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเกิด microtubule polymerization (รูปที่ 7) ซึ่ง microtubule อยู่ระหว่าง main protein filaments มีลักษณะเป็นสายโพลีเมอร์ยาวยื่นออกมาอยู่ในไซโตพลาสซึมทำหน้าที่ประกอบกันเป็นโครงสร้างของเซลล์ (cytoskeleton) ควบคุมการเคลื่อนที่ของเซลล์ (migration) การแบ่งตัว (division) การเกิด polarization การส่งสัญญาณ (signal transduction) และการแสดงออกของสารพันธุกรรม (regulation of gene expression)<sup>(31, 32)</sup> แต่ละ microtubule ประกอบด้วย  $\alpha$ - และ  $\beta$ -tubulin heterodimers (รูปที่ 7) ซึ่งสามารถยึดหรือหลุดตัวได้ และตอบสนองง่ายต่อ antimitotic substances เช่น colchicine<sup>(19)</sup>



รูปที่ 7 Microtubule รวมกันเป็นร่างแหในไซโตพลาสซึมมี  $\alpha$ - และ  $\beta$ -tubulin unit ที่มีการต่อสายให้ยาวมากขึ้น (polymerization) หรือถูกสลายไปได้ (depolymerization) โดยเกิดขึ้นทางด้านบวก (+end) มากกว่าด้านลบ (-end) เมื่อ colchicine จับกับ soluble nonpolymerized tubulin จึงเกิดการยับยั้งการสร้างสายของ microtubule

Colchicine จับกับ soluble nonpolymerized tubulin ได้แน่นมาก (poorly reversible) และใช้พลังงานในการจับสูง (high activation energy)<sup>(31)</sup> เกิดเป็น tubulin-colchicine complex<sup>(33)</sup> มีการศึกษาพบว่าระดับของยาในพลาสมาขนาดต่ำที่ 0.01 ไมโครโมล สามารถยับยั้งการเกิด microtubule polymerization ทำให้ไม่มีการสร้างสายโพลีเมอร์ได้ภายในระยะเวลา 30 - 120 นาที แต่ในขนาดที่สูงขึ้นคือ 1 ไมโครโมลและใช้เวลานานมากขึ้น คือ 12 - 24 ชั่วโมง ทำให้เกิดการสลายสาย microtubule (depolymerization) ให้มีขนาดเล็กและสั้นลง ส่งผลต่อการแสดงออกของสารพันธุกรรมในระดับ RNA ทำให้ขาดการส่งสัญญาณ จึงไม่เกิดการอักเสบขึ้น<sup>(34)</sup> โดย microtubule เป็นส่วนที่พบได้ในเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลด้วย

- **โปรตีนบนเยื่อหุ้มเม็ดเลือดขาว (*leukocyte membrane proteins*)**

นอกจากจับกับ tubulin แล้ว colchicine ยังจับกับโปรตีนบนเยื่อหุ้มเม็ดเลือดขาว (*leukocyte membrane proteins*) ซึ่งอาจเป็นตำแหน่งสำหรับการเกาะของ microtubule ทำให้เกิดการเรียงตัวใหม่ของโครงสร้างเซลล์ได้ (cytoskeletal reorganization)<sup>(20)</sup>

- **นิวโทรฟิล (*neutrophil*)**

Malawista และ Bensch ค้นพบว่า colchicine มีผลกับการทำงานของนิวโทรฟิลเป็นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1967<sup>(35)</sup> และในปี ค.ศ.1960 - 1980 Caner พบว่า colchicine ลด neutrophil chemotaxis ลดการเคลื่อนที่และการหลั่ง lysosomal enzymes ออกจากนิวโทรฟิลในระหว่างที่เกิดกระบวนการ phagocytosis<sup>(36, 37)</sup> ทั้งยังเพิ่มระดับ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ในนิวโทรฟิล<sup>(38)</sup> เป็นผลให้นิวโทรฟิลทำงานได้ลดลง ยับยั้งการหลั่ง glycopeptides crystal-derived chemotactic factor (CCF) ออกจาก lysosomes ซึ่ง CCF มีความจำเพาะกับการเกิด phagocytosis สารต่างๆ รวมถึงผลึกที่ทำให้เกิดข้ออักเสบ<sup>(39)</sup> ยานี้ยังลดการรวมตัวกันของนิวโทรฟิลในตำแหน่งที่มีข้ออักเสบจากผลึก ผ่านทางการยับยั้ง tyrosine phosphorylation<sup>(40, 41)</sup> ซึ่งมีความสำคัญต่อการส่งสัญญาณภายในเซลล์ เพื่อให้เกิดการแบ่งตัว การเคลื่อนที่ การอยู่รอด และการทำลายตัวเองของเซลล์ (apoptosis)

- **มาโครฟาจ (macrophage)**

Colchicine ยับยั้งการสร้าง tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) จากมาโครฟาจ โดยลดการแสดงออกของ TNF- $\alpha$  receptor บนผิวมาโครฟาจและเซลล์บุผนังหลอดเลือด<sup>(42, 43)</sup> เมื่อการหลั่งของ TNF- $\alpha$  ลดลงจึงลดการกระตุ้นการทำงานของนิวโทรฟิล<sup>(44)</sup> และลดกระบวนการอักเสบได้

- **Arachidonic acid pathway**

ในอดีตเชื่อว่า colchicine ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-1, 2 (COX-1, 2) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสร้าง prostaglandin ที่พบว่าสูงมากขึ้นในโรคข้ออักเสบเก๊าท์<sup>(45)</sup> แต่ในปัจจุบันพบว่ายาช่วยลด การอักเสบที่เกิดขึ้นได้โดยไม่ได้ยับยั้งการทำงานของ COX-1 หรือ COX-2 ในนิวโทรฟิล<sup>(46)</sup> และไม่ได้ยับยั้ง การสร้าง prostaglandin E2 (PGE2) จากนิวโทรฟิลทันทีที่เกิดข้ออักเสบเก๊าท์<sup>(47,48)</sup> แต่ทำให้ phospholipase A<sub>2</sub> (PLA2) ทำงานลดลง<sup>(49)</sup> ยับยั้งการทำงานของ phospholipase A<sub>2</sub> activating protein (PLAP)<sup>(50)</sup> ลดการสร้างและการปล่อยของ leukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) ที่สร้างจาก 5-lipoxygenase pathway ของ arachidonic acid ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ<sup>(38, 41)</sup> รวมถึงยับยั้งการสร้าง superoxide anion<sup>(40,48,51)</sup> ที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของ nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase จากผลึกที่ทำให้เกิด ข้ออักเสบมากกว่าที่เกิดจากการยับยั้ง microtubule polymerization<sup>(51)</sup>

- **Adhesion molecules**

Colchicine ยับยั้งการแสดงออกและเปลี่ยนแปลงการทำงานของ adhesion molecules ต่างๆ ได้แก่ ยับยั้งการทำงานของ L-selectin ที่อยู่บนนิวโทรฟิล และเปลี่ยนแปลงการกระจายตัวของ E-selectin ที่อยู่บนเซลล์บุผนังหลอดเลือด<sup>(52)</sup> ซึ่งผลของยาต่อ E-selectin เกิดขึ้นได้แม้ใช้ในขนาดน้อยกว่า 0.01 ไมโครโมล<sup>(4)</sup> และในขนาดที่สูงขึ้น ยายับยั้งการแสดงออกของ L-selectin ส่งผลโดยตรงไม่ให้มีการเคลื่อนที่ของนิวโทรฟิลไปตาม เซลล์บุผนังหลอดเลือด (rolling) เพื่อไปยังตำแหน่งที่มีการอักเสบ<sup>(52-54)</sup> และยับยั้งการแสดงออกของ vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)<sup>(55)</sup> อีกด้วย ขบวนการทั้งหมดนี้ทำให้นิวโทรฟิลไม่สามารถเกาะติดที่เซลล์บุผนังหลอดเลือด ในตำแหน่งที่มีการอักเสบได้<sup>(56)</sup>

- **Inflammatory cytokines**

นอกเหนือจาก TNF- $\alpha$  แล้ว ยังมี interleukin 1- $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ซึ่งเป็น endogenous pyrogen เริ่มจากนิวโทรฟิลที่ถูกกระตุ้นจะมีการสร้าง pro-IL-1 $\beta$  แล้วถูกเปลี่ยนเป็น active IL-1 $\beta$  ขั้นตอนนี้มีการกระตุ้น caspase-1-activating complex นั่นคือ inflammasome สุดท้ายจึงมีการปล่อย IL-1 $\beta$  ออกนอกเซลล์<sup>(57)</sup> colchicine ยับยั้งการแสดงออกของ NACHT-LRR-PYD-containing protein 3 (NALP3; cryopyrin) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ inflammasome protein complex ประกอบด้วยสมาชิกในกลุ่ม NALP protein family เช่น NALP1, NALP2, NALP3 และ adaptor protein ASC ที่ใช้เชื่อมต่อกับ NALP กับ caspase-1<sup>(58)</sup> ที่เกิดจาก ผลึกยูริค (urate crystal) เหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นในมาโครฟาจไม่ให้ย่อยสลายโปรตีนผ่านทาง caspase-1 จึงยับยั้ง การหลั่ง IL-1 $\beta$ <sup>(59)</sup>

ปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัดที่ colchicine สามารถยับยั้งการส่งต่อของผลึกยูริคไปยัง inflammasome แต่มีผู้ทำการศึกษาไว้หลายอย่าง เช่น ยับยั้งการสร้างสาย microtubule<sup>(60, 61)</sup> โดยรบกวน

complement membrane attack complex<sup>(62)</sup> หรือรบกวนการทำงานของ CD14 บนผิวมาโครฟาจไม่ให้จับกับผลึกยูริค<sup>(63)</sup> ป้องกันการเกิดปฏิกิริยาระหว่างผลึกกับ leucine-rich repeat domain ของ NALP3 inflammasome<sup>(61)</sup> และกุดการทำงานของ crystal-induced potassium efflux ที่กระตุ้น NALP3<sup>(64)</sup>

#### • กลไกอื่นๆ

นอกเหนือจากกลไกที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว colchicine ยังมีกลไกการออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างคอลลาเจน (collagen) ทำให้มีการสะสม procollagen ใน golgi complex vacuoles ในเซลล์และ เยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ยับยั้งการหลั่ง procollagen ไม่ให้ออกมานอกเซลล์ และเพิ่มการทำงานของ collagenase ทำให้มีการสะสมของ collagen ที่เนื้อเยื่อลดลง<sup>(65-67)</sup>

Colchicine ยังสามารถยับยั้งการเกิด delayed hypersensitivity reactions<sup>(68)</sup> ยับยั้งการหลั่ง histamine จาก mast cells<sup>(69)</sup> insulin<sup>(70)</sup> และ parathyroid hormone<sup>(71)</sup> อีกทั้งสามารถกระตุ้นให้มีการพัฒนาของ dendritic cells รวมถึงหน้าที่ในการเป็น antigen cross-presentation และการหลั่ง cytokines ต่างๆ อีกด้วย<sup>(72-74)</sup>

#### รูปแบบการบริหารยา (form of administration)

ในอดีต colchicine มีทั้งยาเม็ดสำหรับรับประทานและยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แต่เนื่องจากยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำทำให้เกิดผลข้างเคียงต่างๆ ได้โดยไม่ทำให้ถ่ายอุจจาระเหลว ซึ่งเป็นอาการแสดงเบื้องต้นที่สำคัญที่บ่งว่าระดับยาในเลือดสูงและผู้ที่ได้รับยานี้เริ่มเกิดผลข้างเคียงแล้ว จึงให้การวินิจฉัยว่ามีผลข้างเคียงจากการใช้ยาล่าช้า ผู้เชี่ยวชาญได้แนะนำว่าต้องใช้ยาฉีดด้วยความระมัดระวังอย่างสูงในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานหรือมีข้อห้ามต่อการใช้ยาเม็ดได้<sup>(39, 75)</sup> จนกระทั่งวันที่ 6 กุมภาพันธ์ ค.ศ.2008 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration : US FDA) มีคำสั่งให้หยุดการผลิตและถอน colchicine ในรูปฉีดเข้าหลอดเลือดดำออกจากตลาด<sup>(76)</sup> เนื่องจากมีรายงานผู้เสียชีวิตจนถึงเดือนมิถุนายน ค.ศ.2007 ทั้งหมด 23 ราย ซึ่งเกิดขึ้นหลังได้รับการฉีด colchicine เข้าหลอดเลือดดำภายใน 1 - 40 วัน โดยผู้เสียชีวิต 20 รายมีขนาดยาสะสมเฉลี่ยสูงสุด 2 - 4 มิลลิกรัม (5.5 - 19 มิลลิกรัม) ในช่วงที่ได้รับยา อีก 3 รายเกิดจากความผิดพลาดในขั้นตอนการผสมยาและการใช้ที่ไม่เหมาะสมเพื่อรักษาอาการปวดหลัง ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการเสียชีวิต ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี โรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง การทำงานของไตบกพร่อง หัวใจทำงานผิดปกติ การใช้ NSAIDs ร่วมด้วย และผู้ป่วยที่รับประทาน colchicine อยู่แล้ว ทุกรายได้รับผลข้างเคียงรุนแรงก่อนเสียชีวิต ได้แก่ เม็ดเลือดและเกร็ดเลือดต่ำจากไขกระดูกถูกกดการทำงาน (pancytopenia from bone marrow suppression) ไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือดและเกร็ดเลือด (disseminated intravascular coagulation; DIC)<sup>(77, 78)</sup>

ปัจจุบันจึงมีแต่ colchicine ในรูปยาเม็ดสำหรับรับประทานเท่านั้น บรรจุอยู่ในภาชนะทึบแสงและควรเก็บไว้ในที่มีอุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส โดยยาเม็ด colchicine ที่วางขายมีอยู่ 2 ขนาด<sup>(79)</sup> ได้แก่

- ขนาด 0.5 มิลลิกรัม เป็นเม็ดเคลือบด้วยน้ำตาลสีเหลือง
- ขนาด 0.6 มิลลิกรัม เป็นเม็ดสีเหลือง



### ตารางที่ 3 สรุปลักษณะการออกฤทธิ์ของ colchicine

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>ยับยั้งการเกิด polymerization ของ microtubule</li> <li>ลดการทำงานของ neutrophil chemotaxis</li> <li>ยับยั้งการทำงานของ lysosomes</li> <li>เพิ่มระดับ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ในเม็ดเลือดขาว</li> <li>กุดการทำงานของนิวโทรฟิล (rolling, adhesion, phagocytosis, cytokine secretory function)</li> <li>ลดการปล่อย crystal-derived chemotactic factor (CCF)</li> <li>เปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ E-selectin บนเซลล์บุผนังหลอดเลือด และ L-selectin ของนิวโทรฟิล</li> <li>กุดการทำงานของ tumor necrosis factor-<math>\alpha</math> receptor</li> <li>กระตุ้นการทำงานของ cyclooxygenase-2</li> <li>ยับยั้งการทำงานของ phospholipase A2 และ phospholipase A2 activating protein</li> <li>ลดการสร้าง leukotriene B4</li> <li>ลดการสร้าง superoxide anion ของนิวโทรฟิล</li> <li>ยับยั้งการสร้าง interleukin-1<math>\beta</math> ของนิวโทรฟิลที่ถูกกระตุ้น</li> <li>ยับยั้งการสะสมของ collagen และเพิ่มการทำงานของ collagenase</li> <li>ยับยั้งการหลั่ง histamine จาก mast cell</li> <li>กระตุ้นการพัฒนา dendritic cells และหน้าที่ในการเป็น antigen cross-presentation</li> </ul> |
|--|

### ➡ การใช้ colchicine ในการรักษาผู้ป่วย

Colchicine ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ (ตารางที่ 4) แต่ในที่นี้จะกล่าวถึงการใช้อย่างไรในโรคดังนี้ คือ crystal-induced arthritis, Behcet's disease, systemic sclerosis, dermatomyositis และ skin vasculitis

### ตารางที่ 4 การใช้ colchicine ในการรักษาผู้ป่วย

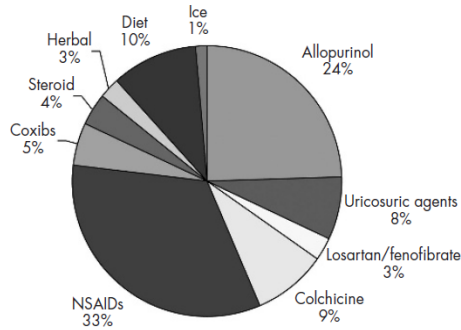
| ข้อบ่งชี้ที่ได้รับการยอมรับ #  | ข้อบ่งชี้ที่ได้จากการวิจัย %   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Acute flares of gouty arthritis**</li> <li>Chronic gouty arthritis**</li> <li>Familial Mediterranean fever (FMF)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Acute coronary syndrome</li> <li>Aphthous stomatitis</li> <li>Behcet's disease**</li> <li>Chronic constipation</li> <li>Liver fibrosis, cirrhosis</li> <li>Calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis**</li> <li>Dermatitis herpetiformis</li> <li>Dermatomyositis**</li> <li>Peyronie's disease</li> <li>Psoriasis</li> <li>Pulmonary adenocarcinoma</li> <li>Pulmonary fibrosis</li> <li>Pyoderma gangrenosum</li> <li>Recurrent pericarditis</li> <li>Restenosis after coronary angioplasty</li> <li>Skin vasculitis**</li> <li>Systemic sclerosis**</li> <li>Thrombocytopenic purpura</li> </ul> |

\*\* การใช้ colchicine ในประเทศไทย, # US FDA approve indications, % experimental indications

## โรคข้ออักเสบเก๊าท์ (gouty arthritis)

การรักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์มีหลายวิธี ซึ่ง colchicine เป็นยาที่ใช้กันมานาน และเป็นส่วนหนึ่งในการรักษา คือร้อยละ 9 ของวิธีการรักษาทั้งหมดที่มีทั้งการใช้และไม่ใช้ยา (รูปที่ 8)<sup>(80)</sup> โดยแบ่งเป็น

- การรักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์เฉียบพลัน (acute management)
- การรักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์เรื้อรังการป้องกันการเกิดข้ออักเสบเก๊าท์เฉียบพลัน (chronic management and prophylaxis for acute attack)



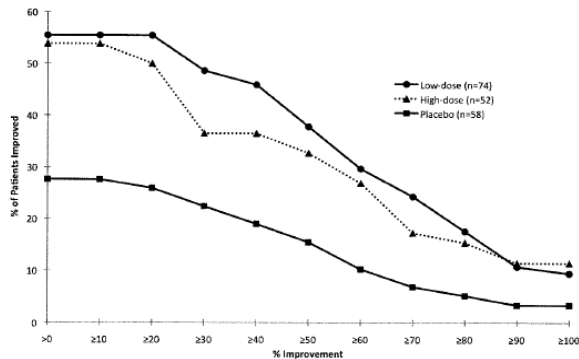
รูปที่ 8 วิธีการรักษาข้ออักเสบเก๊าท์ (NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs) (80)

- การรักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์เฉียบพลัน (acute management)

การใช้ colchicine เพื่อป้องกันการเกิดข้ออักเสบเก๊าท์เฉียบพลันนั้นมีการใช้มานานแล้ว ในปี ค.ศ.1987 มีการศึกษาแรกที่เป็นแบบสุ่มปลายเปิดมีตัวควบคุม (open-labelled, randomised, controlled trial) ของ Ahern และคณะ<sup>(81)</sup> ศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเก๊าท์เฉียบพลัน 43 ราย แบ่งเป็นรับประทาน colchicine 1 มิลลิกรัมตามด้วย 0.5 มิลลิกรัมทุก 2 ชั่วโมงจนกว่าผู้ป่วยไม่มีข้ออักเสบหรือเกิดผลข้างเคียงจากยา 22 รายเทียบกับยาหลอก (placebo) 21 ราย ผู้ป่วยทุกคนได้รับการประเมินทุก 6 ชั่วโมงจนครบ 48 ชั่วโมงพบว่า colchicine ช่วยลดอาการปวดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือร้อยละ 64 กับ 23 และลดการอักเสบร้อยละ 73 กับ 36 เมื่อเทียบกับยาหลอก ( $p < 0.01$  และ  $p < 0.01$  ตามลำดับ)<sup>(81)</sup> โดยมี effect size (ES)<sup>#</sup>0.87 (95% confidence interval (CI) 0.25 - 1.50) และ ES 1.21 (95% CI 0.61 - 1.92) สำหรับลดอาการปวดและลดการอักเสบตามลำดับ<sup>(80)</sup> และ number needed to treat (NNT) ที่ทำให้อาการปวดดีขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 เท่ากับ 3 คน (95% CI 2 - 11)<sup>(80)</sup>

# Effect size (ES) เป็นการประเมินประสิทธิภาพการรักษา (treatment efficacy) เปรียบเทียบระหว่างยาที่ต้องการศึกษากับยาหลอก โดยประเมินเป็นผลลัพธ์ (continuous outcomes) คำนวณจากความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่ได้รับการรักษากับกลุ่มควบคุม หาค่าด้วยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความแตกต่าง ซึ่งค่า ES 0.2, 0.5 และ 0.8 หมายถึงยาที่ทำการศึกษามีประสิทธิภาพในการรักษาต่ำ ปานกลาง และสูงตามลำดับ<sup>(82)</sup>

ในอดีตยังมีข้อถกเถียงถึงขนาดที่เหมาะสมของ colchicine ในการรักษาข้ออักเสบเก๊าท์ เจียบพลันว่าควรใช้ในขนาดสูงหรือต่ำ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกัน จนในปี ค.ศ.2006 European League Against Rheumatism recommendations (EULAR) ได้ออกข้อแนะนำว่าการใช้ colchicine ขนาดต่ำ (0.5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง) สามารถให้ผลการรักษาที่เทียบเท่ากับการใช้ colchicine ในขนาดสูง (1 กรัมทันที ตามด้วย 0.5 มิลลิกรัม ทุก 2 - 3 ชั่วโมง) (ตารางที่ 5)<sup>(80)</sup> สอดคล้องกับการศึกษาในปี ค.ศ.2010 ของ Terkeltaub และคณะ<sup>(83)</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแรกที่ทำเป็นแบบสุ่มปลายปิดสองข้างมีตัวควบคุมจากหลายแห่ง (multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study) ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเก๊าท์เจียบพลัน 184 ราย ทำการสุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ [1] colchicine ขนาดต่ำ (low-dose : 1.2 มิลลิกรัม ตามด้วย 0.6 มิลลิกรัมใน 1 ชั่วโมง ตามด้วย ยาหลอกทุก 1 ชั่วโมง นาน 5 ชั่วโมง รวมขนาดยา 1.8 มิลลิกรัม) [2] colchicine ขนาดสูง (high-dose 1.2 มิลลิกรัม ตามด้วย 0.6 มิลลิกรัมทุก 1 ชั่วโมง นาน 6 ชั่วโมง รวมขนาดยา 4.8 มิลลิกรัม) [3] ยาหลอก (2 แคปซูล ตามด้วย 1 แคปซูลทุก 1 ชั่วโมง นาน 6 ชั่วโมง) พบว่ากลุ่มที่ได้รับ colchicine ทั้งสองขนาดให้ผลการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือร้อยละ 37.8, 32.7 และ 15.5 ในกลุ่มที่ได้ยาขนาดต่ำ ยาขนาดสูง และยาหลอกตามลำดับ ( $p=0.005$  และ  $p=0.034$  ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยาหลอก) รวมถึงมีการใช้ยาแก้ปวดเพิ่มภายใน 24 ชั่วโมงแรกน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้ยาขนาดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ odds ratio (OR) 0.45, 95% CI 0.22 - 0.92 ( $p = 0.027$ ) กลุ่มที่ได้ยาขนาดสูงมี OR 0.53, 95% CI 0.25 - 1.14 แต่ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.103$ ) เมื่อเทียบกับยาหลอก และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ colchicine ขนาดต่ำมีอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ ยาขนาดสูงและยาหลอก (รูปที่ 9)



รูปที่ 9 ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่อาการปวดจากข้ออักเสบเก๊าท์ดีขึ้นหลังจากรับประทาน colchicine 24 ชั่วโมง<sup>(83)</sup>

ตารางที่ 5 ข้อแนะนำในการรักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์ด้วย colchicine และระดับของคำแนะนำของEULAR (ดัดแปลงจาก Zhang และคณะ)<sup>(80)</sup>

| Proposition  | SOR (95% CI)  |       |
|--|---------------|-------|
|  | VAS 100       | A+B%* |
| Oral colchicine and/or NSAID are first line agents for systemic treatment of acute attacks; in the absence of contraindications, an NSAID is a convenient and well accepted option       | 94 (91 to 98) | 100   |
| High doses of colchicine lead to side effects, and low doses (for example, 0.5 mg three times daily) may be sufficient for some patients with acute gout                                 | 83 (74 to 92) | 82    |
| Prophylaxis against acute attacks during the first months of urate lowering therapy can be achieved by colchicine (0.5–1 mg daily) and/or an NSAID (with gastro-protection if indicated) | 90 (86 to 95) | 100   |

\*A+B%: percentage of strongly to fully recommended, based on the EULAR ordinal scale (A=fully recommended, B=strongly recommended, C=moderately recommended, D=weakly recommended, and E=not recommended). CI, confidence interval; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; SOR, strength of recommendation; VAS, visual analogue scale (0–100 mm, 0 = not recommended at all, 100 = fully recommended)

- การรักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์เรื้อรังการป้องกันการเกิดข้ออักเสบเก๊าท์เฉียบพลัน (chronic management and prophylaxis for acute attack)

การศึกษาในปีค.ศ. 1982 โดย Yü และคณะ<sup>(84)</sup> ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 540 รายติดตามการรักษาจนถึง 20 ปี พบว่า colchicine 0.5 - 1 มิลลิกรัม/วัน สามารถป้องกันการเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันได้ถึงร้อยละ 82

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าชนิดสุ่มปลายปิดสองข้างมีตัวควบคุม (prospective, double blind, randomized, placebo controlled trial) ของ Borstad และคณะในปี ค.ศ.2004<sup>(85)</sup> ศึกษาประสิทธิภาพการรักษาของ colchicine คู่กับ allopurinol เทียบกับ placebo คู่กับ allopurinol เพื่อป้องกันการเกิดข้ออักเสบเก๊าท์เฉียบพลันในผู้ป่วย 43 รายติดตามนาน 3 เดือน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รับประทาน colchicine 0.6 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง มีอัตรา การเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันต่ำกว่า (0.52 และ 2.91 ครั้ง p=0.008) รุนแรงน้อยกว่า (pain visual analogue scale (VAS) 3.64 และ 5.08 p = 0.018) และเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันช้าน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.001) และเมื่อตามต่อไป 3 - 6 เดือน พบว่าไม่มีการเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันเลย ในกลุ่มที่ได้ colchicine เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกซึ่งเกิดขึ้น 1.05 ครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.033) และ NNT ที่ป้องกันการเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันได้มากกว่าเท่ากับ 1 ครั้งเท่ากับ 2 คน (95%CI 1 - 6)<sup>(80)</sup>

อีกการศึกษาแบบมีตัวควบคุม (placebo-controlled study) โดย Paulus และคณะเมื่อปี ค.ศ.1974<sup>(86)</sup> ในผู้ป่วย 52 ราย เพื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ probenecid 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้งร่วมกับ colchicine 0.5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เทียบกับการให้ probenecid 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ร่วมกับยาหลอก ติดตามนาน 6 เดือน พบว่าทั้งสองกลุ่มมีระดับกรดยูริกในเลือดลดลง

เหมือนกัน แต่กลุ่มที่ได้รับ colchicine ร่วมด้วยมีอัตราการเกิดข้ออักเสบเฉียบพลันต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.19 และ 0.48 ครั้ง/เดือน  $p < 0.05$ ) และ ES 0.74, 95% CI 0.08 - 1.40<sup>(80)</sup> ดังสรุปผลการศึกษาการใช้ colchicine รักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์ดังตารางที่ 6

ต่อมาในปีค.ศ.2007 The British Society For Rheumatology และ British Health Professionals in Rheumatology ได้ออกแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเก๊าท์ โดยใช้ colchicine ดังตารางที่ 7 ซึ่งมีแนวทางคล้ายกับของ EULAR

ตารางที่ 6 สรุปผลการศึกษาการใช้ colchicine รักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์

| Study                                     | Intervention compared   | Results   | ES (95% CI)                          | NNT (95% CI) |
|---|---|---|--------------------------------------|--------------|
| <b>Acute management</b>                   |   |   |                                      |              |
| Ahern et al. <sup>(81)</sup>              | Colchicine VS placebo in 48 hours                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reduction in pain 64% VS 23% (<math>p &lt; 0.01</math>)</li> <li>Reduction in arthritis 73% VS 36% (<math>p &lt; 0.01</math>)</li> <li><math>\geq 50\%</math> pain relief</li> </ul>   | 0.87 (0.25-1.50)<br>1.21 (0.61-1.92) | 3 (2-11)     |
| Terkeltaub et al. <sup>(83)</sup>         | Colchicine low dose VS high dose VS placebo in 24 hours       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Response 37.8%, 32.7%, 15.5% (<math>p=0.005</math>, <math>p=0.034</math>)</li> <li>Rescue medication OR 0.45 (95% CI 0.22-0.92) (<math>p=0.027</math>) for low dose, OR 0.53 (95% CI 0.25-1.14) (<math>p=0.103</math>)</li> </ul>                        |                                      |              |
| <b>Prophylaxis and chronic management</b> |   |   |                                      |              |
| Yü et al. <sup>(84)</sup>                 | Colchicine in 20 years  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevent acute attack 82%</li> </ul>  |                                      |              |
| Borstad et al. <sup>(85)</sup>            | Colchicine + allopurinol VS placebo + allopurinol in 3 months | <ul style="list-style-type: none"> <li>Acute attack 0.52 VS 2.91 times (<math>p=0.008</math>)</li> <li>Pain VAS 3.64 VS 5.08 cm. (<math>p=0.018</math>)</li> <li>Acute attack at 3-6 months 0 VS 1.05 times (<math>p=0.033</math>)</li> <li>Prevent attack <math>\geq 1</math> times</li> </ul> |                                      | 2 (1-6)      |
| Paulus et al. <sup>(86)</sup>             | Colchicine+ probenecid VS placebo + probenecid in 6 months    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Acute attack 0.19 VS 0.48 times/month (<math>p &lt; 0.05</math>)</li> </ul>  | 0.74 (0.08-1.40)                     |              |

ตารางที่ 7 ข้อเสนอแนะในการรักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์ด้วย colchicine และระดับของคำแนะนำของ The British Society For Rheumatology และ British Health Professionals in Rheumatology (ดัดแปลงจาก Jordan และคณะ)<sup>(87)</sup>

| Recommendation   | Grade of recommendations      |
|--|-------------------------------|
| Evidence for treating with colchicine <ul style="list-style-type: none"> <li>Colchicine is effective at reducing the severity of an acute attack but is slower to work than NSAID.</li> <li>Colchicine should be used in doses of 0.5 mg bid-qid.</li> </ul>   | Grade A<br>Grade C            |
| Toxicity of colchicine <ul style="list-style-type: none"> <li>Colchicine has a high risk of toxicity, in particular diarrhea.</li> <li>Colchicine can be effective in reducing the severity of an acute attack of gout with diminished risk of adverse effects in doses of 0.5 mg bid-qid.</li> <li>More frequent (2 hourly) dosing should be avoided.</li> </ul>  | Grade A<br>Grade B<br>Grade B |
| Patients with gout starting uric acid-lowering treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>Colchicine 0.5 mg bid should be given following initiation of long-term treatment with allopurinol or uricosuric drugs for up to 6 months.</li> <li>In patients who cannot tolerate colchicine an NSAID or Coxib can be substituted provided there are no contraindications, but the duration of NSAID or Coxib cover should be limited to 6 weeks.</li> </ul> | Grade A<br>Grade C            |

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; Coxib, Cyclooxygenase inhibitor  
Grade A, level of evidence Ia and Ib; Grade B, level of evidence IIa and IIb and III; Grade C, level of evidence IV  
Ia=meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs); Ib=at least one RCT; IIa=at least one well-designed controlled study, but without randomization; IIb= at least one well-designed quasi-experimental design; III= at least one non-experimental descriptive study; IV=expert committee reports, opinions and/or experience of respect authorities

### โรคข้ออักเสบจากผลึกแคลเซียม (calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis)

หลักฐานในการรักษาข้ออักเสบจากผลึกแคลเซียมเฉียบพลันด้วย colchicine มีไม่มากนัก จะเป็นการอ้างอิงตามการรักษาข้ออักเสบเก๊าท์เฉียบพลันคือการใช้ colchicine ขนาดต่ำ 0.5 มิลลิกรัม วันละ 3 - 4 ครั้ง อาจจะทำให้หรือไม่ให้ขนาด 1 มิลลิกรัมนำไปก่อนก็ได้<sup>(80)</sup>

สำหรับการป้องกันการเกิดข้ออักเสบนั้น มีการศึกษาเมื่อปี ค.ศ.1986 โดย Alvarellos และคณะ<sup>(88)</sup> ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบจากผลึกแคลเซียม 10 ราย ติดตาม 10 ปีก่อนและหลังให้ colchicine 0.6 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่าเกิดข้ออักเสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือก่อนรับการรักษาผู้ป่วยปวดข้อ 3.2 ครั้ง/คน/ปี หลังได้รับยาผู้ป่วยปวดข้อลดลงเหลือ 1 ครั้ง/คน/ปี ( $p < 0.001$ )

ในปี ค.ศ. 2002 Das และคณะ<sup>(89)</sup> ศึกษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม (knee osteoarthritis) ที่มีการอักเสบเรื้อรังจากผลึกแคลเซียมนาน 2 สัปดาห์ และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย piroxicam 39 ราย ทุกรายได้รับการฉีดสเตียรอยด์ (steroid) เข้าข้อเข่าแล้วแบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับ colchicine ขนาด 0.5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยสามารถใช้ colchicine ได้บ่อยตามความต้องการจนจบการศึกษาที่ 20 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่า colchicine ลด

อาการปวดในเดือนที่ 4 ได้โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยประเมินจาก VAS ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 ได้ร้อยละ 69 (95% CI 45 - 92) เทียบกับยาหลอกที่ร้อยละ 15 (95% CI 0 - 33) ( $p = 0.0007$ ) และมี NNT เท่ากับ 2 (95% CI 1 - 4)<sup>(90)</sup> ดังสรุปผลการศึกษาดูแลการใช้ colchicine รักษาโรคข้ออักเสบจากผลึกแคลเซียมในตารางที่ 8 และล่าสุดในปี ค.ศ.2010 EULAR ได้ประกาศแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบ จากผลึกแคลเซียมโดยใช้ colchicine ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 8 สรุปผลการศึกษาดูแลการใช้ colchicine รักษาโรคข้ออักเสบจากผลึกแคลเซียม

| Study                             | Intervention compared                  | Results   | NNT (95% CI) |
|-----------------------------------|--|---|--------------|
| Alvarellos et al. <sup>(88)</sup> | Before VS after colchicine in 10 years | Acute attack 3.2 VS 1 times/person/year ( $p < 0.001$ )       |              |
| Das et al. <sup>(89)</sup>        | Colchicine VS placebo in 20 weeks      | $\geq 30\%$ reduction in pain VAS 69% VS 15% ( $p = 0.0007$ ) | 2 (1 - 4)    |

ตารางที่ 9 ข้อเสนอแนะในการรักษาโรคข้ออักเสบจากผลึกแคลเซียมด้วย colchicine และระดับของคำแนะนำของ EULAR (ดัดแปลงจาก Zhang และคณะ)<sup>(90)</sup>

| Proposition  | Level of evidence | Strength of recommendation on visual analogue scale (95% CI) |
|--|-------------------|--|
| Both oral NSAID (with gastroprotective treatment if indicated) and low-dose oral colchicine (eg, 0.5 mg up to 3 - 4 times a day with or without an initial dose of 1 mg) are effective systemic treatments for acute CPP crystal arthritis, although their use is often limited by toxicity and comorbidity, especially in the older patient | Ib-IIb            | 79 (66- 91)  |
| Prophylaxis against frequent recurrent acute CPP crystal arthritis can be achieved with low-dose oral colchicines (eg, 0.5 - 1 mg daily) or low-dose oral NSAID (with gastroprotective treatment if indicated)   | IIb-IV            | 81 (70- 92)  |
| For chronic CPP crystal inflammatory arthritis, pharmacological options in order of preference are oral NSAID (plus gastroprotective treatment if indicated) and/or colchicine (0.5 - 1.0 mg daily), low-dose corticosteroid, methotrexate and hydroxychloroquine  | Ib-IV             | 79 (67- 91)  |

CPP, calcium pyrophosphate; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Level of evidence (Grade A, level of evidence Ia and Ib; Grade B, level of evidence IIa and IIb and III; Grade C, level of evidence IV -- Ia=meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs); Ib=at least one RCT; IIa=at least one well-designed controlled study, but without randomization; IIb= at least one well-designed quasi-experimental design; III= at least one non-experimental descriptive study; IV=expert committee reports, opinions and/or experience of respect authorities); Strength of recommendation on visual analogue scale (0-100 mm, 0=not recommended at all, 100=fully recommended).

### Behcet's disease

ปัจจุบันมีหลักฐานจากการศึกษาประสิทธิภาพของ colchicine ในการรักษา Behcet's disease ที่ได้ผลมี 2 ระบบคือ อาการทางข้อ (joint involvement) และอาการทางเยื่อและผิวหนัง (mucocutaneous involvement)

- **อาการทางข้อ (joint involvement)**

อาการทางข้อใน Behcet's disease สามารถใช้ colchicine รักษาได้ดี โดยมี 2 การศึกษาที่เป็นแบบสุ่มมีตัวควบคุม (randomized controlled trial) ได้แก่ การศึกษาของ Aktulga และคณะเมื่อปี ค.ศ.1980<sup>(91)</sup> ศึกษาผู้ป่วย 14 รายที่ใช้ colchicine 1.5 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับยาหลอกติดตามนาน 6 เดือน พบว่าอาการปวดข้อ ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้ colchicine มี NNT เท่ากับ 28 (95% CI - 50.5% - 57.6%) ข้ออักเสบดีขึ้นมี NNT เท่ากับ 5 (95% CI -40.73% - 80.73%) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นเพราะว่าขนาดประชากรในการศึกษาน้อยเกินไป<sup>(92)</sup> ต่อมาในปี ค.ศ.2001 Yurdakul และคณะ<sup>(93)</sup> ศึกษาผู้ป่วย 116 รายที่ใช้ colchicine 1 - 2 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับ ยาหลอก ติดตามนาน 2 ปี พบว่าร้อยละ 91 ของกลุ่มผู้ป่วยหญิงที่ได้รับ colchicine ไม่มีข้ออักเสบเกิดใหม่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 64 ( $p = 0.033$ ) และมี NNT เท่ากับ 4 (95% CI 2.1 - 20.8)<sup>(92)</sup> จำนวนข้ออักเสบเฉื่อยน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ  $0.3 \pm 1.1$  ข้อ (0 - 6 ข้อ) กับ  $2.4 \pm 6.0$  ข้อ (0 - 29 ข้อ) ( $p = 0.014$ ) และร้อยละ 86 ของกลุ่มผู้ป่วยชายที่ได้รับ colchicine ไม่มีข้ออักเสบเกิดใหม่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 56 ( $p = 0.012$ ) และมี NNT เท่ากับ 4 (95% CI 1.9 - 11.8)<sup>(92)</sup> จำนวนข้ออักเสบเฉื่อยน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ  $2.8 \pm 11.0$  ข้อ (0 - 56 ข้อ) กับ  $4.4 \pm 7.9$  ข้อ (0 - 31 ข้อ) ( $p = 0.026$ )

- **อาการทางเยื่อและผิวหนัง (mucocutaneous involvement)**

ตามการศึกษาของ Aktulga และคณะ<sup>(91)</sup> colchicine มีที่ใช้หลักกับ erythema nodosum โดยมี NNT เท่ากับ 14 (95% CI -15.62% - 29.90%)<sup>(92)</sup> และใช้ได้ผลไม่ตึ้นักกับอาการทางเยื่อและผิวหนังอื่นๆ ทั้ง oral ulcers, genital ulcers และ papulopustular lesions ส่วนการศึกษาของ Yurdakul และคณะ<sup>(93)</sup> พบว่า ร้อยละ 79 ของผู้ป่วยหญิงที่ได้รับ colchicine ไม่มี erythema nodosum เกิดใหม่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกร้อยละ 39 ( $p = 0.004$ ) และมีจำนวนแผลเฉื่อยของ erythema nodosum น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ  $1.4 \pm 3.9$  แห่ง (0 - 17 แห่ง) เทียบกับยาหลอก  $6.0 \pm 14.9$  แห่ง (0 - 71 แห่ง) ( $p = 0.002$ ) แต่ colchicine ใช้ไม่ได้ผลกับผู้ป่วยชายเลย เช่นเดียวกับ genital ulcers ที่ใช้ได้ผลดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับผู้หญิงเท่านั้น คือ จำนวนแผลเฉื่อย  $0.1 \pm 0.5$  แผล (0 - 2 แผล) เทียบกับยาหลอก  $2.6 \pm 4.6$  แผล (0 - 16 แผล) ( $p = 0.001$ ) โดยมี NNT เท่ากับ 5 (95% CI -5.7% - 45.95%)<sup>(92)</sup> ส่วน oral ulcers และ papulopustular lesions ไม่ดีขึ้นทั้งในผู้ป่วยหญิงและชาย ดังสรุปผลการศึกษาในตารางที่ 10

เมื่อปี ค.ศ.2008 EULAR ได้ออกคำแนะนำการรักษาผู้ป่วย Behcet's disease ที่มีอาการทางข้อและอาการทางเยื่อและผิวหนังโดยการใช้ colchicine ดังตารางที่ 11



ตารางที่ 10 สรุปผลการศึกษาการใช้ colchicine รักษา Behcet's disease

| Study                           | Intervention compared             | Results   | NNT (95% CI)  |
|---------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| Aktulga et al. <sup>(91)</sup>  | Colchicine VS placebo in 6 months | Improvement in arthralgia<br>Improvement in arthritis<br>Improvement in erythema nodosum  | 28 (-50.5%-57.6%)<br>5 (-40.73-80.73)<br>14 (-15.62%-29.90%)  |
| Yurdakul et al. <sup>(93)</sup> | Colchicine VS placebo in 2 years  | <p><b>Women</b></p> No new arthritis 91% VS 64% (p=0.033*)<br>Arthritis joint count 0.3 ± 1.1 VS 2.4 ± 6.0 (p=0.014*)<br>No new erythema nodosum 79% VS 39% (p=0.004*)<br>Number of erythema nodosum 1.4 ± 3.9 VS 6.0 ± 14.9 (p=0.002*)<br>Number of genital ulcer 0.1 ± 0.5 VS 2.6 ± 4.6 (p = 0.001*)<br>Number of oral ulcers 15.6 ± 12.3 VS 21.3 ± 13.6 (p=0.136)<br>Number of folliculitis 4.1 ± 3.5 VS 5.9 ± 5.2 (p=0.290)<br><p><b>Men</b></p> No new arthritis 86% VS 56% (p=0.012*)<br>Arthritis joint count 2.8 ± 11.0 VS 4.4 ± 7.9 (p = 0.026*)<br>No new erythema nodosum 76% VS 60% (p=0.069)<br>Number of erythema nodosum 0.7 ± 1.5 VS 2.0 ± 6.6 (p=0.203)<br>Number of genital ulcer 2.4 ± 4.3 VS 3.5 ± 7.2 (p=0.994)<br>Number of oral ulcers 25.7 ± 14.0 VS 24.9 ± 19.7 (p=0.492)<br>Number of folliculitis 15.7 ± 8.5 VS 13.1 ± 8.3 (p=0.190) | 4 (2.1-20.8)<br>6 (29.1%-42.3%)<br>5 (-5.7%-45.95%)<br>29 (-3.30%-10.45%)<br>27 (-8.20%-15.87%)<br>4 (1.9-11.8)<br>4 (1.9%-16%) |

\* p&lt;0.05 statistical significant

ตารางที่ 11 ข้อเสนอแนะในการรักษา Behcet's disease ด้วย colchicine และระดับของคำแนะนำของ EULAR (ดัดแปลงจาก Hatemi และคณะ)<sup>(92)</sup>

| Recommendation   | LOE | SOR | Level of agreement (VAS, cm.) |                      |
|--|-----|-----|-------------------------------|----------------------|
|  |     |     | Whole committee               | Experts in the field |
| In most patients with Behcet's disease, arthritis can be managed with colchicine.  | lb  | A   | 9.0 (0.78)                    | 8.89 (0.78)          |
| The decision to treat skin and mucosa involvement will depend on the perceived severity by the doctor and the patient. Mucocutaneous involvement should be treated according to the dominant or codominant lesions present. Colchicine should be preferred when the dominant lesion is erythema nodosum. | lb  | A/C | 9.07 (0.47)                   | 9.11 (0.11)          |

Values are given as mean (SD) where appropriate.

SOR, strength of recommendation; VAS, visual analogue scale

LOE, level of evidence (Grade A, level of evidence Ia and Ib; Grade B, level of evidence IIa and IIb; Grade C, level of evidence III; Grade D, level of evidence IV -- Ia=meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs); Ib=at least one RCT; IIa=at least one well-designed controlled study, but without randomization; IIb= at least one well-designed quasi-experimental design; III= at least one non-experimental descriptive study; IV=expert committee reports, opinions and/or experience of respect authorities)

## Systemic sclerosis

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางการศึกษาที่สนับสนุนการใช้ colchicine ในการรักษาผู้ป่วย systemic sclerosis มีเพียงการศึกษาของ Alargon-Segovia และคณะเมื่อปีค.ศ.1979<sup>(94)</sup> ศึกษาผู้ป่วย 23 ราย ประกอบด้วย progressive systemic sclerosis 15 ราย, CREST syndrome 4 ราย และ localized scleroderma 4 ราย ด้วยการให้ colchicine ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทน

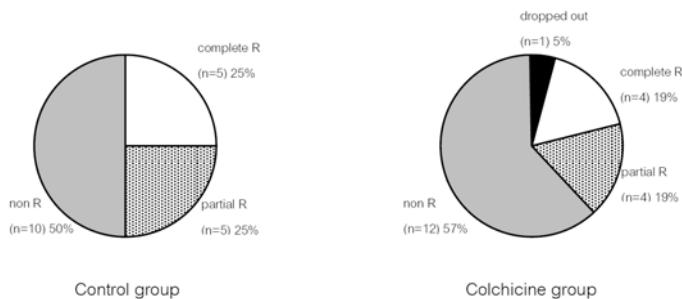
ได้นานเฉลี่ย 39 เดือน (19 - 57 เดือน) พบว่าผู้ป่วย generalized scleroderma 17 ราย และ localized scleroderma 3 ราย มีอาการทางผิวหนังดีขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการของ scleroderma น้อยกว่า 5 ปีและได้รับ colchicine รวมทั้งหมดมากกว่า 1,438 มิลลิกรัม (เฉลี่ย 1.2 มิลลิกรัม/วัน) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่มีคุณภาพต่ำ เนื่องจากเป็นการศึกษาที่ไม่มียาควบคุม (control) หรือยาหลอก (placebo) อีกการศึกษาเป็นเพียงรายงาน (case report) โดย Fuchs และคณะเมื่อปีค.ศ. 1986<sup>(95)</sup> ที่ให้ colchicine 1 มิลลิกรัม/วันนาน 2 เดือน แก่เด็กผู้หญิงคนหนึ่งที่เป็น progressive systemic sclerosis แล้วมี calcinosis ร่วมกับการอักเสบและแผลที่ผิวหนัง พบว่ายาลดการอักเสบเฉพาะตำแหน่งและ ทำให้แผลที่ผิวหนังหายได้ดี

### Dermatomyositis

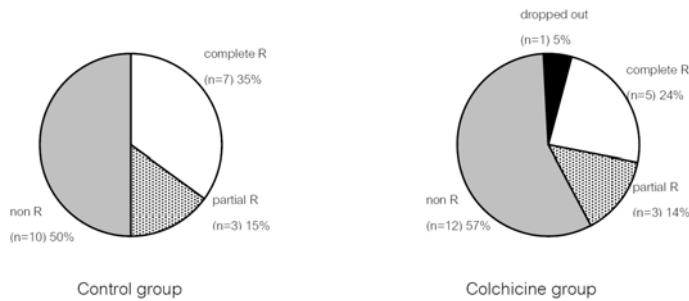
การใช้ colchicine รักษา dermatomyositis นั้น ยังไม่มีหลักฐานทางการศึกษาชัดเจน เช่นเดียวกับ systemic sclerosis มีเพียงรายงาน (case report) ของ Fuchs และคณะ<sup>(95)</sup> ใช้ colchicine 1 มิลลิกรัม/วัน นาน 2 เดือน ในเด็กผู้หญิงคนหนึ่งที่เป็น dermatomyositis ที่มี calcinosis ร่วมกับการอักเสบและแผลที่ผิวหนัง พบว่ายาลดการอักเสบเฉพาะตำแหน่งและทำให้แผลที่ผิวหนังหายได้ดี

### Skin vasculitis

ในอดีตมีเพียงรายงานการรักษาด้วย colchicine 1.2 - 1.8 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยที่มี urticarial vasculitis ซึ่งได้ผลดี<sup>(96, 97)</sup> จนกระทั่งปีค.ศ.1995 Sais และคณะ<sup>(98)</sup> ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มมีตัวควบคุม (randomized controlled trial) ในผู้ป่วย leukocytoclastic vasculitis ที่เกิดจากสาเหตุต่างๆ 41 ราย แบ่งเป็น กลุ่มที่ได้รับประทาน colchicine 0.5 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เทียบกับกลุ่มที่ให้แต่ topical emollients ติดตามนาน 1 ปีแล้วประเมินดูว่าสามารถทำให้อาการทางผิวหนังดีขึ้นหรือไม่ พบว่า colchicine ให้ผลการรักษาที่ดีบางส่วนเท่านั้น ไม่ว่าจะเป็นที่ 1 เดือนดังแสดงในรูปที่ 10 - 11 หรือ 3 เดือน ดังแสดงในรูปที่ 12 - 13

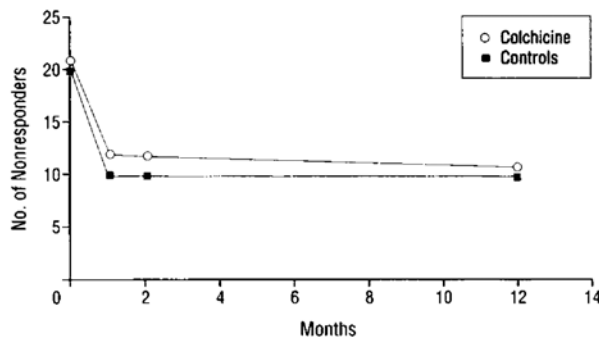


รูปที่ 10 - 11 ผลการรักษาที่ 1 เดือน R = responders (ดัดแปลงจาก Sais และคณะ)<sup>(98)</sup>



รูปที่ 12 - 13 ผลการรักษาที่ 3 เดือน R = responders (ดัดแปลงจาก Sais และคณะ)<sup>(98)</sup>

เมื่อติดตามนาน 1 ปี พบว่าประสิทธิภาพของ colchicine ไม่ได้แตกต่างกับ topical emollients อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 14) แต่เนื่องจากการศึกษาี้ทำในผู้ป่วยที่เป็น leukocytoclastic vasculitis จากหลายสาเหตุและตรวจโดยผู้ทำการศึกษามากคน ทำให้ประเมินถึงการตอบสนองต่อการรักษาด้วย colchicine ได้ไม่ดีนัก



รูปที่ 14 จำนวนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อติดตามไปครบ 1 ปี<sup>(98)</sup>

## ➤ การปรับขนาดยาและผลข้างเคียงของ colchicine

### การปรับขนาด colchicine ในผู้ป่วยสูงอายุ

ในคนปกติอายุน้อยมีระดับยาสูงสุดในพลาสมา ( $C_{max}$ ) 5.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่ 62 นาที หลังรับประทานยา แต่ในคนสูงอายุอยู่ที่ 12 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ที่ 87 นาทีหลังรับประทานยา การขับออกของยา (total body clearance) ลดลงประมาณครึ่งหนึ่ง คือจาก 10.5 ลิตร/ชั่วโมงในคนปกติอายุน้อยเป็น 5.5 ลิตร/ชั่วโมงในคนสูงอายุ และ volume of distribution ลดลงจาก 6.7 ลิตร/กิโลกรัม ในคนปกติอายุน้อยเป็น 6.3 ลิตร/กิโลกรัม ในคนสูงอายุ ทำให้มีการสะสมของยาในร่างกายมากขึ้น ผู้ป่วยสูงอายุจึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะข้างเคียงจากยา สูงมากกว่าคนปกติที่อายุน้อย<sup>(14)</sup> จึงควรลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ของขนาดที่ใช้ในคนปกติสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี<sup>(78)</sup>

### การปรับขนาด colchicine ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

เนื่องจากการกำจัด colchicine ส่วนใหญ่เกิดที่ตับผ่านระบบทางเดินน้ำดี หากผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่อง เช่น ตับแข็ง (cirrhosis) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยาเพิ่มมากขึ้น

จากการศึกษาของ Leighton และคณะ ในปี ค.ศ.1991<sup>(16)</sup> พบว่าเมื่อให้ผู้ป่วยตับแข็งจากการดื่มสุรา (alcoholic cirrhosis) และคนปกติรับประทาน colchicine 0.6 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง พบว่า clearance ของ colchicine อยู่ที่  $4.22 \pm 0.45$  มิลลิลิตร/มิลลิเมตร.กิโลกรัม (ml/mm.kg) ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง เทียบกับคนปกติ  $10.65 \pm 1.82$  มิลลิลิตร/มิลลิเมตร.กิโลกรัม ( $p < 0.01$ ) และมีค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้น คือ  $114.4 \pm 19.7$  นาที ในผู้ป่วยตับแข็งเทียบกับคนปกติ  $57.4 \pm 14.2$  นาที ( $p = 0.054$ ) และค่าคงที่ของยาเพิ่มขึ้นจาก 1.12 นาโนกรัม/มิลลิลิตรในคนปกติเป็น 2.82 นาโนกรัม/มิลลิลิตรในผู้ป่วยตับแข็ง

อีกการศึกษาของ Rudi และคณะ<sup>(99)</sup> ศึกษาในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) หลังรับประทาน colchicine 1 มิลลิกรัมผ่านไป  $2.16 \pm 0.34$  ชั่วโมง พบว่ามีค่าเฉลี่ยความเข้มข้นระดับยาในเลือดสูงสุด  $3.60 \pm 1.04$  นาโนกรัม/ มิลลิลิตร และเมื่อให้ colchicine 1 มิลลิกรัม/วันในผู้ป่วย primary biliary cirrhosis (PBC) ในระยะต่างๆ พบว่ามีความเข้มข้นระดับยาในพลาสมาแตกต่างกัน ตั้งแต่น้อยกว่า 0.15 - 2.0 นาโนกรัม/มิลลิลิตร โดยมีแนวโน้มว่าระดับยาสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น PBC ระยะที่ 3 - 4 มากกว่า ระยะที่ 1 - 2 ดังนั้นผู้ป่วย ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง แต่ไม่รุนแรงควรลดขนาด colchicine ลงครึ่งหนึ่ง และหลีกเลี่ยงการใส่ยาในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องรุนแรง<sup>(19)</sup>

### การปรับขนาด colchicine ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไตมีหน้าที่ในการกำจัด colchicine ประมาณร้อยละ 20 แต่หากผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง ทำให้การกำจัดยาออกจากร่างกายช้ากว่าปกติ จึงต้องมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต (ตารางที่ 12)<sup>(78)</sup>

การทำ dialysis ไม่สามารถกำจัด colchicine ออกจากร่างกายได้ทั้งหมด<sup>(100)</sup> การศึกษาที่ทำการวัดระดับยาใน dialysates และ ultrafiltrates ของผู้ป่วย familial Mediterranean fever (FMF) ที่รับประทาน colchicine และได้รับการทำ dialysis พบว่าประมาณร้อยละ 1 ของยาทั้งหมดในร่างกายถูกกำจัดในขณะที่ทำ dialysis และยิ่งเวลาผ่านไปผู้ป่วยที่ได้รับการทำ dialysis เป็นเวลานานจะมีอัตราการขับยาออกจากร่างกาย ลดลง<sup>(101)</sup>

ตารางที่ 12 การปรับขนาด colchicine ตามการทำงานของไต

| Creatinine clearance (CrCl)                         | ขนาด colchicine ชนิดเม็ดที่รับประทาน |
|---|--------------------------------------|
| มากกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที                           | 0.6 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง          |
| 35 - 49 มิลลิลิตร/นาที                              | 0.6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง          |
| 10 - 34 มิลลิลิตร/นาที                              | 0.6 มิลลิกรัม ทุก 2 - 3 วัน          |
| น้อยกว่า 10 มิลลิลิตร/นาที และผู้ป่วยที่ทำ dialysis | หลีกเลี่ยงการใช้                     |

## Colchicine กับการเจริญพันธุ์ (fertility) และการตั้งครรภ์ (pregnancy)

- ผู้ชาย

การยับยั้ง microtubule polymerization จาก colchicine อาจมีผลต่อการสร้างและการเคลื่อนที่ของตัวอสุจิ (sperm) โดยเฉพาะการใช้ยาในขนาดสูงสามารถยับยั้งการเกิด mitosis ในหลอดทดลองได้ การศึกษาของ Cohen และคณะเมื่อปีค.ศ.1977<sup>(102)</sup> ทำในผู้ป่วย FMF ที่ใช้ colchicine ต่อเนื่องนานตั้งแต่ 1 สัปดาห์ถึง 3 ปี 28 รายเทียบกับกลุ่มควบคุม 10 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้าน mitotic rate, percent tetraploidy และ chromosome breakage rate

ในปีค.ศ.1978 Levy และคณะ<sup>(103)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย FMF 6 รายที่ได้รับ colchicine เป็นเวลานานตั้งแต่ 7 - 31 เดือน พบว่าผู้ป่วยทุกรายมี spermograms, testosterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone และ prolactin อยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์

การศึกษาของ Yü และคณะในปีค.ศ.1982<sup>(84)</sup> ติดตามผู้ป่วยข้ออักเสบเก๊าท์เพศชาย 518 รายที่ได้รับ colchicine 0.5 - 1 มิลลิกรัม/วัน เพื่อป้องกันการเกิดข้ออักเสบเก๊าท์เฉียบพลันนาน 20 ปี พบว่าไม่มีปัญหาเรื่องการเจริญพันธุ์ โดยภรรยาของผู้ป่วยชายเหล่านี้สามารถตั้งครรภ์และให้กำเนิดบุตรที่แข็งแรงได้ตามปกติ

การศึกษาของ Ehrenfeld และคณะในปีค.ศ.1986<sup>(104)</sup> มีผลที่แตกต่างจากการศึกษา ก่อนคือผู้ป่วยชาย FMF 4 ใน 19 รายที่รับประทาน colchicine 0.5 - 2 มิลลิกรัม/วัน นาน 11 ปีเป็นหมันคือ azoospermia 1 ราย และ hamster zona-free ova penetration test ผิดปกติ 3 ราย เช่นเดียวกับการศึกษาของ Ben-Chetrit และคณะ ในปีค.ศ.1993<sup>(105)</sup> ทำการศึกษาในหลอดทดลองถึงผลของ colchicine ต่อการเคลื่อนที่ของตัวอสุจิใน คนปกติ 15 คน พบว่าการเคลื่อนที่ของตัวอสุจิถูกยับยั้งเริ่มที่ 18 ชั่วโมง เมื่อใช้ colchicine 10 และ 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ( $\mu\text{g/ml}$ ) แต่เมื่อใช้ในขนาด 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรพบว่าไม่มีผลต่อการเคลื่อนที่ของตัวอสุจิ ขณะที่ 24 ชั่วโมงพบว่าตัวอสุจียังมีชีวิตอยู่ ดังนั้นความผิดปกติในการเคลื่อนที่ของตัวอสุจิที่เกิดจากยานั้นเป็นผลจากการยับยั้ง microtubule ไม่ได้เกิดจากที่ทำให้ตัวอสุจิตาย

ระดับของ colchicine ที่ใช้ในการรักษาโรคไม่เกิน 3 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งมีขนาดน้อยกว่าขนาดที่ทำให้เกิดการยับยั้งการเคลื่อนที่ของตัวอสุจิมากกว่า 3000 เท่า ดังนั้นการใช้ colchicine ในขนาดปกติไม่น่าส่งผลกระทบต่อการทำงานของตัวอสุจิ แต่อาจมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการเจริญพันธุ์ไม่ใช่สาเหตุจาก colchicine เพียงอย่างเดียว

- ผู้หญิงและการตั้งครรภ์

Colchicine ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม C (category C) ของยาที่ถูกนำมาใช้ในขณะตั้งครรภ์และเป็น antimitotic substance มีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์ต่างๆ รวมถึงรังไข่และตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง<sup>(106)</sup> และยับยั้งการแบ่งตัวของ trophoblasts ของมนุษย์ในหลอดทดลอง<sup>(107)</sup> แต่เนื่องจาก syncytiotrophoblasts มี P-gp นำ colchicine ออกจาก chorionic villi ไปยังเลือดของหญิงตั้งครรภ์จึงป้องกันไม่ให้ยาไปสู่ทารกในครรภ์ได้<sup>(19)</sup>

ในอดีตยังไม่มีการศึกษาถึงผลกระทบต่อการเจริญพันธุ์จาก colchicine ในผู้หญิงโดยตรง ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาหรือรายงานแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วย FMF ซึ่งไม่พบความผิดปกติ ของทารกที่คลอดจากมารดาที่รับประทาน colchicine และสรุปว่าไม่จำเป็นต้องหยุด colchicine ก่อนตั้งครรภ์ แต่หญิงตั้งครรภ์ควรได้รับการเจาะตรวจน้ำคร่ำเพื่อดูความผิดปกติของโครโมโซม<sup>(108-110)</sup>

ต่อมาในปี ค.ศ.1992 Rabinovitch และคณะ<sup>(111)</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยหญิงที่เป็น FMF 116 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย colchicine แล้วมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้น 225 ครั้ง ติดตามนาน 10 ปี โดยที่มีการตั้งครรภ์ 40 ครรภ์ที่ได้รับยาในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ (first trimester) 91 ครรภ์ ได้รับยาจนถึงครบกำหนดคลอด และอีก 94 ครรภ์ไม่ได้รับยา พบว่าไม่มีความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้นกับผู้ป่วยและเด็กที่เกิดจากผู้ป่วยหญิงที่ได้รับยา แต่กลับพบว่ามี การแท้งเอง (spontaneous abortion) ร้อยละ 20.2 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา เทียบกับร้อยละ 12.2 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา ซึ่งอาจเป็นผลจากการกำเริบของ FMF ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา

ปี ค.ศ. 2010 Diav-Citrin และคณะ<sup>(112)</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบแบบไปข้างหน้า (prospective, observational, comparative cohort study) ในการตั้งครรภ์ที่ได้รับ colchicine 238 ครรภ์ (FMF ร้อยละ 87.3 Behcet's disease ร้อยละ 7.5 และโรคอื่นๆ ร้อยละ 5.2) กับการตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับสารที่ทำให้ทารกพิการตั้งแต่ ในครรภ์ (teratogen) 964 ครรภ์ พบว่าอัตราการเกิดความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดรุนแรง (major congenital anomalies) ในกลุ่มที่ได้รับยาเท่ากับร้อยละ 4.5 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาร้อยละ 3.9 ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.648$ ) และไม่พบความผิดปกติทางด้านพันธุกรรม (cytogenetic anomalies) ในกลุ่มที่ได้ยา อายุครรภ์เฉลี่ยขณะคลอดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอยู่ที่ 39 สัปดาห์ (38 - 40 สัปดาห์) ในกลุ่มที่ได้รับยา เทียบกับ 40 สัปดาห์ (38 - 41 สัปดาห์) ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ( $p < 0.001$ ) อัตราการคลอดก่อนกำหนดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอยู่ที่ร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ได้รับยา เทียบกับร้อยละ 5.9 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ( $p < 0.001$ ) ค่าเฉลี่ยน้ำหนักทารกแรกคลอดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 3000 กรัม (2688 - 3300 กรัม) ในกลุ่มที่ได้รับยา เทียบกับ 3300 กรัม (2900 - 3600 กรัม) ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ( $p < 0.001$ ) โดยสรุป colchicine ไม่ได้ทำให้เกิดความผิดปกติตั้งแต่กำเนิด และไม่ก่อให้เกิดความผิดปกติทางด้านพันธุกรรม

### Colchicine กับการให้นมบุตร (breast feeding)

Colchicine ถูกขับออกมาอยู่ในน้ำนมได้ ดังจะเห็นได้จากการศึกษาเมื่อปี ค.ศ.1991 Milunsky และคณะ<sup>(113)</sup> รายงานถึงผู้ป่วยหญิง FMF อายุ 31 ปี 1 รายที่รับประทาน colchicine 0.6 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งเป็นเวลาานาน จากนั้นนำเลือด ปัสสาวะ และน้ำนมมาตรวจในช่วง 16 - 21 วัน หลังคลอด พบว่าในวันที่ 19 และ 21 มีระดับยาในเลือดเท่ากับ 0.7 และ 1.0 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ในช่วงวันที่ 16 - 20 น้ำนม 3 ใน 5 ตัวอย่าง มีระดับยา 1.2 - 2.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ระดับยาในปัสสาวะเท่ากับ 70 - 390 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และเมื่อติดตามไป 6 เดือนยังไม่พบความผิดปกติใดๆ กับทารก

ต่อมาในปี ค.ศ.1995 Guillonau และคณะ<sup>(114)</sup> รายงานถึงผู้ป่วยหญิง FMF อายุ 21 ปี 1 ราย ที่รับประทาน colchicine 1 มิลลิกรัม/วัน ตลอดการตั้งครรภ์ จนกระทั่งคลอดตอนอายุครรภ์ 39 สัปดาห์ ให้กำเนิดทารกเพศหญิงสุขภาพแข็งแรงน้ำหนัก 3300 กรัม และยังคงรับประทานยาต่อเนื่อง พบว่าระดับยาในน้ำนมในวันที่ 5 หลังคลอดในช่วงเวลาที่ 2 และ 4 หลังรับประทานยาเท่ากับ 31 และ 24 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และน้อยกว่า 5 นาโนกรัม/มิลลิลิตรในช่วงเวลาที่ 15 และ 21 ซึ่งไม่ได้ส่งผลกระทบต่อทารก

ในปีค.ศ.1996 Ben-Chetrit และคณะ<sup>(115)</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยหญิงที่เป็น FMF 4 ราย ที่รับประทาน colchicine 1 - 1.5 มิลลิกรัม/วันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 7 ปี ทำการตรวจระดับยาในเลือดและ น้ำนมก่อนและหลังรับประทานยา 1, 3 และ 6 ชั่วโมง พบว่าระดับยาในเลือดสูงสุด 3.6 - 6.46 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และในน้ำนมสูงสุด 1.9 - 8.6 นาโนกรัม/มิลลิลิตรที่เวลา 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา โดยที่ 12 ชั่วโมงหลังรับประทานยาระดับยาตกลงต่ำสุดซึ่งสามารถให้น้ำนมแก่ทารกได้ ระดับยาที่ค่อนข้างแตกต่างกันในแต่ละคนเป็นผลจาก หลายปัจจัย เช่น ส่วนประกอบของสารต่างๆ ในน้ำนมที่ต่างกันในแต่ละบุคคล อาหาร หรือสุขภาพของแม่ แต่เนื่องจากทารกได้น้ำนมของมารดาที่มี colchicine อยู่ในขนาดที่น้อยกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษาโรคถึง 10 เท่า ยาที่อยู่ในน้ำนมจึงไม่มีผลใดๆ กับทารก

### Colchicine กับการเจริญเติบโตของเด็ก

Colchicine เป็น antimitotic substance ที่อาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของเด็ก ซึ่งมีการศึกษา ถึงเรื่องนี้ไม่มากนัก ส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยเด็กที่รับประทาน colchicine เพื่อป้องกันการกำเริบของ FMF

การศึกษาแรกเป็นของ Zemer และคณะทำในปีค.ศ.1991<sup>(116)</sup> ศึกษาผู้ป่วยเด็ก FMF ทั้งชายและหญิงอายุน้อยกว่า 16 ปีจำนวน 350 ราย ที่รับประทาน colchicine 1 - 2 มิลลิกรัม/วัน นาน 6 - 13 ปี พบว่า การเจริญเติบโตและพัฒนาการเป็นปกติ และไม่มีปัญหาด้านการเจริญพันธุ์

ในปีค.ศ.2006 Zung และคณะ<sup>(117)</sup> ได้ทำการศึกษาระยะย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยเด็ก FMF ก่อนถึงวัยเจริญพันธุ์ 30 รายก่อนและหลังได้รับ colchicine พบว่าอัตราการเจริญเติบโตดีขึ้น โดยมีความสูงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก  $-1.00 \pm 1.17$  เซนติเมตรก่อนได้รับยาเป็น  $-0.54 \pm 0.96$  เซนติเมตรหลังได้รับยา ( $p < 0.001$ ) และน้ำหนักเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก  $-0.74 \pm 1.09$  กิโลกรัม ก่อนได้รับยาเป็น  $-0.47 \pm 1.06$  กิโลกรัมหลังได้รับยา ( $p = 0.008$ )

การศึกษาล่าสุดทำในปีค.ศ.2010 โดย Özçakar และคณะ<sup>(118)</sup> ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น FMF 50 รายก่อนและหลังได้รับ colchicine มากกว่า 1 ปี พบว่าความสูงเฉลี่ยเพิ่มขึ้นอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติจาก  $0.19 \pm 1.01$  เซนติเมตรก่อนได้รับยาเป็น  $0.13 \pm 0.99$  เซนติเมตรหลังได้รับยา ( $p = 0.026$ ) ความสูงเฉลี่ยเมื่อปรับตามความสูงของบิดา-มารดา (mean parentally adjusted height) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก  $-0.18 \pm 1.23$  เซนติเมตร ก่อน

ได้รับยาเป็น  $0.13 \pm 1.24$  เซนติเมตรหลังได้รับยา ( $p = 0.027$ ) และ ดัชนีมวลกาย (body mass index : BMI) เพิ่มขึ้นจาก  $-0.61 \pm 1.32$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ก่อนได้รับยาเป็น  $-0.32 \pm 1.33$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> หลังได้รับยา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.18$ )

### ผลข้างเคียงของ colchicine

ผลข้างเคียงของ colchicine เกิดขึ้นได้แม้รับประทานในขนาดเพื่อทำการรักษา ทั้งในผู้ป่วยที่ช้ำยาเพื่อรักษาอาการแบบเฉียบพลันหรือผู้ป่วยที่ช้ำยามานานเพื่อป้องกันการกำเริบของโรค ผลข้างเคียงนี้ทำให้เกิดความผิดปกติได้ในหลายระบบและมีความรุนแรงแตกต่างกันไป รายงานการเสียชีวิตจากการรับประทาน colchicine ขนาดต่ำสุดคือ 6 มิลลิกรัมในผู้ป่วยชายโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) อายุ 39 ปี แต่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็น โรคข้ออักเสบเก๊าท์ แล้วได้รับการรักษาด้วยการให้รับประทาน colchicine 1 มิลลิกรัมทุก 1 ชั่วโมง 6 ครั้ง รวมเป็น 6 มิลลิกรัม พบว่าวันที่ 3 หลังได้รับยาผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ ปวดมวนท้อง ถ่ายอุจจาระเหลว วันที่ 4 เกิดภาวะระบบไหลเวียนเลือดล้มเหลว (shock) มีไข้ ไม่รู้สึกตัว (coma) และเสียชีวิตในวันที่ 5 หลังได้รับยา ทั้งที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาและสารน้ำเข้าหลอดเลือดอย่างเต็มที่ตลอดเวลาที่มีอาการข้างเคียงต่างๆ<sup>(119)</sup> รายงานใหญ่ที่สุดเป็นของ Bismuth และคณะเมื่อปีค.ศ.1977<sup>(120)</sup> รวบรวมผู้ป่วย 84 ราย ที่เกิดพิษจาก colchicine แล้วได้รับการรักษาในโรงพยาบาลช่วงปีค.ศ.1966 - 1976 พบว่ามีผู้เสียชีวิต 11 รายภายใน 72 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยา อีก 73 รายรอดชีวิตซึ่งส่วนใหญ่ได้รับยาในขนาด 0.5 - 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม (mg/kg) ผู้ป่วย 20 รายมีการทำงานของไขกระดูกผิดปกติ (bone marrow aplasia) polyneuropathy ร้อยละ 10 และเส้นขนร่วง (alopecia) ทุกราย

#### • ระบบทางเดินอาหาร

อาการในระบบทางเดินอาหารพบบ่อยในช่วงแรกถึงร้อยละ 10 - 30 ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องอืด ถ่ายอุจจาระเหลว จากการที่ยารบกวนการดูดซึมสารต่างๆ ที่ลำไส้ มีการเพิ่มการขับออกของโซเดียม ( $\text{Na}^+$ ) โพแทสเซียม ( $\text{K}^+$ ) ไขมัน และไนโตรเจน (nitrogen) ลดการดูดซึม d-xylose และ lactose จากที่มีการทำงานของ sucrose, maltase และ lactase ลดลง และการดูดซึมสารต่างๆ กลับมาเป็นปกติเมื่อหยุดรับประทานยา<sup>(121, 122)</sup> ซึ่งในเบื้องต้นจะตรวจไม่พบความผิดปกติในระดับจุลวิภาค (histology)<sup>(122) (121)</sup>

Ahern และคณะ<sup>(81)</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเก๊าท์ที่รับประทาน colchicine แล้วเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนหรือถ่ายอุจจาระเหลว มี relative risk (RR) เท่ากับ 4.20 (95%CI 1.95 - 9.03)<sup>(80)</sup>

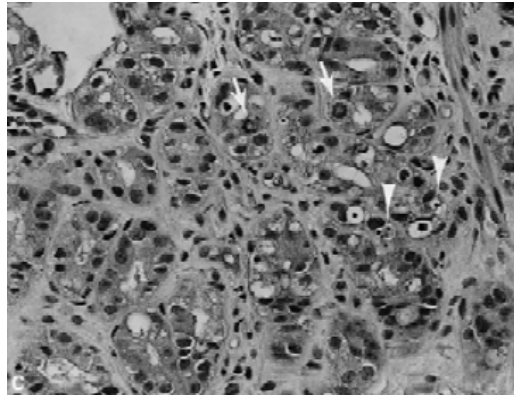
Borstad และคณะ<sup>(85)</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเก๊าท์ที่รับประทาน colchicine เกิดการถ่ายอุจจาระเหลวอย่างเดียวมี RR เท่ากับ 8.38 (95%CI 1.14 - 61.38)<sup>(80)</sup>

Paulus และคณะ<sup>(86)</sup> พบว่าผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเก๊าท์ที่รับประทาน colchicine เกิดอาการข้างเคียงโดยรวมมี RR เท่ากับ 1.69 (95%CI 0.95 - 3.00) อาการข้างเคียงเฉพาะระบบทางเดินอาหารมี RR เท่ากับ 1.69 (95%CI 0.95 - 3.00) ถ่ายอุจจาระเหลวอย่างเดียวมี RR เท่ากับ 1.35 (95%CI 0.60 - 3.04) และอาการคลื่นไส้ อาเจียนมี RR เท่ากับ 1.98 (95%CI 0.85 - 4.60)<sup>(80)</sup>



เมื่อได้รับยาในขนาดสูงขึ้น (มากกว่า 1.8 มิลลิกรัม/วัน) จะพบความผิดปกติในระดับจุลวิภาค คือ เกิดความเสียหายต่อเยื่อบุทางเดินอาหาร (epithelial injury) โดยเฉพาะบริเวณ jejunum ได้แก่ villous สั้นลง crypt ยาวขึ้น และจำนวนการเกิด mitoses/crypt เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้รับประทานยา<sup>(123)</sup> mitoses ที่เกิดขึ้น มีลักษณะเฉพาะแบบ ring formation อยู่ที่ metaphase ดังรูปที่ 15<sup>(124)</sup> เช่นเดียวกับที่เซลล์ตับ (hepatocyte)<sup>(125)</sup> ทั้งยังเกิด epithelial pseudostratification, loss of polarity, apoptosis และย้อมติด Ki67 protein<sup>(124)</sup> ซึ่งเป็นสารที่พบในขณะที่เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ และไม่พบในขณะที่เซลล์อยู่ในระยะพัก อันเป็นการแสดงถึง growth fraction ทำให้ Ki67 กลายเป็น proliferation marker ของเซลล์<sup>(126)</sup> สิ่งต่างๆ เหล่านี้ทำให้สูญเสีย normal mucosal barrier เชื้อโรคที่อยู่ในลำไส้จึงสามารถผ่านเข้าสู่กระแสเลือดนำมาซึ่งการติดเชื้อในร่างกายได้

ความผิดปกติในการทำงานของตับนั้นพบไม่บ่อยนัก อาจเป็นจากตับเองหรือเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น ความดันเลือดตกจากหัวใจล้มเหลวแล้วทำให้ขาดเลือดไปเลี้ยงที่ตับ (ischemic hepatitis) เป็นต้น<sup>(127)</sup>



รูปที่ 15 ตำแหน่งที่มี epithelial pseudostratification ของกระเพาะอาหารส่วน antrum ที่เกิด ring formation in metaphase mitoses (ลูกศร) และ apoptosis (หัวลูกศร)<sup>(124)</sup>

#### • ระบบหัวใจและหลอดเลือด

สาเหตุการเสียชีวิตในช่วงแรกส่วนใหญ่ (24 - 48 ชั่วโมง) เกิดจากการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ (conduction defects) หัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) และความดันต่ำจากหัวใจทำงานล้มเหลว (cardiogenic shock) ซึ่งมีสาเหตุต่างๆ ร่วมกัน เช่น การสูญเสียน้ำและเกลือแร่จากการถ่ายอุจจาระเหลวปริมาณมาก เสียสมดุลของกรด-ด่างในร่างกาย การติดเชื้อในกระแสเลือดจากแบคทีเรียในลำไส้ และผลของ colchicine ที่มีต่อหัวใจโดยตรง ดังจะเห็นได้จากการศึกษาในหนูที่ทำโดย Mery และคณะ<sup>(128)</sup> พบว่ายาทำให้ isotonic และ load dependence relaxation เสียไป ส่งผลให้ sarcoplasmic reticulum ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac myocyte) ทำงานลดลง และยาเร่งให้เกิด isometric relaxation จึงเป็นการลดความไว (sensitivity) ของ calcium myofilament ทั้งหมดนี้รบกวนการทำงานของ cross-ridge kinetics ของหัวใจได้

### • ระบบเลือด

สาเหตุการเสียชีวิตในช่วงท้ายมาจากไขกระดูกทำงานล้มเหลว (bone marrow failure) มักเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาในขนาดสูงมาก ระยะแรกจะพบเม็ดเลือดขาวสูงขึ้นมากกว่าปกติ (leukocytosis) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาตอบสนองต่อความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับระบบต่างๆ (inflammatory response) และมีรูปร่างผิดปกติ (dysplastic white blood cell) จากนั้นปริมาณเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดจะลดลงประมาณวันที่ 4 หลังได้รับยา<sup>(120)</sup> หากตรวจไขกระดูกในช่วงนี้จะพบว่าปริมาณเซลล์ต่างๆ ลดลงมาก (hypocellular marrow) และ megakaryocytes ผิดปกติ กระทั่งประมาณวันที่ 7 หลังได้รับยาพบว่าไขกระดูกเริ่มมีการฟื้นตัวและทำงานได้ตามปกติในเวลาต่อมา ส่วนความผิดปกติด้านระบบการแข็งตัวของเลือด เช่น disseminated intravascular coagulopathy ระดับ fibrinogen ต่ำ และเกร็ดเลือดต่ำนั้น จะกลับมาเป็นปกติได้แต่ช้ากว่าเม็ดเลือดขาว<sup>(120, 129)</sup>

การรับประทาน colchicine ติดต่อกันเป็นเวลานานทำให้การดูดซึมวิตามิน บี 12 (vitamin B12 or cyanocobalamin) ลดลง จากการลดปริมาณ intrinsic factor receptors บนเยื่อบุลำไส้เล็กส่วน ileum โดยไม่มี การเปลี่ยนแปลงทางจุลวิภาคของลำไส้<sup>(122)</sup> ทำให้เกิดเลือดจาง (macrocytic anemia) ซึ่งกลับมาเป็นปกติได้ เมื่อหยุดรับประทานยา<sup>(121, 122)</sup>

### • ระบบประสาท

ปีค.ศ.1986 Riggs และคณะ<sup>(130)</sup> ได้รายงานถึงความผิดปกติในระบบประสาทที่เกิดจาก colchicine เป็นครั้งแรกในผู้หญิงอายุ 43 ปีที่เข้ายาดูติดต่อกันนาน 5 ปี อาการที่พบบ่อย คือ การลดลงของ reflexes อาการอื่นๆ ได้แก่ อัมพาต (ascending paralysis) การเปลี่ยนแปลงของสติสัมปชัญญะ (altered mental status) อาจมีอาการสับสน (confusion) จนถึงไม่รู้สึกรู้ตัว (coma)

จากการศึกษาของ Lo และคณะ<sup>(131)</sup> พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ colchicine แล้วมีอาการอ่อนเพลีย มี neuropathy จากการตรวจ nerve conduction study (NCS) 3 ใน 8 ราย สาเหตุจากการเกิด axonal atrophy and degeneration และ myelin sheath degeneration<sup>(132, 133)</sup> ร่วมกับเซลล์ประสาทถูกทำลาย ทำให้ ดูเหมือนว่า Schwann cell มีการสร้างเร็วกว่าปกติ<sup>(134)</sup> ทำให้ขาดการเชื่อมต่อของ axonal transport และ organelle trafficking ของเซลล์ประสาท<sup>(135)</sup>

Colchicine ยังทำให้เกิด autonomic dysfunction ผ่านทางการกระตุ้น central vasomotor centres ทำให้เส้นเลือดหดตัว (vasoconstriction) เกิดความดันโลหิตสูง (hypertension) จึงควรระวังในการใช้ยากับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรัง (chronic heart failure)<sup>(134)</sup>

### • ระบบกล้ามเนื้อ

รายงานแรกเกิดขึ้นในผู้ป่วยคนเดียวกับที่เกิดความผิดปกติในระบบประสาท<sup>(130)</sup> กระทั่งปี ค.ศ.2004 Wilbur และคณะ<sup>(136)</sup> ทำการสืบค้นฐานข้อมูลพบว่ามีผู้ป่วย 82 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีกล้ามเนื้ออักเสบจาก colchicine (colchicine-induced myotoxicity) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  $58 \pm 16$  ปี ใช้นาน 4 วัน - 11 ปี (เฉลี่ย  $40 \pm 64$  เดือน) และใช้ขนาดยาสะสม (cumulative dose)  $1.4 \pm 0.96$  มิลลิกรัม/วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการ อ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้น (proximal muscle weakness) ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myalgia) จนถึงกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) ร่วมกับตรวจ

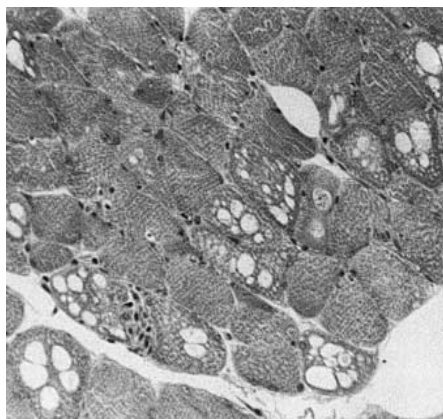
พบการเพิ่มขึ้นของ creatinine kinase (CK), aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) อาการต่างๆ เกิดขึ้นภายในไม่กี่วันถึงไม่กี่สัปดาห์หลังได้รับยาขนาดปกติ แต่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่องหรือโรคเดิมที่เป็นอยู่มีอาการมากขึ้น

ผู้ป่วยบางรายอาจมีแค่ความรู้สึกอ่อนเพลีย (fatigue) เพียงอย่างเดียวทำให้ยากในการวินิจฉัยเหมือนในการศึกษาของ Lo และคณะในปีค.ศ.2010<sup>(131)</sup> พบว่าผู้ป่วย 8 รายเริ่มมีอาการอ่อนเพลีย  $3.1 \pm 2.3$  เดือน (1 - 7 เดือน) หลังจากได้ colchicine นาน  $20.3 \pm 5.5$  เดือน (11 - 28 เดือน) ตรวจคลื่นไฟฟ้าของกล้ามเนื้อ (electromyography : EMG) พบลักษณะที่เข้าได้กับ myopathy ทั้ง 8 ราย ระดับของ CK ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ  $435.9 \pm 206.1$  ยูนิต/ลิตร (U/L) ก่อนหยุดยาเป็น  $102.5 \pm 44.8$  ยูนิต/ลิตรหลังหยุดยาไป 4 สัปดาห์ ( $p = 0.0009$ ) อาการอ่อนเพลียดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ประเมินจาก fatigue severity scale : FSS) คือ  $FSS 5.41 \pm 0.19$  ก่อนหยุดยาเป็น  $2.46 \pm 0.28$  หลังหยุดยา ( $p = 0.0009$ )

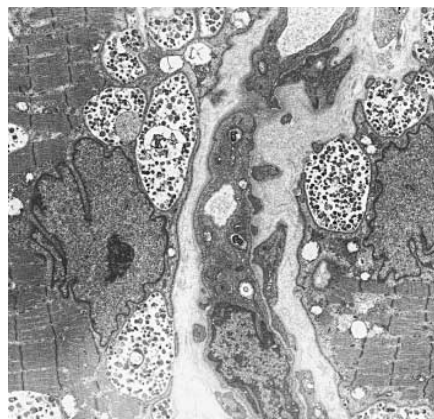
กล้ามเนื้ออ่อนแรงอาจมีอาการเพียงเล็กน้อยหรือรุนแรงมากก็ได้ พบบ่อยที่กล้ามเนื้อส่วนต้น และลำตัว (axial muscle) มีรายงานถึงกล้ามเนื้อส่วนอื่นๆ เช่น กล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการพูด และกลืน (bulbar muscle) กล้ามเนื้อใบหน้า (facial muscle) และกล้ามเนื้อที่ใช้สำหรับหายใจ (respiratory muscle)<sup>(130, 137)</sup>

ระดับของ CK อาจสูงขึ้นโดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติ ดังนั้นการใช้ CK เพื่อตรวจหาภาวะ myopathy เป็นการตรวจที่ไวแต่ไม่เฉพาะเจาะจง<sup>(136)</sup> ส่วนการตรวจคลื่นไฟฟ้าของกล้ามเนื้อพบลักษณะของ myopathy คือ fibrillations, positive sharp waves และ low amplitude distal motor-sensory unit หรือ complex repetitive discharges<sup>(138)</sup>

เมื่อตัดชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา (pathology) พบลักษณะเฉพาะคือ vacuolar myopathy (รูปที่ 16 - 17) ของ type I muscle fibers<sup>(139)</sup> จากที่มีการสะสมของ lysosomes และ autophagic vacuoles จึงขาดการเชื่อมต่อกันของ microtubule-dependent cytoskeletal network โดยไม่พบการตายของกล้ามเนื้อ (muscle necrosis)<sup>(137)</sup>



รูปที่ 16 vacuoles in muscle fibers (paraffin sections)<sup>(139)</sup>



รูปที่ 17 autophagic vacuoles in muscle fibers (electron microscopy)<sup>(139)</sup>

### • ระบบทางเดินหายใจ

การล้มเหลวของระบบทางเดินหายใจเป็นผลมาจากหลายสาเหตุ เช่น การสำลักในขณะที่ผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัว หัวใจล้มเหลว การได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดในปริมาณมาก (massive blood transfusion) กล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจอ่อนแรง หรือเกิดความเสียหายต่อหลอดเลือดที่ปอด และทำให้เกิด acute respiratory distress syndrome (ARDS) ได้<sup>(140)</sup>

นอกจากการเกิดความผิดปกติจากการรับประทาน colchicine แล้ว ยังพบรายงานการสูด colchicine เข้าไป 200 มิลลิกรัมโดยบังเอิญ ทำให้มีอาการของระบบทางเดินอาหารและปอดเมื่อย กล้ามเนื้อ ภายใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับเกลือแร่ผิดปกติและเกร็ดเลือดต่ำ<sup>(141)</sup>

### • ระบบไต

การทำงานของไตบกพร่อง ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจาก colchicine โดยตรงตามการศึกษาของ Rosalki และคณะ<sup>(142)</sup> และ Harris และคณะ<sup>(127)</sup> ที่พบว่าระดับ alkaline phosphatase (ALP) ที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์ ที่ไต (renal cell) ในเลือดสูงขึ้น สาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้การทำงานของไตผิดปกติ เช่น ความดันโลหิตต่ำ การติดเชื้อ ในกระแสเลือด และ myoglobinuria

### • สมดุลกรด-ด่างและเกลือแร่

ความผิดปกติของกรด-ด่างและเกลือแร่ในร่างกาย เช่น เลือดเป็นกรด (acidemia) โซเดียมต่ำ (hyponatremia) โพแทสเซียมต่ำ (hypokalemia) แมกนีเซียมต่ำ (hypomagnesemia) และ แคลเซียมต่ำ (hypocalcemia) เกิดจากการสูญเสียสารน้ำและเกลือแร่ต่างๆ ไปกับอุจจาระร่วมกับการถูกดูดกลับเข้าสู่เซลล์

นอกเหนือจากการสูญเสียไปกับอุจจาระแล้ว สาเหตุของโซเดียมต่ำยังเกิดจาก syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH) ร่วมด้วย<sup>(143)</sup> ส่วนการเกิดแคลเซียมต่ำนั้นเป็นได้จากการได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดในปริมาณมาก (massive blood transfusion) และ จากที่ colchicine ทำหน้าที่คล้ายกับ calcitonin (weak calcitonin-like action) ยับยั้งการสลายแคลเซียมออกจาก กระดูก (bone resorption)<sup>(144, 145)</sup>

### • ผิวหนัง

เส้นขนหลุดร่วงเกิดขึ้นหลังได้รับ colchicine เกินขนาดประมาณ 1 สัปดาห์ อาจเป็นเฉพาะที่เส้นผม หรือเส้นขนทั้งร่างกายก็ได้ เป็นผลจากที่ colchicine ยับยั้งการงอกใหม่ของเส้นขน และทำให้รูปร่างของเส้นขนผิดปกติ คือ มีการฟ่อของ matrix และเส้นขนบางลง (hair shaft) และเมื่อหยุดยาไปเส้นขนจะเริ่มขึ้นใหม่ใช้เวลา 2 - 3 สัปดาห์ถึง 2 - 3 เดือน<sup>(146)</sup>

ภาวะเป็นพิษจาก colchicine ทำให้มีอาการและอาการแสดง 3 ระยะ เกิดในช่วงเวลาเหลื่อมล้ำกัน (ตารางที่ 13) ได้แก่

- ระยะที่ 1 เกิดขึ้นภายใน 2 - 5 ชั่วโมงแรก และอาการเด่นชัดใน 24 ชั่วโมงแรกหลังรับประทานยาเกินขนาด มักมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร อาจมีเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง (leukocytosis) การขาดน้ำ (dehydration)
- ระยะที่ 2 เกิดขึ้น 24 - 72 ชั่วโมงหลังรับประทานยา มักมีอาการหลายระบบ ขนาดยา 0.5 - 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมสามารถกดการทำงานของไซโครดูคเป็นสาเหตุให้เสียชีวิต

ได้ถึงร้อยละ 10 และหากได้รับยา ในขนาดที่มากกว่า 0.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมทำให้เสียชีวิตได้ทุกรายที่ไม่ได้รับการรักษา<sup>(147)</sup> จึงไม่ควรใช้ ยาเกิน 0.015 - 0.030 มิลลิกรัม/กิโลกรัม<sup>(19)</sup>

- ระยะที่ 3 เป็นระยะฟื้นตัว (recovery phase) เริ่มขึ้นภายใน 6 - 8 วัน เม็ดเลือดขาวในเลือดสูงอีกครั้ง จากไขกระดูกเริ่มกลับมาทำงานตามปกติ

ตารางที่ 13 ลักษณะของการเกิดภาวะข้างเคียงที่เป็นพิษจาก colchicine

| ระยะที่ 1 (stage I)   | ระยะที่ 2 <sup>++</sup> (stage II)   | ระยะฟื้นตัว (recovery phase)   |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burning sensation at oropharynx (ร้อยละ 3)</li> <li>• Abdominal pain (มากกว่าร้อยละ 10)</li> <li>• Nausea (ร้อยละ 10 - 26)</li> <li>• Vomiting (ร้อยละ 10 - 26)</li> <li>• Diarrhea (ร้อยละ 10 - 23)</li> <li>• Dehydration</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiac system : conduction defects, congestive heart failure, cardiogenic shock</li> <li>• Respiratory system : acute respiratory distress (ARDS), respiratory neuromuscular fatigue</li> <li>• Renal system : pre-renal/renal failure, hematuria</li> <li>• Metabolic disturbances : acidemia, hyponatremia, hypokalemia, hypocalcemia, hypomagnesemia</li> <li>• Neuromuscular system : muscle weakness, rhabdomyolysis, hyporeflexia, convulsion, coma</li> <li>• Hematologic system : initial leukocytosis, disseminated intravascular coagulopathy, bone marrow suppression</li> <li>• Infection</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukocytosis</li> <li>• Alopecia</li> </ul> |

++ พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1

### การรักษาผลข้างเคียงจาก colchicine

Colchicine สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อ จึงไม่สามารถประเมินภาวะเป็นพิษจากระดับยาในเลือดได้ อีกทั้งยังไม่มีข้อกำหนดว่าขนาดของยาที่ทำให้เกิดพิษอยู่ที่เท่าไร ดังนั้นจึงควรให้การดูแลรักษาเมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

- การได้รับ colchicine ปริมาณมากกว่าจะมีหรือไม่มีอาการ

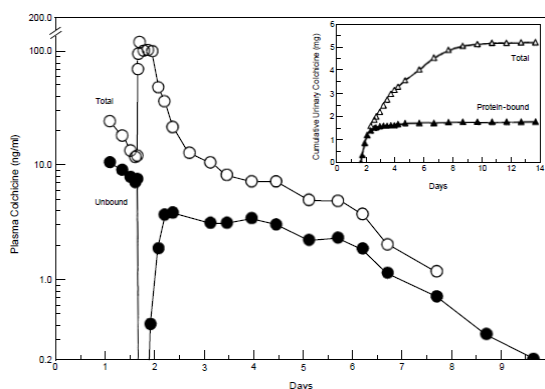
หากสงสัยว่าผู้ป่วยได้รับ colchicine เกินขนาด ควรรับไว้ในโรงพยาบาลทุกรายและให้การรักษาย่างเต็มที่ทันที<sup>(129, 148)</sup> โดยเฉพาะการให้สารน้ำให้เพียงพอเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะขาดน้ำจนความดันตก (hypovolaemic shock) อาจมีความจำเป็นต้องประเมินปริมาณสารน้ำในร่างกายอย่างใกล้ชิดด้วย invasive monitoring และเพื่อใช้ในการให้สารน้ำ เลือด และส่วนประกอบของเลือดปริมาณมาก<sup>(149)</sup>

ในกรณีที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ภายใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ควรทำการล้างท้อง (gastric lavage) และให้รับประทานผงถ่าน (activated charcoal) 1 กรัม/กิโลกรัมทุกรายโดยไม่คำนึงถึงระยะเวลาหลังรับประทานยา<sup>(150)</sup> เพื่อลดการดูดซึมและช่วยกำจัดยาออกจากร่างกาย และหากไม่มีท้องอืด (ileus) ควรให้ผงถ่านทุก 4 ชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมงเพื่อลดการดูดซึมจาก enterohepatic circulation<sup>(151)</sup>

การรักษาความผิดปกติต่อระบบเลือดแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ

1. ความผิดปกติด้านการแข็งตัวของเลือดและเกร็ดเลือดต่ำ (consumptive coagulopathy) ให้การรักษาด้วยส่วนประกอบของเลือด การให้ desmopressin (DDAVP) เพื่อกระตุ้นให้มีการปล่อยเกร็ดเลือดออกมา และการให้ aminocaproic acid ซึ่งออกฤทธิ์เป็น antifibrinolytic<sup>(127)</sup>
2. Colchicine กัดการทำงานของไขกระดูก สามารถให้การรักษาด้วย granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ซึ่งได้ผลดีทั้งการให้เพียงครั้งเดียว<sup>(152, 153)</sup> และการให้หลายครั้ง<sup>(150, 154)</sup> เป็นการลดระยะเวลาการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia)
3. ภาวะภูมิคุ้มกันต่ำทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อ จึงควรให้ผู้ป่วยอยู่ห้องแยก และให้ G-CSF ร่วมกับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีไข้ในขณะที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) และการทำงานของร่างกายผิดปกติหลายระบบ<sup>(155)</sup>

การใช้ colchicine-specific antibodies เพื่อรักษาภาวะเป็นพิษจาก colchicine ในสัตว์ทดลอง ให้ผลดี จากการที่ antibody จับกับ colchicine ได้ดีในเลือดและช่วยดึงยาที่สะสมอยู่ ออกจากเนื้อเยื่อต่างๆ แล้วถูกขับออกทางไต<sup>(156-162)</sup> ลดอาการต่างๆ ที่เกิดจากยาเกินขนาดได้ ส่วน การนำมาใช้ในคนนั้นมีเพียง 1 รายเท่านั้น<sup>(163)</sup> คือ ผู้ป่วยหญิงอายุ 25 ปีมีอาการปวดเมื่อยตาม ร่างกายและอาการในระบบทางเดินอาหาร ภายใน 24 ชั่วโมง ร่วมกับอาการรุนแรงของระบบอื่นๆ หลังรับประทาน colchicine 60 มิลลิกรัม เพื่อฆ่าตัวตาย นอกเหนือจากการรักษาโดยทั่วไปอย่าง เต็มที่แล้ว ผู้ป่วยยังได้รับ 7.5% colchicine-specific Fab fragments (480 มิลลิกรัม) ฉีดเข้าทาง หลอดเลือดดำใหญ่ผ่านสาย Swan-Ganz catheter พบว่าระดับยาในเลือดสูงขึ้น ในช่วงแรกแล้ว ลดลงเรื่อยๆ บ่งบอกถึงยาที่สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อถูกดึงออกมาอยู่ในกระแสเลือด แล้วถูกขับออกไป กับปัสสาวะ (รูปที่ 18)



รูปที่ 18 ระดับ colchicine ในพลาสมา (กรอบใหญ่) และในปัสสาวะ (กรอบเล็กด้านขวามือ) หลังการให้ colchicine-specific Fab fragments ในวันที่ 1.66 หลังรับประทาน<sup>(163)</sup>

- การได้รับ colchicine ปริมาณน้อย ร่วมกับมีหรือไม่มีอาการ

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับไว้ในโรงพยาบาลอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เพื่อสังเกตอาการและให้การรักษเบื้องต้นด้วยการล้างท้องและให้ผงถ่าน ร่วมกับการให้สารน้ำทางหลอดเลือดอย่างเพียงพอ และทำการตรวจ ทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การทำงานของระบบเลือด (complete blood count) ค่าการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) เกลือแร่ (electrolyte) การทำงานของไต (renal function) และการทำงานของตับ (liver function) หากผู้ป่วยเริ่มมีอาการผิดปกติใดๆ ควรให้การรักษาย่างเต็มที่ทันที แต่หากอยู่สังเกตอาการครบ 8 ชั่วโมงแล้ว ยังไม่มีอาการผิดปกติร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการซ้ำที่ 6 ชั่วโมงเป็นปกติ สามารถให้กลับบ้านได้ โดยผู้ป่วยต้องได้รับคำแนะนำในการสังเกตอาการ และได้รับนัดตรวจติดตามอาการ<sup>(127)</sup>

### Colchicine ในอนาคต

ปัจจุบันได้มีการศึกษาเพื่อพัฒนา colchicine ให้มีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบดีขึ้น ในขณะที่มีผลข้างเคียงลดลง เช่น จากการศึกษาของ Ahmed และคณะ ในปีค.ศ.2006<sup>(164)</sup> ที่ทำให้เกิด colchicine glycorandomization ได้อนุพันธ์ใหม่ของยาแล้วพบว่าทำให้เกิด tubulin polymerization คงที่ซึ่งอาจทำให้ cytotoxicity ลดลง ในปีค.ศ.2007 Lee และคณะ<sup>(165)</sup> ได้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองถึง CT20126 ซึ่งเป็น อนุพันธ์ของ colchicine พบว่า CT20126 สามารถลดการหลั่ง inflammatory mediators ต่างๆ ได้แก่ nitric oxide, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และ interleukin-2 ที่หลั่งจากลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และมาโครฟาจ รวมถึงยับยั้งการสร้าง inflammatory cytokines ที่สร้างจาก Th1 แต่ส่งผลน้อยมากต่อ Th2 นำไปสู่ข้อสันนิษฐานว่าอาจนำ CT20126 มาใช้รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และป้องกันการเกิด transplant graft rejection ในอนาคตต่อไป

### สรุป

Colchicine เป็นยาที่มีประวัติการใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบเก๊าท์มานานกว่า 2000 ปี และยังคงนำมาใช้รักษาอาการของโรคข้อและรูมาติสซั่มได้อีกหลายโรค รวมถึงโรคในระบบอื่นๆ ผ่านการยับยั้งกระบวนการเกิดการอักเสบจากหลายกลไก ยานี้เป็นยาที่ปลอดภัยเมื่อรับประทานในขนาดที่เหมาะสมและบริหารยาด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะในการใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ที่อาจเกิดปฏิกิริยากับ colchicine ได้ นอกจากนี้หญิงตั้งครรภ์และ ให้นมบุตรสามารถรับประทานยานี้ได้ โดยไม่เกิดผลข้างเคียง อย่างไรก็ตามแพทย์ยังคงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในแง่ประสิทธิภาพของยาในโรคต่างๆ เพื่อนำไปสู่การพัฒนามาตรฐานการรักษาเพื่อให้เกิดการใช้ colchicine เกิดประโยชน์สูงสุด และเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด

### เอกสารอ้างอิง

1. Bhat A, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Colchicine Revisited. Ann NY Acad Sci. 2009;1173(1):766-73.
2. Available from: [www.potomacillysociety.org/lilies](http://www.potomacillysociety.org/lilies).
3. Cocco G, Chu DCC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. Eur J Intern Med. 2010;21(6):503-8.

4. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4(3):252-6.
5. Nuki G. Colchicine: Its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(3):218-27.
6. Hartung EF. History of the use of colchicum and related medicaments in gout. *Ann Rheum Dis.* 1954 December 22, 1953;13:190-200.
7. Sagorin C, Ertel NH, Wallace SL. Photoisomerization of colchicine. Loss of significant antimetabolic activity in human lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 1972;15(2):213-7.
8. Malawista SE, Chang Y-H, Wilson L. Lumicolchicine: Lack of antiinflammatory effect. *Arthritis Rheum.* 1972;15(6):641-3.
9. Ghosh S. JS. Colchicine - an Overview for Plant Biotechnologists. *Bioactive Molecules and Medicinal Plants* 2008. p. 215-32.
10. Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol.* 1996;36(10):874-83.
11. Vallner JJ. Binding of drugs by albumin and plasma protein. *J Pharm Sci.* 1977;66(4):447-65.
12. Sabouraud A CO, Dupin T, Scherrmann JM. Binding of colchicine and thiocolchicoside to human serum proteins and blood cells. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1994 August 1994;32(8):429-32.
13. Chappey ON, Niel E, Wautier J-L, Hung PP, Dervichian M, Cattani D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin Pharm Ther.* 1993;54(4):360-7.
14. Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, Venet R, Scherrmann JM. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;46(4):351-4.
15. Ertel NH WS. Measurement of colchicines in urine and peripheral leukocytes. *Clin Res.* 1971;19:348.
16. Leighton JA, Bay MK, Maldonado AL, Schenker S, Speeg KV. Colchicine clearance is impaired in alcoholic cirrhosis. *Hepatology.* 1991;14(6):1013-5.
17. Takaharu Mizutani MM, Emi Nakai, Kenji Furumiya, Hiroshi Togawa, Yutaka Nakamura, Yuko Kawai, Keiko Nakahira, Shigeo Shinkai, Kazuhiko Takahashi Genuine Functions of P-Glycoprotein (ABCB1) *Curr Drug Metab.* 2008;9:167-74.
18. Tateishi T, Soucek P, Caraco Y, Guengerich FP, Wood AJJ. Colchicine biotransformation by human liver microsomes : Identification of cyp3a4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. *Biochem Pharmacol.* 1997;53(1):111-6.
19. Niel E, Scherrmann J-M. Colchicine today. *Joint Bone Spine.* 2006;73(6):672-8.
20. Borron SW, Scherrmann J, Baud FJ. Markedly altered colchicine kinetics in a fatal intoxication: Examination of contributing factors. *Hum Exp Toxicol.* 1996 November 1, 1996;15(11):885-90.
21. Wallace SL, Omokoku B, Ertel NH. Colchicine plasma levels. Implications as to pharmacology and mechanism of action. *Am J Med.* 1970;48(4):443-8.
22. Dhananjay P. AM. MDR- and CYP3A4-Mediated Drug-Drug Interactions. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006;1:323-39.
23. Florence Rollet OP, Laurence Chauvelot-Moachon, Eve M Nazal, Charikleia Kélaïdi. Acute Colchicine Intoxication During Clarithromycin Administration. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2074-7.
24. Hung AKLW, V. C. C. Cheng, B. S. F. Tang, K. W. To, C. K. Yeung, P. C. Y. Woo, S. K. P. Lau,, B. M. Y. Cheung aKYY. Fatal Interaction between Clarithromycin and Colchicine in Patients with Renal Insufficiency:A Retrospective Study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:291-300.
25. Yuan H, Li X, Wu J, Li J, Qu X, Xu W, et al. Strategies to overcome or circumvent P-Glycoprotein mediated multidrug resistance. *Curr Med Chem.* 2008;15(5):470-6.
26. Shukla S, Wu C-P, Ambudkar SV. Development of inhibitors of ATP-binding cassette drug transporters – present status and challenges. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(2):205-23.
27. Callaghan R, Crowley E, Potter S, Kerr ID. P-glycoprotein: So Many Ways to Turn It On. *J Clin Pharmacol.* 2008 March 1, 2008;48(3):365-78.
28. Speeg KV MA, Liaci J, et al. Effect of cyclosporine on colchicine secretion by the kidney multidrug transporter studied in-vivo. *J Pharmacol Exp Med* 1992;261:50-5.
29. Chen Y-J, Huang S-M, Liu C-Y, Yeh P-H, Tsai T-H. Hepatobiliary excretion and enterohepatic circulation of colchicine in rats. *Int J Pharm.* 2008;350(1-2):230-9.
30. Tufan A, Babaoglu MO, Akdogan A, Yasar U, Calguneri M, Kalyoncu U, et al. Association of drug transporter gene ABCB1 (MDR1) 3435C to T polymorphism with colchicine response in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 2007 July 1, 2007;34(7):1540-4.
31. Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med Res Rev.* 2008;28(1):155-83.
32. Caviston JP, Holzbaur ELF. Microtubule motors at the intersection of trafficking and transport. *Trends Cell Biol.* 2006;16(10):530-7.
33. Ravelli RBG, Gigant B, Curmi PA, Jourdain I, Lachkar S, Sobel A, et al. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain. *Nature.* 2004;428(6979):198-202.
34. Ben-Chetrit E, Bergmann S, Sood R. Mechanism of the anti-inflammatory effect of colchicine in rheumatic diseases: A possible new outlook through microarray analysis. *Rheumatology.* 2006;45(3):274-82.

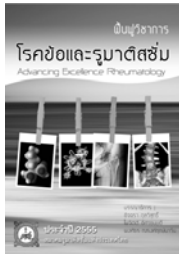


35. Malawista SE, Bensch KG. Human Polymorphonuclear Leukocytes: Demonstration of Microtubules and Effect of Colchicine. *Science*. 1967 April 28, 1967;156(3774):521-2.
36. Zurier RB, Hoffstein S, Weissmann G. Mechanisms of lysosomal enzyme release from human leukocytes. *J Cell Biol*. 1973 July 1, 1973;58(1):27-41.
37. Wright DG, Malawista SE. Mobilization and extracellular release of granular enzymes from human leukocytes during phagocytosis: inhibition by colchicine and cortisol but not by salicylate. *Arthritis Rheum*. 1973;16(6):749-58.
38. Reibman J, Haines K, Rich A, Cristello P, Giedd K, Weissmann G. Colchicine inhibits ionophore-induced formation of leukotriene B4 by human neutrophils: the role of microtubules. *J Immunol*. 1986 February 1, 1986;136(3):1027-32.
39. McCarty DJ. Urate crystals, inflammation, and colchicine. *Arthritis Rheum*. 2008;58(S2):S20-4.
40. Roberge C, Gaudry M, Gilbert C, Malawista S, de Medicis R, Lussier A, et al. Paradoxical effects of colchicine on the activation of human neutrophils by chemotactic factors and inflammatory microcrystal. *J Leukoc Biol*. 1996 June 1, 1996;59(6):864-71.
41. Roberge CJ, Gaudry M, de Médicis R, Lussier A, Poubelle PE, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation. IV. Specific inhibition of tyrosine phosphorylation by colchicine. *J Clin Invest*. 1993;92(4):1722-9.
42. Li Z DG, Mohr C, Nain M, Gemsa D. Inhibition of LPS-induced tumor necrosis factor-alpha production by colchicine and other microtubule disrupting drugs. *Immunobiology*. 1996;195:624-39.
43. Ding AH, Porteu F, Sanchez E, Nathan CF. Downregulation of tumor necrosis factor receptors on macrophages and endothelial cells by microtubule depolymerizing agents. *J Exp Med*. 1990 March 1, 1990;171(3):715-27.
44. Landis R, Haskard D. Pathogenesis of crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2001;3(1):36-41.
45. Pouliot M, James MJ, McColl SR, Naccache PH, Cleland LG. Monosodium Urate Microcrystals Induce Cyclooxygenase-2 in Human Monocytes. *Blood*. 1998 March 1, 1998;91(5):1769-76.
46. Ben-Chetrit E, Fischel R, Hinz B, Levy M. The effects of colchicine and hydroxychloroquine on the cyclooxygenases COX-1 and COX-2. *Rheumatol Int*. 2005;25(5):332-5.
47. Gemsa D, Kramer W, Brenner M, Till G, Resch K. Induction of prostaglandin E release from macrophages by colchicine. *J Immunol*. 1980 January 1, 1980;124(1):376-80.
48. Gilbert C, Poubelle PE, Borgeat P, Pouliot M, Naccache PH. Crystal-induced neutrophil activation: VIII. Immediate production of prostaglandin E2 mediated by constitutive cyclooxygenase 2 in human neutrophils stimulated by urate crystals. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):1137-48.
49. Payá M. TM, Ferrándiz ML, Alcaraz MJ. Involvement of secretory phospholipase A2 activity in the zymosan rat air pouch model of inflammation. *Br J Pharmacol*. 1996;117(8):1773-9.
50. Bomalaski J, Baker D, Brophy L, Clark M. Monosodium urate crystals stimulate phospholipase A2 enzyme activities and the synthesis of a phospholipase A2-activating protein. *J Immunol*. 1990 November 15, 1990;145(10):3391-7.
51. Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low-dose colchicine. *Br J Pharmacol*. 2008;153(6):1288-95.
52. Cronstein BN, Molad Y, Reibman J, Balakhane E, Levin RI, Weissmann G. Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*. 1995;96(2):994-1002.
53. Ehrenfeld M. LM, Bar Eli M., et al. Effect of colchicine on polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1980;10:297-300.
54. Hambleton P, Miller P. Pharmacological investigation of acute cellular accumulation in immunological air pouch inflammation. *Inflam Res*. 1989;28(1):73-7.
55. Asahina A, Tada Y, Nakamura K, Tamaki K. Colchicine and griseofulvin inhibit VCAM-1 expression on human vascular endothelial cells – evidence for the association of VCAM-1 expression with microtubules. *J Dermatol Sci*. 2001;25(1):1-9.
56. Fordham JN, Kirwan J, Cason J, Currey HL. Prolonged reduction in polymorphonuclear adhesion following oral colchicine. *Ann Rheum Dis*. 1981 December 1, 1981;40(6):605-8.
57. Burns K, Martinon F, Tschopp J. New insights into the mechanism of IL-1[beta] maturation. *Curr Opin Immunol*. 2003;15(1):26-30.
58. Mariathasan S, Newton K, Monack DM, Vucic D, French DM, Lee WP, et al. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature*. 2004;430(6996):213-8.
59. Martinon F, Pettrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41.
60. Cronstein B, Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(Suppl 1):S3.
61. Pope RM, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: Implications for therapy. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3183-8.
62. Tramontini N, Huber C, Liu-Bryan R, Terkeltaub RA, Kilgore KS. Central role of complement membrane attack complex in monosodium urate crystal-induced neutrophilic rabbit knee synovitis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(8):2633-9.
63. Scott P, Ma H, Viriyakosol S, Terkeltaub R, Liu-Bryan R. Engagement of CD14 Mediates the Inflammatory Potential of Monosodium Urate Crystals. *J Immunol*. 2006 November 1;177(9):6370-8.
64. Pettrilli V, Papin S, Dostert C, Mayor A, Martinon F, Tschopp J. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell Death Differ*. 2007;14(9):1583-9.
65. Harris ED, Krane SM. Effects of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 1971;14(6):669-84.
66. Bauer EA, Valle K-J. Colchicine-Induced Modulation of Collagenase in Human Skin Fibroblast Cultures. I. Stimulation of Enzyme Synthesis in Normal Cells. *J Invest Dermatol*. 1982;79(6):398-402.

67. Trnavská Z, Mikulíková D, Trnavský K. The effects of colchicine and its derivatives on the collagen biosynthesis in vitro. *Inflam Res.* 1977;7(5):563-7.
68. Mekori YA, Baram D, Goldberg A, Klajman A. Inhibition of delayed hypersensitivity reactions in mice by colchicine : I. Mechanism of inhibition of contact sensitivity in vivo. *Cell Immunol.* 1989;120(2):330-40.
69. Gillespie E, Lichtenstein LM. Histamine release from human leukocytes: studies with deuterium oxide, colchicine, and cytochalasin B. *J Clin Invest.* 1972;51(11):2941-7.
70. Giugliano D, Cerciello T, Passariello N, Torella R, Saccà L, Sgambato S, et al. Colchicine and insulin secretion in man. *Diabetes.* 1981 December 1, 1981;30(12):1008-12.
71. Reaven EP, Reaven GM. A quantitative ultrastructural study of microtubule content and secretory granule accumulation in parathyroid glands of phosphate- and colchicine-treated rats. *J Clin Invest.* 1975;56(1):49-55.
72. Peachman KK, Rao M, Palmer DR, Zidanic M, Sun W, Alving CR, et al. Functional microtubules are required for antigen processing by macrophages and dendritic cells. *Immunol Lett.* 2004;95(1):13-24.
73. Mizumoto N, Gao J, Matsushima H, Ogawa Y, Tanaka H, Takashima A. Discovery of novel immunostimulants by dendritic-cell-based functional screening. *Blood.* 2005 November 1, 2005;106(9):3082-9.
74. Mizumoto N, Tanaka H, Matsushima H, Vishwanath M, Takashima A. Colchicine Promotes Antigen Cross-Presentation by Murine Dendritic Cells. *J Invest Dermatol.* 2007;127(6):1543-6.
75. Emmerson BT. The Management of Gout. *N England J Med.* 1996;334(7):445-51.
76. FDA. Colchicine, Injectable (including drugs containing colchicine). 2006. p. 1.
77. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. *J Emerg Med.* 2002;22(4):385-7.
78. Terkeltaub RA. Gout. *N England J Med.* 2003;349(17):1647-55.
79. Colchicine. 2011; Available from: <http://www.rxlist.com/colchicine-drug.htm>.
80. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006 October 1, 2006;65(10):1312-24.
81. Ahern MJ. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust NZ Med.* 1987;17:301-4.
82. Cohen. In: Hillsdale NLEA, editor. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd edition 1988.
83. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1060-8.
84. Yü Ta-f. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout--A reappraisal after 20 years. *Semin Arthritis Rheum.* 1982;12(2):256-64.
85. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004 December 1, 2004;31(12):2429-32.
86. Paulus HE SL, Godfrey RG, Klinenberg JR, Bluestone R. . Prophylactic colchicine therapy of intercritical gout. A placebo-controlled study of probenecid-treated patients. . *Arthritis Rheum.* 1974;17:609-14.
87. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology.* 2007 August 1, 2007;46(8):1372-4.
88. Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol.* 1986;13(4):804-5.
89. Das SK, Mishra K, Ramakrishnan S, Srivastava R, Agarwal GG, Singh R, et al. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(4):247-52.
90. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne P-A, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: Management. *Ann Rheum Dis.* 2011 April 1, 2011;70(4):571-5.
91. Aktulga E AM, Muftuoglu A, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica.* 1980:399-402.
92. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2009 October 1, 2009;68(10):1528-34.
93. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal Ö, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2686-92.
94. Alarcon-Segovia D R-NF, Ibanez de Kasep G, Alcocer J, Tamayo RP. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol.* 1979 November 1979;6(6):705-12.
95. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *Clin rheumatol.* 1986;5(4):527-30.
96. Wiles JC, Hansen RC, Lynch PJ. Urticarial Vasculitis Treated With Colchicine. *Arch Dermatol.* 1985 June 1, 1985;121(6):802-5.
97. Werni R, Schwarz T, Gschnait F. Colchicine Treatment of Urticarial Vasculitis. *Dermatologica.* 1986;172(1):36-40.
98. Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Gallardo F, Peyri J. Colchicine in the Treatment of Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis: Results of a Prospective, Randomized Controlled Trial. *Arch Dermatol.* 1995 December 1, 1995;131 (12):1399-402.

99. Rudi J, Raedsch R, Gerteis C, Schlenker T, Plachky J, Walter-Sack I, et al. Plasma Kinetics and Biliary Excretion of Colchicine in Patients with Chronic Liver Disease after Oral Administration of a Single Dose and after Long-Term Treatment. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(4):346-51.
100. Laurence L. Brunton LSG, Donald Blumenthal. Section IV Autacoids: Drug Therapy of Inflammation: Colchicine. *Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics* 2007. p. 455-8.
101. Ben-Chetrit E, Backenroth R, Levy M. Colchicine clearance by high-flux polysulfone dialyzers. *Arthritis Rheum.* 1998;41(4):749-50.
102. Cohen MM LM, Eliakim M. A cytogenic evaluation of long-term colchicine therapy in the treatment of Familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Sci.* 1977;274(2):147-52.
103. Levy M YC. Testicular function in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine treatment. *Fertil Steril.* 1978;29(6):667-8.
104. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The Effects of Long-term Colchicine Therapy on Male Fertility in Patients with Familial Mediterranean Fever. *Andrologia.* 1986;18(4):420-6.
105. Ben-Chetrit A, Ben-Chetrit E, Nitzan R, Ron M. Colchicine inhibits spermatozoal motility in vitro. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1993;38(5):301-4.
106. Lange U, Schumann C, Schmidt KL. Current aspects of colchicine therapy - Classical indications and new therapeutic uses. *Eur J Med Res. [Review].* 2001 Apr;6(4):150-60.
107. Douglas GC, King BF. Colchicine inhibits human trophoblast differentiation in vitro. *Placenta.* 1993;14(2):187-201.
108. Ehrenfeld M, Levy M, Eliakim M, Brzezinski A. Fertility and obstetric history in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94(12):1186-91.
109. Ong Michael RDG, Gideon Koren, and Motherisk Team. Safety of colchicine therapy during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2003;49:967-9.
110. Berkenstadt M, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1513-6.
111. Rabinovitch O ZD, Kukia E, Sohar E, Mashiah S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28(3-4):245-6.
112. Diav-Citrin O, Shechtman S, Schwartz V, Avgil-Tsadok M, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to colchicine. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):144.e1-e6.
113. Milunsky JM, Milunsky A. Breast-feeding during colchicine therapy for familial Mediterranean fever. *J Pediatr.* 1991;119(1, Part 1):164-.
114. Guillonneau M, Aigrain EJ, Galliot M, Binet M-H, Darbois Y. Colchicine is excreted at high concentrations in human breast milk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;61(2):177-8.
115. Ben-Chetrit E, Scherrmann J-M, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7):1213-7.
116. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):973-7.
117. Zung A BG, Zadik Z, Barash J. Familial Mediterranean fever and growth: effect of disease severity and colchicine treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(2):155-60.
118. Özçakar Z, Kadioğlu G, Şıklar Z, Kavaz A, Nur Aksanal F, Berberoğlu M, et al. The effect of colchicine on physical growth in children with familial mediterranean fever. *Eur J Pediatr.* 2010;169(7):825-8.
119. Macleod J.G. PL. Hypersensitivity to Colchicine. *Ann Rheum Dis.* 1947;6:224-9.
120. Bismuth C, Gaultier M, Conso F. Marrow aplasia due to acute colchicine poisoning. 20 Cases. *Nouv Presse Med.* 1977;6(19):1625-9.
121. Race TFP, I. C.; Faloon, W. W. Intestinal Malabsorption Induced by Oral Colchicine. Comparison with Neomycin and Cathartic Agents. *Am J Med Sci.* 1970;259(1):32-41.
122. Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ, Faloon WW. Mechanism of Vitamin B12 Malabsorption in Patients Receiving Colchicine. *N England J Med.* 1968;279(16):845-50.
123. Hart J, Lewin KJ, Peters RS, Schwabe AD. Effect of long-term colchicine therapy on jejunal mucosa. *Dig Dis Sci.* 1993;38(11):2017-21.
124. Iacobuzio-Donahue CA. Colchicine Toxicity: Distinct Morphologic Findings in Gastrointestinal Biopsies. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(8):1067-73.
125. Kamath A. Colchicine-associated Ring Mitosis in Liver Biopsy and Their Clinical Implications. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(9):1060-2.
126. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311-22.
127. Harris RD, Gillett MJ. Colchicine poisoning—overview and new directions. *Emerg Med.* 1998;10(2):161-7.
128. Mery P, Riou B, Chemia D, Lecarpentier Y. Cardiotoxicity of colchicine in the rat. *Intensive Care Med.* 1994;20(2):119-23.
129. Putterman C, Ben-Chetrit E, Caraco Y, Levy M. Colchicine intoxication: Clinical pharmacology, risk factors, features, and management. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(3):143-55.
130. Riggs JE, Schochet SS, Jr, Gutmann L, Crosby TW, DiBartolomeo AG. Chronic Human Colchicine Neuropathy and Myopathy. *Arch Neurol.* 1986 May 1, 1986;43(5):521-3.
131. Lo YC LK, Lin CY, Kao CD, Chen JT, Lai KL, Lin YY, Lee YC, Liao KK. Fatigue as the only clinical manifestation of colchicine induced myopathy. *Acta Neurol Taiwan.* 2010;19(3):184-8.

132. Carr AA, Bethesda. Colchicine Toxicity. *Arch Intern Med.* 1965 January 1, 1965;115(1):29-33.
133. Younger DS MS, Weimer LH, Alderson LM, Sepowitz AH, Lovelace RE. Colchicine-induced myopathy and neuropathy. *Neurology.* 1991;41(6):943.
134. Naidus Richard M. RR, Harold Mielke. Colchicine Toxicity. A Multisystem Disease. *Arch Intern Med.* 1977;137:394-6.
135. Altman A, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Colchicine-induced rhabdomyolysis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2197-9.
136. Wilbur K, Makowsky M. Colchicine Myotoxicity: Case Reports and Literature Review. *Pharmacotherapy.* 2004 2004/12/01;24(12):1784-92.
137. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine Myopathy and Neuropathy. *N England J Med.* 1987;316(25):1562-8.
138. Kuncel RW, Comblath DR, Avila O, Duncan G. Electrodiagnosis of human colchicine myoneuropathy. *Muscle Nerve.* 1989;12(5):360-4.
139. Fernandez, Figarella B, Alla, Harlé, Pellissier. Colchicine myopathy: a vacuolar myopathy with selective type I muscle fiber involvement. *Acta Neuropathol.* 2002;103(2):100-6.
140. Hill RN, Spragg RG, Wedel MK, Moser KM. Adult Respiratory Distress Syndrome Associated with Colchicine Intoxication. *Ann Intern Med.* 1975 October 1, 1975;83(4):523-4.
141. Baldwin LR TR, Samples R. Accidental overdose of insufflated colchicine. *Drug Saf.* 1990;5(4):305-12.
142. Rosalki Sidney B. YF. Alkaline Phosphatase of Possible Renal Origin identified in Plasma after Colchicine Overdose. *Clin Chem.* 1989;35(4):702-3.
143. Gaultier M BC, Autret A, Pillon M. Inappropriate antidiuresis after acute colchicine poisoning. 2 cases. *Nouv Presse Med.* 1975;20(4):3132-4.
144. Frayha RA, Tabbara Z, Berbir N. Acute colchicine poisoning presenting as symptomatic hypocalcemia. *Br J Rheumatol.* 1984 November 1, 1984;23(4):292-5.
145. Heath DA, Palmer JS, Aurbach GD. The Hypocalcemic Action of Colchicine. *Endocrinology.* 1972 June 1, 1972;90(6):1589-93.
146. Malkinson FD, Lynfield YL. Colchicine Alopecia. *J Invest Dermatol.* 1959;33(6):371-84.
147. Ben-Chetrit E SJ, Zylber-Katz E, Levy M. Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment. *J Rheumatol.* 1994;21(4):710-3.
148. Hood RL. Colchicine poisoning. *J Emerg Med.* 1994;12(2):171-7.
149. Sauder P, Kopferschmitt J, Jaeger A, Mantz JM. Haemodynamic Studies in Eight Cases of Acute Colchicine Poisoning. *Hum Toxicol.* 1983 April 1, 1983;2(2):169-73.
150. Harris R, Marx G, Gillett M, Kark A, Arunanth S. Colchicine-induced bone marrow suppression: treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Emerg Med.* 2000;18(4):435-40.
151. Pond SM L-DD, Williams GM, Green AC, Stevenson NW. Gastric emptying in acute overdose: a prospective randomised controlled trial. *Med J Aust.* 1995;163(7):345-9.
152. Katz R, Chuang L, Sutton J. Use of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of pancytopenia secondary to colchicine overdose. *Ann Pharmacother.* 1992 September 1, 1992;26(9):1087-8.
153. Critchley JA, Critchley LA, Yeung EA, Young RP, Young RJ, Chan TY, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of colchicine poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 1997 April 1, 1997;16(4):229-32.
154. Folpini A FP. Colchicine toxicity--clinical features and treatment. Massive overdose case report. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33(1):71-7.
155. The American Society of Clinical Oncology. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 1996 November 1, 1994;14:1957-60.
156. Scherrmann JM, Urtizberea M, Pierson P, Terrien N. The effect of colchicine-specific active immunization of colchicine toxicity and disposition in the rabbit. *Toxicology.* 1989;56(2):213-22.
157. Rouan S. K. OIG, Cunningham A. C., Holden H. E., and Rhodes C. T. . Reversal of colchicine-induced mitotic arrest in Chinese hamster cells with a colchicine-specific monoclonal antibody. *Am J Pathol.* 1990;137(4):779-87.
158. Terrien N, Urtizberea M, Scherrmann JM. Reversal of advanced colchicine toxicity in mice with goat colchicine-specific antibodies. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990;104(3):504-10.
159. Sabouraud A, Urtizberea M, Grandgeorge M, Gattell P, Makula ME, Scherrmann JM. Dose-dependent reversal of acute murine colchicine poisoning by goat colchicine-specific Fab fragments. *Toxicology.* 1991;68(2):121-32.
160. Urtizberea M, Sabouraud A, Cano N, Grandgeorge M, Rouzioux JM, Scherrmann JM. Reversal of murine colchicine toxicity by colchicine-specific Fab fragments. *Toxicol Lett.* 1991;58(2):193-8.
161. Sabouraud AE, Urtizberea M, Cano NJ, Grandgeorge M, Rouzioux JM, Scherrmann JM. Colchicine-specific Fab fragments alter colchicine disposition in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992 March 1, 1992;260(3):1214-9.
162. Sabouraud AE, Urtizberea M, Benmoussa K, Cano NJ, Scherrmann J-MG. Fab-bound Colchicine Appears to Adopt Fab Fragment Disposition in Rats. *J Pharm Pharmacol.* 1992;44(12):1015-9.
163. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, et al. Treatment of Severe Colchicine Overdose with Colchicine-Specific Fab Fragments. *N England J Med.* 1995;332(10):642-5.
164. Ahmed A, Peters NR, Fitzgerald MK, Watson JA, Hoffmann FM, Thorson JS. Colchicine Glycorandomization Influences Cytotoxicity and Mechanism of Action. *J Am Chem Soc.* 2006;128(44):14224-5.
165. Lee SJ NS, Ha KS, Nam WD, Kwon YG, Lee H, et al. Colchicine-derived compound CT20126 promotes skin allograft survival by regulating the balance of Th1 and Th2 cytokine production. *Exp Mol Med.* 2007;39(2):230-8.



**ฟื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม**

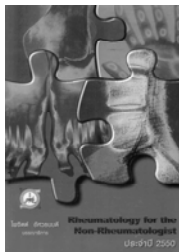
ประจำปี 2555

ราคา 250.00 บาท

**Rheumatology for the Non-Rheumatologist**

ประจำปี 2554

ราคา 350.00 บาท



**Rheumatology for the Non-Rheumatologist**

ประจำปี 2550 - 2552

ราคาเล่มละ 300.00 บาท

**ฟื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม**

ประจำปี 2552, 2554

ราคาเล่มละ 150.00 บาท



**ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2**

:: หน้า 1,438

:: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ

:: ปกแข็ง เย็บกี่

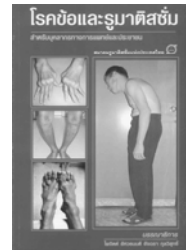
1 ชุด มี 2 เล่ม (เล่ม 1 และ 2) ราคาชุดละ 900.00 บาท

---

## โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน

พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

**เล่ม 1** เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริกสูง โรคลูบัส โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



**เล่ม 2** เกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยในระบบข้อและกล้ามเนื้อ โรคข้ออักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย โรคข้ออักเสบสะเกตเงิน โรคไรเตอร์และโรคข้ออักเสบรีแอคทีฟ กลุ่มโรคข้อและกระดูกสันหลังอักเสบและโรคกระดูกสันหลังอักเสบตืด โรคผิวหนังแข็ง โรคกระดูกพรุน การตรวจวินิจฉัย การดูแล และการส่งต่อผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดหลัง โรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ กลุ่มโรคกล้ามเนื้ออักเสบ การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

---

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย **คณาจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม**

สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

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

## กิจกรรมที่ผ่านมา

**Rheumatology Weekend ครั้งที่ 6 "ระดมความคิด พิชิตปัญหา พัฒนาสมาคม"**  
วันที่ 5 - 7 พฤษภาคม 2555 ณ ฟุราม่า เอ็กซ์คลูซีฟ รีสอร์ท แอนด์ สปา อัยยะปุระ  
เกาะช้าง จังหวัดตราด



**คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรามาติสซั่มแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557**

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ    | นายกสมาคมฯ                                  |
| แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์    | นายกรับเลือก                                |
| แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์      | อุปนายกบริหาร                               |
| แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี        | อุปนายกวิชาการ                              |
| นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน    | ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายแพทย์              |
| นายแพทย์โชคชัย กิตติญาณปัญญา     | ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายประชาชนและสารสนเทศ |
| แพทย์หญิงปิรดา เชี่ยวชาญวิศวกิจ  | เลขาธิการ                                   |
| แพทย์หญิงศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล     | ผู้ช่วยเลขาธิการ                            |
| นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีวเฉลิมวงศ์  | เหรียญกษาปณ์                                |
| แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ          | กรรมการกลาง                                 |
| นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์       | กรรมการกลาง                                 |
| นายแพทย์สูงชัย อังธรรารักษ์      | กรรมการกลาง                                 |
| แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล | กรรมการกลาง                                 |
| แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์        | กรรมการกลาง                                 |

**ที่ปรึกษา วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557**

- รองศาสตราจารย์นายแพทย์มงคล วัฒนสุข
- ศาสตราจารย์กิตติคุณนายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค
- รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์
- นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์
- นายแพทย์อุดม วิศิษฎ์สุนทร
- พลโทรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์รัฐเทพย์ ตุมราควิน
- ศาสตราจารย์คลินิกนายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์
- ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ
- รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์สมชาย เอ้อร์ตนาวงศ์
- ศาสตราจารย์นายแพทย์วรัววิทย์ เล่าห์เรณู
- ศาสตราจารย์แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร

**คณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม**

|                                  |                        |                            |           |
|----------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------|
| นายแพทย์วรัววิทย์ เล่าห์เรณู     | ประธานคณะอนุกรรมการ    | นายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค     | ที่ปรึกษา |
| แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ       | อนุกรรมการ             | แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์  | ที่ปรึกษา |
| นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์     | อนุกรรมการ             | นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์  | ที่ปรึกษา |
| นายแพทย์สมชาย เอ้อร์ตนาวงศ์      | อนุกรรมการ             | แพทย์หญิงพรชิตา ชัยอำนาย   | ที่ปรึกษา |
| แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี        | อนุกรรมการ             | นายแพทย์รัฐเทพย์ ตุมราควิน | ที่ปรึกษา |
| แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร           | อนุกรรมการ             | นายแพทย์เอนก ไสวเสวี       | ที่ปรึกษา |
| นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ    | อนุกรรมการ             |                            |           |
| แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์    | อนุกรรมการ             |                            |           |
| แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์      | อนุกรรมการ             |                            |           |
| แพทย์หญิงมนาริปี โอศิริ          | อนุกรรมการ             |                            |           |
| นายแพทย์สูงชัย อังธรรารักษ์      | อนุกรรมการ             |                            |           |
| นายแพทย์สิทธิ์ชัย อุกฤษฏชน       | อนุกรรมการ             |                            |           |
| แพทย์หญิงพันธุ์จิ่ง หาญวิวัฒนกุล | อนุกรรมการ             |                            |           |
| แพทย์หญิงนันทนา กสิตานนท์        | อนุกรรมการ             |                            |           |
| แพทย์หญิงบุญจิ่ง ศิริไพฑูริย์    | อนุกรรมการ             |                            |           |
| นายแพทย์พรชัย เตชานูวงศ์         | อนุกรรมการ             |                            |           |
| นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน    | อนุกรรมการ             |                            |           |
| นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์       | อนุกรรมการและเลขานุการ |                            |           |