

การรักษาภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ด้วยยาเพรดนิโซโลน และยาไซโคลฟอสฟามายด์ขนาดต่ำ

Low Dose Cyclophosphamide and Prednisolone Therapy in Scleroderma Patients with Interstitial Lung Disease

อังคณา นรเศรษฐ์ธาดา พบ.,ว. อายุรศาสตร์,  
ว. อายุรศาสตร์โรคข้อและรูมาติซั่ม\*

บทคัดย่อ

ภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด (interstitial lung disease) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยโรคหนังแข็ง พยาธิสภาพหลักที่พบคือการอักเสบในเนื้อเยื่อแทรกปอด (interstitium) และถุงลม (alveoli) ซึ่งในระยะต่อมาการอักเสบเหล่านี้จะก่อให้เกิดเนื้อเยื่อพังศืด (fibrosis) ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในที่สุด ในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการรักษาผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด ที่มีอาการหอบเหนื่อยและภาพรังสีปอดผิดปกติ โดยการใช้ยาเพรดนิโซโลน ร่วมกับยาไซโคลฟอสฟามายด์ขนาดต่ำ มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 30 ราย จะได้รับยาเพรดนิโซโลน 5-10 มิลลิกรัมและยาไซโคลฟอสฟามายด์ 50 มิลลิกรัม ต่อวัน นาน 6 เดือนเป็นการศึกษาแบบ non-randomized control trial, before and after study ตัวชี้วัดที่ใช้ได้แก่

การวัดอาการหอบเหนื่อยโดยใช้ NYHA classification ระดับ 1 ถึง 4 วัดการเปลี่ยนแปลงเป็นค่าเฉลี่ย การเปลี่ยนแปลงภาพรังสีปอดวัดเป็นร้อยละของการแทรกซึม ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้ง 30 รายได้รับการรักษาครบ 6 เดือน และติดตามผลการรักษาถึงเดือนที่ 12 วัดอาการหอบเหนื่อยโดยใช้ NYHA classification ก่อนการรักษาด้วยยามีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 2.9 หลังการรักษาพบว่า ในเดือนที่ 6 มีค่าเฉลี่ย 1.77,  $p=0.05$  และเดือนที่ 12 มีค่าเฉลี่ย 1.77 การประเมินผลการรักษาโดยการถ่ายภาพรังสีปอดก่อนการรักษาด้วยยา มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 100 หลังการรักษา พบว่า ในเดือนที่ 6 มีค่าเฉลี่ยที่ 59,  $p=0.05$  และเดือนที่ 12 มีค่าเฉลี่ยที่ 59

การศึกษานี้สรุปว่าการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลน ขนาดต่ำร่วมกับยาไซโคลฟอสฟามายด์ขนาดต่ำชนิดรับประทานนาน 6 เดือนสามารถทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น โดยภาพรังสีไม่เปลี่ยนแปลงหรือดีขึ้น โดยไม่มีผลข้างเคียงจากการรักษา

\* นายแพทย์ 7 กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก

Abstract

Interstitial alveolitis may cause lung fibrosis, which the main cause of death in patients with scleroderma. To determine whether low dose cyclophosphamide and prednisolone is beneficial for symptomatic patients who had abnormal chest radiography compatible with scleroderma lung disease. Non-randomized control trial, before and after study was done in 30 scleroderma patients with interstitial lung disease. The effect of 6 months' treatment with cyclophosphamide 50 mg and prednisolone 5-10 mg daily on the functional capacity determine by NYHA classification and radiographic change.

**Results :** The treatment was well tolerated and all patients completed 6 months' treatment. Cyclophosphamide and prednisolone improved functional capacity ; NYHA classification before treatment was 2.9 , at the end of 6<sup>th</sup> month was 1.77, p=0.05 and the 12<sup>th</sup> was 1.77. Radiographic infiltration was 100% before treatment, at the end of 6<sup>th</sup> month was 59%, p=0.05 and the 12<sup>th</sup> was 59%.

**Conclusion :** Low dose cyclophosphamide and prednisolone improved or stabilized symptoms and radiologic change in scleroderma patients with interstitial lung disease.

**Key words :** scleroderma, interstitial lung disease, cyclophosphamide, prednisolone

บทนำ

ภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด (interstitial lung disease) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยโรคหนังแข็ง พยาธิสภาพหลักที่พบคือการอักเสบในเนื้อเยื่อแทรกปอด (interstitium) และถุงลม (alveoli) หากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมในระยะนี้โรคจะดำเนินต่อไปเกิดเนื้อเยื่อพังผืด (fibrosis) และไม่สามารถคืนกลับมาเป็นปกติได้อีก ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในที่สุด<sup>1</sup>

ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการเหนื่อยเวลาออกแรงเมื่อมีรอยโรคในปอดอย่างน้อย ร้อยละ 50<sup>2</sup> การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด ที่มีความไวที่สุดคือ การตรวจวัดความสามารถการซึมผ่านของก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ (diffusion capacity for carbon monoxide;DLCO) ซึ่งสามารถตรวจพบความผิดปกติได้แม้ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรือภาพรังสีปอดปกติ การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไม่มาก หรือภาพรังสีปอดปกติ เป็นการตรวจหลักและใช้เป็นตัวชี้วัดในการติดตามผลการรักษา (serial functional assessment) การตรวจปอดด้วยการถ่ายภาพรังสีคอมพิวเตอร์ที่มีความคมสูง (high resolution CAT scan ; HRCT) เป็นการตรวจที่ไวกว่าภาพรังสีปอดธรรมดา และยังช่วยใช้วินิจฉัยแยกโรค

ระหว่างการอักเสบในเนื้อเยื่อแทรกปอด และผังผืดในเนื้อปอด สำหรับการตรวจนับเม็ดเลือดขาวในน้ำล้างปอดและหลอดลม (bronchoalveolar lavage) สามารถบอกระยะของโรคได้ เช่น เม็ดเลือดขาวชนิด ลิมโฟไซต์ มักพบ ก่อนที่จะตรวจพบ โดยวิธีถ่ายภาพรังสีคอมพิวเตอร์ที่มีความเข้มสูง เม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล มักพบขณะเริ่มมีการอักเสบของปอด เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล มักพบเมื่อมีอักเสบของปอดอย่างน้อย ร้อยละ 50 ของเนื้อปอด ผู้ป่วยที่มีการอักเสบของถุงลมตลอดเวลา (persistent alveolitis) มักมีการลดลงของการทำงานของปอดอย่างมาก แสดงว่ากระบวนการอักเสบมีบทบาทในการเกิดโรคในปอด<sup>3-7</sup>

การใช้ยาต้านอักเสบสเตียรอยด์ ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันไซโคลฟอสฟามายด์ ขนาดต่างๆกันเพื่อหวังว่าจะหยุดยั้งการเกิดผังผืดในปอด พบว่าทำให้การทำงานของปอดคงที่หรือดีขึ้น รวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยหนักซึ่งที่มีการอักเสบของถุงลมและเนื้อเยื่อปอด<sup>8-11</sup>

ในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการรักษาผู้ป่วยโรคหนักซึ่งที่มีภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด ที่มีอาการหอบเหนื่อยและภาพรังสีปอดผิดปกติ ด้วยยาต้านอักเสบสเตียรอยด์ ร่วมกับยาไซโคลฟอสฟามายด์ ขนาดต่ำ

## วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคหนักซึ่งโดยใช้เกณฑ์ American College of Rheumatology preliminary

Classification criteria for Scleroderma<sup>12</sup> ที่มีอาการเหนื่อยเวลาออกแรงหรือ New York Heart Association (NYHA) ลดลงอย่างน้อย 1 ระดับใน 3 เดือนที่ผ่านมา ร่วมกับมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้คือ ภาพรังสีปอดมีการแทรกซึมชนิดตาข่าย (reticular infiltration) หรือ ตาข่ายและจุด (reticulonodular infiltration), การตรวจสมรรถภาพปอดมี ความจุปอด (FVC) น้อยกว่า ร้อยละ 70 ของค่าทำนาย, การตรวจปอดด้วยรังสีคอมพิวเตอร์ที่มีความเข้มสูง ที่มีลักษณะการทึบแสงเป็นแบบแก้วปูน (ground glass opacification) หรือรังผึ้ง (honeycombing) หรือทั้งสองชนิด, การตรวจนับเม็ดเลือดขาวในน้ำล้างปอดและหลอดลม พบเซลล์เม็ดเลือดขาว ผู้ป่วยจะต้องไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หรือยาต้านอักเสบสเตียรอยด์อย่างน้อย 6 เดือนก่อนการศึกษา ทั้งนี้จะไม่รวมผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินหายใจ และผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการใช้ยาทั้งสองชนิด

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 30 ราย ในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพุทธชินราชพิษณุโลก ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2545 ถึง กันยายน 2548 ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจนับเม็ดเลือด ตรวจปัสสาวะ ก่อนเริ่มรักษา และทุก 3 เดือน ภาพรังสีปอดก่อนเริ่มรักษาและที่ 6 และ 12 เดือน ประเมินการทำงานของปอดโดยใช้ NYHA classification ทุก 3 เดือนติดตามการรักษานาน 12 เดือนผู้ป่วยทั้ง 30 ราย จะได้รับยา เพรดนนิโซโลน 5 - 10 มิลลิกรัมและยาไซโคลฟอสฟามายด์ 50 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 6 เดือน เป็นการศึกษาแบบ non - randomized control trial, before and after study

ตัวชี้วัดที่ใช้ได้แก่ การวัดอาการหอบเหนื่อย โดยใช้ NYHA classification ระดับ 1 ถึง 4 วัดการเปลี่ยนแปลงเป็นค่าเฉลี่ย การเปลี่ยนแปลงภาพรังสีปอดวัดเป็นร้อยละของการแทรกซึม

ผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็นหนังแข็งทั่วตัว (diffuse) หรือหนังแข็งที่จำกัดอยู่ปลายมือปลายเท้า (limited) ระยะเวลาที่ป่วยนับเป็นเดือนตั้งแต่เริ่มมีอาการหนังแข็งโรคเข้าได้ หมายถึงผู้ป่วยเกิดความดันโลหิตสูงขึ้นใหม่ หรือ ความดันโลหิตสูงเป็นมากขึ้นร่วมกับการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินินในเลือดมากกว่าร้อยละ 150 ของค่าเดิม แรงดันเลือดในปอดสูงหมายถึงตรวจพบ เสียงหัวใจ

เสียงที่สองดัง หรือตรวจพบความดันในหลอดเลือดแดงปอดมากกว่า 35 มิลลิเมตรปรอท จากการตรวจภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง<sup>1</sup>

### การวิเคราะห์ทางสถิติ

เปรียบเทียบก่อนและหลังการให้การรักษาภาวะอวัยวะของเนื้อเยื่อแทรกในปอด ในผู้ป่วยโรคหนังแข็ง ด้วยร้อยละ, ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และการทดสอบค่าที (t-test : Paired Simples Test)

## ผลการศึกษา

ตาราง 1 แสดงข้อมูล ลักษณะของผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด (n = 30)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
- ชาย	3	10
- หญิง	27	90
ลักษณะโรคหนังแข็ง (n = 30)		
- แบบจำกัด	23	76.7
- แบบทั้งตัว	7	23.3
ลักษณะปลายมือและปลายเท้า (n = 30)		
- ปลายมือปลายเท้าซีดเขียวเวลาถูกความเย็น	28	93.3
- ปลายมือปลายเท้าปกติ	2	6.7

ตาราง 1 (ต่อ) แสดงข้อมูล ลักษณะของผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด (n = 30)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน	ร้อยละ
การสูบบุหรี่ของผู้ป่วย (n = 30)		
- สูบบุหรี่	2	6.7
- ไม่สูบบุหรี่	28	93.3
อาการหอบเหนื่อยโดยใช้ NYHA classification (n = 30)		
- NYHA ระดับ 2	6	20
- NYHA ระดับ 3	21	70
- NYHA ระดับ 4	3	10
แรงดันเลือดในปอดสูง (n = 30)		
- แรงดันสูง	23	76.7
- แรงดันปกติ	7	23.3
ความจุปอดน้อยกว่า ร้อยละ 70 (n = 6)	6	100
การตรวจปอดด้วยภาพรังสีคอมพิวเตอร์ที่มีความเข้มสูงพบการทึบแสงเป็นแบบแก้วขุ่น (n = 2)	2	100

จากตาราง 1 พบว่า ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 90) อายุเฉลี่ย 41.3 ปี (23-62 ปี) ระยะเวลาที่ป่วยมานาน 15.5 เดือน (3 - 60 เดือน) ส่วนใหญ่เป็นโรคหนังแข็งแบบจำกัด (ร้อยละ 76.7) มีปลายมือปลายเท้าซีดเขียวเวลาถูกความเย็น (Raynaud's phenomenon) 93.3% มีแรงดันเลือดในปอดสูง 23 ราย (ร้อยละ 76.6) ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีโรคเข้าไต ผู้ป่วยทุกรายมีภาพรังสีปอดผิดปกติเป็นชนิดมีการแทรกซึมแบบตาข่ายและจุด มีผู้ป่วย 6 รายได้รับการตรวจสมรรถภาพปอด ทุกรายมีความจุปอด น้อยกว่าร้อยละ 70 ของค่าทำนาย การตรวจน้ำล้างปอดและหลอดลม พบเซลล์การอักเสบ 2 รายในผู้ป่วย 3 ราย ผู้ป่วย 2 รายได้รับการตรวจปอดด้วยภาพรังสีคอมพิวเตอร์ที่มีความเข้มสูง พบ การทึบแสงเป็นแบบแก้วขุ่นทั้งสองราย ผู้ป่วย 21 ราย มี NYHA ระดับ 3 ผู้ป่วย 3 รายมี NYHA ระดับ 4

ตาราง 2 แสดงค่าเปรียบเทียบผลการรักษาก่อนและหลังการรักษาด้วยการให้ยาเพรดนิโซโลนและยาไซโคลฟอสฟามายด์ ขนาดต่ำ (n = 30)

ผลลัพธ์ของการรักษา	ก่อนการรักษา	หลังการรักษา	
		เดือนที่ 6	เดือนที่ 12
		ค่าเฉลี่ย	ค่าเฉลี่ย
1. การเปลี่ยนแปลงภาพทางรังสีวัดเป็นการแทรกซึมในเนื้อปอด	100	59	59
2. การเปลี่ยนแปลง NYHA โดยการวัดอาการหอบเหนื่อย	2.9	1.77	1.77

จากตาราง 2 พบว่า การประเมินผลการรักษาโดยการถ่ายภาพรังสีปอดก่อนการรักษาด้วยยา มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 100 หลังการรักษา พบว่า ในเดือนที่ 6 มีค่าเฉลี่ยที่ 59 และเดือนที่ 12 มีค่าเฉลี่ยที่ 59 การวัดอาการหอบเหนื่อยโดยใช้ NYHA classification ก่อนการรักษาด้วยยามีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 2.9 หลังการรักษาพบว่ามีค่าเฉลี่ย 1.77 และเดือนที่ 12 มีค่าเฉลี่ย 1.77

ผู้ป่วยทั้ง 30 รายได้รับการรักษาครบ 6 เดือน และติดตามผลการรักษาถึงเดือนที่ 12 ผลข้างเคียงจากการรักษาพบผมร่วงในผู้ป่วย 1 ราย ไม่พบการกดไขกระดูก การติดเชื้อ การขาดประจำเดือน หรือเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ

ตาราง 3 แสดงการเปรียบเทียบผลการรักษาก่อนและหลังการรักษาด้วยการให้ยาเพรดนิโซโลนและยาไซโคลฟอสฟามายด์ ขนาดต่ำ (n = 30)

รายการ	ค่าเฉลี่ย ( $\bar{X}$ )	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)	t	P-value
1. การเปลี่ยนแปลงทางภาพถ่ายรังสีปอด				
- ก่อนการรักษา	100	0.00	5.225	0.05
- หลังการรักษา	59	38.78		
2. การเปลี่ยนแปลง NYHA				
- ก่อนการรักษา	2.90	0.55	14.297	0.05
- หลังการรักษา	1.77	0.63		

จากตาราง 3 เปรียบเทียบผลการรักษาภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอดผู้ป่วยด้วยโรคหัวใจด้วยยาไซโคลฟอสฟามายด์ขนาดต่ำก่อนและหลังการรักษา พบว่า แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

วิจารณ์

มีรายงานการรักษาผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกปอดด้วยยาไซโคลฟอสฟามายด์ ทั้งชนิดฉีดหรือรับประทานพบว่าได้ผลดีช่วยให้งานทำงานของปอดดีขึ้น<sup>11,13-18</sup> การศึกษาผลของยาไซโคลฟอสฟามายด์ ชนิดรับประทาน หรือชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดเดือนละครั้งร่วมกับยาเพรดนิโซโลนในขนาดแตกต่างกัน ช่วยให้งานทำงานของปอดดีขึ้น<sup>8-11,13-22</sup> การใช้ยาด้านอักเสบสเตียรอยด์ชนิดเด็กซามาธาโซน (dexamethasone) 100 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดทุกเดือนนาน 6 เดือนทำให้ ภาพรังสีปอด และ การทำงานของปอดดีขึ้น (functional disability score)<sup>23</sup> การใช้ยาไซโคลฟอสฟามายด์ ร่วมกับ ยาด้านอักเสบสเตียรอยด์ชนิดเมทิลเพรดนิโซโลน (methylprednisolone) ขนาดสูง ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดเดือนละครั้งให้ผลดีเช่นกัน<sup>20,24</sup> มีการศึกษาเพียง 1 รายงานคือการศึกษาของ Pakas I และคณะที่พบว่าการใช้ยาเพรดนิโซโลนขนาดสูงให้ได้ผลดีกว่าขนาดต่ำ<sup>22</sup> โดยยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดถึงขนาดที่เหมาะสมของยาทั้งสองชนิด เนื่องจากยาทั้งสองชนิดมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันและผลข้างเคียงยังเพิ่มขึ้นตามขนาดของยาที่ใช้ การศึกษานี้จึงเลือกใช้ในขนาดต่ำ

การศึกษาที่ผ่านมาใช้ตัวชี้วัดต่างกัน ส่วนใหญ่ วัดการเปลี่ยนแปลงของค่าความจุปอด และการตรวจวัดการซึมผ่านของก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ (DLCO) โดยการรักษาสภาพเพิ่มค่าความจุปอดและความสามารถในการซึมผ่านของก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ได้<sup>11,17,22,24</sup> Varai G และคณะ

พบว่ายาทั้งสองชนิดเพิ่มค่าความจุปอดโดยไม่เพิ่มค่าความสามารถในการซึมผ่านของก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์<sup>16</sup> รายงานการศึกษาของ Davas EM และ Goacomelli R พบว่าค่าความจุปอดและความสามารถในการซึมผ่านของก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ ดีขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลง<sup>(15,21)</sup> บางการศึกษาเพิ่มการวัดการเปลี่ยนแปลงของภาพรังสีคอมพิวเตอร์ที่มีความเข้มสูง โดยพบว่าทำให้ภาพรังสี ดีขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลง<sup>15-16,19,220-22</sup>

ในการศึกษานี้เราให้การรักษาผู้ป่วยโรคหนังแข็งที่มีการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกปอด ทุกรายที่มีอาการร่วมกับมีภาพรังสีปอดผิดปกติ ซึ่งจะได้ผู้ป่วยที่มีการอักเสบหรือมีผังผืดในปอดมากแล้ว โดยติดตามผลการรักษาจากการประเมินอาการหอบเหนื่อยโดยใช้ NYHA classification และภาพรังสีปอด โดยพบว่าการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำร่วมกับยาไซโคลฟอสฟามายด์ ชนิดรับประทานช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 29 ใน 30 ราย (ร้อยละ 96.7) โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการแย่ลง มีผู้ป่วย 5 รายที่มี อาการหอบเหนื่อยดีขึ้นถึง 2 ระดับ 24 รายดีขึ้น 1 ระดับ การศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้ตัวชี้วัดเป็นความรุนแรงของอาการหอบเหนื่อย<sup>16,22-23</sup> พบว่าอาการหอบเหนื่อยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ วัดอาการหอบเหนื่อยโดยใช้ NYHA classification<sup>19</sup> พบว่าอาการคงที่ร้อยละ 62 และดีขึ้น ร้อยละ 38 โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการแย่ลง ซึ่งสอดคล้องกับผล การศึกษานี้ ตัวชี้วัดที่ใช้การเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสีจากการศึกษาของเราพบว่าดีขึ้น 16 ราย (ร้อยละ 53.3) โดยมีถึง 5 รายที่ infiltration หายหมด การศึกษาของ

Sharade B และคณะใช้ตัวชี้วัดเป็นการเปลี่ยนแปลงทางภาพรังสี พบว่าภาพรังสีดีขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลง โดยไม่มีรายใดที่มีภาพรังสีแย่ลง<sup>23</sup> ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในครั้งนี้

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ การตรวจวินิจฉัยด้วยการตรวจสมรรถภาพปอดทำได้ในผู้ป่วยบางรายเนื่องจากผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งมักอ้าปากได้ไม่เต็มที่ ทำให้เป่าเครื่องตรวจด้วยวิธีนี้ไม่ได้ การที่ไม่มีเครื่องตรวจเอ็กซ์เรย์คอมพิวเตอร์ชนิดความเข้มสูงเราวินิจฉัยการอาการหอบเหนื่อยเวลาออกแรงร่วมกับมีภาพรังสีปอดผิดปกติ ซึ่งจะได้ผู้ป่วยที่มีการอักเสบหรือมีพังศืดในปอดมากแล้ว

การศึกษานี้สรุปว่าการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาดต่ำร่วมกับยาไซโคลฟอสฟามายด์ ชนิดรับประทานนาน 6 เดือนสามารถทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น โดยภาพรังสีไม่เปลี่ยนแปลงหรือดีขึ้น โดยไม่มีผลข้างเคียงจากการรักษา ดังนั้นผู้ป่วยโรคหนึ่งแข็งทุกรายที่มีอาการหอบเหนื่อยที่เกิดจากภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด ควรได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนและยาไซโคลฟอสฟามายด์ แต่ยังไม่มียาสูตรที่แน่ชัดในเรื่องขนาดที่เหมาะสม เนื่องจากยาทั้งสองชนิดมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันและผลข้างเคียงยังเพิ่มขึ้นตามขนาดของยาที่ใช้ จึงควรมีการศึกษาหาขนาดที่เหมาะสมโดยการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยาขนาดต่ำและสูง โดยใช้ตัวชี้วัดที่ไวกว่านี้ ได้แก่ การตรวจสมรรถภาพปอด การตรวจนับเม็ดเลือดขาวจากน้ำล้างปอดและหลอดลม เพื่อใช้ติดตามผลการรักษา และการวินิจฉัยภาวะการ

อักเสบของเนื้อเยื่อแทรกในปอด โดยการตรวจปอดด้วยรังสีคอมพิวเตอร์ที่มีความเข้มสูง เนื่องจากเป็นการตรวจที่มีความไวและจำเพาะกว่าการตรวจด้วยภาพรังสีธรรมดา

## เอกสารอ้างอิง

1. Seibold Jr. Scleroderma. In Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB. Kelley's textbook of rheumatology, sixth ed. WB Saunders Company; 2001: 1211-40.
2. Marie I, Levesque H, Dominique S, Hatron PY, Michon-Pasturel U, Remy- Jardin M, Courtois H. Pulmonary involvement in systemic scleroderma. Part I. Chronic fibrosing interstitial lung disease. Rev Med Interne 1999 Nov; 20(11):1004-16.
3. Sahhar J, Littlejohn G, Conron M. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis : the need for early screening and treatment. Intern Med J 2004 Nov; 34(11): 626-38.
4. Witt C, Borges AC, John M, Fietze I, Baumann G, Krause A. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. Ann Rheum Dis 1999; 58:635-40.



5. Dellafiore L, Colombo B, Del Sante M, Farina D, Zanoni C, Amaducci S, Beulcke G. Pulmonary involvement in scleroderma assessed with high- resolution computerized tomography and functional test. Radiol Med 1994 May; 87(5):608-13.
6. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Mekrer M, Krombach F, Konig G, Fruhmann G. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. Am J Respir Crit Care Med 1996 Aug; 154 (2pt1): 400-6.
7. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Haslam PL, Black CM, Du Bois RM. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis. Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. Am J Respir Crit Care Med 1994 Aug; 150(2): 462-8.
8. Silver RM, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann HM, Strange C, Cyclophosphamide and low dose prednisolone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. J Rheumatol 1993 May; 20(5): 838-44.
9. Latsi PI, wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2003 Nov ;15(6): 748-55.
10. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. Arthritis Rheum 1994 May; 37(5):729-35.
11. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide Is Associated with Pulmonary Function and Survival Benefit in Patients with Scleroderma and Alveolitis. Ann intern Med 2000 ;132 : 947-54.
12. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581-90.
13. White B. Evaluation and management of pulmonary fibrosis in scleroderma. Curr Rheumatol Rep 2002 Apr; 4(2): 108-12.
14. Veeraraghavam S, Nicholson AG, Wells AU. Lung fibrosis : new classification and therapy. Curr Opin Rheumatol 2001 Nov; 13(6): 500-4.
15. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. Intravenous Cyclophosphamide Pulse Therapy for the Treatment of Lung Disease Associated with Scleroderma. Clinical Rheumatol 1999 Dec; 18(6): 455-61.

16. Varai G, Earle L, Jimenez SA, Steiner RM, Verga J. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 1998 Jul; 25 (7): 1325-9.
17. Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994 Sep; 37(9): 1290-6.
18. Mittal G, Udawadia Z, Joshi VVR. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003 May; 30(5): 1121-2.
19. Kowal- Bielecka O, Kowal K, Rojewska J, Bodzenta- Lukazyk A, Siergiejko Z, Sierakowska M. Cyclophosphamide reduces neutrophilic alveolitis in patients with scleroderma lung disease; a retrospective analysis of serial bronchoalveolar lavage investigations. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1343-46.
20. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002 Nov; 29(11): 2371-8.
21. Goacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002 Apr; 29(4): 731-6.
22. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002 Feb; 29(2): 298-304.
23. Sharade B, Bumar A, Kakker R, Adya CM, Pande I, Uppal SS, Pande JN, Sunderam KR, Malaviya AN. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo- controlled study. *Rheumatol* 1994; 14(3): 91-4.
24. Airo P, Danieli E, Parrinello G, Antonioli Cm, Cavazzana I, Yonoati P, Franceschini F, Cattaneo R. Intravenous cyclophosphamide therapy for systemic sclerosis. A single-center experience and review of the literature with pooled analysis of lung function test results. *Clin Exp Rheumatol* 2004 Sep-Oct; 22(5): 573-8.