ประสิทธิภาพของยาเพ็นท็อกซิฟิลลีน เทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคพรูริติค พับพูล่าร์ อีรับชั่น ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางสาว กมลรัตน์ ตั้งกิจงามวงศ์

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-469-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I10011387

EFFECTIVENESS OF PENTOXIFYLLINE AND PLACEBO IN THE TREATMENT OF PRURITIC PAPULAR ERUPTION AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Miss Kamolrat Tangkijngamwong

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 1999

ISBN 974-334-469-1

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ประสิทธิภาพของยาเพ็นท็อกซิฟิลลีน เทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคพรูริติค พับพูล่าร์ อีรับชั่น ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นางสาว กมลรัตน์ ตั้งกิจงามวงศ์
ภาควิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)

..... กรรมการ

(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

กมลรัตน์ ตั้งกิจงามวงศ์ : ประสิทธิภาพของยาเพ็นท็อกซิฟิลลีน เทียบกับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคพรูริติค พับพูล่าร์ อีรับชั่น ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (EFFECTIVENESS OF PENTOXIFYLLINE AND PLACEBO IN TREATMENT OF PRURITIC PAPULAR ERUPTION AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. วิวัฒน์ ก่อกิจ ; 122 หน้า ISBN 974-334-469-1.

พรูริติค พับพูล่าร์ อีรับชั่น เป็นโรคผิวหนังที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อ เอช ไอ วี มีการดำเนินโรคเรื้อรัง ทำให้เกิดอาการคันอย่างรุนแรง และยังไม่มีวิธีรักษาที่ได้ผลดีนัก

การวิจัยนี้ศึกษาประสิทธิภาพของยาเพ็นท็อกซิฟิลลีน เปรียบเทียบกับยาหลอกในการรักษาโรคพรูริติค พับพูล่าร์ อีรับชั่น ในผู้ป่วยจำนวน 40 ราย ใช้วิธีการศึกษาแบบ randomized double-blinded placebo controlled trial ผู้ป่วย 20 ราย ได้รับยาเพ็นท็อกซิฟิลลีน และผู้ป่วย 20 ราย ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยรับประทานยาเพ็นท็อกซิฟิลลีนวันละ 1,200 มก. (เม็ดละ 400 มก. ครั้ง 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง) ติดต่อกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ นัดผู้ป่วยเพื่อติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8; 12 และ 16 ตามลำดับ โดยดูจากการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอยโรค, อาการคัน และภาพถ่าย

ผลการรักษาพบว่าที่ 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีการเปลี่ยนแปลงของจำนวนรอยโรคและอาการคัน รวมทั้งภาพถ่ายดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อครบ 16 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ยังคงมีจำนวนรอยโรคและอาการคันลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เช่นเดิม แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม ทั้งเรื่องการลดลงของจำนวนรอยโรคและอาการคัน และการดีขึ้นของภาพถ่าย พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

ในการติดตามผลข้างเคียงของการรักษา พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาเพ็นท็อกซิฟิลลีน 2 ราย มีอาการคลื่นไส้อาเจียน โดย 1 ราย มีอาการมากจนจำเป็นต้องออกจากการศึกษา, 1 ราย มีอาการเวียนศรีษะ, 1 ราย มีอาการนอนไม่หลับ กระสับกระส่าย และ 1 ราย เกิดผื่นแพ้ยา ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคนไข้ 1 ราย เกิดผื่นแพ้ยา

จากการศึกษาครั้งนี้ สรุปได้ว่า การรับประทานยาเพ็นท็อกซิฟิลลีนติดต่อกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ให้ผลการรักษาโรคพรูริติค พับพูล่าร์ อีรับชั่น ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก ($P < 0.05$)

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

: MAJOR MEDICINE (DERMATOLOGY)
KEYWORDS: PRURITIC PAPULAR ERUPTION, PPE, HIV, PENTOXIFYLLINE
KAMOLRAT TANGKIJNGAMWONG, M.D.: EFFECTIVENESS OF PENTOXIFYLLINE AND PLACEBO IN THE TREATMENT OF PRURITIC PAPULAR ERUPTION AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. WIWAT KORKIJ, M.D. 122 pp. ISBN 974-334-469-1.

Pruritic papular eruption (PPE) is a common chronic manifestation of HIV infection. Pruritus associated with PPE is severe and most treatment yield only partial relief.

This randomized-controlled double-blinded study was conducted to compare the effectiveness of pentoxifylline to that of placebo in the treatment of pruritic papular eruption. Twenty patients received pentoxifylline while twenty received placebo. The patients received pentoxifylline at a daily dosage of 1,200 mg. (400 mg., three times a day) for 12 weeks. Follow-up visits took place at weeks 2, 4, 8, 12 and 16. The severity of the clinical signs and symptoms was documented.

After the 12 week treatment, number of lesions, severity of pruritus, and photographs were statistically significantly better when compared to the baseline ($P< 0.05$) in both groups. During the follow-up period, the patients in both groups still maintained the improvement, which is, again, significantly better than baseline. However, there is no statistically significant difference ($P > 0.05$) between the two treatment groups.

Adverse events were noted in 6 patients in pentoxifylline group, and 1 patients in placebo group. In the pentoxifylline group, 2 patients had nausea and vomitting, 1 patient had dizziness, 1 patient had agitation and sleep disturbance and 1 patient had drug eruption. There was a patient who had drug eruption from placebo.

In conclusion, there is no statistically significant difference between 12-week ingestion of pentoxifylline and placebo for the treatment of pruritic papular eruption.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิวัฒน์ ก่อกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำปรึกษาตลอดจนข้อคิดเห็นต่างๆ แก่ผู้วิจัยด้วยดีเสมอมา

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นภดล นพคุณ ผู้ให้คำแนะนำและให้ความช่วยเหลือในการวินิจฉัยผื่น pruritic papular eruption ด้วยการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์ ผู้ให้ความช่วยเหลือในการจัดหาทุนสำหรับการวิจัยส่วนหนึ่ง

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ ผู้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือเรื่องรูปแบบการวิจัยและสถิติมาด้วยดีโดยตลอด

ขอขอบพระคุณผู้ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการวิจัย ได้แก่

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย ประธานกรรมการบัณฑิตศึกษา และอาจารย์นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร กรรมการบัณฑิตศึกษา

ท้ายสุดนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณบิดา-มารดาที่ให้การสนับสนุนแก่ผู้วิจัยเสมอมารวมทั้งผู้ป่วยที่เข้าร่วมในงานวิจัยนี้ทุกท่านทั้งที่ยังมีชีวิตอยู่และเสียชีวิตไปแล้ว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ
กิตติกรรมประกาศ.....ฉ
สารบัญ.....ช
สารบัญตาราง.....ซ
สารบัญภาพ.....ญ
บทที่
1. บทนำ.....1
2. Pruritic papular eruption of the acquired immunodeficiency syndrome.....9
3. กลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน และพยาธิกำเนิด ของโรค PPE.....20
4. Pentoxifylline และยาในกลุ่ม Methylxanthine.....35
5. ระเบียบวิธีวิจัย และการรวบรวมข้อมูล.....52
6. ผลการวิจัย.....59
7. อภิปรายผลการวิจัย.....96
8. สรุปผลการวิจัย.....104
รายการอ้างอิง.....107
ภาคผนวก.....120
ประวัติผู้เขียน.....122

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1
บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรค AIDS (Acquired immunodeficiency syndorme) เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส HIV (Human Immunodeficiency Virus) ปัจจุบันพบคนไข้ที่เจ็บป่วยด้วยโรคนี้กระจายอยู่ทั่วโลก โดยคนไข้มากกว่าร้อยละ 90 จะมีโรคผิวหนังร่วมด้วย (1) โรคทางผิวหนังที่พบร่วมกับโรค AIDS ได้บ่อย ได้แก่ การติดเชื้อราชนิด Candida และ dermatophyte, โรคเริม, โรคหูดข้าวสุก (Molluscum Contagiosum), โรคผิวหนังอักเสบชนิด Seborrheic dermatitis, ผิวแห้งแตก (Icthyosis) และมะเร็งของเส้นเลือด (Kaposi's sarcoma) (2, 3) และพบว่ายังมีโรค ผิวหนังอีกหลายชนิดที่สัมพันธ์กับโรค AIDS นี้อีก

โรค PPE (Pruritic Papular Eruptions) เป็นโรคผิวหนังชนิดหนึ่ง ที่พบร่วมกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV มีลักษณะทางคลีนิค และพยาธิวิทยาที่จำเพาะ รอยโรคปฐมภูมิเป็นตุ่มนูนแดง ขนาด 2 – 5 มม. การกระจายของผื่นจะเหมือนกันทั้ง 2 ข้างของร่างกาย และเป็นตามรูขุมขนได้ บริเวณที่พบผื่นได้มากคือ แขนและขา โดยเฉพาะที่หลังมือ ประมาณครึ่งหนึ่งของ คนไข้จะพบผื่นที่ลำตัว และใบหน้าร่วมด้วย (4) มักจะไม่พบผื่นที่บริเวณฝ่ามือ, ฝ่าเท้า, ซอกนิ้ว และศีรษะ (4, 5) มีรายงานพบรอยโรคที่บริเวณเยื่อบุผิว ได้แก่ที่ Penile shaft หรือ vulva ได้โดยที่ไม่มีอาการใดๆ สำหรับผื่นในปากยังไม่มีรายงาน การดำเนินโรคค่อนข้างเรื้อรัง เป็น ๆ หาย ๆ ประมาณ ร้อยละ 90 ของผู้ป่วย จะมีอาการคันอย่างรุนแรง ซึ่งอาการคันนี้จะทุเลาลงในระยะท้ายๆ ของโรค ไม่พบว่าสัมพันธ์กับอาการทางร่างกายทั่วไปอื่นๆ เช่น ไข้, ถ่ายเหลว, น้ำหนักลด หรือต่อมน้ำเหลืองโต รวมทั้งไม่สัมพันธ์กับภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนที่พบได้ในคนไข้ AIDS ด้วย (4, 5) รอยโรคพบเห็นได้ทั้งผื่นราบ (macule), ผื่นนูน (nodule), ตุ่มน้ำ (vesicle หรือ bullae) (5) และมักพบรอยโรคที่เกิดจากการเกา ได้แก่ รอยเกา (excoriation) หรือรอยดำ (postinflammatory hyperpigmentation) ร่วมด้วย (4) อาการคันมักเกิดขึ้นพร้อมๆ กันกับผื่น หรืออาจเป็นก่อนผื่นได้ตั้งแต่ 10 วัน จนถึง 6 เดือน และถ้าผู้ป่วยไม่เกา ผื่นจะสามารถหายไปได้เองภายใน 2 – 8 วัน (6)

อุบัติการณ์ของโรค PPE ในคนไข้ติดเชื้อ HIV ไม่แน่นอน ขึ้นอยู่กับสถานที่ และคณะที่ทำการศึกษา ในแอฟริกา จากการศึกษาของ Bason และคณะ พบอุบัติการณ์ของโรคนี้ประมาณร้อยละ 20 เท่ากันทั้งในคนไข้ AIDS ผู้ชาย, ผู้หญิง และเด็ก (6) ส่วนการศึกษาของ Liautaud และคณะในประเทศไฮติ พบอุบัติการณ์ของโรคนี้ในคนไข้ AIDS ร้อยละ 46 และพบว่า PPE เป็นอาการแสดงเริ่มแรกได้ถึงร้อยละ 79 และเป็นอาการแรก และเพียงอาการเดียวในคนไข้ร้อยละ 45 (5) ส่วนในประเทศไทย พบโรคนี้ในคนไข้ AIDS ได้ร้อยละ 32.7 (7)

การวินิจฉัยโรคอาศัยลักษณะทางคลีนิคเป็นสำคัญ โดยต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรครูขุมขนอักเสบจากการติดเชื้อ หรือชนิด eosinophilic pustular folliculitis, ผื่นจากปฏิกริยาแพ้แมลง และโรคผื่นคันเป็นตุ่มนูนหนา (prurigo nodularis) โดยดูจากลักษณะและการกระจายของผื่นรวมทั้งการตรวจหาเชื้อโรคจากผื่น และการตรวจทางพยาธิวิทยา ในรายที่ลักษณะทาง คลีนิกไม่ ชัดเจน (1)

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญได้แก่ (4, 5) การพบเซลล์เม็ดเลือดขาวในชั้น หนังแท้ ซึ่งเป็นชนิด lymphocyte และ histocyte เป็นส่วนใหญ่ รวมทั้งพบชนิด eosinophil ในปริมาณมากด้วย โดยจะอยู่ล้อมรอบเส้นเลือด, ผม และต่อมเหงื่อ อาจพบมีการทำลาย ต่อมเหงื่อ หรือผม จนกลายเป็นตุ่มหนองได้ ไม่พบมีเส้นเลือดอักเสบ และไม่พบเชื้อโรคใดๆ จากการย้อมพิเศษ ส่วนหนังกำพร้า พบว่าหนาขึ้น (acanthosis และ hyperkeratosis) ร่วมกับมีการบวมของเซลล์ในชั้นนี้ด้วย (spongiosis และ vacuolization ของเซลล์ keratinocyte) ส่วนผลจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามักจะมีจำนวนของเซลล์เม็ดเลือดขาว CD4 + T lymphocyte ในเลือดน้อยกว่า 250 ถึง 300 ตัวต่อ ลบ.มม. (8) และอาจพบมีระดับ eosinophils, IgE หรือ IgG ในเลือดขึ้นสูงได้ (8, 9) ส่วนผลจากการตรวจทาง Immunofluorescense (10) และกล้องจุลทรรศน์ อิเลคตรอนยังไม่มีข้อมูลที่สรุปได้ ชัดเจน เพียงแต่พบลักษณะที่เรียกว่า "tubuloreticular structure" ใน endoplasmic reticulum จากกล้องจุลทรรศน์อีเลคตรอนซึ่งสามารถพบได้ในเนื้อเยื่อจากโรคอื่นๆ ในคนไข้ได้ เช่น จากการติดเชื้อ, เนื้องอกต่างๆ เป็นต้น ดังนั้นอาจจะเป็นลักษณะที่บอกแต่เพียงว่าเป็น AIDS – related dermatosis เท่านั้น (11)

สาเหตุและกลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัด ได้มีผู้ตั้งสมมุติฐานไว้หลายข้อด้วยกัน มีรายงานการตรวจพบเชื้อแบคทีเรีย Staphylococcus aureus (12), เชื้อ demodex (13) หรือเชื้อหิด (scabies) (5) ในบริเวณผื่นของคนไข้บางราย แต่เชื่อว่าเป็นเพียงการพบร่วมกันเท่า

นั้น เนื่องจากคนไข้ PPE ส่วนใหญ่จะตรวจไม่พบเชื้อโรค และไม่สามารถรักษาได้โดยยาปฏิชีวนะ หรือยาฆ่าหิดได้ (5) มีหลายรายงานที่เชื่อว่า เกิดจากการถูกแมลงกัดหรือเป็นปฏิกิริยา แพ้น้ำลายยุง เนื่องจากพบผื่นมากในบริเวณที่ไม่มีเสื้อผ้าปกคลุม และสามารถตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อต้านต่อมน้ำลายยุงได้ในคนไข้บางคน แต่คนไข้หลายรายก็สามารถตรวจพบผื่นได้ทั้งในและนอกร่มผ้าพอๆ กัน รวมทั้งไม่มีประวัติการถูกยุงกัดอีกด้วย (5, 14, 15) นอกจากนั้นยังมีสมมุติฐานว่าผื่นนี้อาจเกิดจากการแพ้ยา เนื่องจากลักษณะทางคลีนิคและทางพยาธิบางอย่างเหมือนกัน และคนไข้ AIDS ส่วนใหญ่จะได้รับยาหลายอย่างอยู่แล้ว แต่ก็ยังไม่สามารถบอกได้ว่า ยาตัวใด เป็นสาเหตุที่แท้จริง และยังมีคนไข้ PPE หลายรายที่ไม่เคยได้รับยาอะไรมาก่อนเลย (6, 8, 16) ท้ายสุดคาดว่า อาจเป็นผลจากการติดเชื้อไวรัส HIV ที่ผิวหนัง (4, 5) หรืออาจเป็นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ HIV ก็ได้ (16, 17) .

ในปัจจุบันเชื่อว่า Langerhans cell (LC) อาจมีส่วนสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของโรค เนื่องจากเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เป็น Antigen presenting cell (APC) มีหน้าที่ตรวจค้นสิ่งแปลกปลอมที่เข้ามาในร่างกายทางผิวหนัง ต่อมน้ำเหลือง เยื่อบุทางเดินหายใจ และต่อมไธมัส (18) นอกจากนี้บนผิวของเซลล์นี้ยังมี CD4Complex ซึ่งเป็นตัวรับสำหรับ envelope gp 120 และ gp 160 ของเชื้อ HIV อีกด้วย ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่า LC นี้ จะเป็นเป้าหมาย และเป็น reservoir ของเชื้อ HIV (19) จากการที่ตรวจพบว่าจำนวน LC ในชั้น หนังกำพร้าลดลงทั้งที่ผิวหนังปกติ และผิวหนังบริเวณผื่น และพบว่า LC บางตัวมีรูปร่างผิดปกติไป และยังสามารถตรวจพบบางส่วนของเชื้อ HIV ได้ใน LC อีกด้วย (20, 21, 22) แต่จากการศึกษาอีกหลายแห่งรวมทั้งของ รศ. นพ. วิวัฒน์ และคณะเมื่อปี พ.ศ. 2541 (23) ไม่สามารถตรวจพบ HIV viral particles ภายในและรอบ ๆ epidermal LC เลย พบแต่เพียงว่ามีการเพิ่มขึ้นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่มากกว่าผื่นเก่าและผิวหนังปกติ จากผลการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าไม่สอดคล้องกับสมมติฐานที่ว่า พยาธิกำเนิดของผื่น PPE เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HIV ของ epidermal LC ในผิวหนัง แต่น่าจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกันมากกว่า เชื่อว่าในผิวหนังของ คนไข้ที่มีผื่น PPE น่าจะมีสิ่งแปลกปลอมบางอย่าง (unknown antigen) ซึ่งอาจมาจากภายในหรือภายนอกร่างกาย กระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต่างๆ ในผิวหนัง ซึ่งได้แก่ keratinocyte และ langerhans cell พบว่ามีการหลั่ง cytokine ชนิดต่างๆ จาก keratinocyte ไปกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของ epidermal LC cytokine เหล่านี้ ได้แก่ GM –

CSF, IL – 1 , และ TNF - α (24) นอกจากนั้น CD4 + T cell ที่พบมากในผื่น PPE น่าจะมีบทบาทพยาธิกำเนิดของผื่นโดยการหลั่ง cytokine ไปดึงดูด inflammatory cell ให้เข้ามาในผิวหนังบริเวณนั้นจำนวนมาก และเซลล์เหล่านี้ก็จะหลั่ง cytokine ต่างๆ อีกก่อให้เกิดปฏิกิริยาการอักเสบของผิวหนังและเกิดผื่น PPE ขึ้นใน ที่สุด

TNF - α (Tumor necrosis factor α) เป็น cytokine ชนิดหนึ่ง ที่ถูกสร้างได้โดย inflammatory Tcell (TH1), Helper Tcell (TH2), และ cytotoxic Tcell ซึ่งมีฤทธิ์ไปกระตุ้นการทำงานของเซลล์ macrophage รวมทั้ง langerhans cell ซึ่งเป็นเซลล์ในกลุ่มเดียวกัน (25) นอกจากนั้นเซลล์ macrophage ที่จับกินเชื้อโรคเข้าไปแล้ว ก็สามารถหลั่ง TNF - α ได้ โดยจะไปมีผลทำให้เพิ่ม permeability ของเส้นเลือด ส่งผลให้มีเซลล์อักเสบ, IgG และ complement มาในบริเวณที่มีการอักเสบหรือมีเชื้อโรคเพิ่มขึ้น และยังมีผลทำให้มีไข้จนถึงเกิดอาการช็อคได้ในกรณีที่เป็นการติดเชื้อทั้งร่างกาย (26) พบว่าในคนไข้ AIDS จะมีระดับของ TNF - α ในเลือดเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค โดยเชื่อว่า cytokine ตัวนี้อาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการ อ่อนเพลีย, เบื่ออาหาร, น้ำหนักลดและซีดในคนไข้ AIDS ได้ (27) จากการศึกษาพบว่า mononuclear cell ของคนไข้ AIDS มี mRNA สำหรับการสร้าง TNF - α เพิ่มขึ้น (28) และระดับ TNF - α ที่เพิ่มขึ้นนี้ก็จะสัมพันธ์กับ HIV - 1 RNA ที่เพิ่มขึ้นด้วย (29) ดังนั้นจึงคิดว่า TNF - α น่าจะเป็น cytokine ที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของโรค AIDS โดยจะไปกระตุ้นทำลาย CD4 + Tcell, เสริมการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV และอาจมีส่วน เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคแทรกซ้อนต่างๆ รวมถึงโรค ผิวหนังด้วย (30) ดังเช่นที่เคยมีการค้นพบว่าบริเวณผิวหนังที่มีผื่น kaposi's sarcoma มีระดับ TNF - α สูงกว่าผิวหนังปกติ (31) ส่วนในผื่น PPE ถึงแม้จะยังไม่เคยมีการศึกษา แต่ก็เคยมีการค้นพบว่ามีระดับ cytokine บางชนิด ได้แก่ IL - 1β, IL – 2 และ IFN -γ เพิ่มขึ้นที่ผื่นใหม่เมื่อเทียบกับผื่นเก่า และผิวหนังปกติ (23) ซึ่ง cytokine เหล่านี้ ก็มักจะมีระดับเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับระดับของ TNF - α ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน จึงกล่าวได้ว่า TNF - α น่าจะมีความสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรค PPE ด้วย

การรักษาส่วนใหญ่จะเป็นการรักษาตามอาการ มีรายงานการทดลองใช้วิธีการรักษาหลายรูปแบบ พบว่าส่วนใหญ่ได้ผลการรักษาไม่ดีนัก หรือไม่ได้ผลเลย ได้แก่ ยารับประทานจำพวกยาต้านฮีสตามีนและยาปฏิชีวนะ รวมทั้งยาทาจำพวก steroid, ยาฆ่าเชื้อรา, emollient, ยาฆ่าหิด และยาปฏิชีวนะ วิธีที่ได้ผลพอสมควรได้แก่ การรับประทานยา astemizole (10 – 20

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ml/day) สามารถลดอาการคันและจำนวนผื่นได้ในคนไข้ 7 คน จาก 10 คน (8) ยาทา clobetasol propionate ใช้ได้ผลในคนไข้ 4 คน จาก 7 คน (8) แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาจำพวก steroid เป็นเวลานาน จะทำให้เกิดผลข้างเคียงตามมาได้มาก, การใช้ยา 4% cromolyn sodium solution, ยา dapsone และ PUVA มีรายงานว่าได้ผลในคนไข้ไม่กี่ราย (32, 33, 34) ส่วนวิธีที่ได้ผลดีที่สุดขณะนี้ คือ การฉายรังสี Ultraviolet B (9) พบว่าได้ผลดีในคนไข้ 7 คน จาก 8 คน โดยรังสีนี้จะไปลดจำนวน T-cell ที่ผื่น แต่พบว่ารังสี UVB นี้สามารถไปเพิ่มการ transcription ของ HIV genome ได้ (35) ดังนั้นจึงยังคงเป็นที่ถกเถียงกันถึงความปลอดภัยของการรักษาด้วยวิธีนี้มีรายงานว่ายา thalidomide ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง TNF - α สามารถนำมารักษาโรคผื่น prurigo nodularis ในคนปกติ (36) และในคนไข้ AIDS (37) ได้ผลดี ทำให้อาการคันลดลง และผื่นยุบภายในหลายสัปดาห์ จนถึงหลายเดือน ผื่น prurigo nodularis นั้น เชื่อว่าเป็นโรคที่อยู่ในกลุ่มใกล้เคียงกันกับ PPE ในคนไข้ AIDS ดังนั้นจึงน่าจะมีประโยชน์ในการรักษาโรค PPE ด้วยเช่นกัน แต่อย่างไรก็ตามยา thalidomide นี้ ไม่ถูกอนุญาตให้จำหน่ายต่อไปเนื่อง จากมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ neuropathy และทำให้ทารกในครรภ์พิการได้ ยาอีกชนิดหนึ่งที่สามารถยับยั้งการสร้าง TNF - α ได้เช่นกัน คือ pentoxifylline ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม methylxanthine ซึ่งองค์การอาหารและยาอนุญาติให้ใช้ในการรักษาโรค intermittent claudication และโรคที่เกี่ยวกับความผิดปกติของหลอดเลือดขนาดเล็กมาเป็นเวลานานแล้ว หลังจากนั้นพบว่าสามารถนำมารักษาโรคที่มีสาเหตุจาก cytokine ได้อีกหลายโรค ได้แก่ irritant และ contact hypersensitivity (38), AIDS (39), septic shock (40) และปฏิกิริยาที่เกิดจากการปลูกถ่ายไขกระดูก (41) หลังสุดได้มีการนำยา pentoxifylline มาใช้รักษาโรค PPE (42) โดยให้รับประทาน 1200 mg ต่อวัน เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ ในคนไข้ 12 คน สามารถลดอาการคันได้ร้อยละ 22.6 – 87.3 ในคนไข้ 10 คน และลดจำนวนผื่นได้ ร้อยละ 0 – 49 ในคนไข้ 10 คนเช่นกัน แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่มีกลุ่มควบคุม ดังนั้นจึงยังไม่สามารถตัดความคาดเคลื่อนที่เกิดจากองค์ประกอบร่วมต่างๆ ออกไปได้ รวมทั้งระยะเวลาที่ให้ยาอาจจะสั้นเกินไปทำให้คนไข้ที่มีผื่นแบบนูนหนายังไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีนัก กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยานี้คือ ไป ควบคุมที่ gene transcription ที่ใช้สร้าง TNF - α , ลดระดับ mRNA สำหรับ TNF - α และสำหรับโปรตีนที่ถูกกระตุ้นด้วย TNF - α เช่น collagenase ด้วย (43) นอกจากนั้นแล้วยังพบว่า ยานี้สามารถออกฤทธิ์ควบคุมกลไกการอักเสบของผิวหนังได้หลายขั้นตอน ทั้งต่อการสร้าง proinflammatory cytokine

ตัวอื่นๆ, การจับกันระหว่าง leukocyte และ endothelial cell (leukocyte – endothelial cell adhesion), การสร้าง chemokine, และการจับกันระหว่าง leukocyte และ keratinocyte (leukocyte – keratinocyte adhesion) (44)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยา pentoxifylline ในการรักษาผื่น PPE โดยจัดให้มีกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาหลอกร่วมด้วย เพื่อเป็นตัวเปรียบเทียบและเพื่อช่วยลดความคลาดเคลื่อน ซึ่งหากได้ผลดีก็จะมีประโยชน์มาก เนื่องจากปัจจุบันมีผู้ป่วยโรค AIDS มากขึ้นเรื่อยๆ และผื่น PPE ก็เป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อย และนำความรำคาญมาให้แก่คนไข้เป็นอย่างมาก แต่ยังไม่มีวิธีรักษาใดที่ได้ผลดีนัก

2. รายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

ในปี พ.ศ. 2541 รศ.นพ.วิวัฒน์ และคณะ (23) ได้ศึกษาพบว่า บริเวณ ผิวหนังที่มีผื่น PPE ใหม่ จะมีจำนวน langerhans cell มากกว่าบริเวณผื่นเก่าและผิวหนังปกติ แต่ไม่สามารถตรวจพบเชื้อ HIV ทั้งจากการดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อีเลคตรอน และจากการใช้ Anti-CD1a, Anti-HIV1 และ P24 Monoclonal antibody ใน LC และรอบๆ เซลล์เลย, เซลล์ที่พบมากบริเวณผื่นคือ T cells (CD3 +) และยังพบว่ามีระดับ cytokine IL - 1β, IL – 2 และ IFN - γ เพิ่มมากขึ้นในผื่น PPE ใหม่อีกด้วย จากการศึกษานี้จึงทำให้ตั้งสมมุติฐานได้ว่าพยาธิกำเนิดของผื่น PPE น่าจะเป็นจากปฏิกิริยา immune ต่อ antigen ที่ยังไม่ทราบชนิด ก่อให้เกิดการหลั่ง cytokine ไปกระตุ้น LC และดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ มาทำให้เกิดการอักเสบและผื่น PPE ได้ในที่สุด การศึกษาที่สนับสนุนสมมุติฐานนี้ คือ การศึกษาของ Pardo RJ และคณะในปี ค.ศ. 1992 (9) พบว่าการฉายแสง ultraviolet B สามารถลดอาการคันและจำนวนผื่น PPE ได้ในคนไข้ 7 คน จากทั้งหมด 8 คน ซึ่งเป็นผลจากการที่ UVB ไปลดจำนวนเซลล์อักเสบชนิดต่างๆ ที่บริเวณผื่น โดยไม่มีผลต่อเม็ดเลือดขาวในร่างกาย

จากการรวบรวมข้อมูลของ Odeh และคณะ ในปี พ.ศ. 2533 (27) พบว่า cytokine ที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของ AIDS คือ TNF - α ซึ่งพบว่าจะมีระดับของ TNF - α ในเลือดสูงขึ้นเรื้อรัง และสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค AIDS ด้วย มีการศึกษาอีกมากที่สนับสนุนสมมุติฐานนี้ ได้แก่ การศึกษาของ Navikas และคณะในปี ค.ศ. 1995 (28) พบว่า mononuclear cell ของคนไข้ติดเชื้อ HIV จะมีระดับ mRNA สำหรับการสร้าง IL-6, IL-10,

TNF – alpha และ perforin เพิ่มขึ้น, การศึกษาของ Hillinger และคณะ (29) พบว่าระดับของ TNF - α ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับของ HIV – 1 RNA ที่เพิ่มขึ้นด้วย และการศึกษาของ Hestdal และคณะเมื่อปี พ.ศ. 2540 (30) พบว่าระดับ TNF - α ในเลือดที่เพิ่มขึ้นจะไปด้วยกันกับปริมาณ HIV – 1 RNA ที่เพิ่มขึ้นและ CD4 + lymphocyte ที่ลดลง

นอกจากนั้นยังพบว่า TNF - α อาจจะเป็นสาเหตุของโรคผิวหนัง ที่มีพยาธิกำเนิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันหลายชนิดอีกด้วย ดังการศึกษาของ Oxholm และคณะ (31) ในปี พ.ศ. 2535 ที่ค้นพบว่าที่ผิวหนังบริเวณผื่น kaposi's sarcoma ในคนไข้ AIDS มีปริมาณ IL – 6 และ TNF - α มากกว่าที่ผิวหนังปกติ สำหรับผื่น PPE นั้นแม้จะยังไม่มีการศึกษาระดับ TNF - α อาจจะเป็นตัวสำคัญในพยาธิกำเนิดของผื่น PPE ได้แก่ การศึกษาที่นำยา thalidomide ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง TNF มารักษาโรคผื่นคันคือรายงานของ Berger และคณะในปี พ.ศ. 2538 (37) ซึ่งรายงานคนไข้ AIDS ที่มีผื่น prurigo nodularis ตามหลังจากการใช้รังสี UVB รักษาโรค eosinophilic folliculitis หลังจากให้การรักษาด้วยยา thalidomide 100 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 2 เดือน พบว่าอาการคันและจำนวนผื่นลดลงอย่างชัดเจน แต่มีผลข้างเคียงคือ มีอาการของ peripheral neuropathy และการศึกษาของ Winkelmann และคณะ (36) ที่นำ thalidomide มารักษา prurigo nodularis ในคนปกติ 4 คน พบว่าการให้ยาในระยะสั้น (2 – 3 เดือน) จะไม่ทำให้อาการดีขึ้น ต้องให้ยาในระยะเวลานาน (6 เดือน) จึงจะเห็นผลเนื่องจาก prurigo nodularis เป็นโรคที่อยู่ในกลุ่มใกล้เคียงกันกับ PPE ดังนั้นจึงเกิดการศึกษาตามมาสนับสนุนถึงสมมุติฐานดังกล่าว ในการนำยาที่สามารถลดระดับ TNF - α มารักษา PPE แต่เนื่องจาก thalidomide เป็นยาที่มีผลข้างเคียงอันตราย ดังนั้นจึงเปลี่ยนมาเป็นยา pentoxifylline แทน

จากการศึกษาของ Stricter และคณะในปี พ.ศ. 2531 (44) พบว่าการที่ pentoxifylline สามารถลดการสร้าง TNF - α ได้นั้น เนื่องจากยาไม่มีผลควบคุม gene transcription ที่ใช้สร้าง TNF - α โดยตรง และไปลดระดับ mRNA สำหรับ TNF - α ใน endotoxin – treated monocyte และ macrophge ด้วย นอกจากนั้นจากการศึกษาของ Berman และคณะในปี พ.ศ. 2535 (43) พบว่า ยานี้ยังออกฤทธิ์ไปลด mRNA สำหรับการสร้างโปรตีนที่จะถูกกระตุ้นโดย TNF - α ในเซลล์ fibroblast อีกด้วย โปรตีนเหล่านั้น ได้แก่ collagenase และ 2' – 5' oligoadenylate synthetase เป็นต้น ส่วนการศึกษาในคนไข้ AIDS โดย Dezube และคณะในปี พ.ศ. 2538 (45) พบว่าสามารถลดระดับ TNF - α mRNA ได้เฉลี่ย

ร้อยละ 30 ลด TNF - α induced protein ได้เฉลี่ยร้อยละ 40 และลด HIV load ได้ในคนไข้ 10 คนจาก 14 คน

จากการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา pentoxifylline ที่สามารถใช้รักษาโรคผิวหนังที่มีการอักเสบได้หลายชนิด โดย Brunzeel และคณะ (46) พบว่ายานี้ไม่เพียงจะไปลดการสร้าง TNF - α เท่านั้น แต่ยังสามารถไปมีผลควบคุมกระบวนการอักเสบอีกหลายขั้นตอนอีกด้วย ได้แก่ 1) ยับยั้งการสร้าง proinflammatory cytokine อื่นๆ เช่น IL-1 และ IL - 6 2) ยับยั้ง leukocyte / endothelial adhesion โดยไปทำให้มีการแสดง adhesion molecule บนผิวของ endothelial cell ลดลง 3) ยับยั้งการสร้าง chemokine จาก keratinocyte, leukocyte และ endothelial cell ทำให้มีเซลล์อักเสบเดินทางมาบริเวณที่มีการอักเสบลดลง และ 4) ยับยั้ง leukocyte / keratinocyte adhesion ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญที่จะทำให้ T cell แบ่งตัวเพิ่มขึ้น และทำให้เกิด T cell mediated cytotoxicity

ในปี พ.ศ. 2541 Berman และคณะ (42) ได้ทดลองนำยา pentoxifylline มารักษา PPE ในคนไข้ AIDS ทั้งหมด 1 คน โดยให้ยา 400 mg. วันละ 3 ครั้ง นาน 8 สัปดาห์ มีคนไข้ไม่มาติดตามผลการรักษา 1 คน พบว่าสามารถลดอาการคันในคนไข้ 10 คน ได้ร้อยละ 22.6 – 87.3 คนไข้ 1 คน มีอาการคันเพิ่มขึ้นร้อยละ 13.1 ลดจำนวนผื่นได้ร้อยละ 0 – 24 ใน 7 คน และร้อยละ 25 – 49 ใน 3 คน มีคนไข้ 1 คน ที่มีอาการคันและจำนวนผื่นเพิ่มขึ้น มีตรวจพบ TNF - α ในเลือดของคนไข้ 1 ราย ซึ่งหลังได้รับยาครบ 8 สัปดาห์ แล้วพบว่า ระดับ TNF - α ลดลงจนตรวจไม่พบ เกิดผลข้างเคียงในคนไข้ 2 คน คือ อาการง่วงซึม และประจำเดือนมากขึ้น แต่ก็สามารถหายได้เอง แม้ว่าจะยังให้ยาต่อไป จากการศึกษาดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า pentoxifylline น่าจะสามารถนำมาใช้ในการรักษา PPE ได้ จึงควรทำการศึกษาโดยให้มีกลุ่มเปรียบเทียบด้วยยาหลอก และทำการรักษาในระยะเวลานานกว่านี้ต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

PRURITIC PAPULAR ERUPTION OF THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

1. คำนำ

Pruritic Papular Eruption (PPE) of The Acquired Immuno deficiency Syndrome (AIDS) เป็นโรคผิวหนังชนิดหนึ่งที่พบเฉพาะในคนไข้ติดเชื้อ HIV เท่านั้น มักจะพบในคนไข้ที่มีการดำเนินของโรค AIDS ไปมากแล้ว หรือมีระดับ CD4 + T-cell count น้อยกว่า 250 เซลล์ / ลบ. มม. (8) มีลักษณะที่สำคัญคือ เป็นตุ่มนูน หรือตุ่มหนอง ที่ไม่สามารถตรวจหาเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุของผื่นได้ร่วมกับมีอาการคันเรื้อรัง ปัจจุบันยังไม่สามารถบอกถึงสาเหตุของการเกิดผื่นได้อย่างแน่ชัด ดังนั้นการรักษาจึงเป็นการรักษาไปตามอาการของโรคเท่านั้น และยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจนัก (8,9) ในระยะหลังมีการตั้งสมมติฐานว่าความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันน่าจะมีส่วนสำคัญในการทำให้เกิดผื่นมากกว่าเกิดจากการติดเชื้อ HIV ที่ผิวหนังโดยตรง (23) ดังนั้นการรักษาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันโดยตรงก็น่าจะได้ผลดีในการรักษาโรคผื่นคันชนิดนี้

2. ระบาดวิทยา

การศึกษาทางด้านระบาดวิทยาส่วนใหญ่มาจากประเทศไฮติ และจากทวีปแอฟริกาซึ่งเป็นแหล่งที่พบคนไข้ติดเชื้อ HIV จำนวนมาก พบว่ามีอุบัติการณ์ของโรค PPE ในคนไข้ติดเชื้อ HIV แตกต่างกัน ดังเช่นการศึกษาของ Colebunders และคณะ (6) พบอุบัติการณ์การเกิดผื่น PPE ร้อยละ 18 จากคนไข้ติดเชื้อ HIV ชาวไฮติทั้งหมด 284 คน ต่อมาอีก 2 ปี Liautaud และคณะ (5) ได้ทำการศึกษาในประชากรใกล้เคียงกัน จำนวน 134 คน พบว่ามีอุบัติการณ์ของผื่นนี้ถึงร้อยละ 46 ส่วนการศึกษาในประเทศรวันดาและอูกันดา พบอุบัติการณ์การเกิดผื่นดังกล่าวประมาณร้อยละ 35 ดังนั้นจะเห็นได้ว่าอุบัติการณ์การเกิดผื่น PPE ในคนไข้ติดเชื้อ HIV นั้นไม่แน่นอน ขึ้นอยู่กับสถานที่และระยะเวลาที่ทำการศึกษา

สำหรับในประเทศไทยนั้น ได้มีรายงานการศึกษาอุบัติการณ์ของผื่น PPE ในปี พ.ศ. 2538 พบว่าในคนไข้ติดเชื้อ HIV ในกรุงเทพมหานคร จำนวน 248 คน มีผื่น PPE เกิดขึ้นร้อยละ 32.7 และสามารถพบผื่นนี้ได้มากในทุกๆ ระยะของการติดเชื้อ HIV (7)จากการศึกษาในประเทศไฮติ (5) พบว่า ผื่น PPE นี้เป็นอาการสำคัญชนิดแรกที่นำคนไข้ติดเชื้อ HIV มาพบแพทย์ถึงร้อยละ 79 และเป็นอาการเดียวของคนไข้ติดเชื้อ HIV ถึงร้อยละ 45 ซึ่งโดยเฉลี่ยแล้วจะพบผื่น PPE ก่อนอาการแสดงอื่นๆ ของโรค AIDS เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ และ kaposi's sarcoma นานถึง 8 เดือน การเกิดผื่นชนิดนี้พบได้ในคนไข้ในประเทศไฮติมากกว่าคนไข้ในประเทศสหรัฐอเมริกา และในทวีปยุโรป รวมทั้งคนไข้ชาวไฮติที่อาศัยอยู่ในสหรัฐอเมริกาด้วย นอกจากนั้นยังมีรายงานว่าคนไข้ชาวไฮติที่มีผื่นนี้ เมื่ออพยพเข้ามาอาศัยอยู่ในประเทศสหรัฐอเมริกาแล้วอาการแสดงออกของผื่น PPE จะดีขึ้นและสามารถหายได้เอง ภายใน 1 เดือน แต่เมื่อย้ายกลับไปอยู่ในสภาพแวดล้อมแบบเดิม ก็สามารถกลับเป็นซ้ำขึ้นมาอีกได้ภายใน 48 ชั่วโมง จนถึง 2 สัปดาห์ จึงเป็นที่น่าสังเกตว่าอาจจะมีปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมบางอย่างกระตุ้นให้เกิดผื่นได้ เช่น การโดนแมลงกัดต่อย หรือปฏิกิริยาการแพ้สารบางอย่าง (5) ส่วนการศึกษาของ Colebunders และคณะ (6) ก็พบว่าผื่น PPE สามารถเป็นอาการแสดงแรกที่นำคนไข้มาพบแพทย์ได้ถึง 51% ดังนั้นการพบผื่นชนิดนี้สามารถใช้บอกได้ว่าคนไข้น่าจะติดเชื้อ HIV

อุบัติการณ์การเกิดผื่น PPE เท่ากันในเพศหญิง และชาย และยังพบว่าเด็กที่ติดเชื้อ HIV สามารถเกิดผื่นได้บ่อยเท่าๆ กับในผู้ใหญ่ ซึ่งเป็นการศึกษาในแอฟริกา (6) แต่ในสหรัฐอเมริกาไม่พบมีรายการเกิดผื่นชนิดนี้ในเด็กเลย (2 - 6) ลักษณะโดยทั่วไปของคนไข้ติดเชื้อ HIV ที่มีผื่น PPE เมื่อเทียบกับคนที่ไม่มีผื่น พบว่าไม่แตกต่างกัน (4, 5, 16) ลักษณะดังกล่าวได้แก่ อายุ, เพศ, เชื้อชาติ, สภาพของโรค AIDS, ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ HIV, การติดเชื้อฉวยโอกาส และการเกิดโรค Kaposi's sarcoma รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ระดับ immuno globulin ในซีรั่ม, จำนวนเซลล์ eosinophils ในเลือด และผลการทดสอบทางผิวหนัง (skin test anergy)

3. อาการแสดงทางคลีนิค

ลักษณะของรอยโรคปฐมภูมิ (primary lesion) เป็นตุ่มนูนแดงแข็ง (firm

discrete, erythematous, urticarial papule) ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 3 – 5 มม. และจะมีอาการคันมากบางครั้งอาจจะเป็นตุ่มหนอง (pustule), ผื่นราบ (macule), ตุ่มนูนหนา (nodule) หรือตุ่มน้ำขนาดเล็กหรือใหญ่ (vesicle หรือ bullae) ก็ได้ (4, 5, 16) ข้างใต้รอยโรคเหล่านี้มักจะคลำได้ ตุ่มแข็งในชั้นใต้ ผิวหนังหรือชั้นไขมัน (dermal หรือ subcutaneous nodule) นอกจากนั้นยังมักพบตุ่มน้ำ (vesicle) อยู่เหนือบริเวณกลางตุ่มนูนอีกด้วย (5) ผื่นมักกระจายเป็นตุ่มเดี่ยวๆ ไม่รวมกันเป็นผื่นใหญ่ (plaque) และอาจกระจายตามรูขุมขน หรือไม่ก็ได้ (16) การกระจายของผื่น มักจะเท่าๆ กัน ทั้ง 2 ข้างของร่างกาย โดยมักเริ่มเป็นที่บริเวณแขนด้านนอกก่อนแล้วลามไปที่ขา, ลำตัว, ใบหน้า และลำคอ ซึ่งที่ใบหน้าก็มักพบผื่นที่บริเวณหน้าผากก่อน ร้อยละ 95 ของคนไข้มีผื่นที่บริเวณแขนและขา และประมาณร้อยละ 50 ของคนไข้พบผื่นที่ใบหน้าและลำตัวร่วมด้วย บริเวณที่พบผื่นได้มากคือ ด้านนอกของแขนและขาและหลังมือและเท้า มักจะไม่พบผื่นที่ฝ่ามือ, ฝ่าเท้า, ซอกนิ้ว และศีรษะ (4, 5, 16) มีรายงานการพบผื่นที่บริเวณเยื่อบุผิว ซึ่งได้แก่ ที่ penile shaft และ vulva พบได้ร้อยละ 17 โดยที่ไม่มีอาการ ยังไม่มีรายงานการเกิดโรคที่เยื่อบุในช่องปาก (6)

ในระยะแรกผื่น PPE จะมีลักษณะคล้ายผื่นจากการถูกแมลงหรือยุงกัดทำให้คนไข้เข้าใจผิดได้ (5, 15) อาการคันมักเกิดขึ้นพร้อมกับการเกิดผื่น (6, 16) แต่จากการศึกษาของ Colebunders และคณะ (6) พบว่า คนไข้ประมาณร้อยละ 8 จะมีอาการคันมาก่อนการเกิดผื่นได้ ตั้งแต่ 10 วัน จนถึง 6 เดือน และยังพบว่าหากคนไข้ไม่เกา ผื่นเหล่านี้จะหายไปได้เองภายใน 2 – 8 วัน แต่อย่างไรก็ตาม คนไข้เกือบทั้งหมดมักจะเกา เนื่องจากผื่นมักมีอาการคันรุนแรง ทำให้กลายเป็นตุ่มที่มีรอยเกา (excoriated papule) และรอยดำ (post-inflammatory hyperpigmentation) ในที่สุดบางรายที่มีการแกะเกานานๆ เข้าจะกลายเป็นตุ่มนูนหนาได้ (prurigo nodularis) อาการคันนี้มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาต่างๆ การดำเนินโรคมักเป็นๆ หายๆ เรื้อรังตลอดระยะการดำเนินโรคของการติดเชื้อ HIV และบ่อยครั้งที่คนไข้มักมีผื่นใหม่ๆ เพิ่มขึ้นทุกวัน วันละ 2 – 3 ผื่น (6, 16, 9) ไม่พบว่าผื่นนี้มีความสัมพันธ์กับอาการทางร่างกายอื่นๆ จากการติดเชื้อ HIV เช่น ไข้, ถ่ายเหลว, น้ำหนักลด และต่อมน้ำเหลืองโต และยังไม่ทำให้เกิดอาการอื่นที่นอกเหนือจากการคันอีกด้วย (4, 5)

นอกจากนี้ยังมีโรคผิวหนังอักเสบชนิดหนึ่ง ที่ปัจจุบันจัดอยู่ในกลุ่มเดียวกันกับโรค PPE (1) ซึ่งเกิดในคนไข้ติดเชื้อ HIV เช่นเดียวกัน โรคนี้มีชื่อเรียกว่า "HIV - associated eosinophilic folliculitis" มีลักษณะอาการทางคลินิคดังนี้ คือ เป็นตุ่มนูนคล้ายลมพิษ (urticarial papule) หรือตุ่มนูนแดง (erythematous papule) ที่มีตุ่มหนองอยู่ส่วนบน

(pustule) โดยที่สำคัญคือ ตุ่มเหล่านี้จะกระจายอยู่ตามรูขุมขน ตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือ ใบหน้า (โดยเฉพาะที่หน้าผาก) , ลำตัวช่วงบน และส่วนบนของแขนขา (proximal extremities) โดยมักจะมีผื่นอยู่หนาแน่นที่ส่วนกลาง หน้าอกและหลัง ตุ่มเหล่านี้เมื่อหายแล้วจะเหลือเป็นรอยดำ (post – imflammatory hyperpigmentation) และเนื่องจากมักมีอาการคันมาก ดังนั้นเรามักจะไม่เห็นตุ่มหนองเนื่องจากคนไข้จะเกาจนตุ่มหนองแตก การดำเนินโรคจะเรื้อรังเป็นๆ หายๆ เช่น เดียวกับโรค PPE (4) จากการรวบรวมข้อมูลของ Rosenthal และคณะ (8) จากคนไข้ที่มีผื่น HIV – associated eosinophilic folliculitis 13 ราย พบลักษณะที่สำคัญของโรคดังนี้ 1) คนไข้มักจะมีระดับ CD4 + T-cell count ต่ำกว่า 300 เซลล์ / ลบ. มม. 2) มีระดับของเซลล์ eosinophil ในเลือดสูง (eosinophilia) ระดับปานกลางจนถึงระดับรุนแรงได้ 3) ระดับ Immunoglobulin E ในซีรั่มสูงขึ้น 4) ผลการตรวจโดยการเพาะเชื้อ และการย้อมพิเศษ จากชั้นเนื้อของผื่น ไม่พบเชื่อโรคที่เป็นสาเหตุของผื่น 5) ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา astemizole ขนาด 10 – 20 มก. / วัน, ยาทา clobetasol propionate และการฉายรังสี UVB ดังนั้นจะเห็นว่า การดำเนินโรค, ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ชนิดต่างๆ ในเลือด, การเกิดภาวะ eosinophilia, ระดับ immunoglobulin ในซีรั่ม และระดับ CD4 + T-cell count รวมทั้งการตอบสนองต่อการรักษาโดยทั่วไปไม่แตกต่างจากโรค PPE นัก มีเพียงแต่การตอบสนองต่อยา astemizole และยาทา clobetasol propionate ดีกว่าโรค PPE เท่านั้น

4. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จากการศึกษาหลายแห่งให้ผลการศึกษาที่แตกต่างกันออกไป แต่อย่างไรก็ตามจะพบว่าการเพาะเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และเชื้อ mycobacteria จากหนองหรือจากชิ้นเนื้อที่ตัดจากรอยโรค จะให้ผลลบทั้งสิ้น

ระดับของ Immunoglobulin (Ig) ในซีรั่มของคนไข้ PPE มีการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา จากการเก็บรวบรวมข้อมูลในคนไข้ชาวไฮติ โดย Liautaud และคณะ (5) พบว่าระดับ IgG, IgE, IgM และ IgA รวมทั้งระดับของเซลล์ eosinophil ในเลือดของคนไข้ PPE ไม่มีความแตกต่างไปจากคนไข้ติดเชื้อ HIV ที่ไม่มีผื่น PPE ผลสรุปนี้แตกต่างจากผลที่ได้จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา โดย Rosenthal และคณะ (8)

ซึ่งพบว่าคนไข้เอดส์ที่มีผื่น PPE แบบ HIV – associated eosinophilic folliculitit ทั้ง 7 คนที่เข้าร่วมการศึกษา จะมีระดับ IgE ในซีรั่มเพิ่มขึ้นทุกราย นอกจากนั้น Pardo และคณะ (9) ยังพบอีกว่า มีการเพิ่มขึ้นของระดับ IgG และ IgE ในซีรั่มของคนไข้ PPE ด้วย แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ของระดับ IgM หรือ IgA ในซีรั่ม

พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับเซลล์ eosinophil ในเลือดของคนไข้ทั้งในระดับสูงและระดับปานกลาง จากการศึกษาของ Rosenthal และคณะ (8) แต่ระดับของ histamine ในเลือดของคนไข้ PPE ทุกคนจะอยู่ในระดับปกติ (32) นอกจากนี้ยังพบว่าคนไข้ PPE จะมีการลดลงของระดับเซลล์, CD4 + T – cell อย่างมาก (9) โดยส่วนใหญ่มักจะต่ำกว่า 250 – 300 เซลล์ / ลบ. มม. (8, 11) ดังนั้น แสดงว่าผื่น PPE นี้อาจจะเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญถึงความล้มเหลวของระบบภูมิคุ้มกันในคนไข้รายนั้นๆ

นอกจากนั้นแล้วได้ตรวจพบการสร้างภูมิคุ้มกันต่อตนเอง (autoantibodies) บางชนิด ในคนไข้ PPE ดังเช่น จากการศึกษาของ Kinloch – de Loes S และคณะ ในปี พ.ศ. 2534 (47) พบว่ามี BP-type circulating autoantibodies ในซีรั่มของคนไข้ติดเชื้อ HIV และมีผื่น PPE ถึงร้อยละ 38 ในขณะที่ในคนไข้ไม่ติดเชื้อ HIV และมีผื่นคันเรื้อรังคล้ายๆ กัน กลับพบ autoantibodies ชนิดนี้เพียงร้อยละ 21 เท่านั้น นอกจากนี้ในระยะท้ายๆ ของการติดเชื้อ HIV จะมีอุบัติการณ์การพบ autoantibodies ชนิดนี้เพิ่มขึ้นอีกด้วย คือในคนไข้ที่เป็นโรค AIDS เต็มขั้นร่วมกับมีผื่น PPE จะพบ autoantibodies นี้ใน ซีรั่มถึงร้อยละ 75 ซึ่งคนไข้ทั้งหมดที่ตรวจพบ BP type autoantibodies ในซีรั่ม เมื่อติดตามต่อไป พบว่าจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Bullous pemphigoid (BP) ถึงร้อยละ 30 จากข้อมูลดังกล่าวทำให้สันนิษฐานว่า โรค PPE อาจมีความเกี่ยวข้องกับ autoimmune skin reaction อื่นๆ ได้

5. ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

ที่พบในผื่นลักษณะต่างๆ โดยรวมแล้วไม่มีความแตกต่างกันมากนัก (5) มีลักษณะที่สำคัญได้แก่ ในชั้นหนังแท้ส่วนบนและส่วนกลาง มีเซลล์อักเสบจำนวนมากอยู่ล้อมรอบเส้นเลือด (perivascular), เส้นขน, ต่อมไขมัน และต่อมเหงื่อ (periadnexal) ซึ่งเซลล์อักเสบส่วนใหญ่จะเป็นชนิด lymphocyte และ histiocyte มักจะพบเซลล์ eosinophil ร่วม

ด้วยเสมอ เซลล์อักเสบเหล่านี้มักจะแทรกเข้าไปในเยื่อหุ้มขนชั้นนอก (outer root sheath) ทำให้เกิดการบวมในช่องว่างระหว่างเซลล์บริเวณนั้น (spongiosis) และเมื่อมีเซลล์อักเสบเพิ่มมากขึ้น จะทำลายรูขุมขนจนกลายเป็นตุ่มหนอง (eosinophil abscess) ในที่สุดได้ (4, 5 ,8) ไม่พบมีการอักเสบของเส้นเลือดหรือลักษณะที่เข้าได้กับโรคที่เกิดจาก immune complex (5) ลักษณะที่พบได้ในชั้นหนังกำพร้า ได้แก่ การหนาตัว (acanthosis with hypergranulosis), hyperkeratosis และ spongiosis (5)

ความสำคัญของการพบเซลล์ eosinophil ในชั้นหนังแท้ ต่อการวินิจฉัยโรค PPE ยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนนัก Hevia และคณะ (16) พบว่า พบเซลล์ eosinopil ในชั้นหนังแท้ ของคนไข้ PPE ได้ถึงร้อยละ 41 พบเซลล์มากกว่า 10 ตัว ต่อ 1 high-power field, ร้อยละ 32 พบเซลล์นี้ 5 – 10 ตัวต่อ 1 high – power field และร้อยละ 27 พบได้ 2 – 5 ตัว ต่อ 1 high – power field ระดับความหนาแน่นของเซลล์ eosinophil ที่พบในชั้นหนังแท้นี้ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับของเซลล์ดังกล่าวในเลือดคนไข้ จากการสรุปผล ถึงแม้จะมีคนไข้ส่วนน้อยที่ไม่พบเซลล์ eosinophil ในชั้นหนังแท้ แต่ผู้ทำการศึกษาก็ยังคิดว่าไม่ควรจะวินิจฉัยว่าเป็นโรค PPE หากไม่พบเซลล์ดังกล่าวจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา แต่อย่างไรก็ตาม ได้มีการรายงานคนไข้โรคเอดส์รายหนึ่งจากประเทศญี่ปุ่น โดย Ishii และคณะ (48) ซึ่งมีอาการแสดงทางผิวหนัง เข้าได้กับผื่น PPE แต่ไม่พบเซลล์ eosinophil จากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาเลย ดังนั้นจึงยังคงหาข้อสรุปที่แน่ชัดเกี่ยวกับความสำคัญของเซลล์ชนิดนี้ไม่ได้

จากการศึกษาของ Pardo และคณะ(9) พบว่าการเปลี่ยนแปลงทาง Immunohistology เป็นไปในทางเดียวกันกับการเปลี่ยนแปลงาทางจุลพยาธิวิทยา กล่าวคือ เซลล์ที่พบบริเวณผื่น PPE ส่วนใหญ่จะเป็นเซลล์ lymphocyte ชนิด T cell, ส่วนน้อยเป็นชนิด B cell และเซลล์ในกลุ่ม myeloid / monocytic cell T cell ที่พบเป็นชนิด CD4+ มากกว่า CD8+ ในอัตราส่วน 2 : 1 นอกจากนั้นยังพบว่า T cell นี้มักมีการแสดง HLA-DR class II molecules ที่ผิวเซลล์ในปริมาณมากด้วย ต่อมา Ichihashi และคณะ (49) ได้รายงานผลการรักษาทาง Immunohistology ของผื่น PPE ในคนไข้ 1 ราย พบว่าเซลล์ lymphocyte เหล่านี้ ให้ผลบวกเมื่อย้อมด้วย anti-CD 45 Ab แต่จะให้ผลลบต่อ Anti-CD 43 Ab, Anti CD 3 Ab และ Anti CD 45 R0 Ab

ผลการศึกษาทาง Immunofluorescence ทั้ง direct และ indirect immunofluroescent (DIF, IIF) ยังไม่ได้ข้อสรุปที่แน่นอน กล่าวคือ จากการศึกษาในคนไข้ 8

คน (36) พบว่าให้ผลบวกทั้ง DIF และ IIF ในคนไข้ 3 คน แต่ลักษณะผลบวกที่ได้นั้นไม่แน่นอน แตกต่างกันในทั้ง 3 ราย

ลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์อีเลคตรอน ยังไม่พบลักษณะจำเพาะที่ซึ่งเป็นการวินิจฉัยโรค จากการศึกษาของ Berk และคณะ (11) พบการเปลี่ยนแปลงภายใน cytoplasm ของ venular capillary endothelium ในบริเวณผื่น PPE เป็นลักษณะที่เรียกว่า "cytoplasmic tubuloreticular structure" ซึ่งเป็นลักษณะที่เกิดจาก anastomosing tubule ภายใน endoplasmic reticulum การพบความผิดปกติดังกล่าวนี้ไม่จำเพาะในโรค PPE แต่สามารถพบได้ในเนื้อเยื่อจากอวัยวะอื่นๆ ในคนไข้ AIDS, และคนไข้โรคอื่นๆ ได้เช่น systemic lupus erythematosus (SLE) (50) Sclerodema (51) และ dermatomyositis (52) นอกจากนี้ยังสามารถพบได้ใน endothelial cell ในรอยโรค Kaposi's sarcoma (53) ใน tumor nodule ของโรค Hodgkin's disease และใน cultured buffy coat cell จากคนไข้ที่เป็นโรค Intecious mononucleosis และ acute myelogenous leukemia (54) เป็นต้น สาเหตุของการเปลี่ยนแปลงนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด มีการสันนิษฐานว่าอาจเกิดจาก Interferon (55) เนื่องจาก พบว่ามีระดับ Interferon ในซีรั่มขึ้นในคนไข้ AIDS (56) และ SLE (57) นอกจากนั้นยังพบว่า Interferon ที่สร้างจาก human leukocyte หรือ fibroblast สามารถทำให้เกิดการสร้าง tubuloreticular structure นี้ได้ทั้งจากการศึกษาใน vitro (55) และ vivo (58) การเปลี่ยนแปลงนี้อาจถูกเหนี่ยวนำจากเชื้อไวรัสบางชนิด และเชื่อว่าเป็นการตอบสนองของเซลล์ต่อการกระตุ้นหลายๆ ชนิด เนื่องจาก structure นี้พบได้ในเฉพาะ kaposi's sarcoma ที่เกิดในคนไข้ AIDS โดยที่ไม่พบใน classic kaposi's sarcoma (59) รวมทั้งพบในผื่น PPE นี้ด้วยจึงเป็นการสนับสนุนว่าโรค PPE เป็น AIDS-related dermatosis จริง ซึ่งหากพบลักษณะผื่นที่เข้าได้กับ PPE ร่วมกับความผิดปกติทาง ultrastructure ดังกล่าวจะช่วยในการวินิฉัยโรค AIDS และ AIDS-related complex ได้ต่อไปในอนาคต (11)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

6. พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของโรค PPE นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด และเนื่องจากยังไม่มีกฎเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคทั้งจากอาการแสดงทางคลีนิก และจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่เป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวาง ทำให้เป็นการยากที่จะบอกถึงสาเหตุของการเกิดผื่นได้ ในความ

เป็นจริงแล้วโรคนี้อาจจะเป็นกลุ่มโรคชนิดหนึ่งที่มีสาเหตุแตกต่างกันไปก็ได้ แต่อย่างไรก็ตาม ได้มีการตั้งสมมติฐานที่พยายามนำมาอธิบายกลไกการเกิดโรค หรือการทดลองเพื่อให้ได้มาถึงสาเหตุของโรคมากมาย (4) สมมติฐานแรกคือ โรค PPE อาจจะเกิดจากการติดเชื้อที่ผิวหนัง แต่จากการตรวจหาหลักฐานทางห้องปฏิบัติการ เช่น การเพาะเชื้อหรือการย้อมพิเศษ ไม่สามารถนำมายืนยันสมมุติฐานนี้ได้แต่ชัด มีบางรายงานที่ตรวจพบเชื้อโรคบางอย่างที่บริเวณผื่น อาทิ เช่น staphylococcus aureus (12), demodex (13) หรือเชื้อหิด (scabies) (5) ซึ่งในคนไข้รายที่ตรวจพบเชื้อโรคนั้น เมื่อรักษาโดยใช้ยาที่จำเพาะต่อเชื้อโรคนั้นๆ แล้ว ผื่นคันจะมีอาการดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม คนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค PPE ส่วนใหญ่จะไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ ดังนั้นจึงคิดว่าน่าจะเป็นเพียงการพบร่วมกันเท่านั้นไม่ใช่สาเหตุที่แท้จริง

ได้มีผู้ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการถูกยุงกัดกับการเกิดผื่น PPE ไว้มาก เนื่องจากลักษณะผื่นคล้ายคลึงกัน และการกระจายของผื่น PPE มักเป็นที่แขนขาซึ่งเป็นบริเวณที่อยู่นอกร่มผ้าเช่นเดียวกับบริเวณที่มักถูกยุงกัด (4, 5, 15) แต่อย่างไรก็ตาม ในคนไข้บางรายมีการกระจายของผื่นเท่าๆ กันทั้งในร่มผ้าและนอกร่มผ้า รวมทั้งไม่พบบุคคลใกล้ชิดกับผู้ป่วยผู้ใดมีอาการเช่นเดียวกันเลย ทำให้สมมติฐานข้อนี้เป็นไปได้น้อยลง (5) แต่ก็มีผู้พยายามหาเหตุผลมาอธิบาย อาทิ เช่น ยุงอาจสามารถกัดผ่านเสื้อผ้าบางๆ ได้ (15) หรือเกิดจากปฏิกิริยา hypersensitivity reaction ต่อน้ำลายยุงโดยหลังจากถูกยุงกัดในตำแหน่งหนึ่งแล้วจะไปกระตุ้นให้บริเวณที่เคยโดยยุงกัดที่อื่นเกิดมีผื่นขึ้นมาด้วย (5, 14)

เนื่องจากคนไข้ AIDS มักมีความสัมพันธ์หลายชนิด รวมทั้งอาการแสดงและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาบางอย่างเข้าได้กับผื่นแพ้ยา ดังนั้นจึงสันนิฐานว่า ผื่น PPE นี้อาจจะเป็นผื่นจากการแพ้ยา แต่ยังไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่าจากยาตัวใด (6, 16, 5) นอกจากนั้นพบว่าสามารถเกิดผื่นได้ในคนไข้ที่ไม่ได้รับยาอะไรเลย (8) ทำให้สมมุติฐานนี้มีความเป็นไปได้น้อย

โรค PPE ไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อฉวยโอกาสชนิดต่างๆ ของโรค AIDS ดังนั้นผื่นนี้จึงไม่น่าจะเป็นอาการแสดงทางผิวหนังต่อการติดเชื้อในร่างกาย (5) หลังสุดเชื่อว่าผื่น PPE นี้น่าจะเป็น ผลจากการติดเชื้อไวรัส HIV ที่ผิวหนังโดยตรง (4, 5) หรืออาจจะเป็นอาการแสดงทาง ผิวหนังจากปฏิกิริยาของร่ายกายต่อการติดเชื้อ HIV ก็ได้ (5, 16, 17) แต่จากการศึกษาล่าสุดโดย รศ.นพ. วิวัฒน์ และคณะในปี พ.ศ. 2541 (23) ไม่สามารถพบเชื้อ HIV ใน langerhans cell ที่อยู่บริเวณผื่น PPE ได้ จึงเชื่อว่าโรคนี้น่าจะเกิดจากการ

เปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน มากกว่าที่จะเกิดจากการติดเชื้อ HIV ที่ผิวหนังโดยตรง ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดในบทต่อไป

7. การวินิจฉัย และการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยโรคนี้อาศัยอาการ และอาการแสดงทางคลีนิค เป็นสำคัญโดยอาจจะต้องอาศัยผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ช่วยยืนยันการวินิจฉัยในรายที่ลักษณะทางคลีนิคไม่ชัดเจน การวินิจฉัยโรค PPE มักจะกระทำได้เมื่อคนไข้มีลักษณะดังต่อไปนี้ 1. ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ซึ่งยืนยันผลการตรวจเลือดโดยวิธี ELISA และ Western blot แล้ว 2. มีผื่นคันกระจายเท่าๆ กัน ทั้ง 2 ข้างของร่างกาย ที่ แขน, ขา, ลำตัว หรือใบหน้า โดยเป็นมาอย่างน้อย 1 เดือน และ 3. ไม่สามารถตรวจพบสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดผื่นและอาการคันได้ (16)

รอยโรคของผื่น PPE นี้ มีการเปลี่ยนแปลงไปได้หลายอย่าง เมื่อระยะเวลาผ่านไป ร่วมกับการแกะเกาของคนไข้ทำให้รอยโรคเปลี่ยนไปได้มากขึ้น ดังนั้นทำให้ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคต่างๆ ในอีกหลายกลุ่ม เช่น รูขุมขนอักเสบจากการติดเชื้อ Staphylococcus aureus หรือเชื้อ Demodex (12), generalized granuloma annulare, Secondary syphilis, Viral exanthem, ผื่นแพ้ยา (Drug eruptions) (60), ผื่นแมลงกัด (Insect bites) และผื่นแพ้แสง (photodermatitis) (4)

โรค Ofugi's disease เป็นโรคที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรค PPE และ HIV – associated eosinophilic folliculitis โดย Ofugi's disease จะมีลักษณะสำคัญที่แตกต่างจากโรค PPE คือเป็นในคนไข้ที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV และมีสุขภาพแข็งแรงดี, มักพบในชาวญี่ปุ่น, รอยโรคเริ่มแรกเป็น papule และ pustule ซึ่งมักจะรวมตัวกันและขยายออก จนกลายเป็นผื่นนูนใหญ่ (polycyclic plaque) ต่อมาส่วนกลางของผื่นนูนมักจะราบลงเหลือเป็นรอยดำ (post-inflammatory hyperpigmentation) ตำแหน่งที่พบมากได้แก่ที่ใบหน้า พบได้ร้อยละ 85 หลังพบได้ร้อยละ 59 และ ด้านนอก (extensor surface) ของแขน นอกจากนั้นสามารถพบที่ฝ่ามือฝ่าเท้าได้ถึงร้อยละ 20 ซึ่งต่างจากโรค PPE ที่มักจะไม่มีผื่นที่ใบหน้า ฝ่ามือฝ่าเท้าและซอกนิ้ว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมักจะไม่มีความผิดปกติของระดับ immunoglobulin ในซีรั่ม และระดับ CD4 + T cell count ปกติ โรคนี้ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม corticosteroid ทั้งในรูปยารับประทานและยาทา และยา dapsone ได้ดีซึ่งต่างจาก PPE ที่มัก

ไม่ตอบสนองต่อยาเหล่านี้ ส่วนลักษณะของ Ofugi's disease ที่คล้ายคลึงกับ PPE ได้แก่ การดำเนินโรคเรื้อรังเป็นๆ หายๆ และพบว่ามี eosinophilia ในเลือด (4, 8)

8. การรักษา

การรักษาโรคนี้ได้ผลไม่ค่อยดีนัก แม้ว่ามีความพยายามใช้วิธีรักษาหลายๆ ชนิดร่วมกันก็ตาม ได้แก่ ยาทาแก้เชื้อรา (antifungal cream), emollient, ยาทารักษาหิด , hydroxyzine hydrochloride, doxepin, terfenadine, chlorpromazine และยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆ ได้แก่ dicloxacillin, rifampin, clindamycin, bactrim, ciprofloxacin, erythromycin และ ampicillin, (5, 8, 16) มีการรักษาเพียงไม่กี่วิธีที่มีการรายงานว่าสามารถลดอาการคันและลดการเกิดตุ่มใหม่ได้บ้าง ได้แก่ การใช้ยา clobetasol propionate (8), cromolyn sodium solution (32), ยา astemizole (8) และ dapsone (33) การฉายแสง UVB (UVB phototherapy) (8, 9) และการอาบแสงแดดธรรมชาติ (8) การรักษาด้วย UVB phototherapy เป็นวิธีที่รายงานว่าได้ผลดีในคนไข้จำนวนมากที่สุด กล่าวคือมีรายงานว่าได้ผลแล้วในคนไข้ 22 ราย (8, 9) จากการศึกษาของ Pardo และคณะ (9) พบว่า หลังจากฉายแสงไปแล้ว 4 สัปดาห์ อาการคันและจำนวนตุ่มนูน (papule) ลดลงอย่างเห็นได้ชัดในคนไข้ 7 รายจากทั้งหมด 8 ราย แต่อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีนี้ต้องกระทำอย่างต่อเนื่อง (maintenance therapy) เนื่องจากพบว่าเมื่อหยุดการรักษาไปแล้ว เฉลี่ย 8 สัปดาห์ คนไข้ประมาณครึ่งหนึ่งจะมีอาการและอาการแสดงกลับขึ้นมาอีก กลไกการออกฤทธิ์ของรังสี UVB ยังไม่ทราบแน่ชัดเชื่อว่า แสง UVB เป็น potent immunomodulatory agent มีผลเฉพาะบริเวณผิวหนังที่ถูกฉายแสงเท่านั้น สามารถไปลดจำนวนเซลล์อักเสบบริเวณนั้น ทั้ง CD4 + T – cell, CD8 + T – cell, epidermal langerhans cell, dermal endothelial cell และ mast cell แต่อย่างไรก็ตาม ได้มีการรายงานว่ารังสี UVB นี้สามารถไปเพิ่มการ transcription ของ HIV genome ได้ (35) ดังนั้นจึงทำให้การรักษาโดยวิธีนี้ อาจจะไม่ปลอดภัยต่อคนไข้ติดเชื้อ HIV ได้

ต่อมา Berman B และคณะ (42) ได้รายงานว่าสามารถใช้ยา pentoxifylline ในการรักษาโรค PPE ได้ผลดีพอสมควร โดยให้รับประทานครั้งละ 1 เม็ด (400 มก.) วันละ 3 ครั้ง ทุกวันเป็นระยะเวลานาน 8 สัปดาห์ คนไข้ทั้งหมด 11 ราย พบว่าสามารถลดอาการคันได้ร้อยละ 22.6 – 87.3 ในคนไข้ 10 ราย โดยมีคนไข้ 1 รายที่มีอาการคันเพิ่มขึ้น

ร้อยละ 13.1 สามารถลดจำนวนผื่นได้ร้อยละ 0 – 24 ในคนไข้ 7 ราย และร้อยละ 25-49 49 ในคนไข้ 3 ราย โดย Berman เชื่อว่าเนื่องจากระยะเวลาที่ให้ยาสั้นเกินไปอาจทำให้ผื่นที่นูนหน่าจากการเกายังไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้ กลไกการออกฤทธิ์ของยา pentoxifylline ต่อโรค PPE นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่ายานี้ไปลดระดับของ cytokine TNF - α ในเลือด ซึ่ง TNF - α นี้ เชื่อว่าอาจจะเป็น proinflammatory cytokine ที่สำคัญ ตัวหนึ่งที่มีผลต่อพยาธิกำเนิดของผื่น PPE นอกจากนี้แล้วยังพบว่ายาตัวนี้สามารถออกฤทธิ์ ควบคุมกลไกการอักเสบของผิวหนังได้หลายขั้นตอน ทั้งต่อการสร้าง proinflammatory cytokine ตัวอื่นๆ, การจับระหว่าง leukocyte และ endothelial cell (leukocyte – endothelial cell adhesion), การสร้าง chemokine และการจับกันระหว่าง leukocyte และ keratinocyte (leukocyte – keratinocyte adhesion) (46) แต่เนื่องจากการศึกษานี้ยังทำการศึกษาในคนไข้จำนวนน้อย และขาดกลุ่มควบคุม ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพื่อพิสูจน์ประสิทธิภาพของยาตัวนี้ในการรักษาโรค PPE ดังจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3
กลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน และพยาธิกำเนิดของโรค PPE

1. คำนำ

ในปี พ.ศ. 2541 รศ. นพ. วิวัฒน์ และคณะ (23) ได้ทำการตรวจหาเชื้อไวรัส HIV ที่บริเวณผิวหนังที่มีผื่น PPE รวมทั้งผิวหนังปกติ ด้วย Anti-HIV 1, p24 monoclonal antibody พบว่าไม่สามารถพบเชื้อไวรัสในชิ้นเนื้อทุกชิ้น รวมทั้งจากผิวหนังปกติ ของคนไข้ติดเชื้อ HIV ที่มีผื่น PPE ด้วย แต่พบว่ามีความหนาแน่นของ epidermal langerhans cell (LC) ในผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่สูงกว่าในผื่นเก่าและผิวหนังปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงได้ตั้งสมมุติฐานของพยาธิกำเนิดของผื่น PPE น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HIV ร่วมกับปัจจัยเฉพาะที่ที่มีบทบาทในการกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ชนิดต่างๆ ในหนังกำพร้ารวมทั้ง LC ด้วย

2. ระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง

ผิวหนังมีหน้าที่สำคัญในการเป็นเกราะป้องกันร่างกายจากเชื้อโรคและสารต่างๆ นอกจากนั้นผิวหนังของมนุษย์ยังมีระบบภูมิคุ้มกันซึ่งมีความสามารถในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ที่เข้าสู่ผิวหนังอันได้แก่ เชื้อโรคชนิดต่างๆ รวมทั้งเซลล์ภายในร่างกายที่มีการเปลี่ยนแปลงไป (transformed cell) กลายไปเป็น tumor specific neoantigen รวมเรียกระบบภูมิคุ้มกันเหล่านี้ว่า "Skin Immune Surveillance System" ซึ่งประกอบด้วย Skin – Associated Lymphoid Tissue (SALT) (61) ได้แก่

1) keratinocytes ซึ่งสามารถ phagocytize, หลั่ง cytokines และแม้แต่ express MHC class II Ag ได้เมื่อนำไปกระตุ้นด้วย IFN – γ

2) Skin trophic T – cells ในชั้นผิวหนังกำพร้า ได้แก่ CD 8 + T memory cell, CD4 + T helper cell และ CD 4 - γ - δ + T cell

3) Skin endothelial cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการควบคุมระบบไหลเวียนภายในผิวหนัง

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4) Epidermal LC มี MHC class II molecule, CD 1 a และ CD 4 molecule บนผิวเซลล์ รวมทั้งเป็น scavenger Ag – presenting cells ที่สำคัญของ epidermis ด้วย (ตารางที่ 1) (62)

ตารางที่ 1 แสดงหน้าที่ของเซลล์ชนิดต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง (62)

Cell	Possible role in immune reactions
Keratinocyte	Cytokine secreion
	IL-1 secretion or release through injury
	Mediator release, especially after activation
	Antigen processing and presentation (rarely)
Langerhans' cell	Antigen processing
	Antigen presentation to helper cells
	Mediator release
Dermal dendrocyte	Antigen processing and presentation
Macrophage (dermal)	Antigen processing and presentation
	Phagocytosis
	Mediator release
Veiled cell	Transport of antigen to lymph node
T gamma/dalta cell	Initiates nonspecific immune response
	Antigen presentation to suppressor cells
Lymphocyte	Cell-mediated immunity
	Immunity and inflammation control and regulation
	Lymphokine scretion
	Cytotoxicity
Polymorphonuclear	Phagocytosis
Leukocyte	Mediator release
Mast cell	Anaphylatoxic activity
	Mediator release
Tissue fluid	Mediator generation
	Antibody delivery
Endothelial cell	Entrapment of lymphocytes
	Vascular permeability

เดิมเชื่อว่าโรคติดเชื้อหรือการเกิดเนื้องอกที่ผิวหนังชนิดต่างๆ ของคนไข้ HIV เป็นผลโดยตรงจากการลดลงของ CD 4 + T - cell ซึ่งทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม สามารถพบโรคผิวหนังดังกล่าวได้ในระยะแรกของการติดเชื้อซึ่งระดับของ CD 4 + T – cell count ยังอยู่ในระดับปกติด้วย แสดงว่าน่าจะมีเซลล์ชนิดอื่นๆ ในระบบภูมิคุ้มกันที่ได้รับผลกระทบจากการติดเชื้อ HIVและอาจมีความสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังชนิดต่างๆ ในคนไข้ติดเชื้อ HIV ก็ได้ พบว่า LC มี CD4 receptor ซึ่งเป็นที่จับของ gp120 protein บนเปลือก (envelope) ของเชื้อไวรัส HIV อยู่บนผิวเซลล์ เช่นเดียวกับ CD 4 + T – cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่เป็นเป้าหมายหลักของการติดเชื้อ HIV จึงมีการตั้งสมมุติฐานว่า LC อาจเป็นเป้าหมายหลักของการติดเชื้อรวมทั้งแหล่งสะสมเชื้อ HIV ที่ผิวหนัง โดยอาศัย CD4 + receptor บน ผิวเซลล์ หรืออาจเป็นพาหะ (vector) ในการนำเชื้อไวรัส HIV ไปสู่ T – cell ทำให้มีการติดเชื้อของ T – cell เพิ่มขึ้น และคาดว่าความผิดปกติของการทำงานของเซลล์นี้จากการติดเชื้อ HIV อาจเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังชนิดต่างๆ ที่พบในคนไข้ติดเชื้อ HIV ก็เป็นได้ ซึ่งผลจากการศึกษาเพื่อพิสูจน์สมมุติฐานเหล่านี้ได้ผลแตกต่างกันไป

การศึกษาของ Nandwani และ คณะ (63) ในปี พ.ศ. 2539 ได้รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างความหนาแน่นของ epidermal LC และระยะของการติดเชื้อ HIV โดยใช้ CD 1 monoclonal Ab ในคนไข้ HIV 56 ราย พบว่าความหนาแน่นของเซลล์ดังกล่าวในผิวหนังชั้นกำพร้าของคนไข้ HIV ไม่มีความแตกต่างจากผิวหนังของคนปกติ และไม่มีความสัมพันธ์กับระยะการดำเนินโรคของคนไข้อีกด้วย แม้ว่าการติดเชื้อ HIV จะทำให้มีการทำลาย CD 4 + T cell ในเลือด และ follicular dendritic cell ในต่อมน้ำเหลืองอย่างมาก แต่กลับไม่มีผลกระทบต่อจำนวนของ epidermal LC เนื่องจากมีการสร้าง LC ตัวใหม่ภายในหนังกำพร้ามาทดแทน ซึ่งอัตราการถูกทำลายของเซลล์นี้อาจจะไม่รวดเร็วเท่ากับอัตราการทำลายของ CD 4 + T cell จึงทำให้เห็นการเปลี่ยนแปลงไม่ชัดเจน มี circulating LC ในเลือดมาก ดังนั้นเมื่อสูญเสีย LC ใน ผิวหนังไป จึงไม่เกิดการเสียสมดุลมาก และการติดเชื้อ HIV อาจไม่ได้ทำให้มีการทำลาย LC อย่างทันทีทันใด แต่อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษาในผื่นผิวหนังบางชนิด เช่น warts, molluscum contagiosum, herpes simplex virus และ kaposi's sarcoma (64) กลับพบจำนวน epidermal LC ลดลง

จากการศึกษาทั้งทางกล้องจุลทรรศน์ และกล้องจุลทรรศน์อีเลคตรอน (19,65) พบว่ามีการทำลายของ epidermal LC ในผิวหนังคนไข้ HIV เป็นอย่างมากถึงร้อยละ 30

ของจำนวน LC ในหนังกำพร้าทั้งหมดและการทำลายของเซลล์ในผิวหนังกำพร้าเกิดขึ้นเฉพาะใน LC เท่านั้น ลักษณะที่พบได้แก่ มี condensation ของ cytoplasm และ nuclear chromatin, มีการบวมของ cytoplasmic organelles ต่างๆ, มี vacuolar formation ภายใน cytoplasm ของเซลล์ และอาจพบ frank cytolysis ได้บ้าง นอกจากนั้นยังพบ viral particles ซึ่งมีลักษณะคล้ายคลึงกับ HIV viral particle คือมีขนาด 90 – 100 นาโนเมตร, มี dense round – cylindrical central core และ peripheral unit membrane อยู่ในช่องว่างนอกเซลล์ระหว่าง LC ปกติ และ keratinocyte , และ LC ปกติบางตัวก็พบมี surface protusion ของ viral particles ยื่นจากผิวเซลล์ด้วย นอกจากนั้นยังมีผู้พบ viral particle นี้อยู่ภายใน cytoplasmic vacuole ของ LC ด้วย (66) เมื่อทำการตรวจหาเชื้อไวรัส HIV ด้วยการใช้วิธี polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งเป็นวิธีที่มีความไวที่สุด (67) สามารถพบ HIV viral DNA และ RNA ในผิวหนังของคนไข้ HIV ในอัตราร้อยละ 89 และ 43 ตามลำดับ Cimarelli และคณะ (68) ได้ตรวจพบว่ามี HIV – DNA copies ใน purified epidermal LC จากการตรวจโดยวิธี competitive PCR ในคนไข้ทั้ง 9 รายที่เข้าร่วมการศึกษา โดยพบในอัตราร้อยละ 1.1 ของ LC ทั้งหมด และคนไข้ที่มีระดับ CD 4 + T cell count ยิ่งต่ำก็ยังพบปริมาณ LC ที่ติดเชื้อ HIV เพิ่มขึ้น โดยไม่พบการติดเชื้อในเซลล์ชนิดอื่นในชั้นหนังกำพร้า เช่น keratinocyte หรือ melanocyte เลย ส่วนการศึกษาด้านการเปลี่ยนแปลงหน้าที่การทำงานของ epidermal LC (69) พบว่าความสามารถของ LC ในการ presentation alloantigen ให้แก่ T cell (primary immune response) ผิดปกติไปในคนไข้เอดส์เต็มขั้น โดยที่ยังปกติในระยะแรกๆ ของการติดเชื้อ HIV เนื่องจากโรคผิวหนังที่พบในคนไข้ติดเชื้อ HIV นั้น มักพบในคนไข้ที่เป็นเอดส์เต็มขั้นแล้ว มีเพียงส่วนน้อยที่พบในระยะแรกๆ ของการติดเชื้อ ดังนั้น เชื้อไวรัส HIV อาจมีบทบาทโดยตรงต่อพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังเหล่านี้ จากการศึกษาต่างๆ ข้างต้นจะเห็นได้ว่า LC ซึ่งมีบทบาทที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของผิวหนัง (SALT) เป็นเป้าหมายที่สำคัญของเชื้อ HIV ทำให้มีความผิดปกติทั้งจำนวนและหน้าที่การทำงานของ LC ซึ่งอาจจะเป็นจุดเริ่มต้นในพยาธิกำเนิดของโรคผิวหนังรวมทั้ง PPE ด้วย

จากการศึกษาของ รศ. นพ. วิวัฒน์ และคณะ (23) ซึ่งทำการศึกษาบทบาทของ epidermal LC ในพยาธิกำเนิดของผื่น PPE โดยเป็นการศึกษาการเปลี่ยนแปลงจำนวนเซลล์ด้วยการย้อมทางอิมมูโนพยาธิ โดยใช้ Anti-CD1a Ab, ศึกษาการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างในเซลล์ด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็คตรอน และหาเชื้อ HIV ภายในและรอบ ๆ LC ด้วยการตรวจหา HIV core p 24 Ag ทั้งในผื่น PPE เก่า และใหม่ รวมทั้งผิวหนังปกติของคนไข้ใน

บริเวณใกล้เคียงกับผื่นใน คนไข้ 20 ราย พบว่า ความหนาแน่นของ epidermal LC ในผื่น PPE ชนิดผื่นใหม่สูงกว่าในผื่นเก่าและผิวหนังปกติ, พบการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างภายในของเซลล์ตั้งแต่ระดับรุนแรงน้อยถึงรุนแรงมาก แต่ไม่พบหลักฐานของการติดเชื้อไวรัส HIV เลย ส่วนการตรวจหาเชื้อด้วย Anti-HIV-1, p24 monoclonal antibody นั้นก็ไม่พบเชื้อไวรัสทั้งในผื่นและในผิวหนังปกติเช่นกัน แต่ วิธีการตรวจหาเชื้อในการศึกษานี้อาจจะมีความไวไม่เพียงพอเท่ากับการใช้วิธี PCR จึงทำให้ตรวจหาเชื้อไม่พบก็เป็นได้ จากผลการศึกษานี้ทำให้ตั้งสมมุติฐานได้ว่า ผื่น PPE น่าจะเกิดจากปัจจัยเฉพาะที่ที่มีบทบาทในการกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ชนิดต่าๆง ในหนังกำพร้ารวมทั้ง LC ด้วย ปัจจัยนี้อาจจะเกิดจากสิ่งแปลกปลอมบางอย่าง (unknown antigen) ที่มาจากภายในหรือภายนอกร่างกาย หรืออาจจะเป็นเชื้อ HIV เอง การเปลี่ยนแปลงของเซลล์เหล่านี้อาจมีผลทำให้มีการหลั่ง cytokine ซึ่งทำหน้าที่เป็น LC chemoattractant เช่น GM – CSF ทำให้มี epidermal LC เพิ่มขึ้นบริเวณนั้น หรืออาจเป็น eosinophil chemotactic factor ทำให้ตรวจพบ eosinophil จำนวนมากในผื่น หรืออาจเป็น cytokine ชนิดอื่นๆ ที่มีบทบาทในการเกิดปฏิกริยาการอักเสบของผิวหนังและเกิดผื่น PPE ขึ้นในที่สุด

3. กลไกการอักเสบของผิวหนัง

กลไกการอักเสบของผิวหนัง อาจเริ่มต้นจากการมีสิ่งแปลกปลอมจากภายนอก เช่น รังสีอัลตร้าไวโอเล็ต, เชื้อแบคทีเรีย และ toxin ต่างๆ หรือสิ่งแปลกปลอมภายในร่ายกายเอง เช่น เซลล์มะเร็ง โดยจากการรวบรวมข้อมูลของ Barker และคณะ (70) พบว่าเมื่อผิวหนังสัมผัสสารบางอย่าง จะทำให้เกิดการอักเสบบริเวณนั้นตามมา สารเหล่านี้ได้แก่ urushiol (ส่วนผสมที่เป็น active catechol ในใบ poison ivy), all-trans retinoic acid และ phorbol esters ขณะที่เกิดการอักเสบจะพบว่าผิวหนังบริเวณนั้นมี CD8 + และ CD4 + T cell มารวมตัวกันเป็นจำนวนมาก แสดงว่าน่าจะมีการสร้างสาร chemotaxin และ adhesion factor บางอย่างที่ไปดึงดูด T cell ให้มารวมตัวกันได้ ซึ่งเซลล์ที่สำคัญในการสร้างสารเหล่านี้คือ keratinocyte ที่ถูกกระตุ้นโดยปัจจัยต่างๆ นอกจากนั้นเซลล์ในหนังกำพร้า ชนิดอื่นที่สามารถสร้าง cytokine ได้อีก ได้แก่ langerhans cell, Thyl + cell, melanocyte และ merkel cell (71) cytokine หรือ chemotaxin ที่สร้างจาก keratinocyte มีหลายชนิด (72)

ซึ่ง cytokine ที่สำคัญในระยะแรกของการอักเสบคือ IL-1, IL – 6 และ TNF - α นอกจากนั้นยังพบว่า keratinocyte สามารถแสดง ICAM-1 ซึ่งเป็น adhesion ligand สำหรับ lymphocyte ได้หลังจากเซลล์ถูกกระตุ้น

หลังจาก keratinocyte ถูกกระตุ้นแล้วจะเริ่มเข้าสู่ "Initiation phase" ของการอักเสบของผิวหนัง กล่าวคือ IL-1 และ TNF - α ที่สร้างจาก keratinocyte จะไปกระตุ้นให้ endothelial cell แสดง adhesion ligands สำหรับเม็ดเลือดขาวที่ผิวเซลล์ ซึ่งได้แก่ ICAM-1, ECAM-1 (73) และ VCAM-1 (74) ligand เหล่านี้จะไม่จับกับตัวรับที่ผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว คือ ICAM-1 จับกับ LFA-1 และ VCAM-1 จับกับ VLA-4 บน memory lymphocyte (75) ทำให้เซลล์เม็ดเลือดขาวหยุดอยู่กับที่ และ extravasate ออกจากเส้นเลือดมาได้ เซลล์ส่วนใหญ่ที่ออกมาคือ memory mononuclear cell และ memory T cell หลังจากนั้นเซลล์เหล่านี้จะเคลื่อนที่ไปตามการดึงดูดของ chemotactic factor อาทิเช่น IL-1, IL-6 และ IL-8 ที่สร้างจาก keratinocyte จะดึงดูดให้ T-lymphocyte มาที่หนังกำพร้าบริเวณที่มีการอักเสบ นอกจากนี้ยังมีสารในกลุ่ม chemokine ซึ่งก็เป็นสมาชิกในกลุ่ม superfamily ของ cytokine สามารถดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวได้เช่นกัน ตัวอย่างเช่น IP-10 (γ - IFN – inducible protein –10), RANTES, MCP-1 (monocyte chemotactic protein) และ MCAF (macrophage chemotactic activation factor) เป็นต้น (72) chemokine เหล่านี้ไม่เพียงแต่สามารถดึงดูดเซลล์เม็ดเลือดขาวได้แล้ว ยังจะสามารถเสริมการจับกันของ cell ทั้งระหว่างเซลล์เม็ดเลือดขาวกับ endothelial cell และเซลล์เม็ดเลือดขาวกับ keratinocyte ด้วย (75)

เม็ดเซลล์อักเสบเหล่านี้เดินทางมาถึงบริเวณที่มีการอักเสบแล้ว LFA-1 ligand และ CD2 บนผิวของ T-lymphocyte จะจับกับ ICAM-1 และ LFA-3 บนผิวของ keratinocyte ตามลำดับ ซึ่งกลไกดังกล่าวนี้จะสามารถทำให้ T-lymphocyte สามารถคงอยู่ที่บริเวณผิวหนังที่อักเสบอยู่ได้ จะเห็นได้ว่าช่วง Initiation phase นี้เป็นช่วงที่ไม่ต้องอาศัย antigen (antigen independence) ต่อจากนั้นก็จะเข้าสู่ช่วง "Amplification phase" ซึ่งเป็นช่วงที่เกิดได้โดยต้องอาศัย antigen (antigen dependence) คือเมื่อ T lymphocyte ไปจับกับ keratinocyte แล้ว จะมีการเพิ่มขึ้นของชนิดและปริมาณของสารต่างๆ ที่สร้างจาก keratinocyte, T lymphocyte และ mononuclear cell รวมทั้งมีการแบ่งตัวของ T lymphocyte เพิ่มขึ้นด้วย จากการศึกษาของ Stoof และคณะ (76) พบว่าเมื่อนำ keratinocyte ที่ยังไม่ถูกกระตุ้นด้วย cytokine ให้ไปจับกับ CD 3 + T cells พบว่าทำให้ keratinocyte ถูกกระตุ้นขึ้น

มาได้ จากการตรวจพบว่ามี mRNA สำหรับการสร้าง TNF - α, IL-6 และ ICAM-1 ภายใน keratinocyte นอกจากนั้นยังพบว่า phorbol myristate acetate – activated keratinocyte สามารถทำให้เกิด T – cell proliferation ได้ โดยผ่านทาน ICAM-1 เท่านั้น (ICAM-1 dependent pathway) (77) จากการศึกษาของ Nickoloff และคณะ (78) ทำการทดลองให้ keratinocyte ได้รับ IFN - γ จะทำให้เซลล์นี้มีการแสดง ICAM-1 ที่ผิวเซลล์ซึ่งจะไปจับกับ LFA-1 บน T-lymphocyte ทำให้มีการเพิ่มของ T cell proliferation หลังจากถูกชักนำด้วย bacterial superantigen ซึ่งการเกิด superantigen-driven proliteration ของ T cell นี้จะถูกยับยั้ง ถ้าใส่ antibody ต่อ LFA-1 หรือต่อ ICAM-1 ลงไป จากการศึกษาเหล่านี้จะเห็นได้ว่า เมื่อมีการจับกับระหว่าง T lymphocyte และ keratinocyte แล้ว จะทำให้ keratinocyte มีการหลั่ง cytokine เพิ่มขึ้น และกระตุ้นให้ T lymphocyte แบ่งตัวเพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนั้นยังพบว่าสามารถกระตุ้น T cell mediated cytotoxicity ได้ด้วย (79)

Cytokine ที่สร้างจากเซลล์ keratinocyte สามารถกลับมามีผลต่อตัวเอง ในลักษณะที่เรียกว่า autocrine หรือไปมีผลต่อ keratinocyte หรือเซลล์อื่นๆ ที่อยู่ข้างๆ หรือห่างออกไปในลักษณะของ juxtacrine หรือ paracrine ได้ (72) IL – 1 ที่สร้างจาก keratinocyte สามารถไปกระตุ้นให้ keratinocyte สร้าง cytokine ชนิดต่างๆ เช่น IL – 1, IL – 6, IL – 8, GM-CSF และ TGF - α รวมถึง PGE2 (80) นอกจากนั้นยังสามารถกระตุ้นให้เซลล์ keratinocyte แบ่งตัวเพิ่มขึ้นได้ด้วย (81) ส่วน IL-6 และ IL-8 สามารถกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวของ keratinocyte และเป็น chemotaxis ต่อ keratinocyte ซึ่งจำเป็นในการทำให้แผลหาย (82, 83) TNF - α เป็น cytokine อีกตัวหนึ่งที่กระตุ้นให้มีการสร้าง cytokine ตัวอื่นๆ ตามมา แต่กลับมีผลกดการแบ่งตัวของ keratinocyte (84) และเช่นเดียวกับ IL - 1, TNF - α จะไปเพิ่มการสร้าง PGE2 โดย keratinocyte และการแสดง ICAM-1 บน keratinocyte ด้วย จะเห็นได้ว่า การตอบสนองของ keratinocyte ต่อ cytokine ในลักษณะที่เป็น autocrine มีบทบาทสำคัญในการเพิ่มการอักเสบของผิวหนังใน amplification phase ด้วยเช่นกัน (ภาพที่ 1) (72)

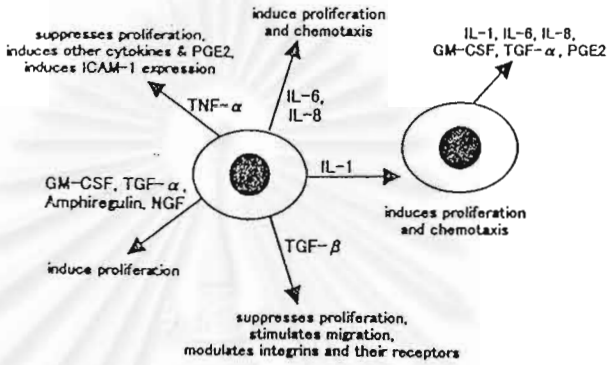


Figure 1. Autocrine, juxtacrine, and paracrine effects of KC-derived cytokines.

ภาพที่ 1 แสดง autocrine, juxtacrine และ paracrine effect ของ KC – derived cytokine (72)

ในช่วง Initiation phase เซลล์ keratinocyte สามารถถูกกระตุ้นได้โดยไม่ต้องอาศัย antigen โดยผ่านทางการส่งสัญญาณ (signal transduction) ที่เกี่ยวข้องกับ protein kinase (85, 86) การกระตุ้น keratinocyte ในช่วงนี้จะทำให้มีการเคลื่อนที่มาของ dendritic antigen presenting cell และการมี functional interaction ระหว่าง epidermal cell กับ antigen presenting cell นั้น ซึ่ง interaction นี้จะทำให้มีการหลั่ง IFN - γ / TNF - α ใน ช่วง amplification phase การหลั่ง IFN - γ / TNF - α จะถูกกระตุ่นให้เพิ่มขึ้นโดย antigen (antigen – dependent) กล่าวคือ antigen จะถูก recognize โดยระบบภูมิคุ้มกัน โดยการไปทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีของ extracellular protein และกลายเป็น hapten - protein conjugate หรือไปมีผลโดยตรงกับ MHC molecule ที่ผิวเซลล์ ในลักษณะที่เรียก

ว่า superantigen ซึ่งทั้ง 2 กลไกก็จะทำให้มีการกระตุ้น T lymphocyte และทำให้มีการหลั่ง TNF - α และ IFN - γ เพิ่มขึ้นตามมาและ cytokine ทั้งคู่นี้ก็จะไปกระตุ้น keratinocyte ต่อไปอีก ดังนั้นจึงเห็นได้ว่า amplification phase เป็นช่วงที่ต้องอาศัย antigen เป็นสำคัญ จากเหตุผลนี้จึงพบว่า หากตัวกระตุ้นเริ่มต้นเป็นรังสีอัลตร้าไวโอเล็ต จะทำให้เกิดเฉพาะ initiation phase เนื่องจากไม่มีการสร้าง antigen ขึ้นมาใหม่ ดังนั้น การเกิด sunburn จึงมักจะเป็นไม่มากและอยู่ได้ไม่นาน ซึ่งต่างจากผิวหนังอักเสบที่เกิดจาก poigon ivy ซึ่งจะเกิดได้จากทั้ง initiation phase และ amplification phase จึงมักมีการอักเสบรุนแรงและเป็นอยู่นานกว่า

สำหรับผื่น PPE นั้น สิ่งที่มากระตุ้นให้เกิดการอักเสบเริ่มต้นนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากมีการติดเชื้อไวรัส HIV ที่ผิวหนังโดยตรง หรือเป็นการเปลี่ยนแปลงทางภาวะภูมิคุ้มกันโดยทั่วไปของร่ายกายจากเชื้อ HIV แล้วจึงไปมีผลต่อผิวหนังต่อไป หรืออาจจะเป็นสิ่งกระตุ้นจากภายนอกอื่นๆ อีกก็เป็นได้ ในผื่น PPE ที่ขึ้นใหม่จะพบว่ามีระดับ cytokine IL – 1 β, IL-2 และ IFN - γ เพิ่มมากขึ้น มีจำนวน langerhans cell มากกว่าในผื่นเก่า และในผิวหนังปกติของคนไข้ และเซลล์ที่พบมากบริเวณผื่น PPE คือ CD3 + T cell (23) จึงตั้งสมมุติฐานของการเกิดผื่น PPE ได้ว่า เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน ต่อ antigen ที่ยังไม่ทราบชนิดทำให้เกิดการอักเสบของผิวหนังตามมาตามที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

4. Cytokine

4.1. Interleukin – 1 (IL – 1) (87)

Interleukin – family ประกอบด้วย 3 polypeptide ที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน ได้แก่ IL – 1 α , IL – 1 β และ IL-1-receptor antagonist ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ IL – 1, IL – 1 α และ IL – 1 β ถูกสร้างมาจาก gene ต่างกัน มีการเรียงลำดับของกรดอะมิโนแตกต่างกัน แต่มีโครงสร้าง 3 มิติคล้ายคลึงกัน จับกับตัวรับชนิดเดียวกัน และออกฤทธิ์ได้เหมือนกัน IL – 1 ทั้ง 2 ชนิดถูกสร้างจาก mononuclear cell โดยเฉพาะ monocytic phagocyte พบว่า keratinocyte ที่ผิวหนังก็สามารถสร้างได้ด้วยเช่นกัน เซลล์เหล่านี้จะสร้าง IL – 1 เมื่อถูกกระตุ้นด้วยส่วนประกอบของเชื้อโรค รวมทั้งเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น เริ่มแรกจะถูกสร้างในรูป precursor ซึ่งมีขนาดใหญ่ มีน้ำหนักโมเลกุล 31 กิโลดาลตัน เมื่อกลายเป็นรูปที่ mature แล้วจะมีน้ำหนักโมเลกุลลดลงเหลือ 17.5 กิโลดาลตัน

IL-1 α ที่ถูกสร้างขึ้นมามักจะยังคงอยู่ใน cytosol ของเซลล์ในรูป precursor ซึ่งสามารถทำหน้าที่เป็น autocrine messenger เมื่อ precursor ถูกส่งมาที่ผิวของเซลล์จะมีเยื่อบาง (membrane) มาหุ้มไว้ สามารถทำหน้าที่เป็น paracrine messenger ไปสู่เซลล์ใกล้เคียงได้ ส่วน IL - β จะพบว่ามีบางส่วนถูกหลั่งออกมาในช่องว่างนอกเซลล์และในระบบไหลเวียนโลหิต precursor ของ IL - 1 β จะต่างจากของ IL – 1 α คือ ต้องอาศัยเอ็มไซม์หลายชนิดเพื่อย่อยสลายให้อยู่ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ ซึ่งเอ็มไซม์ที่สำคัญคือ IL – 1 β converting enzyme ซึ่งสามารถย่อย precursor ของ IL – 1 β ที่มีขนาด 31 กิโลดาลตัน ให้กลายเป็น 17.5 กิโลดาลตัน ซึ่งเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดได้ พบว่ามีสารที่สามารถยับยั้งเอ็มไซม์ชนิดนี้ได้ โดยสร้างจาก activated monocyte

เซลล์ monocyte ในคนปกติจะไม่มี RNA สำหรับการสร้าง IL-1 ทั้ง 2 ชนิด แต่ในผิวหนังปกติจะสามารถพบ IL – 1 α ได้ โดยมีบทบาทสำคัญสำหรับ maturation ของ keratinocyte และยังสามารถพบใน epithelial cell ชนิดต่างๆ neuron และ adrenal cell โดยยังไม่ทราบบทบาทที่แน่ชัด IL – 1 ออกฤทธิ์ได้หลายอย่างมาก สามารถทำให้มีไข้, เบื่ออาหาร, และความดันต่ำได้ IL –1 จะไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง, มีการสร้าง เอ็มไซม์ collagenase เพิ่มขึ้น ทำให้กระดูกอ่อน (cartilage) ถูกทำลาย และกระตุ้นการสร้างสาร prostaglandins ทำให้ลด pain threshold ตามมาได้ นอกจากนั้นยังพบว่ามีส่วนสำคัญในการทำให้ beta cell ของ islets of Langerhans ถูกทำลาย การเจริญเติบโตของ myelogenous leukemia cells, การอักเสบในข้อและลำไส้ รวมทั้งการเกิด atherosclerotic plaque ด้วย เกี่ยวกับ host-defense properties พบว่าสามารถเพิ่มจำนวน precursor cell ในไขกระดูก, รวมทั้งเกล็ดเลือดและเซลล์ neutrophil ในกระแสเลือดด้วย แต่หากมีปริมาณ IL – 1 เพิ่มสูงขึ้น จะทำให้เกิดอาการไข้, gastrointesinal disturbance, myalgia, arthralgia และความดันต่ำได้ (88)

cytokine ชนิดนี้มีบทบาทสำคัญในการเริ่มต้นของการอักเสบทั้ง local และ systemic เมื่อผิวหนังมีการบาดเจ็บ, ติดเชื้อหรือมีการอักเสบจะมีการหลั่ง IL – 1 จาก keratinocyte เฉพาะที่ ทำให้มีการดึงดูด และกระตุ้น neutrophil, monocyte, B และ T cell มาที่บริเวณนั้นรวมทั้งไปกระตุ้นให้เซลล์ fibroblast และ keratinocyte เองมีการแบ่งตัวทำให้เกิด fibrosis และกลายเป็นแผลเป็นตามมาได้

พบว่า keratinocyte ทั้งของมนุษย์และหนูทดลองมี IL –1 mRNA เหมือนกับที่พบในเซลล์ monocyte (89, 90) โดยในมนุษย์ keratinocyte จะมีทั้ง IL – 1 α และ IL – 1 β แต่ในหนูทดลองจะมีเฉพาะ IL – 1 α (89) จากการศึกษาพบว่า cytokine ที่มีผลทำให้มีการสร้าง IL – 1 โดย keratinocyte ได้แก่ TNF-α , GM – CSF และ IL – 1 เอง (90) ซึ่ง cytokine เหล่านี้สามารถสร้างได้จาก keratinocyte เองดังนั้นจะเห็นว่า cytokine เหล่านี้ออกฤทธิ์เป็นได้ทั้ง autocrine และ paracrine นอกจากนั้น lymphoid cell ที่เดินทางมาอยู่ในบริเวณนี้ก็สามารถหลั่ง cytokine ที่ไปกระตุ้นให้ keratinocyte สร้าง IL - 1 ได้ด้วยเช่นกัน พบว่า cytokine ที่หลั่งจากปลายประสาทที่เรียกว่า neurokinin สามารถทำให้เกิดการอักเสบของผิวหนังได้ เส้นประสาท C – fiber ที่ผิวหนังจะหลั่ง substance P ซึ่งเป็น neurokinin ตัวหนึ่ง โดย substance P จะไปกระตุ้นให้ mast cell degranulation และเกิด immediate hypersensitivity ของผิวหนังตามมาได้ (91) นอกจากนั้นยังสามารถกระตุ้น keratinocyte ให้สร้าง IL – 1 เพิ่มขึ้น และทำให้ผิวหนังอักเสบต่อมา (71)

ในทางกลับกัน IL – 1 ก็สามารถกระตุ้นให้ keratinocyte สร้าง cytokine เช่น IL – 1, IL – 6, IL – 8, GM - CSF และ TGF - α รวมทั้ง prostaglandin E 2 เพิ่มขึ้นด้วย (80) IL – 1 มีผลต่อ langerhans cell คือ เพิ่ม viability และเสริม functional activity ของ LC โดย กระตุ้นให้มีการแสดง MHC class II molecule ที่ผิวเซลล์ ผลต่อ lymphocyte คือ ออกฤทธิ์ร่วมกับ TNF - α , IL – 6 ในการกระตุ้น T cell และกระตุ้นให้มี migration ด้วย IL – 1 ยังมี indirect negative effect จากการกระตุ้น prostaglandin ทำให้มีการกดการแบ่งตัวของ T cell ได้ ส่วนการเจริญของ B cell ทั้ง growth และ differentialtion จะถูกควบคุมโดย IL – 1 และ IL – 6 (71) IL - 1 α และ TNF - α จะควบคุมการสร้าง collagen และ collagenase โดยสามารถเพิ่มหรือลดการสร้าง collagen ได้ขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของการทดลองกล่าวคือในสภาวะที่ไม่มี serum cytokine นี้จะเพิ่มการสร้าง collagen จาก fibroblast แต่ถ้าในสภาวะที่มี serum พบว่าไม่มีการเพิ่มการสร้าง collagen หรืออาจจะลดการสร้างด้วย (92) IL-1 สามารถเพิ่มการแบ่งตัวของ fibroblast โดยผ่านทาง PDGF (Platelet – derived growth factor) อีกที นอกจากนั้นยังควบคุมการเกิด fibrosis โดยใช้เพิ่มการ transcription ของ collagen type I , II และ III ดังนั้นจะเห็นได้ว่า IL – 1 จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการหายของแผล ส่วนผลต่อ mast cell พบว่า IL-1, จัดอยู่ใน

กลุ่ม histamine – releasing factor ซึ่งประกอบด้วย IL – 1, IL – 8, SCF, GM – CSF และ NAP – 2 (neutrophil – activating peptide 2)

IL - 1 และ TNF - α สามารถกระตุ้น endothelial cell ให้สร้าง adhesion molecule ต่างๆ ได้แก่ ECAM-1 (E – selectin), VCAM – 1 และ ICAM – 1 (93) ซึ่ง adhesion molecule ทั้งสามนี้แตกต่างกันที่ความจำเพาะต่อเม็ดเลือดขาวและเวลาที่มีการแสดงออกมา กล่าวคือ ELAM – 1 พบมากที่สุดตอน 4 – 6 ชั่วโมง และหายไปภายใน 24 ชั่วโมง ทำหน้าที่จับกับ neutrophil, memory T lymphocyte, eosinophil และ monocyte VCAM-1 เป็น adhesion molecule ตัวที่ 2 ที่ถูกกระตุ้นโดย IL – 1 และ TNF - α เริ่มมีเมื่อ 4 ชั่วโมง และมีมากที่สุดเมื่อ 24 ชั่วโมง ส่วน adhesion molecule ตัวที่ 3 ที่มีการแสดงคือ ICAM – 1 เริ่มพบเมื่อ 4 ชั่วโมง และมีมากที่สุดเมื่อ 24 ชั่วโมงเช่นกัน (94) ดังนั้นเราจึงพบว่าเซลล์ที่พบในการอักเสบ 24 ชั่วโมงแรกคือ neutrophil แล้วจึงตามมาด้วย monocyte และ lymphocyte

4.2) Tumor necrosis factor - α (TNF - α)

Tumor necrosis factor หรือ TNF - α มีอีกชื่อเรียกหนึ่งว่า cachectin เป็น polypeptide hormone ขนาด 17 กิโลดาลตัน ร้อยละ 30 ของ กรดอะมิโนทั้งหมด เหมือนกับ TNF - β หรือ lymphotoxin โดย cytokine ทั้ง 2 ชนิดนี้สร้างจากยีนต่างตำแหน่งกันบนโครโมโซม เดียวกันคือโครโมโซมที่ 6 cytokine ทั้ง 2 ชนิดจับกับ receptor เดียวกัน และมี biologic action เหมือนกัน ต่างกันเพียง lymphotoxin สร้างจากเซลล์ lymphocyte เป็นหลักจากการตอบสนองต่อ antigen ส่วน TNF - α มักจะสร้างจากเซลล์ macrophage แต่อย่างไรก็ตาม TNF - α สามารถสร้างได้จากเซลล์ชนิดอื่น และมีสิ่งกระตุ้นหลายชนิดที่ทำให้มีการหลั่ง TNF -α (ตารางที่ 2) (95)

ตารางที่ 2 แสดงสิ่งกระตุ้นที่ทำให้มีการสร้าง, แหล่งที่สร้าง และ secondary mediator ที่ถูกชักนำโดย TNF - α (95)

Stimulator for production	Source	Secondary mediators
Endotoxin	Macrophages	IL-1
Fungal antigens	Natural killer cells	IL-6
Parasitic antigens	Keratinocytes	IL-8
Viruses	T lymphocytes	GM-CSF
Enterotoxin	Mast cells	M-CSF
Toxic shock syndrome toxin-1	Astrocytes	TNF
Mycobacterial cord factor	Microglial cells	PDGF
C5a	Tumor cells	TGF-β
IL-1	B lymphocytes	Prostaglandins
IL-6	Granulosa cells	Leukotrienes
TNF	Basophils	PAF
IFN-γ	Dermal dendrocytes	Corticotropin
Tumor cells		Epinephrine
GM-CSF		Glucagon
		Collagenase
		Bradykinin
		MCAF

Endotoxin สามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง และหลั่ง TNF หลังจากออกมาสู่ระบบไหลเวียนแล้วก็จะถูกย่อยสลายอย่างรวดเร็ว มีระยะเวลาครึ่งชีวิต 6 ถึง 30 นาที ยา Dexamethasone สามารถยับยั้งการหลั่ง TNF ได้ ถ้าให้ก่อนที่จะมีการสัมผัส endotoxin ส่วนสาร prostaglandin inhibitor ถึงแม้จะให้ก่อนสัมผัส endotoxin ก็ไม่สามารถยับยั้งการหลั่ง TNF ได้ แต่สามารถป้องกันอาการไข้, flulike symptoms และการสร้าง adrenocorticotropic hormone เป็นการแสดงให้เห็นว่า biologic effect ของ TNF บางอย่างอาศัยการออกฤทธิ์ผ่านทาง prostaglandin E 2 (96) Interferon - γ (TFN - γ) ช่วยเสริม

การสร้าง TNF และการแสดง receptor ของมัน (97) พบว่ามี high-affinity membrane receptor สำหรับ TNF อยู่ในเนื้อเยื่อหลายชนิด ได้แก่ เนื้อเยื่อไขมัน, ตับ, กล้ามเนื้อ, ระบบทางเดินอาหาร และไต (98) ใน ผิวหนังและปอด ก็พบมี receptor ต่อ TNF อยู่เป็นจำนวนมากเช่นกัน (99) แต่ยังไม่ทราบถึงตำแหน่งที่แน่ชัดของ receptor นี้ในผิวหนัง แต่เคยมีผู้ศึกษาพบว่ามีอยู่ที่ endothelial cell และ dermal fibroblast (98, 100) เป็นที่น่าสังเกตว่า receptor ชนิดเดียวกันบนเซลล์ต่างชนิดกัน จะทำให้เกิดผลในการกระตุ้นเซลล์ชนิดหนึ่ง และ cytotoxicity ต่อเซลล์อีกชนิดหนึ่งที่แตกต่างกัน (97)

ในช่วงที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง TNF ที่หลั่งออกมาอาจทำให้เป็นอันตรายถึงแต่ชีวิตได้ แต่โดยส่วนใหญ่ในการติดเชื้อทั่วไป TNF มักออกฤทธิ์ในการช่วยปกป้องร่างกาย โดยไปเพิ่ม chemotaxis และ antimicrobial activity ของ เซลล์ neutrophil, macrophage และ eosinophil (96, 98) โดย TNF สามารถออกฤทธิ์กระตุ้นเซลล์เหล่านี้ได้ด้วยตัวเอง หรือกระตุ้นผ่าน mediator ตัวอื่น เช่น GM – CSF (granulocyte – macrophage colong stimulating factor), MC – SF (macrophage colony – stimulating factor), leukotriene, IL – 1 และ IL – 8, TNF สามารถกระตุ้น endothelial cell ให้มีการแสดง adhesion molecule ที่บริเวณที่มีการอักเสบทั้งชนิด ICAM – 1 (intercellular adhesion molecule - 1), ELAM – 1 (Endothelial leukocyte adhesion molecule – 1), VCAM – 1 (vascular cell adhesion molecule – 1) (99)

เชื้อรา, ปาราสิต, ไวรัส และเชื้อแบคทีเรีย สามารถกระตุ้นให้สร้าง TNF ได้ โดย TNF จะไปมีผลยับยั้งการแบ่งตัว หรือไปทำลายเชื้อโรคเหล่านี้ได้โดยตรง แต่ในทางตรงกันข้าม TNF ร่วมกับ IL – 1 และ IL – 6 ก็เป็น cytokine ที่สามารถทำให้เกิดอาการของ gram – negative sepsis ได้ (100) ผลของ TNF ต่อ endothelial cell อื่นๆ ได้แก่ การเพิ่ม endothelial permeability (101) ทำให้เกิดอันตรายต่อเส้นเลือดจากการจับตัวและการกระตุ้นของเซลล์ neutrophil (102) และการเพิ่มความดันเลือดและลด cardiac output โดยตรงทำให้เกิดอาการช็อก (100) ในโรคติดเชื้อเรื้อรัง หรือเป็นมะเร็งจะพบว่ามีระดับ TNF เพิ่มขึ้นไม่มากเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดอาการแสดงของ cachexia ได้ ตัวอย่าง เช่น ในคนไข้ AIDS จะพบว่ามีระดับ TNF เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคและอาการ cachexia ด้วย (27)

keratinocyte สามารถสร้าง TNF ได้ พบว่าในภาวะปกติ keratinocyte ที่ถูกเพาะเลี้ยงก็สามารถสร้างได้ แต่เมื่อเซลล์ถูกฉายรังสี UVB จะทำให้มีการสร้าง TNF มากขึ้น

(103) ในภาวะปกติ TNF มีหน้าที่ทำให้เซลล์ keratinocyte และ melanocyte อยู่ในภาวะสงบ (cytostatic), ยับยั้งการแบ่งตัวของหนังกำพร้า, เพิ่มจำนวนเซลล์ fibroblast, collagen และการสร้างเส้นเลือดฝอย (104) ดังนั้นจึงช่วยในการหายของบาดแผล TNF มีความสำคัญในโรคที่มีการอักเสบของผิวหนังหลายชนิด โดย TNF เองร่วมกับ IFN-γ สามารถทำให้ keratinocyte และ dermal endothelial cell แสดง ICAM และทำให้มีเซลล์ neutrophil และ lymphocyte มาจับและเกิดโรคผิวหนังตามมา TNF สามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง cytokine ตัวอื่นๆ เช่น IL – 8 ซึ่งเป็น neutrophil chemotactic factor ที่สร้างจาก fibroblast และ keratinocyte (105) พบว่า monocyte ของคนไข้ที่เป็นโรค psoriasis จะมีการสร้าง TNF และ GM – CSF เพิ่มขึ้น ทำให้พบเซลล์ neutrophil ในรอยโรค (106) นอกจากนั้นยังสามารถทำให้ mast cell หลั่ง histamine ได้ (107) ดังนั้นจึงมีบทบาทสำคัญในโรคที่เกี่ยวข้องกับ mast cell เช่นโรคลมพิษ พบว่า TNF มีความสัมพันธ์กับโรคผิวหนังอีกหลายชนิด เช่น GVHD (graf5 versus host disease) (108) SLE (systemic lupus erythematosus) (109) และ kaposis's sarcoma ในคนไข้ AIDS (31) เป็นต้น ส่วนในผื่น PPE ยังไม่เคยมีผู้ศึกษาเคยพบแต่เพียงว่ามี IL – 1 β , IL – 2 และ IFN - γ เพิ่มขึ้น (23) ซึ่ง cytokine เหล่านี้มักจะมีการเพิ่มขึ้นไปพร้อมๆ กับ TNF ด้วยเสมอ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

Pentoxifylline และยาในกลุ่ม Methylxanthine

1. คำนำ

Pentoxifylline เป็นยาในกลุ่ม Methylxanthine ซึ่งออกฤทธิ์เป็น cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitor ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ cyclic nucleotide (cAMP และ cGMP) ในเซลล์ต่างๆ ในร่างกาย ยาชนิดนี้จึงมีผลต่อหลายๆ ระบบด้วย อาทิ เช่น ระบบไหลเวียนโลหิต, ระบบประสาท และระบบกล้ามเนื้อเป็นต้น แต่เดิมได้มีการนำยา pentoxifylline มาใช้รักษาอาการ intermittent claudication ที่เกิดจากโรคที่มีการตีบตันของเส้นเลือดแดงมาหลายสิบปีแล้ว ต่อมาพบว่ายานี้สามารถไปยับยั้งกลไกการเกิดการอักเสบได้หลายทางทั้งการสร้าง cytokine, complement cascade, neutrophil adherence , leukocyte – endothelial cell adhesion, chemokine และ leukocyte – keratinocyte adhesion ดังนั้นจึงสามารถนำมารักษาโรคที่มีการอักเสบได้หลายชนิด รวมทั้งโรคผิวหนังด้วย อาทิ เช่น contact dermatitis, ulcerating necrobiosis lipoidica และ psoriasis เป็นต้น (46) ล่าสุดพบว่าสามารถใช้ยานี้ในการรักษาโรค pruritic papular eruption ได้ค่อนข้างดีอีกด้วย (42)

2. ประวัติและที่มา (110)

Pentoxifylline เป็น derivative ของ theobromine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Methylxanthine ยากลุ่มนี้มียาที่สำคัญหลักๆ อยู่ 3 ชนิด คือ theophylline, caffeine และ theobromine ซึ่งต่างก็เป็น alkaloid ในกลุ่มที่ใกล้เคียงกัน สกัดได้จากพืช ซึ่งได้แก่ ใบชา เป็นใบจากต้น Thea sinensis (มี caffeine และมี theophylline และ theobromine ในปริมาณน้อย), โกโก้ และ ช็อกโกแลต ซึ่งทำมาจากเมล็ดของต้น Theobroma cacao (มี theobromine และมี caffeine เล็กน้อย) กาแฟซึ่งได้มาจากผลของต้น coffea arabica (มี caffeine ปริมาณมาก) และพบว่าในเครื่องดื่มที่มีรสโคล่า ซึ่งสกัดมาจากตัน Cola acuminata ก็มี caffeine อยู่ในปริมาณค่อนข้างมากเช่นกัน

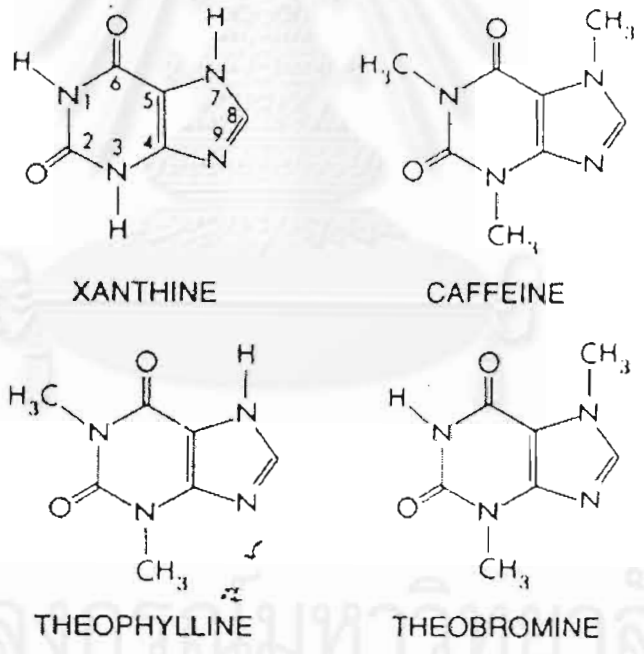
เครื่องดื่มที่มีสาร caffeine เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลายเนื่องจาก มีความเชื่อแต่โบราณว่าสามารถกระตุ้นให้อารมณ์ดีขึ้น, ลดอาการเหนื่อยล้า และทำให้ทำงานได้มากขึ้นด้วย ซึ่ง

I19011337

จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาในเวลาต่อมาก็เป็นการยืนยันถึงข้อดีของยานี้ รวมทั้งยังพบคุณสมบุติอื่นๆ ของยาในกลุ่มนี้อีกมาก ทั้ง methylxanthine ที่สกัดได้จากธรรมชาติ และ synthetic derivative ของมันด้วย

3. คุณสมบัติทางเคมี (Chemistry) ของยาในกลุ่ม methylxanthine

Caffeine, theophylline และ theobromine เป็น methylated xanthine ตัว xanthine เองเป็น dioxypurine ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างคล้ายคลึงกับ uric acid caffeine คือ 1, 3, 7 – dimethylxanthine, theophylline คือ 1, 3 – dimethylxanthine ส่วน Pentoxifylline ซึ่งเป็น derivative ของ theobromine คือ (1-[5 – oxohexyl] - 3, 7 – dimethylxanthine) ชื่อทางการค้า คือ Trental สูตรโครงสร้างทางเคมีของ xanthine และ derivative ของมันมีดังต่อไปนี้



ภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยาในกลุ่ม methylxanthine

ความสามารถในการละลาย (solubility) ของ methylxanthine ค่อนข้างต่ำ แต่สามารถเพิ่มให้ละลายได้มากขึ้น โดยทำให้อยู่ในรูปสารประกอบ (complexes) กับสารชนิดต่างๆ โดยมักจะใช้อัตราส่วน 1 : 1 ตัวอย่างที่เห็นได้ชัด ได้แก่ยา aminophylline ซึ่งเป็นสารประกอบ

ระหว่าง theophylline กับ ethylenediamine หรือการทำให้เป็น complex double salts (เช่น caffeine ร่วมกับ sodium benzoate) หรือ เป็น true salts (เช่น choline theophyllinate (oxtriphylline) ก็จะช่อมเพิ่มการละลายในของเหลว (aqueous) ให้มากขึ้นได้ สารเหล่านี้เมื่อละลายในของเหลวแล้วจะแตกตัวให้เป็น methylxanthine ตัวเดิมของมัน ซึ่งต่างจาก derivative ที่เป็น covalently modified derivatives เช่น pentoxifylline ที่เมื่อละลายในของเหลวแล้วจะไม่แตกตัว แต่ยังคงเป็นสารตัวเดิมอยู่

ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับความสามารถในการยับยังเอมไซม์ cyclic nucleotide phosphodiesterase และความสามารถในการ antagonize receptor – mediated action ของ adenosine ของ derivative ของ methylxanthine หลายๆ ชนิด ซึ่งความสามารถทั้ง 2 ชนิดนี้เป็นความสามารถในระดับเซลล์ที่เห็นได้ชัดที่สุดของยาในกลุ่มนี้ พบว่าความสามารถทั้ง 2 อย่างจะลดลงใน derivative ตัวที่ขาด substituent ที่ตำแหน่งที่ 1 หรือ มี substituent ที่ตำแหน่งที่ 7 ในโครงสร้าง ดังนั้นจะพบว่า potency ของยา theophylline (1, 3 – dimethyl xanthine) จะมากกว่า caffeine (1, 3, 7 – trimethylxanthine) และมากกว่า theobromine (3, 7-dimethylxanthine) ตามลำดับ นอกจากนั้นยังพบว่าการเติม aromatic, cyclohexyl หรือ cyclopentyl group ไปที่ตำแหน่ง 8 จะช่วยเพิ่มการจับ (affinity) กับ adenosine receptor แต่กลับลดความสามารถในการยับยั้งเอมไซม์ cyclic nucleotide phosphodiesterase ไม่สามารถแยกได้ว่า caffeine หรือ theophylline จะไปแย่งจับกับ adenosine receptor subtype ชนิดใด แต่พบว่า 8 – substituted derivative ของ 1, 3 – diprophylxanthine ค่อนข้างจะจำเพาะต่อ A_1 receptor และ analog บางตัวของ caffeine ก็จะจำเพาะต่อ A_2 receptor

4. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Pharmacological properties)

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่มนี้ คือสามารถคลายกล้ามเนื้อเรียบโดยเฉพาะกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลม (bronchial muscle) ยกเว้น pentoxifylline จะไม่สามารถคลายกล้ามเนื้อหลอดลมได้ กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system), กระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac muscle) และออกฤทธิ์ที่ไตโดยเป็นเหมือนยาขับปัสสาวะได้

การออกฤทธิ์ในระดับเซลล์

กลไกที่ยาในกลุ่มนี้สามารถทำให้เกิดผลทั้ง physiologic และ pharmacologic effect ได้แก่ 1) ยับยั้งเอมไซม์ phosphodiesterase ดังนั้นจึงทำให้ระดับ intracellular cyclic AMP เพิ่มขึ้น 2) มีผลโดยตรงต่อระดับ intracellular calcium concentration 3) มีผลโดยอ้อมต่อระดับ intracellular calcium concentration โดยไปทำให้เกิด cell membrane hyperpolarization 4) ทำให้เกิด uncoupling ของ intracellular calcium ที่เพิ่มขึ้นพร้อมกับ muscle contractile elements และ 5) แย่งจับกับ adenosine receptor (antagonism) ซึ่งกลไกข้อสุดท้ายนี้เองที่เป็นปัจจัยสำคัญในการทำให้เกิดผลทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่มนี้ทั้งในขนาดเพื่อการรักษา หรือขนาดที่อยู่ในเครื่องดื่มที่มี xanthine ผสม

4.1 ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle)

methylxanthine สามารถผ่อนคลายกล้ามเนื้อเรียบได้ในอวัยวะหลายแห่ง และที่สำคัญคือ กล้ามเนื้อเรียบในหลอดลม (Bronchi) โดยเฉพาะขณะที่หลอดลมกำลังบีบตัวอยู่ เช่น ในโรคหอบหืด (asthma) ซึ่งตัวที่ออกฤทธิ์ในเรื่องนี้ได้ดีที่สุดคือ theophylline กลไกที่ทำให้เกิดการขยายของหลอดลม (bronchodilation) ยังไม่ทราบแน่ชัด และไม่สามารถอธิบายได้จากกลไกทั้ง 5 ข้อข้างต้น แต่พบว่า pentoxifylline ไม่สามารถออกฤทธิ์ขยายหลอดลมได้

4.2 ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (CNS)

theophylline และ caffeine เป็น potent stimulant ต่อ CNS แต่ theobromine เกือบจะไม่มีผลในด้านนี้เลย แต่เดิมเชื่อว่า caffeine สามารถกระตุ้น CNS ได้นานกว่า แต่อย่างไรก็ตาม พบว่า theophylline สามารถกระตุ้น CNS ได้มาก จนอาจทำให้เกิดอันตรายได้มากกว่า caffeine

ผู้ที่ได้รับ caffeine เข้าไปจะรู้สึกง่วงนอนน้อยลง, อ่อนเพลียลดลง และคิดอ่านได้รวดเร็ว ฉับไวมากขึ้น แต่เมื่อได้รับยาเข้าไปขนาดเพิ่มขึ้น จะเริ่มมีอาการของการถูกกระตุ้น CNS มากขึ้น เช่น กระสับกระส่วย, วิตกกังวล นอกไม่หลับ มือสั่น หรือ hyperesthesia ได้ และเมื่อเพิ่มขนาดของยาขึ้นไปอีก อาจทำให้เกิดการชักทั้ง focal หรือ generalized convulsion ได้ ซึ่ง theophylline จะทำให้เกิดผลเช่นนี้ได้มากกว่า caffeine บาง

ครั้งอาการชักอาจไม่สามารถรักษาได้ด้วยยากันชัก (anticonvulsive agents) และสามารถเกิดได้ในคนไข้ที่ได้รับยา theophylline ขนาดเพียงร้อยละ 80 ของ therapeutic range

ยาในกลุ่ม methylxanthine นี้สามารถกระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจในสมองส่วน medulla ได้ ซึ่งจะเห็นผลได้ชัดในกรณีที่เป็น Cheyne – stokes respiration, apnea ในทารกคลอดก่อนกำหนด และเมื่อการหายใจถูกกดจากการได้รับยาพวก opiods โดยยาจะไปเพิ่ม sensitivity ต่อการกระตุ้นด้วย CO_2 ใน medullary center และไปทำให้ respiratory minute volume เพิ่มขึ้นโดยทุกค่าของ alveolar PCO2 และยังสามารถทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ จากผลของการกระตุ้น CNS

4.3 ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต (Cardiovascular system)

Caffeine และโดยเฉพาะ theophylline มีผลอย่างมากต่อระบบไหลเวียนโลหิตทำให้ peripheral vascular resistance ลดลง บางครั้งสามารถกระตุ้นหัวใจ เพิ่ม perfusion ของเลือดไปในอวัยวะต่างๆ และช่วยขับปัสสาวะด้วย (diuresis) ดังนั้น แต่เดิมจึงใช้ในการรักษา congestive heart failure แต่ต่อมาถูกเปลี่ยนไปใช้ยาขับปัสสาวะ, ยาขยายหลอดเลือด และยากระตุ้นหัวใจ (inotropic agent) ที่ให้ผลในการรักษาดีกว่า

ผลของยากลุ่ม methylxanthine ต่อระบบไหลเวียนโลหิตค่อนข้างซับซ้อน บางครั้งอาจออกมาในรูป antagonistic และการตอบสนองของแต่ละคนขึ้นอยู่กับ สภาพร่างกายของคนไข้ขณะที่ได้รับยา, ขนาดของยาที่ได้รับ และประวัติการได้รับยากลุ่มนี้มาก่อน โดยยาจะไปออกฤทธิ์ที่ vagal และ vasomotor center ใน brainstem, มีผลโดยตรงต่อ vascular และ cardiac tissue และมีผล indirect peripheral action โดยผ่านทาง catecholamine และ renin-angiotensis system

4.3.1 ผลต่อหัวใจ

การได้รับ caffeine ขนาด 250 – 350 มก. สามารถเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจได้เล็กน้อย และเพิ่มความดันโลหิตทั้ง systolic และ diastolic ได้ แต่มักจะไม่เกิดผลอะไรในผู้ที่ได้รับ caffeine เป็นประจำอยู่แล้ว ในขณะที่หากได้รับ theophylline ทางเส้นเลือด จนมีความเข้มข้นของยาในเลือด 10 – 20 ไมโครกรัม / มล. จะสามารถเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจได้มาก เพิ่ม contractile force, และลด preload ได้ ในคนปกติจะมีการเพิ่มขึ้นของ cardiac output ในช่วงแรกและค่อยๆลดลงจนต่ำกว่าก่อนให้ยาในช่วงหลัง ส่วนในคน

ไข้ heart failure เริ่มแรกจะมี venous pressure ค่อนข้างสูง แต่หลังจากได้รับยา theophylline แล้วจะไปกระตุ้นหัวใจ และลดระดับ venous pressure ลด ทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้นอย่างมากและคงอยู่อย่างน้อย 30 นาที

เมื่อได้รับยาในปริมาณสูงขึ้น จะทำให้หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) และในคนไข้ที่อ่อนไหวต่อการเปลี่ยนแปลงนี้ อาจเกิดการเต้นของหัวใจผิดจังหวะ (arrhythmia) เช่น premature ventricular contractions แต่อย่างไรก็ตามคนปกติมีอัตราเสี่ยงที่จะเกิด arrhythmia ได้น้อย และคนไข้ที่มีโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) หรือมี ventricular ectopy อยู่แล้ว ก็สามารถทนต่อการได้รับยาขนาดปากลางได้ โดยไม่เกิด arrhythmia

4. 4 ผลต่อกล้ามเนื้อ (skeletal muscle)

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า caffeine สามารถเพิ่มความสามารถในการทำงานของกล้ามเนื้อได้ โดยอาจจะเป็นผลจากการที่ caffeine ไปออกฤทธิ์ที่ neuromuscular transmission โดยตรง พบว่าทั้ง caffeine และ theophylline ในขนาด therapeutic concentration จะไปเพิ่มความสามารถในการหดตัวของกล้ามเนื้อกระบังลม (diaphragmatic contractility) และลดความอ่อนล้าของกระบังลม (diaphragmatic fatigue) ทั้งในคนปกติและคนไข้ COPD ดังนั้นจึงทำให้เป็นการเพิ่ม ventilatory function และลดความรู้สึกหายใจลำบาก (dyspnea) ที่เกิดในคนไข้ COPD ได้

4.5 ผลในการขับปัสสาวะ (Diuretic actions)

ยาในกลุ่ม methylxanthine โดยเฉพาะ theophylline สามารถเพิ่มการสร้างปัสสาวะและเสริมการขับถ่ายน้ำและเกลือแร่ต่างๆ (electrolytes) ได้คล้ายคลึงกับยาขับปัสสาวะ thiazide มาก, กลไกลการออกฤทธิ์ในด้านนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากยาไปมีผลต่อ hemodynamic หรือมีผลที่ไตโดยตรง จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า theophylline สามารถเพิ่ม Glomerular Filtration Rate (GFR) และ renal blood flow โดยเฉพาะในส่วน medulla ได้ดี แต่จากการศึกษาในมนุษย์พบว่า ยาจะไปยับยั้งการ reabsorption ทั้งที่ proximal nephron และ diluting segment โดยไม่มีผลต่อ GFR หรือ renal blood flow เลย

5. การดูดซึม, การกระจายและการขับถ่าย (Absorption and Excretion)

Methylxanthine สามารถดูดซึมได้หลังจากให้ยาทางการรับประทาน (oral) ทางทวารหนัก (rectal) หรือทางเส้นเลือดดำ (parenteral) หลังจากดูดซึมแล้วยาจะกระจายไปทั้งร่างกาย, สามารถผ่านรก และออกสู่น้ำนมได้ ยาส่วนใหญ่จะถูกจำกัดโดยการ metabolism. ถูกขับถ่ายออกทางไตในรูปเดิม ในทารกคลอดก่อนกำหนดจะมีอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายค่อนข้างช้า พบว่าอัตราการกำจัดออกจากร่างกายมีความแตกต่างในแต่ละบุคคล โดยขึ้นกับพันธุกรรมและสภาพแวดล้อม half-life โดยเฉลี่ยของเด็กประมาณ 3 – 5 ชั่วโมง ในขณะที่ของผู้ใหญ่ประมาณ 8 ถึง 9 ชั่วโมง การขับถ่ายยาจะเปลี่ยนแปลงถ้าใช้ร่วมกับยาบางชนิด เช่น การใช้ร่วมกับ phenytoin หรือ barbiturate สามารถเพิ่มการ clearance ของ theophylline ได้ถึง 2 เท่า ส่วนการสูบบุหรี่, การได้รับยา Vitamin หรือยาคุมกำเนิดสามารถเพิ่ม clearance ได้เล็กน้อย ในทางตรงกันข้าม หากได้รับ theophylline ร่วมกับยา cimetidine หรือยาปฏิชีวนะในกลุ่ม macrolide เช่น erythromycin จะทำให้ลด clearance ของ theophylline ได้ นอกจากนั้นในช่วงที่มีการติดเชื้อไวรัส หรือได้รับ interferon ก็สามารถลด clearance ของยาได้เช่นกัน half-life ของยาจะนานขึ้นในคนไข้ที่เป็นโรคตับแข็ง (hepatic cirrhosis) โรคหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) หรือภาวะ acute pulmonary congestion โดย half-life อาจจะนานได้ถึง 60 ชั่วโมง ไม่พบว่ายาในกลุ่ม methylxanthine นี้จะถูกเปลี่ยนไปเป็น uric acid และการได้รับยานี้จะไม่ทำให้โรคเก๊าท์ (gout) กำเริบ

Pentoxifylline

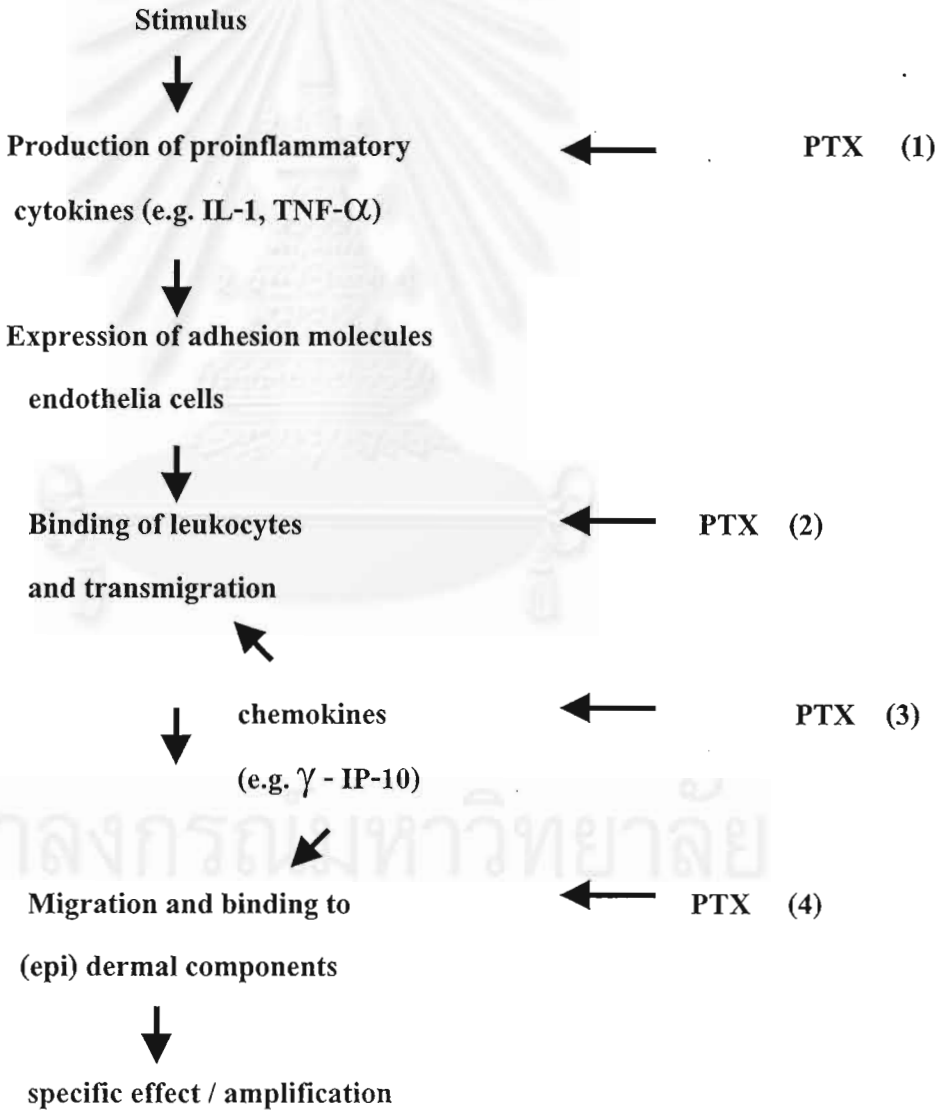
Pentoxifylline (1 – [5 – oxohexyl] – 3, 7 – dimethylxanthine; Trental) เป็น derivative ตัวหนึ่งของยาในกลุ่ม methylxanthine ถึงแม้ยาตัวนี้จะไม่มีฤทธิ์ bronchodilator แต่ก็เป็นที่ยอมรับในสหรัฐอเมริกาในการรักษาอาการ intermittent claudication ที่เกิดจาก chronic occlusive arterial disease มานานแล้ว นอกจากนั้นยังสามารถใช้รักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือด รวมทั้งโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน เช่น แผลเรื้อรังที่เท้าอีกด้วย โดยยา pentoxifylline ไม่ได้ไปออกฤทธิ์เป็นยาขยายหลอดเลือด (vasodilator) และยาในขนาด therapeutic dose ก็ไม่ได้มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ (heart

rate), cardiac output, หรือ peripheral vascular resistance แต่เชื่อว่ากลไกที่สำคัญคือไปเพิ่มความยืดหยุ่น (flexibility) ของเม็ดเลือดแดง และลดความหนืดของเลือด (blood viscosity) โดยไปลดความเข้มข้นของ fibrinogen ในเลือด แต่อย่างไรก็ตาม กลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของยาตัวนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ยานี้ออกฤทธิ์เป็น cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibitor เอ็มไซม์ cyclic nuclectide phosphodiesterase นี้ เป็นเอ็นไซม์ที่สำคัญที่ใช้ใน metabolism ของ cAMP และ cGMP เป็นตัวควบคุมระดับของ cyclic nucleotide เหล่านี้ภายในเซลล์ โดยจะไปเพิ่มอัตราการแตกตัว (breakdown) ของ cyclic nucleotide พบว่าเอ็นไซม์นี้มีหลายชนิด แบ่งได้เป็น 5 isoenzyme families โดยเอ็นไซม์ที่อยู่ใน isoenzyme ต่างชนิดกันก็จะควบคุมเซลล์ชนิดต่างๆ กันไปด้วย สารที่ไปยับยั้ง (inhibitors) เอ็นไซม์ phophodiesterase จะทำให้ระดับความเข้มข้นของ cyclic nucleotide ภายในเซลล์สูงขึ้น จากการไปยับยั้งการ hydrolysis ของ $3^{/}, 5^{/}$, - cyclic nucleotide ไม่ให้กลายไปเป็น $5^{/}$ - nucleotide monophosphates ซึ่งยาในกลุ่ม xanthine derivative อันได้แก่ Pentoxifylline, theophylline และ caffeine ก็เป็นยาในกลุ่ม nonselective phosphodiesterance inhibitor เช่นกัน โดยสามารถยังยั้งเอ็นไซม์นี้ทั้ง 4 กลุ่ม ที่เป็น cAMP phosphodiesterase รวมทั้งต่อกลุ่มที่ 5 ซึ่งเป็น cGMP phosphodiesterase ด้วย

ในระยะหลังยานี้มีการศึกษามากมายที่มักจะให้ความสนใจในฤทธิ์ที่สามารถต้านการอักเสบ (anti – inflammatory effects) ของยา pentoxifylline นี้ ตัวอย่างเช่น สามารถป้องกันการเกิด septic shock ได้ในสัตว์ทดลอง (111) และความสามารถในการลดการเกิด irritant และ contact hypersensitivity reactions ได้ เมื่อให้ยาขนาด 600 มก. วันละ 4 ครั้ง (112) ยานี้สามารถนำมาใช้ในการรักษา ulcerating necrobiosis lipoidica หลังจากให้ยาขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง (113) และ polyarteritis nodosa โดยหลังจากให้ยาขนาด 400 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลานาน 8 เดือน ทำให้อาการหายสนิท (114) นอกจากนี้แล้วยังใช้ในการรักษา generalized morphea (115) , Chronic furunculosis ที่ดื้อต่อการรักษาอื่น (116), aphthous stomatitis (117), psoriasis (118) และ Schamberg's disease (119) ได้ผลดีทั้งสิ้น ล่าสุดพบว่าสามารถนำมาใช้รักษาโรค PPE ในคนไข้ติดเชื้อ HIV ได้ผลดีพอสมควร (42) เนื่องจากพบว่ามีโรคที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา pentoxifylline ได้มากขึ้นเรื่อยๆ อย่างรวดเร็ว ดังนั้นยานี้จึงถูกเรียกว่าเป็น "ยาของทศวรรษ" (drug of the dacade) (120)

กลไกการอักเสบของผิวหนัง แบ่งออกได้เป็น 4 ขั้น ได้แก่ 1) มีสิ่งกระตุ้น (stimulus) มาทำให้ epidermal cell สร้าง pro-inflammatory cytokine ซึ่งจะไปทำให้มีการแสดง (expression) adhesion molecule บนผิวของ endothelial cell ที่เส้นเลือด, 2) มีเซลล์อักเสบ (inflammatory cell) มาจับที่ผนังของเส้นเลือด และอพยพ (migrate) ออกมาที่ชั้นผิวหนังแท้ (dermis), 3) inflammatory cell เหล่านี้จะเคลื่อนที่ผ่าน dermis ตามการดึงดูดของ chemotactic factors และสุดท้าย 4) การเกิดปฏิกิริยาระหว่าง inflammatory cell กับ dermal และ epidermal cell ทำให้เกิดการอักเสบตามมา พบว่า pentoxifylline สามารถไปยับยั้งได้ทั้ง 4 ขั้นตอนของการอักเสบนี้ (46) ตามภาพที่ 3



ภาพที่ 3 แสดงขั้นตอน 4 ขั้นตอน ของการเกิดการอักเสบที่ผิวหนัง

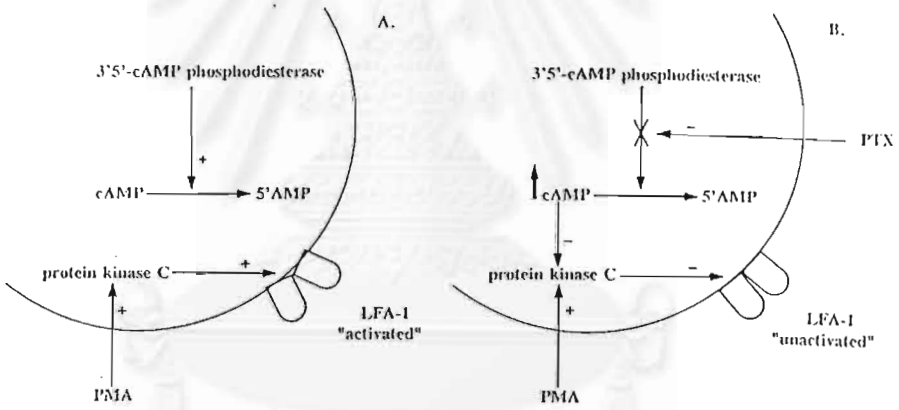
1. ผลของ pentoxifylline ต่อ pro-inflammatory cytokines

เหตุการณ์เริ่มต้นของโรคผิวหนังที่มีการอักเสบรวมทั้งโรค PPE ได้แก่ การสร้าง proinflammatory cytokine จากเซลล์ในชั้นหนังกำพร้า และชั้นหนังแท้ (epidermal และ dermal cells) ที่ถูกกระตุ้นโดยปัจจัยต่างๆ เช่น รังสีอัลตร้าไวโอเล็ต (UVR) allergens, chemical irritants, tumour promoters และ การติดเชื้อ สิ่งกระตุ้นเหล่านี้จะไปกระตุ้นเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) โดยตรง ทำให้ keratinocyte มีการสร้างและหลั่ง cytokine ออกมา ซึ่งได้แก่ interleukin (IL) – 1, tumor necrosis factor (TNF) - α และ IL-6 เดิมเชื่อว่า pentoxifylline, จะไปยับยั้งการสร้าง TNF - α ที่เกิดจากการกระตุ้นโดย liposaccharide (LPS) จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และในเซลล์ monocyte และ macrophage ของมนุษย์ พบว่ายานี้สามารถยับยั้งการสร้าง TNF- α mRNA และ protein ได้ (121 - 122) โดยอาศัยการควบคุมผ่านทางการเพิ่มระดับ cAMP ในเซลล์ หลังสุดจากการศึกษาของ Neuner และคณะ(123) ทั้งใน in vivo และ in vitro พบว่า ผลจากการลดการสร้าง TNF - α ของ Pentoxifylline ทำให้เซลล์ monocyte ของมนุษย์มีการแสดง intercellular adhesion molecule (ICAM) – 1 บนผิวเซลล์ลดลง pentoxifylline สามารถยับยั้งการสร้าง TNF-α จาก keratinocyte ที่ถูกกระตุ้นโดยรังสี UVB (124) นอกจากนั้นยังพบว่ายานี้สามารถยับยั้งการสร้าง interferon (IFN) - γ, IL-1, IL-6 และ IL-8 จากเซลล์ leucocyte (122, 125) และการสร้าง IL-1 และ IL-6 จากเซลล์ keratinocyte ได้ (124) เนื่องจากสามารถยับยั้งการสร้าง proinflammatory cytokine ได้ ดังนั้นจึงป้องกันหรือลดขบวนการเริ่มต้นของการอักเสบได้ นอกจากนี้ยา pentoxifylline ยังแสดงให้เห็นว่าสามารถควบคุมให้มีการสร้าง anti-inflammatory cytokine TL-10 จาก monocytes ที่มีระดับ cAMP เพิ่มขึ้นอีกด้วย (126)

2. ผลของ Pentoxifylline ต่อ leukocyte / endothelial cell adhesion

Proinflammatory cytokine อาทิเช่น TNF - α, IL-1 และ IFN - γ จะไปทำให้มีการแสดง adhesion molecule บนผิวของ endothelial cell ทำให้เซลล์ leukocyte มาจับกับ endothelial cell แล้วเคลื่อนที่จากกระแสเลือดออกไปสู่บริเวณที่มีการอักเสบเกิดขึ้น เมื่อยา pentoxifylline ไปทำให้ลดการสร้าง proinflammatory cytokine จึงไปมีผลให้มีการแสดง adhesion molecule บนผิว endothelial cell ลดลงตามมา และทำให้มีเซลล์ leukocyte ออกมาจากเส้นเลือดลดลงด้วย นอกจากนั้นมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่ายา

pentoxifylline สามารถยับยั้งการจับกัน (adhesion) ระหว่างเซลล์ neutrophil และ monocyte กับ endothelial cell ได้โดยตรง (127) ซึ่งขบวนการนี้เกี่ยงข้องกับ cAMP ด้วย (128) ยา pentoxifylline ในขนาดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic concentration) (10^{-3} - 10^{-5} M) สามารถยับยั้ง adhesion ระหว่าง T lymphoma cell กับ endothelioma cell ที่ถูกกระตุ้นด้วย TNF - α ของหนูทดลอง (129) และ adhesion ระหว่าง T cell กับ human dermal microvascular endothelial cell (HMEC-1) การยับยั้งของยาเหล่านี้อาจจะเป็นผลของการเปลี่ยนแปลง activation state ของ adhesion molecule LFA-1 บนเซลล์ T lympocytes ซึ่งเกิดจากการมีระดับ c-AMP ในเซลล์เพิ่มขึ้นโดยผลของยานั่นเอง (130) ดังภาพที่ 4



ภาพที่ 4 แสดงผลของยา Pentoxifylline ต่อ activation state ของ adhesion molecule LFA-1

(A) Phorbol ester phorbol myristate acetate (PMA) กระตุ้น protein kinase C ซึ่งจะทำให้มีการกระตุ้น LFA-1

(B) ยา Pentoxifylline จะยับยั้งการแสดง ICAM-1, ligand of lymphocyte function-associated antigen (LFA-1) และ endothelial adhesion molecule (VCAM-1) บน endothelial cell ได้

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Weiss และคณะ (129) กลับไม่พบว่ายาจะมีผลต่อการแสดง VCAM-1 หรือ ICAM-1 แต่อย่างใด

3. ผลของยา Pentoxifylline ต่อ chemokine

chemokine เป็นสมาชิกของ superfamily ของ cytokine ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่ม C-C (RANTES, MCP) และ C – X – C (IL-8, inducible protein (IP) – 10) มีคุณสมบัติในการดึงดูดเซลล์อักเสบ (chemotactic), เสริม cell adhesion และควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้นกัน (immune – response modulation) (131) มีเซลล์หลายชนิดที่สามารถสร้าง chemokine ได้ เช่น T lymphocyte, monocyte, endothelial cell และ keratinocyte (131, 132) พบว่า C – X – C chemokine IL-8 ที่สร้างจาก keratinocyte มีบทบาทสำคัญที่ทำให้พบเซลล์ polymorphonuclear leukocyte ทั้งนี้ผิวหนัง กำพร้า (epidermis) ในโรค psoriasis (133) เช่นเดียวกันกับ IP – 10 ที่สร้างจาก keratinocyte ที่ถูกกระตุ้นโดย IFN - γ ก็สามารถทำให้มีการ influx ของเซลล์ lymphocyte เข้ามาใน epidermis ในโรค cutaneous T cell lymphoma (134) IP – 10 ยังสามารถเสริมให้ T lymphocyte จับกับ endothelium ด้วย มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่ายา pentoxifylline สามารถยับยั้ง IFN - γ - induced IP-10 mRNA expression ในเซลล์เพาะเลี้ยง keratinocyte ของคนได้ ในลักษณะที่เป็น dose - dependent (135) ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับผลของยาต่อการสร้าง IL-8 โดย mononuclear cell ให้ผลแตกต่างกัน (125) จากการศึกษาที่กล่าวมานี้ แสดงให้เห็นว่ายา pentoxifylline มีอิทธิพลต่อการสร้าง chemokine ซึ่งจะสามารถไปรบกวน การ influx ของเซลล์อักเสบเข้ามาที่ผิวหนังได้

4. ผลของยา Pentoxifylline ต่อ leukocyte / keratinocyte adhesion

หลังจากที่เซลล์เม็ดเลือดขาว (leukocyte) เคลื่อนที่ออกมาจากเส้นเลือด และเคลื่อนตัวตาม chemotaxis เข้าสู่บริเวณที่ถูกกระตุ้นแล้ว leukocyte จะยึดติดกับส่วนต่างๆ ของชั้นหนังกำพร้าและชั้นหนังแท้ อาทิเช่น extracellular matrix, dendritic cell และ keratinocyte การยึดติดของ leukocyte นี้เป็นขั้นตอนที่สำคัญของการอักเสบของผิวหนัง

พบว่า T cell / keratinocyte adhesion จะกระตุ้นให้ keratinocyte สร้าง TNF-α, IL – 6 และ ICAM-1 mRNA และเป็นขั้นตอนสำคัญที่ keratinocyte จะกระตุ้นให้ T cell มีการแบ่งตัว (T cell proliferation) และทำให้เกิด T cell mediated cytotoxicity ยา pentoxifylline ในขนาดที่ใช้ในการรักษา (therapeutic concentration) (10^{-3} – 10^{-5} M) สามารถยับยั้ง adhesion ระหว่าง T lymphocyte และ keratinocyte ในลักษณะเป็น dose - dependent ซึ่งอาจเกิดจากยาไปเพิ่มระดับ cAMP บน LFA-1 (ตามภาพที่ 4) (46) มีการศึกษาพบว่า (136) ยา pentoxifylline ไม่สามารถยับยั้งการแสดง LFA – 1 ซึ่งเป็น ligand สำหรับ ICAM – 1 บนผิวของเซลล์ keratinocyte ที่เพาะเลี้ยงแบบ monolayer แต่เมื่อใส่ยาลงไปในผิวหนังที่ตัดจากมนุษย์ พบว่าสามารถยับยั้ง การแสดง ICAM- 1 ที่เกิดจากการถูกกระตุ้นด้วย LPS และ TNF - α บนผิวเซลล์ keratinocyte และ langerhans cell ได้อย่างสิ้นเชิง ยังไม่สามารถหาเหตุผลมาอธิบายผลของการศึกษาทั้ง 2 นี้ได้

ยา Pentoxifline ยับยั้ง T lymphocyte / keratinocyte adhesion จึงไปมีผลต่อ cell interaction ทำให้ลดการหลั่ง cytokine, ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ และรบกวนการเพิ่มขึ้นของการอักเสบที่ผิวหนัง นอกจากนั้นแล้วยายังไปมีผลต่อ T lymphocyte โดยตรงโดยไปยับยั้งการแบ่งตัวของ T cell (91) และยับยั้งการสร้าง IL –2 และการแสดง IL – 2 receptor จากการกระตุ้นด้วย phytohemagglutinin ของ peripheral blood mononuclear cell (137)

กล่าวโดยสรุปคือ จากหลักฐานทางคลีนิคพบว่ายา pentoxifylline สามารถรักษาโรคผิวหนังที่มีการอักเสบได้หลายๆ ชนิด เช่น allergic contact hypersensitivity และ psoriasis ปัจจุบันกลไกการออกฤทธิ์ของยาตัวนี้เริ่มเป็นที่เข้าใจมากขึ้น จากการศึกษาใน vitro พบว่ายาจะไปขัดขวางขั้นตอนการอักเสบหลายๆ ขั้นตอน โดยมีผลต่อการสร้าง proinflammatory cytokine ของ leukocyte และ keratinocyte, ยับยั้งการจับกันระหว่าง leukocyte กับ keratinocyte และลดการสร้าง chemokine γ - IP – 10 ซึ่ง เกี่ยวข้องกับการทำให้มี leukocyte มา infiltrate เพิ่มขึ้น ในโรคผิวหนังหลายชนิด จากอิทธิพลของยาเหล่านี้ แสดงให้เห็นชัดเจนว่าสามารถลดปฏิกิริยาการอักเสบได้ ซึ่งยา Pentoxifylline ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้มีชื่อทางการค้าคือ Trental (400) โดยมีรายละเอียดของยาดังต่อไปนี้

Trental ® 400

ก. ตัวยาสำคัญ : เพนท๊อกซี่ฟิลลิน

ข. ส่วนประกอบ

1 เม็ดเคลือบ ชนิดออกฤทธิ์เนิ่นนาน ประกอบด้วย Pentoxifylline 400 มก. เป็นตัวยาสำคัญ

สารผสมอื่น : Hydroxyethylcellulose, polyvidone 25000, talc, magnesium stearate, sucrose, acacia, titanium dioxide (E 171), macrogol 6000, erythrosine (E 127).

ค. สรรพคุณ

Trental 400 ช่วยปรับคุณสมบัติการไหลเวียนเลือดให้ดีขึ้น โดยช่วยให้เม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติทางพยาธิสภาพ มีความยืดหยุ่นดีขึ้น ยับยั้งการเกาะกันของเกล็ดเลือด และลดความหนืดของเลือดที่เพิ่มขึ้น ดังนั้น trental 400 จึงช่วยเพิ่มการนำสารอาหารไปยังบริเวณที่การไหลเวียนเลือดไม่ดีพอ

ลักษณะสำคัญของ trental 400 คือ การค่อยๆ ปล่อยตัวยาสำคัญออกมาอย่างต่อเนื่อง เป็นผลให้การดูดซึมยาเป็นไปอย่างสม่ำเสมอ และมีระดับยาคงอยู่ในกระแสเลือดได้นาน

ทำให้อาการต่างๆ ที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดในสมอง (cerebrovascular disorders) ทุเลาลง ในการรักษาโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน (peripheral arterial diseases) (เช่น อาการอ่อนเปลี้ยของแขน – ขาเป็นพักๆ) ที่เรียกว่า intermittent claudication) เป็นผลให้เดินได้มากขึ้น ช่วยบรรเทาตะคริวกล้ามเนื้อน่องระหว่างนอนกลางคืน และอาการปวดกล้ามเนื้อขาในขณะพัก (Rest pain)

ง. ข้อบ่งใช้

- โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน และการไหลเวียนเลือดผิดปกติเนื่องจากภาวะเส้นเลือดแข็ง
- โรคเบาหวาน (เช่น Intermittent claudication หรือ Rest pain) และ สารอาหารไปเลี้ยงไม่เพียงพอ (เช่น แผลเรื้อรังบริเวณขาส่วนล่างและเนื้อตาย)
- ภาวะต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดในสมอง (อาการที่ตามมาของโรคเส้นเลือดแข็งในสมอง (cerebral arteriosclerosis) เช่น ไม่มีสมาธิ เวียนศีรษะ

ความจำเสื่อม) ภาวะสมองขาดเลือดหล่อเลี้ยง และภาวะภายหลังเส้นเลือดในสมองแตก

- การไหลเวียนเลือดผิดปกติบริเวณตา หรือหูส่วนใน ที่เป็นร่วมกับหลอดเลือดไหลเวียนไม่ดีมีการเสื่อมสภาพเป็นผลให้การมองเห็นภาพไม่ดีและฟังเสียงไม่ชัดเจน

จ. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ Trental 400 ในผู้ป่วยต่อไปนี้

- ในรายที่แพ้ยากลุ่ม methylxanthine หรือ สารผสมตัวใดตัวหนึ่ง (โปรดดูหัวข้อ "ส่วนประกอบยา")
- ในรายที่มีการตกเลือดอย่างรุนแรง (เสี่ยงต่อเลือดออกมากขึ้น)
- ในรายที่มีเลือดออกมากในเรตินา (เสี่ยงต่อเลือดออกมากขึ้น)
- ระหว่างตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ฉ. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวัง

ในผู้ป่วยต่อไปนี้ ต้องได้รับการตรวจร่างกายอย่างรอบคอบเป็นพิเศษ

- หัวใจเต้นผิดปกติอย่างรุนแรง (เสี่ยงต่อ ภาวะการเต้นผิดปกติมากยิ่งขึ้น)
- รายที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดปกติที่เคยเป็นมาก่อน และ เสี่ยงต่อความดันเลือดลดต่ำลง)
- รายที่มีความดันเลือดต่ำ (เสี่ยงต่อความดันเลือดลดต่ำลงอีก : โปรดดูหัวข้อ "ขนาดยา และวิธีใช้")
- รายที่หน้าที่ไตบกพร่อง (ค่า creatinine clearance ต่ำกว่า 30 มล. / นาที) (เสี่ยงต่อการสะสมยา และเพิ่มความเสี่ยงต่อ อาการไม่พึงประสงค์, โปรดดูหัวข้อ "ขนาดยาและวิธีใช้")
- รายที่หน้าที่ตับเสื่อมอย่างรุนแรง (เสี่ยงต่อการสะสมยา และเพิ่มความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์)
- รายที่อาจมีเลือดออกมากขึ้น เนื่องจากการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด มีความผิดปกติเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (เสี่ยงต่อเลือดออกรุนแรงมากยิ่งขึ้น)

ช. อาการที่ไม่พึงประสงค์

เมื่อได้รับยา trental 400 โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขนาดยาสูง จะทำให้หน้าแดง (ผิวหนังแดงและรู้สึกร้อนผ่าว) เกิดอาการผิดปกติในทางเดินอาหาร เช่น ปวดแน่นกระเพาะอาหาร อึดอัดแน่นท้อง คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเดิน ซึ่งอาจพบได้เสมอ บางครั้งอาจพบหัวใจเต้น ผิดปกติ (เช่น หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ)

อาการคัน ผื่นแดง ลมพิษ อาจเกิดขึ้น ซึ่งบางรายอาจเกิดปฏิกิริยาแพ้ยารุนแรง แบบ anaphylactic / anaphylactoid ร่วมด้วย เช่น มีอาการบวม Angioneurotic oedema หลอดลมหดเกร็ง และบางครั้งอาจทำให้การไหลเวียนเลือดล้มเหลว (ภาวะช็อคหมดสติ) ดังนั้นเมื่อเริ่มแสดงอาการแพ้ดังกล่าว ต้องหยุดยา trental 400 ทันทีและรีบพบแพทย์

อาการมึนงง ปวดศีรษะ กระวนกระวาย และนอนไม่หลับ อาจเกิดขึ้นได้ ในบางรายอาจมีอาการคั่งของน้ำดีในตับ (Intrahepatic cholestasis) และระดับเอ็นไซม์ Transaminase ในตับสูงขึ้นได้บางราย อาจมีอาการเจ็บหรือแน่นหน้าอก ความดันเลือดลดต่ำลง และมีเลือดออกโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกง่าย (เช่น เลือดออกที่ผิวหนัง และ / หรือเยื่อบุในกระเพาะอาหาร และ / หรือ ลำไส้) ซึ่งในบางรายอาจเกิดภาวะจำนวนเกล็ดเลือดลดต่ำลง (Thrombocytopenia)

ซ. ปฏิกิริยาต่อกันของยา

การให้ยา trental 400 ร่วมกับ ยาลดความดันโลหิต (เช่นยากลุ่ม ACE inhibitor) และยาขนานอื่นๆ ที่สามารถลดความดันเลือดได้ (เช่น ยากลุ่มไนเตรท) อาจทำให้ผลการลดความดันเลือดของยาดังกล่าวเพิ่มขึ้น

การให้ยา trental 400 ในผู้ป่วยเบาหวานที่รักษาด้วยอินซูลิน หรือยารักษาโรคเบาหวานชนิดรับประทาน อาจเสริมฤทธิ์การลดน้ำตาลในเลือดของยาเหล่านี้ (เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ) ดังนั้นผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการตรวจเช็คอย่างระมัดระวัง

ในผู้ป่วยบางราย ที่ให้ยา Pentoxifylline ร่วมกับยา theophylline อาจทำให้ระดับ theophylline เลือดเพิ่มขึ้นได้ ซึ่งอาจเกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์จาก theophylline เพิ่มขึ้นหรือ รุนแรงขึ้น

ฌ. ขนาดยาและวิธีใช้

โดยหลักทั่วไป ขนาดยาและวิธีใช้ขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรค และขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละรายว่าสามารถทนต่อยาได้เพียงใด ขนาดยาโดยทั่วไปจะเป็นตามคำแนะนำต่อไปนี้ และแพทย์จะพิจารณาปรับขนาดของยาตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย

ขนาดยาโดยทั่วไปให้ trental 400 ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง หลังอาหาร ควรกลืนยาทั้งเม็ดพร้อมกับดื่มน้ำพอควร (ประมาณครึ่งแก้ว)

ในผู้ป่วยที่หน้าที่ไตบกพร่อง (ค่า creatinine clearance ต่ำกว่า 30 มล. / นาที) อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาลงเหลือ 2 เม็ด ต่อวัน หรือ 1 เม็ดต่อวัน การลดขยาดยา ขึ้นกับผู้ป่วยว่า

สามารถทนต่อยาได้เพียงใด สำหรับในผู้ป่วยที่ตับเสื่อมอย่างรุนแรง ควรปรับลดขนาดยาลงให้เหมาะสม ขึ้นกับความทนต่อยาของแต่ละราย ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดต่ำ หรือการไหลเวียนเลือดไม่สม่ำเสมอ และในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อความดันเลือดอาจลดลง (เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือด coronary อย่างรุนแรง หรือเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมองตีบ) การรักษาด้วย Trental 400 ควรเริ่มต้นด้วยขนาดยาต่ำ และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาทีละน้อย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยา Pentoxifylline ในการรักษาผื่น PPE เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงด้านอาการ และอาการแสดงของคนไข้หลังจากได้รับยาไป 12 สัปดาห์ การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแรกที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา pentoxifylline กับยาหลอก ที่ทำการศึกษาในคนไข้มากพอสมควร หลังจากที่เคยมีการศึกษาประสิทธิภาพของยา pentoxifylline เพียงตัวเดียว โดยไม่มีการเปรียบเทียบในคนไข้จำนวนไม่มากมาก่อน ซึ่งหากผลการศึกษาพบว่ายานี้มีประสิทธิภาพในการรักษาผื่น PPE ได้ดี ก็จะเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรค และช่วยบอกถึงพยาธิกำเนิดของโรคว่าอาจจะเกิดจากกลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน เพื่อเป็นแนวทางในการป้องกันและรักษาโรคต่อไปในอนาคตได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

ระเบียบวิธีวิจัย และการรวบรวมข้อมูล

คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก ยา Pentoxifylline มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค Pruritic papular eruptions ในคนไข้ AIDS ได้มากกว่ายาหลอกหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา Pentoxifylline, ในการรักษาโรค Pruritic papular eruptions ในคนไข้ AIDS

สมมติฐานการวิจัย

การใช้ยา Pentoxifylline ในการรักษา PPE สามารถทำให้จำนวนผื่นลดลงได้มากกว่ายาหลอก

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

การวินิจฉัยว่าเป็น HIV - associated pruritic papular eruptions มีหลักเกณฑ์ดังนี้

1. ตรวจเลือดหาเชื้อ HIV โดยวิธี ELISA และยืนยันผลการตรวจสอบด้วย Particle agglutination test
2. ต้องไม่เคยมีประวัติแพ้ยุง (Insect bite reaction) หรือมีประวัติครอบครัวแพ้ยุงมาก่อน
3. ตุ่มที่เกิดขึ้นต้องไม่มีความเกี่ยวข้อง กับตำแหน่งที่ถูกยุงกัด
4. ลักษณะเป็นตุ่มแดงนูน ขนาด 2-5 มม. อาจเป็นตุ่มหนองได้ เป็น 2 ข้างเท่าๆ กัน พบกระจายตามแขนและขาเป็นส่วนใหญ่ อาจกระจายไปที่อื่น เช่น ศีรษะ, คอ, ลำตัวช่วงบน เป็นต้น ผื่นอาจพบอยู่ตามรูขุมขนได้ ไม่พบผื่นบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า ผื่นมีหลายระยะเป็นได้ทั้ง macule, papule, nodule, vesicle หรือ bullae
5. มีอาการคันค่อนข้างมาก และเรื้อรัง ผื่นไม่เจ็บ อาการคันมักเริ่มพร้อมๆ กันกับผื่นแต่อาจมีอาการคันก่อนผื่นได้

6. ผลการตรวจทางพยาธิ ต้องเข้าได้กับโรค PPE โดยพบเซลล์ lymphocyte และ plasma cell อยู่รอบเส้นเลือด และอาจพบเซลล์ eosinophil, หรือพบลักษณะเป็น granuloma ได้ บางครั้งจะพบ spongiosis ของ hair follicle ร่วมไปกับการมีเซลล์อักเสบที่บริเวณ perifollicular ในชั้นหนังแท้ อาจมีการทำลาย hair follicle ทำให้กลายเป็น abscess ได้
7. การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานต่างๆ ได้แก่ 10% KOH, Scabics scrapings, Gram stain, hematoxcylin and eosin stain, Giemsa stain, acid-fast stain ไม่พบ orgamism ที่เป็นสาเหตุของผื่น

<u>รูปแบบการวิจัย</u>

การวิจัยเชิงทดลองทางคลีนิค ชนิด Double – blind randomized controlled study

<u>วิธีการดำเนินงานวิจัยและวิธีวิเคราะห์ข้อมูล</u>

ก. <u>ประชากรและตัวอย่าง</u>

- ประชากรเป้าหมาย

  ผู้ป่วย HIV – associated pruritic papular eruption ในประเทศไทย
- ประชากรตัวอย่าง

  ผู้ป่วย HIV – associated pruritic papular eruption ที่มารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)
  1. ตรวจเลือดหาหลักฐานของการติดเชื้อ HIV ได้ผลบวก
  2. มีลักษณะผื่นที่เข้าได้ดังกล่าว
  3. ผลทางพยาธิเข้าได้
  4. สามารถให้ความร่วมมือในการศึกษาและติดตามผลได้
  5. ในผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาผื่นมาก่อน ต้องหยุดยามาแล้วอย่างน้อย 1 เดือน

6. ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยารักษาโรค AIDS มาก่อน หรือเคยได้รับมาก่อนแต่ขาดการรักษามาแล้วอย่างน้อย 2 สัปดาห์

- กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา
  1. หญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
  2. เคยมีประวัติเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยา หรือ ประวัติแพ้ยา Pentoxifylline (Trental)
  3. มีการทำงานของตับหรือไตผิดปกติ
  4. มีภาวะการตกเลือดอย่างรุนแรงหรือได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด
  5. มีภาวะหัวใจเต้นผิดปกติอย่างรุนแรงหรือมีความดันเลือดต่ำ
- การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n = \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2 \, 2P(1-P)}{D^2}$$

α = 0.05 (one side) $Z\alpha$ = 1.64

β = 0.01 (one side) $Z\beta$ = 1.28

P1 = 0.909 (pentoxifylline) (42) P2 = 0.4 (placebo)

P = 0.654 D = 0.509

$$n = \frac{(1.64 + 1.28)^2 \, 2(0.654)(0.345)}{(0.509)^2}$$

= 14.84 ∴ ชดเชยในกรณีผู้ป่วยอาจไม่มาตามนัดดังนั้นใช้ตัวอย่างกลุ่มละ 20 คน

ข <u>การสังเกตและการวัด</u>

ผู้ป่วยจะได้รับคำชี้แจงถึงวัตถุประสงค์, วิธีการ ประโยชน์ที่จะได้รับ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยลงนามยินยอม เข้ารับการรักษา และสามารถถอนตัวออกจากการวิจัย เมื่อใดก็ได้ โดยเก็บข้อมูลดังต่อไปนี้

1) ข้อมูลพื้นฐาน : ชื่อ, เพศ, อายุ, หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย, เชื้อชาติ,

ประวัติเพศสัมพันธ์, เพศคู่นอน, ระยะเวลาที่เป็นผื่น, โรคแทรกซ้อนต่างๆ . อาการที่เห็น เริ่มแรก, อาการคัน, การใช้ยา ตรวจร่างกายทั่วไปรวมทั้งวัดความดันและชีพจร

2) บันทึกลักษณะผื่น macule, nodule, papule, vesicle, bullae, scale, crusted, ulcer, excoriation โดยดูจาก

- จำนวนผื่นบนแขนข้างที่มีรอยโรคมากกว่า
- การกระจายตามแขน, ขา, ศีรษะ, ลำตัว, คอ, mucous membrane
- แบ่งระดับความรุนแรงของผื่นเป็น 3 ระดับ ดังนี้

1. ระดับน้อย (mild) : จำนวนผื่นตั้งแต่ 0 – 20 ผื่น
2. ระดับปานกลาง (moderate) : จำนวนผื่นตั้งแต่ 21 – 40 ผื่น
3. ระดับรุนแรง (severe) : จำนวนผื่นตั้งแต่ 41 ผื่นขึ้นไป

3) บันทึกระดับความรุนแรงของ อาการคัน โดยให้ผู้ป่วยเป็นผู้ประเมินอาการคันของตนเอง ตามระดับ 0 – 10

ไม่มีอาการคัน	=	0
คันน้อย	=	1 – 3
คันปานกลาง	=	4 – 6
คันรุนแรง	=	7 – 10

4) บันทึกภาพถ่ายรอยโรคของผู้ป่วยเมื่อเริ่มการศึกษา และที่สัปดาห์ที่ 12 ให้แพทย์ผู้สังเกตการณ์ซึ่งเป็นผู้ที่ไม่เคยพบคนไข้มาก่อน ประเมินการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายที่สัปดาห์ที่ 12 เทียบกับก่อนรักษา โดยให้คะแนนเป็น 7 ระดับ คือ -3 = แย่ลงมาก -2 = แย่ลงปานกลาง -1 = แย่ลงเล็กน้อย 0 = เหมือนเดิม +1 = ดีขึ้นเล็กน้อย +2 = ดีขึ้นปานกลาง +3 = ดีขึ้นมาก

5) บันทึกระดับความพึงพอใจของคนไข้ขณะที่ 12 สัปดาห์ โดยแบ่งเป็น 7 ระดับ คือ -3 = ไม่พอใจมาก, -2 = ไม่พอใจปานกลาง, -1 = ไม่พอใจเล็กน้อย 0 = ไม่รู้สึกอะไร , +1 = พอใจเล็กน้อย, +2 = พอใจปานกลาง +3 = พอใจมาก

6) บันทึกความผิดปกติอื่นๆ, การติดเชื้อแทรกซ้อนต่างๆ, ความผิดปกติของต่อมน้ำเหลือง

7) บันทึกระยะของโรค AIDS (HIV – Staging) โดยบันทึกเป็น 2 แบบ

1. แบบระยะของการเจ็บป่วยด้วยโรค AIDS โดยเรียกตามอาการและความรุนแรงของโรคทางคลีนิค

2. แบ่งตามหลักเกณฑ์ ของ CDC (Centers for Disease Control) ในปี พ.ศ. 2536

8) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- anti – HIV (ELISA and Confirm with Particle Agglutination test)
- Complete Blood Count, total lymphocyte count, CD4 count, Bun, Cr, Liver function test, Urine analysis
- ตรวจด้วยวิธีพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ เพื่อหาเชื้ออื่นที่สามารถเป็นสาเหตุได้ โดยทำ 10% KOH, Scabies scrapings, Gram stain, hematoxcylin and eosin stain. Giemsa stain , acid – fast stain

ค <u>การรักษา</u>

แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธีการสุ่มตัวอย่าง เริ่มแรกจะแบ่งคนไข้ตามความรุนแรงของผื่น แล้วจึงสุ่มแยกคนไข้ออกเป็น 2 กลุ่ม เพื่อให้คนไข้แต่ละกลุ่มมีความรุนแรงของผื่นใกล้เคียงกัน

กลุ่มที่ 1 - ได้รับยา pentoxifylline (400 mg.) 1 เม็ด รับประทานวันละ 3 ครั้ง ร่วมกับยา hydroxyzine hydrochloride (10 mg) 1 เม็ด รับประทานวันละ 3 ครั้ง ทุกวันเป็นระยะเวลานาน 12 สัปดาห์

กลุ่มที่ 2 - ได้รับยา placebo 1 เม็ด รับประทานวันละ 3 ครั้ง ร่วมกับยา hydroxyzine hydrochloride (10 mg) 1 เม็ด รับประทานวันละ 3 ครั้ง ทุกวันเป็นระยะเวลานาน 12 สัปดาห์

คนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับอนุญาตให้ใช้ยาทาเฉพาะ Cold cream ทาที่ผื่นวันละ 2 ครั้ง เช้า - เย็น เท่านั้น และให้ทาไปจนครบ 16 สัปดาห์

ง. <u>การติดตามผลการรักษา</u>

นัดผู้ป่วยมาตรวจในสัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 12 และ 16, เพื่อบันทึกจำนวนผื่นซ้ำที่แขนข้างเดิม, ความรุนแรงของอาการคัน และผลข้างเคียงของยาทุกครั้ง ในสัปดาห์ที่ 12 บันทึกภาพถ่ายซ้ำที่เดิม และสอบถามระดับความพึงพอใจของคนไข้

<u>การรวบรวมข้อมูล</u>

ข้อมูลของผู้ป่วย จะได้รับการบันทึกในแบบฟอร์ม (ภาคผนวก) และทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

<u>การวิเคราะห์ข้อมูล</u>

1) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยา เพื่อขจัดตัวแปรร่วม (confounding factors)

2) การสรุปข้อมูล เนื่องจากเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ จึงสรุปข้อมูลในรูปค่าเฉลี่ย(Mean) ของค่าความต่างกันของจำนวนผื่น และความรุนแรงของอาการคัน ระหว่างก่อนและหลังการรักษา, นำเสนอข้อมูลในรูปตาราง และแผนภูมิ, หาค่าความสำคัญทางสถิติในด้านการ เปลี่ยนแปลงของจำนวนผื่น และความรุนแรงของอาการคัน เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Mann Whitney U test

<u>ปัญหาทางจริยธรรม</u>

การศึกษานี้ใช้ยา pentoxifylline ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคต่างๆ มานานแล้วค่อนข้างแพร่หลาย พบว่ามีผลข้างเคียงน้อยมาก และเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง และสามารถหายได้เอง แม้จะใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ระหว่างการศึกษาหากพบผลข้างเคียงที่ รุนแรง และมีโอกาสที่จะเป็นอันตรายต่อ ผู้ป่วยก็จะคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา และรักษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ทันทีหรือหากขณะที่ทำการศึกษา ได้เกิดมีโรคแทรกซ้อนจากโรค AIDS ที่เป็นอันตรายและจำเป็นต้องรักษาก็จะทำการรักษาหรือส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านนั้นทำการรักษา และหยุดการศึกษาทันทีเช่นกัน

<u>ข้อจำกัดในการวิจัย</u>

ไม่มี

<u>ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย</u>

1. เพื่อเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรค PPE ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญสำหรับคนไข้ AIDS ซึ่งหากให้ผลการรักษาดี จะช่วยพัฒนาให้คนไข้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้

2. เพื่อเป็นแนวทางในการบอกถึงพยาธิกำเนิดของโรค PPE ด้วย

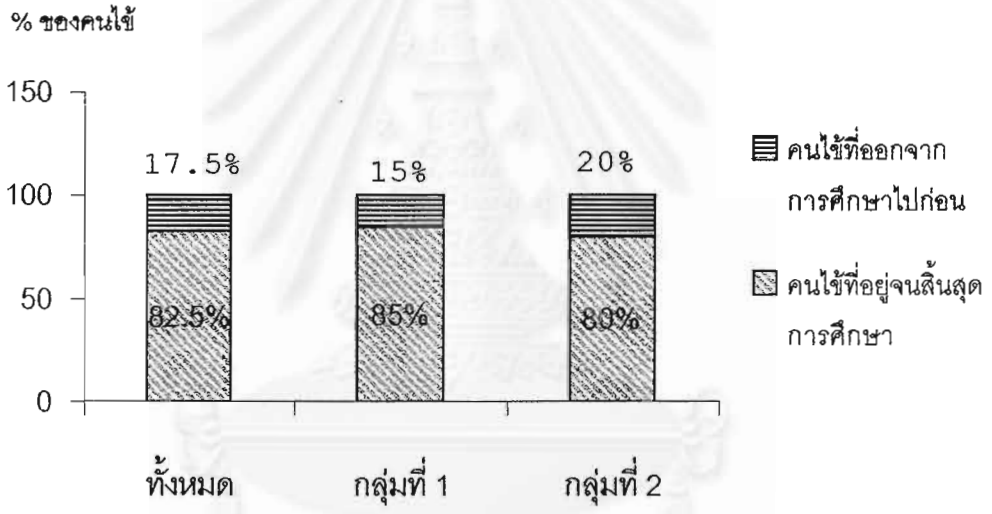
อุปสรรค

เนื่องจากใช้เวลาในการรักษาค่อนข้างนาน ทำให้คนไข้อาจไม่มาติดตามผล รวมทั้ง คนไข้โรค AIDS มักมีค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคต่างๆ สูงอยู่แล้ว การแก้ไขปัญหาคือต้องอธิบายถึงผลประโยชน์ที่คนไข้จะได้รับ พร้อมทั้งช่วยค่าใช้จ่ายเรื่องการเดินทางแก่ คนไข้ตามสมควรด้วย

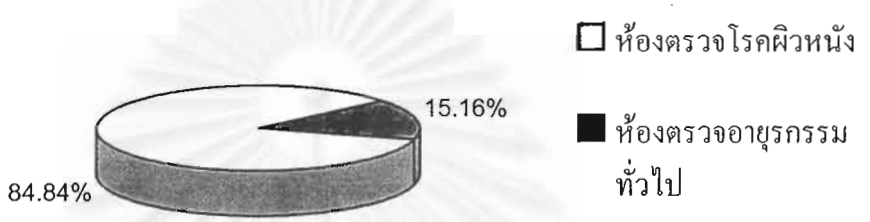
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6
ผลการวิจัย

คนไข้ติดเชื้อ HIV ร่วมกับมีผื่น PPE ที่เข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้มีทั้งสิ้น 40 ราย เป็นคนไข้ที่เข้ามารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2542 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2542 มีคนไข้ที่เข้าร่วมการศึกษาได้ตลอดจนถึงจบการศึกษา 33 ราย คนไข้ 7 รายที่ออกไปก่อนสิ้นสุดการศึกษา เป็นคนไข้ในกลุ่มที่ 1 (ได้รับยา pentoxifylline) จำนวน 3 ราย และกลุ่มที่ 2 (ได้รับยาหลอก) จำนวน 4 ราย (ภาพที่ 5) คนไข้ร้อยละ 84.84 (จำนวน 28 ราย) ได้เข้ามารับการรักษาที่ห้องตรวจโรค ผิวหนังด้วยปัญหาผื่นผิวหนังส่วนคนไข้อีกร้อยละ 15.16 (จำนวน 5 ราย) ได้รับการส่งต่อจากห้องตรวจอายุรกรรมทั่วไป (ภาพที่ 6)



ภาพที่ 5 แผนภูมิแท่งแสดงร้อยละของคนไข้ที่อยู่จนสิ้นสุดการศึกษา และคนไข้ที่ออกจากการศึกษาไปก่อน



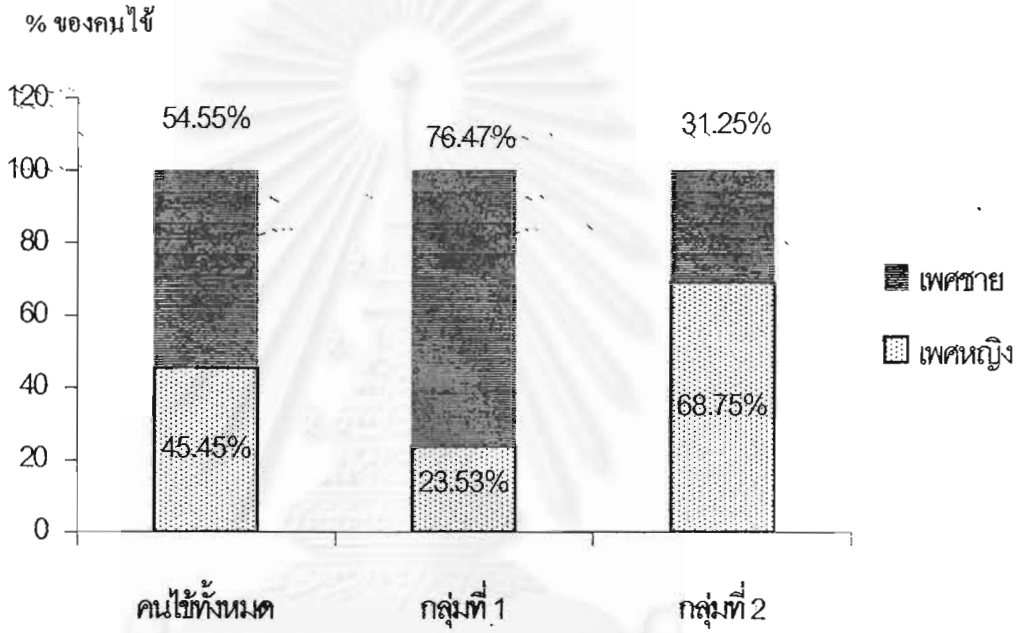
ภาพที่ 6 แผนภูมิวงกลม แสดงแหล่งที่มาของคนไข้

คนไข้ถึงร้อยละ 57.58 (จำนวน 19 ราย) มีผื่น PPE เป็นอาการนำให้มาพบแพทย์ โดยที่ไม่ทราบมาก่อนว่าตนเองติดเชื้อ HIV ส่วนคนไข้อีกร้อยละ 42.42 (จำนวน 14 ราย) ทราบอยู่แล้วว่าตนเองติดเชื้อ HIV และมีอาการแสดงอื่นของโรคนำมาก่อนผื่น PPE ในคนไข้ 19 ราย ที่มีผื่น PPE เป็นอาการแรกนั้น พบว่ามีถึงร้อยละ 36.84 (จำนวน 7 ราย) ที่มี PPE เป็นอาการแรกและอาการเดียวที่ปรากฏขณะนั้น ส่วนอีกร้อยละ 63.16 (จำนวน 12 ราย) มีอาการแสดงอื่นที่ตรวจพบร่วมกับผื่น PPE ได้แก่ การติดเชื้อราแคนดิด้า ในเยื่อบุช่องปาก (Oral candidiasis), ผื่น oral hairy leukoplakia และการมีต่อมน้ำเหลืองโตทั่วๆ ไป (persistent generalized lymphadenopathy)

ลักษณะที่สำคัญของคนไข้

1. เพศ

จากคนไข้ 33 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษา 18 รายเป็นเพศชาย และ 15 ราย เป็นเพศหญิง โดยกลุ่มที่ 1 เป็นเพศชาย 13 ราย และเพศหญิง 4 ราย ส่วนกลุ่มที่ 2 เป็นเพศชาย 5 ราย และหญิง 11ราย (ภาพที่ 7)

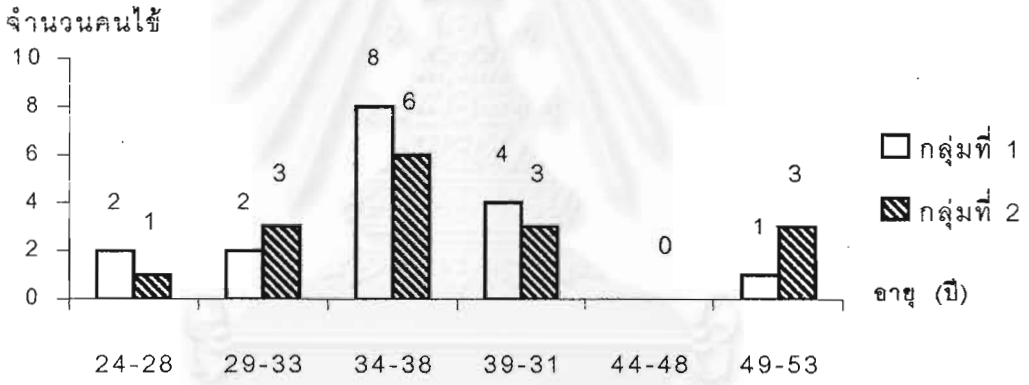


ภาพที่ 7 แผนภูมิแท่ง แสดงเพศของคนไข้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. อายุ

คนไข้กลุ่มที่ 1 มีช่วงอายุเริ่มตั้งแต่ 26 ถึง 53 ปี อายุเฉลี่ย ($\bar{X}$) 36.29 ปี ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 6.43 ปี ค่ามัธยฐาน 36 ปี ส่วนคนไข้กลุ่มที่ 2 มีช่วงอายุเริ่มตั้งแต่ 25 ถึง 52 ปี อายุเฉลี่ย 37.81 ปี ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 7.69 ปี ค่ามัธยฐาน 36.5 ปี (ภาพที่ 8) เมื่อพิจารณาโดยรวมคนไข้ทั้งหมด พบว่ามีช่วงอายุเริ่มตั้งแต่ 25 ถึง 53 ปี อายุเฉลี่ย 37.03 ปี ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 7 ปี ค่ามัธยฐาน 36 ปี จากการคำนวณทางสถิติโดยใช้ Mann – Whitney U test เนื่องจากข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ พบว่าได้ค่า U เท่ากับ 126.5 เมื่อนำไปเปรียบเทียบค่า Z ที่ระดับ α = 0.05 แล้ว (Z = - 0.343) จะได้ค่า p = 0.732 ซึ่งตกอยู่ในเขตยอมรับสมมติฐาน (Ho) จึงสรุปได้ว่า อายุของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P > 0.05)



ภาพที่ 8 แผนภูมิแท่ง แสดงอายุของคนไข้แยกตามกลุ่ม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3. เชื้อชาติ และสัญชาติ

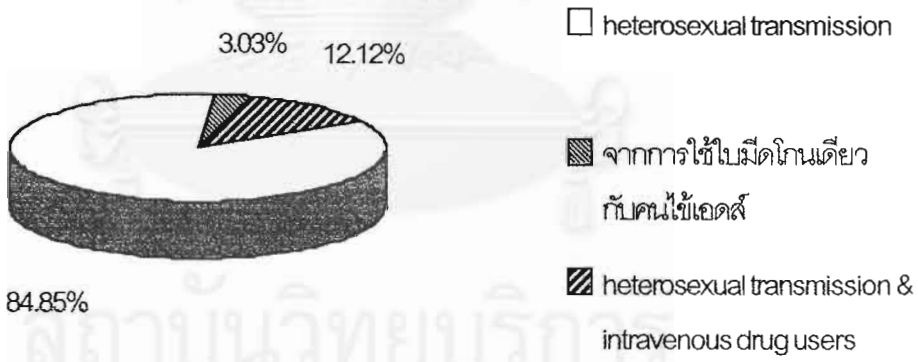
คนไข้ทั้ง 33 ราย มีเชื้อชาติและสัญชาติไทย

4. ประวัติเพศสัมพันธ์

คนไข้ทั้ง 33 ราย มีประวัติเพศสัมพันธ์กับเพศตรงข้าม (heterosexual)

5. ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการติดเชื้อ HIV

คนไข้ร้อยละ 84.85 (จำนวน 28 ราย) มีปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อ HIV คือ การติดต่อทางเพศสัมพันธ์กับเพศตรงข้าม (heterosexual transmission) ส่วนคนไข้อีกร้อยละ 12.12 (จำนวน 4 ราย) มีปัจจัยเสี่ยงทั้ง heterosexual transmission และการใช้ยาเสพติดแบบฉีดเข้าเส้นเลือด (intravenous drug user) ซึ่งในคนไข้กลุ่มนี้เป็นคนไข้เพศชายทั้งหมด 3 ราย เป็นคนไข้ในกลุ่มที่ 1 และ 1 ราย เป็นคนไข้ในกลุ่มที่ 2 (ภาพที่ 9) มีคนไข้ 1 รายที่พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงจากการดูแลและใช้ใบมีดโกนเดียวกันกับน้องชายที่เป็นโรคเอดส์



ภาพที่ 9 แผนภูมิวงกลม แสดงปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการติดเชื้อ HIV ของคนไข้

6. โรคแทรกซ้อน และโรคฉกฉวยโอกาส (AIDS-defining illness)

คนไข้กลุ่มที่ 1 พบ AIDS – defining illness ในคนไข้ 4 ราย โดย 2 ราย มีการติดเชื้อวัณโรคในปอด, 1 ราย เคยเป็นปอดอักเสบจากเชื้อรา *Pneumocystis carinii* 1 ราย เคยเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อรา *Cryptococcus neoformans*

ส่วนคนไข้กลุ่มที่ 2 พบ AIDS – defining illness ในคนไข้ 5 ราย โดย 2 ราย เคยมีการติดเชื้อวัณโรคในปอด, 2 ราย เคยเป็นปอดอักเสบจากเชื้อรา *Penumocystis carinii*, 1 ราย เคยมีการติดเชื้อที่ปอดจากทั้งเชื้อวัณโรค และเชื้อรา *Pneumocystis carinii* (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ตารางแสดง การพบ AIDS – defining illness ในคนไข้แยกตามกลุ่ม

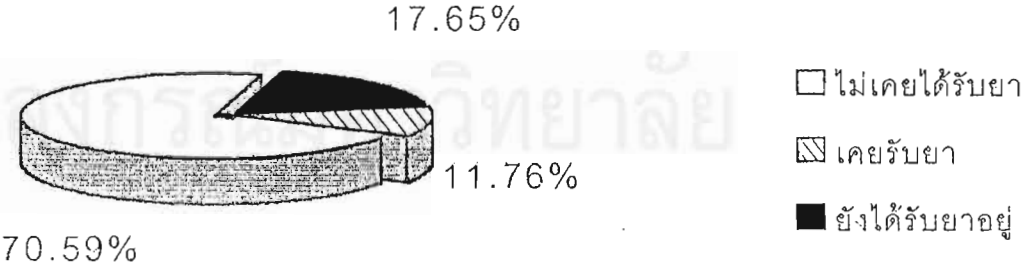
AIDS-defining illness	กลุ่มที่ 1		กลุ่มที่ 2	
	จำนวนคนไข้	%	จำนวนคนไข้	%
- M Tuberculosis infection	2	11.76	2	12.5
- Pneumocystis carinii pneumonia	1	5.88	2	12.5
- M Tuberculosis infection & Pneumocystis carinii pneumonia	-	0	1	6.25
- Cryptococcal meningitis	1	5.88	-	-
รวม	4	23.53	5	31.25

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

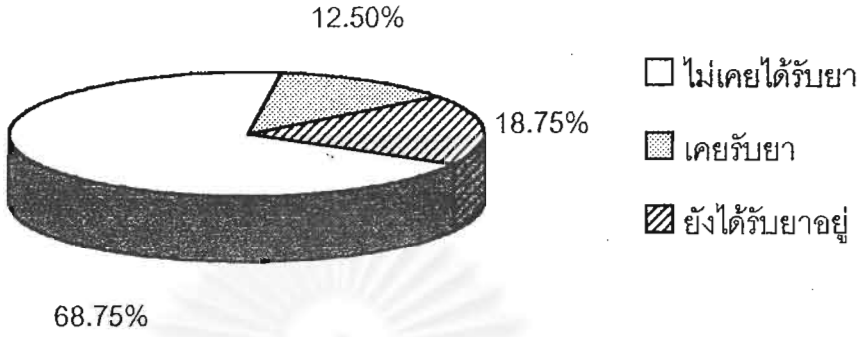
7. ประวัติการได้รับยา

คนไข้ส่วนใหญ่จะไม่เคยได้รับการรักษาใดๆ มาก่อน มีคนไข้ 10 ราย จาก กลุ่มที่ 1 และ 2 อย่างละเท่าๆ กัน ที่เคยได้รับยารักษาโรคอื่นมาก่อน ได้แก่ ยาต้านวัณโรค (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol) 4 ราย, ยาป้องกันโรคปอดอักเสบจากเชื้อ *Pneumocystis carinii* (bactrim) 4 ราย, ยาต้านเชื้อรา (sporal) 1 ราย และมีคนไข้ 1 ราย เคยได้รับทั้งยา bactrim และยาต้านวัณโรคทั้ง 4 ชนิด ในจำนวนคนไข้ เหล่านี้ มีคนไข้ 5 รายที่ยังได้รับยา bactrim (2 ราย อยู่ในกลุ่มที่ 1, 3 รายอยู่ในกลุ่มที่ 2) และ 1 รายที่ยังได้รับยา sporal (อยู่ในกลุ่มที่ 1) ขณะที่เริ่มทำการศึกษา และได้รับตลอดการศึกษา (ภาพที่ 10, 11) มีคนไข้ 3 ราย ที่เคยได้รับยาต้านเชื้อไวรัส (Anti-retroviral drug: AZT, ddI) มาก่อน แต่หยุดยาไปแล้วอย่างน้อย 1 เดือน ก่อนเริ่มทำการศึกษา acetonide 6 ราย และ 0.5 Triamcinolone acetonide 1 ราย) ร่วมกับยารับประทานกลุ่มต้านฮีสตามีน (Hydroxyzine hydrochloride) พบว่าคนไข้ทั้ง 7 ราย ตอบสนองต่อการรักษาได้ไม่ดี ยังมีผื่นขึ้นใหม่และคันมาก

คนไข้จำนวน 7 ราย (กลุ่มที่ 1 3 ราย และกลุ่มที่ 2 4 ราย) เคยได้รับยาสำหรับรักษาผื่น PPE มาก่อน ซึ่งทั้ง 7 รายนี้ได้รับเป็นยาทาในกลุ่ม steroid (0.1% Triamcinolone acetonide 6 ราย และ 0.5 Triamcinolone acetonide 1 ราย) ร่วมกับยารับประทานกลุ่มต้านฮีสตามีน (Hydroxyzine hydrochloride) พบว่าคนไข้ทั้ง 7 ราย ตอบสนองต่อการรักษาได้ไม่ดี ยังมีผื่นขึ้นใหม่และคันมาก



ภาพที่ 10 แผนภูมิวงกลม แสดงสัดส่วนของคนไข้กลุ่มที่ 1 ที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดๆ มาก่อน, คนไข้ที่เคยได้รับยา และคนไข้ที่ยังได้รับยาบางชนิดอยู่



ภาพที่ 11 แผนภูมิวงกลม แสดงสัดส่วนของคนไข้กลุ่มที่ 2 ไม่เคยได้รับการรักษาใดๆ มาก่อน, คนไข้ที่เคยได้รับยา และคนไข้ที่ยังได้รับยาบางชนิดอยู่

8. อาการแสดงอื่นที่พบร่วมกับผื่น PPE

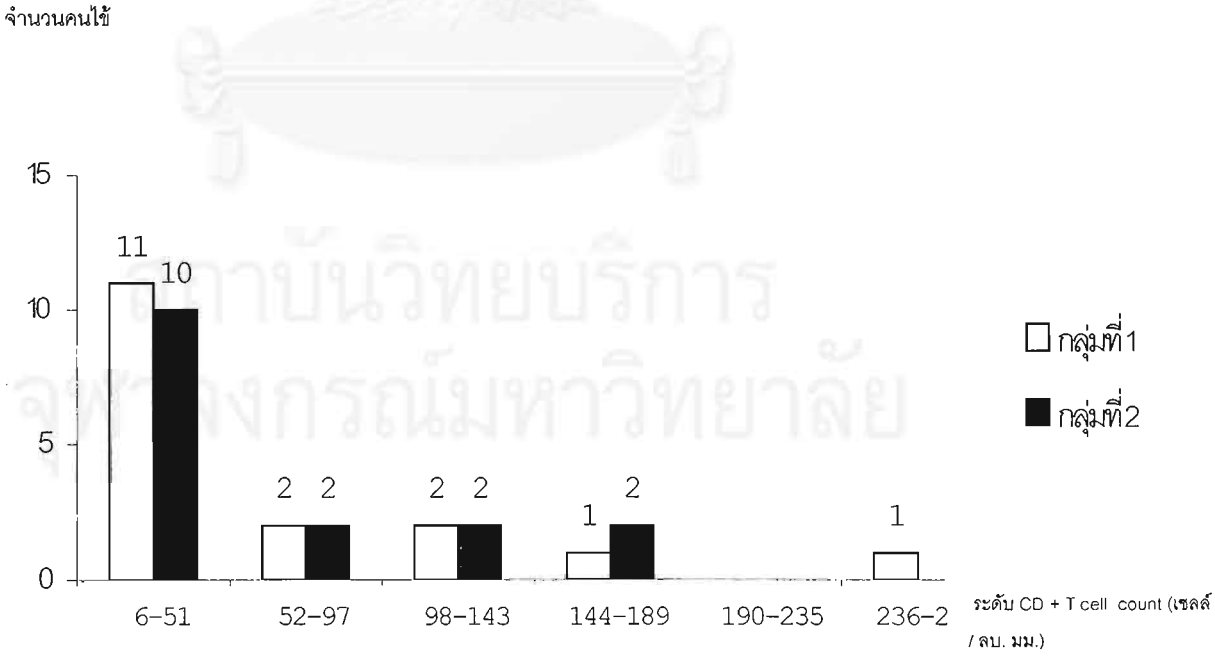
จากการตรวจร่างกายคนไข้ทั้งหมดพบว่ามีการติดเชื้อราแคนดิด้าในช่องปาก (oral candidiasis) จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 75.76), 26 ราย หรือร้อยละ 78.79 มีผื่น oral hairy leukoplakia, และ 29 ราย หรือร้อยละ 87.89 มีต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว (persistent generalized lymphadenopathy) โดยเป็นคนไข้แต่ละกลุ่มตามตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงอาการแสดงที่ตรวจพบร่วมกับผื่น PPE ในคนไข้แยกตามกลุ่ม

อาการแสดง	กลุ่มที่ 1		กลุ่มที่ 2	
	จำนวนคนไข้	%	จำนวนคนไข้	%
- persistent generalized lymphadenopathy	15	88.24	14	87.50
- oral candidiasis	13	76.47	12	75
- oral hairy leukoplakia	12	70.59	14	87.5

9. ระดับ CD4 T-cell count ในเลือด

คนไข้ทั้งหมด มีระดับ CD4 T-cell count ในเลือดอยู่ในช่วงตั้งแต่ 6 ถึง 282 เซลล์ / ลบ.มม. โดยมีค่าเฉลี่ย 60.45 เซลล์ / ลบ.มม. และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 63.59 เซลล์ / ลบ.มม. ค่ามัธยฐาน 38 เซลล์ / ลบ. มม. คนไข้กลุ่มที่ 1 มีระดับ CD4 T-cell count อยู่ในช่วงตั้งแต่ 6 ถึง 282 เซลล์ / ลบ. มม. ค่าเฉลี่ย 60.06 เซลล์ / ลบ. มม. และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 73.49 เซลล์ / ลบ. มม. ค่ามัธยฐาน 36 เซลล์ / ลบ. มม. ส่วนคนไข้กลุ่มที่ 2 มีระดับ CD4 T-cell count อยู่ในช่วงตั้งแต่ 6 ถึง 168 เซลล์ / ลบ. มม. ค่าเฉลี่ย 60.88 เซลล์ / ลบ. มม. และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 53.52 เซลล์ / ลบ. มม. ค่ามัธยฐาน 42.5 เซลล์ / ลบ.มม. ส่วนคนไข้กลุ่มที่ 2 (ภาพที่ 12) จากการคำนวณทางสถิติ โดยใช้ Mann-Whitney U test เนื่องจากข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ พบว่าได้ค่า U = 118.5 เมื่อแปลงเป็นค่า Z ได้เท่ากับ -0.631 และเมื่อไปเปรียบเทียบที่ระดับ α = 0.05 แล้วพบว่าได้ค่า p = 0.528 ซึ่งตกอยู่ในช่วงยอมรับสมมติฐาน (Ho) จึงสรุปได้ว่าระดับ CD4 T-cell count ของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P > 0.05)



ภาพที่ 12 แผนภูมิแท่งแสดงระดับ CD4 + T-cell count ในเลือด คนไข้แยกตามกลุ่ม

10. ระดับขั้นของการติดเชื้อ HIV (HIV staging)

คนไข้ทั้ง 33 ราย แบ่งเป็นคนไข้ที่อยู่ใน stage B2 (symptomatic HIV infection ที่มีระดับ CD4 T-cell count อยู่ในช่วง 200 - 499 เซลล์ / ลบ. มม.) จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.03, stage B3 (symptomatic HIV ที่มีระดับ CD4 T-cell count น้อยกว่า 200 เซลล์ / ลบ. มม.) มีจำนวน 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 72.73 และคนไข้อีก 8 ราย หรือร้อยละ 24.24 อยู่ใน stage C 3 (AIDS defining condition ที่มีระดับ CD4 T-cell count น้อยกว่า 200 เซลล์ / ลบ. มม.) โดยคนไข้แต่ละกลุ่มแบ่งเป็น stage ต่างๆ ตามตารางที่ 7

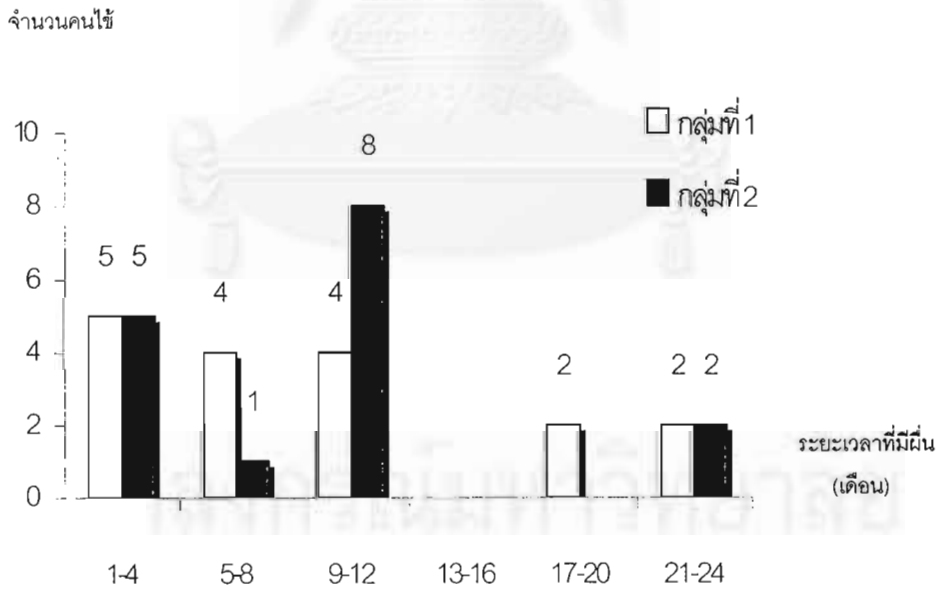
ตารางที่ 7 แสดงระดับขั้นของการติดเชื้อ HIV ของคนไข้แยกตามกลุ่ม

HIV Staging	กลุ่มที่ 1		กลุ่มที่ 2	
	จำนวนคนไข้	%	จำนวนคนไข้	%
- Stage B2	1	5.88	-	
- Stage B3	12	70.59	12	75
- Stage C3	4	23.53	4	25
รวม	17	100	16	100

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

11. ระยะเวลาที่มีผื่น PPE

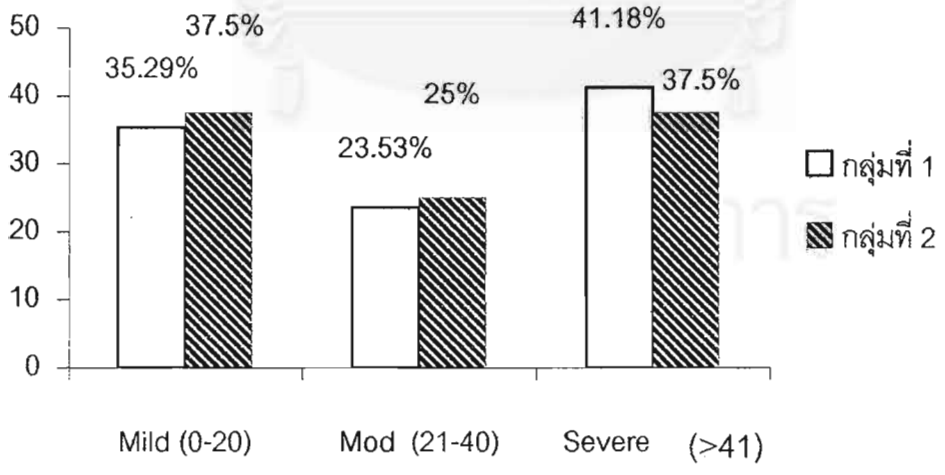
คนไข้ทั้ง 33 ราย มีช่วงระยะเวลาที่มีผื่น ก่อนจะเข้าร่วมการศึกษา อยู่ในช่วงตั้งแต่ 2 ถึง 24 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ย 10.15 เดือน ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.92 เดือน ค่ามัธยฐาน 10 เดือน คนไข้กลุ่มที่ 1 มีช่วงระยะเวลาที่มีผื่น อยู่ในช่วงตั้งแต่ 2 ถึง 24 เดือน เฉลี่ย 10.35 เดือน ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 7.30 เดือน ค่ามัธยฐาน 8 เดือนส่วนคนไข้กลุ่มที่ 2 มีช่วงระยะเวลาที่มีผื่นอยู่ในช่วงตั้งแต่ 2 ถึง 24 เดือน เฉลี่ย 9.94 เดือน ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 6.72 เดือน ค่ามัธยฐาน 10 เดือน (ภาพที่ 13) จากการคำนวณทางสถิติโดยใช้ Mann-Whitney U test เนื่องจากข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ พบว่าได้ค่า U = 83.5 เมื่อแปลงเป็นค่า Z ได้เท่ากับ -1.90 และเมื่อเปรียบเทียบที่ระดับ α = 0.05 พบว่าได้ค่า P = 0.057 ซึ่งตกอยู่ในช่วงยอมรับสมมติฐาน (Ho) จึงสรุปได้ว่า ระยะเวลาที่มีผื่นของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของสถิติ (P > 0.05)



ภาพที่ 13 แผน ภูมิแท่ง แสดงระยะเวลาที่มีผื่น PPE ของคนไข้แยกตามกลุ่ม

12. ความรุนแรงของผื่น PPE

คนไข้ทั้งหมดมีจำนวนตุ่มก่อนเริ่มทำการศึกษาอยู่ในช่วง 5 ถึง 103 ตุ่ม โดยมีค่าเฉลี่ย 35.67 ตุ่ม ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 24.12 ตุ่ม ค่ามัธยฐาน 30 ตุ่ม เมื่อแยกพิจารณาแต่ละกลุ่มพบว่า คนไข้กลุ่มที่ 1 มีจำนวนตุ่มก่อนเริ่มทำการศึกษาอยู่ในช่วง 11 ถึง 67 ตุ่ม ค่าเฉลี่ย 34.59 ตุ่ม ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 17.53 ตุ่ม ค่ามัธยฐาน 35 ตุ่ม โดยคนไข้ร้อยละ 35.29 มีผื่นอยู่ในระดับน้อย (0 - 20 ตุ่ม) ร้อยละ 23.53 มีผื่นอยู่ในระดับปานกลาง (21 – 40 ตุ่ม) และร้อยละ 41.18 มีผื่นอยู่ในระดับรุนแรง (มากกว่าหรือเท่ากับ 41 ตุ่ม) ส่วนคนไข้กลุ่มที่ 2 มีจำนวนตุ่มก่อนเริ่มทำการศึกษาอยู่ในช่วง 5 ถึง 103 ตุ่ม โดยมีค่าเฉลี่ย 36.81 ตุ่ม ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 30.18 ตุ่ม ค่ามัธยฐาน 26.5 ตุ่มโดยคนไข้ร้อยละ 37.5 มีผื่นอยู่ในระดับน้อย ร้อยละ 25 มีผื่นอยู่ในระดับปานกลาง และร้อยละ 37.5 มีผื่นอยู่ในระดับรุนแรง (ภาพที่ 14) จากการคำนวณทางสถิติโดยใช้ Mann – Whitney U test พบว่าได้ค่า U = 120.50 เมื่อแปลงเป็นค่า Z ได้เท่ากับ -0.559 และเมื่อนำไปเปรียบเทียบที่ระดับ α = 0.05 พบว่าได้ค่า p = 0.576 ซึ่งตกอยู่ในช่วงยอมรับสมมติฐาน (Ho) จึงสรุปได้ว่าขณะเริ่มต้นการศึกษา คนไข้ทั้ง 2 กลุ่มมีความรุนแรงของผื่นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P > 0.05)



ภาพที่ 14 แผนภูมิแท่งแสดงระดับความรุนแรงของผื่น PPE แยกตามกลุ่ม

13. ระยะเวลาของการเกิดอาการคัน

ร้อยละ 51.52 ของคนไข้ทั้งหมด จะมีอาการคันหลังจากมีผื่นแล้ว ส่วนคนไข้อีกร้อยละ 24.24 มีอาการคันก่อนจะมีผื่น และคนไข้อีกร้อยละ 24.24 มีอาการคันพร้อมๆ กับมีผื่นขึ้น (ตารางที่ 6)

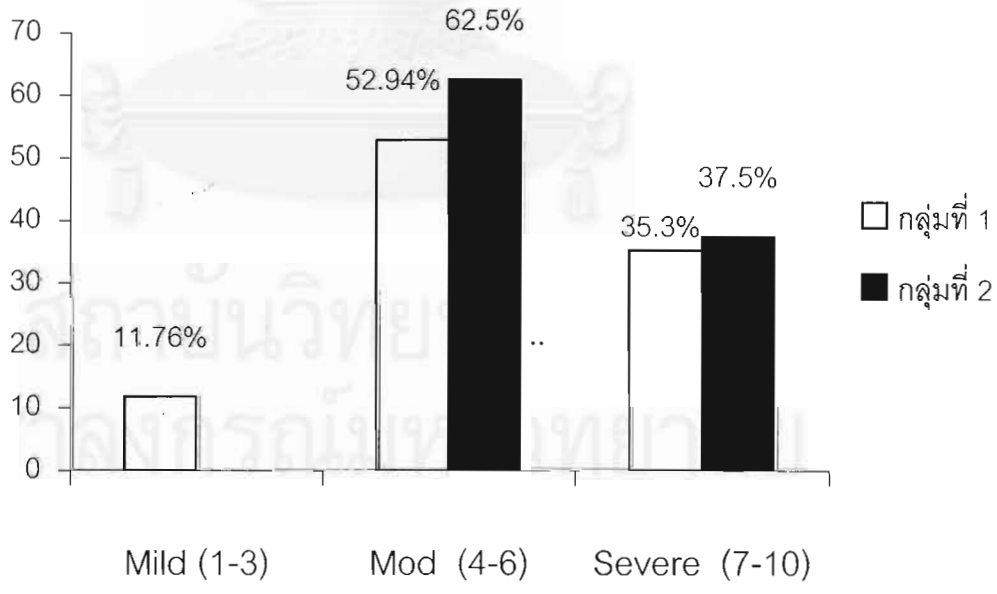
ตารางที่ 6 แสดงระยะเวลาของการเกิดอาการคัน

ระยะเวลาของการเกิดอาการคัน	จำนวนของคนไข้	% ของคนไข้
คันก่อนมีผื่น	17	51.52
คันพร้อมๆ กับมีผื่น	8	24.24
คันหลังมีผื่น	8	24.24
รวม	33	100

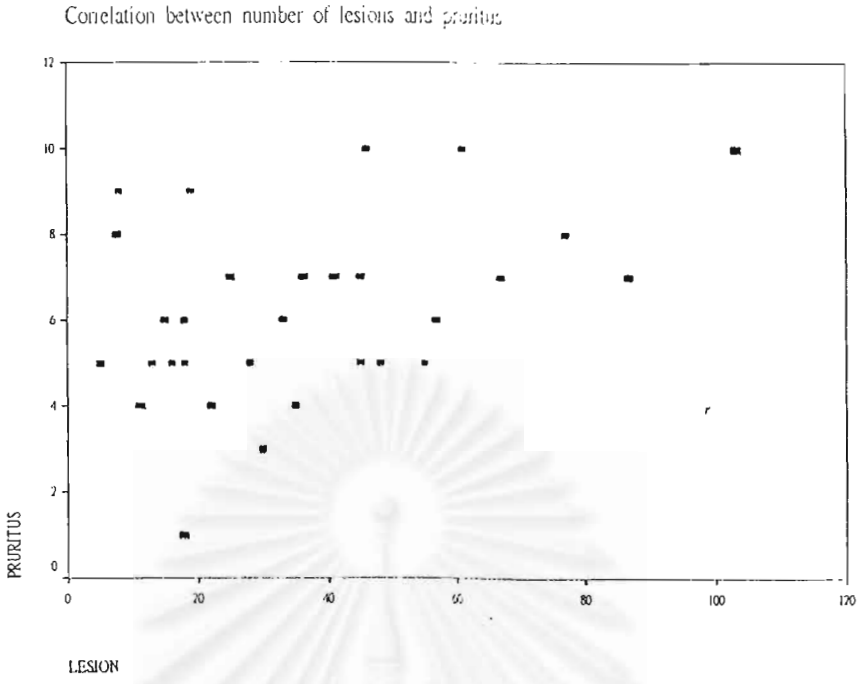
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

14. ความรุนแรงของอาการคัน

คนไข้โดยรวมมีความรุนแรงของอาการคันเริ่มต้นก่อนการศึกษาอยู่ในระดับเฉลี่ย 6 คะแนน (อยู่ในช่วย 1 – 10 คะแนน) ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2.05 คะแนน ค่ามัธยฐาน 6 คะแนน โดยคนไข้กลุ่มที่ 1 มีความรุนแรงของอาการคัน อยู่ในช่วงตั้งแต่ 1 ถึง 10 คะแนน เฉลี่ย 5.65 คะแนน และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 2.15 คะแนน ค่ามัธยฐาน 5 คะแนน ส่วนคนไข้กลุ่มที่ 2 มีความ รุนแรงของอาการคันตั้งแต่ 4 ถึง 10 เฉลี่ย 6.38 คะแนน และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 1.93 คะแนน ค่ามัธยฐาน 6 คะแนน (ภาพที่ 15) จากการคำนวณทางสถิติโดยใช้ ใช้ Mann – Whitney U test พบว่าได้ค่า U = 105.50 เมื่อแปลงเป็นค่า Z ได้เท่ากับ -1.125 และเมื่อนำไปเปรียบเทียบที่ระดับ α = 0.05 พบว่าได้ค่า p = 0.26 ซึ่งตกอยู่ในช่วงยอมรับสมมติฐาน (Ho) จึงสรุปได้ว่าขณะเริ่มต้นการศึกษา คนไข้ทั้ง 2 กลุ่มมีความรุนแรงของอาการไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P > 0.05)



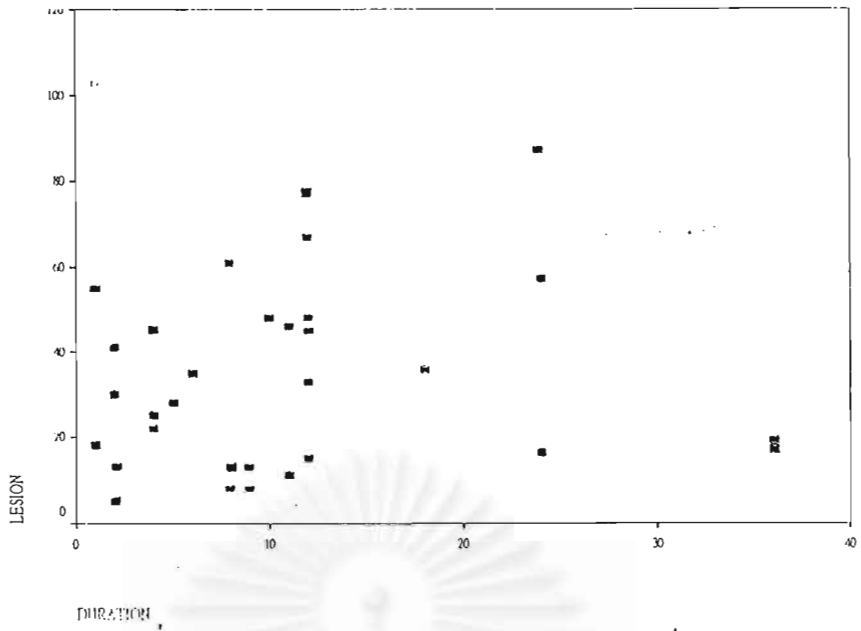
ภาพที่ 15 แผนภูมิแท่งแสดงระดับความรุนแรงของอาการคัน แยกตามกลุ่ม



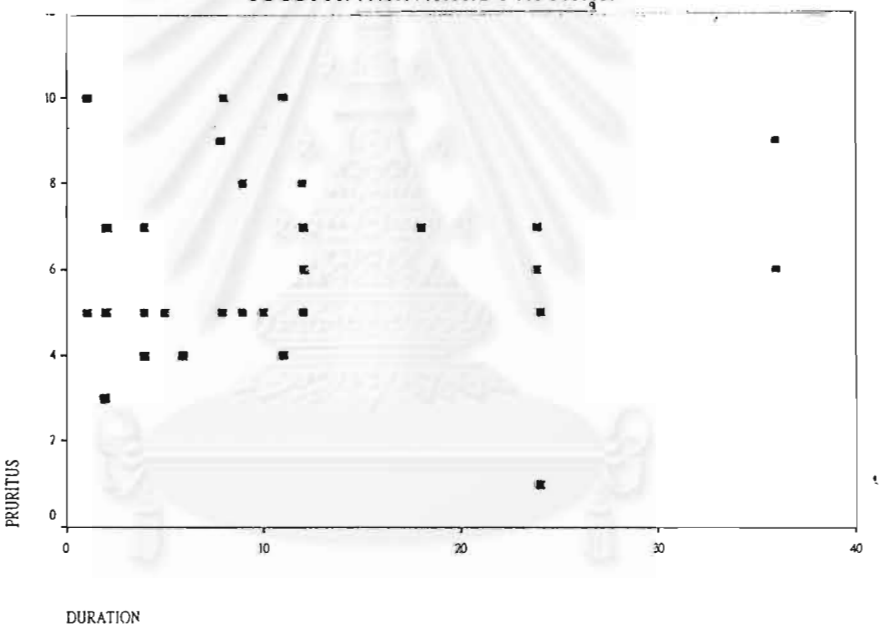
ภาพที่ 16 Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนตุ่มและอาการคัน

จากภาพที่ 16 จะพบว่า จำนวนตุ่มไม่ค่อยจะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการคัน โดยคนไข้ที่มีจำนวนตุ่มน้อยก็อาจจะมีอาการคันรุนแรงมากได้ แต่เป็นที่สังเกตว่าคนไข้ที่มีจำนวนตุ่มมากมักจะมีอาการคันรุนแรงด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



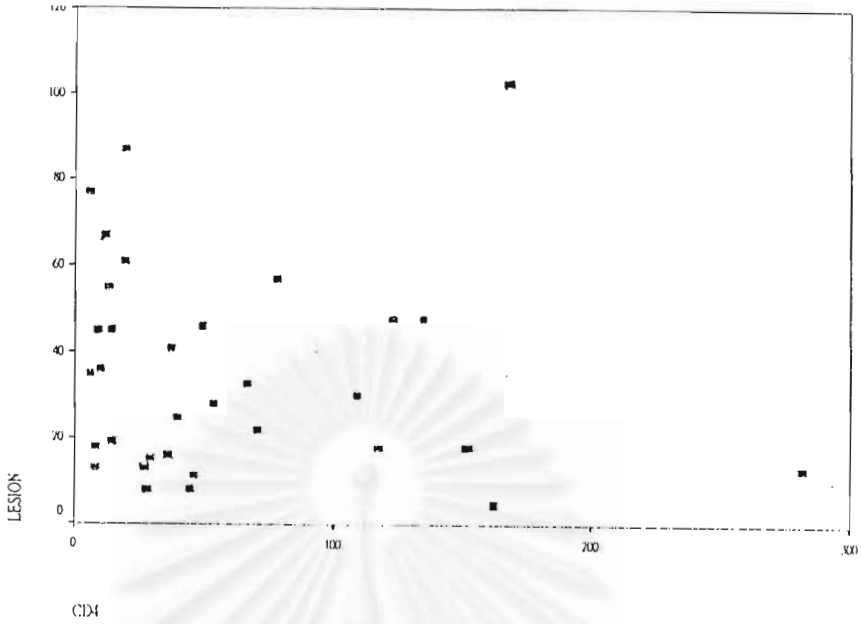
ภาพที่ 17 Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง
ระยะเวลาที่มีผื่นและจำนวนตุ่ม



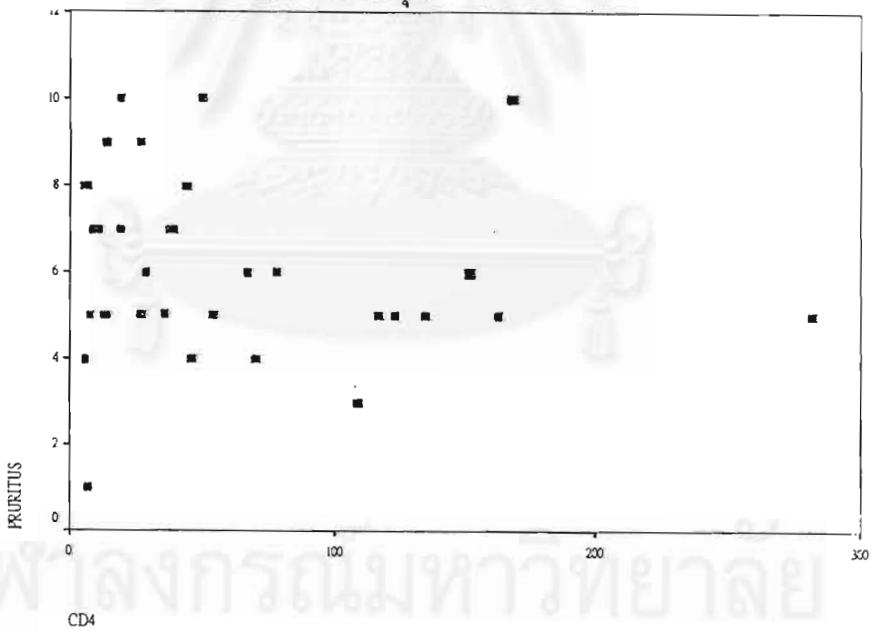
ภาพที่ 18 Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง
ระยะเวลาที่มีผื่น และความรุนแรงของอาการคัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากภาพที่ 17 และ 18 จะพบว่าระยะเวลาที่มีผื่นไม่มีความสัมพันธ์กับจำนวนตุ่ม และความรุนแรงของอาการคัน



ภาพที่ 19 Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CD4 และจำนวนตุ่ม

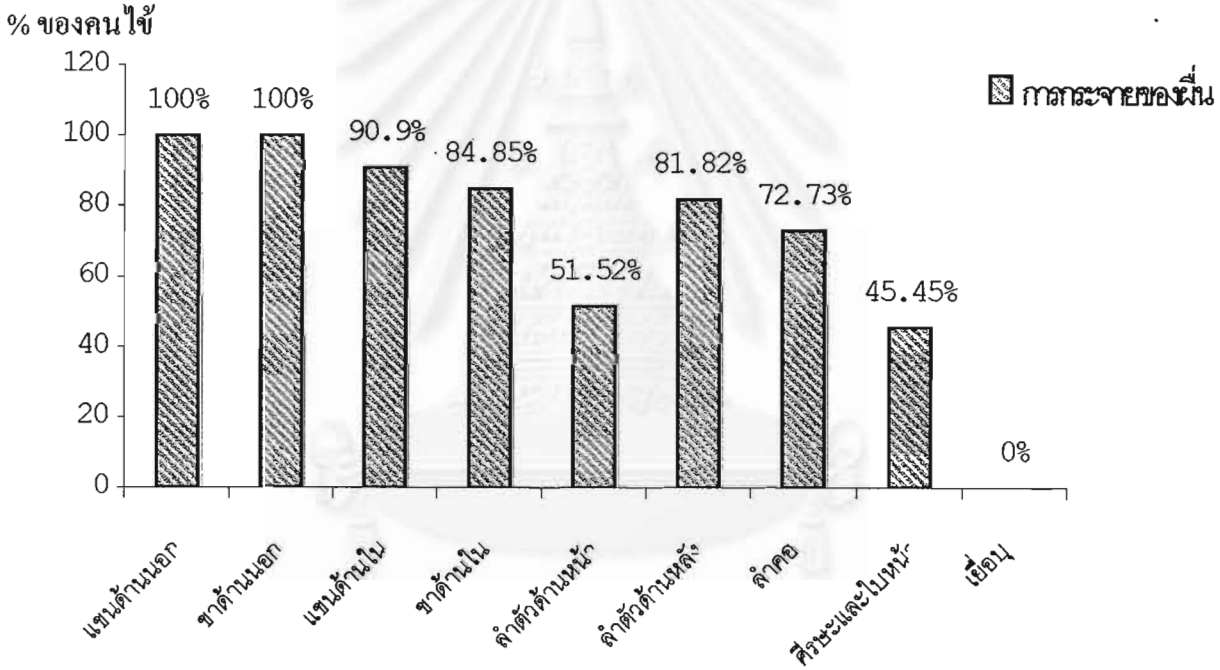


ภาพที่ 20 Scatter diagram แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CD4 และอาการคัน

จากภาพที่ 19 และ 20 จะพบว่าระดับ CD4 + T- cell count ในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับจำนวนตุ่ม และความรุนแรงของอาการคัน

15. การกระจายของผื่น

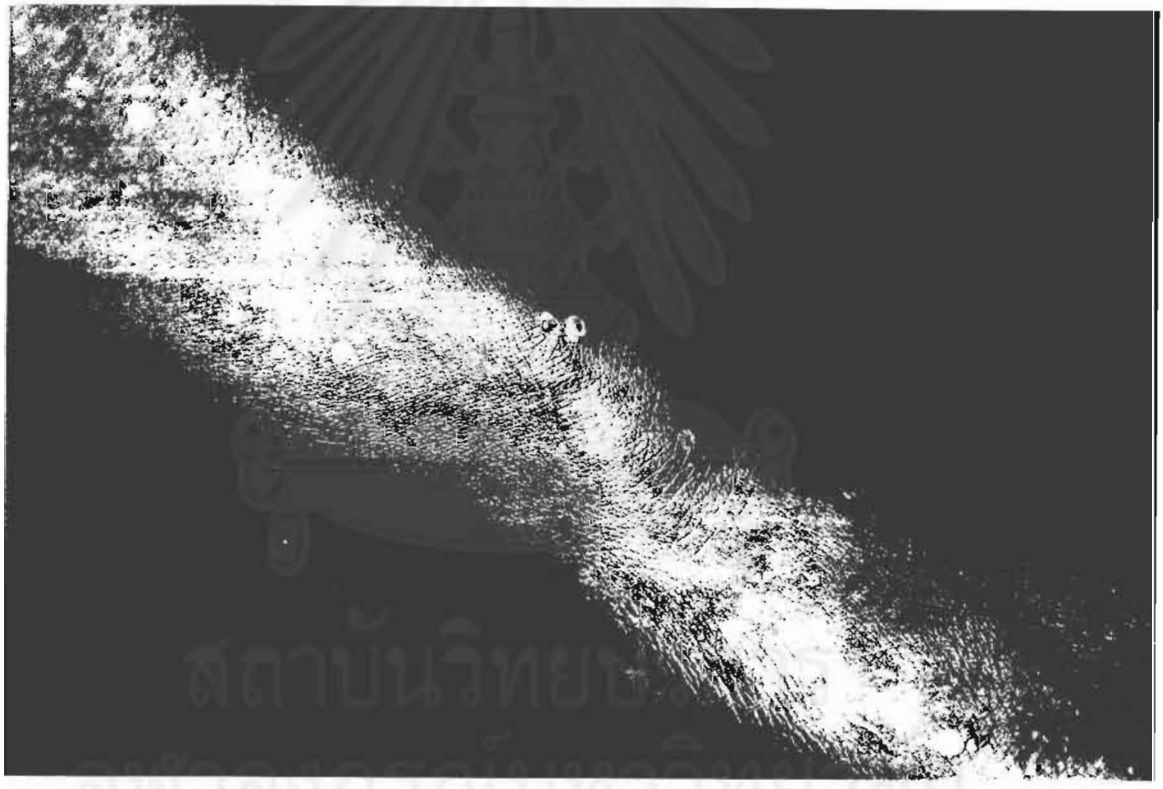
คนไข้ทุกคนพบผื่นกระจายอยู่ที่แขนและขา ด้านนอก รองลงมาคือ ที่แขนด้านใน พบได้ร้อยละ 90.9 (จำนวน 30 คน), ขาด้านในพบได้ร้อยละ 84.85 (จำนวน 28 คน), ลำตัวด้านหลังพบได้ร้อยละ 81.82 (27 คน), ลำคอพบได้ร้อยละ 72.73 (จำนวน 24 คน), ลำตัวด้านหน้าพบได้ร้อยละ 51.52 (จำนวน 17 คน) และที่ศีรษะรวมทั้งใบหน้าพบได้ร้อยละ 45.45 (จำนวน 15 คน) แต่ไม่พบผื่นใน เยื่อบุของคนไข้ในการศึกษานี้เลย (ภาพที่ 21)



ภาพที่ 21 แผนภูมิแท่งแสดงการกระจายของผื่น PPE

16. ลักษณะของผื่น

ลักษณะของผื่นแต่ละผื่นที่พบในคนไข้รายเดียวกันนั้น แตกต่างกันออกไปได้หลายชนิดขึ้นอยู่กับอายุของผื่นนั้นๆ ตุ่มที่ขึ้นใหม่มักจะเป็นตุ่มนูนแดง (multiple discrete, erythematous papules) ที่มีอาการคันรุนแรง บางตุ่มอาจมีตุ่มน้ำอยู่ข้างบนตุ่มแดงนั้น ส่วนผื่นเก่าจะมีสีคล้ำกว่า และมักมีรอยแกะหรือเกา อาการคันทุเลาลง บางรายอาจกลายเป็น ตุ่มนูน หนา ขนาดใหญ่กว่าผื่นที่พบเริ่มแรกได้ (multiple discrete, excoriated or hyperkeratotic, hyperpigmented papules or nodules) (ภาพที่ 22)



ภาพที่ 22 แสดงลักษณะผื่นรอยโรค

17. **สรุปลักษณะที่สำคัญของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มขณะเริ่มต้นการศึกษา** (ตารางที่ 7) จะเห็นได้ว่าคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะที่สำคัญคล้ายคลึงกัน

ตารางที่ 7 แสดงลักษณะที่สำคัญของคนไข้ขณะเริ่มต้นการศึกษาแยกตามกลุ่ม

	กลุ่มที่ 1	กลุ่มที่ 2	เปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม
1. จำนวน (คน)	17	16	
2. เพศ (%) ชาย	76.47%	31.25%	
หญิง	23.53%	68.75%	
3. อายุ (ปี)	36.29 ± 6.43	37.81 ± 7.69	P = 0.73
4. ระยะเวลาที่มีผื่น (เดือน)	10.35 ± 7.30	9.94 ± 6.72	P = 0.06
5. ความรุนแรงของผื่น (จำนวนตุ่ม)	34.59 ± 17.53	36.81 ± 30.18	P = 0.58
6. ความรุนแรงของอาการคัน (คะแนน)	5.65 ± 2.15	6.38 ± 1.93	P = 0.26
7. ค่า CD4 T-cell count ในเลือด (เซลล์ / ลบ. มม.)	60.06 ± 73.49	60.88 ± 53.52	P = 0.53
8. HIV staging B2	5.88%	0%	
B3	70.59%	75%	
C3	23.53%	25%	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอาการและอาการแสดงภายหลังการใช้ยา

กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline และกลุ่มที่ 2 คือกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (Placebo)

ตารางที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอยโรคในคนไข้กลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline

ลำดับคนไข้	จำนวนรอยโรค						ร้อยละของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงเทียบกับก่อนรักษา				
	0 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk
1	30	22	20	17	9	2	-26.67	-33.33	-43.33	-70	-93.33
2	61	47	46	44	38	20	-22.95	-24.59	-27.87	-37.70	-67.21
3	28	23	23	6	6	5	-17.86	-17.86	-78.57	-78.57	-82.14
4	13	9	5	4	4	20	-30.77	-61.54	-69.23	-69.23	+53.85
5	45	39	33	28	15	15	-13.33	-26.66	-37.78	-66.67	-66.67
6	35	43	32	13	9	2	+22.86	-8.57	-62.86	-74.29	-94.29
7	48	25	12	25	8	16	-47.92	-75	-47.92	-83.33	-66.67
8	16	3	6	10	11	11	-81.25	-62.50	-37.5	-31.25	-31.25
9	67	44	33	17	31	26	-34.33	-50.75	-74.63	-53.73	-61.19
10	41	37	15	38	25	52	-9.76	-63.41	-7.32	-39.02	+26.83
11	18	16	14	4	7	10	-11.11	-22.22	-77.78	-61.11	-44.44
12	11	13	13	13	13	20	+18.18	+18.18	+18.18	+18.88	+81.82
13	18	4	5	10	10	13	-77.78	-72.22	-44.44	-44.44	-27.78
14	19	48	31	33	9	10	+152.63	+63.16	+73.68	-52.63	-47.37
15	36	34	24	16	5	5	-5.56	-33.33	-55.56	-86.11	-86.11
16	45	30	10	8	2	3	-33.33	-77.78	-82.22	-95.56	-93.33
17	57	32	13	2	0	5	-43.86	-77.19	-96.49	-100	-91.23

หมายเหตุ : - หมายถึง รอยโรคลดลง

+ หมายถึง รอยโรคเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงจำนวนรอยโรคในคนไข้กลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ลำดับคนไข้	จำนวนรอยโรค						ร้อยละของรอยโรคที่เปลี่ยนแปลงเทียบกับก่อนรักษา				
	0 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk
1	55	40	48	37	32	25	-9.09	-12.73	-32.73	-41.82	-54.55
2	5	3	0	0	1	2	-40	-100	-100	-20	-60
3	22	5	21	5	4	5	-77.27	-4.55	-77.27	-81.82	-77.27
4	33	24	15	13	12	11	-27.27	-54.55	-60.61	-63.64	-66.67
5	48	26	20	18	15	15	-45.83	-58.33	-62.5	-68.75	-68.75
6	46	10	11	5	6	10	-78.26	-76.09	-89.13	-86.96	-78.26
7	77	24	60	41	15	18	-68.83	-22.08	-46.75	-80.52	-76.62
8	8	2	1	0	0	4	-75	-87.5	-100	-100	-50
9	8	4	18	3	2	5	-50	+125	-62.5	-75	-37.5
10	13	15	18	16	13	14	+15.38	+38.46	+23.08	0	+7.69
11	25	2	20	15	5	5	-92	-20	-40	-80	-80
12	18	13	8	14	10	12	-27.78	-55.56	-22.22	-44.44	-33.33
13	15	9	28	20	16	15	-40	-86.67	-33.33	+6.67	0
14	103	16	15	17	10	13	-84.47	-85.44	-84.49	-90.29	-87.38
15	87	52	46	44	40	36	-40.23	-47.13	-49.43	-54.02	-58.62
16	13	5	0	5	6	8	-61.54	-100	-61.54	-53.85	-38.46

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หมายเหตุ : - หมายถึง รอยโรคลดลง

+ หมายถึง รอยโรคเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของการคันในคนไข้กลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline

ลำดับคนไข้	ระดับความรุนแรงของอาการคัน						ร้อยละของอาการคันที่เปลี่ยนแปลงเทียบกับก่อนรักษา				
	0 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk
1	3	3	3	3	3	2	0	0	0	0	-33.33
2	10	8	8	8	8	6	-20	-20	-20	-20	-40
3	5	3	4	3	2	2	-40	-20	-40	-60	-60
4	5	3	2	3	3	5	-40	-60	-40	-40	0
5	5	8	3	3	2	2	+60	-40	-40	-60	-60
6	4	6	5	4	4	2	+50	+25	0	0	-50
7	5	5	6	6	4	4	0	+20	+20	-20	-20
8	5	3	1	1	2	3	-40	-80	-80	-60	-40
9	7	6	5	4	3	3	-14.29	-28.57	-42.85	-57.14	-57.14
10	7	7	7	7	7	10	0	0	0	0	+42.85
11	6	5	7	6	5	6	-16.67	+16.67	0	-16.67	0
12	4	4	6	4	4	4	0	+50	+50	0	0
13	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
14	9	8	6	6	4	4	-11.11	-33.33	-33.33	-55.56	-55.56
15	7	6	6	6	7	5	-14.29	-14.29	-14.29	0	-28.57
16	7	7	7	7	3	3	0	0	0	-57.14	-57.14
17	6	4	4	4	4	4	-33.33	-33.33	-33.33	-33.33	-33.33

หมายเหตุ : - หมายถึง อาการคันลดลง

+ หมายถึง อาการคันเพิ่มขึ้น

ตารางที่ 11 แสดงการเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของอาการคัน
ในคนไข้กลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ลำดับคนไข้	ระดับความรุนแรงของอาการคัน						ร้อยละของอาการคันที่เปลี่ยนแปลงเทียบกับก่อนรักษา				
	0 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk	16 wk
1	5	5	5	4	4	5	0	0	-20	-20	0
2	5	5	2	2	3	3	0	-60	-60	-40	-40
3	4	0	7	3	2	4	-100	+75	-25	-50	0
4	6	4	3	3	3	4	-33.33	-50	-50	-55	-33.33
5	5	5	4	4	4	4	0	-20	-20	-20	-20
6	10	8	8	6	6	9	-20	-20	-40	-40	-10
7	8	8	10	8	6	7	0	+25	0	-25	-12.5
8	5	4	2	2	2	1	-20	-60	-60	-60	-80
9	9	2	2	10	8	8	-77.78	-77.78	+11.11	-11.11	-11.11
10	5	6	5	5	4	4	+20	0	0	-20	0
11	7	7	6	5	4	5	0	-14.29	-28.57	-42.86	-28.57
12	5	3	3	4	3	5	-40	-40	-20	-40	0
13	6	4	6	5	5	5	-33.33	0	-16.67	-16.67	-16.67
14	10	5	10	10	10	10	-50	0	0	0	0
15	7	8	8	8	7	6	+14.29	+14.29	+14.29	0	-14.29
16	5	3	2	2	2	2	-40	-60	-60	-60	-60

หมายเหตุ : - หมายถึง อาการคันลดลง

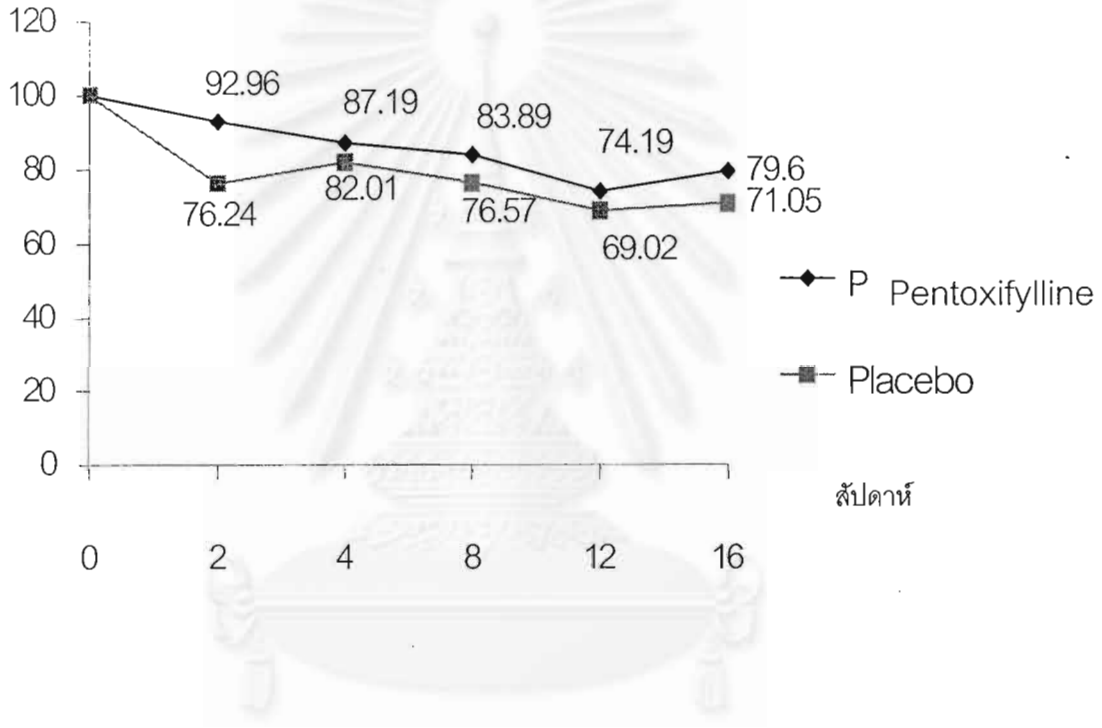
\+ หมายถึง อาการคันเพิ่มขึ้น

ผลการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอาการและอาการแสดงภายหลังการได้รับยา

กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline และกลุ่มที่ 2 คือกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (Placebo)

1) ความรุนแรงของอาการคัน

% ของคะแนนเทียบกับคะแนนเริ่มต้น



ภาพที่ 23 กราฟแสดงการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของอาการคันระหว่างคนไข้กลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

กลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline

หลังจากได้รับยาไป 2 สัปดาห์ พบว่าทำให้อาการคันลดลงเฉลี่ยร้อยละ 7.04 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ร้อยละ 27.81 ที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่าอาการคันลดลงเพิ่มขึ้นเป็นเฉลี่ยร้อยละ 12.81 ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน ร้อยละ 32.26 ที่สัปดาห์ที่ 8 พบว่า อาการคันลดลงเฉลี่ยร้อยละ 16.11 ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 29.95 และเมื่อได้รับยาครบ 12 สัปดาห์ พบว่าอาการคันลดลงเฉลี่ยร้อยละ 25.81 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 28.23 หลังจากหยุดยาไปแล้ว 4 สัปดาห์ พบว่าอาการคันลดลงเฉลี่ยร้อยละ 20.40 และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 29.09 (ภาพที่ 23) โดยค่าเฉลี่ยของคะแนนของอาการคัน ในแต่ละช่วงเวลาตามตารางที่ 12

กลุ่มที่ได้รับยาหลอก

หลังจากได้รับยาไป 2 สัปดาห์ พบว่าทำให้อาการคันลดลง เฉลี่ยร้อยละ 23.76 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 33.01 ที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่าอาการคันลดลงเป็นเฉลี่ยร้อยละ 17.99 ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 39.35, ที่สัปดาห์ที่ 8 พบว่าอาการคันลดลงเป็นเฉลี่ยร้อยละ 23.43, ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 24.99 และเมื่อได้รับยาครบ 12 สัปดาห์ พบว่าอาการคันลดลงเฉลี่ยร้อยละ 30.98 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 19.51 หลังจากหยุดยาไปแล้ว 4 สัปดาห์ พบว่า อาการคันลดลงเฉลี่ยร้อยละ 28.95 และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 23.28 (ภาพที่ 23) โดยมีค่าเฉลี่ยคะแนนของอาการคันในแต่ละช่วงเวลาตามตารางที่ 12

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของอาการคันในแต่ละช่วงเวลาของคนไข้แยกตามกลุ่ม

กลุ่มคนไข้	ค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของอาการคัน (คะแนน) (X ± 2 SD)					
	0 wk.	**2 wk.**	**4 wk.**	**8 wk.**	**12 wk.**	**16 wk.**
Pentoxifylline	5.65 ± 4.30	5.12 ± 4.24	4.76 ± 4.34	4.47 ± 4.14	3.88 ± 3.86	3.76 ± 4.38
Placebo	6.38 ± 3.86	4.81 ± 4.52	5.19 ± 5.62	5.06 ± 5.34	4.56 ± 4.62	5.12 ± 4.84

ตารางที่ 13 แสดงผลการคำนวณการเปรียบเทียบความรุนแรงของอาการคันในแต่ละช่วงเวลา เทียบกับก่อนรักษา ในคนไข้แยกตามกลุ่ม โดยวิธี Wilcoxon Signed Ranks test

ค่าทางสถิติ	ระยะเวลา (wk.)				
	2	**4**	**8**	**12**	**16**
Pentoxifylline					
Z	-1.319	-2.017	-2.689	-2.949	-2.706
P	0.187	0.044*	0.007*	0.003*	0.007*
Placebo					
Z	-2.610	-1.824	-2.675	-3.329	-3.133
P	0.009*	0.068	0.007*	0.001*	0.002*

จากการศึกษาเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของอาการคันในแต่ละช่วงเวลาของคนไข้กลุ่มเดียวกันโดยใช้วิธี Wilcoxon Signed Rank test พบว่า คนไข้กลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline จะเริ่มมีอาการคันลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อได้รับยาไป 4 สัปดาห์ และจะยังคงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติไปจนถึงสัปดาห์ที่ 16 และพบว่าหลังจากได้ยาครบ 12 สัปดาห์แล้วหยุดยาไป 4 สัปดาห์ ระดับความรุนแรงของอาการคันยังคงลดลงได้อีกเล็กน้อย โดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับเมื่อขณะ 12 สัปดาห์ ($P > 0.05$)

ส่วนคนไข้กลุ่มที่ได้รับยาหลอกพบว่าจะเริ่มมีอาการคันลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อได้รับยาไป 2 สัปดาห์ แต่เมื่อได้รับยาไป 4 สัปดาห์ พบว่าอาการคันเพิ่มขึ้นจนไม่แตกต่างจากก่อนได้รับการรักษา และอาการคันเริ่มมาลดลงอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติอีกครั้งที่สัปดาห์ที่ 8 และลดลงไปตลอดจนสัปดาห์ที่ 16 โดยพบว่าหลังหยุดยาไป 4 สัปดาห์ อาการคันจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยโดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับเมื่อขณะ 12 สัปดาห์ ($P > 0.05$) (ตารางที่ 13)

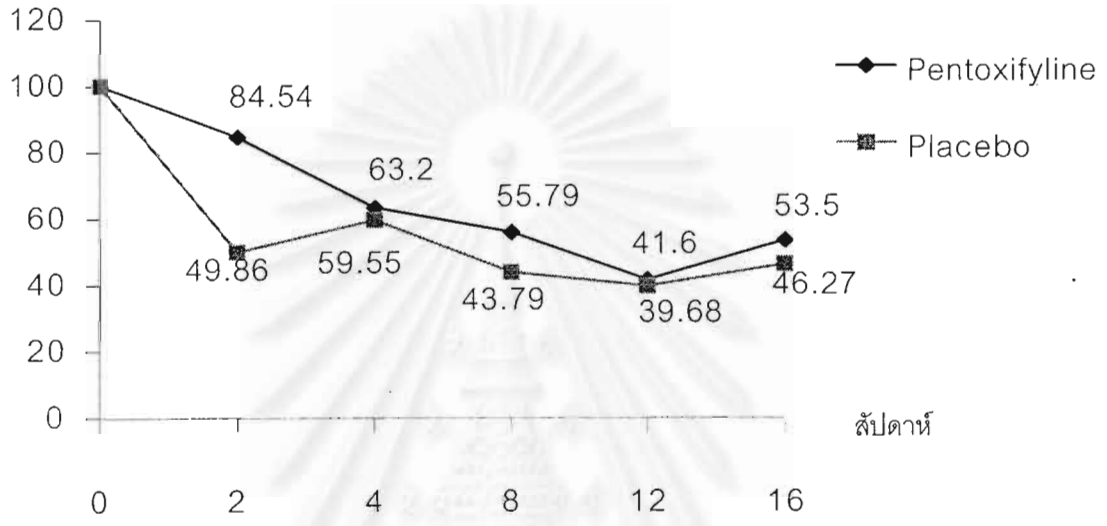
เมื่อเปรียบเทียบระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้ Mann – Whitney U Test เนื่องจากข้อมูลมีการกระจายไม่ปกติและกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก พบว่าทั้งที่ 2, 4, 8, 12 และ 16 สัปดาห์ คนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม มีอาการคันลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) (ตารางที่ 14)

ตารางที่ 14 แสดงผลการคำนวณการเปรียบเทียบการลดลงของอาการคัน ในแต่ละช่วงเวลาระหว่างคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม โดยวิธี Mann-Whitney U Test

ค่าทางสถิติ	ระยะเวลา (wk.)				
	2	4	8	12	16
U	109	122	118	125	103
Z	-0.993	-0.509	-0.656	-0.401	-1.202
P	0.320	0.611	0.512	0.689	0.229

2)ความรุนแรงของผื่น

% ของจำนวนตุ่มเทียบกับจำนวนเริ่มต้น



ภาพที่ 24 กราฟแสดงการเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของจำนวนตุ่มระหว่างคนไข้กลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline

หลังจากได้รับยาไป 2 สัปดาห์พบว่าทำให้จำนวนตุ่มลดลงเฉลี่ยร้อยละ 15.46 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 51.34 ที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่าจำนวนตุ่มลดลงเพิ่มขึ้นเป็นเฉลี่ยร้อยละ 36.80 ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 37.80 ที่ 8 สัปดาห์พบว่าจำนวนตุ่มลดลงเฉลี่ย 44.21 ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 41.86 และเมื่อให้ยาครบ 12 สัปดาห์ พบว่าจำนวนตุ่มลดลงเฉลี่ยร้อยละ 60.32 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 28.59 หลังจากหยุดยาไปแล้ว 4 สัปดาห์พบว่า จำนวนตุ่มลดลงเฉลี่ยร้อยละ 46.50 และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 53.31 (ภาพที่ 24) โดยมีค่าเฉลี่ยของจำนวนตุ่มในแต่ละช่วงเวลาตามตารางที่ 15

กลุ่มที่ได้รับยาหลอก

หลังจากได้รับยาไป 2 สัปดาห์พบว่าทำให้จำนวนตุ่มลดลงเฉลี่ยร้อยละ 50.14 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 29.30 ที่สัปดาห์ที่ 4 พบว่าจำนวนตุ่มลดลงน้อยลงเป็นเฉลี่ยร้อยละ 40.45 ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 58.85 ที่ 8 สัปดาห์พบว่าจำนวนตุ่มลดลงเฉลี่ยร้อยละ 56.21 ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 31.84 และเมื่อให้ยาครบ 12 สัปดาห์พบว่าจำนวนตุ่มลดลงเฉลี่ยร้อยละ 58.40 เมื่อเทียบกับก่อนรักษา ค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานร้อยละ 31.73 หลังจากหยุดยาไปแล้ว 4 สัปดาห์ พบว่าจำนวนตุ่มลดลงเฉลี่ยร้อยละ 53.73 และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐาน 27.7 (ภาพที่ 24) โดยมีค่าเฉลี่ยของจำนวนตุ่มในแต่ละช่วงเวลาตามตารางที่ 15

ตารางที่ 15 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของผื่นในแต่ละช่วงเวลาของคนไข้แยกตามกลุ่ม

กลุ่มคนไข้	ค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของอาการคัน (คะแนน) (X ± 2 SD)					
	0 wk.	2 wk.	4 wk.	8 wk.	12 wk.	16 wk.
Pentoxifylline	34.59 ± 35.06	27.59 ± 29.58	19.71 ± 23.84	16.94 ± 25.04	11.88 ± 20.50	13.82 ± 24.46
Placebo	36 ± 61.22	15.63 ± 28.94	20.56 ± 34.88	15.81 ± 27.94	11.69 ± 21.76	12.38 ± 17.38

ตารางที่ 16 แสดงผลการคำนวณการเปรียบเทียบความรุนแรงของผื่นในแต่ละช่วงเวลาเทียบกับก่อนรักษา ในคนไข้แยกตามกลุ่ม โดยวิธี Wilcoxon Signed Ranks Test

ค่าทางสถิติ	ระยะเวลา (wk.)				
	2	4	8	12	16
Pentoxifylline					
Z	-2.322	-3.150	-3.220	-3.574	-2.889
P	0.020*	0.002*	0.001*	0.000*	0.004*
Placebo					
Z	-3.440	-2.485	-3.260	-3.352	-3.352
P	0.001*	0.013*	0.001*	0.001*	0.001*

จากการศึกษาเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของผื่น โดยอาศัยจำนวนตุ่มในแต่ละช่วงเวลาของคนไข้กลุ่มเดียวกัน โดยใช้วิธี Wilcoxon Signed Rank test พบว่าคนไข้กลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline จะเริ่มมีผื่นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อได้รับยาไป 2 สัปดาห์ และยังคงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติไปตลอดจนถึงสัปดาห์ที่ 16 หลังจากให้ยาครบ 12 สัปดาห์ แล้วหยุดยาไป 4 สัปดาห์ พบว่าจำนวนตุ่มจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย โดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับเมื่อขณะ 12 สัปดาห์ ($P > 0.05$)

ส่วนคนไข้กลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่า การเปลี่ยนแปลงของจำนวนตุ่ม เป็นไปเช่นเดียวกันกับกลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline ทุกประการ (ตารางที่ 16)

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้ Mann-Whitney U test พบว่าที่ 2 สัปดาห์จำนวนตุ่มมีการลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) โดยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเฉลี่ยร้อยละของจำนวนตุ่มที่ลดลงเมื่อเทียบกับตุ่มเดิม มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline กล่าวคือเท่ากับร้อยละ 50.14 และร้อยละ 15.46 ตามลำดับ แต่เมื่อให้ยาต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 4 และตลอดไปจนสัปดาห์ที่ 16 พบว่าทั้ง 2 กลุ่มสามารถทำให้จำนวนตุ่มลดลงได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) (ตารางที่ 17)

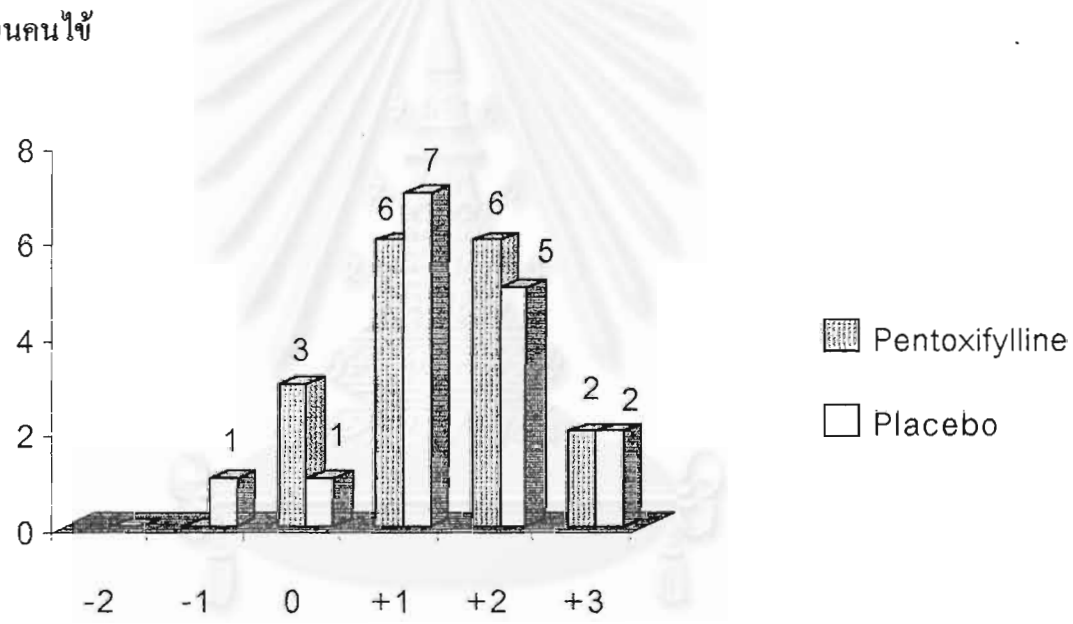
ตารางที่ 17 แสดงผลการคำนวณการเปรียบเทียบการลดลงของจำนวนผื่นในแต่ละช่วงเวลาระหว่างคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม โดยวิธี Mann-Whitney U test

ค่าทางสถิติ	ระยะเวลา (wk.)				
	2	4	8	12	16
U	67	119	118	132	126
Z	-2.48693	-0.612	-0.649	-0.144	-0.360
P	0.013*	0.540	0.517	0.885	0.719

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3) ภาพถ่าย

จากการเปรียบเทียบภาพถ่ายที่แขนข้างที่นับจำนวนตุ่มของคนไข้ก่อนให้การรักษาและเมื่อให้การรักษาครบ 12 สัปดาห์แล้วนั้น พบว่าภาพถ่ายขนาดคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนใหญ่จะดูดีขึ้น คนไข้กลุ่มทดลองมีภาพถ่ายดีขึ้นมากร้อยละ 11.76, ดีขึ้นปานกลาง ร้อยละ 35.29 ดีขึ้นเล็กน้อยร้อยละ 35.29 และเหมือนเดิมร้อยละ 17.65 ส่วนคนไข้กลุ่มควบคุมมีภาพถ่ายดีขึ้นมากร้อยละ 12.5 ดีขึ้นปานกลางร้อยละ 31.25 ดีขึ้นเล็กน้อยร้อยละ 43.75, เหมือนเดิมร้อยละ 6.25 และแย่ลงเล็กน้อยร้อยละ 6.25 (ภาพที่ 25)



ภาพที่ 25 แผนภูมิแท่งแสดงคะแนนของภาพถ่ายรอยโรค หลังจากได้รับยาไป 12 สัปดาห์ ของคนไข้แยกตามกลุ่ม

จากการคำนวณเปรียบเทียบคะแนนของภาพถ่ายที่ก่อนรักษา และที่หลังรักษาครบ 12 สัปดาห์โดยให้ภาพถ่ายก่อนรักษามีคะแนนเป็น 0 โดยใช้ Wilcoxon Signed Ranks test พบว่าภาพถ่ายหลังจากการรักษาครบ 12 สัปดาห์ มีความแตกต่างจากภาพถ่ายก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม (ตารางที่ 18) โดยพบว่าคะแนนเฉลี่ยของภาพถ่ายหลังรักษาครบของคนไข้กลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline เท่ากับ + 1.41 และของคนไข้กลุ่มที่ได้รับยาหลอกเท่ากับ + 1.38 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบระหว่างคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม โดยใช้ Mann Whiteney U test พบว่ามีคะแนนภาพถ่ายหลังรักษาครบ 12 สัปดาห์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ($U = 135.5$, $Z = -0.019$ และ $P = 9.985$)

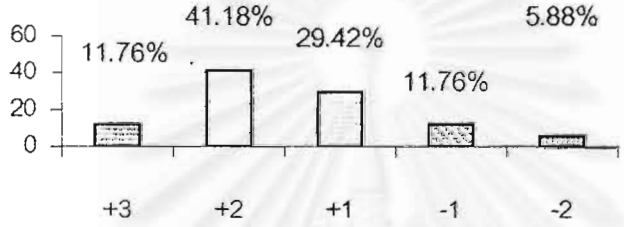
ตารางที่ 18 แสดงผลการคำนวณการเปรียบเทียบคะแนนของภาพถ่าย ก่อนและหลังรักษาครบ 12 สัปดาห์ ในคนไข้แยกตามกลุ่มโดยใช้วิธี Wilcoxon Signed Ranks test

ค่าทางสถิติ	กลุ่มคนไข้	
	Pentoxifylline	**Placebo**
Z	-3.355	-3.221
P	0.001*	0.001*

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

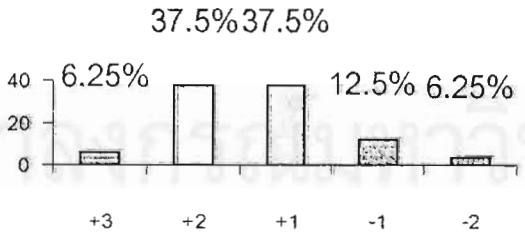
4) ความพึงพอใจของคนไข้

คนไข้กลุ่มทดลอง มีความพึงพอใจต่อการรักษาด้วยยา Pentoxifylline มาก ร้อยละ 11.76, ร้อยละ 41.18 มีความพึงพอใจปานกลาง, ร้อยละ 29.42 มีความพึงพอใจน้อย, ร้อยละ 11.76 มีความไม่พึงพอใจน้อย และร้อยละ 5.88 มีความไม่พึงพอใจปานกลาง (ภาพที่ 26)



ภาพที่ 26 แผนภูมิแท่งแสดงระดับความพึงพอใจของคนไข้กลุ่มทดลอง

คนไข้กลุ่มควบคุม มีความพึงพอใจต่อการรักษาด้วยยาหลอกมากร้อยละ 6.25, ร้อยละ 37.5 มีความพึงพอใจปานกลาง, ร้อยละ 37.5 มีความพึงพอใจน้อย, ร้อยละ 12.5 มีความไม่พึงพอใจน้อย และร้อยละ 6.25 มีความไม่พึงพอใจปานกลาง (ภาพที่ 27)



ภาพที่ 27 แผนภูมิแท่งแสดงระดับความพึงพอใจของคนไข้กลุ่มควบคุม

5) คนไข้ที่ออกจากการศึกษาก่อน

กลุ่มที่ได้รับยา Pentoxifylline มีคนไข้ที่ออกไปจากการศึกษาก่อนครบ 16 สัปดาห์ ทั้งหมด 3 ราย โดย 1 ราย เกิดจากมีผื่นแพ้ยา หลังจากได้รับยาไปนาน 4 สัปดาห์, รายที่สองเกิดจากคนไข้พบว่าอาการคันไม่ดีขึ้น และมีตุ่มใหม่ขึ้นเป็นจำนวนมาก หลังได้รับยาไป 2 สัปดาห์ จึงไม่มารับยาต่อและรายที่ 3 เกิดจากมีอาการคลื่นไส้, เบื่ออาหาร และเวียนศีรษะหลังจากได้รับยา

ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีคนไข้ที่ออกจากการศึกษาก่อนครบ 16 สัปดาห์ ทั้งหมด 4 รายโดยรายแรกเสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อรา (Cryptococcal meningitis), อีก 2 รายออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการไม่ดีขึ้น และรายสุดท้ายเกิดจากมีผื่นแพ้ยาหลังให้ยาหลอกไป 4 สัปดาห์

6) อาการข้างเคียงจากยา

อาการข้างเคียงจากยา Pentoxifylline ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งพบในคนไข้ 2 ราย หรือเท่ากับร้อยละ 11.76 ของคนไข้ที่ได้รับยาทั้งหมด โดยคนไข้ส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นเองภายใน 2 สัปดาห์ แม้จะได้รับยา Pentoxifylline ต่อไป โดยไม่ต้องให้การรักษาใดๆ มีคนไข้ 1 รายที่มีอาการมากจนต้องออกจากการศึกษา อาการที่พบรองลงมาคือเวียนศีรษะ และใจสั่นพบได้ 1 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 5.88 ของคนไข้ที่ได้รับยาทั้งหมด ซึ่งอาการนี้ก็สามารถหายได้เองภายใน 2 สัปดาห์ แม้จะได้รับยาต่อ และมีอาการไม่มากนักไม่ต้องให้การรักษาใดๆ

มีคนไข้ 1 รายมีอาการกระวนกระวายนอนไม่หลับ หลังได้รับยา Pentoxifylline ซึ่งอาการนี้ไม่หายไปได้เอง จึงจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยานอนหลับ (Diazepam 2 มิลลิกรัมรับประทานก่อนนอนวันละ 1 เม็ด) หลังจากนั้นอาการก็หายไป และสามารถรับยาต่อได้จนครบการศึกษา นอกจากนั้นยังมีคนไข้อีก 1 ราย มีผื่นแพ้ยาหลังจากได้รับยา pentoxifylline นาน 4 สัปดาห์ โดยคนไข้รายนี้ไม่มีประวัติได้รับยาอื่นอีกเลย ผื่นมีลักษณะเป็นผื่นแดงกระจายทั้งตัว (generalized maculopapular rash) มีอาการคันมาก ผื่นนี้ได้รับการยืนยันว่าเป็นผื่นแพ้ยาจริงโดยการตัดชิ้นเนื้อไปศึกษาทางจุลพยาธิวิทยา และจากการที่หยุดยาแล้วผื่นหายไป และทำการรักษาผื่นแพ้ยาด้วยการให้ยาทาในกลุ่ม corticosteriod

(0.1% Triamcinolone acetonide lotion) และยาต้านฮีสตามีน (Hydroxyzine hydrochloride) ผื่นจึงดีขึ้นและหายไปภายใน 3 สัปดาห์

ส่วนคนไข้กลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีคนไข้ 1 ราย ผื่นแพ้ยาเป็นแบบ maculopapular rash กระจายทั้งตัว เช่นเดียวกันหลังจากได้รับยาไป 4 สัปดาห์ โดยผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา และจากการทดลองให้รับประทานยาหลอกอีกพบว่ามีผื่นขึ้นอีกเป็นการยืนยันว่าคนไข้แพ้ยาหลอกจริง ซึ่งยาหลอกที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นวิตามินบีรวม (Alinamin – F) ไม่พบมีผลข้างเคียงอื่นใดอีก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 7
อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้มีคนไข้ขณะเริ่มทำการศึกษา ทั้งหมด 40 ราย โดยมีคนไข้ที่ ติดตามการรักษาจนสิ้นสุดการศึกษา 33 ราย ในจำนวนคนไข้ที่หายไปจากการศึกษา 7 ราย 3 ราย ถูกจัดอยู่ในกลุ่มทดลอง (รับการรักษาด้วยยา Pentoxifylline) และ 4 รายถูกจัดอยู่ในกลุ่มควบคุม (รับการรักษาด้วยยาหลอก) จากการศึกษาในคนไข้ที่เหลืออยู่ 33 รายนี้ จะเห็นได้ว่า ผื่น PPE เป็นอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์โดยไม่รู้มาก่อนว่าตนเองติดเชื้อ HIV ถึงร้อยละ 57.58 ซึ่งร้อยละ 36.84 ของคนไข้กลุ่มนี้ หรือคิดเป็นร้อยละ 21.21 ของคนไข้ที่เข้ารับการรักษาทั้งหมด มีผื่น PPE เป็นอาการแรกและอาการเดียวที่ปรากฏในขณะนั้น ส่วนอีกร้อยละ 63.16 พบว่ามีอาการแสดงอื่น จากการติดเชื้อ HIV ร่วมด้วยอาการที่พบได้บ่อยที่สุดคือการมีต่อมน้ำเหลืองโตทั้งร่างกาย ผลการศึกษานี้ค่อนข้างแตกต่างจากข้อมูลจากการศึกษาของ Liautaud และคณะ (5) ซึ่งพบว่าผื่น PPE เป็นอาการแรกที่นำคนไข้ติดเชื้อ HIV มาพบแพทย์ถึงร้อยละ 79 และเป็นอาการแรกและอาการเดียวของคนไข้ติดเชื้อ HIV ได้ถึงร้อยละ 45 และให้หื่นถึงความสำคัญของผื่นชนิดนี้ว่าอาจใช้เป็นอาการแสดงที่ช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อ HIV ได้ ซึ่งข้อแตกต่างดังกล่าวอาจเนื่องมาจากความแตกต่างของอุบัติการณ์ของการเกิดผื่น และความแตกต่างของลักษณะประชากรที่ศึกษาในแต่ละประเทศ นอกจากนี้ยังพบว่า ผลการศึกษาในเรื่องนี้ยังแตกต่างจากผลการศึกษาของ รศ. นพ. วิวัฒน์ และคณะ (23) ที่ทำการศึกษาใน รพ. จุฬาลงกรณ์ เช่นเดียวกัน เมื่อปี พ.ศ. 2541 พบว่าผื่น PPE เป็นอาการแรกที่นำคนไข้ติดเชื้อ HIV มาพบแพทย์เพียงร้อยละ 40 และผื่นนี้ เป็นอาการแรกและอาการเดียวของคนไข้เพียงร้อยละ 10 ดังนั้นจะเห็นได้ว่า นอกจากปัจจัยทางด้านประชากรที่ศึกษาจะมีผลต่อความแตกต่างนี้แล้ว เวลาที่ทำการศึกษาก็น่าจะมีผลด้วยเช่นกัน

ข้อมูลทั่วไปซึ่งแสดงลักษณะของประชากรกลุ่มศึกษาชี้ให้เห็นว่า มีอัตราส่วนของเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1.2 ต่อ 1 โดยมีอายุตั้งแต่ 25 ถึง 53 ปี อายุเฉลี่ย 37.03 ปี คนไข้ส่วนใหญ่มีอายุอยู่ช่วงวันเจริญพันธุ์ มีการติดต่อทางเพศสัมพันธ์กับเพศตรงข้าม เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ HIV ในคนไข้เกือบทุกรายโดยมีคนไข้ร้อยละ 12.12 ที่มีปัจจัยเสี่ยงจากการใช้ยาเสพติดแบบฉีดเข้าเส้นเลือดร่วมด้วย จากข้อมูลดังกล่าวพบ

ว่าไม่สอดคล้องนักกับข้อมูล การสรุปจำนวนผู้ป่วยโรคเอดส์ตั้งแต่ 1 กันยายน พ.ศ. 2527 จนถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2540 จากกองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข (138) พบว่าคนไข้โรคเอดส์ในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย โดยมีอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 4.69 มีอัตราการติดเชื้อสูงสุดในช่วงอายุ 20 ถึง 39 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ และมีเพศสัมพันธ์เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักที่ทำให้เกิดโรคถึงร้อยละ 81.56 จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าในระยะหลังนี้โรคเอดส์ได้กระจายมาสู่ประชากรเพศหญิงมากขึ้นเรื่อยๆ คนไข้หญิงในการศึกษานี้เกือบทุกรายติดเชื้อ HIV มาจากสามีทั้งสิ้น นอกจากนั้นแล้วยังพบคนไข้หญิง 1 รายที่ไม่เคยมีประวัติเพศสัมพันธ์ และไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ นอกจากการดูแลและการใช้ใบมีดโกนร่วมกับน้องชายที่ป่วยเป็นโรคเอดส์ขั้นสุดท้าย แสดงให้เห็นถึงความบกพร่องทางด้านการให้ความรู้ที่ถูกต้องแก่ประชาชน รวมทั้งการให้คำแนะนำให้เจาะเลือดตรวจหาเชื้อ HIV ก่อนการสมรสด้วย ผลการศึกษาครั้งนี้เข้าได้กับผลการศึกษาของ Bason และคณะ (4) ที่พบโรค PPE นี้ได้ในคนไข้โรคเอดส์ทั้งหญิงและชายได้เท่าๆ กัน

ร้อยละ 96.97 ของคนไข้ทั้งหมด มีระดับ CD 4 + T – cell count ในเลือดต่ำกว่า 200 เซลล์ / ลบ.มม. พบว่าคนไข้ร้อยละ 27.27 มี AIDS – defining illness ซึ่งโรคที่พบได้แก่ วัณโรคปอด, ปอดอักเสบจากเชื้อรา *Pneumocystis carinii* และเยื่อหุ้นสมองอักเสบจากเชื้อรา *Cryptococcus neoformans* คนไข้ร้อยละ 96.97 นั้นอยู่ในระยะโรคเอดส์เต็มขั้น (Stage B_3 และ Stage C_3) ส่วนคนไข้อีกร้อยละ 3.03 อยู่ในระยะ Symptomatic HIV infection (Stage B_2) ผลดังกล่าวนี้เข้าได้กับการศึกษาของ Rosenthal และคณะ (8) ที่พบว่าผื่น PPE มักพบในคนไข้ที่มีระดับ CD4 + T-cell count ต่ำกว่า 300 เซลล์ / ลบ. มม. และการศึกษาของ รศ.นพ. วิวัฒน์ และคณะ (23) ที่มักพบผื่น PPE ในคนไข้ที่มีระดับ CD4 + T – cell count ต่ำกว่า 200 เซลล์ / ลบ. มม. เป็นการช่วยยืนยันว่า ผื่น PPE นี้มักพบในคนไข้ติดเชื้อ HIV ที่มีการดำเนินโรค และมีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกันไปมากแล้ว ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลหนึ่งว่าโรคนี้อาจมีพยาธิกำเนิด ส่วนหนึ่งมาจากความผิดปกติทางภาวะภูมิคุ้มกันก็เป็นได้ จากการศึกษาในครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CD4 + T-cell count กับความรุนแรงของผื่นและอาการคัน แต่ยังไม่สามารถบอกได้ว่าระดับ CD4 + T-cell count จะมีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคหรือการตอบสนองต่อการ

รักษาหรือไม่ คนไข้ในกลุ่มทดลองของการศึกษาในครั้งนี้มีระดับ CD4 + T – cell count เฉลี่ย 60.06 เซลล์ / ลบ. มม. ส่วนคนไข้กลุ่มควบคุมถึงระดับ CD4 + T cell count เฉลี่ย 60.88 เซลล์ / ลบ. มม. เมื่อเปรียบเทียบกับทางสถิติแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นระดับภาวะภูมิคุ้มกันของคนไข้จึงไม่น่าจะมีผลกระทบต่อผลการศึกษาในครั้งนี้

คนไข้ 10 รายเคยได้รับยารักษาโรคฉกฉวยโอกาสอื่นๆ มาก่อนได้แก่ยา rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, bactrim และ sporal มีคนไข้ 5 รายที่ยังคงได้รับยา bactrim และ 1 รายที่ยังคงได้รับยา sporal อยู่ขณะทำการศึกษาและตลอดจนจบการศึกษา พบว่าคนไข้เหล่านี้บางรายมีผื่นขณะที่ยังได้รับยาเหล่านี้อยู่ หรือบางรายมีผื่นมาก่อน แต่เมื่อได้รับยาก็ไม่ทำให้ผื่นดีขึ้น นอกจากนั้นเมื่อรักษาโรคฉกฉวยโอกาสเหล่านี้จนดีขึ้นแล้วผื่น PPE ก็ไม่ดีขึ้นตามไปด้วย ดังนั้นจึงสอดคล้องกับการศึกษาจากอีกหลายแห่ง (4, 8, 14) ที่รายงานว่าไม่สามารถใช้ยาปฏิชีวนะและยาต้านวัณโรค รวมทั้งยาต้านเชื้อราในการรักษาผื่น PPE ได้ และเป็นการคัดค้านสมมุติฐานที่ว่า ผื่น PPE อาจจะมีพยาธิกำเนิดมาจากการติดเชื้อแบคทีเรีย, เชื้อวัณโรค หรือเชื้อราอีกด้วย การได้รับยารักษาโรคต่างๆ ร่วมไปด้วยในการศึกษานี้ไม่น่าจะมีผลกระทบต่อการศึกษาเนื่องจากได้รับยาชนิดและขนาดเดิมไปตลอดการศึกษา รวมทั้งได้มาตั้งแต่ก่อนเริ่มการศึกษาโดยมีอาการของผื่น PPE ไม่ดีขึ้นเลย

นอกจากนี้ยังพบว่ามีคนไข้ 7 ราย เคยใช้ยาทาในกลุ่มสเตียรอยด์ และยารับประทานกลุ่มต้านฮีสตามีน (Hydroxyzine hydrochloride) มาก่อนแล้วพบว่าส่วนใหญ่มีอาการคันลดลงเล็กน้อย แต่ผื่นไม่ค่อยยุบ และมีผื่นใหม่ขึ้นอยู่เรื่อยๆ สาเหตุที่ให้ยาตัวนี้ร่วมไปด้วยเพื่อมิให้เป็นการผิดจริยธรรมต่อคนไข้กลุ่มที่รับยาหลอก เนื่องจากยานี้ก็เป็นที่นิยมใช้ในการรักษาผื่น PPE อย่างแพร่หลายอยู่แล้ว, ยาตัวนี้ให้ผลเพียงบรรเทาอาการคันได้บ้างโดยที่ไม่น่าจะมีผลต่อความรุนแรงของผื่น และเนื่องจากเราให้ยาตัวนี้ในคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม ดังนั้นผลการศึกษาที่แตกต่างกันจึงควรจะเป็นผลจากยา Pentoxifylline และยาหลอกมากกว่า นอกจากนั้นในการศึกษานี้เราให้คนไข้ทายา cold cream ร่วมด้วยทั้ง 2 กลุ่ม ยาชนิดนี้เป็นเพียงยาที่ให้ความชุ่มชื่น (emollient) ซึ่งเคยมีรายงานว่าไม่สามารถใช้รักษาโรค PPE ได้ (4)

ดังนั้นจึงไม่น่าจะมีผลกระทบต่อผลการรักษา เหตุผลที่ให้ยาตัวนี้เนื่องจากคนไข้ที่มารักษาโรคผิวหนัง ส่วนใหญ่ต้องการยาทาด้วยเสมอ และเป็นการป้องกันไม่ให้คนไข้ออกจากการศึกษาด้วยอีกวิธีหนึ่ง

คนไข้ 3 ราย เคยได้รับยาต้านเชื้อไวรัส HIV (AZT, ddI) มาก่อน คนไข้ 1 ราย เริ่มมีผื่น PPE หลังหยุดยาต้านไวรัส HIV ไปแล้ว 3 เดือน ส่วนอีก 2 ราย พบว่าเริ่มมีผื่นเกิดขึ้นขณะที่ยังได้รับยาต้านไวรัส HIV อยู่ และมีระดับ CD4 + T – cell count ในเลือดเพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นว่าน่าจะมีปัจจัยอื่นอีก นอกเหนือจากความผิดปกติทางภาวะภูมิคุ้มกันที่มีส่วนร่วมในพยาธิกำเนิดของโรค PPE

คนไข้ทุกรายมีรอยโรคกระจายอยู่ด้านนอกของแขนและขา รองลงมาคือที่ด้านในของแขนและขา โดยมักจะกระจายเท่าๆ กันทั้ง 2 ข้างของร่างกาย นอกจากนั้นยังสามารถพบรอยโรคได้ที่ลำตัว, คอ, ศีรษะ และใบหน้าได้ ซึ่งก็เข้าได้กับที่เคยรายงานไว้ทั้งหมด แตกต่างกันคือไม่พบรอยโรคในเยื่อบุดังเช่น ในการศึกษาของ Colebunders และคณะ (6) ที่รายงานว่าสามารถพบรอยโรคที่ penile shaft และ vulva ได้ จากลักษณะการกระจายของโรคดังกล่าวนี้เป็นการแสดงให้เห็นว่าการถูกยุงกัดเพียงอย่างเดียวไม่น่าจะก่อให้เกิดผื่น PPE ขึ้นมาได้ แต่คนไข้หลายรายที่ให้ประวัติว่าการถูกยุงกัดสามารถไปกระตุ้นให้ผื่นที่มีอยู่แล้วมีอาการคันมากขึ้น และมีตุ่มขึ้นที่อื่นนอกเหนือจากตำแหน่งที่ถูกยุงกัดได้ด้วย จึงเป็นไปได้ว่าการเกิดปฏิกริยา hypersensitivity ต่อน้ำลายยุง อาจมีส่วนในพยาธิกำเนิดของผื่น PPE ด้วย ดังเช่นที่เคยมีรายงานไว้ (5, 14)

คนไข้ทั้งหมดมีระยะเวลาที่มีผื่นก่อนเข้าร่วมการศึกษา อยู่ในช่วงตั้งแต่ 2 ถึง 24 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ย 10 .15 เดือน ซึ่งจากการสังเกตข้อมูลของคนไข้ทั้งหมดพบว่าระยะเวลาที่มีผื่นไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของผื่น (จำนวนตุ่ม) และอาการคัน คนไข้หลายรายที่มีผื่นมาเป็นระยะเวลานาน แต่กลับมีผื่นจำนวนน้อยและอาการคันไม่มากนัก หรือคนไข้บางส่วนที่มีผื่นมาเป็นระยะเวลาไม่นาน ก็สามารถมีผื่นและอาการคันมากได้ พบว่าระยะเวลาที่มีผื่นมีผลต่อลักษณะของผื่นที่ปรากฏกล่าวคือ หากคนไข้มีผื่นมาเป็นระยะเวลานานแล้วก็มักจะพบผื่นเป็นตุ่มนูนหนาสีคล้ำ (hyperpigmented hyperkeratotic papule) ตุ่มราบสี

คล้ำ (hyperpigmented macule) และตุ่มที่มีรอยแกะเกา (excoriated papule หรือ macule) ได้มากกว่าคนไข้ที่มีผื่นมาไม่นาน ซึ่งผื่นที่มีลักษณะเป็นตุ่มนูนหนาสีคล้ำ และตุ่มที่มีรอยแกะเกาเป็นผื่นที่มักตอบสนองต่อการรักษาได้ไม่ดีนัก ดังนั้นการเปรียบเทียบระยะเวลาที่มีผื่นของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มจึงมีความสำคัญตามเหตุผลที่กล่าวมานี้ โดยผลจากการเปรียบเทียบทางสถิติพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของระยะเวลาการมีผื่น

ลักษณะของผื่นที่พบมีได้ตั้งแต่เป็นตุ่มนูนแดง (erythematous urticarial papule), ตุ่มนูนหนาสีคล้ำ (hyperpigmented hyperkeratotic papule หรือ nodule) , ตุ่มหนอง (pustule), ตุ่มน้ำขนาดเล็ก (Vesicle), ตุ่มที่มีรอยแกะเกา (excoriated papule หรือ macule) และตุ่มราบสีคล้ำ (hyperpigmented macule) โดยผื่นเหล่านี้มักกระจายอยู่เป็นตุ่มเดี่ยวๆ ไม่รวมกันเป็น plaque ใหญ่ และมักจะไม่กระจายตามรูขุมขน ซึ่งลักษณะดังกล่าวนี้ก็เข้าได้กับลักษณะผื่น PPE ที่เคยศึกษามาแล้ว (4, 5, 16) โดยต่างกันที่การศึกษานี้ไม่พบผื่นที่มีลักษณะเป็นตุ่มแข็งในชั้นใต้ผิวหนังหรือชั้นในไขมัน (dermal หรือ subcutaneous nodule) การนับจำนวนผื่นเพื่อดูระดับความรุนแรงของผื่นนั้นจะนับรอยโรคทุกชนิดยกเว้นรอยโรคที่มีลักษณะเป็น hyperpigmented macule ที่ไม่มีอาการคันเนื่องจากเป็นรอยโรคที่กำลังจะหายแล้วเท่านั้น จะนับจำนวนตุ่มที่แขนทั้ง 2 ข้าง โดยนำตัวเลขจำนวนตุ่มของแขนที่มีจำนวนตุ่มมากกว่า มาใช้ในการคำนวณค่าทางสถิติ และจะนับจำนวนตุ่มที่แขนข้างเดิมในทุกๆ ครั้งที่คนไข้มาติดตามผลการรักษา เหตุผลที่เลือกเฉพาะแขนข้างใดข้างหนึ่ง เป็นตัวแทนของจำนวนตุ่มทั้งหมดเนื่องจากมีผื่นที่ผิวหนังไม่มากเกินไปจนทำให้การนับไม่แม่นยำ และเป็นบริเวณที่มักจะมีผื่นจำนวนมากและพบผื่นที่บริเวณนี้ได้ในคนไข้ทุกราย

คนไข้ในกลุ่มทดลองมีจำนวนตุ่มก่อนเริ่มทำการศึกษา เฉลี่ย 34.59 ตุ่ม ส่วนคนไข้ในกลุ่มควบคุมมีจำนวนตุ่มเฉลี่ย 36.81 ตุ่ม โดยเมื่อทำการเปรียบเทียบทางสถิติ พบว่าจำนวนตุ่มก่อนเริ่มทำการศึกษาของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คนไข้ทุกรายจะมีอาการคันทั้งหมดโดยพบว่าคนไข้ถึงร้อยละ 51.52 มีอาการคันมาก่อนที่จะมีผื่นขึ้น ส่วนคนไข้อีกร้อยละ 48.48, มีอาการคันพร้อมๆ กันหรือหลังมีผื่น ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Colebunders และคณะ (6) ที่พบว่า อาการคันมักเกิดขึ้นพร้อมกับผื่น และมีคนไข้เพียงร้อยละ 8 ที่มีอาการคันมาก่อนจะเกิดผื่น คนไข้ใน

กลุ่มทดลองมีอาการคันเฉลี่ยก่อนเริ่มทำการศึกษา 5.65 คะแนน และคนไข้ในกลุ่มควบคุมมีอาการคันเฉลี่ยเริ่มต้น 6.38 คะแนน โดยจากการเปรียบเทียบทางสถิติพบว่า ความรุนแรงของอาการคันก่อนเริ่มทำการศึกษาของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน จากการศึกษาข้อมูลของคนไข้ทั้งหมดพบว่าจำนวนตุ่มไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการคันในคนไข้ที่มีผื่นจำนวนน้อย แต่คนไข้ที่มีผื่นจำนวนมากมักจะมีอาการคันรุนแรงตามไปด้วย

สรุปได้ว่าในการศึกษาครั้งนี้พบว่าคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม มีจำนวนใกล้เคียงกันและมีข้อมูลพื้นฐานทั้งในเรื่องอายุ, ระยะเวลาที่มีผื่น, ความรุนแรงของผื่น, ความรุนแรงของอาการคัน และภาวะทางภูมิคุ้มกัน ก่อนเริ่มทำการศึกษาใกล้เคียงกันมาก

คนไข้กลุ่มทดลองมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Pentoxifylline ได้ค่อนข้างดี พบว่ามีระดับความรุนแรงของอาการคันลดลงกว่าก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ไปจนตลอดการศึกษา ส่วนจำนวนตุ่มก็ลดลง เมื่อเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 16 เช่นกัน คนไข้กลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ก็พบว่าการตอบสนองต่อยาได้ดี กล่าวคือ มีระดับความรุนแรงของอาการคันลดลงเมื่อเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อสัปดาห์ที่ 2 และตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 จนถึง 16 และมีจำนวนตุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 จนถึง 16

จากการศึกษาของ Berman และคณะ (42) ในคนไข้ PPE 12 ราย โดยมีคนไข้ที่มาติดตามการศึกษาจนครบ 11 ราย ความรุนแรงของอาการคันเริ่มต้นเฉลี่ย 6.5 คะแนน ซึ่งค่อนข้างใกล้เคียงกับในคนไข้กลุ่มทดลองของเรา คนไข้ทั้ง 11 รายได้รับการรักษาด้วย ยา Pentoxifylline ขนาด 400 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ คนไข้ทั้งหมดมีอาการคันลดลงเหลือเฉลี่ย 3.6 คะแนน โดยคนไข้ 10 รายหรือเท่ากับร้อยละ 90.91 มีอาการคันลดลงอยู่ในช่วงร้อยละ 22.6 ถึง 87.3 และคนไข้ 1 ราย หรือเท่ากับร้อยละ 9.09 มีอาการคันเพิ่มขึ้นร้อยละ 13.1 จำนวนตุ่มทั้งร่ายกายลดลงร้อยละ 25 ถึง 49 ในคนไข้ 3 ราย หรือเท่ากับร้อยละ 27.27 ของคนไข้ทั้งหมด และลดลงร้อยละ 0 ถึง 24

ในคนไข้ 7 รายหรือเท่ากับร้อยละ 63.64 ของคนไข้ทั้งหมด เมื่อเทียบกับการศึกษาของเราในครั้งนี้ พบว่าคนไข้กลุ่มที่ได้รับยา pentoxitylline มีอาการคันเริ่มต้นเฉลี่ย 5.65 คะแนน หลังจากได้รับยาไป 12 สัปดาห์อาการคันลดลงเหลือเฉลี่ย 3.88 คะแนน โดยคนไข้ร้อยละ 64.71 มีอาการคันลดลงอยู่ในช่วงร้อยละ 20 ถึง 57.14 และคนไข้ร้อยละ 35.29 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการคัน ส่วนจำนวนตุ่มพบว่าลดลงเฉลี่ยร้อยละ 60.32 โดยคนไข้ร้อยละ 23.53 มีจำนวนตุ่มลดลงในช่วงร้อยละ 25 ถึง 49 คนไข้ร้อยละ 41.18 มีจำนวนตุ่มลดลงในช่วง 50 ถึง 74 คนไข้ร้อยละ 29.41 มีจำนวนตุ่มลดลงในช่วงร้อยละ 75 ถึง 100 คนไข้ร้อยละ 5.88 มีจำนวนตุ่มเพิ่มขึ้นร้อยละ 18.18 จะเห็นได้ว่าหลังจากให้ยาเป็นระยะเวลานานขึ้นเป็น 12 สัปดาห์สามารถทำให้จำนวนตุ่มลดลงได้มากกว่า การให้ยานาน 8 สัปดาห์ แต่อาการคันไม่ลดลงแตกต่างกันนัก จึงอาจจะเป็นไปได้ว่าการให้ยาระยะเวลานานขึ้น ทำให้ผื่นที่เป็นแบบตุ่มนูนหนาตอบสนองต่อการรักษาได้ดีขึ้น

การเปรียบเทียบผลการรักษาในคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม พบว่ามีจำนวนตุ่มลดลงไปแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะที่สัปดาห์ที่ 2 โดยกลุ่มควบคุมมีจำนวนตุ่มลดลงเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มทดลอง ส่วนที่สัปดาห์อื่นๆพบว่าจำนวนตุ่มลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องไปกับผลการเปรียบเทียบภาพถ่ายที่ขณะเริ่มต้นการศึกษาและที่สัปดาห์ที่ 12 ซึ่งพบว่าคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มมีภาพถ่ายที่ 12 สัปดาห์แตกต่างจากภาพถ่ายที่ขณะเริ่มต้นการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยคนไข้ในกลุ่มทดลองส่วนใหญ่มีภาพถ่ายดีขึ้นเล็กน้อยจนถึงปานกลาง และมีคะแนนเฉลี่ย +1.41 ส่วนคนไข้กลุ่ม ควบคุมส่วนใหญ่ก็จะมีภาพถ่ายดีขึ้นเล็กน้อยจนถึงปานกลางเช่นกัน มีคะแนนเฉลี่ย +1.38 แต่เมื่อเปรียบเทียบภาพถ่ายที่ 12 สัปดาห์ระหว่างทั้ง 2 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลจากการสอบถามความพึงพอใจของคนไข้หลังจากได้รับยาครบ 12 สัปดาห์ของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม ค่อนข้างใกล้เคียงกัน กล่าวคือคนไข้ส่วนใหญ่มีระดับความพึงพอใจปานกลางจนถึงน้อย รองลงไปคือพึงพอใจมาก, ไม่พึงพอใจน้อย และไม่พึงพอใจปานกลางตามลำดับ เป็นที่น่าสังเกตว่าคนไข้กลุ่มนี้ได้รับยาหลอกมีความไม่พึงพอใจต่อการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline เพียงเล็กน้อยเท่านั้น

เมื่อติดตามการรักษาไป 4 สัปดาห์หลังจากให้ยาครบแล้ว พบว่าในคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มจะยังคงมีระดับความรุนแรงของอาการคัน และจำนวนตุ่มลดลง เมื่อเทียบกับก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับที่ 12 สัปดาห์ แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มก็จะเห็นว่าทั้งจำนวนตุ่มและอาการคันไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาผลการศึกษาในทุกๆ ด้าน ทั้งเรื่องจำนวนรอยโรค, ความรุนแรงของอาการคัน, การเปลี่ยนแปลงของภาพถ่าย และความพึงพอใจของคนไข้ ก็จะเห็นว่าทั้ง 2 กลุ่มให้ผลการรักษาค่อนข้างใกล้เคียงกัน โดยในการศึกษานี้จะคำนึงถึงการลดจำนวนรอยโรคขณะสัปดาห์ที่ 12 มากที่สุด ซึ่งก็พบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ยา pentoxifyllineให้ผลในการรักษาโรคPPEไม่แตกต่างจากยาหลอก แต่สาเหตุที่ผื่นดีขึ้นได้ในคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มอาจเนื่องมาจาก 1. โรคนี้สามารถดีขึ้นได้เอง 2. เป็นผลทางด้านจิตใจ คนไข้รู้สึกสบายใจจากการได้รับยา และ 3. เป็นผลจากยารับประทาน hydroxyzine hydrochloride และยาทา cold cream กล่าวคือ ยาต้านฮีสตามีนทำให้อาการคันลดลง ส่วนยา cold cream ซึ่งให้ความชุ่มชื่นแก่ผิวหนัง ก็สามารถทำให้อาการคันลดลงได้เช่นกัน และเมื่ออาการคันลดลงก็อาจจะทำให้ผื่น PPE ดีขึ้นได้ด้วย และ 4. โรคนี้อาจรักษาได้ด้วยวิตามินบี รวม ที่เราใช้เป็นยาหลอก แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาในครั้งนี้ จากการคำนวณขนาดตัวอย่างเรากำหนดให้ทั้ง2กลุ่มมีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของจำนวนตุ่มที่ลดลงถึงร้อยละ 50 จึงทำให้ได้จำนวนคนไข้แต่ละกลุ่มน้อย ดังนั้นหากในความเป็นจริงยาทั้ง2ชนิดสามารถลดจำนวนตุ่มได้แตกต่างกันในปริมาณที่น้อยกว่านี้ก็จะไม่สามารถตรวจพบได้จากการคำนวณทางสถิติ เหตุผลที่เราต้องกำหนดให้มีความแตกต่างกันมากเนื่องจากยาpentoxifylline มีราคาแพง ดังนั้นจึงควรจะให้ผลทางด้านคลีนิคดีกว่ายาหลอกอย่างชัดเจนจึงจะถือว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ยา Pentoxifylline ค่อนข้างปลอดภัยถึงแม้จะพบผลข้างเคียงได้ถึงร้อยละ 29.40 ก็ตามแต่ส่วนมากจะเป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง และไม่อันตรายต่อคนไข้ มีคนไข้ 1 รายที่ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก และอีก 1 รายออกจากการศึกษาเนื่องจากมีผื่นแพ้ยาเกิดขึ้น อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการคลื่นไส้อาเจียน รองลงไปคืออาการเวียนศีรษะและใจสั่น และอาการกระวนกระวายและนอนไม่หลับ อาการเหล่านี้ส่วนใหญ่จะเป็นอยู่ไม่นานและสามารถหายไปเองได้ มีคนไข้ 1 รายที่มีอาการนอนไม่หลับ จนต้องได้รับ

ยานอนหลับอาการจึงจะดีขึ้น ในการศึกษาของ Berman และคณะ (42) พบอาการข้างเคียงได้ร้อยละ 16.67 โดยอาการที่พบได้แก่ อาการง่วงซึม และการมีประจำเดือนมามากกว่าปกติ ซึ่งอาการทั้ง 2 ต่างสามารถหายไปได้เองแม้จะได้รับยาต่อไป เป็นที่น่าสังเกตว่ามีคนไข้ 1 ราย มีอาการผื่นแพ้จากการได้รับยาหลอกซึ่งก็คือวิตามินบีรวมนั่นเอง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 8
สรุปผลการวิจัย

การศึกษาในครั้งนี้เป็นการวิจัย เปรียบเทียบประสิทธิภาพในการรักษาโรค pruritic papular eruption ระหว่างยา pentoxifylline และยาหลอก โดยใช้วิธีวิจัยแบบ double-blinded, placebo controlled trial โดยมีคนไข้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 40 ราย แต่เมื่อจบการศึกษาเหลือคนไข้ทั้งหมด 33 ราย โดยมีคนไข้ในกลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline จำนวน 17 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 16 ราย คนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม จะได้มารับประทานนาน 12 สัปดาห์ และมีการติดตามผลอีกนาน 4 สัปดาห์ โดยได้มีการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของความรุนแรงของผื่น, ความรุนแรงของอาการคัน, ภาพถ่าย และความพึงพอใจของคนไข้ ได้ผลดังต่อไปนี้

คนไข้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด เป็นคนไข้ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อย คิดเป็นสัดส่วน 1.2 ต่อ 1 มีอายุในช่วง 25 ถึง 53 ปี รอยโรคที่พบมีได้ตั้งแต่เป็นตุ่มนูนแดง, ตุ่มนูนหนาสีคล้ำ, ตุ่มราบสีคล้ำ, ตุ่มน้ำ, ตุ่มหนอง และตุ่มที่มีรอยแกะเกา รอยโรคอาจกระจายตามรูขุมขนก็ได้ มักพบรอยโรค หลายชนิดในคนไข้แต่ละราย มักพบรอยโรคทั้ง 2 ข้างของร่างกายเท่าๆ กัน คนไข้ทุกรายพบ รอยโรคที่แขนและขาด้านนอก รองลงมาคือที่แขนและขาด้านใน และสามารถพบที่ลำตัว, ลำคอ, ในหน้า และศีรษะได้ คนไข้ทุกรายมีอาการคันร่วมด้วยตั้งแต่ระดับน้อยจนถึงรุนแรง โดยไม่สัมพันธ์กับจำนวนรอยโรคที่พบ แต่คนไข้ที่มีรอยโรคจำนวนมากมักจะมีอาการคันรุนแรง คนไข้บางส่วนเคยได้รับการรักษามาก่อนแล้วโดยได้รับในรูปของยาทาในกลุ่มสเตียรอยด์ และยารับประทานต้านฮีสตามีน ซึ่งมักให้ผลการรักษาไม่ดีนัก คนไข้เกือบทุกราย มีระดับ CD4 + T-cell count ในเลือดน้อยกว่า 200 เซลล์ / ลบ. มม. และอยู่ในระดับโรคเอดส์เต็มขั้น

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทั้งในด้านอายุ, ระยะเวลาที่มีผื่น, ความรุนแรงของผื่น, ความรุนแรงของอาการคัน

และภาวะภูมิคุ้มกันขณะก่อนเริ่มทำการศึกษา ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ pentoxifylline สามารถลดจำนวนรอยโรคของผื่น PPE ได้ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนั้นยังพบว่ายาทั้ง 2 ชนิดยังสามารถลดความรุนแรงของอาการคัน และทำให้ภาพถ่ายของรอยโรคดีขึ้น ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย คนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม มีความพึงพอใจต่อรักษาใกล้เคียงกัน กล่าวคือ คนไข้ส่วนใหญ่มีความพึงพอใจในระดับน้อยจนถึงปานกลาง มีคนไข้ไม่พึงพอใจต่อการรักษาเพียงส่วนน้อยในจำนวนที่ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม แม้ว่ากลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline จะเกิดมีผลข้างเคียงได้มากกว่า กลุ่มที่ได้รับยาหลอกก็ตาม

พบผลข้างเคียงในกลุ่มที่ได้รับยา pentoxifylline มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก กล่าวคือกลุ่ม pentoxifylline มีผลข้างเคียงได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน, เวียนศีรษะ, ใจสั่น, กระวนกระวายนอนไม่หลับ และผื่นแพ้ยา ซึ่งพบในคนไข้ทั้งหมด 5 ราย ส่วนกลุ่มยาหลอกพบผื่นแพ้ยาเพียง 1 ราย เท่านั้น

หลังจากหยุดยาไป 4 สัปดาห์พบว่าคนไข้ทั้ง 2 กลุ่มยังคงมีความรุนแรงของผื่นและอาการคันลดลงกว่าก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่แตกต่างจากก่อนหยุดการรักษาเลย ดังนั้นจึงพอจะบอกได้ว่าในช่วง 4 สัปดาห์หลังจากหยุดการรักษาไม่พบมีการกลับเป็นซ้ำของผื่น PPE แต่อย่างไรก็ตามคงต้องอาศัยการติดตามผลในระยะยาวต่อไป เพื่อดูว่ายานี้สามารถรักษาโรค PPE ได้จริง หรือเป็นเพียงการดำเนินโรคที่สามารถหายแล้วกลับเป็นใหม่ได้เองอยู่แล้ว

สรุปได้ว่ายา Pentoxifylline มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค PPE ได้ไม่แตกต่างจากยาหลอก ดังนั้นทำให้เราสามารถบอกได้ว่า โรค PPE นี้ ไม่น่าจะมีพยาธิกำเนิดจากเพียงการอักเสบของผิวหนัง เนื่องจากความผิดปกติทางภาวะภูมิคุ้มกัน หรือจากการมี TNF - α มากกว่าปกติเท่านั้น แต่ควรจะมีปัจจัยอีกหลายอย่างร่วมด้วย จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงพยาธิกำเนิดของผื่น PPE เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาโรคนี้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

รายการอ้างอิง

1. Johnson RI, Dover J. Cutaneous Manifestation of human immunodeficiency virus disease. In : Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolffk, Freed berg IM, Austem KF, editors. Dermatology in general medicine, 4th edition. New York : McGraw-Hill Inc, 1993 : 2637-89.
2. Goodman DS, Teplitz ED, Wishner A, Klein RS, Burk PG, Hershenhaum E. Prevalence of cutaneous disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS – related complex. J Am Acad Dermatol 1987 Aug; 17 : 210 – 20.
3. Warner LC, Fisher BK, Cutaneous Manifestations of AIDS. Int J Dermatol 1986; 25 : 337 – 50.
4. Bason MM, Berger TG, Nesbitt Jr LT. Pruritic papular eruption of HIV – disease. Int J Dermatol 1993 Nov ; 32 (11) : 789 – 9.
5. Liautaud B, Pape JW, Dellovitz. JA, Thomas F, Laroche AC, Verdier RI, et al. Pruritic skin lesions : A common initial prescntation of Acquired Immunodeficiency Syndrome. Arch Dermatol 1989 May ; 125 : 629 – 32.
6. Colebunders R, Mann JM, Francis H. Generalized pruritic papular eruption in african patients with human immunodeficiency virus infection. AIDS 1987 ; 1 : 117 – 21.
7. Sivayathorn A, Srihra B, Leesanguankul W. Prevalcence in skin disease in skin disease in patients infected with human immunodeficiency virus in Bangkok, Thailand. Ann Acad Med. Singapore 1995 Jul ; 24(4) : 528 – 33.
8. Rosenthal D, Leboit PE, Klumpp L, Berger TG. Human immuno-deficiency virus associated eosinophilic folliculitis. Arch Dermatol 1990 ; 126 : 684-5.
9. Pardo RJ, Bogaert MA, Penneys NS, Byrne GE, Ruiz P. UVB phototherapy of the pruritic papular eruption of the acquired immunodeficiency syndrome. J Am Acad Dermatol 1992 Mar; 26 (3) : 423-8.

10. Kamitakis J, Zambruno G, Schmitt D, et al. Immunohistochemistry of normal skin of HIV infected patients show no evidence of infection of epidermal Langerhans' cells by HIV. AIDS Res Hum Retrovirus 1989 ; 5 : 293 – 302.

11. Berk MA, Medenica M. Laumann A. Tubuloreticular structures in a papular eruption associated with human immunodeficiency virus disease. J Am Acad Dermatol 1988; 18 : 452-6.

12. Scully M, Berger TG. Pruritus, Staphylococcus aureus and human immunodeficiency virus intection. Arch dermatol 1990 ; 126 : 684-5.

13. Ashack RJ, Frost ML, Norins AL, Papular pruritic eruption of Demodex folliculitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Am Acad Dermatol 1989 ; 21 : 306-7.

14. Penneys Ns, Nayar J, Bernstein H, et al. Chronic pruritic eruption in patients with acquired immunodeficiency syndrome associated with increased antibody titers to mosquito salivary gland antigens. J Am Acad Dermatol 1989 ; 21 : 421-5.

15. Sundharam JA. Pruritic skin eruption in the acquired immunodeficiency syndrome : Arthropod bites ?. Arch Dermatol 1990; 126 : 539.

16. Hevia O, Jimenes – Acosta F, Ceballos PI, Gould EW, Penneys NS. Pruritic papular eruption of the acquired immunodeficiency syndrome : A clinicopathologic study. J Am Acad Dermatol 1991 Feb; 24 (2): 231 – 5.

17. Kalter DC, Greenhouse JJ, Orenstein JM, Schittman SM, Gerdelman HE, Meltzwe Ms. Epidermal Langerhans' cells are not principaal resevior of virus in HIV disease. J Immunol 1991 ; 146 : 3396 – 404.

18. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans' cell and the LCH cell. Br J Cancer Supp 1994 Sep ; 23 : S4 – 10.

19. Tschanchler E, Croh V, Popovie M, Mann DL, Koonrad K, Safari B, et al. Epidermal Langerhans' cells a target for HTLV – III/LAV infection. J Invest Dermatol 1987 ; 88 : 233-7.

20. Stingl G, Rappersberger K. Langerhans cells in HIV – 1 infection. J Am Acad Dermatol 1990 Jun ; 22 : 1210 – 7.

21. Henry M. Uthman A, Ballaun C, Stingl G, Tschachler E. Epidermal Langerhans cells of AIDS patients express HIV – 1 regulatory and structural genes. J Invest Dermatol 1994 Oct ; 103(4) : 593 – 6.

22. Berger R, Gartner S, Rappers B K, Foster CA, Wolff K, Stingl G. Isolation of human immunodeficiencyvirus type from human epidermis : virus replication and transmission studies. J Invest Dermatol 1992 Sep ; 99 (3) : 271 – 7.

23. Korkij W, Ruxrungthum K, Yuthayotin S. Pruritic papular eruption of the acquired immunodeficiency syndrome : An immunopathologic study. In : Boon-Long S, Covavisaruch S. Proceedings the sixth cu-af seminar on medical science towards the year 2000 1998 : 11- 8.

24. Luger TA, Schwarz T. Epidermal cell derived secretory regulins. In : Schuler G, ed. Epidermal Langerhans' cells. Boston : CRC Press, 1991 : 217 – 51.

25. Janeway Jr. CA. Travers P. T cell mediated immunity. In : Janeway Jr. CA, Travers P. editors. Immunology : the immune system in health and disease. Singapore : Stamford press, 1996 : 7 /1-26.

26. Janeway Jr. CA, Travers P. Host defense against infection. In : Janeway Jr. CA, Travers P. editors. Immunology : the immune system in health and disease. Singapore : Stamford press, 1996 : 9.1 -25.

27. Odeh M. The role of tumor necrosis factor – alpha in acquired immunodeficiency syndrome. J Int Med 1990 Dec ; 228 (6) : 549 – 56.

28. Navikas V, Link J, Persson C, Olsson T, Hojeberg B, Ljungdahl A, et al. Increased mRNA expression of IL-6, IL-10, TNF-alpha, and perforin in blood mononuclear cells in human HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 1995 Aug ; 9 (5) : 484 – 9.

29. Hilllinger , Poggi C, Delbeke E, Profizi N, Lafeuillade A. Correlation between plasma levels of cytokine and HIV – 1 RNA copy number in HIV infected patients. Infection 1998 Mar-Apr ; 26 (2) : 100-3.

30. Hestdal K, Aukrust P, Muller F, Lien E, Bjerkeli V, Espevik T, et al. Dysregulation of membrane bound tumor necrosis factor – alpha and tumor necrosis factor receptors

on mononuclear cells in human immunodeficiency virus type 1 infection : low percentage of P 75-tumor necrosis factor receptor positive cells in patients with advanced disease and high viral load. Blood 1997 Oct; 90 (7) : 2670 - 9.

31. Oxholm A. Epidermal expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor – alpha in normal and immunoinflammatory skin states in humans. Apmis. Supplementum 1992 ; 24 : 1-32.
32. Buchness MR, Gregory N, Lim HW, et al. The role of mast cells and eosinophils in eosinophilic pustular folliculitis of the acquired immunodeficiency syndrome (abstract). J Invest Dermatol 1989 ; 92 : 408.
33. Frentz G, Niordson AM, Thomsen K. Eosinophilic pustular dermatosis : an early skin marker of in fection with human immunodeficiency virus?. Br J Dermatol 1989 ; 121 : 271-4.
34. Gorin I, Lessana-Leibo witch M, Fortier P, Leibo witch J, Escande JP : Successful treatment of the pruritus of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome with psoralens plus ultraviolet A therapy. J AM Acad Dermatol 1989 ; 20 (3) : 511-3.
35. Cavard C, Zider A, Vernet M, Bennoun M, Saragosti S, Grimbeer G, et al. In vivo activation by ultraviolet rays of the human immunodeficiency virus type I long terminal repeat. J Clin Invest 1990 ; 86 : 1369-74.
36. Winkelmann RK, Connolly SM, Doyle JA, Padiha-Goncalves A. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. Acta Derm Venerol 1984 ; 64 : 412-7.
37. Berger TG, Hofman C, MSIV, Thieberg MD. Prurigo nodularis and photosensitivity in AIDS : Treatment with Thalidomide. J Am Acad Dermatol 1995 Nov ; 33 (5) : 837 – 8.
38. Schwarz A, Krone C, Traultinger F, Aragane Y, Neuner P, Luger TA, et al. Pentoxifylline suppresses irritant and contact hypersensitivity reactions. J Invest Dermatol 1993 Oct; 101 (4) : 549-52.
39. Fazely F, Dezube BJ, Allen-Ryan J, Pardee AB, Ruprecht RM. Pentoxifylline decreases the replication of the human immunodeficiency virus type 1 in human

peripheral blood mononuclear cells and in cultured T cells. Blood 1991 ; 77 : 1653 – 6.

40. Schonharting MM, Schade UF. The effect of pentoxifylline in septic-shock : new pharmacological aspects of an extablished drug. J Med 1989 ; 20 : 97-105.
41. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J, Almgren j Andrew F, Kettner P, et al. Phase I – II trial of pentoxifylline for prevention of transplant-related toxicities following Bone Marrow transplantation. Blood 1991 ; 78 : 1205 – 11.
42. Berman B, Flores F, Burke G. Effiecy of pentoxifylline in the treatment of pruritic papular eruption of HIV – infected person. J Am Acad Dermatol 1998 ; 38 : 955 – 9.
43. Berman B, Wictzerbin J, Sanccau J, Merlin G, Duncan MR. Pentoxifylline inhibits certain constitutive and tumor necrosis factor-2 induced activities of human normal dermal fibroblasts. J Invest Dermatol 1992 ; 98 : 706-12.
44. Stricter RM, Remick DG, Ward PA, Spengler RN, Lynch JP, Larrick J, et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. Biochem Biophys Res Commun 1988 ; 155 : 1230-6.
45. Dezube BJ, Lederman MM. Pentoxifylline for the treatment of HIV infection and its complications. J Cardio Pharmaco 1995 ; 25 : S139-42.
46. Bruunzeel I, Stoof TJ, Willemze R. Pentoxifylline and skin inflammation. Clin Exp Dermatol 1998 ; 23 : 168-72.
47. Kinloch – de Loes S, Didierjean L, Rieckhoff – Cantoni L, Imhof K, Perin L, Saurat JH. Bullous pemphigoid autoantibodies, HIV-1 and pruritic papular eruption. AIDS 1991; 5 : 451-4.
48. Ishii N, Nishiyama T, Sugita Y, Nakajima H, Aoki I. Pruritic papular eruption of the acquired immunodeficiency syndrome. Acta Derm Venerol (Stockh) 1994; 74 : 219-20.
49. Ichihashi N, Seishima M, Takahashi J, Muto Y, Kitajima Y. A case of AIDS manifesting pruritic papular eruption and psoriasiform lesions. An immunohistochemical study of the dermal infiltrates. J Dermatol 1995; 22 : 428-33.

50. Gyorkey F, Sinkovics JG. Microtubules of systemic lupus erythematosus. Lancet 1971, 1 : 131-2.

51. Helder AW, Feltkamp-V room TM. Tubuloreticular structures and antinuclear antibodies in autoimmune and non autoimmune diseases. J Pathol 1976; 119 : 49 – 56.

52. Gyorkey F, Sinkovices JG, Min KW. A morphological study on the ocurrence and distribution of structures resembling viral nucleocapsids in collagen diseases. Am J Med 1972 ; 53 : 148-58.

53. Gyorkey F, Sinkovics JG, Gyorkey P. Tubuloreticular structures in Kaposi's sarcoma. Lancet 1982 ; 2 : 984-5.

54. Uzman BG, Saito H, Kasac M. Tubular arrays in the endoplasmic reticulum in human tumor cells. Lab Invest 1971; 24: 492-8.

55. Rich SA. Human lupus inclusions and interferon. Science 1981; 213 : 772 – 5.

56. Grimley PM, Karg Y-H. Frederck W. Interferon related leukocyte inclusion in acquired immune deficiency syndrome : localization in T cells. Am J Clin Pathol 1984; 81 : 147-55.

57. Yiterberg SR, Schnitzer TJ. Serum interferon levels in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25 : 401.

58. Grimley PM, Kang Y-H, silver man RH. Blood lymphocyte inclusions associated with alpha-interferon (abstract). Lab Invest 1983; 48: 30.

59. Konrad K, Schenk P, Rappersberger K. Tubuloreticular structures in Kaposi's sarcoma : a comparison of the classical and AIDS – associated forms. Acta Derm Venerol (Stockh) 1986,66: 207 – 12.

60. Ofugi S. Eosinophilic pustular folliculitis. Dermatologica. 1987; 174 : 53 – 6.

61. Streilein JW. Circuits and signal of skin associated lymphoid tissues(SALT). J Invest Dermatol 1985;85:10-13s.

62. Dahl MV. The skin as an immunologic organ. In : Dahl MV, editor. Clinical immunodermatology. Missouri : Mosby yearbook, 1996 :121-31.

63. Nandwani R, Gazzard BG, Barton SE, Hawkins DA, Zemelman V, Stanghton ROD. Does HIV disease progression influence epidermal langerhans cell density?. Br J Dermato 1996; 134: 1087-92.

64. Gourevitch MN. The epidemiology of HIV and AIDS. Med Clin North Am 1996; 80: 1223-38.

65. Dreno B, Milpied B, Bignon JD, Stalder JF, Litoux P. Prognosis value of langerhans cells in epidermis of HIV patients. Br J Dermatol 1988; 118: 481-6.

66. Rappersberger K, Gartner S, Schenk P, Stingl P, Groh V. Langerhans cells are an actual site of HIV-1 replication. Intervirology 1988; 29:185-94.

67. Kamitakis J, Escaich S. Detection of HIV virus-DNA and RNA in the skin of HIV virus-infected patients using the polymerase chain reaction. J Invest Dermatol 1991; 97 : 91-6.

68. Cimarelli A, Zambruno G, Marconi A, Girolomoni G. Quantitation by competitive PCR of HIV-1 proviral DNA in epidermal Langerhans cells of HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7; 230-5.

69. Blauvelt A, Clerici M. Functional studies of epidermal Langerhans cells and blood macrophage in HIV-infected patients. J Immunol 1995; 154: 3506-15.

70. Barker JNWN, Mitra RS, Griffiths CEM et al. Keratinocytes as initiators of inflammation. Lancet 1991; 337: 211-4.

71. Ansel J, Perry P. Cytokine modulation of keratinocyte cytokine. J Invest Dermatol 1990; 94: 101s-7s.

72. Kondo S. The role of keratinocytes-derived cytokine in the epidermis and their possible response to UVA-irradiation. JID Symposium Proceeding 1999; 4:177-83.

73. Groves RW, Allen MH, Ross EL. Tumour necrosis factor alpha is pro-inflammatory in normal human skin and modulates cutaneous adhesion molecule expression. Br J Dermatol 1995; 132: 345-52.

74. Osborn L, Hession C. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule-1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. Cell 1989;59: 1203-11.

75. Dustin ML, Singer KH. Adhesion of T lymphoblasts to epidermal keratinocytes is regulated by interferon-gamma and is mediated by intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). J Exp Med 1998; 167: 1323-40.

76. Stoof TJ, Mitra RS, Sarma V et al. Keratinocyte activation following T-lymphocyte binding. J Invest Dermatol 1992; 98: 92-5.

77. Simon JC, Cruz PD. Phorbol myristate acetate-activated keratinocytes stimulate proliferation of resting peripheral blood mononuclear lymphocytes via a MHC-independent, but protein kinase C- and intercellular adhesion molecule-1 dependent mechanism. J Immunol 1991; 146: 476-84.

78. Nickoloff BJ, Mitra RS. Accessory cell function of keratinocytes for superantigens. Dependence on lymphocyte function-associated antigen-1/ intercellular adhesion molecule-1 interaction. J Immunol 1993; 150: 2148-59.

79. Kalish RS. Nonspecifically activated human peripheral blood mononuclear cells are cytotoxic for human keratinocyte in vitro. J Immunol 1989; 142: 74-80.

80. Pentland AP, George J. Cellular confluence determines injury-induced prostaglandin E2 synthsis by human keratinocyte culture. Biochem Biophys Acta 1987; 919: 71-8.

81. Ristow HJ. A major factor contributing to epidermal proliferation in inflammatory skin disease appears to be interleukin 1 or a related protein. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 1940-94.

82. Grossman RM, Kruger J. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 367-71.

83. Michel G. Interleukin-8 receptor-mediated chemotaxis of normal human epidermal cells. FEBS Lett 1992; 305: 241-3.

84. Symington PW. Lymphotoxin, tumor necrosis factor and gamma interferon are cytostatic for normal human keratinocytes. J Invest Dermatol 1989; 92: 798-805.

85. Griffiths CEM, Nickoloff BJ. Keratinocyte intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression precedes dermal T lymphocyte infiltration in allergic contact dermatitis. Am J Pathol 1989; 135: 1045-53.

86. Nickollff BJ, Griffith CEM, Barker JNWN. The role of adhesion molecules , chemotactic factors and cytokines in inflammatory and neoplastic skin disease-1990 update. J Invest Dermatol 1990; 94: 151-157s.

87. Dinarello CA, Wolff SM. The role of inteleukin-1 in disease. N Eng J Med 1993; 14: 106-13.

88. Smith J, Urba W. Interleukin-1α : results of a phase I toxicity and immunomodulatory trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1990; 9 : 717.

89. Ansel JC, Luger TA. The expression and modulation of IL-1α in murine keratinocytes. J Immunol 1988; 140: 2274-8.

90. Bell TV, Harley CB. Expression of mRNA homologous to interleukin 1 in human epidermal cells. J Invest Dermatol 1987; 88: 375-9.

91. Ebertz JM, Hirshman CA. Substance P-induced histamine release in human cutaneous mast cells. J Invest Dermatol 1987; 88: 682-5.

92. Elias JA, Freundich B. Regulation of lung fibroblast collagen production by recombinant interleukin-1, tumor necrosis factor and interferon-gamma. Ann NY Acad Sci 1990; 580: 233-44.

93. Dustin ML, Springer TA. Induction by IL-1 and interferon-γ tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). J Immunol 1986; 137: 245-54.

94. Pober JS, Gimbrone MA jr. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin-1, tumor necrosis factor, and immune interferon. J Immunol 1986; 137: 1893-6.

95. Wakefield PE, James WD. Tumor necrosis factor. J Am Acad dermatol 1991; 24: 675-85.

96. Tracey KJ, Vlassara H. Cachectin/ tumor necrosis factor. Lancet 1989; 1 : 1122-6.

97. Vilek J, Palombella VJ. Fibroblast growth enhancing activity of tumor necrosis factor and its relationship to other polypeptide growth factors. J Exp Med 1986; 163: 632-43.

98. Beutler B. The tumor necrosis factors : cachectin and lymphotoxin. Hosp Pract 1990; 15: 45-56.

99. Beutler B, Milsark IW. Cachectin/ tumor necrosis factor: production , distribution and metabolic fate in vivo. J Immunol 1985; 135: 3972-7.

100. Van Hinsbergh VWM, Koonstra T. Tumor necrosis factor increases the production of plasminogen activator inhibitor in human endothelial cells in vitro and in rats in vivo. Blood 1988; 72: 1467-73.

101. Brett J, Gerlach H. Tumor necrosis factor/ cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulator G proteins. J Exp Med 1989; 169: 1977-91.

102. Nathan CF. Neutrophil activation on biological surfaces. Massive secretion of hydrogen peroxide in response to products of macrophages and lymphocytes. J Clin Invest 1987; 80: 1550-60.

103. Oxholm A, Oxholm P. Immunohistological detection of interleukin-1-like molecules and tumor necrosis factor in human epidermis before and after UVB-irradiation in vivo. Br J Dermatol 1988; 118: 369-76.

104. Piguet PF, Grau GF. Subcutaneous perfusion of tumor necrosis factor induces local proliferation of fibroblasts capillaries, and eptdermal cells ro massive tissue necrosis. Am J Pathol 1990; 136: 103-10.

105. Mielke V, Bauman JGJ. Detection of neutrophil-activating peptide NAP/IL-8 and NAP/IL-8 mRNA in human recombinant IL-1 alpha and human recombinant tumor necrosis factor –alpha- stimulated human dermal fibroblasts. J Immunol 1990; 144: 153-61.

106. Pigatto PD , Pigatto LB. Factor secreted untreated psoriatic monocytes enhance neutrophil functions. J Invest Dermatol 1990; 94: 372-6.

107. Soter Na, Kopel son P. Effect of cytokines on purified murine mast cells. J Invest Dermatol 1989; 92: 521.

108. Holler E, Kolb HJ. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha precede major complications of bone marrow transplantation. Blood 1990; 75: 1011-6.

109. Maury CP Teppo AM. Tumor necrosis factor in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1989; 32: 146-50.

110. Serafin WE. Drugs used in the treatment of asthma. In : Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman & Gilman's . The plarmacological basis of therap eutics, 9th edition. New York : McGraw – Hill Inc, 1996 : 659 - 82.

111. Noel P, Nelson S, Bokulic R. Pentoxifylline inhibits lipopolysaccharide-induced serum tumor necrosis factor and mortality. Life Sci 1990; 47: 1023-9.

112. Schwarz A, Krone C, Trautinger F et al. Pentoxifylline suppresses irritant and contact hypersensitivity reactions. J Invest Dermatol 1993; 101: 549-55.

113. Noz KC, Korstanje MJ, Vermeer BJ. Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline. Clin Exp Dermatol 1993; 18: 78-9.

114. Calderon MJ, Landa N, Aguirre A, Diaz-Perez JL. Successful treatment of cutaneous PAN with pentoxifylline. Br J Dermatol 1993; 128: 706 – 7.

115. Wong SS, Holt PJA. Generalized morphoea and primary biliary cirrhosis; a rare association and improvement with oxypentifylline. Clin Exp Dermatol 1992; 17: 371-3.

116. Wahba-Hahav A. Intractable chronic furunculosis: Prevention of recurrences with pentoxifylline. Acta Derm Venereol 1992; 72: 461-2.

117. Pizarro A, Navarro A, Fonseca E. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with pentoxifylline. Br J Dermatol 1995; 133: 659-60.

118. Gilhar A, Grossman N, Kahanovicz S. Antiproliferative effect of pentoxifylline on psoriatic and normal epidermis. Acta Derm Venereol 1996; 76: 437-41.

119. Kano Y, Hirayama K, Shiohara T. Successful treatment of Schamberg's disease with pentoxifylline. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 827-30.

120. Ely H. Is pentoxifylline the drug of the decade ?. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 639-42.

121. Endres S, Fulle HJ, Sinha B. Cyclic nucleotides differentially regulate the synthesis of tumour necrosis factor - α and interleukin – 1 β by human mononuclear cells. Immunol 1991; 72: 56-60.

122. Schandene L, Vandenbussche P, Crusiaux A. Differential effects of pentoxifylline on the production of tumour necrosis factor-alpha (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) by monocytes and T cells. Immunol 1992; 76: 30-4.

123. Neuner P, Klosner G, Pourmojib M. Pentoxifylline in vivo and in vitro down-regulates the expression of the intercellular adhesion molecule-l in monocytes. Immunocy 1997; 90: 435-9.

124. Schwarz A, Aragane Y, Simon M. Pentoxifylline (PTX) suppresses UVB-induced cytokine release by keratinocytes. J Invest Dermatol 1993; 101: 388A.

125. Neuner P, Klosner G, Schauer E. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta. IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. Immunol 1994; 83: 262-7.

126. Platzer C, Meisel C, Vogt K . Up-regulation of monocytic IL-10 by tumor necrosis factor-alpha and cAMP elevating drugs. Internat Immunol 1995; 7: 517-23.

127. Boogaerts MA, malbrain S, Meeus P. In vitro modulation of normal and diseased human neutrophil function by pentoxifylline. Blut 1990; 61: 60-5.

128. Franzini E, Sellak H, Babin-Chevaye C . Effects of pentoxifylline on the adherence of polymorphonuclear neutrophils to oxidant-stimulated human endothelial cells; involvement of cyclic AMP. J Cardiovase Pharmacol 1995; 25: S92-S95.

129. Weiss JM, Vanscheidt W, Pilarski KA. Pentoxifylline inhivits tumor necrosis factor-α (TNFα) -induced T-lymphoma cell adhesion to endothelioma cells. J Invest Dermatol 1995; 104: 824-8.

130. Bruynzeel I, van der Raaij EMH, Willemze R, Stoof TJ. Pentoxifylline inhibits human T lymphocyte adhesion to dermal endothelial cells. Arch Dermatol Res 1997; 289: 189-93.

131. Miller MD, Krangel MS. Biology and biochemistry of the chemokines: A family of chemotactic and inflammatory cytokines. Crit Rev Immunol 1992; 12: 17-46.

132. Zachariae COC. Chemotactic cytokines and inflammation. Biological properties of the lymphocyte and monocyte chemotactic factors ELCF, MCAF and IL-8. Acta Derm Venereol 1991; 73: 1-30.

133. Gillizer R, Berger R, Mielke V. Upper keratinocytes of psoriatic skin lesions express high levels of NAP-1/IL-8 mRNA in situ. J Invest Dermatol 1991; 97: 73-9.

134. Sarris AH, Esgleyes Ribot T, Crow M. Cytokine loops involving interferon-gamma and IP-10, a cytokine chemotactic for CD4 + lymphocytes: an explanation for the epidermotropism of cutaneous T-cell lymphoma? Blood 1995; 86: 651-8.

135. Stoof TJ, van de Brink EN, Willemze R, Boorsma DM. Pentoxifylline (PTX) inhibits interferon-γ (IFN-γ) induced IP-10 mRNA expression on cultured human keratinocytes (KC). J Invest Dermatol 1994; 103: 442A.

136. Bruynzeel I, van der Raaij EMH, Stoof TJ, Willemze R. Pentoxifylline inhibits T cell adherence to keratinocytes. J Invest Dermatol 1995; 1004-7.

137. Rao KMK. Currie MS. McCachren SS, Cohen HJ. Pentoxifylline and other methyl xanthines inhibit interleukin-2 receptor expression in human lymphocytes. Cell Immunol 1991; 135: 314-25.

138. กองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข สรุปจำนวนผู้ป่วยโรคเอดส์ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2540

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Protocol PPE

กลุ่มที่ ☐ เลขที่ ☐☐ วันที่บันทึก...../...../.....

1.ข้อมูลพื้นฐาน

ชื่อ.....นามสกุล.....

HN...../.....

อายุ ☐☐ ปี เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง เชื้อชาติ ☐ไทย ☐ อื่นๆ.....

ประวัติเพศสัมพันธ์ ☐ homosexual ☐ heterosexual

การใช้ยาเสพติดทางกระแสเลือด ☐ใช้ ☐ไม่ใช้

การได้รับเลือด ☐เคย ☐ไม่เคย

antiHIV ☐ positive ☐ negative (...../...../.....)

confirm ☐positive ☐ negative (...../...../.....)

2.ข้อมูลเกี่ยวกับผื่น

2.1 Hx relate to insect bite

2.1.1 Insect bite reaction ☐เคยมี ☐ ไม่เคยมี

2.1.2 family Hx ☐ มี ☐ ไม่มี

2.1.3 ผื่นที่เกิดขึ้นมีความเกี่ยวข้องกับตำแหน่งที่ถูกยุงกัด

☐เกี่ยวข้อง ☐ไม่เกี่ยวข้อง

2.2 อาการคัน ระดับ.....

2.2.1 ☐รุนแรง(7-10) ☐ปานกลาง(4-6) ☐น้อย(1-3) ☐ไม่มีอาการ(0)

2.2.2 ☐มีก่อนผื่น ☐มีพร้อมผื่น ☐มีหลังผื่น

2.3 ระยะเวลาที่มีผื่น.....

2.4 ลักษณะผื่น,สี

.....

.....

2.5 จำนวน.....ตุ่ม

2.5.1 ☐รุนแรง(>41) ☐ปานกลาง(21-40) ☐น้อย(0-20)

2.6 การกระจาย

☐แขน (☐ flexor / ☐ extensor)

☐ขา (☐ flexor / ☐ extensor)

☐ศีรษะ ☐ คอ

☐ลำตัว (☐ ด้านหน้า ☐ ด้านหลัง)

☐mucous membrane ระบุ.....

3.ข้อมูลเกี่ยวกับโรคเอดส์

3.1 HIV-staging (ครั้งแรกที่พบมีผื่น / ปัจจุบัน)

วันแรกที่พบมีผื่น (..../...../.....)

ขณะที่ทำการศึกษา (..../...../.....)

3.2 clinical staging

☐/☐ acute retroviral syndrome (brief mononucleosis like illness)

☐/☐ asmptomatic (no symptoms or signs other than lymphadenopathy)

☐/☐ early symptomatic (non life-threatening infections , chronic or intermittent symptom)

☐/☐ late asymptomatic (increasingly severe symptom, life threatening infection)

☐/☐ advanced (increasing hazard of death , less transferable opportunistic infection)

3.3 CDC 1993

...../.....

3.4 Hct ..... total WBC.....

eosinophil count .....

Lymphocyte count .....

3.5 CD4 count.....

CD8 count.....

CD4/CD8.....

3.6 oral thrush.....

3.7 OHL.....

3.8 ความผิดปกติของต่อมน้ำเหลือง.....

3.9 การติดเชื้อแทรกซ้อนอื่นๆ.....

3.10 ความผิดปกติอื่นๆ.....

4. ผลข้างเคียงหลังจากได้รับยา.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียน

นางสาวกมลรัตน์ ตั้งกิจงามวงศ์ เกิดวันที่ 3 ธันวาคม พ.ศ. 2515 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2539 เริ่มเข้าทำงานในตำแหน่ง นายแพทย์ 4 ที่โรงพยาบาลจังหวัดอ่างทอง เมื่อวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2539 และได้ทำงานอยู่เป็นเวลา 1 ปี หลังจากนั้นได้มาศึกษาต่อปริญญาโท สาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ เมื่อวันที่ 1 มิถุยายน พ.ศ. 2540

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย