บทที่ 4

ผลการศึกษา

ผลการศึกษา นำเสนอเป็น 3 ตอน คือ

ตอนที่ 1 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาและข้อมูลพื้นฐาน

ตอนที่ 2 การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดโดยวิธีมาตรฐาน

ตอนที่ 3 ระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด และการใช้วินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

ตอนที่ 1 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาและข้อมูลพื้นฐาน

ในช่วงระยะเวลาที่คัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษา (30 เมษายน พ.ศ. 2540 ถึง 20 มกราคม พ.ศ. 2541) มีผู้ป่วยเข้ารับการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่หน่วยโรคปอด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 180 ราย ในจำนวนนี้เป็นการเจาะเพื่อการรักษาอย่างเดียว (therapeutic thoracentesis) 4 ราย และเจาะเพื่อการวินิจฉัย 176 ราย

ผู้ป่วยที่รับการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อการวินิจฉัย พบเป็นเลือดหรือหนอง 9 ราย ทรานซูเดท (transudate) 6 ราย เอกซูเดทชนิดเซลล์ PMN เด่น 49 ราย ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา เหลือที่เป็นเอกซูเดทชนิดเซลล์ลิมโฟซัยท์เด่น 112 ราย

ในผู้ป่วยดังกล่าวจำนวน 112 ราย ถูกตัดออกจากการศึกษา 38 ราย ด้วยเหตุผลคือ ได้รับยาต้านวัณโรคมาแล้ว 3 ราย การเจาะได้ตัวอย่างน้ำหรือชิ้นเนื้อไม่เพียงพอ 5 ราย การเก็บตัวอย่างมีข้อบกพร่อง 1 ราย แพทย์ผู้ดูแลไม่ได้เก็บตัวอย่างน้ำไว้ 15 ราย ไม่สามารถให้การวินิจฉัยถึงสาเหตุของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด 11ราย และผู้ป่วย 3 รายพบ granuloma จากชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอดแต่เมื่อติดตามผู้ป่วยหลังให้ยาต้านวัณโรคแล้วพบว่าไม่ดีขึ้น และมีอาการที่บ่งว่าน่าจะเป็นโรคอื่นแต่ไม่

ได้รับการตรวจยืนยันที่จำเพาะ เหลือผู้ได้รับคัดเลือกเข้าทำการศึกษา 74 รายจากผู้ที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 109 ราย ตามแผนภูมิที่ 1

ผู้ป่วยทั้ง 74 ราย แบ่งเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 47 ราย เป็นผู้ที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 39 ราย และเข้าเกณฑ์น่าจะเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด 8 ราย แสดงข้อมูลพื้นฐานในตารางที่ 1

กลุ่มที่ไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอด 27 ราย เป็นมะเร็งเยื่อหุ้มปอด 15 ราย เป็นน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวเนื่องกับมะเร็ง 11 ราย และ เกิดร่วมกับลิ้นหัวใจอักเสบเรื้อรัง 1ราย ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดและน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวเนื่องกับมะเร็งแสดงในตารางที่ 2

สำหรับผู้ป่วยอีก 1 รายที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดร่วมกับลิ้นหัวใจอักเสบเรื้อรัง มีข้อมูลพื้นฐานดังนี้ เป็นผู้ป่วยชาย อายุ 18ปี ใช้ยาเสพติดเข้าเส้น anti-HIV negative เป็นลิ้นหัวใจอักเสบมา 1 เดือน(มี vegetation ที่ pulmonic valve) มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจร่วมด้วย น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมีปริมาณน้อย สีน้ำปนเลือด ผลพยาธิวิทยาของเยื่อหุ้มปอดเป็น chronic non-specific inflammation เซลล์วิทยาของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดไม่พบเซลล์ที่ผิดปกติ การเพาะเชื้อไม่ขึ้น เมื่อรักษาลิ้นหัวใจอักเสบแล้วพบว่าน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหายไป

คุณสมบัติของน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและกลุ่มไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอดแสดงในตารางที่ 3 และแผนภูมิที่ 2 และ 3

ตอนที่ 2 การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดโดยวิธีมาตรฐาน

แสดงในตารางที่ 4 และเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆในตารางที่ 5

ตอนที่ 3 ระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด และการใช้วินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

ELISA kit ที่ใช้ในการศึกษานี้มีความไวในการตรวจ IFN-γ ในตัวอย่างที่มีระดับต่ำถึง 3 pg/mL ได้ การศึกษานี้น้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดบางตัวอย่างมีค่า OD ต่ำมากจนไม่สามารถแยกจาก

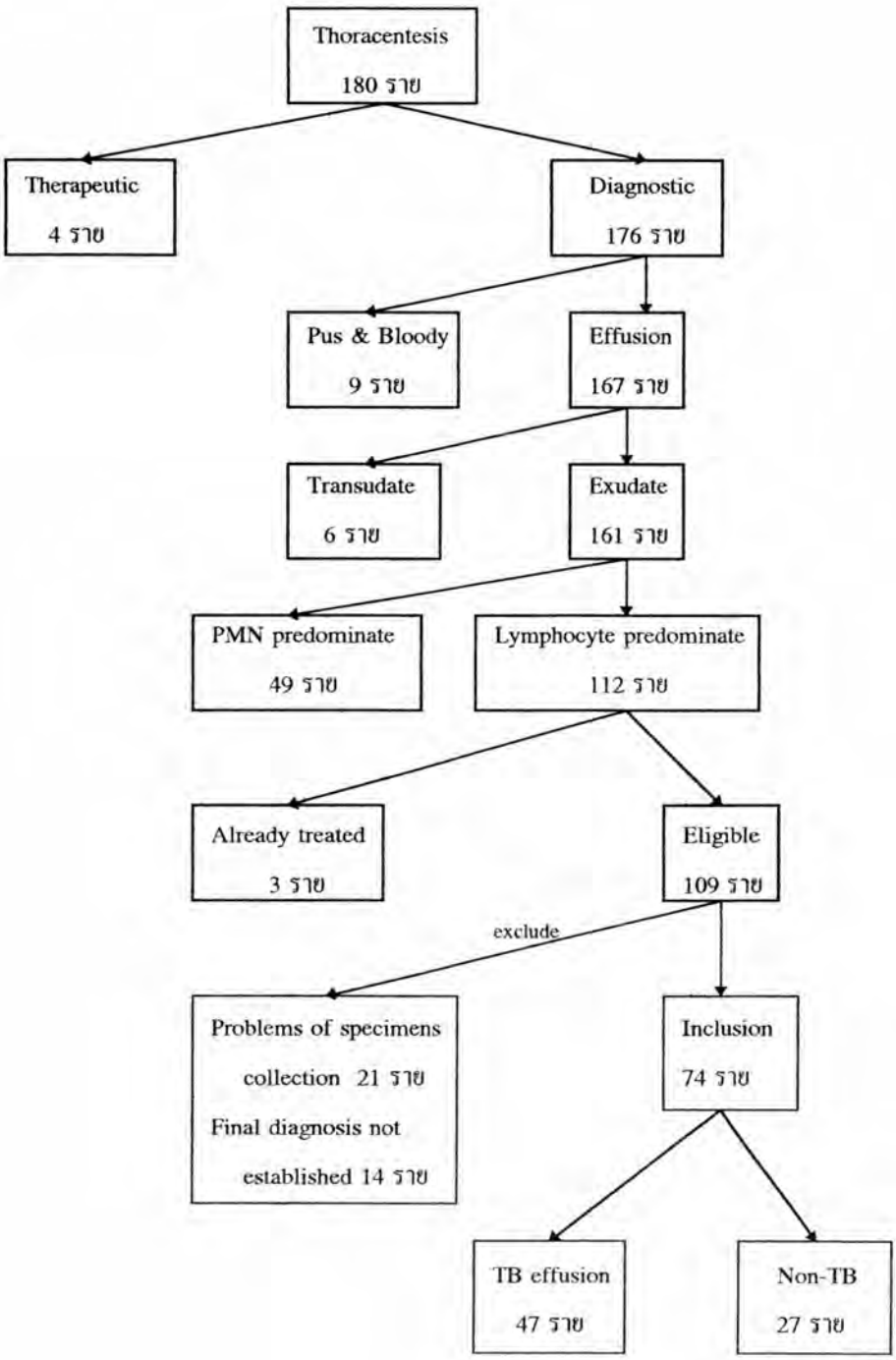
negative control (คือ standard IFN-γ solution 0 pg/mL)ได้ จะรายงานค่าระดับ IFN-γ ของตัวอย่างเหล่านี้ว่าเท่ากับ 3 pg/mL ตามความไวของ test

ระดับ IFN-γ ในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ แสดงในภาคผนวก แสดงการกระจายในแผนภูมิที่ 4, 5 และ 6 ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน พิสัย และ p-value ของความแตกต่างในแต่ละกลุ่มแสดงในตารางที่ 6

ในกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอดซึ่งมีระดับ IFN-γ สูงกว่าสาเหตุอื่น ไม่พบสหสัมพันธ์ (Correlation) ระหว่างระดับ IFN-γ กับระดับโปรตีนในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด (r= -0.242 , p>0.05)

การใช้ในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด แสดงในตารางที่ 7, 8 และแผนภูมิที่ 7, 8 และ 9 เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆในตารางที่ 9 และ 10

แผนภูมิที่ 1 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษา



ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด

จำนวนผู้ป่วย (ราย)	47
เป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด	39 (83.0%)
น่าจะเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด	8 (17.0%)
เพศ ชาย:หญิง	37 : 10 (78.7% : 21.3%)
พิสัยของอายุ (ปี)	15-75
อายุเฉลี่ย (mean ± SD)	39.9 ± 16.9
โรคร่วมทางอายุรกรรม	15 (31.9%)
ติดเชื้อเอชไอวี (HIV)	12
เบาหวาน	3
ได้รับยาสเตียรอยด์	1

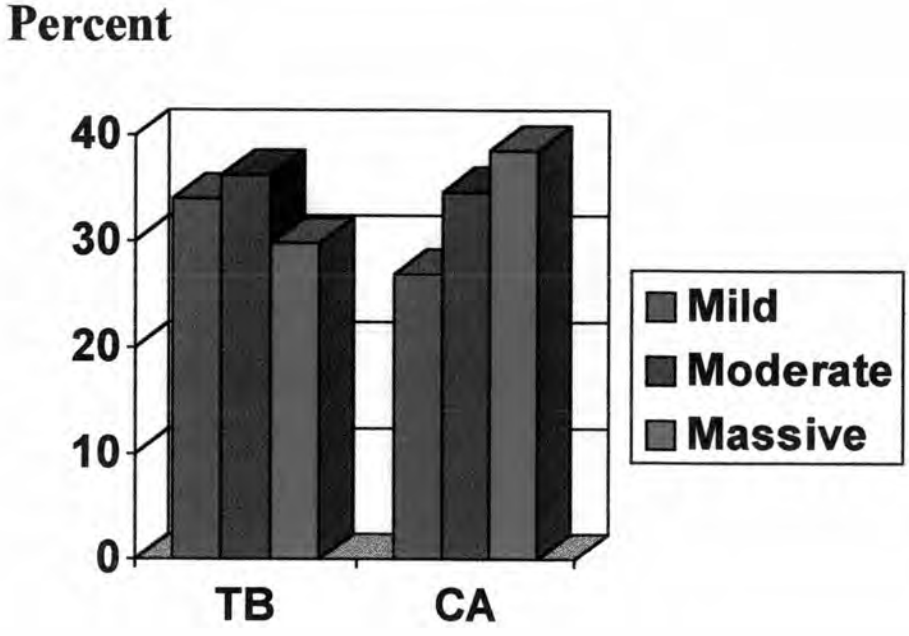
ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมะเร็งเยื่อหุ้มปอดและน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกี่ยวเนื่องกับมะเร็ง

จำนวนผู้ป่วย (ราย)	26
มะเร็งเยื่อหุ้มปอด	15 (57.7%)
เกี่ยวเนื่องกับมะเร็ง	11 (42.3%)
เพศ ชาย : หญิง	5 : 21 (19.2% : 80.8%)
พิสัยของอายุ (ปี)	27-94
อายุเฉลี่ย (mean + SD)	58.9 + 16.8
อวัยวะที่เป็นต้นเหตุ (primary)	
ปอด	12
ทางเดินอาหาร	4
เต้านม	3
รังไข่	3
ต่อมน้ำเหลือง	2
ต่อมธัยมัส	1
ต่อมหมวกไต	1

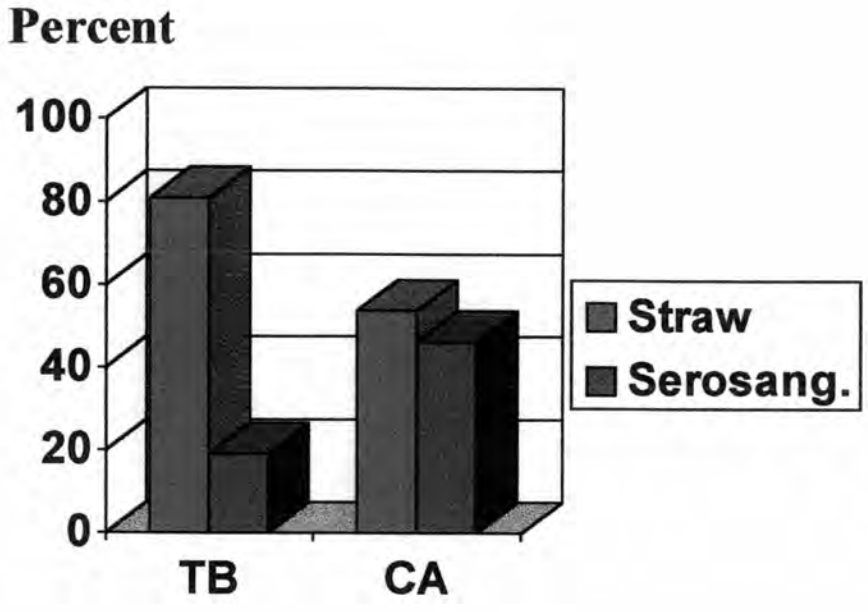
ตารางที่ 3 คุณสมบัติของน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและไม่ใช่วัณโรคเยื่อหุ้มปอด

	ค่าเฉลี่ย (mean)	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD)	พิสัย (range)	p-value
จำนวนเม็ดเลือดขาว (cell/μL)				
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	2071.3	1759.3	100-9550	
ไม่ใช่วัณโรค	1740.7	1721.8	250-7450	0.43
จำนวนลิมโฟซัยท์ (ร้อยละ)				
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	82.6	13.5	50-98	
ไม่ใช่วัณโรค	79.7	13.1	55-97	0.36
โปรตีนในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด (g/dL)				
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	5.96	1.09	3.8-11.0	
ไม่ใช่วัณโรค	4.51	1.07	2.8-6.6	7.2×10^{-7}
LDH ในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด (U/L)				
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	813.3	460.2	202-2910	
ไม่ใช่วัณโรค	924.8	969.3	220-4400	0.58
pleural fluid protein / serum protein				
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	0.73	0.10	0.53-1.24	
ไม่ใช่วัณโรค	0.62	0.12	0.40-0.84	1.7×10^{-4}
pleural fluid LDH / serum LDH				
วัณโรคเยื่อหุ้มปอด	1.71	0.82	0.30-3.40	
ไม่ใช่วัณโรค	1.17	0.66	0.40-2.69	0.005

แผนภูมิที่ 2 ปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากภาพรังสีของผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและมะเร็งเยื่อหุ้มปอด



แผนภูมิที่ 3 สีของน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดและมะเร็งเยื่อหุ้มปอด



ตารางที่ 4 ผล (yield) ของการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดโดยวิธีการต่างๆ

วิธีการ	ผลบวก/จำนวนตัวอย่างที่ส่ง	ผลบวก (%)
1. เพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อ	15/44	34.1
2. เพาะเชื้อจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด	11/47	23.4
3. พบ granuloma ในชิ้นเนื้อ	33/45	73.3
caseous granuloma	20/33	60.6
non-caseous granuloma	13/33	39.4
4. ย้อมสีทนกรด(AFB)ในชิ้นเนื้อ	17/45	37.8
ย้อมสีทนกรดกรณีพบ granuloma	17/33	51.5
5. ย้อมสีทนกรดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด	0/47	0
รวมวิธีที่ 1 และ 3	36/44	81.8
รวมทุกวิธี	39/47	83.0

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบผล (yield) ของการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดด้วยวิธีต่างๆ กับการศึกษาอื่นๆ

วิธีการ	ผลจากการศึกษานี้ (%)	ผลจากการศึกษาอื่นๆ* (%)
1. เพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อ	34.1	32.3-76.2 [2-7]
2. เพาะเชื้อจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด	23.4	23-67.6 [2-7]
3. พบ granuloma ในชิ้นเนื้อ	73.7	56.5-90 [2-7]
caseous granuloma	60.6	62.1-78.8 [4,7]
non-caseous granuloma	39.4	37.9 [4]
4. AFB stain ในชิ้นเนื้อ	37.8	8.6-18 [5,6]
AFB stain กรณีพบ granuloma	51.5	20.7-51.9 [4,7]
5. AFB stain ในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด	0	0-23 [2,5,6]
รวมวิธีที่ 1 และ 3	81.8	95.2 [3]
รวมวิธีที่ 1 และ 2	38.3	60 [5]
รวมทุกวิธี	83.0	80 [5]

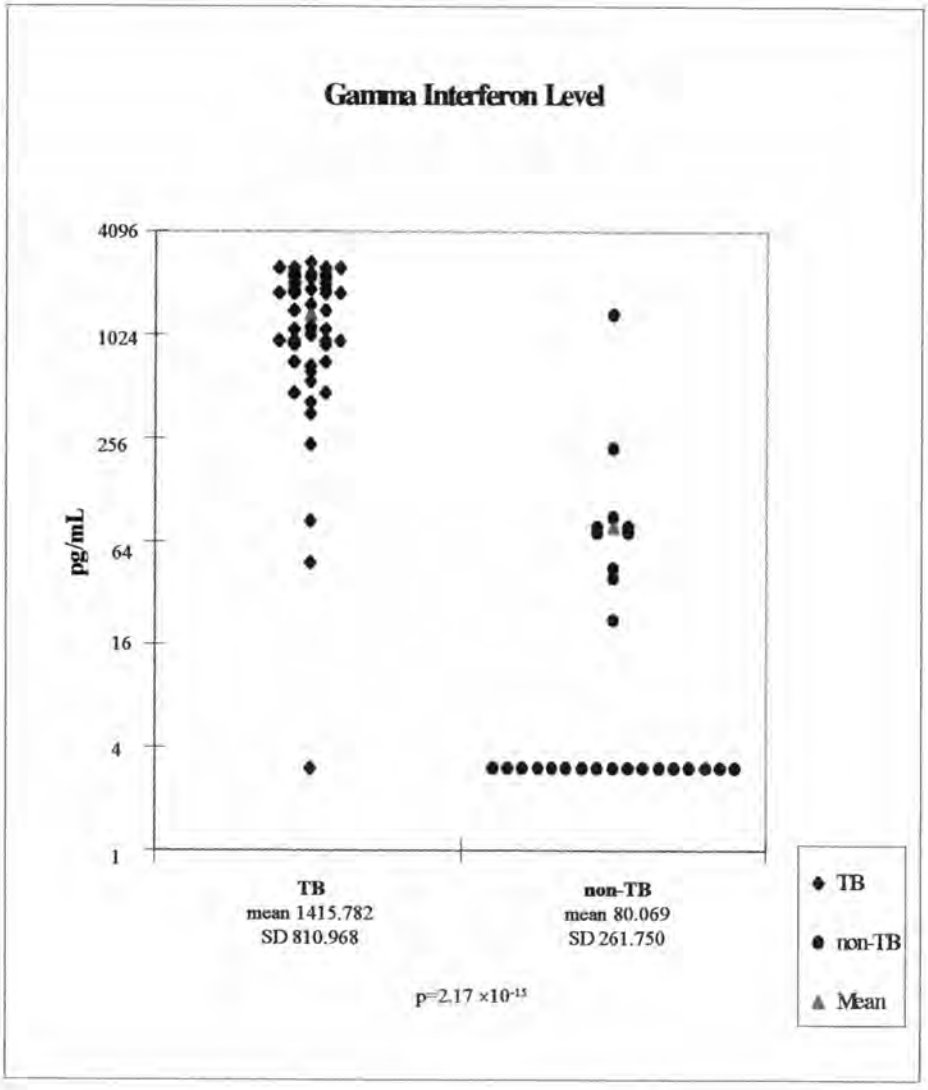
* เกณฑ์การวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 6 ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) และพิสัย (range) ของระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ

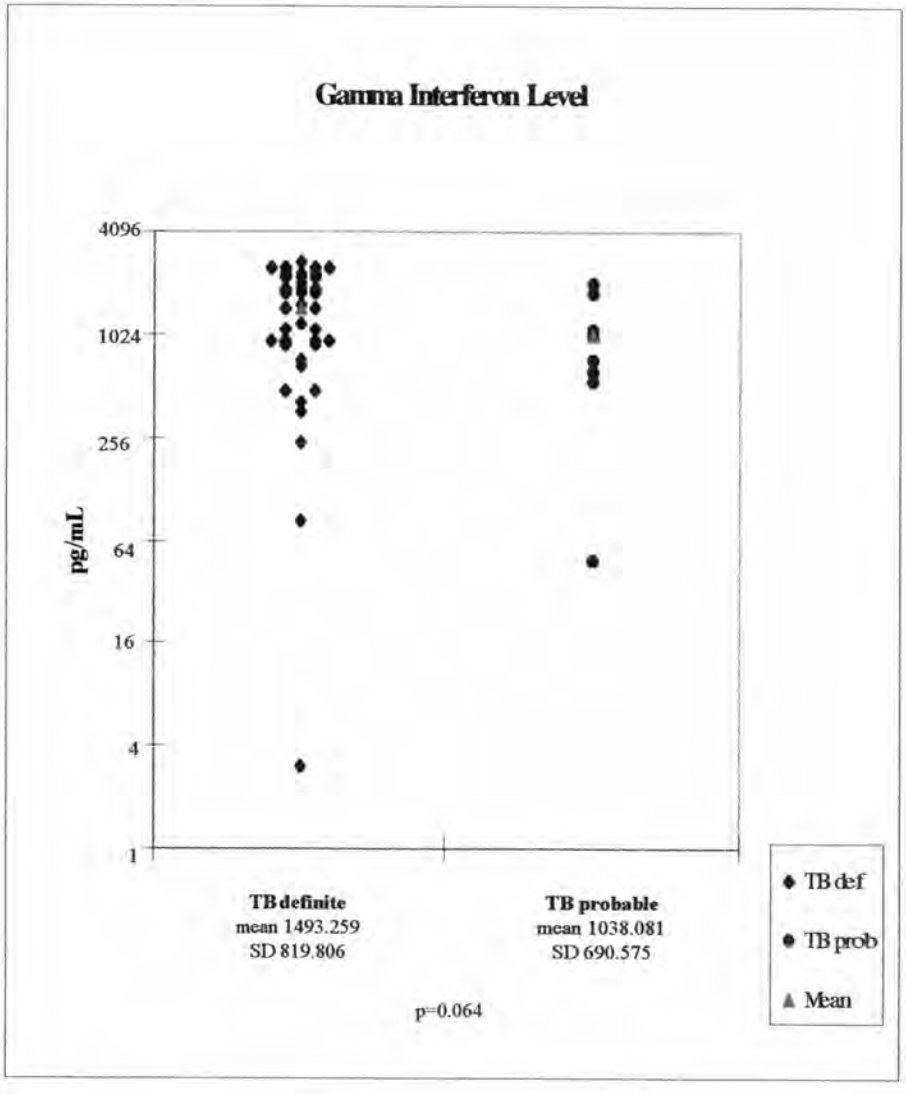
กลุ่มผู้ป่วย (จำนวน)	ค่าเฉลี่ย (mean)	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน(SD)	พิสัย (range)	p-value
<u>แบ่งตามกลุ่มโรค</u>				
วัณโรค (47)	1415.782	810.968	3-2749.968	
ไม่ใช่วัณโรค(27)	80.069	261.750	3-1365.081	2.17×10^{-15}
<u>กลุ่มวัณโรคตามเกณฑ์การวินิจฉัย</u>				
เข้ากับเกณฑ์การ				
วินิจฉัยวัณโรค(39)	1493.259	819.806	3-2749.968	
น่าจะเป็นวัณโรค (8)	1038.081	690.575	49.942-2125.365	0.064
<u>กลุ่มวัณโรคตามสถานะการติดเชื้อเอชไอวี</u>				
anti-HIV+ (11)	1177.988*		420.536-2607.317	
anti-HIV- (5)	502.734*		49.942-2506.412	0.128†
<u>กลุ่มวัณโรคตามปริมาณน้ำในภาพรังสีปอด</u>				
ปริมาณน้อย (16)	1319.478	776.989	49.942-2749.968	
ปริมาณปานกลาง (17)	1564.844	733.211	255.612-2603.232	
ปริมาณมาก (14)	1344.833	960.716	3-2607.317	0.645‡

* มัธยฐาน (median) † median test ‡ oneway ANOVA

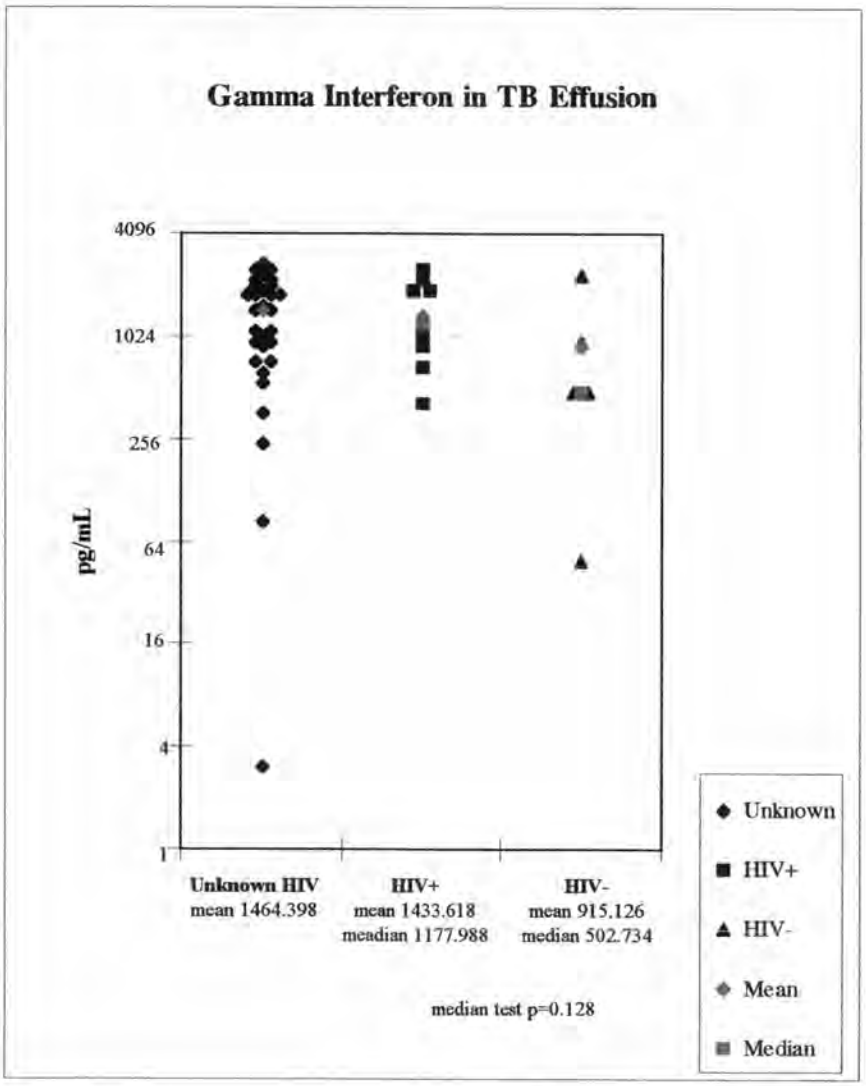
แผนภูมิที่ 4 ระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด แยกตามกลุ่มโรค



แผนภูมิที่ 5 ระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอด แสดงการกระจายของกลุ่มที่น่าจะเป็นวัณโรค



แผนภูมิที่ 6 ระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในน้ำจากช่องเยื่อหุ้มปอดแสดงสถานภาพการติดเชื้อเอชไอวีในกลุ่มวัณโรคเยื่อหุ้มปอด



I18207558

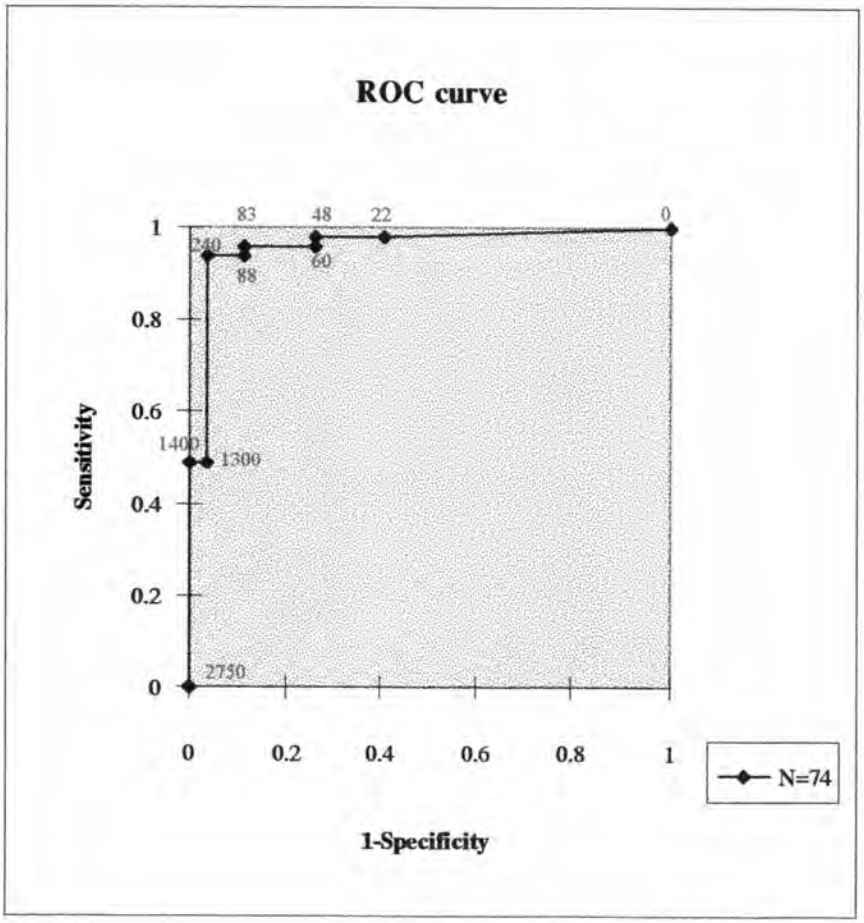
ตารางที่ 7 ความไว ความจำเพาะ และ likelihood ratio for positive test result (LR+) ในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่จุดตัดต่างๆ (กลุ่มตัวอย่างรวมผู้ป่วยที่น่าจะเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด N=74)

Cut-off point (pg/mL)	Sensitivity	Specificity	1-specificity	LR+
0	1.000	0.000	1.000	1.00
22	0.979	0.593	0.407	2.40
48	0.979	0.741	0.259	3.78
60	0.957	0.741	0.259	3.69
83	0.957	0.889	0.111	8.62
88	0.936	0.889	0.111	8.43
240	0.936	0.963	0.037	25.28
1300	0.489	0.963	0.037	13.21
1400	0.489	1.000	0.000	-
2750	0.000	1.000	0.000	-

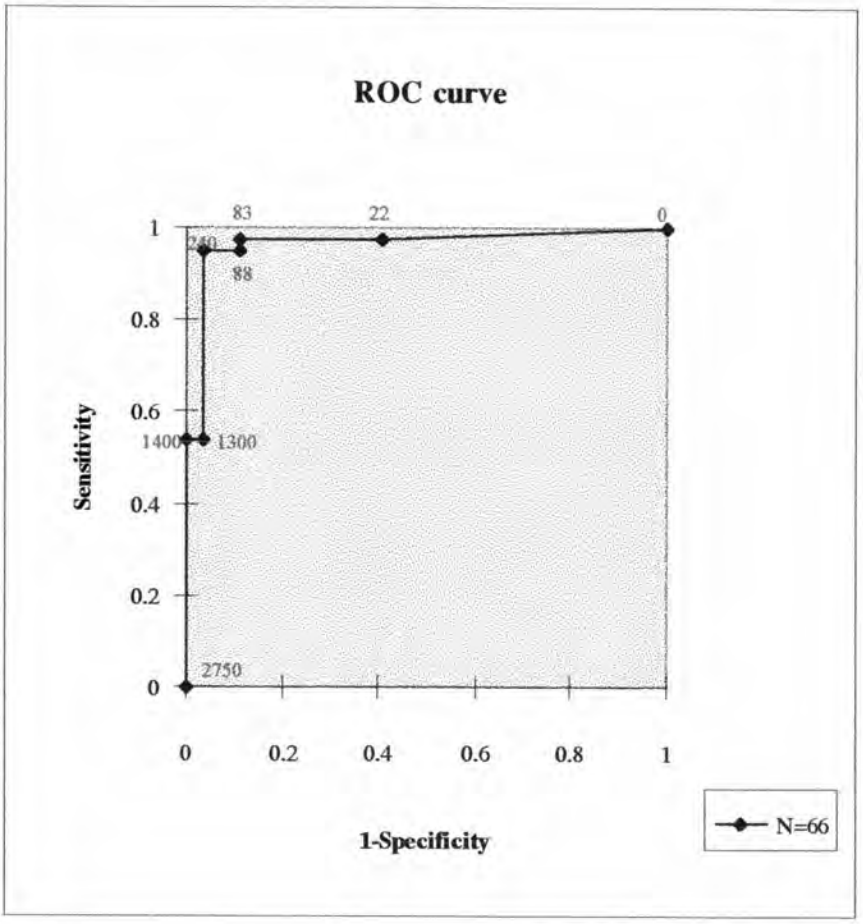
ตารางที่ 8 ความไว ความจำเพาะ และ likelihood ratio for positive test result (LR+)ในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอดที่จุดตัดต่างๆ (กลุ่มตัวอย่างไม่รวมผู้ป่วยที่น่าจะเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด N=66)

Cut-off point (pg/mL)	Sensitivity	Specificity	1-specificity	LR+
0	1.000	0.000	1.000	1.00
22	0.974	0.593	0.407	2.39
83	0.974	0.889	0.111	8.77
88	0.949	0.889	0.111	8.54
240	0.949	0.963	0.037	25.62
1300	0.538	0.963	0.037	14.54
1400	0.538	1.000	0.000	-
2750	0.000	1.000	0.000	-

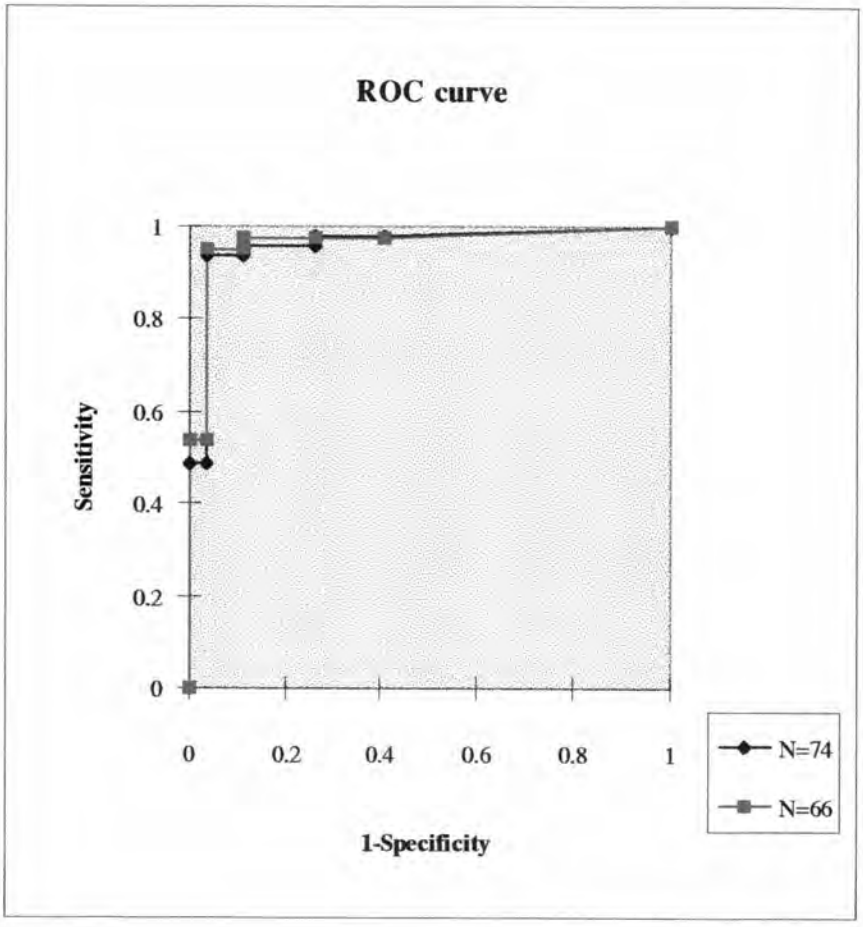
แผนภูมิที่ 7 Receiver Operating Characteristic Curve ของการใช้ระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด



แผนภูมิที่ 8 Receiver Operating Characteristic Curve ของการใช้ระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด โดยไม่รวมผู้ป่วยที่น่าจะเป็นวัณโรคเยื่อหุ้มปอด



แผนภูมิที่ 9 Receiver Operating Characteristic Curve ของการใช้ระดับแกมมาอินเตอร์เฟียรอนในการวินิจฉัยวัณโรคเยื่อหุ้มปอด เปรียบเทียบการวิเคราะห์ระหว่างการรวมกลุ่มที่น่าจะเป็นวัณโรค (N=74) กับการตัดกลุ่มนี้ออก (N=66)



ตารางที่ 9 เปรียบเทียบผลการศึกษานี้กับการศึกษาที่มีมาก่อน

ผู้ศึกษา	Valdes[10]	Aoki[9]	Villena[24]	การศึกษานี้
ประชากรที่ศึกษา	admitted cases	ไม่ระบุ	all cases	lymphocytic exudative
จุดตัดที่รายงาน	140 pg/mL	1.5 U/mL†	3.7 U/mL	240 pg/mL
จุดตัดในหน่วย pg/mL*	140	154.5	381.1	240
วิธีการที่ใช้	RIA	ELISA	RIA	ELISA
ขนาดตัวอย่าง	145	39	388	74
ความไว	94.2%	100%	99%	93.6%
ความจำเพาะ	91.8%	100%	98%	96.3%

* 1 Unit/mL (NIH IFN-γ natural human reference standard Catalog Number Gg23-901-530) = 103 pg/mL Predicta ELISA value

† รายงานดังกล่าวไม่ได้ระบุค่าจุดตัดไว้ ค่าที่แสดงไว้ประมาณจากข้อมูลดิบที่ให้ไว้

ตารางที่ 10 ความไว ความจำเพาะ และ likelihood ratio for positive test result (LR+) ของการศึกษานี้เมื่อใช้จุดตัดที่เสนอจากรายงานอื่นๆ

จุดตัด (pg/mL)	ผู้ศึกษา	ความไว	ความจำเพาะ	LR+
140	Valdes [10]	0.936	0.926	12.6
154.5	Aoki [9]	0.936	0.926	12.6
240	การศึกษานี้	0.936	0.963	25.3
381.1	Villena [24]	0.894	0.963	24.1