

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	xx
โรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน (Gonococcal arthritis)	169
Vaccination in systemic lupus erythematosus	183
Interhospital conference :	
• A young female with abnormal movement	207
• Rituximab improves neuropathy in refractory essential cryoglobulinemic vasculitis	212
IgG4-related disease	217

| บรรณาธิการแถลง |

วารสารโรคข้อและรูมาติสซั่มฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจ คือ โรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน โดยนายแพทย์ณัฐวุฒิ เองจ๊ะจรัส Vaccination in systemic lupus erythematosus โดยนายแพทย์ปฐพงศ์ โตวิวัฒน์ และ IgG4-related disease โดยนายแพทย์ประพันธ์ บูรณบุรีเดช

วารสารฉบับนี้มี case ที่นำเสนอในการประชุม Interhospital Rheumatology Conference จากแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ได้แก่ A young female with abnormal movement โดยนายแพทย์ปรีดา โรจนสถานติกุล จากศิริราช และ Rituximab improves neuropathy in refractory essential cryoglobulinemic vasculitis โดยนายแพทย์ประพันธ์ บูรณบุรีเดช จากรามารบิตี ที่ได้ review อย่างละเอียด

สำหรับวารสารฉบับถัดไป เช่นเคยทางคณะบรรณาธิการจะพยายามคัดสรรให้มีเนื้อหาบทความที่น่าสนใจ ทันสมัย และมีประโยชน์กับการประกอบวิชาชีพแพทย์มานำเสนอให้แก่สมาชิกและแพทย์ที่สนใจต่อไป

สุดท้ายนี้ทางคณะบรรณาธิการขอกราบอาราธนาสิ่งศักดิ์สิทธิ์ในสากลโลก จงดลบันดาลให้ประชาชนชาวไทยมีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง อยู่เย็นเป็นสุขตลอดไปด้วยเทอญ

แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบดี

โรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน (Gonococcal arthritis)

ณัฐวุฒิ เสงวีระจรัส *

วรวิทย์ เล่าห์เรณู **

บทนำ

เชื้อ *Neisseria gonorrhoea* หรือเชื้อหนองใน พบได้ร้อยละ 1.5 ของโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ การติดเชื้อ *N. gonorrhoea* เกิดขึ้นในเยื่อเมือก (mucosal surface) อาทิ ท่อปัสสาวะ, ช่องคลอด, ปากมดลูก, คอหอย หรือทวารหนักก่อน จากนั้นจึงเข้าสู่กระแสเลือดทำให้เกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน (gonococcal arthritis) ซึ่งมักพบร่วมกับเอ็นอักเสบ (tenosynovitis) ผิวหนังอักเสบ หรือท่อรังไข่อักเสบได้⁽¹⁾ แต่จากการเพาะเชื้อจากตัวอย่างต่างๆ โดยเฉพาะน้ำไขข้อและกระแสเลือดกลับไม่พบเชื้อในผู้ป่วยหลายราย นอกจากนี้ยังตรวจพบว่า *N. gonorrhoea* antigen สามารถชักนำให้เกิดข้ออักเสบในสัตว์ทดลองได้⁽²⁾ จึงเชื่อกันว่ากลไกการเกิดโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน ไม่น่าเป็นจากตัวเชื้อโดยลำพัง น่าจะมีปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันร่วมด้วย แต่อย่างไรก็ตามโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองในกลับตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะเป็นอย่างดี

ระบาดวิทยา

Septic arthritis คือ โรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อ ซึ่งเกิดได้ทั้งจากเชื้อแกรมบวก (gram positive organism) และ เชื้อแกรมลบ (gram negative organisms) เป็นโรคข้ออักเสบที่เกิดจากเชื้อหนองในพบร้อยละ 50 - 60 ของโรคข้ออักเสบจากการติดเชื้อ ส่วนโรคข้ออักเสบที่ไม่ได้เกิดจากเชื้อหนองใน (non-gonococcal arthritis) ที่พบร้อยละ 40 - 50 นั้น เป็นเชื้อแกรมบวก ร้อยละ 80 ได้แก่ *Staphylococcus aureus* ร้อยละ 60, *Non-group A Streptococcus* spp. ร้อยละ 15, *Streptococcus pneumoniae* ร้อยละ 3 และ ที่เหลือเป็นเชื้อแกรมลบ⁽³⁾ ในประเทศไทยแพทย์หญิงพรทิศา ชัยอำนวนย และคณะ เคยรายงานไว้ในปี พ.ศ.2525 พบว่าเกิดจากเชื้อ *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. และ *N. gonorrhoea* ในอัตราส่วนพอๆ กัน คืออย่างละประมาณร้อยละ 25 ส่วนเชื้อ Gram-negative bacilli พบประมาณร้อยละ 20⁽⁴⁾ ในปี พ.ศ.2546 ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ แพทย์หญิงหฤทัย ไกรวิพันธุ์ และคณะ ได้รายงานลักษณะข้ออักเสบติดเชื้อโดยแยกออกตามกลุ่มความเสี่ยง พบเป็นเชื้อ

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

** พ.บ. ศาสตราจารย์ หน่วยวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

แกรมบวก ร้อยละ 47.7 เชื้อแกรมลบ ร้อยละ 52.3 สำหรับเชื้อแกรมบวกพบ *Staphylococcus aureus* ร้อยละ 25 และ *Streptococcus spp.* ร้อยละ 18.9 ส่วนเชื้อแกรมลบพบ *Salmonella spp.* ร้อยละ 29 และพบ *N. gonorrhoea* เพียงร้อยละ 2.4⁽⁵⁾ ความแตกต่างในอุบัติการณ์นี้เป็นจากกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษต่างกันและช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษต่างกัน โดยอุบัติการณ์ที่ลดลงส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจากการสาธารณสุขที่ดีขึ้น ทำให้ผู้ป่วยรู้จักการป้องกัน และรับการรักษาตั้งแต่ระยะแรกก่อนเกิดการติดเชื้อแพร่กระจาย

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *N. gonorrhoea* จากการติดเชื้อบริเวณเยื่อบุปฐมภูมิจากการมีเพศสัมพันธ์ (primary sexually acquired mucosal infection) มักพบในวัยเจริญพันธุ์ คือ ช่วงอายุ 15 - 29 ปี พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเป็น 1 ต่อ 3 ถึง 4 เพศหญิงส่วนใหญ่ไม่มีอาการของการติดเชื้อที่เยื่อ จึงทำให้ไม่ได้รับการรักษาจนเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด เกิดเป็นการติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจาย (disseminated gonococcal infection, DGI) จึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้พบได้มากในเพศหญิง

ในช่วงปี พ.ศ.2518 โรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองในเป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อในข้อ พบถึงสองในสามของการติดเชื้อในข้อและเอ็นอักเสบในทวีปอเมริกาเหนือ⁽⁶⁾ แต่ตลอดสองทศวรรษที่ผ่านมาจำนวนการติดเชื้อนี้ลงถึงร้อยละ 70 เนื่องจากโครงการควบคุมโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ในสหรัฐอเมริกาความชุกการติดเชื้อหนองในลดลงจาก 468 รายต่อประชากรหนึ่งแสนราย ในปี พ.ศ. 2518 เหลือ 100 รายต่อประชากรหนึ่งแสนรายในปี พ.ศ.2538⁽⁶⁾ และในปี พ.ศ.2548 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเป็น 339,593 ราย หรือ 115 รายต่อประชากรหนึ่งแสนราย⁽⁷⁾ โดยพบอุบัติการณ์สูงขึ้นในบริเวณชนบทและกลุ่มผู้มีเศรษฐกิจฐานะทางสังคมต่ำ^(8,9) พบว่าเชื้อชาติอเมริกันผิวดำ (African American) มีอุบัติการณ์สูงกว่าชนอเมริกันผิวขาว (native American), Hispanic และเอเชีย (Asian)⁽⁷⁾ อุบัติการณ์ในทวีปยุโรปพบได้น้อยกว่าในทวีปอเมริกาเหนือ เช่น อุบัติการณ์ในประเทศสวีเดนมีเพียง 5 รายต่อประชากรหนึ่งแสนราย⁽¹⁰⁻¹²⁾ แต่อุบัติการณ์ยังคงสูงในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาที่มีสุขสาธารณสุขไม่ดีและไม่เพียงพอ⁽¹³⁾ โดยล่าสุดองค์การอนามัยโลก แจ้งว่ามีผู้ป่วยใหม่ 340 ล้านคนต่อปี⁽¹⁴⁾

พยาธิสรีรวิทยา

N. gonorrhoea เป็นเชื้อที่สามารถติดต่อกันได้ง่าย โดยเชื้อจะเจริญเติบโตบนผิวเยื่อ อัตรการติดเชื้อภายหลังสัมผัสผู้ติดเชื้อเพียงครั้งเดียว คือในเพศหญิงร้อยละ 60 - 90 และในเพศชายร้อยละ 20 - 50⁽⁶⁾ โดยบริเวณที่พบการติดเชื้อได้บ่อย ได้แก่ ท่อปัสสาวะ ปากมดลูก ช่องคลอด คอหอย และทวารหนัก ซึ่งผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการ จากบริเวณดังกล่าวเชื้อสามารถแพร่เข้าสู่กระแสโลหิตได้ร้อยละ 0.5 - 3 เกิดเป็นโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจาย ซึ่งจะก่อให้เกิดอาการโรคข้ออักเสบในภายหลัง⁽¹⁵⁾ ระยะเวลาการติดเชื้อเริ่มแรกจนเกิดโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายเกิดขึ้นตั้งแต่ 1 วันถึง 3 เดือน⁽⁶⁾ โดยปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายแบ่งออกเป็น ปัจจัยทางชีวภาพจากเชื้อ ปัจจัยของผู้ป่วยเอง และปัจจัยทางภูมิคุ้มกันวิทยา ดังนี้

1. ปัจจัยทางชีวภาพของเชื้อ

เชื้อ *N. gonorrhoea* เป็น fastidious aerobic organism ที่ไม่สามารถสร้างสารอาหารเองได้ (auxotroph) จึงต้องอาศัยในสภาวะแวดล้อมที่มีสารอาหารที่เชื้อต้องการ ลักษณะเชื้อเป็นเชื้อแกรมลบ

รูปทรงกลมคู่ (gram negative diplococci) ที่อยู่ในเซลล์และนอกเซลล์ ผนังส่วนนอกของเชื้อประกอบไปด้วยผนังบางๆ 3 ชั้น ส่วนของผนังส่วนนี้จะประกอบไปด้วย protein I, II และ III และส่วนของ lipopolysaccharides (LPS) ที่ผนังด้านนอกของตัวเชื้อจะมีวิหะเป็นรูปร่างเรียกว่า pili ยื่นออกมาทำหน้าที่ยึดเกาะเซลล์ของตัวเชื้อกับผิวเยื่อของร่างกายมนุษย์ การติดเชื้อ *N. gonorrhoea* จะกระตุ้นการทำงานของ complement ทาง classical pathway เชื้อที่ไวต่อการถูกทำลายโดยซีรัม (serum-sensitive strain) จะถูกทำลายก่อนโดย complement จับกับตัวเชื้อแล้วกระตุ้นระบบ complement ก่อให้เกิดการทำลายเชื้อได้

ลักษณะทางชีวภาพของเชื้อ *N. gonorrhoea* ส่งผลต่อความรุนแรง การดื้อยา และการติดต่อการถูกทำลายโดย complement (complement-mediated bactericidal activity) ในร่างกาย จึงทำให้เกิดโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายได้^(1,9,10,16,17) ลักษณะเชื้อที่แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคทำให้เกิดความชุกในแต่ละที่ไม่เท่ากัน⁽¹⁰⁾ ความสามารถในการแพร่เชื้อขึ้นกับ^(13,16-23)

- 1) Antigenic variation ของ pili ที่ยื่นออกมาจากลำตัวใช้ยึดเกาะกับเยื่อในร่างกาย
- 2) Protein IA serotype ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบมากที่สุดบนเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอก มี A และ B serotypes ซึ่งจะยังยั้ง host factor H และ Complement C4-binding protein ทำให้การกำจัดเชื้อโดย complement เสียไป
- 3) การขาด Protein II (Opacity protein) เป็นโปรตีนอีกชนิดหนึ่งบนเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอก ทำหน้าที่คล้าย pili
- 4) สายพันธุ์ ขึ้นอยู่กับ AHU ที่ต้องการสารอาหารบางอย่างในการเจริญเติบโต ได้แก่ arginine, hypoxanthine and uracil ซึ่งมักสัมพันธ์กับ protein IA subtype
- 5) ความไวต่อยากลุ่ม penicillin ลดลง โดยเชื้อสามารถสร้าง β -lactamase โดยการกลายพันธุ์ของพลาสมิด (plasmid) หรือโครโมโซม (chromosome)⁽²⁴⁾
- 6) ความสามารถของเชื้อ *N. gonorrhoea* ในการต่อต้านถูกทำลาย ในซีรัมของมนุษย์ โดยในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกชัดเจน แต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับโครงสร้างของ lipooligosaccharide^(25,26)

2. ปัจจัยของผู้ป่วย

ปัจจัยของผู้ป่วยเองก็สำคัญเช่นกัน ภาวะตั้งครรภ์หรือมีขณะประจำเดือนจะเพิ่มโอกาสติดเชื้อแบบแพร่กระจาย เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอกของตัวเชื้อเองและเพิ่มโอกาสให้เชื้อเข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้น^(1,9,16) ภาวะขาด complement แต่กำเนิดโดยเฉพาะ terminal complement (C5-C8) ทำให้เกิด complement ในเลือดต่ำ จึงทำให้ความสามารถในการกำจัดเชื้อเสียไป⁽²⁷⁾ ภาวะอื่นๆ ได้แก่โรค systemic lupus erythematosus^(20,28) ผู้ป่วยใช้สารเสพติดในหลอดเลือดดำ (intravenous drug user)^(20,29) และการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (human immunodeficiency virus, HIV) ซึ่งอยู่ภายหลังคาดว่าเป็นจากพฤติกรรมที่ทำให้เพิ่มโอกาสติดเชื้อมากกว่าจากภูมิคุ้มกันที่บกพร่องเอง⁽³⁰⁻³²⁾

3. ปัจจัยทางภูมิคุ้มกันวิทยา

ผู้ป่วยที่มีอาการโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายมักจะตอบสนองดีต่อยาปฏิชีวนะ แต่เมื่อนำผู้ป่วยโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายไปเพาะเชื้อจากสารคัดหลั่งต่างๆ เช่น เลือด น้ำไขข้อ

หรือตุ่มหนอง กลับไม่พบเชื้อ เหตุผลหนึ่งที่น่ามาอธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวคือ เชื้อตายง่ายทำให้ไม่สามารถเพาะเชื้อได้ แต่เมื่อนำสารคัดหลั่งจากเยื่อเมือกไปเพาะเชื้อกลับพบเชื้อได้มากกว่า นั่นอาจเป็นไปได้ว่าเยื่อเมือกอักเสบ เอ็นอักเสบ หรือผิวหนังอักเสบที่เกิดขึ้น ไม่ได้เกิดจากตัวเชื้อโดยตรง แต่อาจเกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันของร่างกายผู้ป่วยที่พยายามจะกำจัดเชื้อ โดยมีผู้พยายามศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายที่มีผลน้ำไขข้อและตุ่มหนองเพาะเชื้อเป็นลบ บางรายกลับพบชิ้นส่วน DNA ของเชื้อในน้ำไขข้อและตุ่มหนอง แต่บางรายไม่พบ⁽³³⁻³⁵⁾ มีการศึกษาหนึ่งพบว่า *N. gonorrhoea* antigen สามารถชักนำให้เกิดโรคข้ออักเสบในสัตว์ทดลองได้⁽²⁾ นอกจากนี้มีการค้นพบส่วนประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อ หรือแอนติบอดีต่อเชื้อ (gonococcal antibody) บนผื่นผิวหนังผู้ป่วย และยังพบแอนติบอดีต่อเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยบางรายที่ไปสะสมที่หน่วยไตจนเกิดไตอักเสบ (glomerulonephritis)⁽¹⁵⁾

โดยสรุปปัจจัยที่เพิ่มโอกาสเกิดโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจาย

Female sex
Pregnancy
Menses
Asymptomatic mucosal infection
Multiple sexual partners
Low socioeconomic status
Intravenous drugs user
Complement deficiency (C5-C8)
Systemic lupus erythematosus
Gonococcal strain characteristics – lack of protein II, protein 1A serotype, AHU strains

AHU = arginine, hypo-xanthine, and uracil

การชักประวัติ

การชักประวัติเป็นสิ่งที่สำคัญมากในการที่จะชวนให้คิดถึงและวินิจฉัยโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจาย การชักประวัติควรครอบคลุมต่อไปนี้

1. ชักประวัติเกี่ยวกับเพศสัมพันธ์ครั้งล่าสุดและจำนวนคู่นอน
2. ชักประวัติเกี่ยวกับโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ในอดีต รวมถึงอาการที่เกิดขึ้น เช่น อาการปัสสาวะแสบขัด หนองไหลจากท่อปัสสาวะ แผลบริเวณอวัยวะเพศ ตกขาว คันช่องคลอด เป็นต้น ผู้ป่วยมักมีประวัติโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์มาก่อนในอดีต
3. ผู้ป่วยเพศหญิงควรชักประวัติเกี่ยวกับประจำเดือน รอบเดือน และโอกาสการตั้งครรภ์

อาการและอาการแสดง^(2,8,9,16,20,28,36-38)

อาการแสดงในโรคการติดเชื้อหนองในไม่ได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายอาการและอาการแสดงที่พบได้แก่

1. อาการปวดข้อและข้ออักเสบ : พบร้อยละ 50 - 67 ของผู้ป่วย มักเป็นข้อเดียวมากกว่าหลายข้อ ไม่สมมาตร เป็นแบบเคลื่อนย้ายที่ไปเรื่อยๆ (migratory) หรือว่าเป็นแบบเพิ่มจำนวนข้อ

มากขึ้นเรื่อยๆ (additive) แต่แบบแรกพบได้บ่อยกว่าคือร้อยละ 70 มักเป็นที่ระยางค์ส่วนบนมากกว่า ส่วนล่าง ได้แก่ ข้อมือ, ข้อนิ้วมือ, ข้อเข่า และข้อเท้า ดังรูปที่ 1 และส่วนข้อสะโพก, sternoclavicular และหมอนรองกระดูกสันหลังอักเสบ (discitis) พบได้น้อยมาก ผู้ป่วยมักมีอาการปวดข้อก่อนมาพบแพทย์ 3 - 5 วัน จากนั้นข้อจะบวม แดง และร้อน เกิดเป็นข้ออักเสบ ซึ่งเป็นอาการหลักของโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายอาการจะเป็นมากสุดใน 2 - 3 วันแรก ร้อยละ 30 - 40 จะหายเองได้

2. ไข้ : พบได้ร้อยละ 63 ของผู้ป่วย ไข้สูงปานกลาง มักไม่เกิน 39 องศาเซลเซียส อาการที่พบร่วมคือ หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อ หรือปวดเมื่อยตามตัว

3. ผื่น : พบได้ร้อยละ 40 - 70 ของผู้ป่วย ผู้ป่วยมักจะไม่สังเกตเห็นผื่นด้วยตนเอง เพราะผื่นจะไม่คัน ไม่เจ็บ และมีขนาดเล็ก จึงควรมองหาให้ดีระหว่างการตรวจร่างกาย ลักษณะเฉพาะ คือ เป็นตุ่มหนอง (pustule) หรือตุ่มน้ำปนหนอง (vesiculopustule) อาจเป็นผื่นแดง (macule) ตุ่มแดง (papule) ตุ่มน้ำบนพื้นแดง (vesicle on erythematous base) ตรงกลางอาจกลายเป็นเนื้อตาย (necrosis) ตุ่มน้ำปนเลือด (hemorrhagic bleb) ดังรูปที่ 2 หรือผื่นหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) ดังรูปที่ 3 บางครั้งอาจทำให้คล้ายกับ urticaria, erythema nodosum หรือ erythema multiforme ผื่นมักเป็นตุ่มเดี่ยว จำนวน 2 - 10 ตุ่ม ขนาดประมาณ 1 - 5 มิลลิเมตร เกิดขึ้นบริเวณแขนและขามากกว่าลำตัว แต่จะไม่พบที่หนังศีรษะและใบหน้า ผื่นอาจหายได้เองใน 3 - 4 วัน แม้ไม่ได้รับการรักษา หรือใน 2 - 3 วัน หลังได้รับยาปฏิชีวนะ



รูปที่ 1 แสดงข้อเข่าอักเสบของผู้ป่วยโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจาย



รูปที่ 2 แสดงผื่นตุ่มน้ำปนเลือด (hemorrhagic bleb) บริเวณนิ้วกลางข้างขวา ที่พบในโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจาย

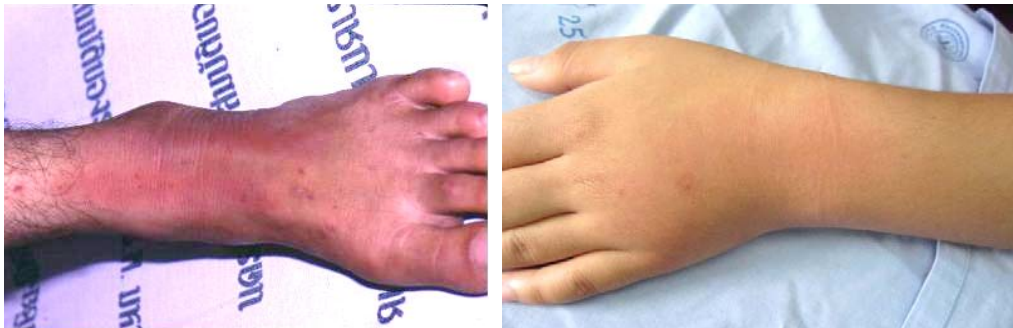


รูปที่ 3 แสดงผื่นแบบหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) บนฝ่ามือข้างขวา ผู้ป่วยโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจาย

4. เอ็นอักเสบ (Tenosynovitis) : พบได้ร้อยละ 67 ของผู้ป่วย โดยอาจมีหรือไม่มีอาการทางข้อบริเวณใกล้เคียงก็ได้ ตรวจร่างกายจะพบว่ามีอาการกดเจ็บตลอดแนวเส้นเอ็น ซึ่งจะปวดมากขึ้นเมื่อให้ผู้ป่วยขยับเส้นเอ็นดังกล่าว ตำแหน่งที่พบมักเป็นที่หลังมือ นิ้วมือ โคนนิ้วมือ (metacarpophalangeal joint) ข้อมือ ข้อเข่า ข้อเท้า และเท้า หากเป็นที่นิ้วมืออาจเกิดนิ้วอักเสบ (dactylitis) ได้ตั้งรูปที่ 4 และ 5 จากการอักเสบของเยื่อหุ้มเอ็น ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะที่พบได้ในโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน เอ็นอักเสบและเส้นเอ็น อาจดีขึ้นเองได้แม้ไม่ได้รับการรักษา แต่อาการข้ออักเสบจะเป็นมากขึ้น

5. อาการเกี่ยวกับโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ : พบได้ร้อยละ 25 ของผู้ป่วย เช่น อาการปัสสาวะแสบขัด หนองไหลจากท่อปัสสาวะ แผลบริเวณอวัยวะเพศ ตกขาว คันช่องคลอด เป็นต้น

โรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน จะตอบสนองดีมากต่อยาปฏิชีวนะ ดังนั้นการตรวจพบข้อที่ถูกทำลายมากจึงพบได้น้อยแต่ก็อาจมีได้ในผู้ป่วยเอดส์ หรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่ถูกต้อง



รูปที่ 4 และ รูปที่ 5 แสดงเอ็นอักเสบ (Tenosynovitis) บริเวณข้อเท้าซ้ายและหลังมือด้านซ้าย ตามลำดับ ของผู้ป่วยโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจาย

โรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจาย แบ่งตามลักษณะทางคลินิกออกเป็น 1. การติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteraemic form) และ 2. การติดเชื้อเป็นหนอง (suppurative form) ผู้ป่วยบางอาจมีอาการทั้งสองแบบ⁽⁹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าบางครั้งมีการเหลื่อมล้ำระหว่างอาการทางคลินิกทั้ง 2 แบบนี้ ทำให้เชื่อว่าทั้งสองแบบเป็นเรื่องเดียวกันแต่เกิดกันคนละเวลาเท่านั้น

1. Bacteraemic form พบได้ร้อยละ 60 ของผู้ป่วย อาการและอาการแสดง ได้แก่ ไข้หนาวสั่น ผื่น เอ็นอักเสบ และข้ออักเสบที่มักเป็นหลายข้อ โดยที่น้ำไขข้อมักเพาะเชื้อไม่ขึ้น และเพาะเชื้อในกระแสเลือดพบเพียง ร้อยละ 50 มีชื่ออีกอย่างว่า arthritis-dermatitis syndrome ซึ่งมีลักษณะเด่น 3 ประการ ได้แก่ ผื่นหนังอักเสบ (dermatitis) เอ็นอักเสบ (tenosynovitis) และข้ออักเสบชนิดย้ายที่ (migratory polyarthritis)

2. Suppurative form พบได้ร้อยละ 40 ของผู้ป่วย พบได้น้อยกว่าแบบแรก อาการหลักเป็นข้ออักเสบ มักเป็นข้อเดียวแต่มีน้ำไขข้อเป็นหนอง น้ำไขข้อมักเพาะเชื้อขึ้นแต่จะไม่พบเชื้อในเลือด⁽³⁸⁾ มักไม่มีไข้ ส่วนผื่นพบได้น้อยกว่าแบบแรก อาจเรียกชนิดนี้อีกอย่างว่าโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองในเฉพาะที่ (localized gonococcal septic arthritis)

อาการและอาการแสดงอื่นๆ รวมถึงภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ร้อยละ 1 - 3 ของผู้ป่วย⁽⁶⁾ ได้แก่ เยื่อหัวใจอักเสบ (endocarditis) กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) การนำไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ

(conduction defects) เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) กระดูกอักเสบ (osteomyelitis) กล้ามเนื้ออักเสบเป็นหนอง (pyomyositis) เยื่อหุ้มตับอักเสบ (perihepatitis หรือ Fitz-Hugh–Curtis syndrome) ไตอักเสบ (glomerulonephritis) เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) Waterhouse-Friderichsen syndrome และ adult respiratory syndrome ภาวะทั้งหมดที่กล่าวมาพบได้น้อยเนื่องจากเชื้อไวต่อยาปฏิชีวนะและเชื่อดังกล่าวไม่ทำลายข้อมากเหมือนกับข้ออักเสบติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อชนิดอื่น

การวินิจฉัยแยกโรค

เนื่องจากมีโรคหลายชนิดที่มีอาการและอาการแสดงคล้ายกับโรคติดเชื้อหนองใน ชนิดแพร่กระจาย จึงจำเป็นต้องทำการวินิจฉัยแยกโรคเหล่านี้ออกไปก่อน

1. Septic arthritis (non-Gonococcal)
2. Connective tissue disease : reactive arthritis, psoriatic arthritis, Reiter syndrome, rheumatoid arthritis, SLE
3. Gout and other crystal-induced forms of arthritis
4. Rheumatic fever
5. Infective endocarditis
6. Secondary syphilis
7. Viral infection : hepatitis B, hepatitis C, HIV, parvovirus B19, measles, rubella, and several arboviral infections
8. Lyme disease
9. Meningococccemia

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ⁽⁶⁾

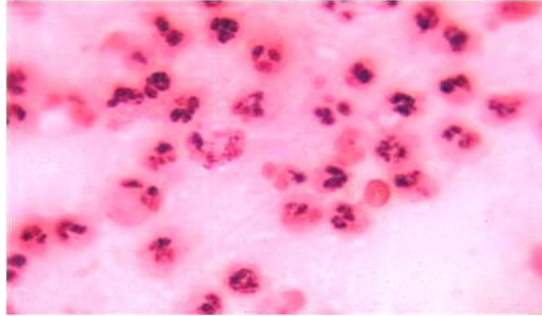
ในรายที่ประวัติเข้าได้ร่วมกับการตรวจร่างกายพบลักษณะเฉพาะดังกล่าวข้างต้นก็สามารถให้การวินิจฉัยโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายได้แล้ว อย่างไรก็ตามการตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจพบความผิดปกติบางอย่าง รวมทั้งช่วยในการยืนยันการวินิจฉัย

1. Complete blood count : พบปริมาณเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะนิวโทรฟิลล์ แต่ความผิดปกตินี้ไม่ได้เป็นลักษณะเฉพาะ

2. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) และ C-reactive protein (CRP) สามารถพบมีค่าเพิ่มขึ้นได้เช่นกัน แต่ก็ไม่ได้เป็นลักษณะเฉพาะเช่นกัน

3. การตรวจน้ำไขข้อ : การตรวจน้ำไขข้อเป็นสิ่งสำคัญที่อาจช่วยการวินิจฉัยได้แม่นยำที่สุด หากตรวจร่างกายพบน้ำไขข้อควรเจาะมาตรวจ เพื่อดูปริมาณเม็ดเลือดขาว ย้อมสีแกรม ดูผลึกเกลือ และเพาะเชื้อ จะพบน้ำไขข้อที่มีเม็ดเลือดขาวในพิสัยของการอักเสบ (10,000 - 100,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) การย้อมสีแกรมจะพบเชื้อได้น้อยกว่าร้อยละ 25 และพบเป็นเชื้อแกรมลบรูปทรงกลมคู่อยู่ภายในและภายนอกเซลล์ ดังรูปที่ 6 แต่การเพาะเชื้อจากน้ำไขข้อขึ้นเชื่อน้อยกว่าร้อยละ 50 ในโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน และร้อยละ 25 - 30 ในโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายเท่านั้น

แต่ได้การวินิจฉัยและสามารถหาความไวต่อยาของเชื้อได้ด้วย หากน้ำไขข้อเป็นหนองจะพบเชื้อมากขึ้น เป็นร้อยละ 50



รูปที่ 6 แสดงการย้อมสีแกรมของน้ำไขข้อผู้ป่วยข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน พบเชื้อแกรมลบรูปทรงกลมคู่อยู่ภายในและภายนอกเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์

4. การเก็บเชื้อตัวอย่างจากเยื่อหุ้ม : ควรเก็บตัวอย่างจากเยื่อหุ้มบริเวณที่เป็นแหล่งติดเชื้อจากการมีเพศสัมพันธ์มาเพาะเชื้อ ซึ่งสามารถเพาะเชื้อขึ้นถึงร้อยละ 80 ในเพศหญิงเก็บตัวอย่างจากบริเวณปากมดลูก (cervical swabbing) ได้เชื้อถึงร้อยละ 90 ในเพศชายเก็บจากท่อปัสสาวะ (urethral swabbing) หรือจากสารหลังจากท่อปัสสาวะ (urethral discharge) ได้เชื้อร้อยละ 50 - 75 และในหญิงตั้งครรภ์และกลุ่มชายรักร่วมเพศควรเก็บจากบริเวณคอหอยและทวารหนักด้วย ซึ่งได้เชื้อร้อยละ 20 และ 15 ตามลำดับ⁽⁶⁾ การเก็บตัวอย่างจากทวารหนักควรสอด swab เข้าไปทางทวารหนักให้ลึก 2.5 เซนติเมตร เพื่อให้ถึง crypts of Morgagni ซึ่งเป็นแหล่งสะสมของเชื้อ

5. การเพาะเชื้อ : เชื้อ *N. gonorrhoea* เป็นเชื้อที่เพาะเลี้ยงยากและตายง่าย จึงควรเก็บตัวอย่างก่อนได้รับยาปฏิชีวนะ เนื่องจากเชื้อที่มีความไวต่อยามากจะตายทำให้เพาะเชื้อไม่ขึ้น เชื้อ *N. gonorrhoea* เป็น fastidious aerobic organism ที่ไม่สามารถสร้างสารอาหารเองได้ (auxotroph) จึงต้องอาศัยในสภาวะแวดล้อมที่มีสารอาหารที่เชื้อต้องการ การเพาะเชื้อจึงค่อนข้างลำบากในสภาพแวดล้อมที่แห้ง หรือเย็น จะยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ ดังนั้นหลังเก็บสิ่งส่งตรวจได้ต้องส่งห้องปฏิบัติการเพื่อเพาะเชื้อใน fresh pre-warmed media ที่เพาะในสภาพอากาศที่มี CO₂ 3 - 10% 15 นาทีทันทีภายหลังเก็บสิ่งส่งตรวจได้ สำหรับถาดเพาะเชื้อนั้น หากตัวอย่างเป็นเลือดจะเพาะใน enriched broth media สำหรับตัวอย่างจากเยื่อหุ้มและผิวหนังที่เป็นตำแหน่งที่มีเชื้อประจำถิ่น (normal flora) อาศัยอยู่ควรเพาะใน modified Thayer-Martin media ซึ่งมียาปฏิชีวนะที่ทำให้เชื้อประจำถิ่นไม่เจริญเติบโต ส่วนตัวอย่างจากบริเวณปราศจากเชื้อ (sterile site) เช่น น้ำไขข้อจะเพาะใน chocolate agar media ที่มีน้ำตาลกลูโคสปริมาณมากเหมาะแก่การเจริญเติบโตของเชื้อ

- การเพาะเชื้อจากเลือด : การเพาะเชื้อจากเลือดพบเชื้อเพียงร้อยละ 50 ควรเก็บอย่างน้อย 2 ตัวอย่าง แต่จะเพาะเชื้อจากเลือดขึ้นน้อยลงสำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำไขข้อเป็นหนอง
- การตรวจหาเชื้อจากผื่นผิวหนัง : การย้อมสีแกรมและเพาะเชื้อจากผื่นผิวหนังส่วนมากไม่พบเชื้อ

- การตรวจปัสสาวะ : ส่งเพาะเชื้อจากปัสสาวะ โอกาสพบเชื้อมากขึ้นถ้าเก็บจากปัสสาวะครั้งแรก (first void urine) 20 มล. แรกของการปัสสาวะตอนเช้าหลังตื่นนอน

6. การตรวจหาเชื้อจากคู่นอน : ควรทำการเพาะเชื้อจากคู่นอนในหลายๆ ทาง บ่อยครั้งที่พบเชื้อจากคู่นอนในขณะที่ของผู้ป่วยเพาะเชื้อไม่ขึ้น

7. การตรวจหาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อื่น ๆ ได้แก่

- Chlamydial infection พบร่วมกันได้กับผู้ป่วยติดเชื้อหนองใน ถึงร้อยละ 30 - 50 ดังนั้นควรตรวจหาและรักษาในผู้ป่วยทุกราย
- Human immunodeficiency virus (HIV) โดยส่งตรวจ anti-HIV
- Hepatitis B และ C โดยส่ง HBsAg และ anti-HCV
- Syphilis โดยส่งตรวจ VDRL, TRHA, และ FTA-ABS

8. การตรวจน้ำเหลือง (Serology) : Nucleic acid amplification tests (NAATs) ได้แก่ ligase chain reaction (LCR) และ polymerase chain reaction (PCR) ใช้ตรวจหากรดนิวคลีอิก (nucleic acid) ของเชื้อ จากตัวอย่างที่ปัสสาวะหรืออวัยวะสืบพันธุ์ ปัสสาวะที่เก็บช่วงตื่นนอนตอนเช้าและน้ำไขข้อ โดยเฉพาะในรายที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้แต่เพาะเชื้อจากน้ำไขข้อไม่ขึ้น มีความไวร้อยละ 96 - 98 ความจำเพาะร้อยละ 78 - 80 แต่ไม่สามารถบอกความไวต่อยาได้ จึงไม่เหมาะสมในเวชปฏิบัติ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้แม้ผลเพาะเชื้อจะไม่ขึ้น แพทย์ก็ควรให้ยาปฏิชีวนะไปเลยโดยไม่ต้องรอส่งตรวจทางน้ำเหลือง หากตอบสนองดีจะช่วยในการวินิจฉัยได้อีกทาง^(34,39)

9. การตรวจทางรังสีวิทยา : มักไม่จำเป็นนอกจากต้องการดูสาเหตุนอกข้อ เช่น กระดูกหัก เนื่องจากผู้ป่วยมาพบแพทย์ไวและโรคดังกล่าวไม่ค่อยทำลายข้อ จึงไม่พบความผิดปกติจากภาพรังสีหรืออาจพบความผิดปกติเล็กน้อยที่ไม่จำเพาะ เช่น พบลักษณะเนื้อเยื่ออ่อนบวม

10. การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา : มักไม่จำเป็น มีรายงานการทำการตัดตรวจผิวหนังที่ตุ่มหนอง พบเพียงนิวโทรฟิลล์แทรกอยู่บริเวณรอบๆ หลอดเลือดและในชั้นผิวหนังเท่านั้น ไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรค

11. การตรวจหาระดับ complement : แนะนำในผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายซ้ำ เป็นการตรวจ total hemolytic complement activity⁽¹⁵⁾ เนื่องจากการกำจัดเชื้อ *N. gonorrhoea* อาศัยการทำงานของระบบ complement ทาง classical pathway หากระดับ complement ในเลือดต่ำ เช่นภาวะขาด complement แต่กำเนิดโดยเฉพาะ terminal complement (C5-C8) ทำให้ความสามารถในการกำจัดเชื้อเสียไป จึงเกิดเป็นโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายซ้ำได้

การดูแลและรักษา

การรักษาโดยใช้ยา (Pharmacologic management)

ในช่วง พ.ศ.2528 เชื้อ *N. gonorrhoea* ไวต่อยาในกลุ่ม penicillin จึงรักษาโดยใช้ penicillin 10 - 12 ล้านหน่วยต่อวัน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นใน 24 ชั่วโมงจะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย แต่ต่อมาเชื้อมีพัฒนาการจนเกิดการดื้อยาในกลุ่ม penicillin ขึ้นซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ในส่วนของ

ของพลาสมิดที่ encode β -lactamase และการกลายพันธุ์ของโครโมโซม⁽⁴⁰⁾ พบเชื้อดื้อยาครั้งแรกในปี พ.ศ.2513 ที่ทวีปแอฟริกาและประเทศฟิลิปปินส์ จนถึงปัจจุบันพบถึงร้อยละ 10 - 30 ของการติดเชื้อ *N. gonorrhoea* ทั้งโลก ในประเทศไทยพบว่าเชื้อ *N. gonorrhoea* ที่ดื้อต่อยากลุ่ม penicillin ส่วนมากจะสร้างเอนไซม์ penicillinase โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี^(32,41) นอกจากยากลุ่ม penicillin แล้ว การดื้อต่อยากลุ่ม tetracycline ก็ผ่านกลไกเดียวกัน⁽⁴⁰⁾ ส่วนการดื้อต่อ spectinomycin นั้นพบได้น้อยและไม่ส่งผลต่อการรักษาทางคลินิก เพราะการกลายพันธุ์เกิดขึ้นบนยีนเพียงตำแหน่งเดียวเท่านั้น สำหรับยากลุ่ม fluoroquinolone พบว่าเชื้อไวต่อยากลุ่มดังกล่าวลดลงในทวีปยุโรป อเมริกาเหนือ โดยเฉพาะทางชายฝั่งตะวันตกติดมหาสมุทรแปซิฟิก และบางส่วนของทวีปเอเชีย ในปัจจุบันพบการดื้อต่อยา fluoroquinolone มากขึ้นถึงร้อยละ 6.7 ในครึ่งปีแรกของปี พ.ศ.2549 ซึ่งเพิ่มขึ้นถึง 11 เท่า จากร้อยละ 0.6 ในปี พ.ศ. 2544 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ของประเทศสหรัฐอเมริกา จึงไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม fluoroquinolone ในการรักษา⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ สำหรับยากลุ่ม cephalosporin มีรายงานการดื้อยาประปรายแต่ยังคงใช้ได้ผลดีตลอดมาจนถึงปัจจุบัน ดังนั้นจึงจัดเป็นยาปฏิชีวนะที่แนะนำให้ใช้รักษาการติดเชื้อหนองใน⁽⁴⁵⁾

แนวทางการรักษา คือ หากเป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองในที่เป็นเฉพาะที่ (localized gonococcal arthritis) ที่มีอาการไม่หนักสามารถรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ แต่หากเป็นโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองในที่เป็นเฉพาะที่ ที่มีอาการหนักหรือโรคติดเชื้อหนองในชนิดแพร่กระจายควรรักษาแบบผู้ป่วยใน เพื่อยืนยันการวินิจฉัย เริ่มยาปฏิชีวนะ และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน ทั้งนี้ CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines guideline 2006⁽⁴⁶⁾ แนะนำให้ใช้ cephalosporin รุ่นที่ 3 (ceftriaxone and the others) เป็นยาตัวแรก ขนาดที่ใช้คือ

- Ceftriaxone 1 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือด ทุก 24 ชั่วโมง ควรเลือกใช้เป็นยาตัวแรก
- Ceftriaxone 1 กรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือด ทุก 8 ชั่วโมง
- Ceftriaxone 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด ทุก 8 ชั่วโมง
- หากผลเพาะเชื้อพบว่าเชื้อไวต่อยากลุ่ม penicillin สามารถเปลี่ยนไปใช้ยา ampicillin 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือด ทุก 6 ชั่วโมง หรือ penicillin G 10 ล้านหน่วย แบ่งฉีดเข้าหลอดเลือดใน 24 ชั่วโมง ในรายที่ใช้ penicillin ไม่ได้ ให้ใช้ erythromycin 2 กรัม ต่อวัน ฉีดเข้าหลอดเลือดแทน
- ผู้ที่ไม่สามารถรับยา cephalosporin ได้สามารถหันไปใช้ยากลุ่ม azithromycin 2 กรัม รับประทาน 1 ครั้งต่อวัน หรือ spectinomycin 2 กรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 12 ชั่วโมงแทน หรือถ้าหากเชื้อมีความไวต่อยากลุ่ม fluoroquinolone ก็สามารถรับยาได้ เช่น ciprofloxacin 400 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือด ทุก 12 ชั่วโมง, ofloxacin 400 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดทุก 12 ชั่วโมง หรือ levofloxacin 250 มก. ฉีดหลอดเลือดทุก 24 ชั่วโมง
- ในหญิงตั้งครรภ์สามารถใช้ยา ceftriaxone, azithromycin หรือ spectinomycin ได้ เพราะยากลุ่ม tetracycline และ fluoroquinolone ห้ามใช้ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี หรือหญิงตั้งครรภ์

ควรใช้ยาปฏิชีวนะแบบฉีดติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน จนอาการและอาการแสดงดีขึ้นอย่างน้อย 24 ถึง 48 ชั่วโมง แล้วจึงเปลี่ยนยาเป็นแบบรับประทานจนครบอย่างน้อย 7 วันแทน อาทิ cefixime 400 มก. 2 ครั้งต่อวัน, ciprofloxacin 500 มก. 2 ครั้งต่อวัน, ofloxacin 400 มก. 2 ครั้งต่อวัน, levofloxacin 500 มก. 1 ครั้งต่อวัน หรือ amoxicillin 500 มก. 3 ครั้งต่อวัน และควรส่งเพาะเชื้อในตัวอย่างที่พบเชื้อทั้งหมดอีกครั้งหลังได้ยาครบ 5 - 7 วัน เพื่อให้แน่ใจว่ายาสามารถกำจัดเชื้อได้หมด การรักษาอาจนานกว่า 7 วันถึง 14 วัน หากพบหนองในข้อ

ในรายที่ได้รับการรักษาโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองในแล้วผู้ป่วยที่ยังคงมีน้ำปราศจากการติดเชื้อในช่องข้อ (persistent sterile effusion) อาการปวดข้อเป็นๆ หายๆ หรือเอ็นอักเสบเชื่อว่าเกิดจากกระบวนการทางภูมิคุ้มกันวิทยา ดังนั้นการรักษาคือ การใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDS) หรือการใช้ยาไกลโคคอร์ติคอยด์ฉีดเข้าข้อพบว่าได้ผลดี

หากเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ หรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ควรเพิ่มขนาดยาปฏิชีวนะฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็น ceftriaxone 2 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบควรให้ยานาน 4 - 6 สัปดาห์⁽⁴⁶⁾ โดยห้ามเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็นชนิดรับประทาน การติดเชื้อมาร่วม ได้แก่

- Chlamydial infection รักษาโดยให้ doxycycline 100 มก. รับประทาน 2 ครั้งต่อวัน นาน 7 วัน สำหรับในหญิงตั้งครรภ์ ใช้ azithromycin 1 กรัม รับประทานครั้งเดียว, erythromycin 500 มก. รับประทาน 4 ครั้งต่อวัน นาน 7 วัน หรือ amoxicillin 500 มก. รับประทาน 3 ครั้งต่อวัน นาน 7 วันแทน⁽⁴⁶⁾
- HIV และ syphilis ควรตรวจทันทีและตรวจอีกครั้งใน 4 - 6 สัปดาห์ และ 6 เดือน ตามลำดับ เพื่อป้องกันช่วงที่ยังตรวจไม่พบ (window period)

การรักษาโรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองในแบบไม่ใช้ยา

(Non-pharmacologic management)

การรักษาด้วยวิธีการที่ไม่ใช้ยา มีความสำคัญเช่นกัน วิธีการเหล่านี้ ได้แก่

1. การพักการใช้งานข้อที่อักเสบ และยกให้สูงเล็กน้อย
2. ห้ามบีบ นวด ประคบ หรือคลึง บริเวณข้อที่ปวด
3. การเจาะข้อ แนะนำในรายที่ข้อติดเชื้อและมีหนอง ควรเจาะระบายทุกวันเพื่อระบายหนอง กำจัดเนื้อตาย และสารก่อการอักเสบต่างๆ ในข้อ และติดตามดูปริมาณเม็ดเลือดขาวที่ลดลงภายหลังรักษา การล้างข้อด้วย normal saline ไม่แนะนำให้ทำ
4. การผ่าตัดเปิดหรือส่องกล้องเพื่อระบายน้ำไขข้อที่ติดเชื้อ จะทำเฉพาะรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาใน 48 - 72 ชั่วโมง หรือในข้อที่การเจาะระบายทำได้ยาก หรือเจาะระบายได้ไม่เพียงพอ⁽⁴⁶⁾
5. ควรแจ้งให้ผู้ป่วยพักผ่อนมาตรวจด้วย เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำและการแพร่กระจายของเชื้อ
6. สิ่งสำคัญคือการใช้การศึกษาแก่ผู้ป่วยถึงการแพร่กระจายของเชื้อต่างๆ ทางเพศสัมพันธ์ และวิธีที่จะป้องกันการติดต่อของโรค

การพยากรณ์โรค

เชื้อ *N. gonorrhoea* เป็นเชื้อที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ หากได้รับยาที่เหมาะสม และการเจาะระบายหนองอย่างเพียงพอจะทำให้อาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว จึงทำให้มีการพยากรณ์โรคที่ดี ยกเว้นในรายที่เกิดภาวะแทรกซ้อนหรือมีโรคร่วมมากทำให้การพยากรณ์โรคแย่ลง

บทสรุป

โรคข้ออักเสบติดเชื้อหนองใน เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อในกระแสเลือดของเชื้อ *N. gonorrhoea* จากการติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โรคดังกล่าวพบได้น้อยในประเทศแถบตะวันตกตั้งแต่มีโครงการควบคุมโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ส่วนมากพบในหญิงวัยเจริญพันธุ์ อาการและอาการแสดงได้แก่ อาการปวดข้อหลายข้อหรือปวดข้อย้ายตำแหน่ง ข้ออักเสบ เอ็นอักเสบ ผื่นหรือตุ่มหนอง และอาการไม่จำเพาะต่างๆ เช่น ไข้ ปวดเมื่อย เป็นต้น สำหรับการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมองจากกรณีเพศสัมพันธ์ อาจไม่มีอาการได้ และอาการข้ออักเสบพบเพียงร้อยละ 50 เท่านั้น จึงทำให้อาการดังกล่าวถูกกลายและทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์เมื่ออาการเป็นมากขึ้นแล้ว

N. gonorrhoea เป็นเชื้อที่ตายง่ายจึงทำให้เพาะเชื้อขึ้นยาก ดังนั้นควรเก็บตัวอย่างสารคัดหลั่งต่างๆ อาทิ เลือด น้ำไขข้อ ผื่น เยื่อหุ้มบริเวณท่อน้ำปัสสาวะและอวัยวะเพศ คอหอย และทวารหนัก ส่งเพาะเชื้อ แต่ควรเก็บส่งตรวจก่อนให้ยาปฏิชีวนะและควรเก็บส่งห้องปฏิบัติการทันทีในภาชนะที่เหมาะสม การเพาะเชื้อนอกจากจะใช้ในการวินิจฉัยโรคแล้วยังสามารถทดสอบความไวต่อยาของเชื้อได้ และแม้ผลเพาะเชื้อไม่ขึ้นแต่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะดีก็สามารถช่วยในการวินิจฉัยได้อีกทาง ในอดีตมีการใช้ยากลุ่ม penicillin ได้ผล แต่ต่อมาเชื้อพัฒนาจนเกิดการดื้อยาของกลุ่ม penicillin ขึ้นทั่วโลก ในปัจจุบันจึงใช้ยากลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 เป็นยาตัวแรก แต่ก็สามารถเปลี่ยนไปใช้ยา penicillin หรือ ampicillin ได้หากพบว่าเชื้อไวต่อยาในกลุ่มดังกล่าว การเริ่มยาควรใช้เป็นยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แล้วหากอาการและอาการแสดงดีขึ้นก็สามารถเปลี่ยนมาใช้ยาแบบรับประทานได้ โดยต้องให้ยาปฏิชีวนะทั้งหมด 7 วัน หากพบน้ำไขข้อเป็นหนองควรเจาะระบายทุกวันจนหมด และควรให้ยาปฏิชีวนะนานกว่า 7 วัน นอกจากนี้ควรแนะนำให้ผู้ป่วยให้พาคู่่นอนมาตรวจและหากพบจะได้รักษาผู้ป่วยทุกรายควรตรวจหาเชื้อ Chlamydia, syphilis และ HIV ในคราวเดียวกันเพื่อป้องกันการแพร่ของโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อื่นๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Britigan BE, Cohen MS, Sparling PF. Gonococcal infection: a model of molecular pathogenesis. *N Engl J Med* 1985;312:1683-94.
2. Goldenberg DL, Reed JI, Rice PA. Arthritis in rabbits induced by killed *Neisseria gonorrhoeae* and gonococcal lipopolysaccharide. *J Rheumatol* 1984;11:3-8.
3. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:527-44.
4. พรชิตา ชัยอำนาจ, เล็ก ปรีวิสุทธิ, สมจิตร ประภาพันธ์. Septic Arthritis, Analysis of 42 cases. *จุลสารชมรมแพทย์โรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย*. 2524;4:63-74.
5. Harutai Kraiwapan WL, Nuntana Kasitanon, Waraporn Sukitawut, Ramjai Wichainun. Septic Arthritis: Clinical Features and Outcome According to Risk Group. *Intern Med J Thai* 2003;19:20-9.
6. Dalla Vestra M, Rettore C, Sartore P, et al. Acute septic arthritis: remember gonorrhoea. *Rheumatol Int* 2008;29:81-5.

7. Prevention CfDca. Sexually transmitted disease surveillance 2005 supplement. Atlanta, GA, US: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2007.
8. Scopelitis E, Martinez-Osuna P. Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:363-77.
9. Cucurull E, Espinoza LR. Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:305-22.
10. Hook EW. Septic gonococcal arthritis is much more common in the USA than in the UK. *Br J Rheumatol* 1990;29:283.
11. Le Dantec L, Maury F, Flipo RM, et al. Peripheral pyogenic arthritis. A study of one hundred seventy-nine cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:103-10.
12. Ryan MJ, Kavanagh R, Wall PG, Hazleman BL. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. *Br J Rheumatol* 1997;36:370-3.
13. Hoosen AA, Mody GM, Goga IE, Kharsany AB, Van den Ende J. Prominence of penicillinase-producing strains of *Neisseria gonorrhoeae* in gonococcal arthritis--experience in Durban, South Africa. *Br J Rheumatol* 1994;33:840-1.
14. Roane DW, Griger DR. An approach to diagnosis and initial management of systemic vasculitis. *American family physician* 1999;60:1421-30.
15. Rice PA. Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection). *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:853-61.
16. O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:395-406.
17. Eisenstein BI, Masi AT. Disseminated gonococcal infection (DGI) and gonococcal arthritis (GCA): I. Bacteriology, epidemiology, host factors, pathogen factors, and pathology. *Semin Arthritis Rheum* 1981;10:155-72.
18. Pritchard C, Berney SN. Septic arthritis caused by penicillinase producing *Neisseria gonorrhoea*. *J Rheumatol* 1988;15:719-20.
19. Liote F, Felten A, Kuntz D. Septic arthritis caused by chromosomally mediated penicillin resistant gonococci. *J Rheumatol* 1989;16:1161-2.
20. Wise CM, Morris CR, Wasilaukas BL, Salzer WL. Gonococcal arthritis in an era of increasing penicillin resistance. Presentations and outcomes in 41 recent cases (1985-1991). *Arch Intern Med* 1994;154:2690-5.
21. Saraux JL, Vigneron AM, Berthelot G, Dombret MC, Smiejan JM, Kahn MF. Disseminated gonococcal infection caused by penicillinase-producing organisms in patients with unusual joint involvement. *J Infect Dis* 1987;155:154-5.
22. Lewis DA, Pollock LM, Randell J, Wilson P, Kopelman PG. Acute gonococcal arthritis: an unusual host and pathogen combination. *J Clin Pathol* 1995;48:86-8.
23. Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:201-8.
24. Rinaldi RZ, Harrison WO, Fan PT. Penicillin-resistant gonococcal arthritis. A report of four cases. *Ann Intern Med* 1982;97:43-5.
25. Schoolnik GK, Buchanan TM, Holmes KK. Gonococci causing disseminated gonococcal infection are resistant to the bactericidal action of normal human sera. *J Clin Invest* 1976;58:1163-73.
26. Lewis LA, Choudhury B, Balthazar JT, et al. Phosphoethanolamine substitution of lipid A and resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to cationic antimicrobial peptides and complement-mediated killing by normal human serum. *Infect Immun* 2009;77:1112-20.
27. Petersen BH, Lee TJ, Snyderman R, Brooks GF. *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae* bacteremia associated with C6, C7, or C8 deficiency. *Ann Intern Med* 1979;90:917-20.
28. Brogadir SP, Schimmer BM, Myers AR. Spectrum of the gonococcal arthritis-dermatitis syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:177-83.
29. Keiser HD. Recurrent disseminated gonococcal infection in a patient with hypocomplementemia and membranoproliferative glomerulonephritis. *J Clin Rheumatol* 1997;3:286-9.
30. Saraux A, Taelman H, Blanche P, et al. HIV infection as a risk factor for septic arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:333-7.
31. Anaya JM, Joseph J, Scopelitis E, Espinoza LR. Disseminated gonococcal infection and human immunodeficiency virus. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:688.
32. Louthrenoo W. Disseminated penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Br J Rheumatol* 1995;34:487-8.
33. Liebling MR, Arkfeld DG, Michelini GA, et al. Identification of *Neisseria gonorrhoeae* in synovial fluid using the polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 1994;37:702-9.
34. Muralidhar B, Rumore PM, Steinman CR. Use of the polymerase chain reaction to study arthritis due to *Neisseria gonorrhoeae*. *Arthritis Rheum* 1994;37:710-7.
35. Read P, Abbott R, Pantelidis P, Peters BS, White JA. Disseminated gonococcal infection in a homosexual man diagnosed by nucleic acid amplification testing from a skin lesion swab. *Sex Transm Infect* 2008;84:348-9.
36. Gelfand SG, Masi AT, Garcia-Kutzbach A. Spectrum of gonococcal arthritis: evidence for sequential stages and clinical subgroups. *J Rheumatol* 1975;2:83-90.
37. Brandt KD, Cathcart ES, Cohen AS. Gonococcal arthritis. Clinical features correlated with blood, synovial fluid and genitourinary cultures. *Arthritis Rheum* 1974;17:503-10.
38. Masi AT, Eisenstein BI. Disseminated gonococcal infection (DGI) and gonococcal arthritis (GCA): II. Clinical manifestations, diagnosis, complications, treatment, and prevention. *Semin Arthritis Rheum* 1981;10:173-97.

39. Li F, Bulbul R, Schumacher HR, Jr., et al. Molecular detection of bacterial DNA in venereal-associated arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:950-8.
 40. Ison CA, Dillon JA, Tapsall JW. The epidemiology of global antibiotic resistance among *Neisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus ducreyi*. *Lancet* 1998;351 Suppl 3:8-11.
 41. Clendennen TE, Echeverria P, Saengeur S, Kees ES, Boslego JW, Wignall FS. Antibiotic susceptibility survey of *Neisseria gonorrhoeae* in Thailand. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:1682-7.
 42. Prevention CfDca. Update to CDC's Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006: Centers for Disease Control and Prevention; 2006.
 43. Gordon SM, Carlyn CJ, Doyle LJ, et al. The emergence of *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to ciprofloxacin in Cleveland, Ohio: epidemiology and risk factors. *Ann Intern Med* 1996;125:465-70.
 44. Forsyth A, Moyes A, Young H. Increased ciprofloxacin resistance in gonococci isolated in Scotland. *Lancet* 2000;356:1984-5.
 45. Schwebke JR, Whittington W, Rice RJ, Handsfield HH, Hale J, Holmes KK. Trends in susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to ceftriaxone from 1985 through 1991. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:917-20.
 46. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. In: Centers for Disease Control and Prevention Centers for Disease Control and Prevention. ; 2006.
-

Vaccination in systemic lupus erythematosus

ปฐมพงศ์ โตวิวัฒน์ *

รัตนาดี ฦ นคร **

อรรถณี มหรรฆานุเคราะห์ ***

บทนำและความสำคัญ

โรคภูมิคุ้มกันตนเอง (Systemic lupus erythematosus , SLE) เป็นโรคที่มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoimmune) ชนิดหนึ่ง⁽¹⁾ ผู้ป่วยอาจมีอาการต่างๆ รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น ภาวะไตวาย หลอดเลือดอักเสบ ข้ออักเสบ เส้นเลือดดำอุดตัน ชัก และอาการแสดงทางระบบประสาท เป็นต้น⁽²⁾ ซึ่งมีปัจจัยหลายประการเป็นสาเหตุให้เกิดโรคภูมิคุ้มกันตนเอง ดังที่แสดงในรูปที่ 1 แม้กระทั่งเชื้อไวรัสก็ยังสามารถก่อให้เกิดอาการและการกำเริบของโรคภูมิคุ้มกันตนเองได้⁽³⁾ และในปัจจุบันได้มีการนำยาหลายชนิดมารักษาและควบคุมอาการของโรคเช่น ยาสเตียรอยด์ ยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น ซึ่งไม่ว่าจะเป็นจากตัวโรคภูมิคุ้มกันตนเอง การรักษา และปัจจัยทางพันธุกรรม ล้วนแล้วแต่เป็นปัจจัยที่เพิ่มอัตราการติดเชื้อให้ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเอง⁽⁴⁻⁶⁾ และการติดเชื้อก็ยังเป็นสาเหตุของอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย^(3,7-10) Mahmoud Abu-shakra และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ทำการศึกษาอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเองพบว่ามีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นมากกว่าประชากรปกติถึง 4.92 เท่า โดยพบว่าการเสียชีวิตจากการติดเชื้อจะเกิดในช่วงเวลามากกว่า 2 ปีหลังการดำเนินโรค ส่วนในประเทศไทยนั้น พญ.สุชีลา จันทวิทย์ยานุชิต และคณะ⁽⁹⁾ ได้ทำการศึกษาการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันตนเอง โรงพยาบาลรามคำแหง ในช่วงเวลา 10 ปี พบว่าการติดเชื้อยังเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต ส่วนการติดเชื้อ Herpes zoster ที่ผิวหนังเป็นการติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุด และการได้รับยาสเตียรอยด์เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส นอกจากนี้การติดเชื้ออาจทำให้โรคภูมิคุ้มกันตนเองกำเริบ และบ่งชี้ถึงอาการของโรคภูมิคุ้มกันตนเองทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้าส่งผลให้เกิดอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น⁽⁴⁾

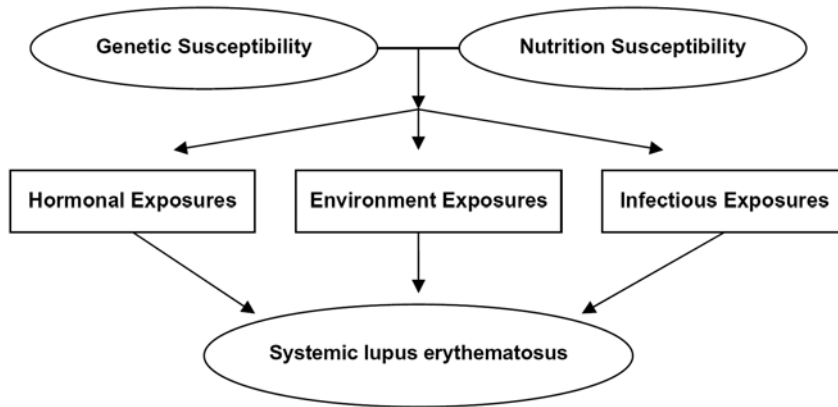
ในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันตนเอง มีการศึกษาพบว่าการใช้ยา Prednisolone ในขนาดที่มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวัน (หรือเทียบเท่า) ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น^(7,9,13,14) นอกจากนี้แล้วยังพบว่าอัตราการติดเชื้อยังขึ้นกับขนาดของยากดภูมิคุ้มกัน และยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (DMARDs)^(7, 13) การที่มีความบกพร่องของภาวะ chemotaxis ความผิดปกติของภาวะ

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** พ.บ. ศาสตราจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

*** พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

phagocytic ในเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil และ monocyte การกำจัด immune complex ที่ลดลง และความผิดปกติของภาวะ delayed hypersensitivity ยังเป็นปัจจัยที่ส่งเสริมการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยโรคลูปัส⁽¹⁵⁾



รูปที่ 1 รูปแสดงสาเหตุของการเกิดโรคลูปัส (ดัดแปลงจาก Cooper GS และคณะ⁽¹²⁾)

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นจะเห็นได้ว่าการติดเชื้อนั้นยังเป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยโรคลูปัส ซึ่งในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางแล้วว่า การป้องกันการติดเชื้อเป็นสิ่งจำเป็นและมีความสำคัญมากกว่าที่จะทำการรักษาผู้ป่วยเมื่อผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อขึ้นแล้ว⁽⁴⁾ ดังนั้นวัคซีนจึงเข้ามา มีบทบาทสำคัญในการที่จะป้องกันการติดเชื้อที่จะเกิดขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง^(5,16) ไม่ว่าจะเป็น Influenza vaccine Pneumococcal vaccine Hepatitis B vaccine เป็นต้น แต่ถึงอย่างไรก็ตาม การตอบสนองต่อวัคซีน การสร้างภูมิคุ้มกันหลังได้วัคซีน การกำเริบของโรคลูปัส ความปลอดภัยของวัคซีนในการป้องกันเชื้อโรคแต่ละชนิดในผู้ป่วยโรคลูปัสนั้น มีความแตกต่างจากประชากรทั่วไป และตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันได้มีการศึกษาและมีการรายงานถึงประสิทธิภาพ และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคลูปัสหลังจากที่ได้วัคซีนชนิดต่างๆ หรือการเกิดโรคลูปัสหลังได้รับวัคซีนบางชนิด⁽³⁾ ดังนั้นความสำคัญของการใช้วัคซีน การตอบสนอง และผลกระทบในผู้ป่วยโรคลูปัสจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง และหากผู้ป่วยโรคลูปัสได้รับการฉีดวัคซีนอย่างถูกต้องและเหมาะสมจากแพทย์แล้ว จะทำให้อัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อของผู้ป่วยโรคลูปัสลดน้อยลง และทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้นรวมทั้งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคลูปัสดีขึ้น

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับวัคซีน

วัคซีนนั้นได้มีการค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ.1796 โดย Edward Jenner ซึ่งเขาได้เป็นผู้ใช้คำว่า vaccine เป็นครั้งแรก⁽¹⁷⁾ หลังจากนั้นจึงได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องและต่อมาได้ถูกนำมาใช้ในมนุษย์โดย Louis Pasteur เพื่อป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (Rabies vaccine) ซึ่งวัคซีนนั้นถือว่าเป็นสารทางชีวภาพ⁽¹⁸⁾ ที่เกิดจากการเตรียมจากส่วนประกอบของเชื้อโรคที่ตายแล้ว หรือเชื้อโรคที่ทำให้

ความรุนแรงอ่อนลง หรือจากพิษ (toxin) โดยเฉพาะเจาะจงต่อเชื้อโรคที่ทำให้เกิดโรคนั้นๆ หลังจากนั้น จะทำการฉีดให้กับมนุษย์ เพื่อให้ร่างกายของผู้รับวัคซีนสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรคที่ได้รับเข้าไป โดย เชื้อโรสดังกล่าวจะถูกร่างกายจดจำว่าเป็นสิ่งแปลกปลอมและจะทำลายเชื้อโรค หลังจากนั้นจะเกิด การจดจำในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เพื่อให้ง่ายต่อการทำลายหากตัวเชื้อโรคเดิมเข้าสู่ร่างกายใน ครั้งต่อไป

การแบ่งประเภทของวัคซีนนั้นแบ่งได้เป็นประเภทต่างๆ ดังต่อไปนี้ (ดัดสรุปลงในตารางที่ 1)

1. **Killed vaccine** เป็นวัคซีนที่เตรียมจากแบคทีเรียหรือไวรัสที่ตายแล้วแต่ยังมีความสามารถ ที่จะกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้
2. **Attenuated vaccine** เป็นวัคซีนที่เตรียมจากเชื้อแบคทีเรีย หรือไวรัสที่มีชีวิตอยู่แต่ทำ ให้เชื้อโรคอ่อนแอลงหรืออยู่ในสภาพที่ไม่สามารถก่อโรคได้ แต่สามารถที่จะกระตุ้นให้ ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้
3. **Subunit (Antigen) vaccine** เป็นวัคซีนที่เตรียมจากชิ้นส่วนของเชื้อแบคทีเรีย หรือไวรัส (Protein subunit, virus major capsid protein) แต่สามารถที่จะกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง ภูมิคุ้มกันได้ เช่นวัคซีน HPV เตรียมจาก virus major capsid protein ของ Papillomavirus เป็นต้น
4. **Conjugated vaccine** เป็นวัคซีนที่เตรียมจากเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัส แต่ชิ้นส่วนดังกล่าว นั้นไม่สามารถที่จะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ ดังนั้นจึงมีกระบวนการทางเคมี ที่มีการเพิ่มสารโปรตีน เพื่อให้ชิ้นส่วนดังกล่าวกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้

ตารางที่ 1 ตารางสรุปประเภทและตัวอย่างของวัคซีน รวมทั้งการตอบสนองของร่างกาย (ดัดแปลงจาก ABUL K⁽¹⁹⁾)

ชนิดของวัคซีน	ตัวอย่าง	การตอบสนองของร่างกาย
Live attenuated or killed bacteria	BCG , cholera	Antibody response
Live attenuated viruses	Polio , rabies	Antibody response; cell-mediated immune response
Subunit (Antigen) vaccines	Tetanus toxoid, Diphtheria toxoid	Antibody response
Conjugate vaccines	<i>Haemophilus influenzae</i> infection	Helper T cell-dependent Antibody response
Synthetic vaccines	Hepatitis (recombinant protein)	Antibody response

ในแง่ของประสิทธิภาพและการตอบสนองของร่างกายต่อวัคซีนนั้น มีปัจจัยหลายประการที่ มีผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน⁽¹⁸⁾ ได้แก่

- ชนิดของวัคซีน
- สายพันธุ์ของเชื้อโรคที่นำมาผลิตวัคซีน⁽²⁰⁾
- การเก็บรักษาวัคซีน
- เชื้อชาติ อายุ หรือลักษณะพันธุกรรม
- การตอบสนองของแต่ละบุคคลที่เป็นกลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองต่อวัคซีนที่ให้
- โรคประจำตัวของผู้ที่ได้รับวัคซีนหรือยาที่ผู้ที่ได้รับวัคซีนใช้อยู่ เช่น ยาสเตียรอยด์

กลไกการเกิดโรคต่อต้านภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune disease)

ที่สัมพันธ์กับการใช้วัคซีน

ในปัจจุบันได้มีการใช้วัคซีนกันอย่างกว้างขวางในการป้องกันโรคติดเชื้อไม่ว่าจะเป็น ไวรัสตับอักเสบบี โรคหัด เป็นต้น ซึ่งมีรายงานการเกิดโรคภูมิคุ้มกันตนเองหรือโรคต่อต้านภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune disease) หลังจากที่ได้รับวัคซีนอยู่เรื่อยมา^(1,4,5,16,21-33) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตารางแสดงการเกิดโรคภูมิคุ้มกันตนเองจากการได้รับวัคซีนชนิดต่างๆ (ดัดแปลงจาก Older SA และคณะ⁽²⁴⁾)

ชนิดวัคซีน	อายุ (ปี)	เพศ	ระยะเวลาที่เกิดอาการ
Tetanus	17	หญิง	7 วัน
Typhoid/paratyphoid	18	หญิง	-
Hepatitis B	43	หญิง	14 วัน
	26	หญิง	7 วัน
Combination	31	ชาย	7 วัน
	23	หญิง	14 วัน
	25	ชาย	14 วัน
	28	หญิง	21 วัน
Anthrax	29	หญิง	12 วัน

และในปัจจุบันมีการตั้งสมมุติฐานเพื่อที่จะอธิบายการเกิดโรคภูมิคุ้มกันตนเองหรือโรคต่อต้านภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune disease) หลังจากที่ได้รับวัคซีนซึ่งพอจะสรุปได้ดังนี้

1. Individual genetically predispose^(23,34,35)

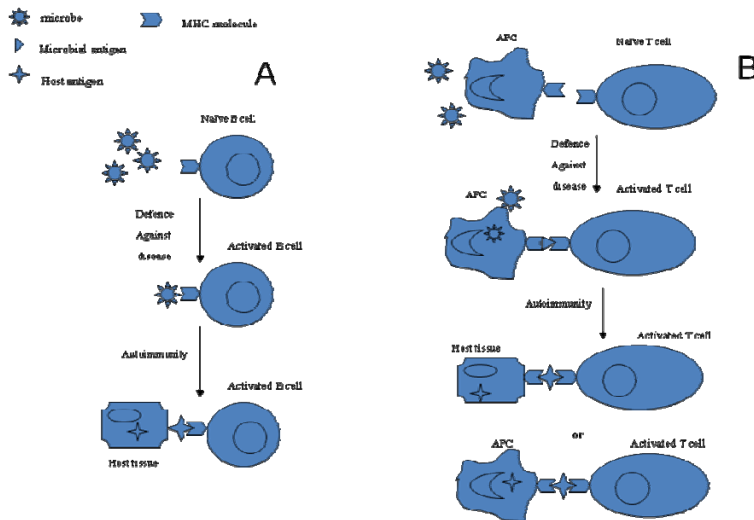
Santoro D และคณะ⁽²³⁾ ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี และเกิดโรคภูมิคุ้มกันตนเอง พบว่าผู้ป่วยที่ทำการศึกษานั้นมีลักษณะทางพันธุกรรม (genetic predispose, HLA) ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคภูมิคุ้มกันตนเองซึ่งสอดคล้องกับลักษณะทางพันธุกรรม (genetic predispose, HLA) ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคภูมิคุ้มกันตนเอง ซึ่ง Santoro D และคณะ ได้สรุปจากการศึกษาที่มีความสัมพันธ์กันระหว่างวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี โรคภูมิคุ้มกันตนเอง และ HLA ซึ่งวัคซีนอาจจะเป็นตัวกระตุ้นในคนที่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรม (genetic predispose, HLA) ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคภูมิคุ้มกันตนเองให้เกิดโรคได้

2. Molecular mimicry^(30,32,36-38)

พบว่าเชื้อโรคมีคุณสมบัติเป็น antigenicity ซึ่งคล้ายกับ self antigen ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายสร้าง antibody ต่อต้านกับเชื้อโรค ซึ่งมีผลทำให้เกิดการสร้าง antibody ทำลายเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของตนเอง (cross reaction) เกิดขึ้นดังรูปที่ 2⁽³⁶⁾

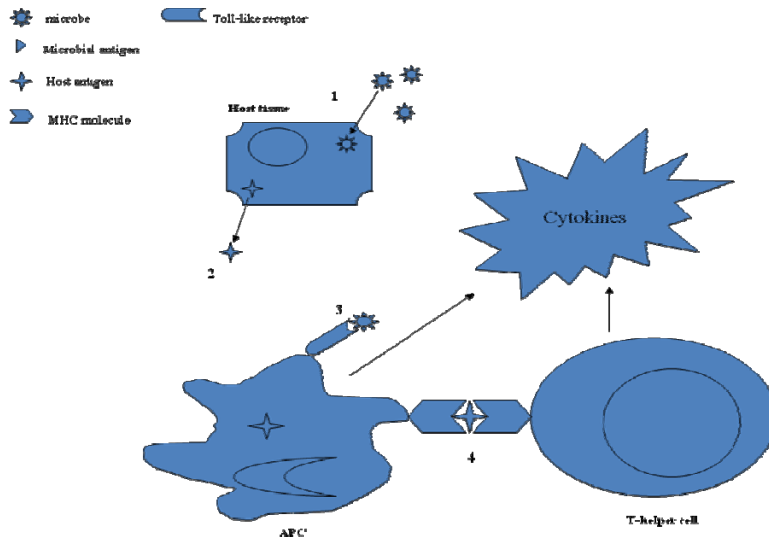
3. Infection-induced autoimmunity⁽³⁶⁾

พบว่าเชื้อโรคสามารถกระตุ้นให้เกิดโรคต่อต้านภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) โดยผ่านทางกลไกตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมแบบไม่จำเพาะเจาะจง (antigen non-specific mechanism) ของ innate immune response โดยเมื่อมีการติดเชื้อ เชื้อโรคจะทำให้มีการนำเสนอของ self-antigen หรือเร่งการตอบสนองของ innate immune response เป็นผลให้มีการกระตุ้น antigen presenting cell ให้นำเสนอ self-antigen และมีการตอบสนองของ T lymphocyte ทำให้เกิด autoreactive T cell เกิดขึ้นดังรูปที่ 3



เมื่อเชื้อโรคได้กระตุ้น B lymphocyte และเกิดเป็น Activated B cell จะเกิดการ cross reaction กับเนื้อเยื่อตนเองและเกิดการทำลายเนื้อเยื่อตนเองตามมา ขณะเดียวกัน T lymphocyte รับการเสนอ antigen ของเชื้อโรคจาก antigen presenting cell ซึ่ง antigen ดังกล่าวจะคล้ายกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของตนเอง ดังนั้นจากกลไกทั้งสองจึงเกิดโรคต่อต้านภูมิกัมกัตนเอง (Autoimmune disease) ซึ่งอธิบายจาก Molecular mimicry (APC=antigen presenting cell)

รูปที่ 2 รูปแสดงการเกิดโรคต่อต้านภูมิกัมกัตนเอง (Autoimmune disease) จากกลไก Molecular mimicry (ดัดแปลงจาก Wraith DC และคณะ⁽³⁶⁾)



เมื่อเกิดการติดเชื้อในเนื้อเยื่อ จะเกิดการทำลายเนื้อเยื่อเกิดขึ้น(1) มีผลทำให้เกิดการปล่อย self-antigen(2) และเมื่อเชื้อโรคได้จับกับ Toll-like receptors ที่อยู่บน antigen presenting cell มีผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ MHC โมเลกุลและมีการเพิ่มขึ้นของ co-stimulatory molecule ร่วมกับการหลั่งสาร cytokines(3) และเมื่อมีการเพิ่มการนำเสนอของ self-antigen ของ antigen presenting cell จะทำให้มีการหลั่งสารต่างๆ มากขึ้น และทำให้มีการกระตุ้น autoreactive T cell เกิดขึ้น (APC=antigen presenting cell)

รูปที่ 3 รูปแสดงการเกิดโรคต่อต้านภูมิกัมกัตนเอง (Autoimmune disease) จากกลไก Infection-induced autoimmunity (ดัดแปลงจาก Wraith DC และคณะ⁽³⁶⁾)

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาและวิจัยเกี่ยวกับวัคซีนป้องกันโรคต่างๆ ในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องซึ่งสามารถสรุปวัคซีนที่มีความปลอดภัยและควรจะฉีดให้ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องได้ดังตารางที่ 3 ส่วนวัคซีนที่ไม่ควรฉีดให้กับผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแสดงในตารางที่ 4 และจากการศึกษารวมทั้งการวิจัยเกี่ยวกับวัคซีนป้องกันโรคต่างๆ ในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องมีรายละเอียด ดังนี้

ตารางที่ 3 ตารางสรุปวัคซีนที่มีความปลอดภัยและควรจะฉีดให้ผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (กรณีโรคสงบ)

<p>Influenza vaccine Tetanus toxoid Pneumococcal vaccine Hepatitis vaccine Haemophilus influenzae type B vaccine Human papillomavirus vaccine*</p>

* ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิผลของ Human papillomavirus vaccine ในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดนี้ แนะนำให้ฉีดโดย European League Against Rheumatism (EULAR) ค.ศ.2010

ตารางที่ 4 ตารางสรุปวัคซีนที่ไม่ควรฉีดให้กับผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง

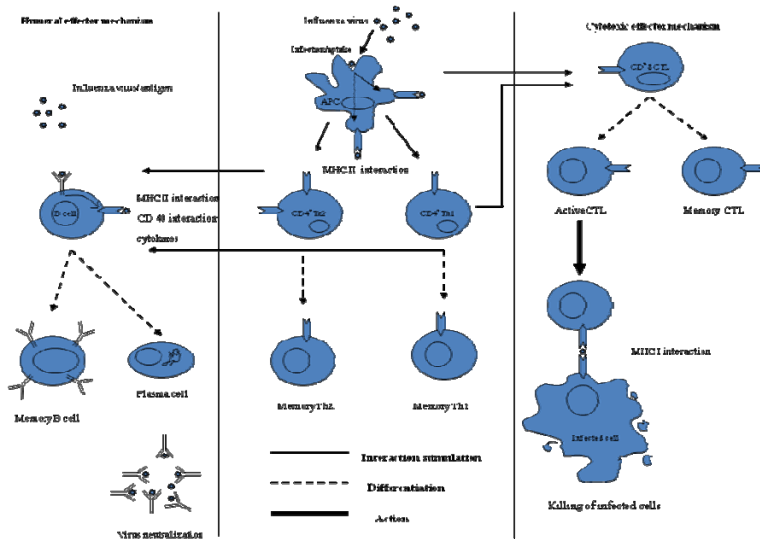
<p>กลุ่ม Live attenuated vaccine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Measles, mumps and rubella (MMR) vaccine • Polio vaccine • Varicella vaccine • Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccine • Typhoid fever • Yellow fever • Rubella

• วัคซีนป้องกันไวรัส influenza (Influenza vaccine)

วัคซีนป้องกันไวรัส influenza เป็นวัคซีนที่ผลิตขึ้นเพื่อป้องกันการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อไวรัส influenza ซึ่งวัคซีนที่ให้แก่ผู้ป่วยในแต่ละครั้งนั้นจะประกอบไปด้วย 3 ชนิด ของเชื้อไวรัส ได้แก่ one A (H3N2) virus , one regular seasonal A (H1N1) virus , one B virus และในแต่ละปีจะมีการเปลี่ยนแปลงชนิด (strain) ของเชื้อไปตามการระบาดของเชื้อ โดยในปี ค.ศ.2010 - 2011 จะได้แก่ชนิด (strain) A/California/7/2009 (H1N1)-like, A/Perth/16/2009 (H3N2)-like, and B/Brisbane/60/2008-like antigens⁽³⁹⁾

ในปัจจุบันพบว่ามีการติดเชื้อไวรัส influenza มากขึ้น และเชื้อไวรัส influenza เป็นเชื้อไวรัสที่มีการติดเชื้อมากที่สุดในโลก⁽³⁸⁾ และพบว่า ในกลุ่มประชากรปกติมีการติดเชื้อ 5 - 20% ต่อปี⁽³⁹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า การที่ผู้ป่วยได้รับวัคซีนถือเป็นการป้องกันการติดเชื้อที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้⁽⁶⁾ ซึ่งวัคซีนป้องกันไวรัส influenza นั้น พบว่าร่างกายจะมีการตอบสนองผ่านระบบภูมิคุ้มกันทั้ง Humoral immune response และ Cell-mediated immune response โดยผ่านทาง B cell และ T cell⁽⁴⁰⁾ ดังรูปที่ 4

Ljudmila Stojanovich⁽⁶⁾ ได้ทำการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับวัคซีนจะมีการติดเชื้อไวรัส influenza ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในแง่ความสัมพันธ์ของโรคลูปัสกับวัคซีนป้องกันไวรัส influenza นั้นได้มีการศึกษามาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันทั้งในแง่ความปลอดภัย ประสิทธิภาพของวัคซีน การกำเริบของโรคลูปัส การสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody) การตอบสนองของผู้ป่วยโรคลูปัสต่อวัคซีน และผลของยาที่ทำการรักษาต่อผลการตอบสนองของวัคซีน ซึ่งจากการทบทวนบทความสรุปได้ดังตารางที่ 5



รูปที่ 4 รูปแสดงการตอบสนองผ่านระบบภูมิคุ้มกันทั้ง Humoral immune response และ Cell-mediated immune response ของร่างกายต่อเชื้อไวรัส influenza (ดัดแปลงจาก Holvast B และคณะ⁽⁴⁰⁾)

จากการศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน (ดังสรุปในตารางที่ 5) สามารถสรุปความสัมพันธ์ของโรคลูปัสกับการใช้วัคซีนป้องกันไวรัส influenza ในประเด็นต่างๆ ได้ดังนี้

1. ชนิดและประเภทของวัคซีนป้องกันไวรัส influenza

พบว่าในแง่ของชนิดของเชื้อ (strain) แต่ละการศึกษาจะมีการใช้ชนิดของวัคซีนที่แตกต่างกัน แต่ผู้ป่วยโรคลูปัส สามารถที่จะมีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนที่ใช้ในแต่ละการศึกษา

2. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีน

วัคซีนป้องกันไวรัส influenza มีประสิทธิภาพสูง ในกลุ่มประชากรทั่วไปในการสร้างภูมิคุ้มกัน^(56,57) ส่วนในกลุ่มประชากรที่เป็นโรคลูปัส พบว่าการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนน้อยกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป แม้ว่าบางการศึกษาจะไม่พบว่ามีผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากดูจากข้อมูลในแต่ละการศึกษา พบว่าทุกการศึกษามีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนน้อยกว่ากลุ่มประชากรทั่วไปเช่นกัน

ส่วนความปลอดภัยของวัคซีนนั้น ทุกการศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันพบว่ามีความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคลูปัส^(58,59)

ตารางที่ 5 ตารางสรุปการศึกษาวัคซีนป้องกันไวรัส influenza ในผู้ป่วยโรคลูปัส

คณะผู้ทำการศึกษา	ปี	จำนวนผู้ป่วยโรคลูปัส	ความปลอดภัย	การตอบสนองต่อวัคซีน (Humoral response of SLE patients) เทียบกับ control	การกำเริบของโรคลูปัส	การสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody)	ผลของยาที่ทำการรักษาต่อการสร้างภูมิคุ้มกัน
Brodman et al ⁽⁴¹⁾	1978	46	+	Similar/decrease	No change	Increase in ANA titer but no significant	No significant effect of prednisolone, azathiopine, hydroxychloroquine
Louie et al ⁽⁴²⁾	1978	11	+	Similar	*	*	*
Ristow et al ⁽⁴³⁾	1978	29	+	Decrease	*	*	No significant effect
Williams et al ⁽⁴⁴⁾	1978	19	+	Decrease	No change	*	Trend towards lower immunogenicity when using prednisolone
Herron et al ⁽⁴⁵⁾	1979	20	+	Similar	4/20 flare ups	*	Steroid decrease antibody response
Abu-Shakra et al ⁽⁴⁶⁾	1999	48	+	*	No change	*	*
Abu-Shakra et al ⁽⁴⁷⁾	2002	24	+	*	No change	Increase anti ENA and anticardiolipin antibody, no change in anti ds DNA	*
Abu-Shakra et al ⁽⁴⁸⁾	2002	24	+	Decrease	*	*	Trend towards lower immunogenicity in case of azathiopine or ≥ 10 mg prednisolone/day
DelPorto et al ⁽⁴⁹⁾	2006	14	+	Similar	No change	No change autoantibody	*
Holvast et al ⁽⁵⁰⁾	2006	56	+	Decrease	No change	*	Trend towards lower immunogenicity in case of azathiopine
Stojanovich et al ⁽⁶⁾	2006	69	+	*	No change	*	*
Tarjan et al ⁽⁵¹⁾	2006	18	+	*	*	Increase anti ds DNA, Beta2 glycoprotein I IgG IgM but decrease ACL IgG	*
Holvast et al ⁽⁵²⁾	2009	52	+	Similar	No change	Slight increase of C3, C4	Prednisolone and azathiopine had lower antibody response
Holvast et al ⁽⁵³⁾	2009	54	+	Decrease	No change	*	No significant effect
Lu et al ⁽⁵⁴⁾	2010	21	+	Similar	No change	Decrease Beta2 glycoprotein I IgG but increase ACL IgG	Trend towards lower immunogenicity in case of azathiopine and prednisolone > 10 mg/day
Wiesik-Szewczyk E et al ⁽⁵⁵⁾	2010	62	+	Decrease	No change	Increase in ANA titer and anti ds DNA	*

* ไม่ได้ทำการศึกษาในงานวิจัย + มีปลอดภัยสำหรับโรคลูปัส

3. ผลของวัคซีนกับการกำเริบของโรคลูปัส (Disease activity)

การศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันพบว่าการใช้วัคซีนป้องกันไวรัส influenza ในผู้ป่วยโรคลูปัสไม่มีผลต่อการกำเริบของโรคลูปัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ควบคุม (control) และไม่มีผลต่อการเพิ่มยาในการรักษาโรคไม่ว่าจะเป็น ยาคุมภูมิคุ้มกัน หรือยาสเตียรอยด์⁽⁵⁷⁾

4. ผลของวัคซีนกับการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody)

พบว่าหลังจากที่ให้วัคซีนป้องกันไวรัส influenza จะมีทั้งการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง

(Autoantibody) เพิ่มขึ้น ลดลง และไม่เปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody) แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody) เพิ่มขึ้นไม่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงเพิ่มขึ้น และภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody) ที่เกิดขึ้น จะอยู่ในช่วงเวลานั้นๆ^(56, 57)

5. ผลข้างเคียงของวัคซีนป้องกันไวรัส influenza

พบว่ามีรายงานอาการข้างเคียงหลังจากฉีดวัคซีนป้องกันไวรัส influenza^(3,41-45,47,50) เช่น ปวดตามเนื้อตามตัว (myalgia) ปวดบริเวณที่ฉีด ปวดเมื่อยตามข้อต่อ (arthralgia) ไข้ต่ำๆ เหงื่อออก ผื่น เป็นต้น ซึ่งอาการดังกล่าวมีอาการเพียงเล็กน้อย (mild) และสามารถหายได้เองหรือใช้ยารักษาตามอาการ

6. ผลของยาที่ทำการรักษาต่อผลการตอบสนองของวัคซีนป้องกันไวรัส influenza

จากตารางที่ 5 จะพบว่า ผลของยาต่อการตอบสนองของวัคซีนป้องกันไวรัส influenza ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนว่ายาสเตียรอยด์ หรือยากดภูมิคุ้มกัน จะมีผลต่อการตอบสนองของวัคซีนป้องกันไวรัส influenza ในผู้ป่วยโรคลูปัสหรือไม่ แต่จากการศึกษาส่วนใหญ่พบพบว่า Prednisolone > 10 มิลลิกรัมต่อวัน Azathiopine⁽⁶⁰⁾ อาจจะทำให้การตอบสนองของวัคซีนป้องกันไวรัส influenza ในผู้ป่วยโรคลูปัสมีแนวโน้มลดลง

7. ผลของวัคซีนต่อการลดการติดเชื้อไวรัส Influenza

มีเพียงหนึ่งการศึกษาของ Ljudmila Stojanovich⁽⁶⁾ ที่ทำการศึกษากลุ่มย่อยในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีนป้องกันไวรัส influenza ว่ามีการติดเชื้อต่างกันหรือไม่ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับวัคซีนเกิดการติดเชื้อจากไวรัส influenza น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งตัวโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัส influenza ในการศึกษานี้ทำการศึกษาได้แก่ Pneumonia, Acute bronchitis, Viral respiratory infections

• วัคซีนป้องกันบาดทะยัก (Tetanus toxoid)

Tetanus (บาดทะยัก) เป็นอาการที่เกิดจากพิษ (exotoxin) ของเชื้อ *Clostridium tetani* ซึ่งเป็นแบคทีเรียชนิด gram-positive, anaerobic rod ผู้ป่วยจะเกิดอาการทางระบบประสาท (neuromuscular dysfunction) ซึ่งสามารถป้องกันได้จากการฉีดวัคซีน Tetanus toxoid ซึ่งจัดเป็น Subunit (Antigen) vaccines ชนิดหนึ่งที่สามารถใช้ป้องกันการเกิดโรคบาดทะยักได้

การศึกษาการใช้วัคซีนป้องกันบาดทะยักในผู้ป่วยโรคลูปัสนั้นพบว่ามีเพียงสองการศึกษา การศึกษาแรกเป็นการศึกษาของ Madeleine และคณะ⁽⁶¹⁾ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับวัคซีนป้องกันบาดทะยักในการสร้าง antibody ชนิดต่างๆ และการจับ (affinity) ของ antibody ที่สร้างขึ้นเทียบกับคนปกติ ซึ่งมีผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 24 ราย พบว่าในผู้ป่วยโรคลูปัสมีการสร้าง antibody เพิ่มขึ้น หลังได้รับวัคซีนและไม่ต่างกับคนปกติ และส่วนใหญ่เป็น IgG1 ซึ่งเหมือนกับคนปกติแต่จะมีการเพิ่มขึ้นของ IgG2 และ IgG3 มากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีการเพิ่มการจับ (affinity) ของ antibody เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนการให้วัคซีน และพบว่าการจับ (affinity) ของ antibody ในกลุ่มคนปกติจะแปรผกผันกับอายุแต่ไม่พบลักษณะดังกล่าวในผู้ป่วยโรคลูปัส และการศึกษานี้ยังพบว่าการจับ (affinity)

ของ antibody ไม่สัมพันธ์กับอาการแสดงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคลูปัส และชนิดของ autoantibody แต่กลับพบว่า การที่ผู้ป่วยได้ Prednisolone ในขนาดต่ำ (<15 มิลลิกรัมต่อวัน) จะเพิ่มการจับ (affinity) ของ antibody ส่วนการศึกษาที่สองเป็นการศึกษาของ Battafarano DF และคณะ⁽⁶²⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 72 ราย พบว่า ผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 90% มีการสร้าง antibody ป้องกันเชื้อบาดทะยัก และพบว่าการใช้วัคซีนป้องกันบาดทะยักในผู้ป่วยโรคลูปัสนั้นมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ

ดังนั้นจากการศึกษาทั้งสองการศึกษาจึงสามารถสรุปความสัมพันธ์ของโรคลูปัสกับการใช้วัคซีนป้องกันบาดทะยักในประเด็นต่างๆ ได้ดังนี้

1. ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้วัคซีนป้องกันบาดทะยัก พบว่าวัคซีนป้องกันบาดทะยักมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคบาดทะยัก
2. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันหลังได้รับป้องกันบาดทะยัก พบว่ามีการตอบสนองไม่แตกต่างกับคนปกติ แต่มีการเพิ่มขึ้นของ IgG2 และ IgG3 มากกว่าคนปกติและการที่ผู้ป่วยได้ยา Prednisolone ในขนาดต่ำ (<15 มิลลิกรัมต่อวัน) จะเพิ่มการจับ (affinity) ของ antibody

อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับยากดภูมิคุ้มกันกับวัคซีนป้องกันบาดทะยักในผู้ป่วยโรคลูปัส

- วัคซีนป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcal vaccine)

Streptococcus pneumoniae เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่มีแคปซูล โดยมีมากกว่า 90 serotype⁽⁶³⁾ ซึ่งพบว่ามีรายงานการติดเชื้อจากแบคทีเรียชนิดนี้มากขึ้นในผู้ป่วยโรคลูปัส ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ซึ่งนำไปสู่การเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคลูปัส⁽⁶⁴⁾

การกำจัดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* นั้น ต้องการการจับระหว่าง IgG2 และ complement หลังจากนั้นเมื่อมี Opsonization จะถูกกำจัดที่ม้ามโดยวิธีการ phagocytosis⁽⁶⁵⁾ ดังนั้นจึงพบว่าคนที่เชื้อ *Streptococcus pneumoniae* จะมีอัตราการติดเชื้อที่เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยโรคลูปัส ซึ่งสาเหตุที่ผู้ป่วยโรคลูปัสมีโอกาสติดเชืวดังกล่าวเนื่องจากมีภาวะ Hypocomplement และ ไม่มีหรือมีการผลิต antibody ต่อเชื้อในปริมาณน้อย และยังพบว่าคนที่ Fc gamma rIIA polymorphism โดยเฉพาะ R131 genotype เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชืวดังกล่าวทำให้สูญเสียหน้าที่ในการกำจัด IgG2-opsonized ของร่างกาย^(63,66) นอกจากนี้ยังพบว่ามีรายงานการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีการทำงานที่ผิดปกติของ Fc receptor⁽⁶⁷⁾ และในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีความผิดปกติของการทำงานของม้าม (Hypofunction, splenic hypotrophy) อีกด้วย⁽⁶⁸⁻⁷²⁾

เนื่องจากการที่เชื้อ *Streptococcus pneumoniae* มีการติดต่ออายุไขว้นะมากขึ้น⁽⁷³⁾ ดังนั้นเมื่อประมาณปี ค.ศ.1970 ได้มีการผลิตวัคซีนที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ซึ่งในขณะนั้นวัคซีนที่ใช้มี 14 valent pneumococcal polysaccharide และตั้งแต่ปี ค.ศ.1980 ได้มีการผลิตวัคซีนที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ซึ่งได้พัฒนาวัคซีนที่ใช้ให้มี 23 valent pneumococcal polysaccharide⁽⁶³⁾ ซึ่งพบว่าวัคซีนนั้นมีความปลอดภัยสำหรับบุคคล

ทั่วไป⁽⁶⁴⁾ นอกจากนี้ได้มีการศึกษาแบบ meta-analysis ในกลุ่มประชากรพบว่าวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* สามารถลดการติดเชื้อ Pneumococcal ในปอดได้ถึง 71%⁽⁷³⁾ และตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันได้มีการศึกษาประสิทธิภาพ การตอบสนองของวัคซีน การกำเริบของโรคลูปัส ผลข้างเคียง ผลของยาที่ใช้ในการรักษาโรคลูปัส ดังสรุปได้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ตารางสรุปการศึกษาวัคซีนป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ในผู้ป่วยโรคลูปัส

คณะผู้ทำการศึกษา	ปี	จำนวนผู้ป่วยโรคลูปัส	ความปลอดภัย	SLEDAI Or Disease active	การตอบสนองต่อวัคซีน (Humoral response of SLE patients) เทียบกับ control	การกำเริบของโรคลูปัส	การสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody)	ผลของยาที่ทำการรักษาต่อการสร้างภูมิคุ้มกัน
Klippel et al ⁽⁷⁴⁾	1979	40	+	Stable disease	Decrease	No	-	-
Mark P. et al ⁽⁷⁵⁾	1980	38	+	Mild disease active [#]	Decrease	3 patients flare	No significant different in CH50 or anti DNA antibody	No significant effect
Elizabeth et al ⁽⁷⁶⁾	1983	19	+	*	Decrease	No	*	ยากดภูมิคุ้มกัน มีผลต่อระดับ antibody ที่ 3 ปี
Daniel F et al ⁽⁶²⁾	1997	73	+	2.5	Trend towards Decrease in high disease activity (no significant)	No	*	Trend towards lower immunogenicity in case of azathiopine cyclophosphamide or prednisolone
Tarjan et al ⁽⁷⁷⁾	2002	18	+	5.56	Decrease	No	Decrease C3, C4 Decrease serum total IgA and IgG	*
Ori Elkayam et al ⁽⁷⁸⁾	2002	24	+	4.41 ± 2.92	Similar but 20% poor response	No	*	*
Ori Elkayam et al ⁽⁷⁹⁾	2005	24	+	4.41 ± 2.92	*	No	1 patient develop anticardiolipin IgG, 1 patient turned anti-RNP negative	*

Mild disease activity ใตุนัก new onset skin rash, alopecia, arthritis, oral ulcer

* ไม่ได้ทำการศึกษาในงานวิจัย + มีปลอดภัยสำหรับโรคลูปัส

จากการศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน (ดังสรุปในตารางที่ 6) สามารถสรุปความสัมพันธ์ของโรคลูปัสกับการใช้วัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ในประเด็นต่างๆ ได้ดังนี้

1. ชนิดและประเภทของวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae*

พบว่าแต่ละการศึกษาจะมีการใช้ชนิดของวัคซีนที่แตกต่างกัน ซึ่งชนิดของวัคซีนที่มีการใช้ได้แก่ 14 valent pneumococcal polysaccharide⁽⁷⁵⁾, 12 valent pneumococcal polysaccharide⁽⁷⁶⁾ และ 23 valent pneumococcal polysaccharide^(62,77-79) ซึ่งผู้ป่วยโรคลูปัสสามารถที่จะมีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนที่ใช้ในแต่ละการศึกษา

2. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีน

พบว่าการให้วัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* มีความปลอดภัย^(3, 58,60) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัส และในแง่การตอบสนองนั้นมีรายงานทั้งที่ไม่มี ความแตกต่างกับกลุ่มควบคุม ลดลง และมีแนวโน้มที่ลดลงในผู้ป่วยโรคลูปัสดังแสดงในตารางที่ 6

3. ผลของวัคซีนกับการกำเริบของโรคลูปัส (Disease activity)

การศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการใช้วัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ในผู้ป่วยโรคลูปัสไม่มีผลต่อการกำเริบของโรคลูปัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ควบคุม (control) แต่ถึงอย่างไรก็ตามระหว่างการศึกษาของ Mark P. และคณะ⁽⁷⁵⁾ ซึ่งใช้ 14 valent pneumococcal polysaccharide พบว่า ระหว่างการศึกษาการให้วัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ใน 6 เดือนแรกของการศึกษามีผู้ป่วยจำนวน 3 ราย จากที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 38 ราย มีการกำเริบของโรค โดยรายแรกเกิดหลังจากการให้วัคซีน 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีอาการแสดงของกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) และเสียชีวิตในเวลาหนึ่งอาทิตย์ต่อมาจากหัวใจห้องล่างซ้ายล้มเหลว (left ventricular failure) รายที่สองผู้ป่วยมีไข้และมีอาการทางระบบประสาทหลังจากที่ได้รับวัคซีนแล้ว 3 เดือน และเสียชีวิตในเวลา 3 เดือนต่อมา จากการติดเชื้อแบคทีเรียกรัมลบ ส่วนรายที่สามผู้ป่วยมีผื่น (Rash) มีอาการของ nephritic syndrome และมีภาวะของเสียคั่งในร่างกาย (azotemia) ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากการได้รับวัคซีน 9 สัปดาห์ ซึ่งผู้ป่วยรายดังกล่าวตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ และ azathiopine

4. ผลของวัคซีนกับการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody)

มีเพียงสามการศึกษาที่ได้ทำการศึกษการสร้างภูมิคุ้มกัน พบว่าจากการศึกษาของ Mark P. และคณะ⁽⁷⁵⁾ พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการเปลี่ยนแปลง CH50 และ Anti DNA antibody เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน ส่วน Tarjan และคณะ⁽⁷⁷⁾ พบว่าผู้ป่วยโรคลูปัสมีค่า C3 และ C4 ที่ต่ำลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 13 หลังจากที่ได้รับวัคซีน และพบว่าในวันที่ 23 หลังจากที่ได้รับวัคซีนผู้ป่วยปริมาณ IgG และ IgA ในเลือดที่ลดลง แต่ไม่มีรายงานอาการและอาการแสดงที่สัมพันธ์กัน ส่วนการศึกษาของ Ori Elkayam และคณะ⁽⁷⁹⁾ พบว่ามีผู้ป่วยมีการศึกษามีการเพิ่มขึ้นของภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody) หลังจากได้รับวัคซีนเป็นเวลา 2 เดือน ได้แก่ Anti-ds DNA Anti-Ro/SSA Anti-La/SSB Anticardiolipin antibody IgG และ IgM Anti-Sm Anti nRNP เป็นจำนวน 10 ราย 9 ราย 4 ราย 4 ราย 2 ราย และ 5 ราย ตามลำดับและมีเพียงหนึ่งรายที่ก่อนได้รับวัคซีนไม่พบ Anticardiolipin antibody IgG แต่กลับเกิดขึ้นหลังจากที่ได้รับวัคซีน ซึ่งไม่มีรายงานอาการที่สัมพันธ์กับภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody) ที่เกิดขึ้น

5. ผลข้างเคียงของวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae*

พบว่ามีรายงานอาการข้างเคียงหลังจากฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae*^(62,77) เช่น ไข้ต่ำๆ ปวดและบวมบริเวณที่ได้รับวัคซีน อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เป็นต้น ซึ่งเป็นอาการที่เกิดขึ้นเล็กน้อยและหายได้เองโดยที่ไม่จำเป็นต้องให้การรักษา

6. ผลของยาที่ทำการรักษาต่อผลการตอบสนองของวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae*

มีเพียงสามการศึกษาที่ได้ศึกษาเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาต่อการตอบสนองของร่างกายผู้ป่วยโรคลูปัสต่อวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* การศึกษาแรกเกิดขึ้นใน

ปี ค.ศ.1980 โดย Mark P. Jarrett และคณะ⁽⁷⁵⁾ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการตอบสนองต่อวัคซีนในผู้ป่วยที่ได้ Prednisolone ขนาดต่ำ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา Prednisolone ร่วมกับ Azathiopine ซึ่งการศึกษานี้ได้สรุปเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษา พบว่ายาที่ใช้ในการรักษามีบทบาทต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Antibody response) แต่อาจจะมีปัจจัยอื่นร่วมด้วย และไม่ใช้สาเหตุเพียงประการเดียวที่ทำให้มีการลดลงของการตอบสนองของร่างกาย การศึกษาต่อมาเป็นการศึกษาของ Elizabeth และคณะ⁽⁷⁶⁾ ซึ่งได้ทำการศึกษาระยะยาวของภูมิคุ้มกัน (antibody) ที่ร่างกายสร้างขึ้นหลังการได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ที่ 2 ปี และ 3 ปี พบว่าการที่ผู้ป่วยได้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) มีผลลดการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Antibody) ที่ 3 ปี และนอกจากปัจจัยดังกล่าว ยังพบว่าความรุนแรงของโรค การที่มีของเสียคั่งในร่างกาย (Azothemia) การที่สัมผัสกับเชื้อ pneumococcus ยังเป็นปัจจัยที่มีผลในการตัดสินใจของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ 3 ปี อีกด้วย ส่วนการศึกษาสุดท้ายนั้นเป็นการศึกษาของ Daniel F. และคณะ⁽⁶²⁾ พบว่ามีการตอบสนองของการสร้างภูมิคุ้มกัน (Antibody) ที่ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drug) ได้แก่ cyclophosphamide azathiopine และ prednisolone แต่ไม่พบว่ามีความสำคัญทางสถิติ และการศึกษานี้ยังพบว่าขนาดของยา prednisolone ไม่มีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกัน (antibody)

7. ผลของวัคซีนต่อการลดการติดเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae*

พบว่ายังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบอย่างชัดเจนในผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนจะสามารถป้องกันการติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ได้หรือไม่

แต่ถึงอย่างไรก็ตาม มีการรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะสูญเสียหน้าที่ของม้ามจากภูมิคุ้มกันตนเอง (Autosplenectomy) ที่ได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* โดย Imad และคณะ⁽⁶⁸⁾ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีภาวะ Asplenia ที่มีการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* และเสียชีวิต รวมทั้งเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ ดังแสดงในตารางที่ 7 พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดไม่ได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ขณะที่ผู้ป่วยโรคลูปัส ที่เกิดภาวะสูญเสียหน้าที่ของม้ามจากภูมิคุ้มกันตนเอง (Autosplenectomy) และได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ที่ได้รายงานโดย Imad และคณะ ไม่พบว่ามี การติดเชื้อและเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ซึ่ง Imad และคณะ ได้สรุปว่า การที่ผู้ป่วยที่มีภาวะสูญเสียหน้าที่ของม้ามจากภูมิคุ้มกันตนเอง (Autosplenectomy) และได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* สามารถป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ได้

ขณะเดียวกัน จากการศึกษาวิจัยการใช้วัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ในผู้ป่วยโรคลูปัสนั้นพบว่ามีรายงานการติดเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ทั้งๆ ที่ได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ^(71,76,81)

ดังนั้นจากข้อมูลดังที่ได้อ้างมาข้างต้นจึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่า ผู้ป่วยโรคลูปัสที่ได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* จะสามารถป้องกันการติดเชื้อ

แบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ได้อย่างแน่นอน แต่อย่างไรก็ตามจากการทบทวนบทความส่วนใหญ่สนับสนุนการฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ^(4,60, 63,67-72,81-83)

ตารางที่ 7 ตารางแสดงผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* และผลลัพธ์ ในผู้ป่วยโรคลูปัสที่มีภาวะ asplenia (ดัดแปลงจาก Uthman I และคณะ⁽⁶⁸⁾)

ผู้ป่วย (Life threatening infection)	อายุและเพศ	ผลลัพธ์ (outcome)
1 ⁽⁶⁹⁾	17 ปี เพศหญิง	เสียชีวิตจากการติดเชื้อแบคทีเรีย <i>Streptococcus pneumoniae</i>
2 ⁽⁸⁰⁾	56 ปี เพศหญิง	เสียชีวิตจากการติดเชื้อแบคทีเรีย <i>Streptococcus pneumoniae</i>
3 ⁽⁸¹⁾	31 ปี เพศหญิง	เสียชีวิตจากการติดเชื้อแบคทีเรีย <i>Streptococcus pneumoniae</i>
4 ⁽⁸²⁾	9 ปี เพศหญิง	เสียชีวิตจากการติดเชื้อแบคทีเรีย <i>Streptococcus pneumoniae</i>
5 ⁽⁸³⁾	44 ปี เพศหญิง	เกิดภาวะ septic shock จากการติดเชื้อแบคทีเรีย <i>Streptococcus pneumoniae</i>
6 ⁽⁸⁴⁾	44 ปี เพศหญิง	เกิดภาวะ septic shock จากการติดเชื้อแบคทีเรีย <i>Streptococcus pneumoniae</i>

- วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B vaccine)

Hepatitis B vaccine (HBV) ได้มีการผลิตขึ้นมาใช้ในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ตั้งแต่ปี ค.ศ.1982 และการใช้วัคซีนนี้สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้ถึง 95% และในการผลิตวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี นั้น ใช้วิธี Recombinant DNA ซึ่งถือว่าวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็น Synthetic vaccines ชนิดหนึ่ง

พบว่า การใช้วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน มีการรายงานผลข้างเคียงเป็นจำนวนมาก ดังตารางที่ 8 นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดโรคลูปัส ตามหลังการได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นจำนวนมาก ^(21,23,27,28,33,85-87)

จากการศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันพบว่า มีเพียงสองการศึกษาที่ได้ศึกษาเกี่ยวกับวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยโรคลูปัสดังสรุปในตารางที่ 9

จากการศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน (ดังสรุปในตารางที่ 9) สามารถสรุปความสัมพันธ์ของโรคลูปัสกับการใช้วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในประเด็นต่างๆ ได้ดังนี้

1. ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และ การตอบสนองของร่างกายต่อวัคซีน

พบว่า การให้วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีความปลอดภัยในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัส ส่วนในแง่การตอบสนองนั้นยังมีความแตกต่างกันอยู่ดังแสดงในตารางที่ 9 อาจจะเป็นเพราะมีการศึกษาวิจัยการใช้วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยโรคลูปัสยังน้อย แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาล่าสุด⁽¹⁰⁸⁾ พบว่าผู้ป่วยโรคลูปัสมีการตอบสนองในการสร้างภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนครั้งที่สาม คิดเป็น 93% ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการวิจัย และผู้ป่วยที่เหลือเมื่อได้รับวัคซีนครั้งที่ 4 หลังจากที่ยังคงการศึกษาวิจัยปรากฏว่าหนึ่งเดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนครั้งที่ 4 ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่อโรคไวรัสตับอักเสบบี เช่นกัน ซึ่งจำนวนการตอบสนองของผู้ป่วยแสดงดังแผนภูมิที่ 1

ตารางที่ 8 ตารางแสดงผลข้างเคียงของการได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (ดัดแปลงจาก Grotto I และคณะ⁽⁸⁸⁾)

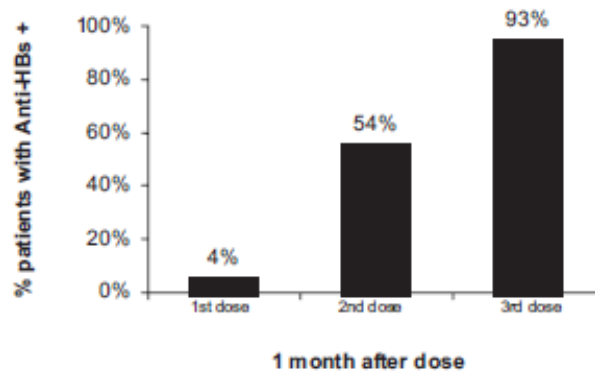
Reaction	Sex	Age	Dose no.	Time after vaccination	Duration of symptoms	Clinical background	เอกสารอ้างอิง
Acute urticaria	F	24	1	30 minutes	30 minutes	Rec. idiopathic urticaria	(89)
Erythema nodosum	F	43	1	4 days	Several weeks		(90)
Lichen planus -1	F	19	2	2 months	Not reported		(91)
Lichen planus -2	M	50	1	1 month	3 months		(92)
Polyarthrits (1) + Erythema nodosum	M	31	1	1 day	6 weeks		(93)
Polyarthrits - 2	F	41	2	2 weeks	7 months		(94)
Reiter Syndrome	M	29	2	4 weeks	4 months		(94)
Rheumatoid arthritis	F	49	1	24 hours	Not reported		(95)
Pulmonary and cutaneous vasculitis	F	45	1	2 days	1 week		(96)
Systemic lupus erythematosus	F	43	1	2 weeks	Not reported		(97)
Glomerulonephritis	M	21	3	6 weeks	Few days		(98)
Evan's syndrome	M	33	2	2 days	2 months		(99)
Thrombocytopenic purpura 1	F	15	3	4 weeks	4 months		(100)
Thrombocytopenic purpura 2	F	21	2	3 weeks	2 months at least		(100)
Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy-1	M	31	4	3 days	9 months (residual signs)		(101)
Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy-2	M	30	3	2 weeks	4 months (residual signs)		(102)
Central nervous system demyelination-1	F	26	3	6 weeks	3 weeks (residual signs)	Relapsing-remitting MS	(103)
Central nervous system demyelination-2	F	28	2	6 weeks	3 months (residual signs)	Hypertension	(103)
Acute transverse myelitis	M	40	1	2 weeks	6 weeks (residual signs)		(104)
Multiple sclerosis	F	43	1	7- 10 days	4 weeks (residual signs)		(105)
Acute cerebellar ataxia	F	26	2	10 days	4 months		(106)

ตารางที่ 9 ตารางสรุปการศึกษาวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยโรคลูปัส

คณะผู้ทำการศึกษา	ปี	จำนวนผู้ป่วยโรคลูปัส	ความปลอดภัย	Mean SLEDAI	การตอบสนองต่อวัคซีน (Humoral response of SLE patients) เทียบกับ control	การกำเริบของโรคลูปัส	ผลของยาที่ทำการรักษาต่อการสร้างภูมิคุ้มกัน
Stephanie Gartner et al ⁽¹⁰⁷⁾	1996	14	+	*	Less and slow rate antibody response than control	*	Study in patient on prednisolone ≤ 10 mg
Kurtuma et al ⁽¹⁰⁸⁾	2007	28	+	0.14 \pm 0.53	similar	3 patients flare	Study in patient on prednisolone ≤ 20 mg

* ไม่ได้ทำการศึกษาในงานวิจัย + มีปลอดภัยสำหรับโรคลูปัส

แผนภูมิที่ 1 แผนภูมิแสดงจำนวนผู้ป่วยโรคลูปัสในการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หลังได้รับวัคซีนครั้งที่ 1, 2, 3 ตามลำดับ (คัดลอกจาก Kuruma KA และคณะ⁽¹⁰⁸⁾)



2. ผลของวัคซีนกับการกำเริบของโรคลูปัส (Disease activity)

จากตารางที่ 8 จะพบว่ามียารายงานการเกิดโรคต่อต้านภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune disease) ในคนปกติหลังจากที่ได้รับวัคซีน แต่หากดูในกลุ่มผู้ป่วยโรคลูปัสนั้นพบว่ามีเพียงการรายงานของ Kurtuma และคณะ⁽¹⁰⁸⁾ ที่มียารายงานการกำเริบของผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดวัคซีน โดยผู้ป่วยรายแรกเกิดการกำเริบของผิวหนัง (Rash, alopecia) หลังได้รับวัคซีนสองเดือน และจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่ามีระดับ complement ที่ต่ำและมีการตรวจพบ Anti-dsDNA ซึ่งผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดย Prednisolone 30 มิลลิกรัมต่อวัน และ Azathiopine 100 มิลลิกรัมต่อวัน รายที่สอง ผู้ป่วยมีผื่นแพ้แสง (photosensitivity) และผื่น (Rash) ตามหลังจากการที่ได้รับวัคซีนครั้งที่สาม เป็นเวลา 5 วันและ 2 อาทิตย์ ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา Prednisolone 10 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วนผู้ป่วยรายสุดท้าย ผู้ป่วยมีอาการปวดข้อ (Polyarthritits) และจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่ามีระดับ complement ที่ต่ำ ซึ่งผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Prednisolone 20 มิลลิกรัมต่อวันและ methotrexate 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์

แต่อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะมีการกำเริบของโรคขณะที่ทำการศึกษาวิจัยดังกล่าว ผู้ศึกษาวิจัยพบว่าอัตราการกำเริบของโรคลูปัสนั้นอยู่ในสัดส่วนเดียวกันกับอัตราการกำเริบของโรคในปีก่อนที่จะมีการศึกษาวิจัย ซึ่งไม่มีความแตกต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.46$) ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงสรุปว่าการกำเริบของโรคลูปัสไม่สัมพันธ์กับการได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

นอกจากนี้ยังพบว่า SLEDAI ของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการวิจัย (มีค่าเฉลี่ยที่ 1.89 ± 3.55) แต่หลังการศึกษาพบว่าค่า SLEDAI ของผู้ป่วยลดลง (มีค่าเฉลี่ยที่ 0.36 ± 1.34)

3. ผลของวัคซีนกับการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody)

ไม่พบว่าผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยมีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoantibody) เพิ่มมากขึ้น หรือมีการตรวจพบการสร้างขึ้นมาใหม่ ยกเว้นผู้ป่วยที่มีการกำเริบ ดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น

4. ผลข้างเคียงของวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

จากการศึกษาไม่พบว่ามีผลข้างเคียงของวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยโรคลูปัส

5. ผลของยาที่ทำการรักษาต่อผลการตอบสนองของวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ไม่มีการศึกษาโดยตรงเกี่ยวกับยาที่ใช้ในการรักษาโรคตับกับการตอบสนองต่อวัคซีน แต่อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งสองการวิจัยที่แสดงในตารางที่ 9 ได้รับยา prednisolone ขนาดที่ต่ำซึ่งผลการตอบสนองยังมีความขัดแย้งกันอยู่ ดังนั้นผลของยาที่ทำการรักษาโรคตับต่อผลการตอบสนองของวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จึงยังไม่สามารถสรุปได้และคงต้องติดตามการศึกษาการใช้วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับ ในอนาคต

6. ผลของวัคซีนต่อการลดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

พบว่ายังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบอย่างชัดเจนในผู้ป่วยโรคตับที่ได้รับวัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉีดวัคซีน เพื่อศึกษาว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนจะสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้หรือไม่ ซึ่งคงต้องติดตามการศึกษาการใช้วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับ ในอนาคตต่อไป

• วัคซีนป้องกัน *Haemophilus influenzae* type B (*Haemophilus influenzae* type B vaccine)

Haemophilus influenzae เป็นแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งชนิดหนึ่ง ซึ่งแบ่งได้เป็นสองประเภทหลัก ได้แก่ชนิดที่ไม่มีแคปซูล (unencapsulated strains) และชนิดที่มีแคปซูล (encapsulated strains) ซึ่งชนิดของ *Haemophilus influenzae* ที่มีแคปซูลนั้นสามารถแบ่งตาม antigen ได้ทั้งหมด 6 ชนิด คือ A,B,C,D,E และ F ซึ่งพบว่าสายพันธุ์ที่มีความรุนแรงและก่อให้เกิดโรคได้แก่ ชนิด B และในปัจจุบันนี้ได้มีการผลิตวัคซีนขึ้นเพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Haemophilus influenzae* type B (Hib) ซึ่งจัดเป็น conjugate วัคซีน⁽¹⁰⁹⁾ ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น

ส่วนการใช้วัคซีนป้องกัน *Haemophilus influenzae* type B ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน มีเพียงหนึ่งการศึกษาที่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับ คือ การศึกษาของ Battafarano และคณะ⁽⁶²⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับจำนวน 73 ราย ซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคตับส่วนใหญ่ (จำนวน 64 ราย คิดเป็น 88% ของผู้ป่วย ที่เข้าร่วมงานวิจัย) มีการสร้างภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนป้องกัน *Haemophilus influenzae* type B และพบว่าการตอบสนองจะมีแนวโน้มลดลงหากมีค่า SLEDAI และ LACC ที่สูง หรือ ผู้ป่วยที่ได้รับ ยา prednisolone cyclophosphamide และ azathiopine และจากการศึกษาดังกล่าวสรุปว่าวัคซีนป้องกัน *Haemophilus influenzae* type B มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคตับ

• วัคซีนป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย Meningococcal (Meningococcal vaccination)

ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาการใช้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย Meningococcal ในผู้ป่วยโรคตับ⁽¹⁾ แต่มีการรายงานอาการข้างเคียงในคนปกติหลังจากได้รับวัคซีน⁽¹¹⁰⁾ เช่น อาการปวดข้อ ไข้ อาการ serum sickness เป็นต้น

กลุ่ม Live attenuated vaccine

พบว่าวัคซีนในกลุ่มนี้ ได้แก่ วัคซีนป้องกัน หัด คางทูม และหัดเยอรมัน (Measles, mumps and rubella (MMR) vaccine) วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ (Polio vaccine) วัคซีนป้องกันงูสวัด

(Varicella vaccine) วัคซีนป้องกันวัณโรค (Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccine) ไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน⁽¹⁾

- **วัคซีนป้องกัน หัด คางทูมและ หัดเยอรมัน (Measles, mumps and rubella (MMR) vaccine)**

ไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ การใช้วัคซีนชนิดนี้โดยตรงในผู้ป่วยโรคลูปัส แต่พบว่ามีรายงานการเกิดโรคลูปัสหลังการได้รับวัคซีนป้องกัน หัด คางทูมและ หัดเยอรมัน⁽²⁴⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ามีรายงานการเกิดโรคต่อต้านภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune disease) หลังการได้รับวัคซีนดังกล่าว ซึ่งพบว่าอาการส่วนใหญ่ได้แก่ ปวดข้อ (arthralgia) เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) อาการแสดงทางระบบประสาท เป็นต้น และพบว่าอาการอักเสบของข้ออาจจะสัมพันธ์กับ การที่มีเชื้อไวรัส rubella ในกระแสเลือด (rubella viraemia)⁽¹¹¹⁾

- **วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ (Polio vaccine)**

ในประเทศอิสราเอลหลังจากที่มีการระบาดในปี ค.ศ.1988 ได้มีการใช้ วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ พบว่า มี ผู้ป่วยโรคลูปัสจำนวน 73 ราย ซึ่งพบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 4 รายที่มีการกำเริบของโรค⁽¹¹²⁾ และหลังจากนั้นยังไม่มีการศึกษาที่เป็น Prospective study

นอกจากนั้นการให้วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และพบว่าในบางประเทศมีการอนุญาตให้มีการให้วัคซีนชนิด inactivated polio ได้

- **วัคซีนป้องกันงูสวัด (Varicella vaccine)**

โรคงูสวัด (Herpes Zoster) พบมากในผู้ป่วยโรคลูปัสเมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไป โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการของโรคที่รุนแรง⁽¹¹³⁾ และพบว่าการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive) โดยเฉพาะ cyclophosphamide และ azathiopine เพิ่มปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคดังกล่าว⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾ และการติดเชื้องูสวัดยังเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคลูปัส⁽¹¹³⁾ พบว่าในประเทศสหรัฐอเมริกาและบางประเทศในทวีปยุโรปอนุญาตให้มีการใช้ วัคซีนป้องกันงูสวัด ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคงูสวัดและยังเป็นการป้องกันการเกิด postherpetic neuralgia⁽¹¹⁷⁾

แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการใช้วัคซีนชนิดนี้ในผู้ป่วยโรคลูปัส และพบว่ามีรายงานการเกิดผลข้างเคียงในคนปกติซึ่งเกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁽¹¹⁸⁾

- **วัคซีนป้องกันวัณโรค (Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccine)**

พบว่ามีรายงานการเกิดโรคลูปัสและโรคต่อต้านภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune disease) หลังจากได้วัคซีนดังกล่าวในคนปกติ⁽¹¹⁹⁾ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาการใช้วัคซีนชนิดนี้ในผู้ป่วยโรคลูปัส

แนวทางเวชปฏิบัติ (Recommendation) การใช้วัคซีนในผู้ป่วยโรคลูปัส

ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางเวชปฏิบัติเกี่ยวกับการใช้วัคซีนโดยตรงในผู้ป่วยโรคลูปัสทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ แต่ได้มีแนวทางเวชปฏิบัติเกี่ยวกับการใช้วัคซีนในผู้ป่วยโรคออโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease) ที่จัดทำขึ้นโดย European

League Against Rheumatism (EULAR) ในปี ค.ศ.2010⁽¹²⁰⁾ ซึ่งในแนวทางเวชปฏิบัติดังกล่าวได้รวมโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยสามารถสรุปได้ดังนี้

1. ควรชักประวัติการได้รับวัคซีนในผู้ป่วยโรคอโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease) และควรได้รับการประเมินตั้งแต่แรกเมื่อทำการรักษา ซึ่งวัคซีนที่ควรประเมินสรุปดังตารางที่ 10

2. การให้วัคซีนในผู้ป่วยโรคอโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease) ควรให้ในรายที่ตัวโรคสงบ และตามความเหมาะสมของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3. วัคซีนชนิด live attenuated (ได้แก่ Measles, Mumps, Rubella, Poliomyelitis, Typhoid fever, Varicella zoster และ Yellow fever) ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคอโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease) ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

4. วัคซีนสามารถให้ได้ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับยาปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (DMARDs) และ ยาต้านสาร TNF α ส่วนยากดการสร้างเม็ดเลือดขาวชนิด บี (B cell depleting biological therapy) ควรให้วัคซีนก่อนการรักษาด้วยยาดังกล่าว และหากมีการใช้ยาดังกล่าวอยู่ สามารถให้วัคซีนได้เมื่อหยุดยาแล้ว 6 เดือน หรือก่อนเข้ายาในครั้งถัดไป 4 อาทิตย์

5. แนะนำและสนับสนุนให้มีการให้วัคซีนป้องกันไวรัส influenza ในผู้ป่วยโรคอโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease)

6. แนะนำและสนับสนุนให้มีการให้วัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* ชนิด 23 valent pneumococcal polysaccharide ในผู้ป่วยโรคอโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease)

7. ผู้ป่วยโรคอโตอิมมูนและข้ออักเสบ (autoimmune inflammatory rheumatic disease) ควรได้รับวัคซีนป้องกันโรคบาดทะยัก เช่นเดียวกับกลุ่มประชากรปกติ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยา Rituximab ภายใน 24 สัปดาห์ และเกิดมีผลฉกรรจ์ หรือมีการปนเปื้อนเชื้อโรค ควรได้รับ Tetanus immunoglobulin

8. วัคซีนป้องกันโรคคางทูม อาจจะพิจารณาในผู้ป่วยโรคอโตอิมมูน และข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease)

9. วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัส Human papilloma ควรพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง เจนกระทั่งอายุ 25 ปี เนื่องจากพบว่ามี การติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ได้บ่อยและเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดมะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดนี้ในผู้ป่วยโรคอโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease)

10. ควรพิจารณาให้วัคซีนป้องกันไวรัส influenza วัคซีนป้องกันเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus pneumoniae* และวัคซีนป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย Meningococcal ชนิด C ในผู้ป่วยโรคอโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease) ที่มีการทำงานของม้ามที่น้อยลง หรือสูญเสียการทำหน้าที่ของม้าม (Hyposplenic/Asplenic)

11. วัคซีนป้องกันเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ และ บี (Hepatitis A and/or hepatitis B) ควรพิจารณาให้ในโรคอโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease) ที่มี

ปัจจัยเสี่ยงซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยที่เดินทางไปในประเทศที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เอ และ บี ชุกชุม (Endermic area) มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เอ และ บี เช่น เป็นบุคลากรทางการแพทย์ หรือมีสมาชิกในครอบครัวติดเชื้อ เป็นต้น และ ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เอ และ บี

12. แนะนำฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อในระหว่างการเดินทาง (Travel-related vaccination) เช่น วัคซีนป้องกันไวรัส influenza เป็นต้น แต่ห้ามให้วัคซีนชนิด live attenuated (ได้แก่ Measles Mumps Rubella, Poliomyelitis, Typhoid fever, Bacille Calmette-Guerin (BCG) และ Yellow fever)

13. ไม่แนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรค (Bacille Calmette-Guerin(BCG)) ในผู้ป่วยโรคออโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease)

ตารางที่ 10 ตารางสรุปชนิดของวัคซีนต่างๆ ที่ควรช้ประวัติในผู้ป่วยโรคออโตอิมมูนและข้ออักเสบ (Autoimmune inflammatory rheumatic disease)⁽¹²⁰⁾

Haemophilus influenzae type B
Hepatitis A
Hepatitis B
Human papillomavirus
Influenza
Neisseria meningitidis
Rubella (ผู้ป่วยหญิงวัยเจริญพันธุ์ (childbearing age))
Streptococcus pneumoniae
Tetanus toxoid

สรุป

ในปัจจุบันโรคภูมิต้านทานยังเป็นปัญหาสำคัญและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต รวมทั้งคร่าชีวิตประชากรชาวไทยเป็นจำนวนมาก แต่ก็มีจำนวนไม่น้อยที่ผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานได้เสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนซึ่งภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่เป็นผลข้างเคียงจากการรักษา แพทย์และตัวผู้ป่วยไม่สามารถที่จะหลีกเลี่ยงได้นั้นก็คือ การติดเชื้อ ซึ่งจากวิวัฒนาการทางเทคโนโลยี และการแพทย์สมัยใหม่ได้พัฒนาผลิตภัณฑ์ขึ้นมาเพื่อใช้ลดอุบัติการณ์ในการติดเชื้อที่มีหลากหลายตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน แต่การใช้วัคซีนนั้นเริ่มมีรายงานการเกิดผลข้างเคียง เช่น การเกิดโรคต่อต้านภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune disease) ต่างๆ ที่มีมากขึ้นเรื่อยๆ รวมถึงสมมุติฐานต่างๆ ที่ใช้อธิบายการเกิดโรคต่อต้านภูมิคุ้มกันตนเอง (Autoimmune disease) ส่วนในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานนั้น มีข้อจำกัดและมีข้อแตกต่างจากกลุ่มประชากรทั่วไปหลายประการ เช่น การตอบสนองของภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกาย การใช้ยารักษาตัวโรค ชนิดของวัคซีน เป็นต้น ดังนั้นจึงมีการศึกษาและวิจัยการใช้วัคซีนต่างๆ ในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทานตั้งแต่วิทยาการมา ดังที่สรุปมาข้างต้น ซึ่งการศึกษาต่างๆ ได้มีการวิเคราะห์ผลของวัคซีนกับตัวโรครวมไปถึงความปลอดภัยซึ่งวัคซีนบางชนิดสามารถใช้ได้ดีและมีความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคภูมิต้านทาน แต่อย่างไรก็ตามคงจะต้องมีการติดตามการใช้วัคซีนในการป้องกันเชื้อบางชนิดต่อไป เนื่องจากในปัจจุบันยังมี

ข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ รวมทั้งวัคซีนบางชนิดนั้นไม่ปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยโรคภูมิแพ้และวัคซีนบางชนิดทำให้มีการกำเริบของตัวโรค ซึ่งเชื่อมั่นว่าในอนาคตอันใกล้นี้แพทย์และผู้ป่วยคงจะมีวัคซีนในการใช้ป้องกันโรคติดเชื้อและมีความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ เพื่อเสริมสร้างคุณภาพชีวิต รวมถึงลดอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- O'Neill SG, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus*2006;15(11):778-83.
- Mills JA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*1994 Jun 30;330(26):1871-9.
- Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus*2001;10(3):237-40.
- Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*2002 Apr;16(2):281-91.
- Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis*2008 May 1;46(9):1459-65.
- Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol*2006 Jun-Dec;13(2-4):373-5.
- Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*1998 May;24(2):423-56.
- Ioannou Y, Isenberg DA. Immunisation of patients with systemic lupus erythematosus: the current state of play. *Lupus*1999;8(7):497-501.
- Janwityanuchit S, Totemchokchayakarn K, Krachangwongchai K, Vatanasuk M. Infection in systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai*1993 Oct;76(10):542-8.
- Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum*1982 Jun;25(6):612-7.
- Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol*1995 Jul;22(7):1259-64.
- Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*1998 Oct;41(10):1714-24.
- Gluck T, Kieffmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Scholmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol*2005 Aug;32(8):1473-80.
- Zonana-Nacach A, Camargo-Coronel A, Yanez P, Sanchez L, Jimenez-Balderas FJ, Fraga A. Infections in outpatients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Lupus*2001;10(7):505-10.
- Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*1996 Apr;25(5):318-36.
- Avery RK. Vaccination of the immunosuppressed adult patient with rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am*1999 Aug;25(3):567-84, viii.
- Stern AM, Markel H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. *Health Aff (Millwood)*2005 May-Jun;24(3):611-21.
- www.wikipedia.org. vaccine. 2010 [updated 25 December 2010].
- ABUL K. ABBAS AHL. Effector mechanism of humoral immunity. THIRD ed: ELSEVIER; 2011.
- Schlegel M, Osterwalder JJ, Galeazzi RL, Vernazza PL. Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Eastern Switzerland: cohort study. *BMJ*1999 Aug 7;319(7206):352.
- Maillefert JF, Sibilia J, Toussirot E, Vignon E, Eschard JP, Lorcier B, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)*1999 Oct;38(10):978-83.
- Guiserix J. Systemic lupus erythematosus following hepatitis B vaccine. *Nephron*1996;74(2):441.
- Santoro D, Vita G, Vita R, Mallamace A, Savica V, Bellinghieri G, et al. HLA haplotype in a patient with systemic lupus erythematosus triggered by hepatitis B vaccine. *Clin Nephrol* Aug;74(2):150-3.
- Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, Krieg AM. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*1999 Dec;29(3):131-9.
- Ayvazian LF, Badger TL. Disseminated lupus erythematosus occurring among student nurses. *N Engl J Med*1948 Oct 14;239(16):565-70.
- Brown MA, Bertouch JV. Rheumatic complications of influenza vaccination. *Aust N Z J Med*1994 Oct;24(5):572-3.
- Santoro D, Stella M, Montalto G, Castellino S. Lupus nephritis after hepatitis B vaccination: an uncommon complication. *Clin Nephrol*2007 Jan;67(1):61-3.
- Agmon-Levin N, Zafir Y, Paz Z, Shilton T, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus*2009 Nov;18(13):1192-7.

29. Cohen AD, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity. *J Autoimmun*1996 Dec;9(6):699-703.
30. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? *J Autoimmun*2000 Feb;14(1):1-10.
31. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. *J Autoimmun*2001 May;16(3):309-18.
32. Orbach H, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G. Vaccines and autoimmune diseases of the adult. *Discov Med* Feb;9(45):90-7.
33. Maillefert JF, Tavernier C, Sibilia J, Vignon E. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination: comment on the article by Battafarano et al and the letter by Senecal et al. *Arthritis Rheum*2000 Feb;43(2):468-9.
34. Vial T, Descotes J. Autoimmune diseases and vaccinations. *Eur J Dermatol*2004 Mar-Apr;14(2):86-90.
35. Bell DA, Rigby R, Stiller CV, Clark WF, Harth M, Ebers G. HLA antigens in systemic lupus erythematosus: relationship to disease severity, age at onset, and sex. *J Rheumatol*1984 Aug;11(4):475-9.
36. Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet*2003 Nov 15;362(9396):1659-66.
37. Kowal C, Weinstein A, Diamond B. Molecular mimicry between bacterial and self antigen in a patient with systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol*1999 Jun;29(6):1901-11.
38. Toplak N, Avcin T. Influenza and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*2009 Sep;1173:619-26.
39. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*1999 Apr 30;48(RR-4):1-28.
40. Holvast B, Huckriede A, Kallenberg CG, Bijl M. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: safe and protective? *Autoimmun Rev*2007 Apr;6(5):300-5.
41. Brodman R, Gilfillan R, Glassman D, Schur PH. Influenza vaccine response in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*1978 Jun;88(6):735-40.
42. Louie JS, Nies KM, Shoji KT, Fraback RC, Abrass C, Border W, et al. Clinical and antibody responses after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*1978 Jun;88(6):790-2.
43. Ristow SC, Douglas RG, Jr., Condemni JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*1978 Jun;88(6):786-9.
44. Williams GW, Steinberg AD, Reinertsen JL, Klassen LW, Decker JL, Dolin R. Influenza immunization in systemic lupus erythematosus. A double-blind trial. *Ann Intern Med*1978 Jun;88(6):729-34.
45. Herron A, Dettleff G, Hixon B, Brandwin L, Ortbals D, Hornick R, et al. Influenza vaccination in patients with rheumatic diseases. Safety and efficacy. *JAMA*1979 Jul 6;242(1):53-6.
46. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol*2000 Jul;27(7):1681-5.
47. Abu-Shakra M, Press J, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with SLE: effects on generation of autoantibodies. *Clin Rheumatol*2002 Sep;21(5):369-72.
48. Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, Levy V, Mendelson E, Sukenik S, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*2002 Dec;29(12):2555-7.
49. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine*2006 Apr 12;24(16):3217-23.
50. Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis*2006 Jul;65(7):913-8.
51. Tarjan P, Sipka S, Lakos G, Kiss E, Ujj G, Szegedi G. Influenza vaccination and the production of anti-phospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*2006 May-Jun;35(3):241-3.
52. Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open, prospective, controlled study. *Rheumatology (Oxford)*2009 Oct;48(10):1294-9.
53. Holvast A, van Assen S, de Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*2009 Aug;60(8):2438-47.
54. Lu CC, Wang YC, Lai JH, Lee TS, Lin HT, Chang DM. A/H1N1 influenza vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: Safety and immunity. *Vaccine* Jan 10;29(3):444-50.
55. Wiesik-Szewczyk E, Romanowska M, Mielnik P, Chwalinska-Sadowska H, Brydak LB, Olesinska M, et al. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin Rheumatol* Jun;29(6):605-13.
56. Toplak N, Kveder T, Trampus-Bakija A, Subelj V, Cucnik S, Avcin T. Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults. *Autoimmun Rev*2008 Dec;8(2):134-8.
57. Abu-Shakra M, Press J, Buskila D, Sukenik S. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunogenicity issues. *Autoimmun Rev*2007 Sep;6(8):543-6.
58. Millet A, Decaux O, Perlat A, Grosbois B, Jégo P. Systemic lupus erythematosus and vaccination. *Eur J Intern Med*2009 May;20(3):236-41.

59. Hess EV, Hahn V. Influenza immunization in lupus erythematosus: safe, effective? *Ann Intern Med*1978 Jun;88(6):833-4.
60. Conti F, Rezaei S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*2008 Dec;8(2):124-8.
61. Devey ME, Bleasdale K, Isenberg DA. Antibody affinity and IgG subclass of responses to tetanus toxoid in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*1987 Jun;68(3):562-9.
62. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*1998 Oct;41(10):1828-34.
63. Naveau C, Houssiau FA. Pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*2005;14(11):903-6.
64. Schwartz JS. Pneumococcal vaccine: clinical efficacy and effectiveness. *Ann Intern Med*1982 Feb;96(2):208-20.
65. Hill MD, Karsh J. Invasive soft tissue infections with *Streptococcus pneumoniae* in patients with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*1997 Sep;40(9):1716-9.
66. Yee AM, Ng SC, Sobel RE, Salmon JE. Fc gammaRIIA polymorphism as a risk factor for invasive pneumococcal infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*1997 Jun;40(6):1180-2.
67. Petros D, West S. Overwhelming pneumococcal bacteraemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*1989 Apr;48(4):333-5.
68. Uthman I, Soucy JP, Nicolet V, Senecal JL. Autosplenectomy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*1996 Oct;23(10):1806-10.
69. Dillon AM, Stein HB, English RA. Splenic atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*1982 Jan;96(1):40-3.
70. Huhn R, Schmeling H, Kunze C, Horneff G. Pneumococcal sepsis after autosplenectomy in a girl with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*2005 Dec;44(12):1586-8.
71. Poldre PA. Splenic hypofunction in systemic lupus erythematosus: response to pneumococcal vaccine. *J Rheumatol*1989 Aug;16(8):1130-1.
72. Mackenzie AR, Laing RB, MacDonald AG, Smith CC. Pneumococcal septicaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*1997 Jul;56(7):403-4.
73. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M. Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine*2001 Sep 14;19(32):4780-90.
74. Klippel JH, Karsh J, Stahl NI, Decker JL, Steinberg AD, Schiffman G. A controlled study of pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*1979 Dec;22(12):1321-5.
75. Jarrett MP, Schiffman G, Barland P, Grayzel AI. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*1980 Nov;23(11):1287-93.
76. McDonald E, Jarrett MP, Schiffman G, Grayzel AI. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*1984 Jun;11(3):306-8.
77. Tarjan P, Sipka S, Marodi L, Nemes E, Lakos G, Gyimesi E, et al. No short-term immunological effects of *Pneumococcus* vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*2002;31(4):211-5.
78. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis*2002 Jan 15;34(2):147-53.
79. Elkayam O, Paran D, Burke M, Zakut V, Ben-Yitshak R, Litinsky I, et al. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity*2005 Nov;38(7):493-6.
80. Wachtel TJ, Meissner GF, Williams DO. Case record: Rhode Island Hospital. *R I Med J*1986 Feb;69(2):75-8.
81. Van der Straeten C, Wei N, Rothschild J, Goozh JL, Klippel JH. Rapidly fatal pneumococcal septicemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*1987 Dec;14(6):1177-80.
82. Malleson P, Petty RE, Nadel H, Dimmick JE. Functional asplenia in childhood onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*1988 Nov;15(11):1648-52.
83. Piliero P, Furie R. Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*1990 Dec;20(3):185-9.
84. Kamdar N, Zanzi I, Kroop S, Furie R, Margouloff D. Reversible functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Clin Nucl Med*1991 Oct;16(10):760-2.
85. Choffray A, Pinquier L, Bachelez H. Exacerbation of lupus panniculitis following anti-hepatitis-B vaccination. *Dermatology*2007;215(2):152-4.
86. Finielz P, Lam-Kam-Sang LF, Guiserix J. Systemic lupus erythematosus and thrombocytopenic purpura in two members of the same family following hepatitis B vaccine. *Nephrol Dial Transplant*1998 Sep;13(9):2420-1.
87. Fineschi S. Can recombinant anti-hepatitis B vaccine be a cause of systemic lupus erythematosus? *Lupus*2001;10(11):830.
88. Grotto I, Mandel Y, Ephros M, Ashkenazi I, Shemer J. Major adverse reactions to yeast-derived hepatitis B vaccines--a review. *Vaccine*1998 Feb;16(4):329-34.
89. Hudson TJ, Newkirk M, Gervais F, Shuster J. Adverse reaction to the recombinant hepatitis B vaccine. *J Allergy Clin Immunol*1991 Nov;88(5):821-2.
90. Goolsby PL. Erythema nodosum after Recombivax HB hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*1989 Oct 26;321(17):1198-9.
91. Trevisan G, Stinco G. Lichen ruber planus following HBV vaccination. *Acta Derm Venereol*1993 Feb;73(1):73.

92. Aubin F, Angonin R, Humbert P, Agache P. Lichen planus following hepatitis B vaccination. *Arch Dermatol*1994 Oct;130(10):1329-30.
93. Rogerson SJ, Nye FJ. Hepatitis B vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritis. *BMJ*1990 Aug 11;301(6747):345.
94. Hassan W, Oldham R. Reiter's syndrome and reactive arthritis in health care workers after vaccination. *BMJ*1994 Jul 9;309(6947):94.
95. Vautier G, Carty JE. Acute sero-positive rheumatoid arthritis occurring after hepatitis vaccination. *Br J Rheumatol*1994 Oct;33(10):991.
96. Allen MB, Cockwell P, Page RL. Pulmonary and cutaneous vasculitis following hepatitis B vaccination. *Thorax*1993 May;48(5):580-1.
97. Tudela P, Marti S, Bonal J. Systemic lupus erythematosus and vaccination against hepatitis B. *Nephron*1992;62(2):236.
98. Carmeli Y, Oren R. Hepatitis B vaccine side-effect. *Lancet*1993 Jan 23;341(8839):250-1.
99. Martinez E, Domingo P. Evans's syndrome triggered by recombinant hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis*1992 Dec;15(6):1051.
100. Poullin P, Gabriel B. Thrombocytopenic purpura after recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*1994 Nov 5;344(8932):1293.
101. Brezin A, Lautier-Frau M, Hamedani M, Rogeaux O, Hoang PL. Visual loss and eosinophilia after recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*1993 Aug 28;342(8870):563-4.
102. Brezin AP, Massin-Korobelnik P, Boudin M, Gaudric A, LeHoang P. Acute posterior multifocal placoid pigment epitheliopathy after hepatitis B vaccine. *Arch Ophthalmol*1995 Mar;113(3):297-300.
103. Herroelen L, de Keyser J, Ebinger G. Central-nervous-system demyelination after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet*1991 Nov 9;338(8776):1174-5.
104. Tartaglino LM, Heiman-Patterson T, Friedman DP, Flanders AE. MR imaging in a case of postvaccination myelitis. *AJNR Am J Neuroradiol*1995 Mar;16(3):581-2.
105. Nadler JP. Multiple sclerosis and hepatitis B vaccination. *Clin Infect Dis*1993 Nov;17(5):928-9.
106. Deisenhammer F, Pohl P, Bosch S, Schmidauer C. Acute cerebellar ataxia after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. *Acta Neurol Scand*1994 Jun;89(6):462-3.
107. Gartner S, Emlen W. Hepatitis B vaccination of SLE patients. *Arthritis Rheum*1996;39(Suppl 9):S291.
108. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfa E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*2007;16(5):350-4.
109. www.wikipedia.org. Haemophilus influenza 2008 [updated 4 February 2011].
110. Laribiere A, Miremont-Salame G, Reyre H, Abouefath A, Liege L, Moore N, et al. Surveillance of adverse effects during a vaccination campaign against meningitis C. *Eur J Clin Pharmacol*2005 Dec;61(12):907-11.
111. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol*2002 Oct;55(10):982-9.
112. Schattner A, Ben-Chetrit E, Schmilovitz H. Poliovaccines and the course of systemic lupus erythematosus—a retrospective study of 73 patients. *Vaccine*1992;10(2):98-100.
113. Kahl LE. Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *J Rheumatol*1994 Jan;21(1):84-6.
114. Manzi S, Kuller LH, Kutzer J, Pazin GJ, Sinacore J, Medsger TA, Jr., et al. Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*1995 Jul;22(7):1254-8.
115. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol*2003 Sep;15(5):528-34.
116. Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*2002;11(4):234-9.
117. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*2005 Jun 2;352(22):2271-84.
118. Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA*2000 Sep 13;284(10):1271-9.
119. Shoenfeld Y, Aron-Maor A, Tanai A, Ehrenfeld M. Bcg and autoimmunity: another two-edged sword. *J Autoimmun*2001 May;16(3):235-40.
120. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* Mar;70(3):414-22.

Interhospital conference

A young female with abnormal movement

ปริตตา โรจนสถานติกุล *

ปวีณา เชี่ยวชาญวิศวกิจ **

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 24 ปี ภูมิลำเนากรุงเทพมหานคร อาชีพเลขาธิกร

อาการสำคัญ

เคลื่อนไหวผิดปกติ 2 สัปดาห์

ประวัติปัจจุบัน

1 ปีก่อน ขณะตั้งครรภ์บุตรคนแรกได้ 6 เดือนครึ่ง เริ่มมีขาบวม 2 ข้าง ตรวจพบ BP 145/96 mmHg ก่อนหน้านั้นฝากครรภ์สม่ำเสมอ อาการปกติ ความดันโลหิตปกติ ต่อมาขณะตั้งครรภ์ได้ 7 เดือน มีเกร็งกระตุกตาเหลือก ไม่รู้สึกตัว ญาติพาไปรพ. ตรวจพบความดันโลหิตสูง BP 200/110 mmHg และมีเกร็ดเลือดต่ำ ได้รับการผ่าตัดคลอดทันที หลังคลอด ไม่มีชักอีก ตรวจเลือดซ้ำเกร็ดเลือดกลับมาปกติ

หลังคลอด 2 เดือน หายกลับมาเป็นปกติ กลับไปทำงานได้

2 สัปดาห์ก่อน เริ่มมีมือขาเกร็ง ขยับนิ้วไปมา ทำปากขมขมับ พุดไม่ชัด อาการเป็นๆ หายๆ อาการค่อยๆ เป็นมากขึ้นเรื่อยๆ แขนขาบิดไปมาตลอด ยกเว้นตอนนอนหลับ ร่วมกับมีอาการผิดปกติ หัวเราะง่าย หงุดหงิด ร้องไห้ง่าย ไม่มีไข้ ไม่มีผื่น ไม่มีปวดศีรษะ ไม่มีปวดข้อ ไม่มีตาแห้ง ปัสสาวะปกติ ญาติพาไปรักษาที่โรงพยาบาลเอกชน พักรักษาตัวที่โรงพยาบาล 6 วัน ทำอาการไม่ดีขึ้น ย้ายมารักษาต่อที่โรงพยาบาลศิริราช

ประวัติอดีต

ไม่เคยเจ็บป่วยร้ายแรง ปฏิเสธการใช้สารเสพติด ไม่เคยใช้ยาคุมกำเนิด ไม่ได้ใช้ยาใดเป็นประจำ

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

** พ.บ. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาขาวิชาโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ประวัติครอบครัว

ไม่มีคนในครอบครัวมีอาการเหมือนผู้ป่วย

ตรวจร่างกาย

BT 37°C, BP 110/70 mmHg, PR 80/min regular, RR 14/min

GA: alert, agitated, crying, not pale, no jaundice, abnormal movement: hyperkinetic, non-rhythmic, jerking movement in random pattern of both sides of the body, more severe on the left, non-suppressible

LN: no superficial lymphadenopathy

HEENT: no oral ulcer, no conjunctival injection

Skin: no rash, no Raynaud phenomenon

CVS: PMI at 5th ICS MCL, normal S1S2, no murmur

RS: normal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: low transverse surgical scar, soft, not tender, liver and spleen-not palpable

NS: good consciousness, normal orientation

CN: pupils 3 mm RTL BE, full EOM, normal fundi, orobuccal dyskinesia, no facial palsy

Motor system: normal tone, motor power gr.V/V all

DTR: 1+ all, plantar reflex –flexor response

Cerebellar signs: normal finger to nose test, no nystagmus

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hct 39%, WBC 5000/mm³, N 64%, L 26%, M 6%, EO 4% Plt 137000/mm³

UA: sp.gr 1.010, albumin – negative, RBC - negative, WBC – negative

FBS 95 mg/dl, Na 140 mmol/l, K 3.6 mmol/l, Cl 101 mmol/l, HCO₃ 26 mmol/l, Total Ca 9.2 mg/dl, alb 3.8 mg/dl, AST 17 U/L, ALT 13 U/L

PT 12 sec, aPTT 32.5 sec

TFT – normal, Anti-HIV – non-reactive

MRI brain: No abnormal signal intensity detected

ANA positive 1:640 nucleolar and fine speckled pattern

Anti-dsDNA 1:10, Anti-Sm - negative

ASO titer 80.2 IU/ml (<401), Anti-DNaseB 84.3 U/ml (<200)

Lupus anticoagulant:

LA ratio (KCT) 1.41 (0.78-1.18)

LA ratio (dRVVT) 1.81 (0.87-1.14)

Anti-β₂ GP-I IgG >200 RU/ml (<20)

Anticardiolipin IgG >200 GPL-U/ml (<12)

Anti-NMDA receptor – negative

Transthoracic echocardiography:

Less-mobile, sessile mass 0.8x1 cm. at atrial side of anterior mitral leaflet, mild MR, good LV contraction, EF 62%, no pericardial effusion

Lumbar puncture:

Open pressure 10 cmH₂O, Close pressure 10, 6 cmH₂O, WBC 2 cells/mm³ (L100%)

Sugar 47 mg/dl (BS 90 mg/dl), protein 22 mg/dl, Gram stain-negative, C/S-no growth

Problem list

1. Subacute onset of chorea for 2 weeks
2. Mood changes for 9 days
3. History of preterm preeclampsia at GA 30 weeks 7 months ago

อภิปราย

ผู้ป่วยมาด้วยอาการเคลื่อนไหวผิดปกติ เป็นลักษณะ hyperkinetic, non-rhythmic, non-suppressible jerking movement เข้าได้กับ chorea สาเหตุของ chorea โดยทั่วไปมีสาเหตุหลากหลายได้ตามตารางที่ 1⁽¹⁾

ในผู้ป่วยรายนี้ ไม่มีประวัติครอบครัว ไม่มีประวัติยา อาการเป็นเร็ว และเป็นรุนแรงขึ้นเป็นทั้งสองข้างของร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในเบื้องต้น รวมถึงผลการตรวจ MRI สมองอยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถตัดสาเหตุจากโรคทางพันธุกรรม โรคหลอดเลือดสมอง โรคติดเชื้อและโรคทางเมตาบอลิกต่าง ๆ ได้ส่วนหนึ่ง ร่วมกับในผู้ป่วยรายนี้เคยมี eclampsia ที่อายุครรภ์ 30 สัปดาห์ ตรวจเลือดพบมี lupus anticoagulant ยาวขึ้น anticardiolipin IgG และ anti-β2 GP-I IgG เป็นบวกในระดับสูง เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยของ antiphospholipid syndrome (APS) ในส่วนของ obstetric complication เหลือแต่การตรวจเลือดดังกล่าวเพื่อยืนยันผลซ้ำที่ 12 สัปดาห์ โดยยังไม่พบหลักฐานของ secondary APS จาก SLE ในขณะนี้ นอกจากผลตรวจ ANA ที่เป็นบวก

อย่างไรก็ตาม chorea ในผู้ป่วยโรค APS เป็นอาการทางคลินิกที่พบน้อย มีรายงานพบประมาณร้อยละ 1.3 ของผู้ป่วย APS โดยรวม⁽²⁾ คงต้องใช้การวินิจฉัยแยกโรคอื่นออกไปด้วย ได้แก่ Sydenham chorea และโรคในกลุ่ม limbic encephalitis ได้มีการส่งตรวจหาหลักฐานของการติดเชื้อ streptococcus ส่ง ASO titer และ anti-DNase B เป็นลบ แต่ Sydenham chorea อาจเกิดตามหลัง streptococcal infection ได้นานถึง 8 เดือน ทำให้ผลการตรวจดังกล่าวอาจเป็นลบได้ จึงได้มีการส่งตรวจ echocardiography เนื่องจากใน acute rheumatic fever พบมี subclinical carditis ได้ถึงร้อยละ 70⁽³⁾ ผล echocardiography พบ vegetation ลักษณะเป็น less-mobile, sessile mass 0.8x1 cm ที่ atrial side of anterior mitral leaflet เมื่อนำมาโยงกับอาการทางคลินิกแล้วเข้าได้กับ Libman-Sacks endocarditis ซึ่งลักษณะดังกล่าวไม่เข้ากับ acute rheumatic fever ซึ่งลักษณะทาง

echocardiography มักเห็นเป็น mitral regurgitation ลิ้นหัวใจหนา หรืออาจเห็นเป็น focal valvular nodule⁽⁴⁾

ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุของ chorea

<p>Developmental choreas Physiologic chorea of infancy Chorea minima</p> <p>Idiopathic choreas Buccal-oral-lingual dyskinesia and edentulous orodyskinesia In older adults, senile chorea (probably several causes)</p> <p>Hereditary choreas Huntington disease Benign hereditary chorea (<i>TITF1</i> gene) Neuroacanthocytosis (<i>VPS13A</i> gene) Other heredodegenerations: Huntington disease-like (HDL) disorders (e.g., prion protein <i>PRNP</i>, <i>junctophilin</i> or <i>JPH3</i> genes), dentatorubral-pallidolusyan atrophy (<i>c-Jun NH-terminal kinase</i>, <i>JNK</i> gene), spinocerebellar ataxias (<i>SCA2</i>, <i>SCA17</i>), ataxia telangiectasia, ataxia with oculomotor apraxia type 1 (<i>aprataxin</i> gene), ataxia with oculomotor apraxia type 2 (due to mutations in the <i>senataxin</i> gene), tuberous sclerosis of basal ganglia, pantothenate kinase associated neurodegeneration, other neurodegenerations with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz disease), Wilson disease, neuroferritinopathy, infantile bilateral striatal necrosis (IBSN)</p> <p>Neurometabolic disorders Lesch-Nyhan syndrome, lysosomal storage disorders, amino acid disorders, Leigh disease, porphyria; glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Pérez-Dueñas et al., 2009)</p> <p>Drugs Neuroleptics (tardive dyskinesia, withdrawal emergent syndrome), dopaminergic drugs, anticholinergics, amphetamines, cocaine, tricyclics, oral contraceptives</p> <p>Toxins Alcohol intoxication and withdrawal, anoxia, carbon monoxide, manganese, mercury, thallium, toluene</p> <p>Metabolic and endocrine disorders Hyponatremia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypocalcemia, hypoglycemia, hyperglycemia (nonketotic) Hyperthyroidism, hypoparathyroidism</p>	<p>Pregnancy (chorea gravidarum) Acquired hepatocerebral degeneration Renal failure Nutritional (e.g., ketogenic diet, beriberi, pellagra, vitamin B1 and B12 deficiency, particularly in infants)</p> <p>Infectious and postinfectious Sydenham chorea Encephalitis lethargica Various other infectious and postinfectious encephalitis, Creutzfeldt-Jakob disease, Lyme disease, mycoplasma</p> <p>Immunological Systemic lupus erythematosus Henoch-Schönlein purpura Acquired immunodeficiency disease Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)</p> <p>Vascular Infarction or hemorrhage Arteriovenous malformation, moyamoya disease Polycythemia rubra vera Antiphospholipid syndrome Migraine Following cardiac surgery with hypothermia and extracorporeal circulation in children (choreathetosis and orofacial dyskinesia, hypotonia, and pseudobulbar signs or CHAP syndrome)</p> <p>Tumors Trauma Other secondary choreas Cerebral palsy (anoxic), kernicterus, sarcoidosis, multiple sclerosis, disease, Behçet disease, polyarteritis nodosa, mitochondrial disorders</p> <p>Miscellaneous Paroxysmal dyskinesias (choreoathetosis), familial dyskinesia, and facial myokymia</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

สรุปการวินิจฉัย

Most likely antiphospholipid syndrome with chorea and Libman-Sacks endocarditis ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย intravenous pulse methylprednisolone ขนาด 1 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน ก่อนที่จะได้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งหมด เนื่องจากยังสงสัยโรคในกลุ่ม limbic encephalitis และได้ควบคุมอาการด้วยยา haloperidol อาการของผู้ป่วยดีขึ้นเป็นลำดับ ผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาลรวม 13 วัน ในวันที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่มีอาการเคลื่อนไหวผิดปกติและอารมณ์กลับมาเป็นปกติ

ส่วน Libman-Sacks endocarditis ผู้ป่วยที่มี thrombotic และ embolic event แล้ว แนะนำให้รักษาด้วยยา anticoagulant ส่วนผู้ป่วยที่ไม่มีอาการยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจน โดยทั่วไปแนะนำให้ low dose aspirin เพื่อเป็น primary prophylaxis⁽⁵⁾ เนื่องจากการให้ anticoagulant ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่าส่วนใหญ่ไม่สามารถทำให้ vegetation ลดลงหรือป้องกันการเพิ่มขึ้นได้⁽⁶⁾ ยกเว้น

บางรายงานในผู้ป่วยส่วนน้อย ที่ oral anticoagulant ทำให้ vegetation หายไป⁽⁷⁾ โดยทั่วไปจึงแนะนำให้ในผู้ป่วยเป็น secondary prophylaxis ส่วนการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันมีการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยยากลโคคอร์ติคอยด์ทำให้การอักเสบลดลง มีการซ่อมแซมเป็นพังผืดเพิ่มขึ้น แต่ก็อาจทำให้มี valve damage เพิ่มมากขึ้นได้ โดยทั่วไปจึงไม่แนะนำ ส่วนการผ่าตัด มีข้อมูลน้อย แนะนำให้ผ่าตัดตามข้อบ่งชี้ตามความรุนแรงของ valve dysfunction เนื่องจากการผ่าตัดลิ้นหัวใจในผู้ป่วย APS พบมีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี APS ชัดเจน⁽⁸⁾ ในผู้ป่วยรายนี้จึงให้การรักษาด้วย aspirin ขนาด 81 มิลลิกรัมต่อวันและนัดตรวจติดตามด้วย echocardiography

เอกสารอ้างอิง

1. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Principles and practice of movement disorders. 2nd ed 2011.
2. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889-93.
3. Demiroren K, Yavuz H, Cam L, Oran B, Karaaslan S, Demiroren S. Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients. *Journal of child neurology*. 2007;22(5):550-4.
4. Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 12th ed 2012.
5. Lockshin M, Tenedios F, Petri M, McCarty G, Forastiero R, Krilis S, et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*. 2003;12(7):518-23.
6. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barron J, Colmenares-Galvis T, Cruz-Cruz F, Romero-Cardenas A, Keirns C, et al. Echocardiographic evaluation of patients with primary antiphospholipid syndrome. *American heart journal*. 1999;137(5):973-8.
7. Brito FA, Tofani ML, Tofani FA, Kakehasi AM, Lanna CC, Carvalho MA. Libman-Sacks endocarditis and oral anticoagulation. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2004;82(4):378-83.
8. Ciocca RG, Choi J, Graham AM. Antiphospholipid antibodies lead to increased risk in cardiovascular surgery. *American journal of surgery*. 1995;170(2):198-200.

Interhospital conference Rituximab improves neuropathy in refractory essential cryoglobulinemic vasculitis

ประพันธ์ บุรณบุรีเดช *

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 68 ปี วินิจฉัยโรค cryoglobulinemic vasculitis มาด้วยอาการหลายระบบคือ ปลายประสาทอักเสบ (polyneuropathy) เส้นเลือดที่ผิวหนังอักเสบและไตอักเสบ อาการปลายประสาทอักเสบไม่ตอบสนองต่อการรักษาพื้นฐานด้วยเพรดนิโซโลนขนาดสูง และไซโคลฟอสฟาไมด์ทางหลอดเลือดดำ หลังจากได้รับยา rituximab ร่วมกับเพรดนิโซโลนขนาดกลาง อาการปลายประสาทอักเสบดีขึ้นและโปรตีนรั่วในปัสสาวะลดลง

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 68 ปี ไม่มีโรคประจำตัว 3 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการแขนขาอ่อนแรง 2 ข้าง เดินขึ้นบันไดลำบากขาขวาอ่อนแรงมากกว่าขาซ้าย กำมือและหยิบช้อนไม่ได้ ซาฝ่าเท้าถึงหัวเข่าและฝ่ามือทั้ง 2 ข้าง อาการอ่อนแรงเป็นมากขึ้นจนเดินไม่ได้ ขณะนั้นผู้ป่วยอยู่ที่ประเทศอังกฤษ ไปพบแพทย์ได้รับการเจาะน้ำไขสันหลังวินิจฉัย Guillain-Barre syndrome ผู้ป่วยกลับมารักษาที่ประเทศไทย

ประวัติอดีต 14 ปีก่อน มีผื่นแดงที่ขาแพทย์ตัดชิ้นเนื้อไปตรวจผลเป็นเส้นเลือดอักเสบ ขณะนั้นได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ชนิดรับประทานเป็นเวลา 1 - 2 ปี หลังจากนั้นไม่มีอาการอีก เคยมีปลายมือและเท้าเปลี่ยนเป็นสีม่วงคล้ำเวลาอากาศเย็น ไม่เคยมีอาการหอบหืดหรือไซนัสอักเสบมาก่อน

การตรวจร่างกาย

ระบบประสาท :

- Motor: แขนและขาทั้งสองข้างลีบและอ่อนแรงเท่าๆ กัน โดยส่วนปลายอ่อนแรงมากกว่า (upper limbs-shoulder/elbow flexors and extensors: grade 3, wrist flexors/extensors and hand grip: grade 2, lower limbs-hip/knee flexors and extensors: grade 4, ankle flexors and extensors: grade 2)
- Sensory: มีอาการชาแบบ glove and stocking
- Reflex: upper limbs - hyporeflexia, lower limbs - areflexia

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ระบบผิวหนัง:

- Right palm: discrete non blanching purpura macules (รูปที่ 1)
- Both legs: diffuse reticulated brownish macules (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 Discrete non blanching purplish macules at right palm



รูปที่ 2 Diffuse reticulated brownish macules and foot drop at both legs

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 9.6 g/dl, Hct 28.7 %, WBC 16,000 cell/mm³ (PMN 89 % LYM 6 %), PLT 431,000 cell/mm³, ESR 70 mm/hr

Urine analysis: pH 7.0, protein 3+, glucose-negative, WBC 5 - 10, RBC > 100/HPF with dysmorphic RBC, 24 hr. urine protein 3,420 mg/day

Complement: C3 819 ug/mL(900 - 1,800), C4 23.7 ug/mL(normal range 100 - 400),
CH₅₀ = 50

Rheumatoid factor 65 IU/mL (<15)

ANA และ antineutrophil cytoplasmic antibody: negative

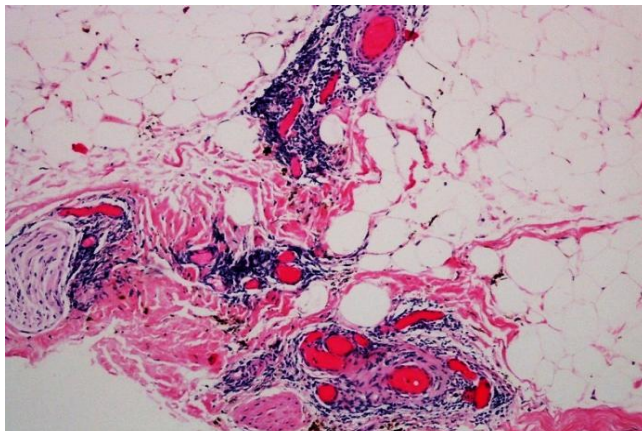
Serum cryoglobulin: weakly positive (รูปที่ 3)

Sural nerve biopsy: engorged vascular lumens and perivascular inflammation (รูปที่ 4)

Anti-HIV, HBsAg, anti-HCV และ HCV viral load: negative



รูปที่ 3 Weakly positive cryoglobulin (หลอด ก.)



รูปที่ 4 Sural nerve biopsy: engorged vascular lumens and perivascular inflammation

การวินิจฉัยและการรักษา

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค essential cryoglobulinemic vasculitis เริ่มการรักษาด้วยเพรดนิโซโลนขนาดสูง (50 มิลลิกรัมต่อวัน) และไซโคลฟอสฟาไมด์ทางหลอดเลือดดำ 500 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง ในเดือนที่ 2 อาการอ่อนแรงเท่าๆ เดิม ได้รับการทำ plasmapheresis เป็นเวลา 3 วันร่วมด้วย ในเดือนที่ 3 อาการอ่อนแรงเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยไม่สามารถขยับขาได้ (motor

power grade 0) รู้สึกขามากขึ้นได้รับการรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIg) ขนาด 2 กรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม แบ่งให้ 5 วันรวมกับการให้ไซโคลฟอสฟาไมด์ทางหลอดเลือดดำ แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วย IVIg แต่อาการทางระบบประสาทไม่ดีขึ้น ในเดือนที่ 4 เริ่มควบคุมการขับถ่ายไม่ได้ร่วมกับมีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะและเริ่มที่อวัยวะเพศ หลังจากรักษาการติดเชื้อจนดีขึ้น ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดี 20 แอนติบอดีหรือริทุซิแมบ (rituximab) ขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละ 1 ครั้งรวม 4 สัปดาห์ และเพรดนิโซโลนขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน ตรวจระดับอิมมูโนโกลบูลินก่อนให้ยา IgA 0.35 mg/ml (0.70-4.00), IgG 1.9 mg/ml (7.0-16.0), และ IgM 1.13 mg/ml (0.4-2.30)

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาริทุซิแมบ 3 เดือน อาการทางระบบประสาทดีขึ้นเริ่มขยับขาทั้งสองข้างได้ (motor power grade 2) โปรตีนในปัสสาวะลดลงเหลือ 1.6 กรัมต่อวัน serum cryoglobulin weakly positive คอมพลีเมนต์แนวโน้มเพิ่มขึ้นและได้ให้การรักษาด้วยยา mycophenolate sodium ขนาด 1,440 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับเพรดนิโซโลนขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็น maintenance therapy

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาริทุซิแมบ 4 เดือน ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลด้วยอาการไข้ หนาว 3 วัน ได้รับการวินิจฉัยปอดอักเสบติดเชื้อและการหายใจล้มเหลว bronchoscope with bronchoalveolar lavage ส่งตรวจ respiratory virus PCR พบ respiratory syncytial virus positive และระดับ IgG = 1.54 mg/mL ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติอย่างมากได้รับการรักษาด้วยยา ribavirin ชนิดรับประทานและ IVIg หยุด mycophenolate sodium ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลอยู่ 2 สัปดาห์และกลับบ้านได้

บทวิจารณ์

Cryoglobulins คืออิมมูโนโกลบูลินที่มีคุณสมบัติสามารถตกตะกอน (precipitate) ในหลอดทดลองที่อุณหภูมิมีน้อยกว่า 37 องศาเซลเซียสและละลายที่อุณหภูมิสูงขึ้น cryoglobulinemic vasculitis คือมีอาการหลอดเลือดอักเสบร่วมกับการตรวจพบ cryoglobulins ในเลือด⁽¹⁾ และมีอาการได้หลายระบบ เช่น cutaneous vasculitis, arthritis, peripheral neuropathy, glomerulonephritis เป็นต้น สาเหตุของการเกิดโรคสัมพันธ์กับการติดเชื้อโดยเฉพาะเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โรคทางอโตอิมมูน (autoimmune disease) การติดเชื้อ มะเร็ง และยา สำหรับในผู้ป่วยรายนี้ถือเป็น essential cryoglobulinemic vasculitis เนื่องจากไม่พบสาเหตุของการเกิดโรค จากงานวิจัยของ Ferri และคณะ พบว่าผู้ป่วยโรค cryoglobulinemia มีความผิดปกติของระบบประสาทได้บ่อยถึงร้อยละ 50 - 70 โดยส่วนใหญ่เป็นเพียง mild sensory peripheral neuropathy ในขณะที่ severe sensory หรือ sensory-motor neuropathy พบเพียงร้อยละ 17⁽²⁾

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการที่สำคัญคือ อาการทางระบบประสาทซึ่งรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาพื้นฐานเช่น เพรดนิโซโลนในขนาดสูง การให้ไซโคลฟอสฟาไมด์ และ IVIg ทางหลอดเลือดดำ รวมถึงการทำ plasmapheresis อย่างไรก็ตาม หลังจากรักษาด้วยยาริทุซิแมบขนาด 375 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละ 1 ครั้งรวม 4 สัปดาห์และเพรดนิโซโลนขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน 3 เดือนต่อมาอาการทางระบบประสาทดีขึ้น ผู้ป่วยเริ่มขยับขาทั้งสองข้างได้

ริทูซิแมบคือโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อซีดี 20 แอนติเจน (monoclonal antibody to CD 20 antigen) ซึ่งแสดงอยู่บนลิมโฟไซต์ชนิดบีเซลล์ จากการรวบรวมงานวิจัยของ Ferri และคณะ ในผู้ป่วย 87 รายที่ได้รับริทูซิแมบพบว่า มี complete/partial remission ของอาการทางผิวหนัง (skin purpura) ร้อยละ 74 ไตอักเสบร้อยละ 95 และอาการทางระบบประสาทส่วนปลายดีขึ้นร้อยละ 44⁽³⁾ จากงานวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) ของ De Vita และคณะ ในผู้ป่วย cryoglobulinemic vasculitis พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยริทูซิแมบมี primary end point ที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษา conventional therapy (glucocorticoids, azathioprine หรือ cyclophosphamide, plasmapheresis) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 64.3 เทียบกับ 3.5, $p < 0.0001$)⁽⁴⁾

ริทูซิแมบเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อโดยอธิบายได้จากกลไก hypogammaglobulinemia และ neutropenia ซึ่งเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับยา ในผู้ป่วยรายนี้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อทางระบบหายใจอย่างรุนแรงจากเชื้อ respiratory syncytial virus ร่วมกับมี hypogammaglobulinemia หลังได้รับริทูซิแมบประมาณ 4 เดือน การรายงานการติดเชื้อที่สัมพันธ์กับการได้รับริทูซิแมบส่วนใหญ่เป็นเพียง case report และ case series เช่น hepatitis B infection, progressive multifocal leukoencephalopathy, pneumocystis jirovecii pneumonia, parvovirus B 19 และ cytomegalovirus ในกรณีผู้ป่วยที่ได้รับริทูซิแมบและเคยมีการติดเชื้อซ้ำร่วมกับมีภาวะ hypogammaglobulinemia ควรพิจารณาให้ IVIG เพื่อรักษาระดับ IgG ให้มากกว่า 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ⁽⁵⁾

สรุป

Cryoglobulinemic vasculitis มีอาการแสดงหลายระบบที่สำคัญคือ ระบบผิวหนัง ไต และระบบประสาทส่วนปลายร่วมกับตรวจพบ cryoglobulin ในซีรัม สำหรับการรักษาพื้นฐานในกลุ่มที่ไม่มีสาเหตุคือการให้ยากดภูมิคุ้มกันซึ่งได้แก่ เพรดนิโซโลนและไซโคลฟอสฟาไมด์ หากมี life-threatening condition ควรให้การรักษาด้วย plasmapheresis และถ้าไม่ตอบสนองต่อการรักษา ริทูซิแมบเป็นอีกหนึ่งทางเลือกที่มีประสิทธิภาพแต่ต้องคำนึงถึงภาวะแทรกซ้อนเรื่องการติดเชื้อที่รุนแรงตามมา

เอกสารอ้างอิง

1. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:25.
2. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33(6):355-74.
3. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):48-55.
4. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):843-53.
5. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol.* 2010;47(2):187-98.

IgG4-related disease

ประพันธ์ บุรณบุรีเดช *

พิณทิพย์ งามจรรยาภรณ์ **

ปารวี สุวรรณาลัย ***

IgG4 related disease เป็นของการอักเสบของอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย ซึ่งในประเทศไทย ยังไม่ค่อยมีการศึกษาถึงโรค IgG4 related disease นี้มากนัก เนื่องด้วยมีการรายงานจำนวนผู้ป่วยน้อย ร่วมกับข้อจำกัดในด้านการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ อย่างไรก็ตามโรคนี้สามารถตอบสนองการรักษาด้วยสเตียรอยด์ดีมาก ดังนั้นจึงเป็นโรคซึ่งควรเผยแพร่ความรู้เพื่อจะได้ตระหนักและเห็นความสำคัญของโรคนี้มากขึ้น เพื่อจะได้ตรวจพบอาการและสามารถวินิจฉัยผู้ป่วยได้แต่ระยะเริ่มแรก และจะเป็นผลดีในการรักษาเพื่อจะได้ไม่ทำให้อวัยวะในร่างกายสูญเสียการทำงานจากการอักเสบเรื้อรังไปมากจนเกิดภาวะทุพพลภาพ หรือร้ายแรงจนถึงขั้นเสียชีวิต

IgG4 related disease เป็นโรคของการอักเสบเรื้อรังของอวัยวะต่างๆ ของร่างกายและเป็นที่สนใจตั้งแต่ปี 2003^(1,2) เป็นต้นมา เนื่องจากลักษณะเฉพาะของโรคที่พบคือก้อนเนื้อและพังผืด เมื่อตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบมี IgG4 สะสมในเนื้อเยื่อ และตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์ โดยอวัยวะที่มักมีความผิดปกติในโรคนี้ คือ ตับอ่อน ต่อม้ำตาและต่อมน้ำลาย ทำให้มีอาการของตับอ่อนอักเสบ และต่อมน้ำตาหรือน้ำลายโตขึ้น ในอดีตเข้าใจว่าเป็นโรคกลุ่มเดียวกับ Sjogren's syndrome⁽³⁾ จนกระทั่ง Johann von Mikulicz-Radecki รายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยรายแรกในปี 1888⁽⁴⁾ เป็นผู้ป่วยชายอายุ 42 ปีมาด้วยอาการต่อมน้ำลายและต่อมน้ำตาโตสองข้าง ซึ่งตรวจไม่พบการติดเชื้อหรือเนื้องอกมะเร็ง และในปี 1927 Schaffer ได้เสนอให้เรียกว่ากลุ่มโรค Mikulicz's disease⁽⁵⁾ ในปี 1953 Morgan และ Castleman ได้ตรวจสอบทางพยาธิวิทยาพบว่า Mikulicz's disease มีความคล้ายและเป็นส่วนหนึ่งของโรค Sjogren's syndrome⁽⁶⁾ แต่ต่างกันที่ตรวจเลือดไม่พบ anti SS-A (anti-Ro) และ anti SS-B (anti-La)⁽⁷⁾ และในปี 2001 มีรายงานการตรวจพบการเพิ่มของระดับ IgG4 ในซีรัมในโรคกลุ่มนี้^(2,3) ปัจจุบันมีการเรียกกลุ่มโรคที่มีอาการดังกล่าวว่า "IgG4-related disease"

* พ.บ. แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

** พ.บ. อาจารย์ หน่วยวิชาภูมิแพ้ อิมมูโนวิทยา และโรคข้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

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

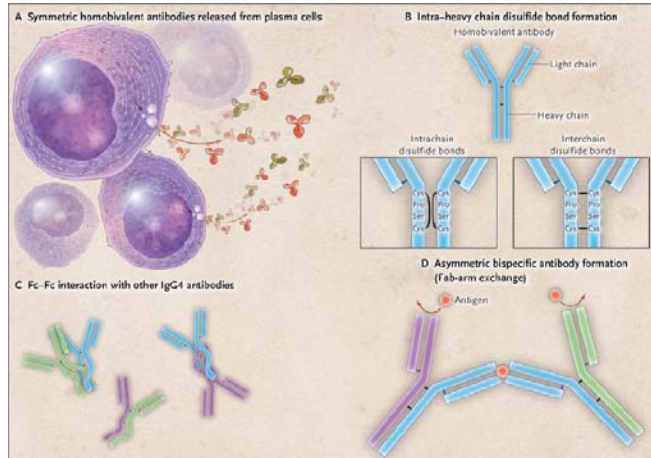
ระบาดวิทยา

ยังมีการศึกษาและรายงานการเกิดโรคในประชากรน้อยเกินไป จึงอาจอธิบายข้อมูลในเชิงระบาดวิทยาได้ไม่ดีนัก แต่ส่วนใหญ่เกิดโรคในเพศชายร้อยละ 62 - 83 ส่วนใหญ่อายุมากกว่า 50 ปี^(8,9) อัตราส่วนของการเกิด autoimmune pancreatitis ในญี่ปุ่นพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2.8 เท่า⁽¹⁰⁾ และเกือบร้อยละ 90 ของเพศชายที่เป็นโรคนี้นพบว่ามีกรออักเสบที่ไต และ retroperitoneum ในประเทศญี่ปุ่นมีความชุกในการเกิด autoimmune pancreatitis เท่ากับ 0.8 รายต่อประชากร 1 แสนคน⁽¹⁰⁾ ซึ่งพบว่ามากกว่าร้อยละ 6 ที่พัฒนากลายเป็นตับอ่อนอักเสบเรื้อรังร่วมด้วย^(11,12) มีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ของระดับ IgG4 สูงในซีรัมในผู้ป่วย IgG4-related disease ประมาณ 25 เท่าของค่าปกติ⁽¹³⁾ และจะยังมีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการหลายอวัยวะ⁽¹⁴⁾

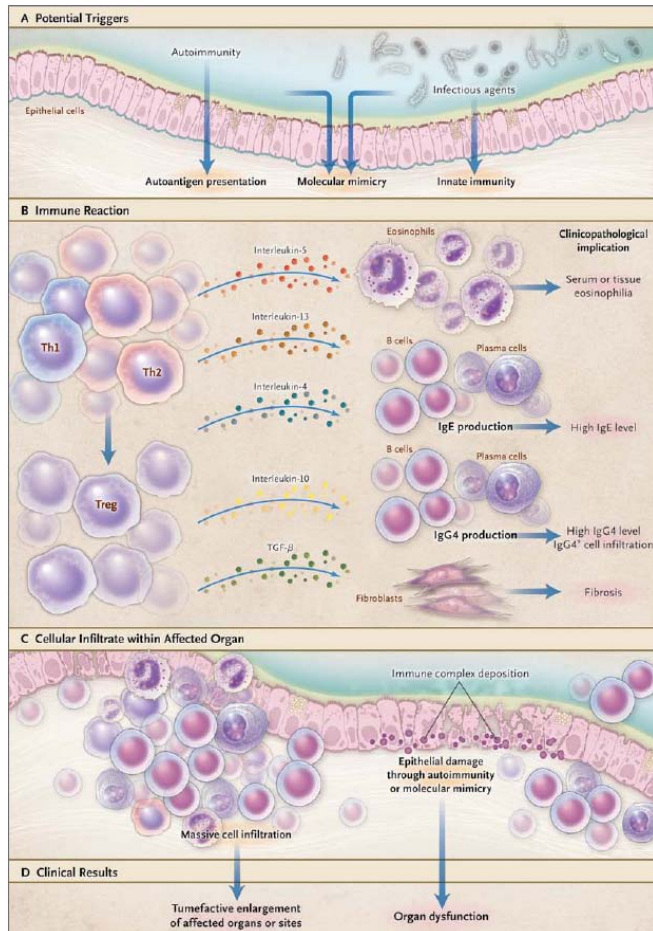
พยาธิกำเนิด

Immunoglobulin G4 เป็นโมเลกุลซึ่งมีหน้าที่และโครงสร้างเฉพาะตัว แต่มีเพียงร้อยละ 5 ของจำนวน Immunoglobulin ทั้งหมดของคนปกติ (0.01 - 1.4 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) โดยสัดส่วนประมาณ 1 ใน 100 ของปริมาณ IgG1 ในคนปกติ ปริมาณของ IgG4 เปลี่ยนแปลงได้จากหลายปัจจัย เช่น ในเพศชาย และผู้สูงอายุ^(15,16) อาจมีระดับ IgG4 สูงกว่าคนปกติได้ และในบางโรค เช่น atopic dermatitis, bronchial asthma, pemphigus vulgaris และ pemphigus foliaceus ก็ตรวจพบว่ามีความสัมพันธ์ของระดับ IgG4 สูงกว่าปกติได้เช่นกัน⁽¹⁷⁾ แต่ใน IgG4 related disease ระดับ IgG4 ในเลือดมีปริมาณคงที่ โดยโมเลกุลของ IgG4 มีลักษณะเด่น คือ สามารถเกิดการแลกเปลี่ยนส่วน Fragment antigen-binding (Fab portion) ระหว่าง IgG4 โมเลกุล (แบบที่ 1) และเกิดการแลกเปลี่ยนส่วน Fragment constant (Fc portion) ของ IgG4 กับ IgG subclass อื่น (แบบที่ 2) ซึ่งเกิดขึ้นได้จากการที่ disulfide bonds บริเวณ hinge region ซึ่งยึดแขน 2 ข้างของ Immunoglobulin โมเลกุลใน IgG4 มีแรงยึดไม่เสถียรต่างจาก IgG subclass อื่นๆ เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบดังกล่าวทำให้ IgG4 มีคุณสมบัติเป็น bispecific antibody โดยแขน 2 ข้างของ IgG4 1 โมเลกุล ไม่สามารถสร้างแรงยึดระหว่างแอนติเจน แบบเดียวกันได้ (แบบที่ 1) นอกจากนั้นอาจเกิดแอนติบอดีที่ไม่สมมาตร (แบบที่ 2) จึงไม่สามารถสร้าง immune complexes ที่สมบูรณ์ นอกจากนั้นหมู่กรดอะมิโนใน Fc portion ของ IgG4 มีความต่างจาก IgG subclass อื่นประมาณร้อยละ 5 แต่ทำให้เกิดความบกพร่องในการจับของ IgG4 กับ C1q และ Fc receptors โดยรวมจึงทำให้ IgG4 ไม่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ ดังรูปที่ 1

การสร้าง IgG4 เกิดจากการที่ร่างกายถูกกระตุ้นด้วยการสัมผัสแอนติเจนชนิดเดิมหลายๆ หรือซ้ำหลายครั้ง คล้ายคลึงกับการสร้าง IgE โดย Type 2 helper T (Th2) cells จะหลั่งสารไซโตไคน์ชนิด Interleukin-4 และ Interleukin-13 กระตุ้นให้มีการสร้าง IgE ร่วมกับ regulatory T cells ซึ่งสร้าง Interleukin-10 มากกระตุ้นให้มีการสร้าง IgG4 ดังรูปที่ 2



รูปที่ 1 แสดงลักษณะทางชีววิทยาของ IgG4 (คัดลอกจาก *The New England Journal of Medicine February 2012*)⁽²⁾



รูปที่ 2 แสดงกลไกทางพยาธิวิทยาของโรค IgG4-related และความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก (คัดลอกจาก *The New England Journal of Medicine February 2012*)⁽²⁾

กลไกทางพยาธิวิทยา

1. กลไกที่ทำให้เกิดโรค (ระยะก่อนเกิดอาการ) ประกอบด้วย

1.1) Genetic risk factors

ในพลเมืองประเทศญี่ปุ่น พบ gene ที่เกี่ยวข้องคือ HLA serotypes DRB1*0405 และ DQB1*0401 เกี่ยวข้องกับโอกาสการเกิด IgG4-related disease⁽¹⁸⁾ ในขณะที่พบ HLA DQB1-57 เกี่ยวข้องกับการกลับเป็นซ้ำของโรคในคนเกาหลี⁽¹⁹⁾ และพบ Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) บนลิ้มโฟไซท์ชนิด T cell ซึ่งเกี่ยวข้องกับตับอ่อนอักเสบในคนจีน⁽²⁰⁾ และยังพบ Fc receptor-like 3 (FCRL3) บนลิ้มโฟไซท์ชนิด B cell ในคนญี่ปุ่น⁽²¹⁾ ซึ่งโดยรวมเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยส่งเสริมการเกิดโรคในกลุ่มภูมิคุ้มกันตัวเอง⁽²²⁾

1.2) Bacterial infection and Molecular mimicry

พบว่าในโรค autoimmune pancreatitis ซึ่งอยู่ในโรค IgG4-related disease มีการสร้างแอนติบอดีต่อ carbonic anhydrase II ถึงร้อยละ 54⁽²²⁾ โดยอาจเป็นเพราะปรากฏการณ์ epitope spreading ที่เกิดขึ้นเนื่องจากความคล้ายคลึงกันระหว่างโมเลกุลของเอนไซม์ carbonic anhydrase II ในมนุษย์ และ α -carbonic anhydrase ของแบคทีเรีย Helicobacter pylori^(23,24) เมื่อระบบภูมิคุ้มกันสร้างแอนติบอดีต่อ H. pylori จึงเกิดการสร้างแอนติบอดีต่อ carbonic anhydrase II ของตัวเองที่อยู่ในเนื้อเยื่อตับอ่อน ต่อม้าน้ำลาย ท่อน้ำดี และท่อหน่วยไตด้วย นอกจากนี้ยังมีความคล้ายคลึงกันระหว่าง plasminogen-binding protein ของ H. pylori และ ubiquitin-protein ligase E3 ซึ่งอยู่ใน pancreatic acinar cells ซึ่งโดยรวมอาจทำให้เกิด autoimmune pancreatitis⁽⁸⁾

1.3) Autoimmunity

เชื่อว่า IgG4-related disease ถูกควบคุมโดยการตอบสนองของ Th2-cell ทำให้เกิดการสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเซลล์บุผิวของเนื้อเยื่อตับอ่อน ท่อน้ำดี และต่อมน้ำลาย และอาจก่อให้เกิดอาการในอวัยวะเหล่านี้ อย่างไรก็ตามแอนติเจนในเนื้อเยื่อเหล่านี้ไม่ได้มีความจำเพาะต่อการเกิดโรคกลุ่ม IgG4-related disease รวมทั้งยังไม่มีหลักฐานว่าแอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจนเหล่านี้เป็น IgG4 subclass ดังนั้นบทบาทของ IgG4 ในแง่การก่อโรคจึงไม่ชัดเจน

2. กลไกในการดำเนินโรค (specific disease pathways)

2.1) Th2 cells and Regulatory Immune Reaction

บริเวณเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ จะมีการตอบสนองของ Th2-cell ที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ โดยมีการหลั่งไซโตไคน์ interleukin-4, interleukin-5, interleukin-10 และ interleukin-13 ซึ่งพบว่ามีระดับสูงกว่ากลุ่มโรคทางภูมิคุ้มกันตัวเองโรคอื่นๆ^(25,26) และไซโตไคน์เหล่านี้กระตุ้นให้มีการอักเสบ เช่น interleukin-4, interleukin-5 และ interleukin-13 ซึ่งส่งผลให้มีการสร้าง IgE รวมถึงกระตุ้นเซลล์โอสิโนฟิล ในกระบวนการอักเสบ ในขณะที่ interleukin-10 ซึ่งสร้างจากทั้ง Th2-cell และ regulatory T cells (Treg) จะส่งผลกระตุ้นมีการสร้าง IgG4 ในขณะที่ TGF- β ซึ่งสร้างจาก Treg ทำให้เกิดเนื้อเยื่อพังผืด (fibrosis) ในโรคนี

2.2) Role of IgG4 Antibodies

มีความพยายามอธิบายถึงการสร้าง IgG4 ที่มากกว่าปกติใน IgG4-related disease ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายบทบาทในแง่การดำเนินโรคได้ชัดเจน เนื่องจากโมเลกุลของ IgG4 ส่วนใหญ่เป็น bispecific immunoglobulin ซึ่งเกิดจากการแลกเปลี่ยนแขน Fab ไม่สามารถจับกับแอนติเจนได้ดี และไม่สามารถกระตุ้นคอมพลีเมนต์ผ่าน C1q โมเลกุล รวมทั้งไม่สามารถกระตุ้นเซลล์อักเสบผ่าน Fc receptor ดังนั้นจึงไม่สามารถทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อได้โดยตรง แต่การสร้าง IgG4 ที่มากกว่าปกติ น่าจะเกิดจากการตอบสนองของการอักเสบเรื้อรังของผู้ป่วย และการทำงานของ regulatory T cell ที่อาจพยายามควบคุมสมดุล จึงทำให้ร่างกายสร้าง IgG4 เพิ่มมากขึ้น (bystander effect)

ถึงแม้ว่าโดยรวมบทบาทของ IgG4 จะชัดเจนว่าไม่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ แต่ก็มีหลักฐานว่า IgG4 อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคอื่นๆ ได้ เช่น การสร้างตุ่มน้ำ (blisters) ในผู้ป่วยโรค pemphigus vulgaris และ pemphigus foliaceus ซึ่งเกิดจาก IgG4 เป็นแอนติบอดีต่อ desmoglein 1^(27,28) และพบ IgG4 ที่มีความจำเพาะต่อ M type phospholipase A2 receptor บน podocytes ทำให้เกิด idiopathic membranous glomerulonephritis⁽²⁹⁾ รวมทั้ง IgG4 ที่มีความจำเพาะต่อเอนไซม์ metalloproteinase ADAMTS13 ซึ่งเชื่อว่ามีบทบาทสำคัญในการก่อโรค thrombotic thrombocytopenic purpura⁽³⁰⁾

อาการและอาการแสดง

ปกติผู้ป่วยจะมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป ไม่ค่อยมีอาการไข้ อ่อนเพลีย (constitutional symptom) มากนัก ระดับค่า C-Reactive protein (CRP) ไม่สูง และบ่อยครั้งมักได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจภาพรังสีและการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ในบางรายมีอาการเพียงอวัยวะเดียวเป็นระยะเวลาหลายปี บางรายมีอาการในหลายอวัยวะในร่างกาย บางรายมีอาการเพียงเล็กน้อยในบางอวัยวะในร่างกาย เช่น พบว่าผู้ป่วยซึ่งมีภาวะ autoimmune pancreatitis อาจมีภาวะไตอักเสบแบบ tubulointerstitial ได้ร้อยละ 30^(31,32)

มีรายงานว่า สามารถพบอาการได้ในหลายอวัยวะพร้อมกัน ในระยะเวลานานหลายเดือน จนกระทั่งเป็นปี บางครั้งผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ระยะสงบของโรคได้เองแต่พบเป็นส่วนน้อยเท่านั้น อาการแสดงของโรคที่พบได้บ่อยๆ มี 2 แบบ นั่นคือ ก้อนในส่วนต่างๆ ของร่างกาย และอาการแบบโรคภูมิแพ้ ได้แก่ หอบหืด ผื่นผิวหนังแบบ eczema และพบร่วมกับเม็ดเลือดขาวอีโอสิโนฟิลสูงได้ สามารถพบภาวะหอบหืด และไซนัสอักเสบเรื้อรังได้ถึงร้อยละ 40⁽³³⁾ ในบางรายที่มีอาการของอวัยวะสำคัญเช่นในตับ และท่อน้ำดี อาจทำให้เกิดภาวะตับวาย หลอดเลือดโป่งพอง และผนังหลอดเลือดฉีกขาดบางส่วนได้

ตารางที่ 1 แสดงอาการแสดงของโรค IgG4-related disease ในหลายระบบอวัยวะ⁽³⁴⁾

Body site	Clinicopathologic features
Pancreas	Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (type 1 AIP) and idiopathic duct centric chronic pancreatitis (type 2 AIP)
Bile duct	Sclerosing cholangitis
Gall bladder	Acalculous sclerosing cholecystitis
Liver	Sclerosing cholangitis involving intrahepatic ducts, inflammatory pseudotumor, portal inflammation with or without interface hepatitis, portal sclerosis, large bile duct obstruction, lobular hepatitis, canalicular cholestasis
Salivary glands	Chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner tumor), Mikulicz disease
Lacrimal glands and orbit	Chronic sclerosing dacryoadenitis, inflammatory pseudotumor
Retroperitoneum and mesentery	Retroperitoneal fibrosis, sclerosing mesenteritis
Cardiovascular/Aorta	Inflammatory abdominal aortic aneurysm
Mediastinum	Sclerosing mediastinitis
Kidney and ureter	Tubulointerstitial nephritis, membranous glomerulopathy, inflammatory pseudotumor
Thyroid	Hypothyroidism, Riedel's thyroiditis
Breast	Sclerosing mastitis
Lung	Inflammatory pseudotumor, interstitial pneumonia
Central nervous system	Hypophysitis, sclerosing pachymeningitis
Prostate	Prostatitis
Lymph node	Lymphadenopathy with Castleman disease like features, follicular hyperplasia, interfollicular expansion by plasma cells and immunoblasts

อาการแสดงตามระบบอวัยวะ ได้แก่

1. ตา ต่อม้ำตาและต่อม้ำลาย

มีต่อม้ำลายโตโดยมักโตแบบสองข้างสมมาตรกัน และเกิดได้ในต่อม้ำลายมากกว่า 2 ต่อมขึ้นไป ส่วนใหญ่จะโตมากกว่า 3 เดือน ไม่เจ็บ ซึ่งถ้าเกิดขึ้นในต่อม้ำตาและต่อม้ำลายทั่วไปเรียกว่า Mikulicz disease ในขณะที่หากเกิดขึ้นที่ต่อม้ำลายใต้ขากรรไกร (submandibular) เรียกว่า Kuttner's tumor^(1,3) ซึ่งมักพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย^(1,3,35) โดยหากพบต่อม้ำลายโตต้องแยกกับกลุ่มโรค Sjogren's syndrome โดยจะต่างกันว่า Sjogren's syndrome จะมีอาการ sicca ปากแห้งตาแห้งพบได้บ่อยกว่า มี Anti SS-A/SS-B เป็นบวก มี ANA เป็นผลบวกได้ และตอบสนองการรักษาด้วยสเตียรอยด์ได้ไม่ดีนักเมื่อเทียบกับ Mikulicz disease และเมื่อตรวจระดับ IgG4 ในซีรัมมักมีค่าน้อยกว่า 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁽³⁵⁾ และมีการรายงานที่ Mikulicz disease อาจพัฒนาไปเป็น non-Hodgkin lymphoma และ mucosa-associated lymphoid tissue type (MALT) lymphoma ของต่อม้ำลายได้^(36,37) แต่เป็นเพียงกรณีศึกษาซึ่งพบจำนวนไม่มากนัก บางรายมีอาการนำมด้วยก้อนที่ตา ซึ่งเกิดจากการอักเสบของต่อม้ำตา (dacryoadenitis) กล้ามเนื้อตาอักเสบ (orbital myositis) ม่านตาอักเสบ (uveitis) และมีเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์เข้ามาสะสมในเนื้อเยื่อต่างๆ ของตา เช่น optic nerve sheath, superior orbital fissure, cavernous sinus และ orbital fissure^(1,35,38) ซึ่งต้องแยกจากมะเร็งต่อม้ำเหลือง (lymphoma) มะเร็งเนื้อเยื่อต่างๆ (malignancy) และ Wegener's granulomatosis โดยมีการเสนอแนวทางการวินิจฉัย IgG4-related Mikulicz's disease จาก Japanese Society of Sjogren's syndrome , กันยายน 2008⁽³⁹⁾ ดังนี้

- 1) persistent (>3 months), symmetrical swelling of the lacrimal, parotid and submandibular glands, involve at least 2 pairs
- 2) Serologically high levels of immunoglobulin (IgG4) ≥ 135 mg/dl
- 3) Marked IgG4-positive plasmacyte infiltration (IgG4-positive/IgG-positive cells in five high-power fields) into lacrimal and salivary gland tissues

โดยจะวินิจฉัยได้เมื่อ มีข้อ 1) และ 2) และ/หรือ 3 โดยแยกโรคอื่น เช่น Sarcoidosis, Castleman's disease, Wegener's granulomatosis, Malignant lymphoma

2. หู

งานวิจัยของ Han Kyu Cho และคณะ⁽⁴⁰⁾ รายงานกรณีศึกษาซึ่งมีการได้ยินเสียงผิดปกติ หูอื้อทั้งสองข้างค่อยๆ เป็นมากขึ้นในระยะเวลาสองเดือน รวมถึงมีอาการในหลายระบบของร่างกาย ได้แก่ ก้อนที่ไต ปอด ต่อมไทรอยด์ เมื่อกำหนดตรวจชิ้นเนื้อที่ไต ปอด และต่อมน้ำตาพบมีระดับ IgG4 ในซีรัมสูงขึ้น และผู้ป่วยมีการได้ยินที่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

3. คอ

พบว่ามีการอักเสบของคอโดยไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic cervical fibrosis)⁽⁴¹⁾ โดยมีเนื้อเยื่อเพิ่มขึ้นที่คอ และด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนต้นคอ ซึ่งน่าจะอยู่ในกลุ่มอาการของ multifocal fibrosclerosis ซึ่งมีรายงานการค้นพบในปี 1967 และในปีต่อๆ มาได้มีการรายงานผู้ป่วยเพิ่มเติมอีก⁽⁴²⁾

4. ต่อมไทรอยด์

ในโรค IgG4-related disease พบว่าสามารถเกิดภาวะการอักเสบของต่อมไทรอยด์และทำให้ทำงานของไทรอยด์ที่ต่ำกว่าปกติได้ ซึ่งสามารถตรวจพบร่วมกับการอักเสบของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย และได้เริ่มมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง Hashimoto's thyroiditis กับ IgG4-related disease จนกระทั่งปี 2009 ได้แบ่ง Hashimoto's thyroiditis ได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่พบพลาสมาเซลล์ที่ติด IgG4 มาก (IgG4-thyroiditis) กับกลุ่มที่พบพลาสมาเซลล์ที่ติด IgG4 น้อย (non-IgG4 thyroiditis)⁽⁴³⁾ การอักเสบของต่อมไทรอยด์ที่เรียกว่า Riedel thyroiditis^(44,45) พบว่าเป็นรูปแบบหนึ่งของการอักเสบของต่อมไทรอยด์เรื้อรังจาก IgG4 ซึ่งไม่ค่อยพบผู้ป่วยแบบนี้มากนัก มีเนื้อเยื่อพังผืดซึ่งพบในเนื้อของต่อมไทรอยด์และเนื้อเยื่อรอบข้าง และพบว่าหลังจากตัดต่อมไทรอยด์ทั้งหมดออกไปพบว่าระดับ IgG4 ในซีรัมลดลงกลับสู่ระดับปกติ⁽⁴⁶⁾ และเมื่อตัดชิ้นเนื้อมาตรวจดูทางพยาธิวิทยาจะพบเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์รวมถึงพลาสมาเซลล์ที่ติด IgG4 ปริมาณมาก เนื้อเยื่อพังผืด และเส้นเลือดฝอย (obliterative phlebitis) ส่วนใหญ่เมื่อตรวจเลือดจะพบว่า มีระดับ thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) และระดับ thyroglobulin antibody สูงกว่าปกติ มากกว่ากลุ่มที่เป็น non-IgG4 thyroiditis⁽⁴⁶⁾ โดยในการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงจะพบว่า มีลักษณะ low echogenicity ในขณะที่ non-IgG4 thyroiditis จะพบลักษณะแบบ diffuse coarse echogenicity⁽⁴⁶⁾ แม้ว่าจะเคยมีการรายงานมาก่อนเกี่ยวกับลักษณะที่เห็นในหลายๆ แบบจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง แต่ก็ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างภาพจากคลื่นเสียงและการทำหน้าที่ของต่อมไทรอยด์ ซึ่งจะบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคได้^(47,48)

5. ระบบทางเดินหายใจ

จากการศึกษาของ Shoko Matsui และคณะ⁽⁴⁹⁾ ในผู้ป่วยโรค IgG4-related disease 25 คน ในประเทศญี่ปุ่น พบว่ามีความผิดปกติในปอด 13 คน ซึ่งมักมีประวัติภูมิแพ้ร่วมด้วยได้บ่อย ได้แก่ ประวัติโพรงจมูกอักเสบ ไชนัสอักเสบและหอบหืด อาการที่มาพบแพทย์ ได้แก่ ไอ หอบเหนื่อย หรือมีแต่ภาพถ่ายรังสีที่ผิดปกติก็ได้ และจากการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ก็สามารถพบลักษณะการเกิดโรคได้หลายรูปแบบ ได้แก่ bronchial thickening, small nodule, diffuse reticular shadows, ground glass opacity, consolidation, multiple masses, hilar lymphadenopathy, pleural thickening และ pleural effusion ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบค่าระดับ IgG4 และ IgG ในซีรัมสูงขึ้น และพบค่า CH50 ต่ำได้แตกต่างจากกลุ่มที่มีเฉพาะต่อมน้ำลายและต่อมน้ำตาอักเสบ เมื่อทำการวิเคราะห์ค่าจากน้ำในการส่องกล้องหลอดลม พบว่ามักมีเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์มาก แต่ไม่ได้เพิ่มอัตราส่วนของ CD4/CD8 ลิมโฟไซต์ แต่ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักจะตอบสนองอย่างดีต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ บางรายพบเป็นลักษณะของ interstitial infiltration ในปอดทั้งสองข้าง ในขณะที่มีอาการตับอ่อนอักเสบร่วมด้วย⁽⁵⁰⁾

6. เต้านม

ผู้ป่วยสามารถมาตรวจพบก้อนที่เต้านม⁽⁵¹⁾ ซึ่งก็พบว่า จากชิ้นเนื้อสามารถตรวจพบระดับค่า IgG4 ที่สูงขึ้นกว่าปกติ

7. ระบบทางเดินอาหาร

สามารถพบอาการทางระบบอาหารในหลายอวัยวะตั้งแต่หลอดอาหาร ตับ ตับอ่อน ถุงน้ำดี และท่อน้ำดี ซึ่งสามารถพบได้ในผู้ป่วยหลายๆ ราย เช่น ในส่วนของหลอดอาหาร มีการรายงานเป็นกรณีศึกษาโดย James Lopes และคณะ⁽⁵²⁾ ซึ่งมีอาการของหลอดอาหารอักเสบ อันได้แก่ กลืนลำบาก น้ำหนักลด และหลอดอาหารตีบตันเป็นๆ หายๆ และพบก้อนในหลอดอาหาร ซึ่งเมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อจากก้อนจากหลอดอาหารนั้นแล้วพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของพลาสมาเซลล์ซึ่งติด IgG4 และมีเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ในปริมาณมากเช่นกัน

7.1 ตับ

ผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติของตับ ซึ่งอาจพบเป็นแบบการอักเสบภายในเนื้อตับเองหรือภายนอกเนื้อตับซึ่งทำให้เกิดลักษณะของการอุดตันของท่อน้ำดี Hirano และคณะ⁽⁵³⁾ ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อตับและเสนอชื่อเรียกว่า IgG4-hepatopathy และมีลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับ 5 แบบ ได้แก่ 1) portal inflammation with or without interface hepatitis 2) large bile duct obstructive features 3) portal sclerosis 4) lobular hepatitis 5) canalicular cholestasis และพบมีระดับของ IgG4-plasma cells สูงกว่ากลุ่มโรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันแบบอื่น เช่น primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis และ Chronic viral hepatitis⁽⁵⁴⁾ และสัมพันธ์กับระดับ IgG4 ในซีรัมด้วย แต่มักตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ และอาจพบความผิดปกติแบบก้อน (pseudotumor) ในเนื้อตับได้

7.2 ถุงน้ำดี

พบลักษณะของ diffuse acalculous lymphoplasmacytic cholecystitis^(55,56) แม้ว่าจะพบลักษณะของถุงน้ำดีอักเสบเรื้อรัง แต่ก็ไม่สามารถแยกออกจากโรค primary และ secondary

cholangiopathies เช่น primary sclerosing cholangitis, malignancy-associated obstructive jaundice หรือ cholelithiasis ได้ โดยมักจะพบลักษณะของ phlebitis และ nodules ได้บ่อยๆ ใน autoimmune pancreatitis และสามารถตรวจพบได้จากคลื่นเสียงความถี่สูงหรือเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ได้ถึงร้อยละ 32⁽⁵⁷⁾ อีกทั้งในกลุ่มโรคนี้สามารถตรวจพบพลาสมาเซลล์ที่ย้อมติด IgG4 ในถุงน้ำดีได้ด้วย

7.3 ตับอ่อน⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾

มีการสำรวจในประเทศญี่ปุ่น เมื่อปี 2002 พบว่ามีภาวะ autoimmune pancreatitis (AIP) 900 คน ซึ่งพบว่ามีความชุกถึง 0.82 ต่อ 1 แสนคน⁽¹⁰⁾ แต่อย่างไรก็ตามก็สามารถพบ AIP ในหลายประเทศในยุโรป เหมือนในสหรัฐอเมริกาและเกาหลี โดยอาการของ AIP มักมาด้วยปวดท้อง น้ำหนักลด ตัวเหลืองตาเหลือง และการทำงานของตับเป็นแบบ obstructive โดยจากการตรวจภาพรังสีจะพบลักษณะของ diffuse enlargement ของตับอ่อน และอาจพบลักษณะก้อนในตับอ่อนด้วย ซึ่งอาการดังกล่าวต้องแยกจากโรคมะเร็งตับอ่อน⁽⁶⁰⁾

ในการวินิจฉัยโรค autoimmune pancreatitis นั้น มีการเสนอ criteria ในการวินิจฉัยโรคไว้ในปี 2006⁽⁶¹⁾ โดย The research group of refractory pancreatic disease, the Ministry of Health, Labor and Welfare. Japan Pancreas Society ดังนี้

- 1) Diffuse or segmental narrowing of the main pancreatic duct with irregular wall and diffuse or localized enlargement of the pancreas by imaging studies, such as abdominal ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging
- 2) High serum gammaglobulin IgG or IgG4 or the presence of autoantibodies such as antinuclear antibodies and rheumatoid factor
- 3) Marked interlobular fibrosis and prominent infiltration of lymphocyte and plasma cells in the periductal area, occasionally with lymphoid follicles in the pancreas

การวินิจฉัย ต้องมีข้อ 1) + ข้อ 2) และ/หรือ 3) แต่ต้องแยกสาเหตุอื่นออกไปด้วย เช่น มะเร็งตับอ่อนหรือท่อน้ำดี

จุดเด่น⁽⁶²⁾ ที่สำคัญของ AIP คือ ระดับ IgG4 สูง ซึ่งรายงานไว้ในรายงานของ Hamano และคณะ⁽⁶³⁾ ซึ่งมีค่า sensitivity 95% และ specificity 97% แต่ในรายงาน Ghazale และคณะ⁽⁶⁴⁾ พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ IgG4 ไม่เพียงพอในการวินิจฉัย เนื่องจากอาจพบระดับของ IgG4 สูงในคนที่ไม่เป็นโรค AIP ร้อยละ 3 - 10 ซึ่งรวมถึงโรค primary sclerosing cholangitis, pancreatic cancer, acute และ chronic pancreatitis

เนื้อของตับอ่อนใน AIP จากชิ้นเนื้อแบบ gross specimen จะมีการอักเสบเป็นแบบจุดเดียวหรือกระจายได้ทั่วไปในตับอ่อน อาจเป็นลักษณะแบบพังผืดหรือก้อนจากภาพรังสี⁽⁶⁵⁾ ส่วน calcification พบได้ไม่บ่อยในภาพรังสี ลักษณะการตรวจที่พบได้จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง จะพบลักษณะของการขยายขนาดของตับอ่อนแบบ hypoechoic pancreas และมี hyperechoic spots แต่ในการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) จะพบตับอ่อนขนาดใหญ่ขึ้นและชัดเจนขึ้นใน delayed

phase และเป็นลักษณะ capsule-like low density รอบๆ เนื้อของตับอ่อน ท่อของตับอ่อนจะตีบแคบแบบทั่วๆ หรือเฉพาะที่ก็ได้ ซึ่งเกิดจากการอักเสบและมีพังผืดอยู่ล้อมรอบ⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾ ในขณะที่การตรวจโดยใช้วิธี Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) จะพบลักษณะการตีบแคบแบบไม่สม่ำเสมอของท่อตับอ่อนหลัก (irregular narrowing of main pancreatic duct) ซึ่งพบว่าจะมีระยะทางของการตีบแคบได้ยาวกว่ามะเร็งตับอ่อน⁽⁷⁰⁾ และอาจพบท่อน้ำดีที่มีผนังหนาขึ้น ตีบแคบ และท่อน้ำดีส่วนต้นสามารถขยายโตขึ้นได้

ลักษณะทางพยาธิสภาพจะเป็นแบบพังผืด storiform pattern โดยมีเซลล์ลิมโฟไซต์เข้ามาอยู่ในบริเวณท่อตับอ่อน และพบลักษณะของ obliterative phlebitis และ acinar atrophy⁽⁶⁵⁾ แต่การได้ชิ้นเนื้อจากการตรวจบางครั้งสามารถทำได้ค่อนข้างยากจากการทำ endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy เนื่องจากขนาดชิ้นเนื้อที่ได้ค่อนข้างเล็ก⁽⁷¹⁾

เราสามารถแยกภาวะตับอ่อนอักเสบ AIP ได้เป็น 2 รูปแบบ โดยแบบที่ 1 จะสัมพันธ์กับ IgG4-related disease ซึ่งมีรายละเอียด ดังตาราง

ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งลักษณะสำคัญของ Autoimmune pancreatitis 2 รูปแบบ⁽⁷²⁾

Subtype of AIP	Type 1	Type 2
Other nomenclatures	AIP without GEL IgG4-related LPSP	AIP with GEL IgG4-unrelated IDCP
Prevalence	Asia > USA, Europe	Europe > USA > Asia
Age	High age	Younger
Gender	Male >> female	Male = female (NS)
Symptoms	Often obstructive jaundice rare abdominal pain	Often obstructive abdominal Pain like acute pancreatitis
Pancreas images	Swelling (diffuse/segmental/focal)/ Mass forming	Swelling (diffuse/segmental/focal)/ mass-forming
Serology	High serum IgG, IgG4, autoAbs(+)	Normal IgG, normal IgG4, autoAbs(-)
Other organ involvement (OOI)	Sclerosing cholangitis Sclerosing sialadenitis Retroperitoneal fibrosis	Unrelated to OOI
Ulcerative colitis	Rare	Often
Steroid	Responsive	Responsive
Relapse	High rate	Rare

GEL granulocytic epithelial lesion, LPSP lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, IDCP idiopathic duct-centric chronic pancreatitis, Abs antibodies. NS not significant

โดย AIP แบบที่ 1 จะพบในคนเอเชียมากกว่า ซึ่งแบบที่ 2 จะพบในชาวตะวันตกมากกว่า มีการศึกษาขนาดใหญ่ในการแยก AIP 2 รูปแบบนี้ โดย โรค AIP แบบที่ 1 จะมีอายุมากกว่าแบบที่ 2 โดยมีอายุเฉลี่ย 62 และ 48 ปี^(73,74) และมีการเพิ่มความชุกของระดับ IgG4 ในซีรัมสูงในผู้ป่วย AIP แบบที่ 1 ร้อยละ 80 และ ร้อยละ 17 ในผู้ป่วย AIP แบบที่ 2 ในผู้ป่วย AIP แบบที่ 1 จะพบมีการอักเสบที่ primary biliary, retroperitoneal, renal และ salivary gland ได้ถึงร้อยละ 60 เทียบกับร้อยละ

0 ในผู้ป่วย AIP แบบที่ 2 ในทางพยาธิวิทยา จะพบความแตกต่างของเซลล์เม็ดเลือดขาว โดยพบว่าแบบที่ 1 จะมีเซลล์ลิมโฟไซต์เข้ามาอยู่ในเนื้อเยื่อตับอ่อน แต่แบบที่ 2 จะเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวซึ่งพบได้ทั้งลิมโฟไซต์และนิวโทรฟิลล์⁽⁷⁵⁾ ในแง่อัตราการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ ทั้งสองแบบจะเหมือนกัน แต่จะพบว่าแบบที่ 1 จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำสูงกว่าแบบที่ 2 แต่หลังจากติดตามผู้ป่วยแล้วพบว่าเมื่ออัตราการรอดชีวิตใน 5 ปีใกล้เคียงกัน โดยเราสามารถเรียกชื่อ AIP แบบที่ 1 ว่า lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis และ AIP แบบที่ 2 ว่า idiopathic duct destructive pancreatitis⁽⁷⁶⁾

ในการตรวจ ERCP ต้องวินิจฉัยแยก AIP แบบที่ 1 กับ pancreatic cancer ซึ่งอาการที่มาคล้ายกันทั้งอายุมาก อาการเหลืองแบบ painless jaundice เป็นเบาหวานแบบ new onset DM มีการเพิ่มของ tumor markers⁽⁷⁰⁾ มีภาพทางรังสีที่คล้ายกัน คือ มี double-duct sign (มีการตีบแคบของทั้งท่อน้ำดี และท่อน้ำตับอ่อนโดยที่มีการห่อหุ้มบริเวณเส้นเลือดรอบตับอ่อน และหลอดเลือดดำพอร์ทัล) แต่จะต่างกันในการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ของ AIP ที่ดีกว่า ERCP พบ การตีบแคบของท่อน้ำดีแบบ capsule-like รอบท่อน้ำดีได้ระยะทางมากกว่ามะเร็งตับอ่อน⁽⁷⁷⁾ และหากทำการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (diffusion weighted MRI) จะพบลักษณะ hyperintensity signal แบบ diffuse , solitary หรือ multiple ใน AIP แต่ในมะเร็งตับอ่อนจะพบเพียง solitary signal เท่านั้น⁽⁷⁸⁾ รวมถึงระดับ IgG4 หากสูงมากกว่า 280 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁽⁶⁴⁾ จะยังเป็นไปได้มากกว่าจะเป็น AIP มากกว่ามะเร็งตับอ่อน แต่อย่างไรก็ตามเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง จำเป็นต้องนำชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิเพื่อยืนยันผลการตรวจวินิจฉัยว่าไม่ใช่มะเร็งตับอ่อน เนื่องจากการรักษาและพยากรณ์โรคที่ต่างกันมาก

ในส่วนของ AIP แบบที่ 2 ต้องแยกจาก primary sclerosing cholangitis (PSC) โดยจะพบลักษณะการตีบแคบของท่อน้ำดีน้อยกว่า แต่ระยะทางการตีบแคบมากกว่าจาก hilar จนถึง Intrahepatic biliary systems พร้อมกับการขยายของท่อน้ำดีส่วนปลาย ซึ่งเป็นลักษณะของ AIP แบบที่ 2 แต่ใน PSC จะพบลักษณะตีบแคบแบบ band-like, beaded appearance, pruned tree appearance และ diverticulum-like outpouching^(79,80)

8. หลอดเลือดแดง

ในโรคของการอักเสบจาก IgG4 เราสามารถพบการอักเสบได้ในหลอดเลือดแดงทั่วร่างกาย แต่ที่พบบ่อยๆ คือ หลอดเลือดเอออร์ตา ในช่องอก โดยเฉพาะในส่วน ascending aorta⁽⁸¹⁾ และในช่องท้อง เป็นลักษณะของหลอดเลือดโป่งพองแบบ aneurysm ซึ่งเกิดได้ตั้งแต่ชั้น adventitia หรือ media ก็ได้ หรือเกิดการฉีกขาดบางส่วนแบบ dissection ซึ่งต้องหาสาเหตุอื่นๆ ของโรคที่มีหลอดเลือดอักเสบคล้ายกันได้ เช่น Takayasu arteritis, giant cell arteritis, rheumatoid arthritis, Cogan disease, ankylosing spondylitis และ Behcet's disease แต่การวินิจฉัยก็ต้องระมัดระวังเนื่องจากอาจเป็นลักษณะของ hypersensitivity reaction ต่อ atherosclerotic plaque ของหลอดเลือดแดงก็ได้ ซึ่งคงต้องมีการศึกษาต่อไป ในผู้ป่วยโรค IgG4-related disease มักเป็นการอักเสบได้ในหลายระบบในร่างกาย ดังนั้นจึงอาจพบลักษณะของ pancreatitis หรือการอักเสบของอวัยวะอื่นพร้อมกันได้ ตรวจร่างกายก็อาจพบก้อนในท้องจากการคลำ และจากการตรวจภาพรังสีอาจพบลักษณะของ

retroperitoneal fibrosis ซึ่งพบบริเวณหลอดเลือดแดงเอออร์ตา ไต และท่อไต และจากการศึกษาของ Satomi Kasashima และคณะ⁽⁶²⁾ พบว่าร้อยละ 1 - 6 ของหลอดเลือดแดงโป่งพองในท้องสามารถเป็นจาก IgG4-related disease ได้ แต่เมื่อตรวจพบลักษณะของ Inflammatory abdominal aortic aneurysm (IAAA) แล้วต้องแยกแยะระหว่างกลุ่มที่เป็น IgG4-related IAAA กับกลุ่ม non-IgG4 related-IAAA แม้ว่าในแง่ของอายุ เพศ ขนาดของหลอดเลือดแดงโป่งพอง และตำแหน่งจะไม่ต่างกัน โดยจะต่างกันในเรื่องพยาธิสภาพที่ IgG4-IAAA จะมีลักษณะของเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ อีโอสิโนฟิลล์ เส้นเลือดอักเสบแบบตีบแคบ และกระจายการอักเสบไปสู่เนื้อเยื่อระบบประสาท และจะย้อมติด IgG4 มากกว่า แต่ใน non-IgG4-IAAA จะพบเซลล์เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์และมีไขมัน atherosclerosis เกะมากกว่า⁽⁶³⁻⁸⁵⁾ และเมื่อตรวจดูอุบัติการณ์การฉีกขาดพบว่ากลุ่ม IgG4-IAAA ฉีกขาดน้อยกว่า⁽⁸⁴⁾ และพบว่ากลุ่ม IgG4-IAAA จะมีประวัติทางภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันตัวเองเกี่ยวข้อง เช่น หอบหืด ตับอ่อนอักเสบ และต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ได้ถึงร้อยละ 30⁽⁸⁴⁾ เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าในกลุ่ม IgG4-IAAA จะพบว่ามีระดับ IgE และ ANA high titer > 1:320 ได้บ่อย และในแง่ของการตอบสนองต่อสเตียรอยด์จะดีมากในกลุ่ม IgG4-IAAA⁽⁸⁴⁾

9. ไต

Takako Saeki และคณะ⁽⁸⁶⁾ รายงานการเกิดการอักเสบที่ไต จาก IgG4 ได้ 3 แบบ คือ 1. Diffuse tubule interstitial nephritis 2. Extraparenchymal involvement เช่น hydronephrosis ซึ่งเกี่ยวข้องกับ retroperitoneum fibrosis 3. Focal lymphoplasmacytic infiltration of renal interstitium และพบว่าจากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาสามารถพบลักษณะของ membranous nephropathy ได้ในผู้ป่วยที่เป็นตับอ่อนอักเสบ⁽⁸⁷⁾ Yutaka Tsubata และคณะ⁽³²⁾ รายงานผู้ป่วยกรณีศึกษาพบว่าผู้ป่วยสามารถเกิดไตวาย จากไตอักเสบแบบ tubulointerstitial nephritis ซึ่งส่งผลให้เกิดไตวายในระยะเฉียบพลันในช่วงระยะเวลาเป็นเดือน หรือแบบเรื้อรังในช่วงระยะเวลาเกิน 1 ปี แม้จะไม่พบความผิดปกติในการตรวจปัสสาวะก็ตาม ซึ่งเมื่อทำการติดตามและรักษาผู้ป่วยแล้วพบว่าส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อสเตียรอยด์ มีค่าการทำงานของไต (Creatinine) ที่ดีขึ้น แต่บางรายแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์แล้วก็ไม่สามารถหยุดการรักษาด้วยวิธีการล้างไตได้⁽⁸⁸⁾ ปัจจุบันยังไม่สามารถบอกพยากรณ์โรคของไตอักเสบจากระดับ IgG4 ในซีรัมได้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยกรณีศึกษาและระยะเวลาการศึกษาสั้น บางรายมีการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ถึงร้อยละ 6 - 26⁽⁸⁹⁾ ดังนั้นจึงต้องรีบทำการรักษา โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไตทำงานผิดปกติเรื้อรังแม้ว่าปัสสาวะจะปกติ เนื่องจากอาการของโรคอาจพัฒนาไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังได้

10. ต่อมใต้สมอง

มีจำนวนผู้ป่วยซึ่งมีอาการที่เกี่ยวข้องกับต่อมใต้สมองไม่มากนัก และผู้ป่วยส่วนใหญ่มักพบในเพศชาย เราสามารถพบการอักเสบของต่อมใต้สมองอักเสบได้โดยพบการอักเสบได้เป็น 4 แบบ^(90,91) คือ

1. Adenohypophysitis มักเกิดในเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ มาด้วยก้อนในต่อมใต้สมอง และต่อมใต้สมองทำงานน้อย
2. Infundibulo-neurohypophysitis มักมีอาการเบาจืด ซึ่งมักมีก้อนบริเวณต่อมใต้สมองด้านหลังหรือเนื้อเยื่อข้างต่อมใต้สมองหน้าขึ้น

3. Panhypophysitis จะมีอาการซึ่งเกี่ยวกับต่อมใต้สมองทั้งส่วนหน้าและส่วนหลัง และมักมีอาการรุนแรง โดยอาจมีผลถึง cavernous sinus , hypothalamus และทำให้เกิดการทำงานผิดปกติของ cranial nerve ได้
4. IgG4-related infundibulo-hypophysitis ทำให้เกิดการอักเสบต่อมใต้สมองทั้งหมด รวมถึงเนื้อเยื่อรอบๆ

อาการของผู้ป่วยมีหลายแบบ ซึ่งเป็นไปตามหน้าที่ต่างๆ ของต่อมใต้สมองบริเวณที่มีการอักเสบ โดยอาจส่งปริมาณฮอร์โมนเพื่อช่วยวินิจฉัย ได้แก่

- 1) Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) ลดลง ทำให้อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด
- 2) Luteinizing Hormone (LH)/Follicle Stimulating Hormone(FSH) ลดลง ทำให้ลดความต้องการทางเพศ
- 3) Growth Hormone (GH) ลดลง อาจมีผลต่อผู้ป่วยไม่มากนัก เนื่องจากส่วนใหญ่พบในวัยผู้ใหญ่
- 4) Thyroid Stimulating Hormone (TSH) ลดลง ทำให้มีหน้าที่การทำงานของไทรอยด์ลดลง กล้ามเนื้ออ่อนแรง บวม เชื่องช้า หัวใจเต้นช้า
- 5) Vasopressin ลดลง ทำให้ปัสสาวะออกมากแบบเบาจืด

และยังมีอาการจากก้อนในสมอง เช่น ปวดศีรษะ การมองเห็นผิดปกติ อีกทั้งบางรายมีเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ทำให้ปวดศีรษะได้เช่นกัน และพบบางรายมีไข้ได้

การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสามารถพบลักษณะของต่อมใต้สมอง เป็นแบบก้อนหรือเนื้อต่อมใต้สมองหนาขึ้น ก้านของต่อมใต้สมองโตขึ้นซึ่งสามารถพบได้พร้อมกัน สามารถพบลักษณะของ bright signal ใน T1-weighted MRI แม้ว่า จะไม่สามารถพบอาการเบาจืดก็ตาม และจากกรณีศึกษาสามารถพบลักษณะ hypertrophic pachymeningitis , pseudotumor formation ในลูกตา และ parasinusitis ได้⁽⁹⁰⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการก็สามารถพบระดับของ IgG4 ในซีรัมสูงขึ้น รวมถึง CRP ที่สูงขึ้น แต่บางรายระดับ IgG4 ก็อาจปกติได้ แต่เมื่อทำการรักษาด้วยสเตียรอยด์แล้ว ระดับ IgG4 ในซีรัมสามารถลดลงได้จนอยู่ในระดับอ้างอิงปกติ⁽⁹²⁾ บางรายหากตัดชิ้นเนื้อจากต่อมใต้สมองมาตรวจด้วยวิธี transsphenoidal approach หรือ transcranial approach ก็สามารถตรวจพบเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ พลาสมาเซลล์ซึ่งย้อมติด IgG4 และเนื้อเยื่อพังผืด

ในโรค IgG-4 related disease ที่มีอาการของต่อมใต้สมอง มักพบร่วมกับการอักเสบของอวัยวะอื่นด้วยบ่อยๆ แต่อาจนำมาก่อนหรือพร้อมกันก็ได้ เมื่อทำการรักษาด้วยสเตียรอยด์สามารถทำให้อาการของการขาดฮอร์โมน adrenocorticoid ดีขึ้น แต่ส่วนใหญ่อาการเบาจืดจะไม่ค่อยหายขาด⁽⁹⁰⁾ แต่เมื่อตรวจภาพรังสีจะพบว่าความหนาของก้านของต่อมใต้สมองและก้านต่อมใต้สมองจะลดลง และระดับของ IgG4 ในซีรัมจะลดลงด้วย ในกรณีที่มีการอักเสบแบบ Chronic parasellar inflammation จะทำให้อาการของ hypertrophic pachymeningitis, cavernous sinusitis หรือ Tolosa-Hunt syndrome ได้ซึ่งสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของต่อมใต้สมองน้อยและ/หรือมีเบาจืดร่วมด้วย⁽⁹³⁾

11. ต่อม้ำเหลือง

โรค IgG4-related disease อาจพบต่อม้ำเหลืองอักเสบได้ซึ่งบางครั้งอาจสับสนกับมะเร็งต่อม้ำเหลือง non-Hodgkin's lymphoma หรือ multicentric Castleman's disease (atypical lymphoproliferative syndrome) ซึ่งจะมีพยาธิสภาพแบบ mixed type ของ plasma cell และ hyaline vascular type ร่วมกับมีระดับ IL-6 สูง⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ และโดยเฉพาะอาจใกล้เคียงกับโรค angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL)⁽⁹⁷⁾ ดังนั้นเมื่อพบต่อม้ำเหลืองอักเสบในโรค IgG4-related disease แล้วจำเป็นต้องทำการตรวจย้อมพิเศษเพื่อแยกโรคมะเร็งต่อม้ำเหลือง แต่ส่วนใหญ่เมื่อพบต่อม้ำเหลืองอักเสบในโรค IgG4-related disease นี้ มักพบการอักเสบร่วมในอวัยวะอื่นๆ ด้วย เช่นตับอ่อนอักเสบ ไทรอยด์อักเสบ ปอดอักเสบ ท่อน้ำดีอักเสบ และก้อน pseudotumor ต่างๆ โดยมีการพยายามแบ่งชนิดของต่อม้ำเหลืองอักเสบ ตามลักษณะทางพยาธิวิทยาหลายแบบ ในรายงานของ Cheuk และคณะ⁽⁹⁸⁾ จะแบ่งโรคต่อม้ำเหลืองอักเสบ 3 แบบ คือ Castleman's disease like, reactive follicular hyperplasia และ interfollicular expansion ส่วนในรายงานของ Sato และคณะ⁽⁹⁹⁾ จะแบ่งเป็น 2 แบบ คือ interfollicular plasmacytosis type และ intragerminal center plasmacytosis type แต่อาจแบ่งง่าย ๆ 2 แบบซึ่งเคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้ คือ Castleman's disease like feature และ atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation ซึ่งในกลุ่ม atypical นี้จะใกล้เคียงกับมะเร็งต่อม้ำเหลืองมากโดยเฉพาะในกลุ่ม AITL อย่างไรก็ตามต้องตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา โดยหากไม่พบ clear cell ก็น่าจะเข้าได้กับกลุ่มต่อม้ำเหลืองอักเสบจาก IgG4-related disease มากกว่า แต่อาจแยกด้วย immunohistochemistry ซึ่งจะตรวจ CXCR3 หรือ Programmed death-1 (PD-1) ที่เป็น tumor marker ก็จะสามารถแยก IgG4-related disease กับ AITL ได้⁽¹⁰⁰⁾ ในรายงานของ Sato และคณะ⁽⁹⁹⁾ พบว่าต่อม้ำเหลืองอักเสบจาก IgG4-related disease อาจพบเม็ดเลือดขาวอีโอสิโนฟิลล์ และมีระดับ IgE ในซีรัมสูง ในขณะที่ค่า CRP และ IL-6 จะไม่สูงมาก ซึ่งต่างจาก multicentric Castleman's disease

ในรายงานกรณีศึกษาของ Goki และคณะ⁽¹⁰¹⁾ พบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยที่เป็นโรค IgG4-related disease ไปแล้ว สามารถพัฒนาไปเป็น non-Hodgkin lymphoma ได้หลายแบบ ทั้งแบบ follicular lymphoma, MALT lymphoma, B-cell lymphoma, Diffuse large B-cell lymphoma และมี 1 รายที่พัฒนาไปเป็น peripheral T-cell lymphoma ได้ โดยยังไม่สามารถอธิบายกลไกที่ทำให้พัฒนาจากต่อม้ำเหลืองอักเสบไปสู่มะเร็งต่อม้ำเหลืองได้

12. ผื่น

Cheuk และคณะ⁽¹⁰²⁾ รายงานการพบรอยโรคบนผิวน้ำเหลืองผู้ป่วยในลักษณะแบบ erythematous flesh-colored papules บนใบหน้าและหนังศีรษะของผู้ป่วยซึ่งมีต่อม้ำลายและต่อม้ำตาโตขึ้นซึ่งถูกวินิจฉัยว่าเป็น Sjogren's syndrome แต่เมื่อทำการตรวจวัดระดับ IgG4 ในซีรัมพบว่ามีความมากกว่า 1100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เมื่อตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบว่ามีเซลล์เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ร่วมกับมีอีโอสิโนฟิลล์และไฟโบรบลาสต์ปริมาณมาก และเมื่อย้อมชิ้นเนื้อพบว่าการติด IgG4 บนพลาสมาเซลล์ ในรายงานของ Sato และคณะ⁽⁹⁹⁾ พบลักษณะรอยโรคเป็นแบบ pseudolymphoma ซึ่งพบ lymphoplasmacytic cell สร้างเป็นรูปแบบ follicle ร่วมกับมีเนื้อเยื่อพังผืด และสามารถย้อมติด

IgG4 บนพลาสมาเซลล์เช่นกัน และในรายงานของ yasushi และคณะ⁽¹⁰³⁾ พบลักษณะรอยโรคแบบ nodule เล็กๆ และคัน อยู่บนหนังศีรษะ และคอ โดยไม่มีต่อมน้ำเหลืองโต และจากการตรวจชิ้นเนื้อ ผิวหนังทางพยาธิวิทยาพบเม็ดเลือดขาวอีโอสิโนฟิลล์กระจายทั่วไป ร่วมกับมีพลาสมาเซลล์ที่ติด IgG4

13. ต่อมลูกหมาก

Uehara และคณะ⁽¹⁰⁴⁾ รายงานการพบต่อมลูกหมากอักเสบในผู้ป่วยที่มีอาการตับอ่อนอักเสบ 6 คน เทียบกับกลุ่มควบคุม 10 คนที่ไม่มีตับอ่อนอักเสบ เมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อจากต่อมลูกหมากที่อักเสบ พบเซลล์ลิมโฟพลาสมา และอีโอสิโนฟิลล์ รวมถึงพลาสมาเซลล์ที่ติด IgG4 ในต่อมลูกหมาก ก็ตรวจพบเนื้อเยื่อพังผืดด้วย และเมื่อผู้ป่วยผ่านการรักษาด้วยสเตียรอยด์ อาการของต่อมลูกหมากอักเสบดีขึ้น

14. เนื้อเยื่อหลังต่อเยื่อช่องท้อง (retroperitoneum)

สามารถตรวจพบเนื้อเยื่อพังผืดหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneum fibrosis) ได้ เช่น บริเวณหลอดเลือดเอออร์ตา รวมถึงสามารถพบเนื้อเยื่อพังผืดบริเวณลำไส้ (sclerosing mesenteritis) ช่องอก (sclerosing mediastinitis) และในอวัยวะหลายระบบ (multiple fibrosclerosis) ในหลายรายงาน และอาการดีขึ้นได้หลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ รวมถึงขนาดก้อนหลังเยื่อช่องท้องก็มีขนาดเล็กลง แต่อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อกลายเป็นเนื้อเยื่อพังผืดแล้วจะมีการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ไม่ดี⁽¹⁰⁵⁾

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยสามารถมีระดับ IgG4 ในซีรัมปกติได้ประมาณร้อยละ 30⁽¹⁰⁶⁾ อย่างไรก็ตาม การตรวจวัดปริมาณของ IgG4 ทางพยาธิวิทยาโดยวิธี semiquantitative analysis จะช่วยแยก IgG4-related disease จากภาวะอื่นๆ โดยจะมีค่า cutoff อยู่ที่ 10 - 50 ของ IgG4-positive plasma cells ต่อ high-power field อีกทั้งสามารถใช้อัตราส่วนของ IgG4 plasma cells ต่อ IgG plasma cells ถือเอาค่าที่มากกว่าร้อยละ 50 น่าจะช่วยยืนยันการวินิจฉัยได้ดียิ่งขึ้น ในแง่เกณฑ์การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาอาจจะทำได้ยากในช่วงระยะท้ายที่มีการอักเสบของอวัยวะ เนื่องจากจะพบ plasma cells น้อยลงใน fibrosis^(97,107,108) การใช้อัตราส่วนระหว่าง IgG4 plasma cells ต่อ IgG plasma cells จะช่วยประกอบการวินิจฉัยได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามสามารถยอมรับค่า IgG4-positive plasma cells ต่ำกว่า cutoff ได้ในบางรายที่มีอาการของการอักเสบจากโรค IgG4 related disease อย่างชัดเจน เมื่อติดตามการรักษาผู้ป่วยพบว่าระดับ IgG4 ในซีรัมลดลงหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ซึ่งส่วนใหญ่จะมี IgG4 ในซีรัมกลับมาสู่ระดับปกติได้⁽¹⁰⁶⁾ แม้ว่าจะระดับ IgG4 ในซีรัมมักจะสัมพันธ์กับอาการของโรค แต่มีบางงานวิจัยพบว่าระดับ IgG4 ในซีรัมอาจไม่ลดลงสู่ระดับปกติแม้ว่าผู้ป่วยสามารถเข้าสู่ระยะสงบของโรคได้ในบางราย⁽¹⁰⁹⁾ โดยมีรายงานว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มีระดับ IgG4 สูงมีโรคกลับเป็นซ้ำ ในขณะที่ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่มีระดับ IgG4 ปกติก็สามารถมีโรคกลับเป็นซ้ำได้เช่นกัน⁽¹⁰⁹⁾ จึงยังมีข้อจำกัดในการศึกษาคำมาตรฐานของ IgG4 ในการติดตามผลการรักษาของโรคนี้ ดังนั้นการวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐานยังคงต้องใช้การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาซึ่งจะตรวจพบพลาสมาเซลล์ที่ติด IgG4 บนเนื้อเยื่อเหล่านั้น

ภาพรังสี

ภาพรังสีของปอดและไต⁽¹¹⁰⁾ จะมีหลายแบบ ซึ่งไม่จำเพาะกับโรคนี้ชัดเจนนักและไม่สามารถแยกโรค IgG4-related disease กับโรคมะเร็ง ควรพิจารณาส่งตรวจตามอวัยวะที่สงสัย โดยดูประกอบกับอาการของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์

การวินิจฉัยโรค IgG4-related disease

อาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาในการตรวจชิ้นเนื้อของอวัยวะที่สงสัยเป็นหลัก ซึ่งการเพิ่มปริมาณของ IgG4 ในซีรัม หรือในเนื้อเยื่อจะช่วยในการวินิจฉัยโรค แต่ไม่สามารถใช้ค่า IgG4 ที่ค่าใดค่าหนึ่งในการวินิจฉัยแบบจำเพาะได้เพียงอย่างเดียว ต้องร่วมไปกับการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา^(106,111) เนื่องจากระดับ IgG4 ที่สูงอาจทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้

โดยมีการเสนอการวินิจฉัยโรคตามรายงานวิจัยของ Okazaki และคณะ⁽⁵⁹⁾ และเสนอเป็น Clinical diagnostic criteria 2009 ของ IgG4-related disease ดังนี้

1. ก้อนโตในร่างกายแบบตำแหน่งเดียวหรือหลายตำแหน่ง ในมากกว่าหรือเท่ากับ 1 อวัยวะ
2. ระดับ IgG4 ในเลือดสูงกว่า 135 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
3. ตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบลักษณะดังนี้
 - (a) พบ lymphocyte และ plasma cell รวมถึง fibrosis ปริมาณมากแต่ไม่พบ neutrophil infiltration
 - (b) พบปริมาณของ IgG4-positive plasma cells มากกว่า 10 ตัวต่อ high power field และ อัตราส่วนของ IgG4 ต่อ IgG-positive cells มากกว่าร้อยละ 40
 - (c) ลักษณะ storiform หรือ swirling fibrosis และ
 - (d) obliterative phlebitis

จะสามารถวินิจฉัย IgG4-related disease ได้เมื่อ 1+2, 1+3(a)(b), 2+3(a)(b) หรือ 3(a)(b)(c)(d) โดยต้องแยกสาเหตุอื่นออกไปได้แก่ มะเร็งของอวัยวะต่างๆ มะเร็งต่อมหน้าเหลือง หรือโรคที่คล้ายกัน ได้แก่ Sjogren's syndrome , primary sclerosing cholangitis , bronchial asthma และ Castleman's disease โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาของโรค IgG4-related disease อาจคล้ายคลึงกับโรค lymphoma แต่เมื่อทำการตรวจเนื้อเยื่อแล้วจะพบว่า IgG4-related disease จะมีองค์ประกอบหลักเป็น T-cell lymphocyte เด่น ในขณะที่ B-cell lymphoma ซึ่งมักมีการสร้างแอนติบอดี รวมทั้ง IgG4 เพิ่มขึ้นจะมีองค์ประกอบหลักเป็น B-cell lymphocyte เด่นมากกว่า⁽¹¹²⁾ นอกจากนี้สามารถพบเม็ดเลือดขาวอีโอสิโนฟิลส์ได้เล็กน้อยบริเวณที่มีการอักเสบร่วมด้วย⁽¹¹³⁾

การรักษา

ยังไม่มีหลักเกณฑ์ในการรักษาที่แน่นอนออกมา⁽¹¹⁴⁾ เนื่องจากยังไม่มีกรวิจัยแบบ randomized controlled trial จึงยังมีการถกเถียงในแง่ข้อบ่งชี้ในการใช้สเตียรอยด์ ขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้ รวมถึงระยะเวลาการให้ยา แต่ด้วยกรณีศึกษาที่ผ่านมาพบว่าโรค IgG4-related disease นี้ตอบสนอง

ดีต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ในระยะเวลาสั้นๆ แต่พบว่าในผู้ป่วยบางรายโรคสามารถหายได้เอง โดยไม่ต้องรักษาใดๆ อย่างไรก็ตามการให้สเตียรอยด์สามารถย่นระยะเวลาการเข้าสู่ภาวะโรคสงบได้เร็วขึ้นกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้สเตียรอยด์และยังป้องกันอวัยวะส่วนอื่นๆ ที่จะถูกทำลายตามมา ในรายงานของ Kamisawa และคณะ⁽¹¹⁵⁾ ศึกษาย้อนหลังขนาดใหญ่ในหลายศูนย์การวิจัย พบว่าอัตราการเข้าสู่ระยะสงบของโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยสเตียรอยด์สูงถึงร้อยละ 98 มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ซึ่งมีเพียงร้อยละ 74 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และแนะนำให้ให้สเตียรอยด์ขนาดน้อยคือ 2.5 - 10 มิลลิกรัมต่อวันเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

ในข้อแนะนำของ Japanese consensus guidelines แนะนำข้อบ่งชี้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ในการรักษาตับอ่อนอักเสบ (AIP)⁽¹¹⁵⁾ ได้แก่ เหลืองแบบ obstructive jaundice ปวดท้อง ปวดหลัง และมีอาการแสดงของรอยโรคนอกตับอ่อน (extrapancreatic lesions)

เมื่อทำการรักษาด้วยสเตียรอยด์แล้วจะพบว่ามีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจนภายใน 2 สัปดาห์ ซึ่งต้องดูผลตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย เช่น ค่าเอนไซม์ในตับที่ดีขึ้น ภาพรังสีที่ดีขึ้น ระดับของ IgG4 ในซีรัมลดลงสู่ระดับปกติซึ่งพบได้เป็นส่วนน้อยของผู้ป่วย เมื่อดูอัตราการกลับเป็นซ้ำพบว่า ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มีระดับ IgG4 สูงแบบคงที่ตลอด มีการกลับเป็นซ้ำของโรค แต่ในทางตรงข้ามก็พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่มีระดับ IgG4 อยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคได้เช่นกัน^(109,116) ดังนั้นหากมีระดับ IgG4 ในซีรัมคงที่ในช่วงที่โรคสงบ ก็สามารถช่วยบ่งบอกได้ว่าโรคงสงบและไม่กลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยที่มีระดับ IgG4 เพิ่มขึ้นหลังหยุดยาสเตียรอยด์พบได้น้อย อย่างไรก็ตามควรติดตามอาการของการกลับเป็นซ้ำของโรคด้วย ซึ่งในอนาคตต้องมีการศึกษาถึงค่า biomarker ที่จำเป็นในโรคนี้ต่อไป

หลักการใช้สเตียรอยด์ในการรักษา มีรายงานออกมาหลายแบบ แต่ส่วนใหญ่จะใช้สเตียรอยด์ในระยะเวลาสั้นๆ เนื่องจากผลข้างเคียงจากสเตียรอยด์ที่ทำให้มีกระดูกพรุน มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง ในรายงานของ Kamisawa และคณะ⁽¹¹⁵⁾ ได้เสนอแนะ Japanese consensus guidelines โดยเริ่มต้นด้วยเพรดนิโซโลน 0.6 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นระยะเวลา 2 - 4 สัปดาห์ ส่วนในรายงานของ Arezou Khosroshahi และคณะ⁽¹¹⁴⁾ แนะนำว่าควรจะใช้ค่อยๆ ลดขนาดเพรดนิโซโลน ภายใน 3 - 6 เดือน และลดจนถึงขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน และจากนั้นให้ยาต่อในขนาดระหว่าง 2.5 - 5 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 3 ปีขึ้นไป และเมื่อศึกษาย้อนหลังแล้วพบว่าเมื่ออัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ร้อยละ 25⁽¹⁰⁹⁾

ในรายงานของ Mayo clinic โดย Pannala และคณะ⁽¹¹⁷⁾ แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยเพรดนิโซโลน 40 มิลลิกรัมต่อวัน และคงขนาดยาไว้เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 7 จะค่อยๆ ลดขนาดเพรดนิโซโลนลงสัปดาห์ละ 5 มิลลิกรัม จนกระทั่งหยุดเพรดนิโซโลนได้เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 11 ซึ่งพบว่าในวิธีการรักษาแบบนี้จะมีการกลับเป็นซ้ำของโรคตับอ่อนอักเสบได้มากกว่าร้อยละ 50 ภายในระยะเวลาเฉลี่ย 3 เดือน (ระยะ 0 - 14 เดือน) หลังหยุดสเตียรอยด์

ในรายงานของ Tomiyama และคณะ⁽¹¹⁸⁾ ได้ศึกษาย้อนหลังการรักษาผู้ป่วย 21 ราย โดย 2 สัปดาห์แรก แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้เมทิลเพรดนิโซโลน 500 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อสัปดาห์ กับกลุ่มที่สอง ได้เพรดนิโซโลน 30 - 40 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้นสองสัปดาห์ ทั้งสองกลุ่มจะได้เพรด

นิโซโลนขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันและค่อยลดขนาดลง พบว่าทั้งสองกลุ่มขนาดตั้บอ่อนเล็กลง และ
 ท่อน้ำดีที่ตีบตันก็ดีขึ้น

การรักษาโรคนี้หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องในระยะเวลาที่เหมาะสม หรือรักษาช้า
 เกินไปจะมีเซลล์ลิ้มโฟไซต์ และพลาสมาเซลล์เข้ามาในอวัยวะที่อักเสบมากขึ้นและส่งผลให้เกิด
 เนื้อเยื่อพังผืดแพร่กระจายไปในอวัยวะต่างๆ และอาจเป็นเหตุให้ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์และ
 Rituximab ได้⁽¹¹⁴⁾

ยากดภูมิคุ้มกันและยาทางชีวภาพ

กรณีนี้ที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ หรือมีอาการตีบอักเสบบ่อยๆ ก็
 แนะนำให้ใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกันยังมีน้อย และแนวทาง
 การรักษาจากงานวิจัยยังมีไม่มากนัก^(13,119)

1. azathioprine และ mycophenolate mofetil

Mayo clinic ได้แนะนำการใช้ azathioprine ในขนาด 2 - 2.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หรือ
 mycophenolate mofetil ขนาด 750 มิลลิกรัม สองครั้งต่อวัน⁽¹²⁰⁾ แต่ระยะเวลาการติดตามการรักษา
 ด้วยยานี้เป็นระยะเวลาสั้นๆ โดยมีระยะเวลาเฉลี่ย 6 เดือน (ระยะ 2 - 19 เดือน) และมีการพยายาม
 ใช้อื่นมาแทนยาสเตียรอยด์ ซึ่งได้แก่ 6-mercaptopurine และ cyclophosphamide แต่ข้อมูล
 ก่อนข้างจำกัด

2. Rituximab

Rituximab เป็นยาซึ่งกดการทำงานของบีลิมโฟไซต์ ซึ่งนำมาใช้ในการรักษา pemphigus
 vulgaris ซึ่งเป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่เกิดจาก IgG4 subclass⁽¹²¹⁾ ได้ จึงมีรายงานการนำมาใช้
 ในการรักษาโรค IgG4-related disease ไม่ว่าจะเป็ระดับอ่อนอักเสบท่อน้ำดีอักเสบ หลอดเลือดแดง
 อักเสบ ต่อม้ำลาย และต่อมน้ำตาอักเสบ⁽¹²²⁾ ซึ่งพบว่าหลังรักษาแล้วระดับ IgG4 ในซีรัมลดลง แต่
 อย่างไรก็ตามยังไม่มีแนวทางการใช้และความถี่ในการใช้ชัดเจน และยังต้องการการศึกษาแบบ
 prospective ในผู้ป่วยที่มาด้วยโรค IgG4-related disease ซึ่งมาด้วยอาการแสดงหลายแบบ

3. Bortezomib

Bortezomab เป็น proteasome inhibitor ซึ่งพัฒนามาใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง โดยใช้ผล
 จากการทำลายพลาสมาเซลล์เนื่องจากเป็นพิษต่อเซลล์ ดังนั้นจึงเป็นยาที่ยอมรับให้นำมาใช้ในการ
 รักษาโรค multiple myeloma และ Bortezomab นั้นได้มีการศึกษานำมาใช้ในการรักษาโรคปอดจาก
 IgG4 ซึ่งมีก่อนที่⁽¹²³⁾ แต่อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาและผลข้างเคียง
 จากการให้ยาตัวนี้ในการรักษาโรค IgG4-related disease

โดยสรุปแล้วโรค IgG4-related disease เป็นโรคที่เกิดจากแอนติบอดี IgG4 ซึ่งเข้ามา
 แทรกซึมในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆ ของร่างกายได้หลายระบบ และทำให้เกิดการอักเสบตามอวัยวะ
 ต่างๆ อุบัติการณ์ในการเกิดโรคนี้ยังมีไม่มากนัก อาจเกิดจากการไม่ได้ตระหนักถึงโรคนี้ หรือมี
 ข้อจำกัดในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ จึงทำให้มีรายงานการตรวจพบโรคนี้ไม่มากนัก แต่ผู้ป่วย
 โรคนี้ส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อ สเตียรอยด์ หากได้รับการตรวจพบและรักษาตั้งแต่ระยะแรกของโรค

การทำลายของอวัยวะในร่างกายก็จะไม่พัฒนาไปมากเกินไป และสามารถหายขาดจากโรคได้ ในอนาคตยังต้องการการศึกษาเกี่ยวกับผู้ป่วยโรคนี้มากขึ้นเพื่อจะได้มีแนวทางในการรักษา พัฒนาการที่นำมารักษา ขนาดยามาตรฐานที่จะนำมาใช้รักษาโรคนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีของผู้ป่วย

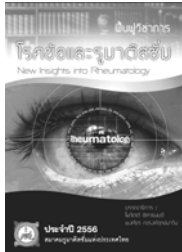
เอกสารอ้างอิง

1. Khosroshahi, A. and J.H. Stone, A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. 23(1): p. 57-66.
2. Stone, J.H., Y. Zen, and V. Deshpande, IgG4-related disease. *N Engl J Med*, 2012. 366(6): p. 539-51.
3. Takahashi, H., et al., The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity. *Autoimmun Rev*, 2010. 9(9): p. 591-4.
4. J, M., *Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen* Stuttgart. *Beitr z Chir Festschr f Theodor Billroth*, 1892: p. 610-30.
5. Schaffer AJ, J.A., Mikulicz's syndrome: a report of ten cases. *Am J Dis Child*, 1927. 34: p. 327-46.
6. Morgan, W.S. and B. Castleman, A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol*, 1953. 29(3): p. 471-503.
7. Yamamoto, M., et al., Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. 44(2): p. 227-34.
8. Frulloni, L., et al., Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med*, 2009. 361(22): p. 2135-42.
9. Raina, A., et al., Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(9): p. 2295-306.
10. Nishimori, I., A. Tamakoshi, and M. Otsuki, Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol*, 2007. 42 Suppl 18: p. 6-8.
11. Sah, R.P., et al., Prevalence, diagnosis, and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010. 8(1): p. 91-6.
12. Shimosegawa, T. and A. Kanno, Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol*, 2009. 44(6): p. 503-17.
13. Khosroshahi, A., et al., Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(6): p. 1755-62.
14. Kamisawa, T., A. Okamoto, and N. Funata, Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation to elevation of serum IgG4. *Pancreas*, 2005. 31(1): p. 28-31.
15. Aucouturier, P., et al., Measurement of serum IgG4 levels by a competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies. *J Immunol Methods*, 1984. 74(1): p. 151-62.
16. French, M., Serum IgG subclasses in normal adults. *Monogr Allergy*, 1986. 19: p. 100-7.
17. Mihai, S., et al., IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J Cell Mol Med*, 2007. 11(5): p. 1117-28.
18. Kawa, S., et al., HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology*, 2002. 122(5): p. 1264-9.
19. Park do, H., et al., Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*, 2008. 134(2): p. 440-6.
20. Chang, M.C., et al., T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem*, 2007. 53(9): p. 1700-5.
21. Kochi, Y., et al., A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet*, 2005. 37(5): p. 478-85.
22. Zen, Y. and Y. Nakanuma, Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. 23(1): p. 114-8.
23. Guarneri, F., C. Guarneri, and S. Benveniste, Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med*, 2005. 9(3): p. 741-4.
24. Aparisi, L., et al., Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut*, 2005. 54(5): p. 703-9.
25. Zen, Y., et al., Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*, 2007. 45(6): p. 1538-46.
26. Miyake, K., et al., Peripheral CD4+ T cells showing a Th2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion. *Mod Rheumatol*, 2008. 18(1): p. 86-90.
27. Rock, B., et al., The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *N Engl J Med*, 1989. 320(22): p. 1463-9.
28. Warren, S.J., et al., The role of subclass switching in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol*, 2003. 120(1): p. 104-8.

29. Beck, L.H., Jr. and D.J. Salant, Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int*, 2010. 77(9): p. 765-70.
30. Ferrari, S., et al., IgG subclass distribution of anti-ADAMTS13 antibodies in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*, 2009. 7(10): p. 1703-10.
31. Raissian, Y., et al., Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2011. 22(7): p. 1343-52.
32. Tsubata, Y., et al., IgG4-related chronic tubulointerstitial nephritis without autoimmune pancreatitis and the time course of renal function. *Intern Med*, 2010. 49(15): p. 1593-8.
33. Kamisawa, T., et al., Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009. 21(10): p. 1136-39.
34. Divatia, M., S.A. Kim, and J.Y. Ro, IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease. *Yonsei Med J*, 2012. 53(1): p. 15-34.
35. Geyer, J.T. and V. Deshpande, IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. 23(1): p. 95-101.
36. Kim, T., et al., Autoimmune pancreatitis and concurrent small lymphocytic lymphoma: not just a coincidence? *J Gastrointest Surg*, 2008. 12(9): p. 1566-70.
37. Cheuk, W., et al., Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(8): p. 1159-67.
38. Carruthers, M.N., J.H. Stone, and A. Khosroshahi, The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol*, 2012. 24(1): p. 60-9.
39. Masaki, Y., N. Kurose, and H. Umehara, IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop*, 2011. 51(1): p. 13-20.
40. Cho, H.K., et al., Otologic Manifestation in IgG4-Related Systemic Disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2011. 4(1): p. 52-4.
41. Comings, D.E., et al., Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med*, 1967. 66(5): p. 884-92.
42. Cheuk, W., et al., Idiopathic cervical fibrosis—a new member of IgG4-related sclerosing diseases: report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34(11): p. 1678-85.
43. Li, Y., et al., Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int*, 2009. 59(9): p. 636-41.
44. Hay, I.D., Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clin Proc*, 1985. 60(12): p. 836-43.
45. Papi, G. and V.A. LiVolsi, Current concepts on Riedel thyroiditis. *Am J Clin Pathol*, 2004. 121 Suppl: p. S50-63.
46. Kakudo, K., Li Y., Taniguchi E., IgG4-related disease of the thyroid glands. *Endocrine Journal Advance Publication* 2011: p. 1-9.
47. Hayashi, N., et al., Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound*, 1986. 14(2): p. 123-6.
48. Sostre, S. and M.M. Reyes, Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*, 1991. 14(2): p. 115-21.
49. Matsui, S., et al., Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol*, 2012. 22(1): p. 31-9.
50. Taniguchi, T., et al., Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut*, 2004. 53(5): p. 770; author reply 770-1.
51. Zen, Y., et al., Inflammatory pseudotumor of the breast in a patient with a high serum IgG4 level: histologic similarity to sclerosing pancreatitis. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(2): p. 275-8.
52. Lopes, J., et al., Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus. *J Gastrointest Surg*, 2010. 14(6): p. 1031-4.
53. Hirano, K., et al., Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2003. 1(6): p. 453-64.
54. Deshpande, V., et al., IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material. *Mod Pathol*, 2009. 22(10): p. 1287-95.
55. Wang, W.L., et al., Autoimmune pancreatitis-related cholecystitis: a morphologically and immunologically distinctive form of lymphoplasmacytic sclerosing cholecystitis. *Histopathology*, 2009. 54(7): p. 829-36.
56. Kamisawa, T., et al., Sclerosing cholecystitis associated with autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(23): p. 3736-9.
57. Kamisawa, T. and A. Okamoto, IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol*, 2008. 14(25): p. 3948-55.
58. Takuma, K., T. Kamisawa, and Y. Igarashi, Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. 23(1): p. 80-7.
59. Okazaki, K., et al., Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol*, 2011. 46(3): p. 277-88.
60. Hardacre, J.M., et al., Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg*, 2003. 237(6): p. 853-8; discussion 858-9.
61. Okazaki, K., et al., Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol*, 2006. 41(7): p. 626-31.
62. Zhang, L. and T.C. Smyrk, Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010. 3(5): p. 491-504.

63. Hamano, H., et al., High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*, 2001. 344(10): p. 732-8.
64. Ghazale, A., et al., Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*, 2007. 102(8): p. 1646-53.
65. Kawaguchi, K., et al., Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol*, 1991. 22(4): p. 387-95.
66. Okazaki, K., et al., Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*, 2009. 38(8): p. 849-66.
67. Kamisawa, T. and A. Okamoto, Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*, 2006. 41(7): p. 613-25.
68. Okazaki, K., et al., Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*, 2010. 45(3): p. 249-65.
69. Kamisawa, T., et al., Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010. 7(7): p. 401-9.
70. Kamisawa, T., et al., Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Pancreas*, 2008. 37(3): p. e62-7.
71. Dellefsen, S., et al., Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Arch*, 2009. 454(5): p. 531-9.
72. Chari, S.T., et al., Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*, 2010. 39(5): p. 549-54.
73. Kamisawa, T., et al., Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut*, 2003. 52(5): p. 683-7.
74. Ito, T., et al., Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci*, 1997. 42(7): p. 1458-68.
75. Zamboni, G., et al., Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*, 2004. 445(6): p. 552-63.
76. Notohara, K., et al., Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27(8): p. 1119-27.
77. Kamisawa, T., et al., Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 2003. 98(12): p. 2694-9.
78. Kamisawa, T., et al., Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer by diffusion-weighted MRI. *Am J Gastroenterol*, 2010. 105(8): p. 1870-5.
79. Nishino, T., et al., Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol*, 2007. 42(7): p. 550-9.
80. Nakazawa, T., et al., Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc*, 2004. 60(6): p. 937-44.
81. Stone, J.R., Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011. 23: p. 88-94.
82. Kasashima, S. and Y. Zen, IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. 23(1): p. 18-23.
83. Kasashima, S., et al., Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(2): p. 197-204.
84. Kasashima, S., et al., A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 2009. 49(5): p. 1264-71; discussion 1271.
85. Sakata, N., et al., IgG4-positive plasma cells in inflammatory abdominal aortic aneurysm: the possibility of an aortic manifestation of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32(4): p. 553-9.
86. Saeki, T., et al., Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern Med*, 2007. 46(17): p. 1365-71.
87. Watson, S.J., D.A. Jenkins, and C.O. Bellamy, Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(11): p. 1472-7.
88. Saida, Y., et al., [Case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis showing the progression of renal dysfunction after a cure for autoimmune pancreatitis]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*, 2010. 52(1): p. 73-9.
89. Kamisawa, T. and K. Satake, Therapeutic strategy for autoimmune pancreatitis. *Adv Med Sci*, 2008. 53(2): p. 145-8.
90. Shimatsu, A., et al., Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J*, 2009. 56(9): p. 1033-41.
91. Hori, M., et al., Long-term clinical course of IgG4-related systemic disease accompanied by hypophysitis. *Endocr J*, 2010. 57(6): p. 485-92.
92. Sommerfield, A.J., et al., Multifocal fibrosclerosis: a new case report. *Ann Clin Biochem*, 2008. 45(Pt 1): p. 99-101.
93. Hama, S., et al., Parasellar chronic inflammatory disease presenting Tolosa-Hunt syndrome, hypopituitarism and diabetes insipidus: a case report. *Endocr J*, 1996. 43(5): p. 503-10.
94. Castleman, B., L. Iverson, and V.P. Menendez, Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer*, 1956. 9(4): p. 822-30.
95. Keller, A.R., L. Hochholzer, and B. Castleman, Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer*, 1972. 29(3): p. 670-83.

96. Yamamoto, M., et al., The analysis of interleukin-6 in patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome-expansion of SIPS to the territory of Castleman's disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. 48(7): p. 860-2.
97. Dhall, D., et al., Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. *Hum Pathol*, 2010. 41(5): p. 643-52.
98. Cheuk W, Y.H., Chu SY, et al. , Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2003. 32: p. 671-681.
99. Sato, Y., et al., Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol*, 2009. 22(4): p. 589-99.
100. Shimizu, I., et al., Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease: three case reports and review of literature. *Int J Hematol*, 2010. 92(5): p. 751-6.
101. Goki Kanda, T.R., Tsuyoshi Shirai, et al., Peripheral T-cell Lymphoma that Developed During the Follow-Up of IgG4-Related Disease. *Internal Medicine* 2010: p. 155-160.
102. Cheuk, W., et al., IgG4-related Sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. *Am J Surg Pathol*, 2009. 33(11): p. 1713-9.
103. Yasushi K, K.Y., Yasunori S, IgG4-related Skin Lesions in a Patient with IgG4-related Chronic Sclerosing Dacryoadenitis and Sialoadenitis. *Internal medicine*, 2011: p. 1465-1469.
104. Uehara, T., et al., Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. *Pathol Int*, 2008. 58(2): p. 118-25.
105. Kardar, A.H., et al., Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J Urol*, 2002. 168(2): p. 550-5.
106. Sah, R.P. and S.T. Chari, Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. 23(1): p. 108-13.
107. Chari, S.T., Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORT criteria. *J Gastroenterol*, 2007. 42 Suppl 18: p. 39-41.
108. Deshpande, V., et al., Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(12): p. 1537-45.
109. Kamisawa, T., et al., Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*, 2009. 58(11): p. 1504-7.
110. Takahashi, N., et al., Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology*, 2007. 242(3): p. 791-801.
111. Strehl, J.D., A. Hartmann, and A. Agaimy, Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*, 2011. 64(3): p. 237-43.
112. Deshpande, V., et al., Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35(1): p. 26-35.
113. Zen, Y. and Y. Nakanuma, IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34(12): p. 1812-9.
114. Khosroshahi, A. and J.H. Stone, Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*, 2011. 23(1): p. 67-71.
115. Kamisawa, T., et al., Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*, 2010. 45(5): p. 471-7.
116. Kim, H.M., M.J. Chung, and J.B. Chung, Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas*, 2010. 39(5): p. 555-60.
117. Pannala, R. and S.T. Chari, Corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*, 2009. 58(11): p. 1438-9.
118. Tomiyama, T., et al., Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*, 2011. 46(5): p. 696-704.
119. Topazian, M., et al., Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(3): p. 364-6.
120. Ghazale, A., et al., Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*, 2008. 134(3): p. 706-15.
121. Pennisi, A., et al., The proteasome inhibitor, bortezomib suppresses primary myeloma and stimulates bone formation in myelomatous and nonmyelomatous bones in vivo. *Am J Hematol*, 2009. 84(1): p. 6-14.
122. Ghazale, A. and S.T. Chari, Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*, 2007. 56(12): p. 1650-2.
123. Kamisawa, T., et al., Appropriate steroid therapy for autoimmune pancreatitis based on long-term outcome. *Scand J Gastroenterol*, 2008. 43(5): p. 609-13.



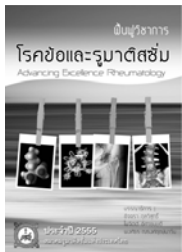
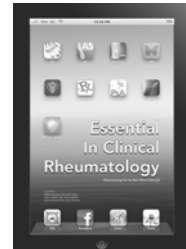
พื้หนฟูวิชาการโรคข้อและรูมาตีสซึม

ประจําปี 2556

ราคา 250.00 บาท

Essentials in Clinical Rheumatology

ราคา 600.00 บาท



พื้หนฟูวิชาการโรคข้อและรูมาตีสซึม

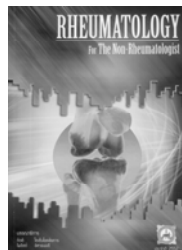
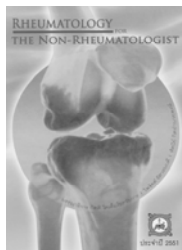
ประจําปี 2555

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

พื้นฟูวิชาการโรคข้อและรูมาติสซั่ม

ประจำปี 2552, 2554

ราคาเล่มละ 150.00 บาท



ตำราโรคข้อ ฉบับปรับปรุงใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 2

:: หน้า 1,438 :: หน้าภาพสี 22 หน้า

:: 75 บทความ :: ปกแข็ง เย็บกึ่ง

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

โรคข้อและรูมาติสซั่มสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และประชาชน

พิมพ์สี่สีทั้งเล่มพร้อมภาพถ่ายคมชัด ราคาเล่มละ 300.00 บาท

เล่ม 1 เกี่ยวกับโรคข้อเสื่อม โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเก๊าท์ และภาวะกรดยูริกสูง โรคปลิวโรคเนื้อเยื่ออ่อนและรูมาติกเฉพาะที่ ยารักษาโรครูมาติก การออกกำลังกายสำหรับผู้ป่วยโรครูมาติสซั่ม และการใช้ข้ออย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคข้อ



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

ทุกเล่มทุกบทเขียนโดย คณะจารย์แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม

สั่งซื้อจำนวนมากมีราคาพิเศษ ท่านที่ต้องการสั่งซื้อกรุณาแจ้งชื่อหนังสือ พร้อมส่ง

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

กิจกรรมที่ผ่านมา

การสัมมนาข้อสอบ ประจำปี 2555

วันที่ 5 ธันวาคม 2555



คณะกรรมการอำนวยการสมาคมรุมาดิสซิมแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2555 - 2557

นายแพทย์กิตติ โตเต็มโชคชัยการ	นายกสมาคมฯ
แพทย์หญิงทัศนีย์ กิตอำนายพงษ์	นายกรับเลือก
แพทย์หญิงอัจฉรา กุลวิสุทธิ์	อุปนายกบริหาร
แพทย์หญิงไพจิตต์ อัครนบตี	อุปนายกวิชาการ
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายแพทย์
นายแพทย์โชคชัย กิตติญาณปัญญา	ผู้ช่วยอุปนายกวิชาการฝ่ายประชาชนและสารสนเทศ
แพทย์หญิงปิรดา เขียวชาญวิศวกิจ	เลขาธิการ
แพทย์หญิงศุภวรรณ ศิริวัฒนกุล	ผู้ช่วยเลขาธิการ
นายแพทย์พุทธิรัตน์ ลีเฉลิมวงศ์	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 เอ้อร์ตนางค์
- ศาสตราจารย์นายแพทย์วรัววิทย์ เล่าห์เรณู
- ศาสตราจารย์แพทย์หญิงรัตนวดี ณ นคร

คณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซิม

นายแพทย์วรัววิทย์ เล่าห์เรณู	ประธานคณะอนุกรรมการ	นายแพทย์อุทิศ ตีสุมโชค	ที่ปรึกษา
แพทย์หญิงกนกรัตน์ นันทิรุจ	อนุกรรมการ	แพทย์หญิงเล็ก ปรีวิสุทธิ์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สุรศักดิ์ นิลกานวงศ์	อนุกรรมการ	นายแพทย์สุรภูมิ ปรีชานนท์	ที่ปรึกษา
นายแพทย์สมชาย เอ้อร์ตนางค์	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 เตชานวงษ์	อนุกรรมการ		
นายแพทย์พงศ์ธร ณรงค์ฤกษ์นาวิน	อนุกรรมการ		
นายแพทย์ศิริภพ สุวรรณโรจน์	อนุกรรมการและเลขานุการ		