

การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของตัววัดทางคลินิกของโรคสะเก็ดเงิน
(พาสีสกอร์) กับการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์ที่ผลิตอินเตอร์ลิวคิน 17

ในผู้ป่วยโรคของผู้ป่วยเรื้อรังโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา
และรุนแรงระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วย
ยาแอนตี้อินเตอร์ลิวคิน 12/23 โมโนโคลนัล แอนติบอดี



นาย ชนัฏ คำธรรตน์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE ASSOCIATION BETWEEN THE CHANGE OF PSORIASIS AREA AND SEVERITY
INDEX (PASI) SCORE AND THE CHANGE OF NUMBER OF IL-17 PRODUCING CELLS
IN THE LESIONAL SKIN OF MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE-TYPE
PSORIASIS TREATED WITH ANTI IL12/23 MONOCLONAL ANTIBODY



Mr. Chanat Kumtornrut

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของตัว
วัดทางคลินิกของโรคสะเก็ดเงิน (พาสีสกอร์) กับการเปลี่ยน
แปลงของจำนวนเซลล์ที่ผลิตอินเตอร์ลิวคิน 17 ในผื่นรอยโรค
ของผู้ป่วยเรื้อรังโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาและรุนแรงระดับ
ปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอนติอินเตอร์ลิว
คิน 12/23 โมโนโคลนัล แอนติบอดี

โดย

นาย ชนัทร กัธรรัตน์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นกตล นพคุณ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง จงกลณี วงศ์ปิยะบวร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้แก่นักวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)

ประธานกรรมการ

.....
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นกตล นพคุณ)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง จงกลณี วงศ์ปิยะบวร)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์)

กรรมการ

.....
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง กนกวลัย กุลทันทน์)

กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

ชันทน์ คำอรรัตน์ : การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของตัววัดทางคลินิกของโรคสะเก็ดเงิน (พาสีสกอร์) กับการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์ที่ผลิตอินเตอร์ลิวคิน 17 ในผื่นรอยโรคของผู้ป่วยเรื้อรังโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนาและรุนแรงระดับปานกลางถึงมากที่ได้รับการรักษาด้วยยาแอนติอินเตอร์ลิวคิน 12/23 โมโนโคลนัล แอนติบอดี. (The Association Between the Change Of Psoriasis Area And Severly Index (PASI) Score And the Change Of Number Of IL-17 Producing Cells In the Lesional Skin Of Moderate To Severe Chronic Plaque-Type Psoriasis Treated With Anti IL12/23 Monoclonal Antibody.) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ.นพ. นกมล นพคุณ,อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ.ดร.พญ.จงกลณี วงศ์ปิยะบวร, 93 หน้า.

ความสำคัญและที่มา: โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังเรื้อรัง ที่พบได้บ่อย แต่ยังไม่ทราบสาเหตุที่ยังไม่แน่ชัด ปัจจุบันเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับเซลล์เม็ดเลือดขาว T helper (Th) cells โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ชนิด Th1 และ Th17 ซึ่งเปลี่ยนแปลงมาจาก naive T cells โดยการกระตุ้นของ อินเตอร์ลิวคิน (Interleukin, IL) 12 และ 23 ตามลำดับ จึงเป็นที่มาของการรักษาผู้ป่วยโดยใช้ยาอุสเทคินูแมบ (ustekinumab) ซึ่งเป็นแอนติ อินเตอร์ลิวคิน 12/23 โมโนโคลนัลแอนติบอดี (Anti IL 12/23 monoclonal antibody)

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของอาการทางคลินิกของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินซึ่งวัดโดยใช้ Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score และจำนวนเซลล์ที่ผลิต IL-17 ในรอยโรคของผู้ป่วย หลังได้รับการรักษาด้วยยาอุสเทคินูแมบ

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยสะเก็ดเงินชนิด chronic plaque type รุนแรงระดับปานกลางถึงมาก จำนวน 14 คน ที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีดยาอุสเทคินูแมบ ที่ 0, 4, 16, 28, 40 และ 52 สัปดาห์ ได้รับการประเมิน PASI score และตัดชิ้นเนื้อขนาด 4 มม. ที่สัปดาห์ที่ 0 และ 16 โดยแพทย์ผิวหนัง หลังทำการย้อมชิ้นเนื้อด้วยวิธีการ H&E และ Immunohistochemical stain แพทย์ผิวหนังเป็นผู้นับเซลล์ที่ย้อมติด IL-17 ในผิวหนัง โดยการสุ่มเลือกนับจาก 10 บริเวณด้วยกำลังขยาย 40 เท่า เพื่อหาค่าเฉลี่ย

ผลการศึกษา: ค่า median ของ PASI score และจำนวน IL-17 producing cells ในรอยโรคของผู้ป่วยเปรียบเทียบที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) และมีความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของจำนวน IL-17 producing cells อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.56, p = 0.037$)

สรุปผลการศึกษา: ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวน IL-17 producing cell และอาการทางคลินิก สามารถเป็นหลักฐานที่อธิบายส่วนหนึ่งของพยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงินและกลไกการออกฤทธิ์ของยา anti IL 12/23 monoclonal antibody

ภาควิชา.....อภยวสสสตร์.....
 สาขาวิชา.....อภยวสสตร์.....
 ปีการศึกษา..... 2553.....

ลายมือชื่อนิติ..... *win*.....
 ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก..... *kinge and*.....
 ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม..... *kanh and*.....

5274766930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : IL-17 / PSORIASIS / ANTI IL12/23

CHANAT KUMTORNRUT : THE ASSOCIATION BETWEEN THE CHANGE OF PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI) SCORE AND THE CHANGE OF NUMBER OF IL-17 PRODUCING CELLS IN THE LESIONAL SKIN OF MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE-TYPE PSORIASIS TREATED WITH ANTI IL12/23 MONOCLONAL ANTIBODY.
ADVISOR : ASSOC.PROF NOPADON NOPPAKUN,M.D. CO-ADVISOR : ASSOC.PROF JONGKONNEE WONGPIYABOVORN,M.D.,PH.D, 93 pp.

BACKGROUND: Current studies of psoriasis pathogenesis are pointing toward T helper 1 (Th1) and 17 (Th17) cells induced by interleukin (IL) 12 and 23, respectively. The use of anti IL12/23 monoclonal antibody, ustekinumab, is one of the most effective treatments.

OBJECTIVES: To determine the association between the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score change and the change of number of IL-17 producing cells biopsied from the lesional skins in psoriatic patients treated with ustekinumab.

MATERIALS AND METHODS: Fourteen psoriatic patients were treated with ustekinumab (Stelara®, Johnson&Johnson) 45 mg subcutaneously injection at 0, 4, and every 12 weeks. The PASI scores and 4 mm skin biopsies were performed in the lesional areas at week 0 and 16 by dermatologists. The Hematoxylin & Eosin and immunohistochemical staining were done from paraffin embedded sections. The IL-17 positive cells were counted manually in ten different randomized areas under 40X light microscopy. The mean of PASI score and number of IL-17 producing cells were analyzed.

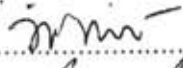
RESULTS: There were significant differences in the term of PASI score and IL-17 producing cells between week 0 and week16 ($p < 0.01$). The study also showed a statistically significant correlation between the percent change of PASI score and cell count ($r = 0.56$, $p = 0.037$).

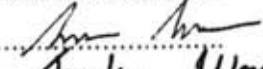
SUMMARY: The moderate correlation between IL-17 producing cells in lesions and the clinical manifestation assessed by of PASI scores provides indirect evidence of the mechanism of ustkinumab and the pathogenesis of psoriasis in psoriasis.

Department : Medicine

Field of Study : Medicine

Academic Year : 2010

Student's Signature.....

Advisor's Signature.....

Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงลงด้วยความ
มุ่งหมาย

ประธานและคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำเพื่อให้
วิทยานิพนธ์ฉบับนี้มีความสมบูรณ์ ถูกต้องและประเป็นประโยชน์มากขึ้น

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นภดล นพคุณ อาจารย์ที่ปรึกษา และ รอง
ศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิง จงกลณี วงศ์ปิยะบวร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม สำหรับคำสั่งสอน
แนะนำ และความช่วยเหลือในทุก ๆ ด้านของการทำวิทยานิพนธ์

คุณปรีชา เรืองเวชวรชัยและคุณพรเทพินทร์ จำปาพันธุ์ ที่ให้ความช่วยเหลือใน
ด้านการเตรียม ตัด และการย้อมขึ้นเนื้อสำหรับการทำวิทยานิพนธ์

แพทย์ พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล แผนกโรคผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ สำหรับ
ความช่วยเหลือด้านการดูแลผู้ป่วยทุก ๆ ด้าน

ขอบพระคุณอาจารย์ประจำหน่วยสาขาวิชาตจวิทยาทุกท่านที่ให้คำปรึกษาใน
เรื่องต่าง ๆ เป็นอย่างดี และให้โอกาสที่ได้เข้ามาศึกษาและมีประสบการณ์ต่าง ๆ ในด้านตจวิทยา

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

ท้ายสุด ครอบครัวของผู้จัดทำวิทยานิพนธ์ สำหรับความเข้าใจ กำลังใจและการ
สนับสนุนที่มีให้ตลอดมา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

| | หน้า |
|---|------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | จ |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ฉ |
| สารบัญ..... | ช |
| สารบัญตาราง..... | ญ |
| สารบัญแผนภูมิ..... | ฎ |
| สารบัญรูปภาพ..... | ฐ |
| บทที่ | |
| 1. บทนำ..... | 1 |
| ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย..... | 1 |
| คำถามของการวิจัย..... | 2 |
| วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... | 2 |
| สมมติฐาน..... | 2 |
| คำสำคัญ..... | 2 |
| กรอบแนวคิดการวิจัย..... | 3 |
| การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย..... | 3 |
| ปัญหาทางจริยธรรม..... | 4 |
| ข้อจำกัดในการวิจัย..... | 5 |
| ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย..... | 5 |
| อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข..... | 6 |
| การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน..... | 6 |
| 2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 7 |
| โรคสะเก็ดเงิน..... | 7 |
| 1. นิยาม..... | 7 |
| 2. การศึกษาด้านระบาดวิทยา..... | 7 |
| 3. สาเหตุและพยาธิกำเนิด..... | 8 |
| 4. กลไกการเกิดโรค..... | 13 |
| 5. อาการทางคลินิก..... | 19 |
| 6. การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ..... | 27 |

| บทที่ | หน้า |
|---|------|
| 7. ภาวะแทรกซ้อนหรือภาวะที่อาจพบร่วมด้วย..... | 28 |
| 8. การรักษา..... | 29 |
| Anti Interleukin-12/23 monoclonal antibody (ustekinumab, Stelara®)..... | 31 |
| 1. กลไกการออกฤทธิ์..... | 32 |
| 2. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 33 |
| Interleukin-17 producing cells..... | 38 |
| 1. T helper 17 cells and Interleukin-17..... | 35 |
| 2. Other IL-17 producing cells..... | 37 |
| 3. วิธีการดำเนินการวิจัย..... | 38 |
| ประชากรศึกษาและตัวอย่าง..... | 38 |
| การคำนวณขนาดตัวอย่าง..... | 38 |
| กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา..... | 39 |
| กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา..... | 39 |
| รูปแบบการวิจัย..... | 39 |
| การสังเกตและการวัด..... | 39 |
| วิธีการดำเนินการ..... | 40 |
| การรวบรวมข้อมูล..... | 41 |
| การวิเคราะห์ข้อมูล..... | 41 |
| 4. รายงานผลการวิจัย..... | 43 |
| ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา..... | 43 |
| ข้อมูลเกี่ยวกับโรคสะเก็ดเงินของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา..... | 44 |
| ข้อมูลเกี่ยวกับความหนาของชั้น epidermis..... | 47 |
| ข้อมูลเกี่ยวกับการนับจำนวน IL-17 producing cells..... | 49 |
| ข้อมูลเกี่ยวกับด้านความปลอดภัยและผลข้างเคียง..... | 50 |
| การวิเคราะห์ข้อมูล..... | 50 |
| 1. ในด้าน PASI score..... | 50 |
| 2. ในด้าน epidermal acanthosis..... | 53 |
| 3. ในด้าน IL-17 producing cells..... | 56 |

| บทที่ | หน้า |
|--|------|
| 4. ในด้านความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score (%PASI change) และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ epidermal acanthosis (% acanthosis change) ระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16..... | 59 |
| 5. ในด้านความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score (%PASI change) และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของจำนวน IL-17 producing cells (% cell change) ระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16..... | 61 |
| 6. ในด้านความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ epidermal acanthosis (% acanthosis change) และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของจำนวน IL-17 producing cells (% cell change) ระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16..... | 63 |
| 5. การอภิปรายผลการวิจัย..... | 64 |
| การอภิปรายผลการวิจัย..... | 64 |
| ข้อจำกัดในการวิจัย..... | 66 |
| 6. ข้อเสนอแนะ..... | 67 |
| รายการอ้างอิง..... | 68 |
| ภาคผนวก..... | 78 |
| ภาคผนวก ก การคำนวณ PASI score..... | 79 |
| ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูล..... | 80 |
| ภาคผนวก ค ขั้นตอนการเตรียมและย้อมชิ้นเนื้อ..... | 83 |
| ภาคผนวก ง ตัวอย่างรูปผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยและชิ้นเนื้อที่ย้อม immunohistochemistry..... | 89 |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... | 93 |

สารบัญตาราง

| | หน้า |
|---|------|
| ตารางที่ 1 แสดงการปฏิบัติงาน (Administration & Time Schedule)..... | 6 |
| ตารางที่ 2 แสดงแผนการเก็บรวบรวมข้อมูล..... | 41 |
| ตารางที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามเพศ, BMI, และรอบเอว..... | 43 |
| ตารางที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยและช่วงของอายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, BMI และรอบเอว..... | 44 |
| ตารางที่ 5 แสดงประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วย..... | 44 |
| ตารางที่ 6 แสดงกลุ่มผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินโดยแยกตามอายุที่เริ่มเป็นและเพศ..... | 45 |
| ตารางที่ 7 แสดงประวัติการรักษาของผู้ป่วย..... | 45 |
| ตารางที่ 8 แสดงค่า PASI score ที่ baseline, สัปดาห์ที่ 16 และร้อยละการเปลี่ยนแปลง ระหว่าง 2 ช่วงของผู้ป่วยแต่ละราย แยกตาม PASI response..... | 46 |
| ตารางที่ 9 แสดงค่าเฉลี่ย, SD, Median และ interquartile range ของ PASI score ของ ผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา..... | 46 |
| ตารางที่ 10 แสดงค่าเฉลี่ยของ epidermal acanthosis จากชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16 ของผู้ป่วยแต่ละรายแยกตาม PASI response..... | 48 |
| ตารางที่ 11 แสดงค่าเฉลี่ย, SD, Median และ interquartile range ของ epidermal acanthosis ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา..... | 48 |
| ตารางที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ยของ IL-17 producing cells จากชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16 นับโดยตจแพทย์ (D) 2 ท่าน และร้อยละการเปลี่ยนแปลง ระหว่าง 2 ช่วงแยกตาม PASI response..... | 49 |
| ตารางที่ 13 แสดงค่าเฉลี่ย, SD, Median, และ interquartile range ของจำนวน IL-17 producing cells ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา..... | 50 |
| ตารางที่ 14 แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบค่า mean ของ PASI score ของผู้ป่วย ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 52 |
| ตารางที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของ epidermal acanthosis ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 55 |
| ตารางที่ 16 แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบค่า median ของจำนวน IL-17 producing cells ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16 | 58 |

สารบัญแผนภูมิ

| | หน้า |
|--|------|
| แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)..... | 3 |
| แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบจำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ได้ PASI ที่สัปดาห์ที่ 12 จาก PHOENIX I และ II..... | 35 |
| แผนภูมิที่ 3 แสดง differentiation ของ Th cells ชนิดต่าง ๆ ในหนู..... | 36 |
| แผนภูมิที่ 4 แสดงการ differentiation ของ Th17 cells ในมนุษย์..... | 36 |
| แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนของผู้ป่วยแยกตามร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score เมื่อเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา..... | 47 |
| แผนภูมิที่ 6 แสดงฮิสโตแกรมของ PASI score ของผู้ป่วยที่ baseline..... | 51 |
| แผนภูมิที่ 7 แสดงฮิสโตแกรมของ PASI score ของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 16..... | 51 |
| แผนภูมิที่ 8 แสดงฮิสโตแกรมของค่าความแตกต่างของ PASI score ที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16..... | 52 |
| แผนภูมิที่ 9 แสดงกราฟเส้นตรงเปรียบเทียบค่า PASI score ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 53 |
| แผนภูมิที่ 10 แสดงฮิสโตแกรมของค่าเฉลี่ยของ epidermal acanthosis ที่ baseline..... | 54 |
| แผนภูมิที่ 11 แสดงฮิสโตแกรมของค่าเฉลี่ยของ epidermal acanthosis ที่สัปดาห์ที่ 16.... | 54 |
| แผนภูมิที่ 12 แสดงฮิสโตแกรมของค่าความแตกต่างของ epidermal acanthosis ที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16..... | 55 |
| แผนภูมิที่ 13 แสดงกราฟเส้นตรงเปรียบเทียบค่าของ epidermal acanthosis ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 56 |
| แผนภูมิที่ 14 แสดงฮิสโตแกรมของค่าเฉลี่ยของจำนวน IL-17 producing cells ในรอยโรคของผู้ป่วยที่ baseline..... | 57 |
| แผนภูมิที่ 15 แสดงฮิสโตแกรมของค่าเฉลี่ยของจำนวน IL-17 producing cells ในรอยโรคของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 16..... | 57 |
| แผนภูมิที่ 16 แสดงฮิสโตแกรมของค่าความแตกต่างของ IL-17 producing cells ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 58 |
| แผนภูมิที่ 17 แสดงกราฟเส้นตรงเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวน IL-17 producing cells ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 59 |

| | หน้า |
|--|------|
| แผนภูมิที่ 18 แสดงฮีสโตแกรมค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score (%PASI change) เปรียบเทียบระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 60 |
| แผนภูมิที่ 19 แสดงฮีสโตแกรมค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ epidermal acanthosis (%acanthosis change) เปรียบเทียบระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 60 |
| แผนภูมิที่ 20 แสดง scatter diagram ระหว่าง %PASI change และ %acanthosis change..... | 61 |
| แผนภูมิที่ 21 แสดงฮีสโตแกรมค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ IL-17 producing cells (%cell change) เปรียบเทียบระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 62 |
| แผนภูมิที่ 22 แสดง scatter diagram ระหว่าง %PASI change แล %cell change..... | 62 |
| แผนภูมิที่ 23 แสดง scatter diagram ระหว่าง %acanthosis change แล %cell change | 63 |

สารบัญรูปภาพ

| | หน้า |
|---|------|
| รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน..... | 16 |
| รูปที่ 2 แสดง histopathological change ของผื่นสะเก็ดเงินช่วง developing lesion..... | 18 |
| รูปที่ 3 แสดง histopathological change ของผื่นสะเก็ดเงินในช่วง mature lesion..... | 18 |
| รูปที่ 4 แสดง Munro microabscess..... | 19 |
| รูปที่ 5 แสดง spongioform pustule of Kokojo..... | 19 |
| รูปที่ 6 แสดงผื่นสะเก็ดเงินชนิด chronic plaque type..... | 20 |
| รูปที่ 7 แสดง Rupioid psoriasis..... | 21 |
| รูปที่ 8 แสดง Woronoff ring..... | 21 |
| รูปที่ 9 แสดง Guttate (eruptive) psoriasis..... | 22 |
| รูปที่ 10 แสดง Erythrodermic psoriasis..... | 22 |
| รูปที่ 11 แสดง Generalized pustular psoriasis of von Zumbusch..... | 23 |
| รูปที่ 12 แสดง Impetigo herpetiformis..... | 24 |
| รูปที่ 13 แสดง acrodermatitis continua of Hallopeau..... | 25 |
| รูปที่ 14 แสดง Inverse psoriasis..... | 25 |
| รูปที่ 15 แสดง oil spot และ distal onycholysis ใน psoriatic nail..... | 26 |
| รูปที่ 16 แสดง arthritis mutilans..... | 27 |
| รูปที่ 17 แสดงขวดยาที่บรรจุ anti IL-12/23 monoclonal antibody (ustekinumab; stelara®) ขนาด 45 มิลลิกรัม..... | 32 |
| รูปที่ 18 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา ustekinumab..... | 33 |
| รูปที่ 19 แสดงขวดใส่ชิ้นเนื้อในน้ำยาฟอรัมาลินและไปส่งตรวจชิ้นเนื้อ..... | 83 |
| รูปที่ 20 แสดงเครื่องแช่แอลกอฮอล์และ xylene..... | 83 |
| รูปที่ 21 แสดงการนำชิ้นเนื้อลง paraffin block..... | 84 |
| รูปที่ 22 แสดงการตัดชิ้นเนื้อ..... | 84 |
| รูปที่ 23 แสดงการเรียงชิ้นเนื้อที่ตัดบนสไลด์..... | 85 |
| รูปที่ 24 แสดงตู้อบชิ้นเนื้อ..... | 85 |
| รูปที่ 25 แสดงการแช่ชิ้นเนื้อในน้ำยา..... | 86 |
| รูปที่ 26 แสดงเตาไมโครเวฟที่ใช้ในการทำ antigen retrieval..... | 86 |
| รูปที่ 27 แสดงการย้อมด้วยน้ำยาต่าง ๆ..... | 87 |

| | |
|---|----|
| รูปที่ 28 แสดงขวดน้ำยา Anti-human IL-17 antibody (AF-317-NA,R&D system, USA..... | 87 |
| รูปที่ 29 แสดงขวดน้ำยาที่ใช้ในการเป็น visualization reagent..... | 88 |
| รูปที่ 30 แสดงสไลด์ที่ผ่านการย้อมและรอกาบน้ำเซลล์..... | 88 |
| รูปที่ 31 ผู้ป่วยตัวอย่างที่ 1 ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 89 |
| รูปที่ 32 ผู้ป่วยตัวอย่างที่ 2 ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 90 |
| รูปที่ 33 ผู้ป่วยตัวอย่างที่ 3 ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16..... | 91 |
| รูปที่ 34 แสดงรูปชิ้นเนื้อที่ย้อม immunohistochemistry ดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่ กำลังขยาย 10 เท่า ระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16..... | 92 |



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background & Rationale)

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคผิวหนังที่เป็นโรคเรื้อรัง พบได้ประมาณร้อยละ 0.3-2 ของประชากร ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ(1) นอกจากนี้ปัญหาทางด้านผิวหนังแล้ว ผู้ป่วยอาจมีปัญหาด้านอื่น ด้วย เช่น โรคข้อสะเก็ดเงิน และโดยเฉพาะทางด้านจิตใจ ซึ่งทั้งหมดนี้ล้วนส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต (quality of life) และการดำรงชีวิตของผู้ป่วยทั้งสิ้น (2, 3)

พยาธิกำเนิดในโรคสะเก็ดเงิน ยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด แต่มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการเป็นโรคสะเก็ดเงิน เช่น ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม(4) ณ ปัจจุบันนี้ มีหลักฐานจำนวนมาก(5, 6) ที่แสดงให้เห็นว่าพยาธิกำเนิดของสะเก็ดเงินมีความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน เซลล์ที่มีความสำคัญในกลไกการเกิดโรคประกอบด้วยเซลล์หลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ T helper ชนิดที่ 1 และ 17 (Th1 และ Th17 cells) ซึ่งเปลี่ยนแปลงมาจาก naïve T cell เมื่อได้รับการกระตุ้นจาก interleukin 12 และ 23 ที่มาจาก dermal dendritic cell ตัว Th17 cell มีคุณสมบัติในการสร้างและหลั่ง interleukin (IL) 17 และ 22 ซึ่งมีผลทำให้มีการกระตุ้นและเพิ่มการแบ่งตัวของ keratinocyte ในชั้นผิวหนังมากขึ้น(5)

ในด้านการรักษาโรคสะเก็ดเงิน มีการเปลี่ยนแปลงไปมากตามการศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคเช่นกัน จากเดิมที่ให้การรักษาโดยใช้ยาทาเพื่อลดการแบ่งตัวของ keratinocyte หรือยากินเพื่อควบคุมภูมิคุ้มกันโดยรวม(7) ซึ่งมีผลข้างเคียงมากและมีข้อจำกัดในการรักษา มามุ่งเน้นไปที่การให้ยาในกลุ่มสารชีวภาพ (biologics) ที่มีการออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงมากขึ้นโดยมีผลข้างเคียงที่ลดลง(8-10)

ยา anti IL-12/23 monoclonal antibody มีคุณสมบัติในการจับกับ p40 subunit ของ interleukin 12 และ 23 ทำให้ไม่สามารถไปกระตุ้น naïve T cell ให้เปลี่ยนเป็น Th1 และ Th17 cells ได้(11-14) ยาในกลุ่มนี้มีหลายตัว แต่ในปัจจุบันตัวที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (US FDA) คือ ustekinumab (CNTO-1275, Stelara[®]) ผลิตโดย Centocor, Johnson & Johnson เป็นยาฉีดที่ให้ผลการรักษาที่ดี โดยมีร้อยละ 65-75 ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน มีผื่นลดลงอย่างน้อยร้อยละ 75 เมื่อเทียบกับก่อนรักษาด้วย Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ภายในระยะเวลา 12 สัปดาห์หลังให้ยา(15, 16)

เนื่องจากยา ustekinumab เป็นยาที่มีผลต่อ Th17 cells โดยตรง และมีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินส่วนใหญ่ ผู้วิจัยจึงสนใจและมีคำถามเกี่ยวกับจำนวนของเซลล์ที่

ผลิต IL-17 (IL-17 producing cells) ในรอยโรคของผู้ป่วยหลังได้รับยา ustekinumab ว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงหรือไม่เมื่อเทียบกับก่อนการใช้ยา และมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกหรือไม่ จึงเป็นที่มาของปัญหาในการศึกษานี้

คำถามของการวิจัย (Research Question)

การเปลี่ยนแปลงของจำนวน IL-17 producing cells จากชิ้นเนื้อที่ตัดมาจากผื่นรอยโรค (คิดเป็นค่าร้อยละ, percent change) กับการเปลี่ยนแปลงของตัววัดทางคลินิกโรคสะเก็ดเงิน PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score (คิดเป็นค่าร้อยละ, percent change) ระหว่างก่อนการรักษา (baseline) และสัปดาห์ที่ 16 ของการรักษาผู้ป่วยเรื้อรังสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา ระดับรุนแรงปานกลางถึงมากที่สุดที่ได้รับยา anti IL12/23 monoclonal antibody ขนาด 0.45 มิลลิกรัม ชนิดฉีดใต้ผิวหนัง โดยชนิดยาที่ 0, 4 และ 16 สัปดาห์ มีความสัมพันธ์กันหรือไม่

วัตถุประสงค์ ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของจำนวน IL-17 producing cells ในผื่นรอยโรคผิวหนังของผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่ได้รับยา anti IL12/23 monoclonal antibody โดยดูความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผื่นโรคสะเก็ดเงิน (PASI score)

สมมติฐาน (Hypothesis)

มีความสัมพันธ์กันระหว่าง ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของจำนวนของ IL-17 producing cells ในผื่นรอยโรคของผู้ป่วยสะเก็ดเงิน และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่า PASI score กับ ในช่วงก่อนการรักษาและสัปดาห์ที่ 16 ของการรักษาผู้ป่วยเรื้อรังสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา ระดับรุนแรงปานกลางถึงมากที่สุดที่ได้รับยา anti IL 12/23 monoclonal antibody

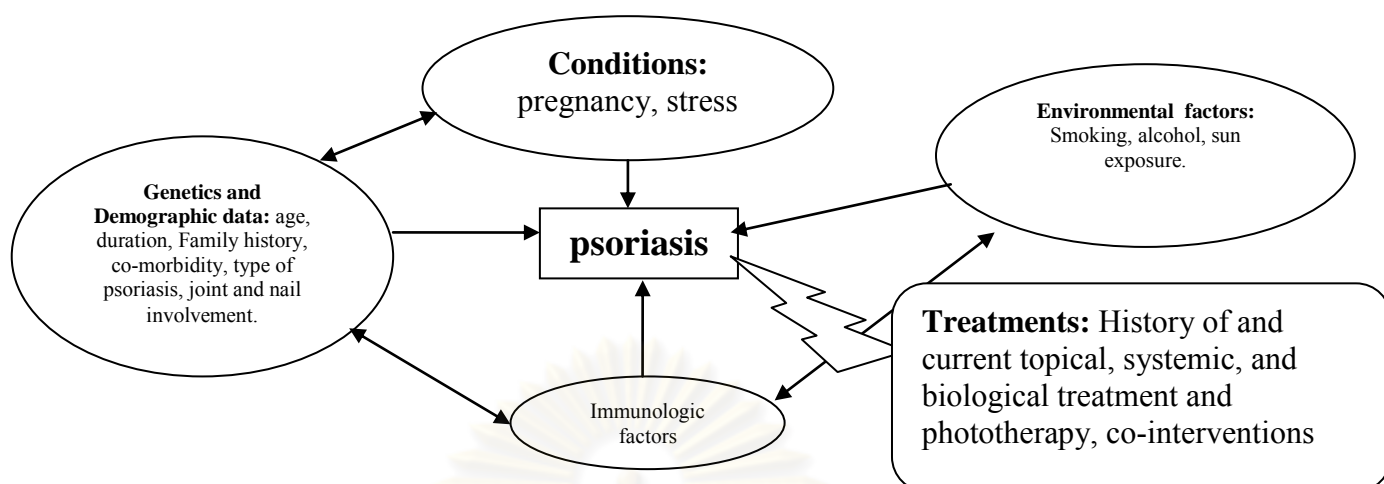
คำสำคัญ (Key words)

IL-17

psoriasis

anti IL 12/23

กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual Framework)



แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

1. สะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา (Plaque type psoriasis) หมายถึง ผื่นสะเก็ดเงินที่มีลักษณะเป็นปื้น นูนหนา สีแดง ขอบเขตชัดเจน ด้านบนผื่น มีขุยสีขาวหรือเงินปกคลุมอยู่ และเป็นคงที่มานานเกิน 6 เดือน
2. ผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก (Moderate to severe psoriasis) หมายถึง ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงของโรค คำนวณด้วยวิธี PASI score ตั้งแต่ 15 ขึ้นไปหรือ มีพื้นที่ของผิวหนังที่มีรอยโรคของสะเก็ดเงิน (Body surface area involvement) มากกว่า 15% ของพื้นที่ผิวหนังทั่วร่างกาย
3. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Score เป็นการบอกความรุนแรงของโรค โดยอาศัยลักษณะต่าง ๆ คือ ความแดงของผื่น ความหนาของผื่น และปริมาณของขุย (คะแนน 0-4) สัมพันธ์กับพื้นที่ผิวที่เป็นรอยโรคของบริเวณต่าง ๆ ประกอบด้วย ศีรษะ, ลำตัว, แขน และขา (คะแนน 0-6) แล้วนำมาคำนวณ มีคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 72 (ภาคผนวก ก) ประเมินโดยตจแพทย์คนเดียวกันตลอดการวิจัย โดยมีรูปตัวอย่างประกอบการประเมิน
4. Percent change of PASI score (% PASI change) หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของ PASI score ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยแต่ละคน เมื่อเทียบกับก่อนการรักษาโดยคิดเป็นค่าร้อยละ
5. Percent change of number of IL-17 producing cells (% cell change) หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของจำนวน IL-17 producing cells ที่เปลี่ยนแปลงไปในชิ้นเนื้อของผู้ป่วยแต่ละคน เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา โดยคิดเป็นค่าร้อยละ

6. IL-17 producing cells เป็น mononuclear cell ที่ย้อมติดสีของน้ำยา antibody ต่อ IL-17 ในไซโตพลาสซึม ด้วยวิธี immunohistochemistry และมีนิวเคลียสลักษณะกลม ติดสีที่บริเวณขนาดเล็กอยู่ในเซลล์ เซลล์นี้สามารถพบได้ทั้งใน epidermis และ dermis (ภาคผนวก ค)

7. epidermal acanthosis หมายถึงความหนาของชั้น epidermis โดยวัดตั้งแต่ ปลายของ rete ridge ถึง ด้านบนของ stratum granulosum ไม่รวมความหนาของ stratum corneum

8. drop out หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่สามารถมารับการรักษาได้อย่างต่อเนื่อง โดยกำหนดให้สามารถเลื่อนได้ไม่เกิน 2 สัปดาห์ตามระยะเวลาที่กำหนด หรือจำเป็นต้องหยุดการรักษาเนื่องจากมีผลข้างเคียงอย่างรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยา (Serious adverse events) หรือผู้ป่วยขอปฏิเสธการรับการรักษาโดยยา

9. ผลข้างเคียงอย่างรุนแรงที่เกี่ยวข้องกับยา (Serious adverse events) หมายถึงผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยมีความเจ็บป่วยใด ๆ ที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต หรือจำเป็นต้องนอนรพ. โดยมีแพทย์เป็นผู้พิจารณาว่ามีความเกี่ยวข้องกับยาที่ผู้ป่วยได้รับ รวมถึงภาวะการตั้งครรภ์หรือการมีบุตรของผู้ป่วยในระหว่างได้รับยา

10. co-intervention medication หมายถึง ยาที่ผู้ป่วยสามารถใช้ได้ในขณะทำการวิจัย ซึ่งประกอบด้วย ยาทาที่เป็นกลุ่มของ tar และ tar derivatives, ยาทาในกลุ่มให้ความชุ่มชื้น (emollients), ยาทาในกลุ่มสเตียรอยด์ชนิดอ่อน (mild potency topical corticosteroids) และยาในกลุ่ม antihistamines , ยากลุ่มพาราเซตามอล, ยาปฏิชีวนะชนิดกิน ไม่เกินระยะเวลา 10 วัน ต่อเนื่องกันและยาในกลุ่ม NSAIDS หรือยาอื่นเพื่อรักษาโรคประจำตัว เช่น ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน หรือไขมันในเลือดสูงที่กินในขนาดคงที่ตลอดการวิจัย

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

ยา anti IL-12/23 antibody (Ustekinumab; Stelara®) เป็นยาที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration) ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อ เดือนกันยายน พ.ศ. 2552 และได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา (อย.) ประเทศไทย เมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2554 โดยมีบริษัท แจนเซน-ซีแลก ประเทศไทย เป็นผู้บริจาคมยาให้กับผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินของภาควิชาอายุรศาสตร์ สภาอากาศไทย เพื่อใช้เป็นการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก ที่ไม่ตอบสนองหรือมีปัญหาต่อการรักษาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยา ได้รับทราบข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับยา ข้อดีและข้อเสีย รวมถึงความเสี่ยงต่าง ๆ และผู้ป่วยตัดสินใจรับการรักษาด้วยความสมัครใจ

ในระหว่างที่ผู้ป่วยในรับการรักษาด้วยยา anti IL 12/23 monoclonal antibody นี้ ผู้ป่วย จะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด โดยมีการเฝ้าระวังผลข้างเคียงทั้งโดยการสอบถาม การตรวจ

ร่างกายและการทดสอบทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเจ็บป่วยไม่สบาย หรือมีข้อสงสัย ผู้ป่วยสามารถติดต่อเพื่อขอคำแนะนำและการปฏิบัติตัว จากผู้วิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมง ตามเบอร์โทรศัพท์ที่ให้ไว้ในคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอม ในกรณีที่มีความเจ็บป่วยไม่สบายรุนแรง ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาในรพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จนกระทั่งเข้าสู่ระยะที่ปลอดภัย

ในการวิจัยนี้มีการตัดชิ้นเนื้อบริเวณรอยโรคของผู้ป่วย ด้วย punch biopsy ขนาด 4 mm จำนวน 2 ครั้ง ในบริเวณที่ใกล้เคียงกัน ด้วยวิธีมาตรฐานและได้รับการดูแลแผลหลังทำการตัดชิ้นเนื้อเป็นอย่างดีจนกระทั่งแผลหายเป็นปกติ ทั้งนี้ผู้ป่วยจะได้รับการแจ้งให้ทราบและเข้าใจก่อนตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ปัจจุบันนี้ยังไม่มีวิธีมาตรฐานที่สามารถแยก Th17 cell ในเนื้อเยื่อได้โดยตรง ดังนั้นในการวิจัยนี้อาศัยดูลักษณะเซลล์ (morphology) และการย้อม IL-17 เพื่อดู IL-17producing cells จึงจำเป็นต้องกำหนดลักษณะเซลล์ที่จะนับไว้อย่างชัดเจน เพื่อลดความแตกต่างระหว่างบุคคล (subjective) ในการนับ

จำนวนของตัวอย่างที่ทำการศึกษามีจำกัด ทั้งนี้เนื่องจากยาที่ใช้เป็นยาที่ได้รับบริจาคจากบริษัทยาเท่านั้น และวิธีการศึกษาไม่มีกลุ่มควบคุมเพื่อทำการศึกษาเปรียบเทียบ

ในการย้อมชิ้นเนื้อด้วยวิธี Immunohistochemistry จำเป็นต้องใช้น้ำยาที่สั่งมาจากต่างประเทศซึ่งมีปริมาณที่จำกัดทำให้จำเป็นต้องรอย้อมเมื่อได้ชิ้นเนื้อในจำนวนที่พอเหมาะ ซึ่งต้องมีการเก็บชิ้นเนื้อไว้ระยะหนึ่งก่อนทำการย้อม และน้ำยาที่ใช้เป็นน้ำยาที่ไม่มีใช้ในห้องปฏิบัติการของภาควิชาพยาธิวิทยามาก่อน ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความชำนาญและเทคนิคในการย้อม ทำให้การอ่านแปลผลผิดพลาดได้

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits & Application)

ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของอาการทางคลินิกและจำนวนของ IL-17 producing cells ในรอยโรคที่ผิวหนัง ที่เปลี่ยนแปลงไปว่ามีความสัมพันธ์กันหรือไม่ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ustekinumab ซึ่งถือว่าเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ IL-12 และ 23 ซึ่งส่งผลต่อ Th17 cell โดยตรง และอาจสามารถเชื่อมโยงถึงการอธิบายพยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงินได้มากขึ้น

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problems)

1. การ drop out ป้องกันโดยการอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงการรักษาอย่างต่อเนื่องและขอที่อยู่และเบอร์โทรศัพท์ติดต่อของผู้ป่วยและคนใกล้ชิด ทั้งโทรศัพท์มือถือและโทรศัพท์บ้าน ในกรณีที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ จำเป็นต้องตัดผู้ป่วยออกจากการวิจัย แต่สามารถนำข้อมูลที่มีอยู่มาวิเคราะห์ได้

2. ในกรณีที่ผื่นสะเก็ดเงินของผู้ป่วยหลังได้รับยา ดีซันจนเป็นผิวหนังปกติ โดยไม่รวมรอยต่างดำที่เกิดหลังการอักเสบ (post inflammatory hyper/hypopigmentation) ก่อนถึงเวลา 16 สัปดาห์ อาจพิจารณาตัดขึ้นเนื่อก่อนถึงเวลาที่กำหนด และบันทึกเวลาที่ผื่นหายเป็นปกติ แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์ร่วมกันโดยมีหมายเหตุเรื่องเวลาที่ทำการตัดขึ้นเนื่อระบุไว้ด้วย

การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time Schedule)

ตารางที่ 1 แสดงการปฏิบัติงาน (Administration & Time Schedule)

| การดำเนินงาน | พ.ศ. 2552 | | | | พ.ศ. 2553 | | | | | | | | | | | | พ.ศ. 2554 | | | |
|--------------------|-----------|----|----|----|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|-----------|---|---|---|
| | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1.ศึกษาเตรียมงาน | X | X | X | X | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2.รวบรวมข้อมูล | | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| 3.วิเคราะห์ข้อมูล | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | X | X | |
| 4.รายงานผลการวิจัย | | | | | | | | | | | | | | | | | | X | X | X |

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis)

1. นิยาม (Definition)

โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) เป็นโรคเรื้อรังทางผิวหนัง ที่ประกอบด้วยการอักเสบ (inflammation) และการแบ่งตัวของชั้นผิวหนังกำพวด (epidermis) มากและเร็วกว่าปกติ (epidermal proliferation) ซึ่งเป็นผลมาจากความผิดปกติของทางด้านพันธุกรรม (genetic factors) ระบบภูมิคุ้มกัน (immunological factors) และสิ่งแวดล้อม (environmental factors) โดยมีลักษณะทางผิวหนังที่สำคัญคือ การมีผื่นแดง (erythematous plaque) นูนหนา (indurated) ที่มีขอบเขตชัดเจน (well circumscribed) และมีสะเก็ดสีเงิน (silvery scales) ปกคลุมอยู่บนผื่น กระจายอยู่ด้านทั้งสองด้านของร่างกาย (symmetry) โดยเฉพาะด้านศอก เข่า หลัง และศีรษะ หรืออาจมีอื่นลักษณะอื่น ๆ ได้ (variants) นอกจากอาการแสดงทางผิวหนังแล้ว ในโรคสะเก็ดเงิน ผู้ป่วยบางคนยังมีความผิดปกติของเล็บ (psoriatic nails), ข้อ (psoriatic arthritis) และระบบอื่น ๆ อีกด้วย

2. การศึกษาทางด้านระบาดวิทยา (Epidemiological studies)

มีการศึกษาต่าง ๆ เกี่ยวกับระบาดวิทยาของโรคสะเก็ดเงิน โดยส่วนใหญ่จะเน้นศึกษาเฉพาะโรคสะเก็ดเงินชนิดที่เป็นผื่นนูนหนา (chronic plaque type) แสดงให้เห็นว่ามีความหลากหลายตามเชื้อชาติ โดยพบประมาณ 0.3% ถึง 3% ขึ้นอยู่กับเชื้อชาติที่ทำการศึกษา โดยพบประมาณ 2.3% ถึง 3% ในประชากรแถบยุโรป (อังกฤษ(17, 18), สวีเดน(19)เยอรมัน(20)) พบประมาณ 1.4% ในประชากรอเมริกัน(21, 22) และ 0.3% ในประชากรเอเชีย (จีน)(23)

Henseler และคณะ(24) รายงานช่วงอายุที่เริ่มเป็นแบ่งเป็น 2 ช่วง (Bimodal distribution) คือช่วง 16-22 ปี (เพศหญิงที่อายุ 16 ปี และ เพศชายที่อายุ 22 ปี) และช่วง 57-60 ปี (เพศหญิงที่อายุ 60 ปี และเพศชายที่อายุ 57 ปี) และได้เสนอการแบ่งเป็น 2 ชนิดตามอายุขณะเกิดโรค คือ early-onset หรือ type I psoriasis ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีโรคก่อนอายุ 40 ปี และ late-onset หรือ type II psoriasis คือกลุ่มที่เกิดโรคตั้งแต่อายุ 40 ปีขึ้นไป โดยเมื่ออายุที่มากขึ้น มีรายงานพบความชุกของโรคมากขึ้น(20) โดยเฉลี่ยพบได้เท่า ๆ กันทั้งสองเพศ

3. สาเหตุและพยาธิกำเนิด (Etiologies and Pathogenesis)

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน แต่เชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับปัจจัยหลาย ๆ ด้าน (multifactorial disease) ทั้งด้านพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อม

3.1 ปัจจัยด้านพันธุกรรม (Genetic factors)

จากผลการวิจัยประชากรศึกษาในสมัยก่อน แสดงให้เห็นว่ามีความเสี่ยงในการเป็นโรคสะเก็ดเงินเพิ่มขึ้นในครอบครัวที่มีญาติเป็นโรคสะเก็ดเงิน การศึกษาในเยอรมัน(25) พบว่าถ้ามีพ่อหรือแม่เป็นสะเก็ดเงิน ลูกมีความเสี่ยงประมาณ 14% กรณีที่พ่อและแม่เป็นสะเก็ดเงิน ลูกมีโอกาสเป็นมากถึง 41% ในขณะที่มีโอกาสเป็นเพียง 6% ถ้ามีญาติเป็นสะเก็ดเงิน เมื่อเทียบกับความเสี่ยงประมาณ 2% เมื่อไม่มีประวัติในครอบครัว ในการศึกษาของประชากรเดนมาร์ก ที่เป็นคู่แฝด(26)พบว่า ในแฝดชนิด monozygotic มี 64% concordance ในการเกิดโรค เมื่อเทียบกับ 15% ในคู่แฝดชนิด dizygotic

ในปัจจุบัน จากการพัฒนาการศึกษาทางด้านพันธุกรรมและชีวโมเลกุลที่ก้าวหน้ามากขึ้น ผลการศึกษาหลายชิ้นสนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างโรคสะเก็ดเงินกับพันธุกรรม โดยยีน (gene) ที่สำคัญและเป็นที่ยอมรับ ยกตัวอย่าง เช่น allele ของ Human Leukocyte Antigen (HLA) class I คือ HLA-Cw6 บนยีนตำแหน่ง Psoriasis Susceptibility 1 (PSOR1)(27) บนโครโมโซม 6p21.3 ซึ่งพบได้ 85% ของผู้ป่วย early-onset และ 15% ในผู้ป่วยกลุ่ม late-onset แต่พบเพียง 10% ในประชากรทั่วไป(24) ซึ่งสามารถพบได้ทั้งใน คน Caucasians(27) และ คน เอเชีย(28) ส่วนยีนอื่น ๆ ที่มีการกล่าวถึงมากขึ้น(29, 30) คือ ยีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ (Immune dysregulation) ทั้ง Innate และ adaptive immunity เช่น ยีนที่เกี่ยวข้องกับ Interleukin- (IL)12B (โครโมโซม 5q), IL-23A (โครโมโซม 12)(31, 32), IL-23R (โครโมโซม 1p)(32), ยีนที่ควบคุมการผลิต Human Beta Defensin (HBD)2 ที่เรียกว่า DEFB4 บนโครโมโซม 8p23(33) หรือยีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง Nuclear Factor Kappa B (NF-KB) ชื่อว่า TNFAIP3 (โครโมโซม 6q23) และ TNIP1 (โครโมโซม 5q32-33.1)(34) เป็นต้น และ ยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสร้างความแข็งแรงของชั้นผิวหนัง คือ Late Cornified Envelope (LCE)3C และ LCB3B บนโครโมโซม 1q21(35, 36)

3.2 ปัจจัยเสี่ยงด้านสิ่งแวดล้อม (Environmental risk factors)

นอกจากปัจจัยด้านพันธุกรรม ในปัจจุบันเชื่อว่าสิ่งแวดล้อมหรือปัจจัยภายนอกมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคสะเก็ดเงินด้วย โดยอาจเป็นสาเหตุของโรคโดยตรง หรือเป็นปัจจัยกระตุ้นให้โรคเป็นมากขึ้น ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน

3.2.1 การได้รับการบาดเจ็บ (Trauma)

การเกิดผื่นสะเก็ดเงินในบริเวณที่เคยได้รับการบาดเจ็บ ไม่ว่าจะเป็นจากทางกายภาพ (physical), ทางเคมี (chemical) หรือการอักเสบ (Inflammatory reactions) อื่น ๆ เรียกว่า Koebner phenomenon(37)

3.2.2 การติดเชื้อ (Infection)

มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ Streptococcus โดยเฉพาะชนิด *Streptococcus pyogenes* กับการกระตุ้นโรคสะเก็ดเงินชนิด Guttate psoriasis หรือชนิด Chronic plaque type psoriasis(38, 39) โดยเชื่อว่า Streptococcal M surface antigen (M6) ของ Streptococcus spp. มี cross-reactivity กับเคอราติน (keratin) ในเซลล์ผิวหนังกำพวด (Keratinocytes) เมื่อร่างกายมีการสร้างแอนติบอดี (Antibodies) หลังการติดเชื้อ จึงมีแอนติบอดีบางส่วน react กับ keratinocytes และทำให้เกิดผื่นสะเก็ดเงินตามมา(40, 41) แต่ยังมีหลักฐานที่ไม่เพียงพอเกี่ยวกับการรักษาสะเก็ดเงินด้วยการรักษาการติดเชื้อ ไม่ว่าจะด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ หรือการผ่าตัดเอาต่อมทอนซิลออก (Tonsillectomy)(42-44)

การติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) มีความสัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงินโดยมีรายงานความชุกไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป คือประมาณ 1-3% ในผู้ป่วย HIV(45, 46) โดยผื่นอาจเกิดในช่วงระยะไตของโรคก็ได้ แต่จะสัมพันธ์กับผื่นสะเก็ดเงินที่เป็นมาก รุนแรง และผื่นสะเก็ดเงิน ชนิด erythrodermic psoriasis, Rupioid psoriasis หรือ sebopsoriasis (inverse-pattern psoriasis) และอาจพบผื่นมากกว่าหนึ่งชนิดในคนเดียวกัน(47) หรืออาจพบอาการในกลุ่ม Reactive arthritis-like psoriasis syndrome ซึ่งมากกว่าครึ่งของผู้ป่วย มีผื่นที่มีลักษณะเฉพาะ คือ Keratoderma blenorrhagica, Palmoplantar psoriasiform plaque และ Circinate balanitis(48) ส่วนกลไกการเกิดโรคยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน บางรายงานเชื่อว่าเกิดจากการที่มีอัตราส่วนของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T (T cells) ที่เปลี่ยนแปลงไป โดย CD4+T cells ลดลง โดยเฉพาะชนิด regulatory T cells (Treg) จากการติดเชื้อ HIV และ CD8-T cells โดยเฉพาะชนิด memory CD8+T cells มีปริมาณเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับจำนวน T cells ทั้งหมด(49) บางรายงานเชื่อว่าเกิดจากตัวเชื้อ HIV เองโดยตรง โดยสามารถตรวจพบ Ribonucleic acid (RNA) transcript ในผิวหนังและใน Dermal Dendritic Cells (DCCs) ของผู้ป่วย(50) นอกจากนี้ ยังเชื่อว่า ตัวเชื้อ HIV เอง มีลักษณะใกล้เคียงกับโมเลกุลบางชนิดที่พบได้ในภาวะปกติ เช่น HLA-DR2 หรือ HLA-DR4 เป็นต้น รวมทั้งยังสามารถเป็น superantigen กระตุ้นให้เกิด autoimmune response ทำให้เกิดผื่นสะเก็ดเงินตามมา(51, 52)

3.2.3 ยา (Medications)

มียาหลายชนิดที่มีรายงานเกี่ยวข้องกับการเกิด (induction) หรือกระตุ้นการเห่อ (exacerbation) ของโรคสะเก็ดเงินโดยมีน้ำหนักความน่าเชื่อถือที่แตกต่างกันไป โดย Rongioletti และคณะ(53) ได้แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 กลุ่มยาที่มีหลักฐานสนับสนุนถึงความเกี่ยวข้องของโรคสะเก็ดเงินอย่างชัดเจน เช่น ยาในกลุ่ม Lithium, Beta-blockers, และยาต้านมาลาเรีย (Antimalarial agents) หรือการลดยาสเตียรอยด์อย่างรวดเร็ว กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มยาที่พอเชื่อถือได้ว่าเกี่ยวข้องกัสะเก็ดเงิน แต่ยังไม่มียหลักฐานสนับสนุนเพียงพอ เช่น ยากลุ่ม Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) ยาปฏิชีวนะบางตัว เป็นต้น และกลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มยาที่มีเพียงบางรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับโรค

มีรายงาน(54) ในยา Lithium ทั้งในด้านการกระตุ้นการเกิด และการเห่อของโรคสะเก็ดเงิน โดยไม่สัมพันธ์กับขนาดของยาที่ใช้ ระยะเวลาหลังจากเริ่มได้ยาจนกระทั่งเกิดผื่น (latency period) ค่อนข้างยาว คือประมาณ 20 และ 48 สัปดาห์ในการกระตุ้นการเห่อและการเกิดผื่น ตามลำดับ อัตราหายของผื่นเมื่อหยุดยาประมาณ 60% กลไกการเกิดที่เป็นที่ยอมรับ เชื่อว่าเป็นผลจากการลดลงของ inositol (inositol depletion hypothesis) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ Phosphatidyl Inositol 3,4-Diphosphate (PIP2) มีผลทำให้ระดับแคลเซียมในเซลล์ keratinocytes ลดลง และเกิดการแบ่งตัวที่เร็ว (abnormal proliferation) และการเจริญที่ผิดปกติ (abnormal differentiation) และเมื่อให้ inositol เพิ่มโดยการกิน ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มีผื่นมากขึ้นจากการได้รับ lithium ผลปรากฏว่า ผื่นโรคสะเก็ดเงินดีขึ้น และผื่นแฉ่งเมื่อหยุดการให้ inositol เสริม(55) ส่วนกลไกอื่น ๆ ของ lithium ที่พอมีรายงาน เชื่อว่า lithium เกี่ยวข้องการสร้าง cytokines ที่มากผิดปกติ โดยเฉพาะ IL-2, Tumor Necrosis Factor (TNF)- α และ Interferon (IFN) หรือ lithium เอง สามารถกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ (epidermal hyperproliferation) ได้โดยตรง(56)

ยาในกลุ่ม Beta-blockers ทั้งชนิดกินในกลุ่มที่เป็น cardioselective และ non-cardioselective และชนิดทาหรือหยอดตา สามารถกระตุ้นการเกิด และการเห่อของผื่นได้ รวมทั้งมีรายงานการเกิด pustular psoriasis โดยมี latency period มากกว่า 1 ปี มีอัตราการหาย ประมาณ 50% หลังหยุดยา (53) โดยกลไกที่อธิบายการเกิดผื่น เชื่อว่าเกิดจากการลดลงของ cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) ในเซลล์ keratinocytes เป็นผลให้ระดับแคลเซียมในเซลล์ลดลง จึงทำให้เกิดการแบ่งตัวที่เร็วและผิดปกติ(54)

ยาต้านมาลาเรีย (Antimalarial drugs) ตัวที่สำคัญคือ chloroquine สามารถทำให้ผื่นสะเก็ดเงินเห่อ มากกว่ากระตุ้นเกิดการผื่นใหม่ โดยมี latency

period 4-12 สัปดาห์ เชื่อว่าเกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ transglutaminase ในผิวหนัง ทั้งนี้เมื่อหยุดยา ผื่นสามารถหายเองได้เพียงประมาณ 30%(53, 57)

ส่วนยาในกลุ่ม NSAIDs สามารถกระตุ้นการเกิดผื่นและการเห่อได้ และมี latency period ที่ค่อนข้างเร็ว ประมาณ 2 สัปดาห์ ตัวที่พอมีรายงานอ้างอิงคือ Indomethacin, Ibruprofen เป็นต้น เชื่อว่าเกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase ทำให้ arachidonic acid ถูกเปลี่ยนไปเป็น leukotrienes มากขึ้น(53, 58) ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่จะเป็นกลุ่ม tetracyclines เชื่อว่าเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น จาก Koebner phenomenon จากคุณสมบัติไวต่อแสง (photosensitizing agents) ของยา หรือ ผ่านทาง cAMP ที่ลดลง ทั้งนี้การเห่อของผื่นอาจเป็นผลมาจากการติดเชื้อมาก่อนการใช้ยาปฏิชีวนะก็ได้(54, 58)

ยาในกลุ่ม Interferon (IFN) ซึ่งเริ่มมีใช้ในการรักษาผู้ป่วยมากขึ้น มีรายงานการเกิดสะเก็ดเงินเช่นกัน(58) โดยเฉพาะในกลุ่ม IFN- α เช่น peginterferon α 2b ในการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี (chronic hepatitis C)(59) ส่วนยาในกลุ่มที่ได้รับความสนใจอย่างมากในขณะนี้ คือยาในกลุ่ม Tumor Necrosis Factor (TNF) antagonists เนื่องจากเป็นยามีข้อบ่งชี้ในการใช้รักษาโรคสะเก็ดเงิน และในขณะเดียวกัน สามารถกระตุ้นให้ผื่นสะเก็ดเงินเป็นมากขึ้นได้ (paradox phenomenon) มีรายงาน(60) การเกิดผื่นใหม่และการเห่อของผื่น โดยเฉพาะในผู้ที่มีประวัติมีผื่นสะเก็ดเงินมาก่อนที่ใช้ยาที่มีในตลาด ทั้ง 3 ชนิด คือ infliximab, etanercept และ adalimumab โดยใช้ในการรักษาสะเก็ดเงินชนิด chronic plaque type มากที่สุด รองลงมาเป็น pustular psoriasis ที่ฝ่ามือฝ่าเท้า (palmoplantar) และ สะเก็ดเงินที่เล็บ (psoriatic nails) ตามลำดับ โดยกลไกการเกิดยังไม่เป็นที่แน่ชัด อาจเป็นผลจากยาโดยตรง (drug reaction) หรือเกิดจากการที่สร้าง IFN- α จาก plasmacytoid Dendritic cells (pDCs) ที่มากขึ้น(60)

3.2.4 แสงแดด (Sunlight)

ตามปกติแล้ว แสงแดดเป็นตัวที่ช่วยให้ผื่นสะเก็ดเงินดีขึ้น สังเกตได้จากผื่นสะเก็ดเงินที่มีมากเฉพาะในร่มผ้า แต่มีผู้ป่วยสะเก็ดเงินส่วนหนึ่งที่จะมีผื่นมากขึ้นเมื่อโดนแสงแดด เรียก photosensitive psoriasis ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบได้ประมาณ 5-20% มีอาการแสบเมื่อเข้าสู่หน้าร้อน แต่ดีขึ้นเมื่อเข้าหน้าหนาว ผื่นจะเด่นบริเวณนอกร่มผ้า (photodistribution)(61) ผู้ป่วย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มีผื่นตั้งแต่อายุน้อย มีประวัติครอบครัว มีความสัมพันธ์กับ HLA-Cw*0602 เมื่อทำการทดสอบด้วยแสง (photoprovocation test) มีผลไวต่อแสงชนิด Broadband Ultra Violet A (UVA) โดยเชื่อว่า ผื่นที่เกิดขึ้นหลังการกระตุ้นของแสงเป็นผื่นที่เกิดขึ้นใหม่ และเป็นผลมาจาก memory T cells.

3.2.5 ปัจจัยทางด้านเมตาบอลิซึม (Metabolic factors)

มีรายงาน(62, 63)ความสัมพันธ์ของผื่นสะเก็ดเงินที่เพิ่มขึ้นและปริมาณของฮอร์โมนเพศหญิง ทั้งเอสโตรเจน (estrogens) ในขนาดที่สูง และโปรเจสเตโรน (progesterones) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการกดการทำงานของ T cells จากฮอร์โมน โดยสังเกตจากการที่ผื่นแฉ่งในช่วงหลังคลอด (post partum) ช่วงใกล้มีประจำเดือน หรือช่วงเข้าสู่ระยะหมดประจำเดือน (menopause) อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางคนมีผื่นที่ดีขึ้น ในช่วงกินยาคุมกำเนิด หรือโดยเฉพาะในช่วงตั้งครรภ์ ในขณะที่เดียวกัน มีรายงานผู้ป่วยสะเก็ดเงินบางราย(64) ในขณะที่ตั้งครรภ์ที่มีผื่นแฉ่งและกลายเป็น pustular psoriasis แบบทั้งตัว ซึ่งเรียกว่า Generalized pustular psoriasis of pregnancy (impetigo herpetiformis) ซึ่งอาจพบภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ ภาวะ placental insufficiency และเพิ่มความเสี่ยงของทารกที่ผิดปกติ เช่น still birth เป็นต้น นอกจากนี้ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypoalbuminemia, ภาวะระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือดต่ำ (hypoparathyroidism) สามารถกระตุ้นให้เกิด pustular psoriasis of von Zumbusch ได้เช่นกัน(65)

3.2.6 ความเครียด (stress)

ความเครียด เช่น การอยู่ในชุมชนเมือง การหย่าร้าง การเปลี่ยนงาน มีรายงาน(50)อาจเป็นปัจจัยที่กระตุ้นให้ผื่นสะเก็ดเงินเห่อมากขึ้น และในขณะเดียวกันอาจเป็นผลกระทบจากตัวโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งเวลาผื่นเป็นมากขึ้น นอกจากความเครียดแล้ว ผู้ป่วยยังมีความวิตกกังวล ความซึมเศร้า และคุณภาพชีวิตที่แย่มากกว่าผู้ป่วยโรคผิวหนังอื่น ๆ ด้วย(66, 67)

ในขณะนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงกลไกที่อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเครียดและโรคสะเก็ดเงิน แต่พบการเพิ่มขึ้นของ T cell และ Natural Killer (NK) cells ในเลือดในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน มากกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังได้รับการกระตุ้นให้เกิดความเครียด(68) หรือเชื่อว่าเป็นผลจากความผิดปกติของ Hypothalamus Pituitary Adrenal (HPA) axis ที่ทำงานน้อยลง ทำให้มีระดับคอร์ติซอล (cortisol) ในเลือดลดลง ส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานมากผิดปกติ(69)

3.2.7 การสูบบุหรี่ (Smoking) และ แอลกอฮอล์ (Alcohol)

ทั้งการสูบบุหรี่ และการดื่มแอลกอฮอล์ ต่างมีความสัมพันธ์กับโรคสะเก็ดเงิน โดยอาจเป็นเหตุให้เกิดการเห่อของโรค หรือเป็นผลจากตัวโรคที่ทำให้ผู้ป่วยมีความเครียด วิตกกังวล ซึมเศร้าแล้วจึงสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์มากขึ้น(67, 70) นอกจากนี้การสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินเป็นผลให้มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงมากกว่าประชากรปกติ โดยสาเหตุส่วนใหญ่มาจากโรคที่เกี่ยวข้องกับตับ (71)

มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างการเห่อของผื่นสะเก็ดเงินกับการสูญบุหรี่ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นผู้หญิง และการเป็นผื่นสะเก็ดเงินชนิด Palmoplantar pustulosis นอกจากนี้ยังเชื่อว่าการสูญบุหรี่อาจมีส่วนทำให้โรคค่อนข้างเรื้อรัง และไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยมีหลายทฤษฎีที่อธิบายความสัมพันธ์นี้ เช่น การเกิด oxidative stress ที่มากขึ้นในผู้ที่สูญบุหรี่และเป็นสะเก็ดเงิน โดยวัดจากระดับ malondialdehyde (MDA) ที่สูงขึ้นซึ่งบอกระดับการมี lipid oxidation ที่มากขึ้นและ ระดับ Superoxide Dimutase (SOD) ซึ่งมีหน้าที่เป็น antioxidant มีค่าที่ลดลง(72) หรือจากการทดลองในเซลล์ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ TNF- α จาก keratinocyte ที่โดนกระตุ้นด้วย Cigarette Smoke Extract (CSE) ผ่านการเพิ่มขึ้นของ Early growth response (Egr)-1 ที่อาศัย Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) pathway(73)

ส่วนการดื่มแอลกอฮอล์ ทั้งปริมาณที่บริโภคและชนิดของเครื่องดื่ม ต่างมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสะเก็ดเงิน เช่น จากการศึกษาของ Qureshi (70)พบว่าในผู้หญิงอเมริกาที่ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณ 2.3 หน่วยต่อสัปดาห์ (1 หน่วยประมาณเท่ากับ แอลกอฮอล์ 12.8 กรัม) หรือดื่มเครื่องดื่มประเภทเบียร์ชนิด non-light มีความเสี่ยงในการเป็นสะเก็ดเงินประมาณ 1.72 และ 1.76 เท่าตามลำดับ กลไกการเกิดโรคยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อาจเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงของภาวะภูมิคุ้มกันทำให้มีการติดเชื้อหรือ colonization ที่ผิวหนังมากขึ้น, แอลกอฮอล์ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ IL-6, TNF- α , Interferon (IFN)- γ , Transforming Growth Factor (TGF)- α receptor 1(70, 74), แอลกอฮอล์สามารถกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นของ keratinocyte ได้โดยตรง(70, 75), หรือ สารกลูเตน (gluten) ที่มีมากในเบียร์มีส่วนกระตุ้นทำให้เกิดผื่นสะเก็ดเงิน(70)

4. กลไกการเกิดโรค (Pathogenic mechanisms)

ณ ปัจจุบันนี้ มีความเข้าใจมากขึ้นว่าโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะด้านที่เกี่ยวข้องกับ T cells ซึ่งเป็นผลจากพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ดังที่กล่าวเบื้องต้นไปแล้ว ส่งผลให้มีการอักเสบของผิวหนัง (Inflammation) มีการแบ่งตัวที่เร็วขึ้นของผิวหนังกำพำ (Epidermal proliferation) การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในผิวหนัง (vascular change) และการเปลี่ยนแปลงของสารอื่น ๆ เช่น cytokines, chemokines, สารสื่อประสาท (neuropeptides) หรือ growth factors ซึ่งสามารถเกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดได้ในรอยโรคของสะเก็ดเงิน

4.1 การเปลี่ยนแปลงด้านภูมิคุ้มกันและการอักเสบ (Immunologic and inflammatory change)

4.1.1 Innate Immunity

เดิมมีความเชื่อว่าโรคสะเก็ดเงินเป็นโรคที่เกี่ยวกับ T cell เท่านั้น แต่ภายหลังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า นอกจากความผิดปกติของ T cells แล้ว ในโรคสะเก็ดเงิน ยังมีความผิดปกติของ innate immunity ซึ่งประกอบด้วย dendritic cells, NKT cells, macrophages, นิวโทรฟิลล์ (neutrophils) และ antimicrobial peptides เป็นต้น ทั้งนี้ยังเชื่อว่า ความผิดปกติ innate immunity อาจเป็นตัวเริ่มต้นและเกิดก่อนความผิดปกติของ T cells ในโรคสะเก็ดเงินด้วย

มีการศึกษา(76)ที่เชื่อได้ว่า Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) ซึ่งเป็น dendritic cell ชนิดหนึ่งที่พบได้ในผิวหนังเป็นเซลล์มีบทบาทในช่วงแรกของการเกิดสะเก็ดเงิน ที่สำคัญ คือ การสร้าง type I Interferon (IFN) โดยเฉพาะ IFN- α เป็นผลให้มีการกระตุ้น T cells และ dendritic cells ตัวที่อยู่รอบ ๆ มีการหลั่งสาร cytokines ที่ทำให้เกิด T helper 1 response เป็นผลให้เกิดโรคสะเก็ดเงินตามมา

ในผิวหนังที่ปกติ จะไม่พบ pDCs แต่เมื่อมีการอักเสบเกิด จะพบว่าจำนวนของ pDCs ที่เพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้เชื่อว่าเกิดจากการสร้าง chemokines ต่าง ๆ เช่น CXCL10, CXCL12 และ chemerin (77) ซึ่งสารตัวหลังนี้ สร้างมาจาก fibroblast ในรูปของ pro-chemerin และโดนเปลี่ยนเป็น active form จากเอนไซม์ cathepin G, elastase หรือ tryptase ที่หลั่งมาจากนิวโทรฟิลล์ หรือ mast cells ส่วนสารที่กระตุ้น pDCs ให้มีการหลั่ง IFN เชื่อว่าเกิดจาก DNA ในเซลล์ผิวหนังของผู้ป่วยที่ผิดปกติ (self-DNA fragments) จับคู่กับ cathelicidins หรือ LL-37 ซึ่งมีปริมาณมากขึ้นในผื่นสะเก็ดเงิน โดยผ่าน TLR-9 ที่อยู่ในไซโตพลาสซึมของ pDCs

ในการศึกษาเกี่ยวกับ Natural Killer T cells (NKT cells) ซึ่งเป็น T cell อีกชนิดหนึ่ง ทำหน้าที่เกี่ยวกับ innate immunity เพราะบนผิวของ NKT cells มี T Cell Receptor (TCR) ที่มีลักษณะพิเศษโดยเฉพาะ คือ มี $\text{V}\alpha 24\text{J}\alpha\text{Q}$ และ $\text{V}\beta 11$ ซึ่งทำหน้าที่จับกับ Cd11d ในส่วนของ Antigen Presenting Cells (APCs) และ keratinocytes โดยมีแอนติเจนเป็นไกลโคลิพิด (glycolipids) แตนโพลีเปปไทด์ (polypeptides) ทำให้เกิดการกระตุ้นได้เร็ว เมื่อมีการกระตุ้นแล้ว NKT cells จะหลั่ง IL-12 และ IFN- γ เป็นผลให้เกิด Th1 response ตามมา(78)

Antimicrobial peptide (AMPs) (79) เป็นเปปไทด์โมเลกุลขนาดเล็กที่มีประจุเป็นบวก สามารถเกาะติดกับผนังของเชื้อโรคที่มีคุณสมบัติเป็นลบ นอกจากทำหน้าที่ทำลายเชื้อโรคได้แล้ว ยังสามารถกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines) และมีผลด้านอื่นๆ อีกด้วย เช่น การเกิด wound healing และการสร้างหลอดเลือด (vascularization) ในผิวหนังของโรคสะเก็ดเงินจะพบ AMPs ในปริมาณที่มากขึ้น โดยเฉพาะ AMPs ที่เรียกว่า human β defensins, cathelicidin (LL-37) และ S100 proteins ซึ่งมีผลทำให้มี

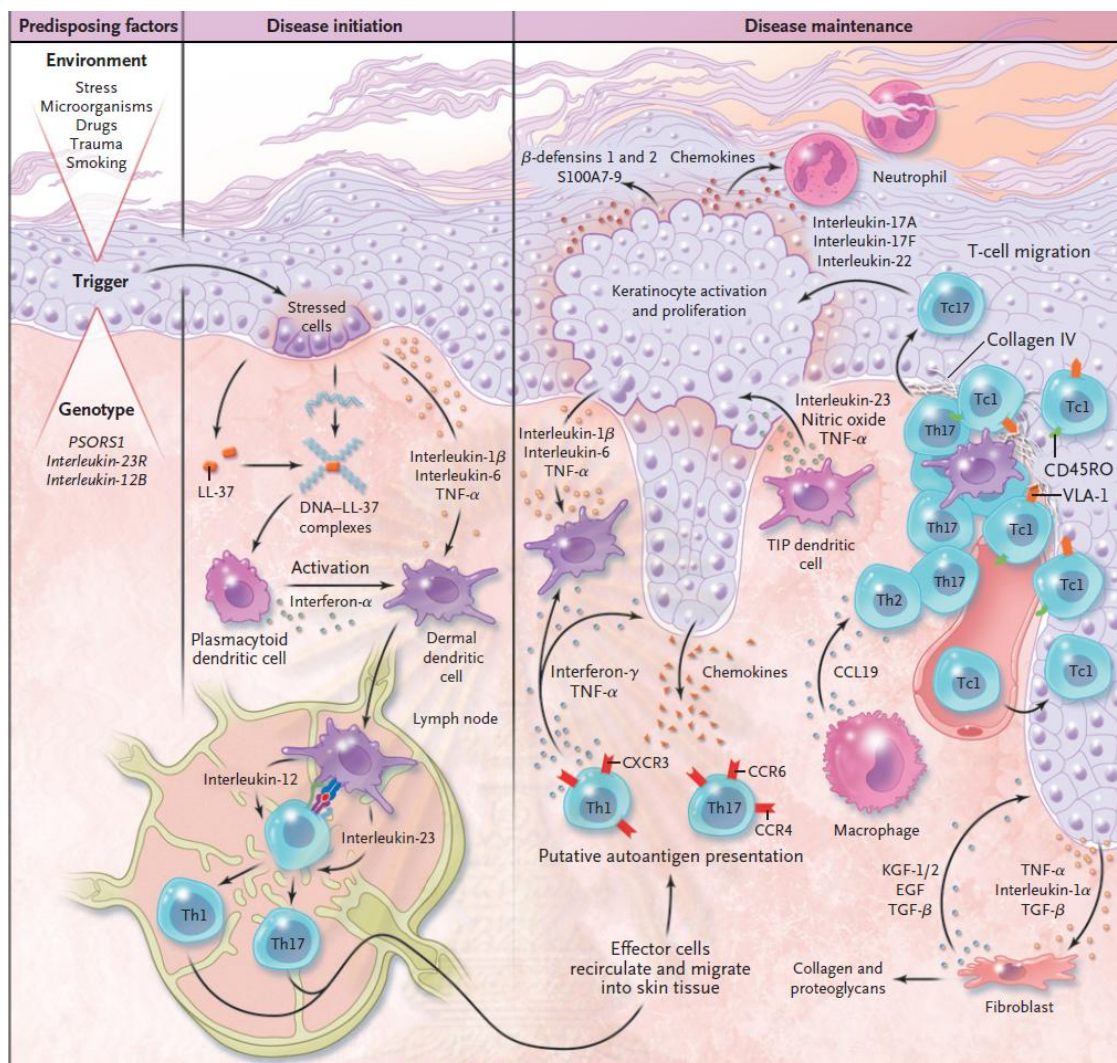
อัตราการติดเชื้อที่ผิวหนังของโรคสะเก็ดเงินลดลง อย่างไรก็ตาม เชื่อว่า AMPs เองโดยเฉพาะ cathelicidins อาจเป็นส่วนหนึ่งของพยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงินได้ ดังที่กล่าวข้างต้น

4.1.2 Acquired Immunity

ในผื่นโรคสะเก็ดเงินที่มีลักษณะรอยโรคชัดเจน (fully developed) แล้ว สามารถพบ T cells ในปริมาณที่มากกว่าผิวหนังปกติ หรือผิวหนังสะเก็ดเงินที่ยังไม่มีรอยโรคโดย T cells ที่พบเป็น T cells ที่มี Cutaneous Leukocyte Antigen+ (CLA+) ซึ่งบอกว่าเป็นเม็ดเลือดขาวที่เป็น skin-homing มีทั้งชนิดที่เป็น CD4+ T cells (ส่วนใหญ่พบใน dermis), CD8+ T cells (ส่วนใหญ่พบใน epidermis), และ CD4+CD25+ T cells (regulatory T cells; Treg) เมื่อ T cells โดนกระตุ้นโดย APCs ในต่อมน้ำเหลืองโดยผ่านทาง MHC class I หรือ MHC class II ร่วมกับมี costimulatory signals และการผลิต cytokines โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-12 naïve T cells จะกลายเป็น mature T cells ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด T helper (Th) 1 cells ที่สามารถหลั่ง cytokines ชนิด IFN- γ และ TNF- α และเมื่อ Th1 cells เคลื่อนย้ายมาอยู่ที่ผิวหนัง ในบริเวณ dermis และ epidermis จะทำให้เกิดการเจริญเติบโตของ keratinocytes ที่เร็วและมากขึ้น (epidermal proliferation) ส่วนแอนติเจนที่เป็นสาเหตุให้เกิดการกระตุ้น T cells ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด(80)

Treg cells เป็น T cells อีกชนิดหนึ่งที่พบได้ในรอยโรคสะเก็ดเงิน ซึ่งในภาวะปกติ Treg cells จะทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของ CD4+ และ CD8+ T cells ที่มากผิดปกติ (peripheral tolerance) โดยวิธี cell contact และการหลั่ง TGF- β และ IL-10 ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน Sugiyama และคณะ(81) พบว่า ในผื่นสะเก็ดเงิน ถึงแม้จะมีจำนวนของ Treg cells ที่ปกติ แต่มีการทำงานของ Treg cells ที่ลดลง

ในปัจจุบันนี้ มีการศึกษาพบว่า Th cells อีกกลุ่มหนึ่ง มีปริมาณเพิ่มขึ้นทั้งในเลือดและ dermis บริเวณที่เป็นรอยโรค(82) เรียกว่า Th 17 cells มีส่วนสำคัญในการเกิดโรคสะเก็ดเงิน โดย cytokines ตัวสำคัญที่สร้างโดย Th17 cells คือ IL-17A และ IL-22 ซึ่ง IL-17A มีหน้าที่เป็น proinflammatory cytokine และกระตุ้นการสร้าง chemokines ส่วน IL-22 ทำหน้าที่กระตุ้น epidermal proliferation และการสร้าง Antimicrobial peptides (AMPs) ในผิวหนังเช่น psoriasin (S100A) หรือ β -defensins เป็นต้น(83) ส่วน pathway ที่กระตุ้นการเปลี่ยนแปลงจาก naïve T cells เป็น Th17 cells อาศัย TGF- β และ IL-6 โดยมี IL-23 เป็นตัวช่วยเสริมให้ Th17 cells สามารถทำงานได้เต็มที่และช่วยให้ Th17 cells สามารถย้ายมาอยู่ในบริเวณที่มีการอักเสบได้(84)



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดโรคของสะเก็ดเงิน(5)

4.1.3 cytokines, chemokines และ growth factors

ในผื่นสะเก็ดเงินมีการทำงานของ cytokines และ chemokines หลายตัวอย่างสลับซับซ้อน แต่ตัวที่เด่นคือ Th1 cytokines คือ IFN- γ , IL-2 และ TNF- α ที่หลั่งมาจาก Th1 cells นอกจากนี้ dendritic cells ในผื่นสะเก็ดเงินยังสามารถหลั่ง IL-12, IL-18, IL-20, IL-23 และ TNF- α ทำให้มีปริมาณเพิ่มขึ้น ในขณะเดียวกัน พบว่า IL-10 ซึ่งมีคุณสมบัติควบคุมการอักเสบมีปริมาณลดลงอีกด้วย(85)

ในปัจจุบันนี้ มีการศึกษาที่สนับสนุน Th17 cells ดังที่กล่าวมาแล้วมากขึ้น cytokines ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับเซลล์ดังกล่าวคือ IL-23 ซึ่งหลั่งมาจาก dendritic cells และมี p40 subunit เป็นส่วนประกอบเหมือนกับใน IL-12 มีหน้าที่ช่วยคงสภาพและการทำงานของ Th17 cells ส่วน IL-17A กับ IL-22 ซึ่งถูกผลิตโดย Th17 cells ทำหน้าที่กระตุ้นการอักเสบและการแบ่งตัวของ keratinocytes (epidermal hyperproliferation)

นอกจาก cytokines แล้ว ยังมี chemokines และ growth factors อื่น ๆ อีกที่มีบทบาทในการเกิดโรคสะเก็ดเงิน เช่น CXCL8 (IL-8) ทำหน้าที่กระตุ้น neutrophils ให้เข้ามาใน epidermis, Monokine induced by IFN- γ (MIG) และ Interferon inducible protein (IP)10 ทำหน้าที่ดึง T cells เข้ามาในรอยโรค, Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) และ Granulocyte-Macrophage colony stimulating factors (GM-CSF) กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาวในไขกระดูก และ Vascular endothelial growth factor (VEGF) กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดในผื่นรอยโรคสะเก็ดเงิน (angiogenesis) เป็นต้น(5)

4.2 การเปลี่ยนแปลงทางด้านตจพยาธิวิทยา (Dermatopathological changes)

การเปลี่ยนแปลงทางด้านตจพยาธิวิทยาจะขึ้นอยู่กับอายุของรอยโรคนั้น ๆ โดยสามารถแบ่งได้เป็น 3 ช่วง ประกอบด้วย(86, 87)

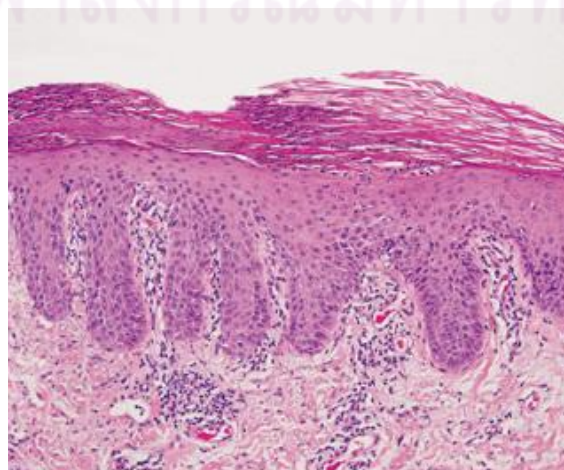
4.2.1 ช่วง Initial lesion

ในบริเวณที่เริ่มเป็นโรค จะมีผื่นขนาดเล็ก พบลักษณะบวมของ dermis (dermal edema) และมีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear cells เข้ามาอยู่ใน dermis เส้นเลือดดำขนาดเล็กในผิวหนัง (venules) เริ่มมีการขยายตัว (dilation) และมี mononuclear cells มาอยู่ล้อมรอบ (perivascular mononuclear cell infiltration) บริเวณ epidermis พบว่ามี การบวมเล็กน้อย (mild spongiosis) แต่ยังไม่มีการหนาตัวขึ้น (epidermal hyperkeratosis)

4.2.2 ช่วง Developing lesion

เริ่มพบว่า epidermis มีการหนาตัวขึ้น มี parakeratosis เป็น บางบริเวณในชั้น stratum corneum และเริ่มมีเซลล์ชนิดต่าง ๆ เช่น mast cells, dermal macrophages, dendritic cells(DCs), และ T cells มาอยู่ใน dermis มากขึ้น โดยเฉพาะบริเวณ รอบหลอดเลือดที่ขยายใหญ่และยาว (dilation and elongation) มากขึ้น (รูปที่ 2)

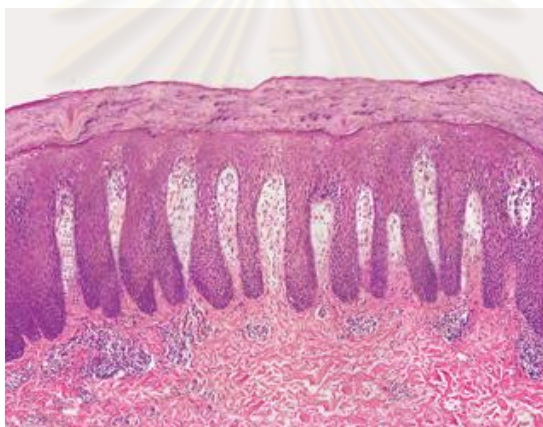
รูปที่ 2 แสดง histopathological change ของผื่นสะเก็ดเงินช่วง developing lesion(87)



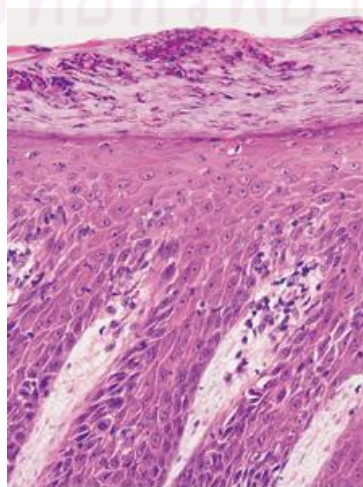
4.2.3 ช่วง mature lesion

มีการแบ่งตัวของ keratinocytes ที่มากขึ้นและรวดเร็วกว่าปกติ ทำให้มีการหนาตัวของชั้น epidermis (epidermal acanthosis) ประมาณ 3-5 เท่าของผิวหนังปกติ ยกเว้นบริเวณที่อยู่เหนือต่อ dermal papillae ซึ่งจะมี epidermis ที่บางกว่าบริเวณอื่น, ด้านบนบริเวณชั้น stratum corneum เห็น parakeratosis ชัดเจนและชั้น stratum granulosum หายไป, rete ridge มีการยืดยาวลงมาใน dermis มากขึ้นและมีความหนากว่าปกติ, ในชั้น dermis มีเซลล์เข้ามาประกอบด้วย dendritic cells, lymphocytes และ mast cells โดยเฉพาะบริเวณรอบหลอดเลือดหนาแน่นขึ้น (รูปที่ 3) นอกจากนี้ยังสามารถพบ lymphocytes ได้ใน epidermis และมี neutrophils ได้ทั้งใน stratum corneum เรียก Munro microabscess และใน ชั้น stratum granulosum เรียก spongioform pustule of Kojokj (รูปที่ 4 และ 5)

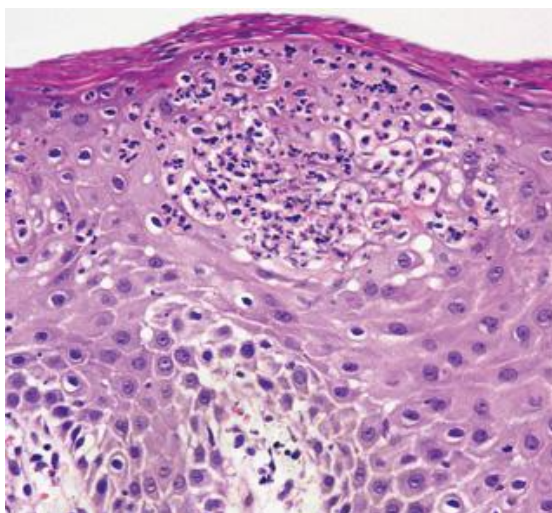
รูปที่ 3 แสดง histopathological change ของผื่นสะเก็ดเงินในช่วง mature lesion(87)



รูปที่ 4 แสดง Munro microabscess(87)



รูปที่ 5 แสดง spongioform pustule of Kokoj(87)



5. อาการทางคลินิก

โรคสะเก็ดเงินสามารถเกิดขึ้นได้ทุกช่วงอายุ ทั้งชายและหญิง โดยสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ type I psoriasis คือ เกิดก่อนอายุ 40 ปีและมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคสะเก็ดเงินด้วย มักจะเป็นโรคที่ค่อนข้างรุนแรง บริเวณที่กว้าง และมีเป็นซ้ำหรือเห่อได้บ่อยกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่สองคือ type II psoriasis(24) ผื่นมีลักษณะเด่นคือ เป็นผื่นนูนหนา สีแดง ชัดเจน ด้านบนมีสะเก็ด (scale) ขนาดปานกลางถึงใหญ่ สีขาว ปกคลุมด้านบน (รูปที่ 6) เมื่อแกะบริเวณที่เป็นสะเก็ด จะพบว่ามီးเลือดออกในบริเวณนั้น เรียกว่า Auspitz sign ผื่นสามารถเกิดได้ทุกบริเวณของผิวหนัง ส่วนใหญ่จะเป็นเท่ากันสองข้าง โดยเฉพาะบริเวณด้าน extensor surface หรืออาจเกิดในบริเวณที่มีอุบัติเหตุมาก่อน เรียก Koebner phenomenon หรือ isomorphic response

สามารถแบ่งลักษณะผื่นสะเก็ดเงินที่ผิวหนัง ได้เป็น

5.1 Psoriasis Vulgaris (chronic plaque type psoriasis) (86, 88)

เป็นชนิดที่พบบ่อยสุด ประมาณ 90% ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินทั้งหมด ผื่นมีลักษณะที่เฉพาะเจาะจง ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว โดยเฉพาะสีของผื่น คือจะมีสี Salmon-pink แต่ถ้าผู้ป่วยมีผิวสีขาวยมาก ผื่นจะเป็นสีชมพูอ่อน และจะเป็นสีจะน้ำตาลหรือแดงเข้มในผู้ป่วยที่มีผิวสีคล้ำ ส่วนปริมาณสะเก็ดจะแตกต่างกันแต่ละบุคคล สามารถแบ่งย่อยได้ตามลักษณะรูปร่างของผื่น เช่น Annular psoriasis จะผื่นเป็นวงที่ผิวหนังที่หายเป็นปกติแล้วอยู่ตรงกลาง, Rupoid psoriasis (รูปที่ 7) เป็นผื่นหนา ลักษณะคล้ายรูปถ้วยโคน สีน้ำตาลส้ม หรือเหลือง, ostraceous psoriasis มีลักษณะเป็นวงนูนหนา คล้ายเปลือกหอยนางรม, elephantine psoriasis เป็นผื่นที่นูน

หน้าบริเวณขา 2 ข้าง คล้ายโรคเท้าช้าง ในบางรายพบว่ามียวงแหวนสีจางล้อมรอบผื่น เรียกว่า Woronoff ring (รูปที่ 8) เชื่อว่าเกิดจากการทาสเตียรอยด์หรือการฉายแสง UV

รูปที่ 6 แสดงผื่นสะเก็ดเงินชนิด chronic plaque type(88)



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 7 แสดง Rupioid psoriasis(86)



รูปที่ 8 แสดง Woronoff ring(88)



5.2 Guttate (eruptive) psoriasis

มีลักษณะเป็นวงเล็ก ส่วนใหญ่ไม่เกิน 1.5 ซม. มักกระจายอยู่บริเวณตัว และต้นแขนและขา ไม่ค่อยพบที่หน้า มีลักษณะคล้าย chronic plaque type มีรายงานพันธุศาสตร์สัมพันธ์กับ HLA-cw6 (89)และการติดเชื้อ streptococcus (38, 39) (รูปที่ 9)

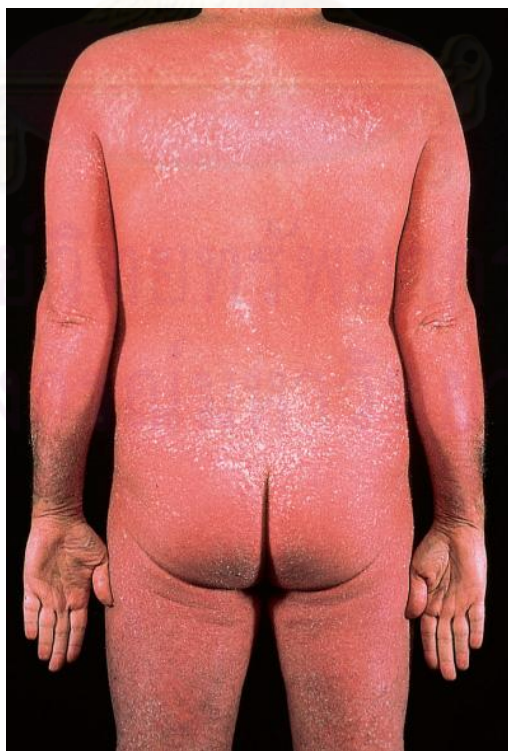
รูปที่ 9 แสดง Guttate (eruptive) psoriasis(88)



5.3 Erythrodermic psoriasis (psoriatic erythroderma)

เป็นชนิดที่มีผื่นเป็นบริเวณกว้างเกือบทั่วร่างกาย จะไม่ค่อยเห็นสะเก็ดเหมือนในผื่นสะเก็ดเงินทั่วไป แต่ผื่นมีลักษณะเป็นสีแดงชัดเจน (รูปที่ 10) เนื่องจากมีหลอดเลือดในผิวหนังขยายตัว (vasodilation)

รูปที่ 10 แสดง Erythrodermic psoriasis(88)



สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ เป็นชนิดที่ค่อย ๆ ลามจากการเป็นผื่นชนิด chronic plaque type ในกลุ่มนี้ตอบสนองต่อการรักษาดี อีกกลุ่มหนึ่งเป็นชนิดที่เกิดขึ้นทันทีและรวดเร็ว ซึ่งเกิดตามหลังการมีปัจจัยต่าง ๆ มากกระตุ้น เช่น การติดเชื้อ การกินยาต้านมาลาเรีย การทายาที่ระคายเคือง เช่น tar หรือการหยุดสเตียรอยด์ที่เร็วเกินไป หรือเกิดตามหลังหรือพร้อมกับผื่น pustular psoriasis เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีผื่นลักษณะนี้มักมีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะอุณหภูมิร่างกายที่ต่ำ (hypothermia) ในขณะเดียวกัน มีโอกาสที่เสี่ยงต่อภาวะอุณหภูมิสูงเกิน (hyperthermia) ในสภาพอากาศที่ร้อน เพราะไม่สามารถหลั่งเหงื่อได้ หรือภาวะหัวใจวายได้ (high output congestive heart failure)

5.4 Pustular psoriasis

สามารถแบ่งได้คร่าว ๆ เป็น 2 ชนิดตามการกระจายของผื่น คือ แบบทั่วตัว (diffused or generalized forms) และแบบเฉพาะที่ (localized forms)

ในแบบ generalized form สามารถแบ่งย่อยได้อีก ประกอบด้วย generalized pustular psoriasis of von Zumbusch, exanthematic pustular psoriasis, annular pustular psoriasis และ Impetigo herpetiformis

Generalized pustular psoriasis of von Zumbusch (รูปที่ 11) เป็นผื่นที่เกิดแบบ acute ตามหลังผื่นสะเก็ดเงินชนิดใดก็ได้ โดยมีลักษณะคือเป็นตุ่มหนองขนาดเล็กกระจายทั่วตัว รวมฝ่ามือ และฝ่าเท้าร่วมกับมีอาการทาง systemic คือ มีไข้ อาจพบร่วมกับ erythrodermic psoriasis ได้ มีโอกาสเสียชีวิตได้จากการติดเชื้อ หรือความดันโลหิตต่ำจากการสูญเสียน้ำ (dehydration) ส่วน exanthematic pustular psoriasis มีลักษณะคล้าย generalized pustular psoriasis of von Zumbusch แต่ไม่มีอาการทาง systemic ร่วมด้วย

รูปที่ 11 แสดง Generalized pustular psoriasis of von Zumbusch(86)



ส่วน Annular pustular psoriasis เป็นพื้นที่มีตุ่มหนองเรียงตัวเป็นลักษณะวงแหวน ค่อย ๆ กระจายออก และ impetigo herpetiformis จะพบในผู้ป่วยหญิงที่ตั้งครรภ์ ส่วนใหญ่ใน third trimester (รูปที่ 12) ซึ่งมีรายงานสัมพันธ์กับภาวะ hypocalcemia ของแม่ และอาจมีภาวะ placental insufficiency และ still birth ได้(64)

รูปที่ 12 แสดง Impetigo herpetiformis(64)



ใน localized pustular psoriasis มี 2 ชนิด คือ pustolosis plantaris et plantaris ซึ่งในปัจจุบันนี้ ได้แยกชนิดนี้ออกเป็นโรคอีกกลุ่มหนึ่งแล้ว และ acrodermatitis continua of Hallopeau (รูปที่ 13) ซึ่งมีลักษณะเป็นตุ่มหนองที่ขึ้นบริเวณปลายนิ้ว มักเป็นที่นิ้วมือมากกว่านิ้วเท้า ตุ่มหนองเมื่อหายแล้วจะเป็นผื่นสีแดงจัด และมีตุ่มหนองใหม่ขึ้นมาด้านใต้ผิวหนัง ส่วนใหญ่จะเกิดที่ nail bed และ nail matrix ร่วมด้วย ทำให้เกิดเล็บผิดปกติ (onychodystrophy) และไม่มีเล็บ (anonychia) ได้ เมื่อเป็นนาน ๆ อาจมีกระดูกนิ้วมือบางได้ (osteolysis) ผื่นลักษณะนี้อาจเป็นส่วนหนึ่งของ SAPHO syndrome ซึ่งประกอบด้วย synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, และ osteitis ได้

รูปที่ 13 แสดง acrodermatitis continua of Hallapeau(86)



5.5 Inverse psoriasis

เป็นผื่นสะเก็ดเงินที่กระจายตาม flexural area เช่น รักแร้ หรือขาหนีบ
สะเก็ดมักมีน้อยหรือไม่มี แต่มีขอบเขตและสีที่ชัดเจน (รูปที่ 14)

รูปที่ 14 แสดง Inverse psoriasis(88)



นอกจากอาการแสดงทางผิวหนังแล้วโรคสะเก็ดเงินยังสามารถตรวจร่างกายเจอ
ความผิดปกติอื่น ๆ ได้ เช่น ความผิดปกติที่เล็บ, เยื่อ(mucosa) หรือข้อเป็นต้น

ความผิดปกติของเล็บในโรคสะเก็ดเงินสามารถแบ่งได้ตามตำแหน่งที่เกิดโรคคือ
nail matrix จะทำให้เห็นความผิดปกติเป็นลักษณะ pitting ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้บ่อยสุด มีขนาด
ประมาณ 0.5 ถึง 2.0 มม. อาจเป็นอันเดียวหรือหลายอัน ลักษณะอื่นที่เกิดจากพยาธิสภาพที่ nail
matrix คือ onychodystrophy ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ psoriatic arthritis, leukonychia และ red spot

ที่ lunula และ ส่วนพยาธิสภาพที่เกิดที่ nail bed ทำให้เห็นเป็นลักษณะของ oil spot และ salmon patch ซึ่งถือว่าเป็นลักษณะของเล็บในโรคสะเก็ดเงินโดยเฉพาะ จะเห็นเป็นจุดสีเหลืองและแดง อยู่ใต้ nail plate และขยับออกตามการงอกของเล็บ นอกจากนี้ยังสามารถพบลักษณะ subungual hyperkeratosis (แผ่นเล็บหนา), onycholysis (มีการแยกของ nail plate จาก nail bed ที่ปลายเล็บ) หรือ anonychia ได้(รูปที่ 15)

รูปที่ 15 แสดง oil spot และ distal onycholysis ใน psoriatic nail(86)



ที่เยื่อเมือก (mucosa) สามารถเกิดได้ที่ลิ้น โดยพบลักษณะที่เรียกว่า geographic tongue หรือ benign migratory glossitis เห็นเป็นแผ่นสีแดง ที่ขอบหยักหักคล้ายแผนที่ ไม่มีอาการ ตัวผื่นสามารถเปลี่ยนแปลงได้ เกิดจากการมี atrophy ของ filiform papillae บนลิ้น ลักษณะทางตจพยาธิวิทยาคล้ายกับรอยโรคสะเก็ดเงินที่ผิวหนัง ลักษณะนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน แต่สามารถพบในคนธรรมดาได้เช่นกัน ที่ตาสามารถตรวจพบ blepharitis, conjunctivitis, cataract ที่เป็นก่อนอายุ 50 ปี, glaucoma หรือ uveitis ได้(90)

โรคข้อสะเก็ดเงิน(91) พบได้ประมาณ 6-42% ในคนผิวขาว (Caucasians) และประมาณ 1-9% ในคนเอเชีย (92) มีลักษณะที่เฉพาะคือ เป็น erosive change ที่เกิดร่วมกับการอักเสบของเนื้อเยื่อรอบข้อ (periarticular inflammation) เช่น enthesitis, synovitis เป็นต้น มักเป็นที่ข้อนิ้วมือ (distal และ proximal interphalangeal joints) และข้อกระดูกสันหลังและสะโพก (spondylitis and sacroilitis) ในบางรายที่เป็นมาก (arthritis mutilans) อาจมีกระดูกนิ้วมือที่โดนทำลาย (osteolysis) จนเห็นนิ้วมือที่สั้นลงและยึดหดได้ เรียกลักษณะเฉพาะว่า telescoping phenomenon (รูปที่ 16) หรือในผู้ป่วยบางราย อาจมีลักษณะที่แยกไม่ได้จากโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis-link presentation)

รูปที่ 16 แสดง arthritis mutilans(91)



6. การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory investigation)

ในโรคสะเก็ดเงิน ไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เฉพาะเจาะจง แต่สามารถพบความผิดปกติบางอย่างมากกว่าคนปกติได้ เช่น ระดับไขมันในเลือด, ระดับยูริกในเลือด, หรือผลเลือดที่บ่งบอกถึงการอักเสบ (systemic inflammation markers) ในระดับที่สูงได้

มีรายงาน(93)ระดับไขมันในเลือดของผู้ที่เป็นโรคสะเก็ดเงินมีค่าผิดปกติ เมื่อเทียบกับคนปกติ โดยมีค่าโคเลสเตอรอลโดยรวม (total cholesterol) และชนิด Low-Density (LDL) , ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) สูงกว่าปกติ ในขณะที่มีค่า High-Density Cholesterol (HDL) มีค่าต่ำกว่าคนทั่วไป โดยยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน

ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินประมาณ 50% สามารถตรวจพบระดับยูริกในเลือดสูง โดยระดับยูริกในเลือดมีความสัมพันธ์กับอาการของโรคสะเก็ดเงิน (activity of disease) และความกว้างของผื่น (extent of lesions)(86) และยังมีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิดโรคข้ออักเสบเกาต์ และภาวะ subclinical atherosclerosis ในผู้ป่วยโรคข้อสะเก็ดเงินอีกด้วย(94)

Systemic inflammation markers หลายชนิดที่มีระดับสูงขึ้นในโรคสะเก็ดเงิน เช่น C-reactive protein (CRP) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค(95) และ psoriatic arthritis(96)

7. ภาวะแทรกซ้อน หรือภาวะที่อาจพบร่วมด้วย (Complications and Associations)

มีภาวะหรือโรคหลายชนิดที่มีรายงานความเกี่ยวข้องกับโรคสะเก็ดเงิน โดยอาจเป็นภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคเอง หรือเป็นผลจากการรักษาโรค หรือเป็นภาวะที่พบร่วมมากขึ้นในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน เมื่อเทียบกับประชากรปกติ แบ่งคร่าว ๆ ได้เป็น ความผิดปกติเกี่ยวกับผิวหนัง (association with skin diseases), ความผิดปกติเกี่ยวกับมะเร็ง (malignancies) และความผิดปกติเกี่ยวกับโรคทางเมตาบอลิซึมและโรคหลอดเลือด (metabolic and cardiovascular or cerebrovascular diseases) รวมถึงผลกระทบทางด้านจิตใจซึ่งเป็นผลมาจากความเศร้า ความกังวล หรือขาดความมั่นใจ เป็นต้น

โรคที่เกี่ยวกับผิวหนังที่มีรายงานพบร่วมในโรคสะเก็ดเงินมีหลายโรคเช่น bullous pemphigoid(97) และ โรคต่างขาว (vitiligo)(98)

เกี่ยวกับมะเร็ง มีรายงาน(99)ความสัมพันธ์เกี่ยวกับ lymphoproliferative disorder ที่สำคัญคือ cutaneous T-cell lymphoma และ Hodgkin's lymphoma ประมาณ 1.3-3 เท่า ส่วนด้านมะเร็งผิวหนัง ไม่มีความเกี่ยวข้องโดยตรงกับโรคสะเก็ดเงินแต่มีรายงานเพิ่มโอกาสการเป็น squamous cell carcinoma ประมาณ 14 เท่าในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่รับการรักษาด้วยการฉายแสงอัลตราไวโอเล็ตเอ (UVA) ร่วมกับการใช้ psoralen (psoralen plus UVA; PUVA) ตั้งแต่ 200 ครั้งขึ้นไป และประมาณ 100 เท่าเมื่อรวมกับมีประวัติการรักษาด้วย cyclosporine มาก่อน(100)

มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคสะเก็ดเงินและ metabolic syndrome อย่างกว้างขวาง Love และคณะ(101)ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์การเกิด metabolic syndrome ของประชากรอเมริกาในช่วงปี 2003-2006 พบว่า มีอุบัติการณ์ประมาณ 40% เทียบกับประชากรทั่วไปซึ่งมีประมาณ 23% โดยมี Odd ratio เท่ากับ 2.16 โดยลักษณะที่พบบ่อยสุดคือ การอ้วนลงพุง (abdominal obesity) รองลงมาเป็นระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia) และระดับ high-density cholesterol (HDL) ที่ต่ำ นอกจากนี้สัมพันธ์กับ metabolic syndrome แล้ว โรคสะเก็ดเงินเองยังเป็น independent risk factor ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้โดยตรง โดยพบรายงานการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินในจำนวนที่มากกว่าและในช่วงอายุที่เร็วกว่าคนทั่วไป โดยสาเหตุเชื่อว่าเกิดจากการมีภาวะการอักเสบที่เรื้อรังในโรคสะเก็ดเงิน (99)

8. การรักษา (Treatments)

ณ ปัจจุบันนี้ ยังไม่มีวิธีการรักษาหรือยาใด ๆ ที่สามารถรักษาโรคสะเก็ดเงินให้หายขาดได้ วิธีการรักษาและยาส่วนใหญ่ทำให้อาการและความรุนแรงของโรคลดลงเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้เทียบเท่าหรือไม่ต่างจากคนปกติ โดยกลไกการออกฤทธิ์ส่วนใหญ่จะเป็นการปรับภูมิคุ้มกัน (immunomodulation) ส่วนน้อยเพื่อลดการแบ่งตัวที่รวดเร็วของ keratinocyte (antiproliferation) และปรับให้ keratinocyte มีการแบ่งตัวเป็นปกติ (normal differentiation) อย่างไรก็ตาม ในแต่ละวิธีก็จะมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันออกไป ดังนั้นในการรักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน จำเป็นจะต้องเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป ส่วนใหญ่จะขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค โรคร่วมและภาวะที่เป็นข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยแต่ละราย ผลข้างเคียงและความปลอดภัยในการรักษาระยะยาว ทั้งนี้สามารถใช้หลายวิธีพร้อมกันเพื่อช่วยเสริมประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงจากการรักษาได้

การรักษาแบ่งได้เป็น 4 กลุ่มใหญ่ ๆ ประกอบด้วย การรักษาด้วยยาทา (topical therapy), การรักษาด้วยการฉายแสง (phototherapy), การรักษาด้วยยากิน (systemic oral therapy) และการรักษาด้วยยาในกลุ่มสารชีวภาพ (biological therapy)

8.1 การรักษาด้วยยาทา (topical therapy)

ส่วนใหญ่จะใช้ในการรักษาผู้ป่วยรุนแรงน้อย (mild) ถึงปานกลาง (moderate) หรือใช้เสริมการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันและยังถือว่าเป็นยาตัวหลักที่ใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินคือ คอร์ติโคสเตียรอยด์ (topical corticosteroids) และ ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินดี (vitamin D analogues) ชื่อ calcipotriol Topical corticosteroids มีฤทธิ์ลดการอักเสบ ให้ผลประมาณ 80% ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่รุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยจำเป็นต้องใช้ corticosteroids ที่มีระดับความแรงปานกลางถึงมาก (moderate to high potency) โดยเห็นผลที่ประมาณ 2 สัปดาห์หลังเริ่มทายา สามารถเพิ่มการดูดซึมของยาที่ผิวหนังด้วยการทาพร้อมกับยาที่มีฤทธิ์ keratolytics หรือทำวิธี occlusion โดยรวมถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี แต่มีข้อจำกัดในการใช้ระยะยาว เพราะมีผลข้างเคียงมาก เช่น ทำให้ผิวหนังบาง (skin atrophy), มีรอยแตกของผิวหนัง (striae), มีเส้นเลือดฝอยขยาย (telangiectasia) และมีสีผิวหนังผิดปกติ (hypopigmentation) ถ้ามีการทาปริมาณมากและต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลานาน อาจมีผลกดการทำงานของต่อมหมวกไต (adrenal suppression) ได้ ดังนั้นจำเป็นต้องใช้ช่วงสั้น ๆ หรือ ทาเป็นแบบสลับ (intermittent) เพื่อลดผลข้างเคียงและป้องกันการเกิด tachyphylaxis(86)

Calcipotriol เป็นยาที่เป็นอนุพันธ์ของวิตามินดี ซึ่งมีคุณสมบัติในการลดการแบ่งตัวที่เร็วผิดปกติของ keratinocyte ให้มีการแบ่งตัวที่เป็นปกติ และยังสามารถลด

การอักเสบได้โดยการลดการสร้าง pro-inflammatory cytokines ต่าง ๆ จากการศึกษาโดย Ashcroft และคณะ(102) พบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการใช้ topical corticosteroids หลังทาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ แต่มีการระคายเคืองเล็กน้อยในช่วงแรกหลังเริ่มใช้มากกว่าสเตียรอยด์ สามารถใช้ร่วมกันเพื่อลดการระคายเคืองได้

ส่วนยาทาตัวอื่นที่ยังมีที่ใช้ในปัจจุบัน เช่น อนุพันธ์ของน้ำมันดิน (tar derivatives) ที่เรียกว่า Liqour carbonis detergents (LCD) หรือในรูปของยาสระผม เรียก tar shampoo สามารถใช้ร่วมกับ corticosteroids โดยมีฤทธิ์ลดการแบ่งตัวของ keratinocyte ลดการอักเสบและอาการคัน แต่มีข้อเสียในด้านกลิ่นที่แรงและมีรายงานการเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogenesis) (86)

8.2 การรักษาด้วยการฉายแสง (Phototherapy)

กลไกการออกฤทธิ์ของการฉายแสงคือ ทำให้เกิดการกดการทำงานของภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะ T cells ใน epidermis โดยสามารถใช้ทั้งได้รังสียูวีทั้งแบบช่วงกว้าง (broadband UVB) และช่วงแคบ (narrowband UVB) และรังสียูวีเอซึ่งมักจะใช้ร่วมกับ psoralen (psoralen plus UVA; PUVA) การรักษาวิธีนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่เป็นรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก (moderate to severe) แต่มีข้อจำกัดคือจำเป็นต้องมารับการฉายแสงอย่างสม่ำเสมอ โดยเฉลี่ย 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ และในกรณีของ PUVA มีรายงานเพิ่มความเสี่ยงการเป็นมะเร็งผิวหนังเมื่อฉายมากกว่า 200-250 ครั้ง(100)

8.3 การรักษาด้วยยากิน (systemic oral therapy)

การรักษาด้วยยากินเป็นวิธีการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรง เป็นวิธีที่ค่อนข้างสะดวก และมีประสิทธิภาพสูง แต่มีผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ มาก จำเป็นต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ผู้ชำนาญในการรักษา ยาตัวที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย คือ methotrexate, systemic retinoids, และ cyclosporine

Methotrexate ในปัจจุบันเชื่อว่าออกฤทธิ์ลดการอักเสบ (anti-inflammation) โดยกดการทำงานของ T cells และ neutrophils มากกว่าการลดการแบ่งตัวของ keratinocyte(103) ถือว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ทั้งชนิด chronic plaque type, erythrodermic psoriasis และ pustular psoriasis และเป็นยาที่ใช้ได้สะดวก คือสามารถใช้เพียงสัปดาห์ละครั้ง เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิต (half life) ที่นาน แต่มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการทำงานของตับและไตที่ผิดปกติ ผลข้างเคียงที่พบได้คือ กดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression), มีแผลที่ผิวหนังหรือเยื่อ (skin and mucosal ulceration) และปอดอักเสบ (pneumonitis) ได้(86)

Systemic retinoids ตัวปัจจุบันที่ใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน เป็น second generation มีชื่อว่า acitretin เป็นยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินชนิด psoriatic erythroderma และ pustular psoriasis แต่สามารถใช้รักษาชนิด chronic plaque type ได้เช่นกัน กลไกการออกฤทธิ์ในโรคสะเก็ดเงินยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ การพิการของทารกในขณะตั้งครรภ์ (teratogenic effect) อาจทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ (hepatotoxicity) และระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ได้(104)

Cyclosporine ใช้สำหรับผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่รุนแรงมาก และได้ผลดีในชนิด psoriatic erythroderma เช่นกัน กลไกการออกฤทธิ์โดยกีดการทำงานของ T cells ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ การทำงานของไตลดลง (renal impairment) และมีความดันโลหิตสูง (hypertension) ผลข้างเคียงที่มีรายงานชัดเจนคือ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งที่ผิวหนัง ชนิด squamous cell carcinoma (104)

8.4 การรักษาด้วยยาในกลุ่มสารชีวภาพ (biological therapy)

ในปัจจุบันมีการพัฒนาการรักษาโรคสะเก็ดเงินตามกลไกการเกิดโรคในด้านที่เกี่ยวกับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันมากขึ้นจนเป็นที่ยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลาย ยาในกลุ่มนี้ใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่รุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก และประสิทธิภาพโดยรวมเป็นที่น่าพอใจ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังเป็นยาที่ค่อนข้างใหม่ และมีราคาสูง ดังนั้นจำเป็นต้องมีการตรวจคัดกรองและพิจารณาถึงความเหมาะสมของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาทุกราย อาจแบ่งกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ของยาได้เป็น ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α antagonists) เช่น infliximab, adalimumab และ etanercept ยาที่ออกฤทธิ์กีดการทำงานของ T cells เช่น alefacept และ efalizumab หรือยาที่ออกฤทธิ์ต้าน cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคสะเก็ดเงินคือ IL-12 และ IL-23 คือ ustekinumab เป็นต้น ข้อห้ามใช้หลักของยาในกลุ่มนี้คือในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีการติดเชื้อหรือเป็นมะเร็ง เนื่องจากยามีฤทธิ์ในการกดภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลยืนยันที่เพียงพอในด้านความปลอดภัยในการใช้ระยะยาวอีกด้วย

Anti Interleukin-12/23 monoclonal antibody (Ustekinumab; stelara®)

ยา anti interleukin-12/23 monoclonal antibody หรือ ustekinumab (stelara®) (รูปที่ 17) เป็นยาในกลุ่มสารชีวภาพ ผลิตโดยบริษัท Centocor Inc. มีการเริ่มใช้ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินที่รุนแรงระดับปานกลางถึงมากในท้องตลาดเป็นระยะเวลาประมาณ 3-4 ปี และได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2552 โดยเป็นยาฉีดที่ชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) มี 2 ขนาดคือ 45 และ 90 มิลลิกรัม (มก.)

ขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัวของผู้ป่วย โดยใช้ 45 มก. ถ้าน้ำหนักน้อยกว่า 100 กิโลกรัม และ 90 มก. ในรายที่น้ำหนักตั้งแต่ 100 กก.ขึ้นไป ระยะเวลาการฉีด คือเมื่อเริ่มฉีดเข็มที่ 1 แล้ว จะมีการฉีดกระตุ้นในเข็มที่ 2 หลังจากเข็มแรก 4 สัปดาห์ หลังจากนั้น จะฉีดยาทุก 12 สัปดาห์ต่อเนื่องไป ประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยรวมถือว่าเป็นที่น่าพอใจ แต่อย่างไรดี ยังต้องติดตามเรื่องความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว

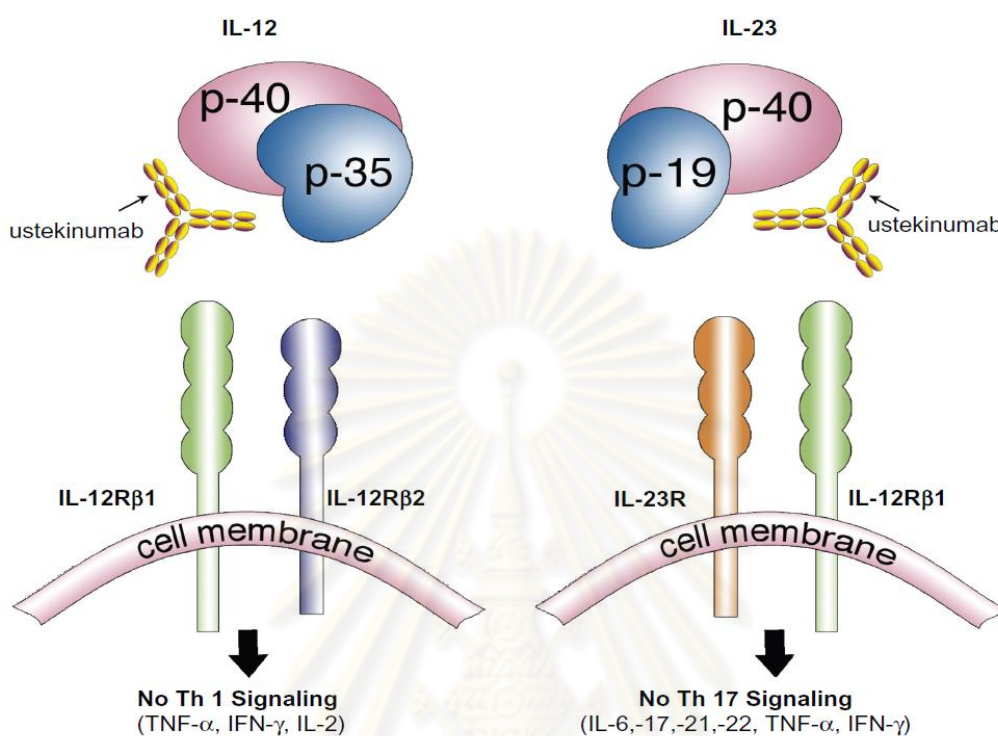
รูปที่ 17 แสดงขวดยาที่บรรจุ anti IL-12/23 monoclonal antibody (ustekinumab; stelara®) ขนาด 45 มิลลิกรัม



1. กลไกการออกฤทธิ์

เนื่องจากการพัฒนาการศึกษาด้านระบบภูมิคุ้มกันในการเกิดโรคสะเก็ดเงินอย่างรวดเร็วและกว้างขวาง ทำให้มีความเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของโรคสะเก็ดเงินมากขึ้น ผลที่ตามมาคือสามารถผลิตยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้เฉพาะเจาะจงต่อกลไกการเกิดโรคได้มากขึ้น ยา ustekinumab เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านการทำงานของ cytokines ที่เชื่อว่ามีบทบาทสำคัญต่อโรคสะเก็ดเงิน คือ interleukin 12 และ interleukin 23 ซึ่งหลังจาก dendritic cells โดยยาจะมีคุณสมบัติไปจับกับ p40 subunit ที่เป็นส่วนประกอบร่วมกับ p35 subunit ใน IL-12 และ p19 subunit ใน IL-23 ทำให้การผลต่อการกระตุ้น Th1 และ Th17 cells เพื่อหลั่ง cytokines อื่น ๆ เช่น IL-17, IL-22, TNF- α และ IFN- γ ลดลง และอาการของโรคสะเก็ดเงินดีขึ้น

รูปที่ 18 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา ustekinumab(105)



2. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา

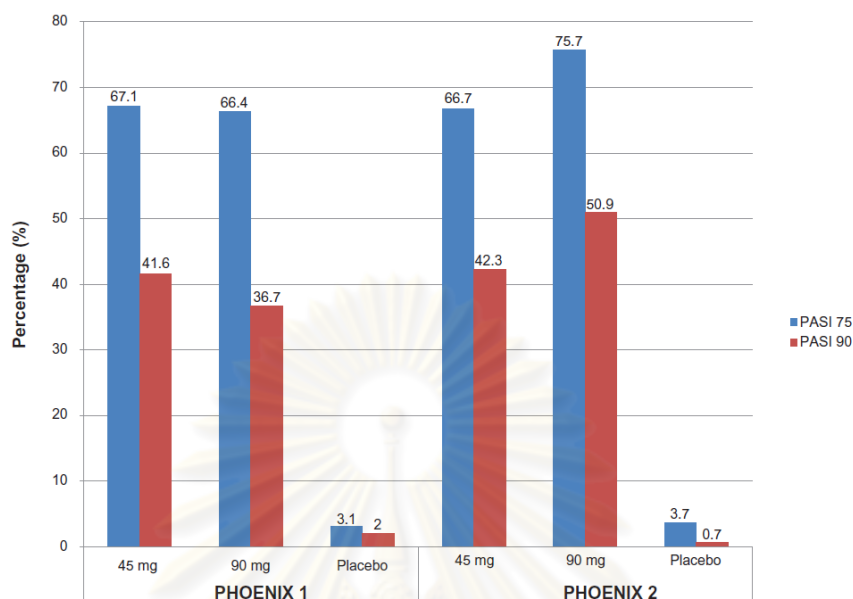
มีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาทั้งใน 3 เฟส (phase) โดยในเฟสหนึ่ง (phase I) ของ Kauffman และคณะ(14) ทำการศึกษาในมนุษย์เพื่อดูเภสัชจลนศาสตร์และผลทางคลินิก โดยการฉีดยาทางเส้นเลือดดำ (intravenous injection) ในขนาดยาต่าง ๆ กัน ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินรุนแรงระดับปานกลางถึงมากจำนวน 18 คน พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับอัตราการหายและการตอบสนองด้านอาการทางคลินิก โดยมีค่าครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 24 วันและผู้ป่วยสามารถมีค่า PASI score ที่ลดลงอย่างน้อย 75% (PASI75) คิดเป็น 67% ในช่วง 16 สัปดาห์หลังฉีดยา ส่วนของ Gottlieb และคณะ(13) ทำการศึกษาโดยการฉีดยาที่ชั้นใต้ผิวหนังในขนาดยาที่ต่างกัน เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก ในผู้ป่วยจำนวน 21 คนที่เป็นโรคสะเก็ดเงินรุนแรงระดับปานกลางถึงมาก พบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างขนาดของยาที่ฉีดและ ค่า maximal concentration (C_{max}) และค่า Area Under the Curve (AUC) ของยา ผู้ป่วยจำนวน 13 คน จากผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด 17 คน (มีผู้ป่วย 4 คนได้รับยาหลอก) ได้ค่า PASI75 และ เมื่อวัดค่า mRNA expression ของ IL-8, IL-18 และ IFN- γ ในรอยโรคของผู้ป่วย พบว่ามีค่าที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 1 สัปดาห์หลังฉีดยา

ในการศึกษา phase II ของ Krueger และคณะ (12) ทำการศึกษาในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน รุนแรงปานกลางถึงมาก จำนวน 320 คน ในขนาดต่าง ๆ เทียบกับยาหลอก พบว่า เมื่อประเมินที่สัปดาห์ที่ 12 หลังฉีดยา มีผู้ป่วยที่ได้ PASI75 คิดเป็น 52%, 59%, 67% และ 81% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดขนาด 45 มก. ครั้งเดียว, 90 มก. ครั้งเดียว, 45 มก. ทุกสัปดาห์จำนวน 4 ครั้ง และ 90 มก. ทุกสัปดาห์ จำนวน 4 ครั้ง ตามลำดับ ในขณะที่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีผู้ป่วยได้ PASI75 เพียง 2% นอกจากนี้ ยังมีผู้ป่วยที่ได้ PASI90 ในแต่ละกลุ่มคิดเป็น 23%, 30%, 44% และ 52% ตามลำดับ

การศึกษา phase III ที่สำคัญและเป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวาง คือ PHOENIX I(15) และ PHOENIX II(16) โดยในทั้ง 2 การศึกษา มีผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 ถึงครึ่งหนึ่งที่เคยได้รับการรักษาด้วยสารชีวภาพอื่นมาก่อน โดยใน PHOENIX I จากผู้ป่วยจำนวน 766 คน มีผู้ป่วยที่ได้ PASI 75 ที่สัปดาห์ที่ 12 คิดเป็น 67.1% และ 66.4% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ฉีดยา 45 และ 90 มิลลิกรัมตามลำดับ เทียบกับ 3.1% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ระยะเวลาที่เริ่มเห็นผลค่อนข้างเร็ว คือประมาณ 2 สัปดาห์ เมื่อครบ 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในช่วงแรก จะมีการเริ่มให้ยา (crossover) ทั้ง 45 และ 90 มก. พบว่ามีการตอบสนองลักษณะคล้ายกับคนที่ได้รับยาในช่วงแรก เมื่อครบ 40 สัปดาห์ มีการทำ re-randomization เพื่อหยุดยา พบว่ามี median time to loss PASI75 ประมาณ 15 สัปดาห์ เป็นแบบลักษณะค่อย ๆ มีผื่นมากขึ้น (gradual) โดยไม่พบว่ามี rebound phenomenon

ส่วนใน PHOENIX II จากผู้ป่วยจำนวน 1,230 คน มีผู้ที่ได้ PASI75 หลังฉีดยา 45 และ 90 มก. คิดเป็น 66.7% และ 75.7% ตามลำดับ เทียบกับ 3.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อสัปดาห์ที่ 12 มีการ crossover เพื่อให้ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในช่วงแรก ได้รับการฉีดยาจริง ทั้ง 45 และ 90 มก. พบว่ามีการตอบสนองที่ใกล้เคียงกับการศึกษาช่วง randomization ในช่วงแรก เมื่อครบ 28 สัปดาห์ จะมีการสุ่มเพื่อเพิ่มความถี่ในการฉีดยาจากทุก 12 สัปดาห์ เป็นทุก 8 สัปดาห์ (randomized dose intensification) เฉพาะในกลุ่มที่เป็น partial responders (มี PASI score ลดลงมากกว่า 50% แต่ไม่น้อยกว่า 75%) ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก มี psoriatic arthritis และเป็นโรคที่ค่อนข้างรุนแรงและนาน พบว่ามีการตอบสนองที่ดีขึ้นเมื่อได้รับยาถี่ขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยขนาด 90 มก.

แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบจำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ได้ PASI75 ที่สัปดาห์ที่ 12 จาก PHOENIX I และ II (105)



2.2 การศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของยา

จากการศึกษาข้างต้น(12-16) มีการรายงานด้านความปลอดภัยและผลข้างเคียงของยา โดยรวมพบว่ามีผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ไม่มีการรายงานผลข้างเคียงของที่รุนแรง ส่วนใหญ่จะเป็นภาวะติดเชื้อหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection; URI), ปวดเมื่อยเนื้อตัว (myalgia) และ ปวดศีรษะ (headache)

Interleukin 17-producing cells

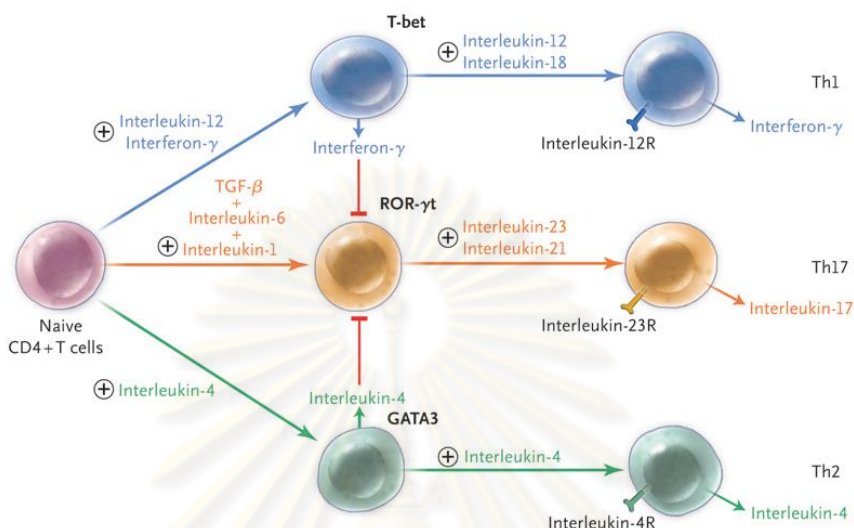
1. T helper 17 cells and Interleukin-17

ณ ปัจจุบันนี้มีการแบ่งกลุ่มของ helper T cells (Th cells) ไว้เป็น 3 กลุ่มตามชนิดของ transcription factors และ cytokines ที่เป็นตัวกระตุ้นและถูกสร้างขึ้นในแต่ละชนิด โดย Th1 cells มี IL-12 เป็นตัวกระตุ้น มี T-bet เป็น transcription factor และเมื่อโดนกระตุ้นจะหลั่ง IFN- γ และ IL-2 เป็นหลัก ทำหน้าที่ในการกระตุ้น macrophage เพื่อกำจัดเชื้อโรคที่อยู่ในเซลล์ (intracellular pathogens) และเกี่ยวข้องกับ delayed type hypersensitivity ส่วน Th2 cells ถูกกระตุ้นจาก IL-4 มี transcription factor เป็น GATA-3 และผลิต IL-4 เพื่อทำหน้าที่กระตุ้นการสร้าง Immunoglobulin E และดึงดูด eosinophils เข้ามาในบริเวณที่หนองพยาธิ (parasite)

Th17 cells เป็น helper T cells กลุ่มใหม่ที่จัดขึ้นเพราะมีลักษณะพิเศษแตกต่างจาก 2 กลุ่มแรก คือ มี TGF- β และ IL-6 เป็นตัวกระตุ้น ให้มี differentiation จาก Naïve

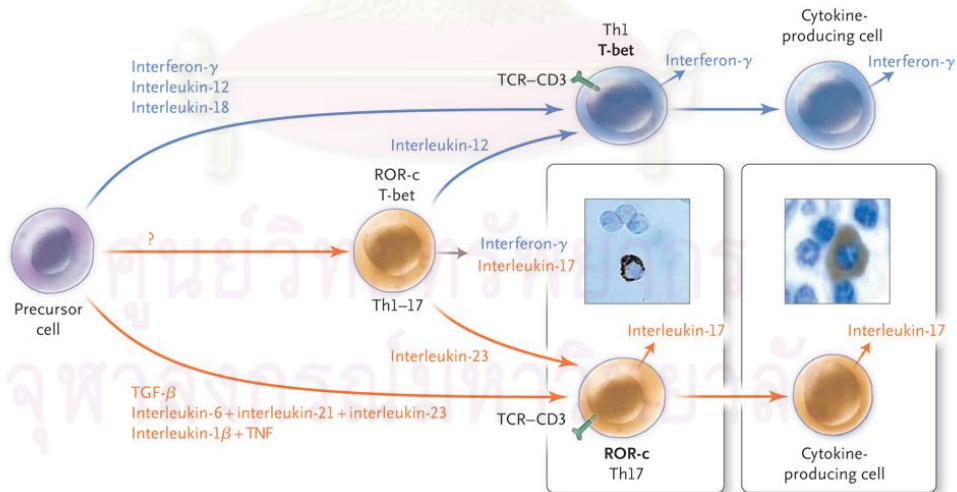
T cells และมี IL-23 ช่วยสนับสนุนการทำงานและจำนวนของ Th17 cells ตัว Th17 cells มี ROR- γ t เป็น transcription factors และผลิต cytokines ที่ค่อนข้างเฉพาะเจาะจงคือ IL-17A, IL-17F, IL-21 และ IL-22 ดังแผนภูมิที่ 3

แผนภูมิที่ 3 แสดง differentiation ของ Th cells ชนิดต่าง ๆ ในหนู (106)



อย่างไรก็ดี เมื่อมีการศึกษามากขึ้นพบว่า cytokines ที่บดทาบในการเกิด differentiation ใน human Th17 cells อาจเป็นได้ตั้งแต่ TGF- β และ IL-21 หรือ TGF- β ร่วมกับ IL-6 และ IL-23 หรือ IL-6 และ IL-21 (106) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 5

แผนภูมิที่ 4 แสดงการ differentiation ของ Th17 cell ในมนุษย์ (106)



หน้าที่ของ Th17 cell และ IL-17 ยังไม่เป็นที่สรุปที่แน่ชัด แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า Th17 cells มีบทบาทเกี่ยวข้องกับ innate และ adaptive immunity, เกี่ยวกับการติดเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อ Candida spp. และ S. aureus และเกี่ยวกับ autoimmune disease บางโรค เช่น rheumatoid arthritis, โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) multiple sclerosis, inflammatory bowel diseases หรือ โรคหอบหืด (Asthma) เป็นต้น

ในการเกิดโรคสะเก็ดเงิน ณ ปัจจุบันเชื่อว่า IL23/Th17 pathway มีบทบาทที่สำคัญกว่า IL12/Th1 pathway โดยมีการศึกษาทั้งในฝืนสะเก็ดเงินในคน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ IL-23p19 และ IL-12p40 ยกเว้น IL-12p35 (31) และในการศึกษาในสัตว์ทดลองของ Zheng และคณะ(107) พบว่าที่ผิวหนังของหนู หลังจากฉีด IL-23 เข้าที่ผิวหนัง มีลักษณะที่เปลี่ยนแปลงไปคล้ายโรคสะเก็ดเงิน และ Toichi และคณะ(108) ทำการศึกษาปริมาณ cytokines ต่าง ๆ ในผิวหนังของผู้ป่วยที่รับยา Anti IL-12/23 monoclonal antibody พบว่า มีการลดลงของ IL-12p40 และ IL-23p19 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ IL-12p35

นอกจาก IL-17 แล้ว Th17 cells ยังสามารถหลั่ง cytokines อื่น ๆ ที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคได้อีก เช่น IL-22 ซึ่งมีบทบาทในการเกิด epidermal proliferation และกระตุ้นให้ keratinocyte มีการสร้าง antimicrobial peptides (AMPs) ที่พบได้ในรอยโรคของสะเก็ดเงิน

2.other IL-17 producing cells

IL-17 นอกจากสามารถพบได้ใน Th17 cells ดังที่กล่าวไปแล้ว ยังมีรายงานการพบเซลล์อื่น ๆ ที่สามารถสร้าง IL-17 ได้เช่นกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับ subtype ของ IL-17(109) ส่วนใหญ่จะเป็นเซลล์ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับ innate immunity และอยู่บริเวณ epithelium หรือ mucosa ของระบบทางเดินอาหารหรือทางเดินหายใจ เช่น ใน $\gamma\delta$ T cells, invariant natural killer (iNK) T cells, Lymphoid tissue inducer (LTi) cells, Natural Killer (NK) cells, Paneth cells, และ neutrophils

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรศึกษาและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ประชากรในประเทศไทยที่เป็นโรคสะเก็ดเงินเรื้อรังชนิดผื่นนูน ระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Population Sampled)

ผู้ป่วยโรคโรคสะเก็ดเงินเรื้อรังชนิดผื่นนูน ระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก (moderate to severe chronic plaque-type psoriasis) ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกโรคผิวหนังผู้ป่วยนอก ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือนพฤษภาคม ถึงตุลาคม 2553 ที่ได้รับการรักษาด้วยยา anti IL-12/23 monoclonal antibody คัดเลือกโดยวิธี consecutive case

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้สูตรในการคำนวณหาขนาดตัวอย่างในการทดสอบหาความสัมพันธ์ของข้อมูลชนิด continuous data ของข้อมูล 2 ชุด โดยใช้สูตร

$$\text{สูตร } n = \left[\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{Z(\rho)} \right]^2 + 3$$

$$\text{โดย } Z(\rho) = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+\rho}{1-\rho} \right)$$

$$Z_{\alpha} = 1.96 \text{ (two-tailed) เมื่อ กำหนด } \alpha \text{ ที่ } 0.05$$

$$Z_{\beta} = 0.85 \text{ (one-tailed) เมื่อ กำหนด power ที่ } 80\%$$

$$\rho = 0.7 \text{ (ค่าจาก pilot study จำนวน 3 ราย)}$$

จำนวนของขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ 13 คน

การคำนวณขนาดตัวอย่างในกรณีรวมอัตราการสูญหาย (dropout rate) โดยกำหนดให้มีอัตราการสูญหายที่ร้อยละ 10 จะได้จำนวนของขนาดตัวอย่างเท่ากับ 14 คน

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 20-65 ปีทั้งชายและหญิง
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป ที่มีระดับความรุนแรงประเมินด้วย PASI score มากกว่า 15 หรือ มีพื้นที่ที่เป็นผื่น (Body Surface Area Involvement) มากกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวกาย
3. มีสุขภาพแข็งแรงดี
4. ไม่มีข้อห้ามในการใช้ยาและไม่มีประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบของยา anti IL-12/23 monoclonal antibody
5. ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือมีข้อจำกัดในการรักษาด้วยวิธีหรือยาอื่น ๆ โดยการพิจารณาของตจแพทยผู้รักษาผู้ป่วย

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. หญิงที่ตรวจพบภาวะตั้งครรภ์ หรือวางแผนการตั้งครรภ์ หรือหญิงหลังคลอดบุตรน้อยกว่า 3 เดือน หรือหญิงที่ให้นมบุตร และชายที่มีการวางแผนจะมีบุตรในระหว่างการได้รับยา
2. ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจคัดกรองผิดปกติ รวมถึงมีการติดเชื้อ HIV, ไวรัสตับอักเสบบี และ ซี และ มีการติดเชื้อวัณโรคที่ยังไม่ได้รับการรักษา หรือมีประวัติมีโรคเรื้อรังประจำตัว (systemic diseases) ที่ไม่สามารถควบคุมได้หรือโรคทาง autoimmune โรคมะเร็ง หรือโรคติดเชื้อเฉพาะที่หรือกระจายอื่น ๆ
3. ผู้ป่วยที่หยุดการรักษาด้วยวิธีฉายแสง (phototherapy), systemic treatments หรือ ยาในกลุ่ม biologics เป็นเวลาน้อยกว่า 4 สัปดาห์ หรือหยุดยาทาภายนอกอื่น ๆ (topical treatments) เป็นเวลาน้อยกว่า 2 สัปดาห์ ยกเว้น ยาในกลุ่ม antihistamines, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), tar และอนุพันธ์, mild potency corticosteroids, และยาทาที่ให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนัง (emollients)
4. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องได้

รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยโดยการสังเกตเชิงวิเคราะห์ (observational analytic design)

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

ตัวแปรอิสระ PASI ของผู้ป่วยหลังได้รับยา anti IL 12/23 monoclonal antibody
ตัวแปรตาม จำนวน IL-17 producing cells ในชิ้นเนื้อที่ตัดมาจากรอยโรคของผู้ป่วย

ตัวแปรควบคุม (Confounding Factors) ประกอบด้วย การใช้ยาร่วมขณะทำการศึกษาทั้งชนิดกินและทา (concomitant and concurrent medications)

วิธีดำเนินการ (Intervention)

- 1) ผู้วิจัยชี้แจงถึงวัตถุประสงค์ ขั้นตอน การวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และให้ผู้ป่วยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- 2) พิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออกจากการศึกษา (Inclusion and Exclusion criteria) โดยซักประวัติ ตรวจร่างกาย โรคร่วมและโรคประจำตัว ประวัติแพ้ยา และประวัติการรักษาที่ได้รับมาก่อนหน้านี้ พร้อมทั้งประเมิน PASI score, body surface area (BSA) และทำการบันทึกภาพ ตรวจคัดกรองทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ซึ่งประกอบด้วย Complete Blood Count (CBC), Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine, Liver function test, Urine Analysis, Anti-HIV antibody, HBs antigen, Anti-HBc IgM, Anti-HCV, Chest X-ray และ Tuberculin skin test ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นเพศหญิง ให้ทำการตรวจการตั้งครรภ์ในปัสสาวะด้วย
- 3) ทำการตัดชิ้นเนื้อด้วยวิธี Punch Biopsy บริเวณที่มีผื่น (lesional Skin) ที่อยู่ในร่มผ้าและมีลักษณะของผื่นโรคสะเก็ดเงินที่ชัดเจน คือ ผื่นสีแดง มีขอบเขตชัดเจน นูนหนา ปกคลุมด้วยสะเก็ดสีขาว โดยใช้มีด Punch เบอร์ 4 และทำการบันทึกตำแหน่งที่ทำการตัดชิ้นเนื้อเพื่อเป็นตำแหน่งในการตัดครั้งที่สอง เมื่อครบ 16 สัปดาห์โดยให้ห่างจากรอยตัดครั้งแรก 0.5 ซม. ถึงแม้ว่าจะเป็นผื่นปกติ หรือมีสีคล้ำขึ้น (post inflammatory hyperpigmentation) ก็ตาม
- 4) ทำการฉีดยา ustekinumab ขนาด 45 มก. ในชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ให้แก่ผู้ป่วยที่ baseline, สัปดาห์ที่ 4 และหลังจากนั้นทุก 12 สัปดาห์เป็นจำนวนทั้งสิ้น 6 ครั้ง
- 5) ชิ้นเนื้อที่ได้ เก็บโดยใช้วิธี paraffin embedded หลังจากนั้นทำการย้อมด้วยวิธี Hematoxylin and Eosin (H&E) ที่สาขาวิชาตจวิทยาภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และวิธี Immunohistochemistry เพื่อดู IL-17 (Human IL-17 affinity purified polyclonal antibody AF-317-NA, R&D system USA) ที่ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (รายละเอียดในภาคผนวก ค) นอกจากนี้มีการเตรียมผิวหนังปกติจำนวน 2 ชิ้น เพื่อเป็นตัวเปรียบเทียบ (negative control)
- 6) การวัดความหนาของ epidermis (epidermal acanthosis) โดยตจพยาธิแพทย์ 2 ท่าน สุ่มเลือกวัดจากชั้น stratum granulosum ถึง tip of rete ridge จากชิ้นเนื้อ 3 บริเวณคือ ด้านซ้าย กลางและด้านขวา วัดด้วย scale ที่อยู่ใน eye piece ของเลนส์กล้องจุลทรรศน์ บันทึกและหาค่าเฉลี่ยจากแพทย์ทั้ง 2 ท่าน

7) การนับจำนวนเซลล์ทำโดยแพทย์ 2 ท่าน และมีตจพยาธิแพทย์ 1 ท่านให้ความเห็นและคำแนะนำในกรณีสงสัย โดยนับในชิ้นเนื้อที่ไม่มีรอยแหวนหรือขาดในบริเวณ epidermis และ upper dermis กำหนดบริเวณที่จะนับโดยการวางชิ้นเนื้อให้บริเวณ dermoepidermal junction อยู่กึ่งกลางของ field ที่กำลังขยาย 40 เท่า และสุ่มนับเซลล์ที่ย้อมติดสีน้ำตาลในบริเวณไฮโดพลาสซึมและมีนิวเคลียสที่กลมและติดสีเข้ม อยู่ในเซลล์ ทั้งหมด 10 fields โดยใช้เลนส์ที่มีการแบ่ง field เป็น 4 ส่วนที่เท่ากันเมื่อมองผ่าน eye piece แล้วนำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ย ทั้งนี้โดยไม่ให้ทราบหมายเลขของชิ้นเนื้อ (single blinded) บันทึกลงและหาค่าเฉลี่ยจากแพทย์ทั้ง 2 ท่าน

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

รวบรวมข้อมูลทั้งหมดจากแบบบันทึกสำหรับผู้ป่วย การสัมภาษณ์ การตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไว้ในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล แยกเป็นแต่ละครั้ง โดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงแผนการเก็บรวบรวมข้อมูล

| Activities | Visit | Week 0 (baseline) | Week 16 |
|---|-------|----------------------|---------|
| แจ้งรายละเอียดโครงการศึกษา, ลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ และทำการคัดกรอง | | X | |
| ซักประวัติ ตรวจร่างกาย พร้อมประเมิน PASI score และถ่ายรูป | | X | X |
| ตัดชิ้นเนื้อ | | X | X |

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

การสรุปข้อมูล (Summarization of Data) , การนำเสนอข้อมูล (Data Presentation) และสถิติที่ใช้

ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ อายุ, เพศ, ระยะเวลาการเป็นโรค, การมีข้อและเล็บสะเก็ดเงิน, ประวัติครอบครัว, ประวัติโรคและยาที่ใช้ในปัจจุบัน, ประวัติการสูบบุหรี่และบริโภคแอลกอฮอล์ และประวัติการเจ็บป่วยไม่สบายในช่วงก่อนหน้านี้ รายงานเป็นความถี่หรือร้อยละ แสดงผลในตาราง

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่

จำนวนของ IL-17 producing cells ที่ได้ให้นำมาหาค่าเฉลี่ยในแต่ละครั้ง และโดยหาความสัมพันธ์ inter-rater reliability จากผลที่รายงานโดยตจพยาธิแพทย์ทั้ง 2 ท่าน

ค่า PASI score และจำนวนของเซลล์ที่ย้อมติด IL-17 แสดงข้อมูลโดยใช้กราฟแท่งแสดง

ค่าเฉลี่ยจากผู้ป่วยทั้งหมด เปรียบที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 หลังการรักษา

ค่า percent change of PASI score และ percent change of number of IL-17 producing cells ให้แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความแตกต่างทั้งสองด้วยการแสดง scattered diagram และใช้วิธี Pearson's correlation ถ้าข้อมูลแจกแจงแบบปกติ หรือ Spearman's Rank correlation ถ้าข้อมูลไม่แจกแจงแบบปกติ เพื่อให้สัมพันธ์ของความสัมพันธ์ (Correlation coefficient; r)

การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing)

กำหนดสมมติฐานว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง percent change of PASI score กับ percent change of number of IL-17 producing cells ($H_0 : \rho = 0$, $H_a : \rho \neq 0$) โดยให้ $\alpha = 0.05$



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

งานวิจัยนี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 14 คน ไม่มีผู้ที่ออกจากกรวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา (Baseline characteristic)

จากผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 14 คน เป็นเพศชาย 9 คน (64.3%) หญิง 5 คน (35.7%) อายุโดยเฉลี่ย 46.1 ปี (อยู่ในช่วง 28-63 ปี) น้ำหนักโดยเฉลี่ย 70.6 กิโลกรัม (มีค่าอยู่ในช่วง 53.1-108.4) ส่วนสูงโดยเฉลี่ยคิดเป็น 165.2 เซนติเมตร (152-186) เมื่อคำนวณดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI) พบว่ามีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 25.8 กิโลกรัม/เมตร² (18.1-31.3) โดยมีผู้ป่วยที่มี BMI น้อยกว่าหรือเท่ากับ 23 กิโลกรัม/เมตร² จำนวน 5 คน (35.7%) และที่มากกว่า 23 กิโลกรัม/เมตร² ขึ้นไปจำนวน 9 คน (64.3%) รอบเอวผู้ป่วย โดยเฉลี่ย 91.6 เซนติเมตร (71-110.5) เมื่อแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีรอบเอวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 83 เซนติเมตร มีจำนวน 5 คน (35.7%) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีรอบเอวมากกว่า 83 ซม. ขึ้นไป มีจำนวน 9 คน (64.3%) ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามเพศ, BMI และรอบเอว

| ข้อมูลทั่วไป | จำนวน (คน) | ร้อยละ |
|--|------------|--------|
| เพศ | | |
| ชาย | 9 | 64.3 |
| หญิง | 5 | 35.7 |
| BMI (กิโลกรัม/เมตร²) | | |
| น้อยกว่าหรือเท่ากับ 23 | 5 | 35.7 |
| มากกว่า 23 | 9 | 64.3 |
| รอบเอว (ซม.) | | |
| น้อยกว่าหรือเท่ากับ 83 | 5 | 35.7 |
| มากกว่า 83 | 9 | 64.3 |

ตารางที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยและช่วงของ อายุ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, BMI และรอบเอว

| ข้อมูลทั่วไป | ค่าเฉลี่ย | ช่วง |
|-----------------------------------|-----------|------------|
| อายุ (ปี) | 46.1 | 28-63 |
| น้ำหนัก (กิโลกรัม) | 70.6 | 53.1-108.4 |
| ส่วนสูง (เซนติเมตร) | 165.2 | 152-186 |
| BMI (กิโลกรัม/เมตร ²) | 25.8 | 18.1-31.3 |
| รอบเอว (เซนติเมตร) | 91.6 | 71-110.5 |

ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว ซึ่งในบางคนอาจมีหลายโรค มีจำนวน 7 คน คิดเป็น 50% ซึ่งประกอบด้วย ความดันโลหิตสูง จำนวน 3 คน (21.4%), เบาหวาน จำนวน 1 คน (7.1%), Impaired Fasting Glucose (IFG) จำนวน 2 คน (14.3%), ไขมันในเลือดสูง จำนวน 1 คน (7.1%), Asymptomatic hyperuricemia จำนวน 2 คน (14.3%) และโรคหลอดเลือดสมอง และเนื้องอกลำไส้ชนิดไม่ซ้่มะเร็ง(polyposis) อย่างละ 1 คน (7.1%) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วย

| ข้อมูลทั่วไป | จำนวน (คน) | ร้อยละ |
|----------------------------|------------|--------|
| ไม่มีประวัติโรคประจำตัว | 7 | 50 |
| มีประวัติโรคประจำตัว | 7 | 50 |
| ความดันโลหิตสูง | 3 | 21.4 |
| เบาหวาน | 1 | 7.1 |
| IFG | 2 | 14.3 |
| ไขมันในเลือดสูง | 1 | 7.1 |
| Asymptomatic hyperuricemia | 2 | 14.3 |
| โรคหลอดเลือดสมอง | 1 | 7.1 |
| polyposis | 1 | 7.1 |

ข้อมูลเกี่ยวกับโรคสะกิดเงินของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

ผู้ป่วยมีระยะเวลาการเป็นโรคสะกิดเงินโดยเฉลี่ยคิดเป็น 13 ปี (อยู่ในช่วง 6-33 ปี) ในผู้ป่วยทั้งหมด ทั้งนี้ เมื่อแยกตามอายุที่เริ่มเป็นโรคสะกิดเงิน มีผู้ป่วยที่เริ่มเป็นสะกิดเงินก่อนอายุ 40 ปี จำนวน 9 คน (64.3%) แยกเป็นเพศหญิง จำนวน 5 คน (35.7%) และ ชาย 4 คน (28.6%) และผู้ป่วยที่เริ่มเป็นโรคสะกิดเงินตั้งแต่อายุ 40 ปีขึ้นไป จำนวน 5 คน (35.7%) โดยเป็นเพศชาย

ทั้งหมด ดังแสดงในตารางที่ 6 จากผู้ป่วยทั้งหมดมีผู้ป่วยที่เป็นโรคข้อสะเก็ดเงิน 3 คน คิดเป็น 21.4% รวมด้วย

ตารางที่ 6 แสดงกลุ่มผู้ป่วยโรคข้อสะเก็ดเงินโดยแยกตามอายุที่เริ่มเป็นและเพศ

| กลุ่มอายุที่เริ่มเป็น (ปี) | เพศ | | รวม |
|----------------------------|----------|----------|-----------|
| | หญิง | ชาย | |
| ก่อน 40 | 5(35.7%) | 4(28.6%) | 9(64.3%) |
| ตั้งแต่ 40 ขึ้นไป | - | 5(35.7%) | 5 (35.7%) |

ในด้านประวัติการรักษาที่ได้รับมาก่อน ผู้ป่วยทุกคนได้รับการรักษาด้วยยาทา (Topical treatment) มาก่อน คิดเป็น 100% มีผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยการฉายแสง (Phototherapy) มาก่อน จำนวน 9 ราย (64.3%) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย Systemic treatment จำนวน 13 ราย (92.9%) และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสารชีวภาพ จำนวน 6 ราย (42.9%) ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงประวัติการรักษาของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมวิจัย

| ประวัติการรักษา | จำนวน (คน) | ร้อยละ |
|--------------------|------------|--------|
| Topical treatment | 14 | 100 |
| Phototherapy | 9 | 64.3 |
| Systemic treatment | 13 | 92.9 |
| Biologics | 6 | 42.9 |

PASI score ของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังการรักษาด้วยยา Anti IL-12/23 monoclonal antibody แสดงในตารางที่ 8 ส่วนค่าเฉลี่ยและ Standard Deviation(SD) และของ PASI score ของผู้ป่วยก่อนให้การรักษาด้วย Anti IL12/23 monoclonal antibody มีค่าเท่ากับ 30.1 ± 12.5 และหลังการรักษามีค่าเท่ากับ 9.7 ± 9.8 ในขณะที่ค่า Median และ interquartile range มีค่าเท่ากับ 26.9 และ 18.8 ในผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา และ 5.5 และ 15.0 ในผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาตามลำดับ แสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 8 แสดงค่า PASI score ที่ baseline, สัปดาห์ที่ 16 และ ร้อยละการเปลี่ยนแปลง ระหว่าง 2 ช่วงของผู้ป่วยแต่ละราย แยกตาม PASI score response

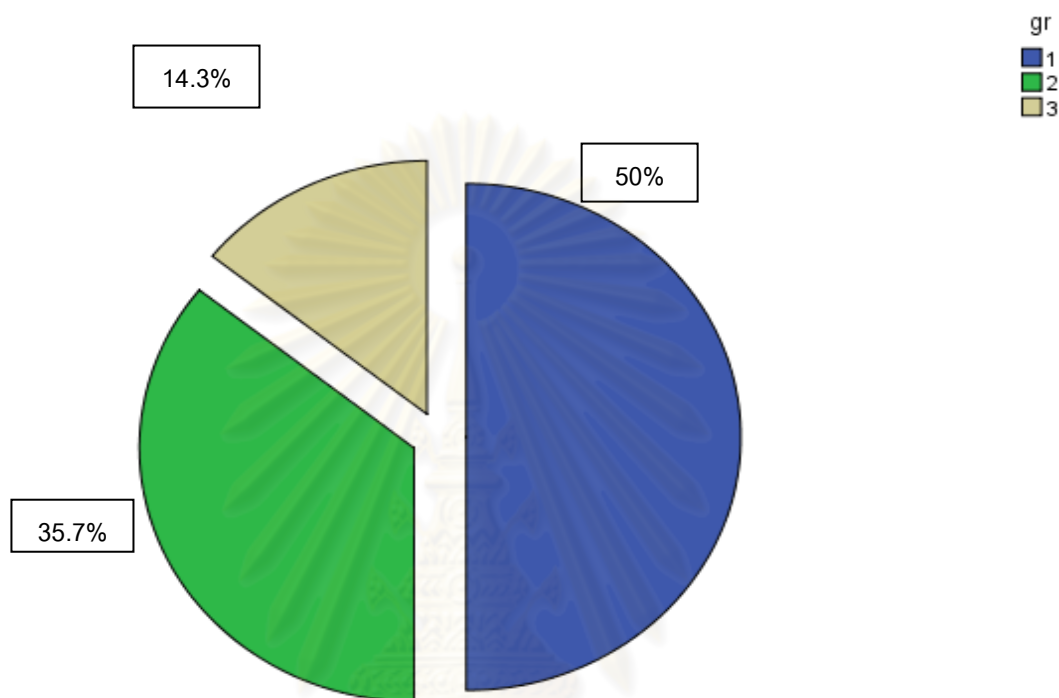
| %PASI score improved | %PASI change | PASI score | | patient |
|----------------------|--------------|------------|---------|---------|
| | | Baseline | Week 16 | |
| ≥75% | 100.0 | 22.2 | 0 | 3 |
| | 98.6 | 29.2 | 0.4 | 1 |
| | 96.6 | 17.8 | 0.6 | 13 |
| | 86.6 | 18.6 | 2.5 | 10 |
| | 86.2 | 41.4 | 5.7 | 11 |
| | 82.3 | 26.0 | 4.6 | 2 |
| | 79.2 | 18.3 | 3.8 | 8 |
| ≥ 50% and <75% | 71.0 | 18.3 | 5.3 | 7 |
| | 63.0 | 52.2 | 19.3 | 12 |
| | 61.3 | 33.6 | 13 | 5 |
| | 60.9 | 27.9 | 10.9 | 14 |
| | 50.56 | 36.0 | 17.8 | 4 |
| < 50% | 38.6 | 56.4 | 34.6 | 6 |
| | 30.3 | 24.1 | 16.8 | 9 |

ตารางที่ 9 แสดงค่าเฉลี่ย, SD, Median, และ interquartile range ของ PASI score ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา

| ผู้ป่วย | PASI score | | |
|--------------|------------|--------|---------------------|
| | Mean± SD | Median | Interquartile range |
| ก่อนการรักษา | 30.1±12.5 | 26.9 | 18.8 |
| หลังการรักษา | 9.7±9.8 | 5.5 | 15.0 |

เมื่อแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มโดยใช้ร้อยละของ PASI ที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบก่อนและหลังการรักษา พบว่า มีผู้ป่วยที่มี PASI score ลดลงตั้งแต่ 75% ขึ้นไป จำนวน 7 คน (50%), ผู้ป่วยที่มี PASI score ลดลงตั้งแต่ 50% แต่ไม่ถึง 75% จำนวน 5 คน (35.7%) และผู้ป่วยที่มี PASI score ลดลงน้อยกว่า 50% จำนวน 2 ราย (14.3%) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3

แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนของผู้ป่วยแยกตามร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score เมื่อเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา; 1 หมายถึงผู้ป่วยที่มี PASI score ลดลง ตั้งแต่ 75% ขึ้นไป; 2 หมายถึงผู้ป่วยที่มี PASI score ลดลงตั้งแต่ 50% แต่ไม่ถึง 75%; 3 หมายถึง ผู้ป่วยที่มี PASI score ลดลงน้อยกว่า 50%



ข้อมูลเกี่ยวกับความหนาของชั้น epidermis (epidermal acanthosis)

ค่าเฉลี่ยของ epidermal acanthosis ในชั้นเนื้อของผู้ป่วยทั้ง 14 ราย จากตจแพทย์ 2 ท่าน ทั้งที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของความหนาเทียบกับ baseline แสดงในตารางที่ 10

ส่วนค่าเฉลี่ยและ SD ของ epidermal acanthosis เปรียบเทียบที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 มีค่าเท่ากับ 33.38 ± 14.68 และ 17.36 ± 6.92 ตามลำดับ และค่า median กับ interquartile range มีค่าเท่ากับ 30.9, 18.7 และ 15.8, 7.35 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 10 แสดงค่าเฉลี่ยของ epidermal acanthosis จากชิ้นเนื้อของผู้ป่วย ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16 ของผู้ป่วยแต่ละราย แยกตาม PASI score response

| %PASI score improved | % thickness change | Epidermal acanthosis (mm.) | | | | | | patient |
|----------------------|--------------------|----------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|---------|
| | | baseline | | | Week16 | | | |
| | | D1 | D2 | mean | D1 | D2 | mean | |
| ≥75% | 16.19 | 0.110 | 0.100 | 0.105 | 0.083 | 0.093 | 0.088 | 3 |
| | 65.81 | 0.407 | 0.333 | 0.370 | 0.103 | 0.150 | 0.127 | 1 |
| | 78.11 | 0.510 | 0.527 | 0.519 | 0.170 | 0.120 | 0.114 | 13 |
| | 80.35 | 0.530 | 0.410 | 0.470 | 0.083 | 0.100 | 0.092 | 10 |
| | 58.01 | 0.347 | 0.327 | 0.337 | 0.130 | 0.153 | 0.142 | 11 |
| | 74.21 | 0.397 | 0.367 | 0.382 | 0.097 | 0.100 | 0.099 | 2 |
| | 82.01 | 1.000 | 0.853 | 0.927 | 0.163 | 0.170 | 0.167 | 8 |
| ≥ 50% and <75% | 29.71 | 0.320 | 0.306 | 0.313 | 0.277 | 0.163 | 0.220 | 7 |
| | 64.90 | 0.347 | 0.317 | 0.332 | 0.113 | 0.120 | 0.117 | 12 |
| | 60.02 | 0.460 | 0.373 | 0.417 | 0.203 | 0.130 | 0.167 | 5 |
| | 75.58 | 0.377 | 0.360 | 0.369 | 0.080 | 0.100 | 0.090 | 14 |
| | 53.57 | 0.303 | 0.300 | 0.302 | 0.127 | 0.153 | 0.140 | 4 |
| < 50% | 10.67 | 0.393 | 0.357 | 0.375 | 0.343 | 0.327 | 0.335 | 6 |
| | 16.67 | 0.373 | 0.347 | 0.360 | 0.297 | 0.303 | 0.300 | 9 |

ตารางที่ 11 แสดงค่าเฉลี่ย, SD, Median, และ interquartile range ของ epidermal acanthosis ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา

| ผู้ป่วย | Epidermal acanthosis (mm.) | | |
|--------------|----------------------------|--------|---------------------|
| | Mean± SD | Median | Interquartile range |
| ก่อนการรักษา | 0.398 ± 0.178 | 0.369 | 0.103 |
| หลังการรักษา | 0.157 ± 0.077 | 0.133 | 0.008 |

ข้อมูลเกี่ยวกับการนับจำนวน IL-17 producing cells

ค่าเฉลี่ยจำนวนของ IL-17 producing cells ที่สามารถนับได้จากชิ้นเนื้อของผู้ป่วยทั้ง 14 คน ทั้งก่อนและหลังการรักษา ซึ่งนับโดยแพทย์ 2 ท่าน และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเซลล์ที่นับได้ แสดงในตารางที่ 12 สังเกตว่ามีผู้ป่วยหมายเลข 9 ที่มีจำนวนเซลล์โดยเฉลี่ยเพิ่มขึ้น

ส่วนค่าเฉลี่ยและ SD ของ IL-17 producing cells เปรียบเทียบที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 มีค่าเท่ากับ 33.38 ± 14.68 และ 17.36 ± 6.92 ตามลำดับ และค่า median กับ interquartile range มีค่าเท่ากับ 30.9, 18.7 และ 15.8, 7.35 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 12 แสดงค่าเฉลี่ยของ IL-17 producing cells จากชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16 นับโดยตจแพทย์ (D) 2 ท่าน และร้อยละการเปลี่ยนแปลงระหว่าง 2 ช่วงแยกตาม PASI score response

| %PASI score improved | % cell change | IL-17 producing cells (cells/field) | | | | | | patient |
|--|---------------|-------------------------------------|------|------|--------|------|------|---------|
| | | baseline | | | Week16 | | | |
| | | D1 | D2 | mean | D1 | D2 | mean | |
| ≥75% | 38.9 | 24.1 | 21.1 | 22.6 | 14.5 | 13.1 | 13.8 | 3 |
| | 39.0 | 32.1 | 52.4 | 42.3 | 18.4 | 33.3 | 25.8 | 1 |
| | 77.6 | 40.5 | 37.8 | 39.2 | 8.4 | 9.2 | 8.8 | 13 |
| | 60.7 | 21.5 | 21.4 | 21.5 | 8.3 | 8.6 | 8.5 | 10 |
| | 45.1 | 67.2 | 59.6 | 63.4 | 38.7 | 30.9 | 34.8 | 11 |
| | 78.9 | 60.1 | 65.1 | 62.6 | 11.5 | 14.9 | 13.2 | 2 |
| | 26.7 | 21.2 | 19.9 | 20.6 | 14.9 | 15.4 | 15.1 | 8 |
| ≥ 50% and <75% | 22.9 | 17.3 | 16.7 | 17.0 | 13.4 | 12.8 | 13.1 | 7 |
| | 56.6 | 29.7 | 39.8 | 34.8 | 14.6 | 15.5 | 15.1 | 12 |
| | 47.4 | 33.5 | 34.5 | 34.0 | 18.1 | 17.7 | 17.9 | 5 |
| | 42.2 | 33.3 | 35.4 | 34.3 | 19.3 | 20.3 | 19.8 | 14 |
| | 38.1 | 25.7 | 27.3 | 26.5 | 15.8 | 17.0 | 16.4 | 4 |
| <50% | 34.9 | 28.7 | 26.8 | 27.8 | 18.5 | 17.7 | 18.1 | 6 |
| | -10.2 | 20.7 | 20.4 | 20.6 | 27.8 | 17.6 | 22.7 | 9 |
| Normal appearing skin (negative control) | | 3 | 5 | 4 | 2 | 3 | 3.5 | |

ตารางที่ 13 แสดงค่าเฉลี่ย, SD, Median, และ interquartile range ของ จำนวน IL-17 producing cells ของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษา

| ผู้ป่วย | IL-17 producing cells | | |
|--------------|-----------------------|--------|---------------------|
| | Mean± SD | Median | Interquartile range |
| ก่อนการรักษา | 33.38 ± 14.68 | 30.9 | 18.7 |
| หลังการรักษา | 17.36 ± 6.92 | 15.8 | 7.35 |

ข้อมูลเกี่ยวกับด้านความปลอดภัยและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นระหว่างการวิจัย

ไม่มีรายงานผลข้างเคียงรุนแรงที่ทำให้ผู้ป่วยต้องถอนตัวออกจากการศึกษา นอนรพ. หรือ เสียชีวิตระหว่างให้การรักษาด้วย anti IL-12/23 monoclonal antibody

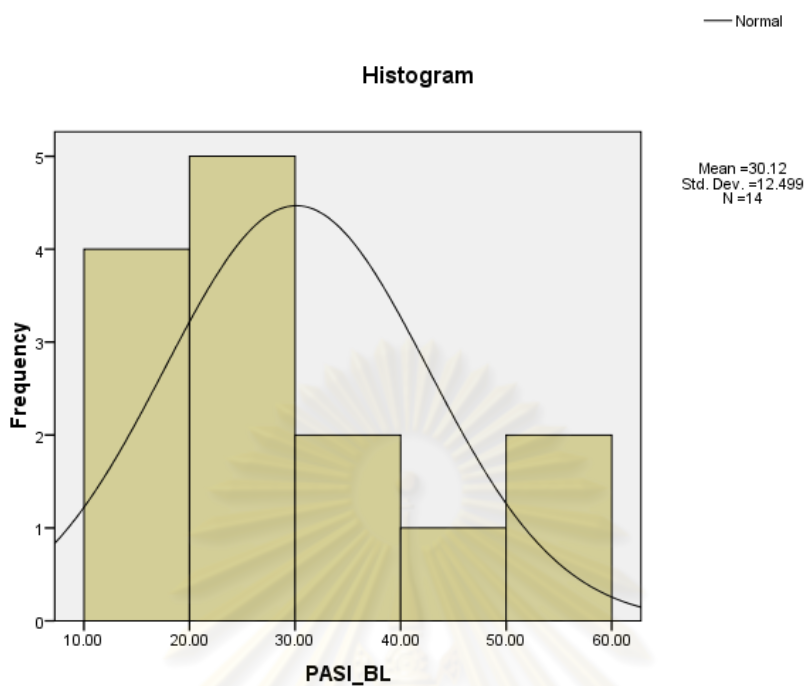
ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ มีรายงานเกิดภาวะการติดเชื้อทางเดินหายใจ (upper respiratory tract infection; URI) จำนวน 4 คน คิดเป็น 28.6% ภาวะปวดเมื่อยเนื้อตัวหรือข้อ (myalgia หรือ arthralgia) 4 คน คิดเป็น 28.6% และภาวะแผลติดเชื้อบริเวณที่ทำการตัดชิ้นเนื้อ 1 ครั้ง จากการตัดชิ้นเนื้อทั้งหมด 28 ครั้ง คิดเป็น 3.6%

การวิเคราะห์ข้อมูล

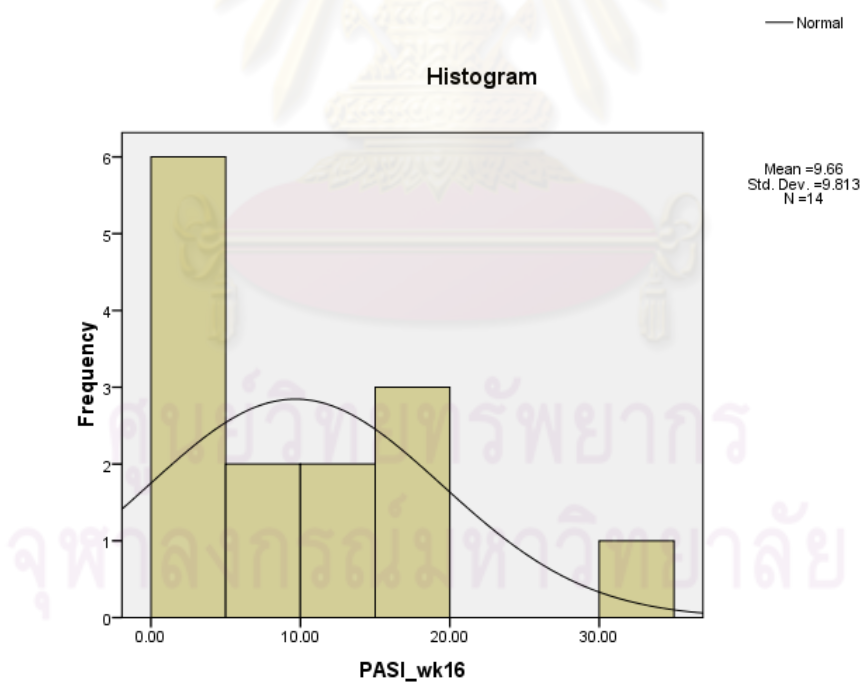
1. ในด้าน PASI score

ข้อมูล PASI score ของผู้ป่วยในการวิจัย ทั้งที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 มีการกระจายแบบไม่ปกติ โดยการคำนวณหา Test of Normality ได้ค่า $p = 0.045$ และ $p = 0.03$ เมื่อทำการวาดแผนภูมิฮิสโตแกรม ข้อมูลมีลักษณะเบ้ขวา ดังแสดงในแผนภูมิที่ 6 และ 7 ตามลำดับ ส่วนค่าความแตกต่างระหว่าง PASI score ที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 มีการกระจายแบบปกติ ทั้งจาก Test of Normality ได้ค่า $p = 0.554$ และการวาดแผนภูมิฮิสโตแกรม (แผนภูมิที่ 8)

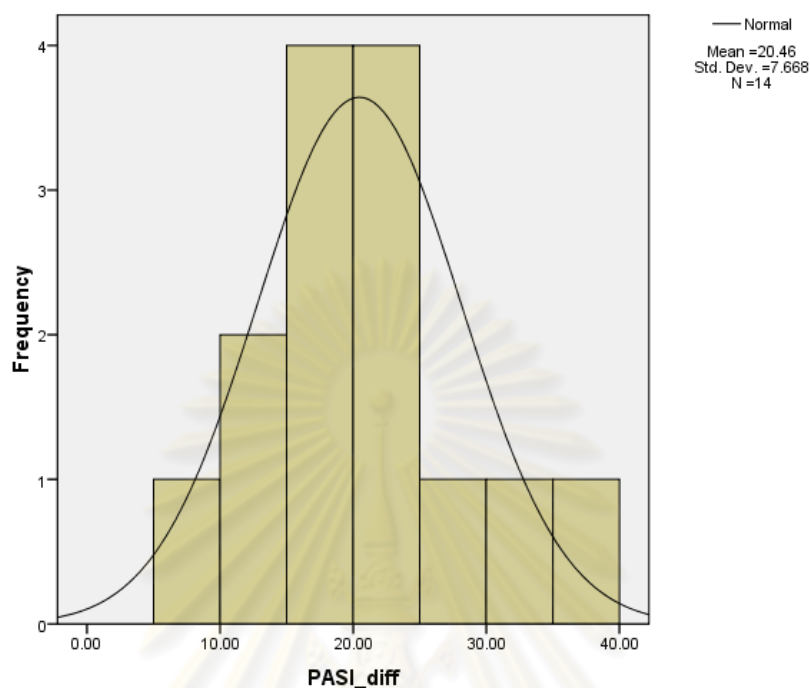
แผนภูมิที่ 6 แสดงฮิสโตแกรมของ PASI score ของผู้ป่วยที่ baseline



แผนภูมิที่ 7 แสดงฮิสโตแกรมของ PASI score ของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 16



แผนภูมิที่ 8 แสดงฮิสโตแกรมของค่าความแตกต่างของ PASI score ที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16

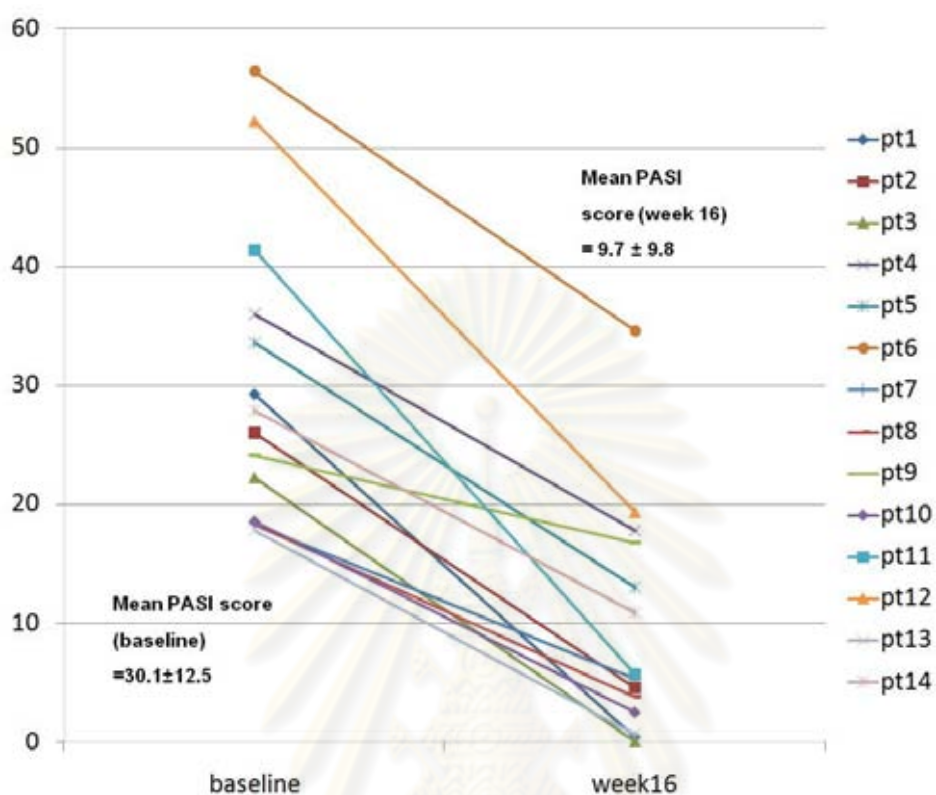


เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบค่า mean ของค่า PASI score ของผู้ป่วยทั้งสองช่วงคือ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 พบว่า ด้วยวิธี Paired T-test พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 14 และแผนภูมิที่ 9

ตารางที่ 14 แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบค่า mean ของ PASI score ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16

| PASI score | Baseline | Week 16 | p-value |
|---------------|-------------------|-----------------|---------|
| Mean \pm SD | 30.12 \pm 12.50 | 9.66 \pm 9.81 | 0.001* |

แผนภูมิที่ 9 แสดงกราฟเส้นตรง เปรียบเทียบค่า PASI score ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16

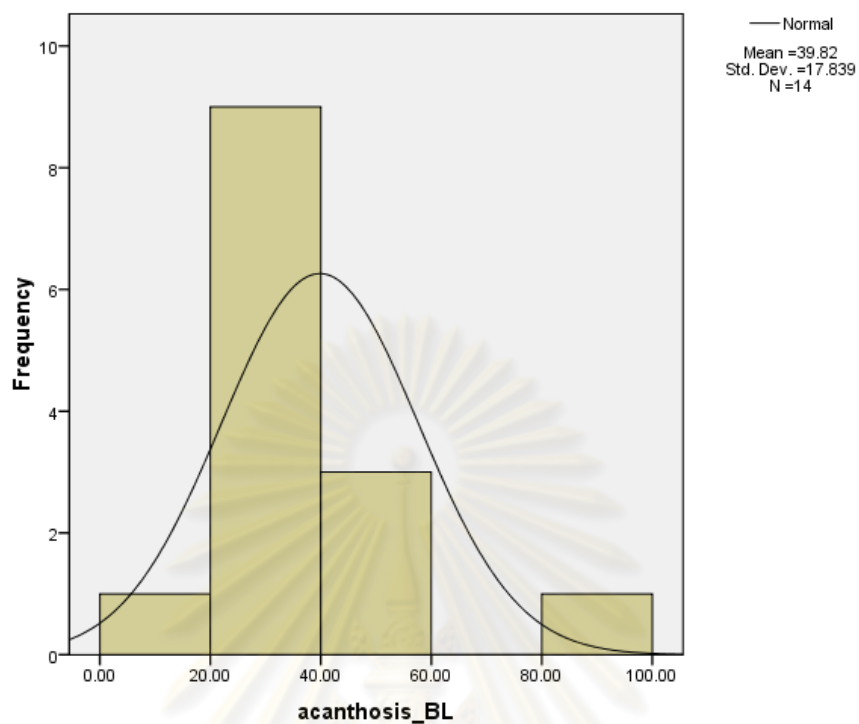


2. ในด้าน Epidermal acanthosis

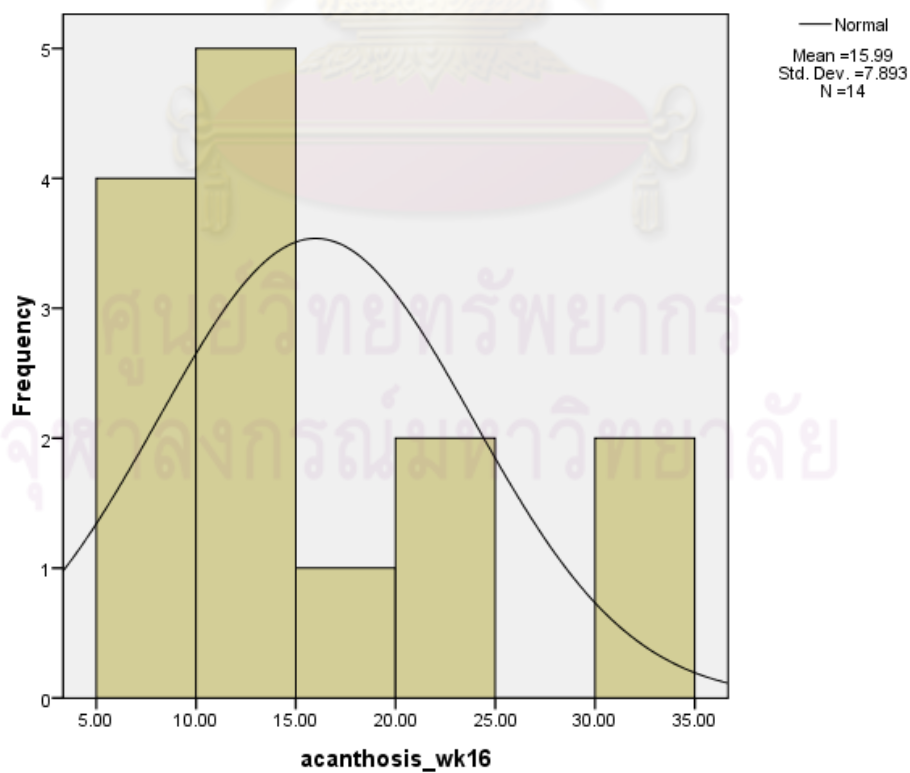
ข้อมูลที่ได้จากพยาธิวิทยาแพทย์สองท่าน พบว่ามีความเชื่อมั่น interclass correlation coefficient (ICC) เท่ากับ 0.967 ($p < 0.001$) และ 0.849 ($p < 0.001$) สำหรับการวัด epidermal acathosis ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16 ตามลำดับ แสดงให้เห็นความสอดคล้องกันระหว่างข้อมูลที่ได้จากแพทย์ทั้งสองท่าน

พบว่าค่าเฉลี่ยของ epidermal acanthosis ที่วัดได้จากฝืนของผู้ป่วยระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16 มีการกระจายแบบไม่ปกติโดยการวิเคราะห์ Test of Normality ได้ค่า $p = 0.002$ และ 0.014 ตามลำดับ เมื่อทำกราฟฮิสโตแกรม มีลักษณะเบ้ขวาดังแสดงในแผนภูมิที่ 10 และ 11 รวมถึงค่าความแตกต่างของข้อมูลทั้งสองชุด มีการกระจายแบบไม่ปกติ ($p = 0.042$) โดยลักษณะเบ้ขวาเช่นกัน (แผนภูมิที่ 12)

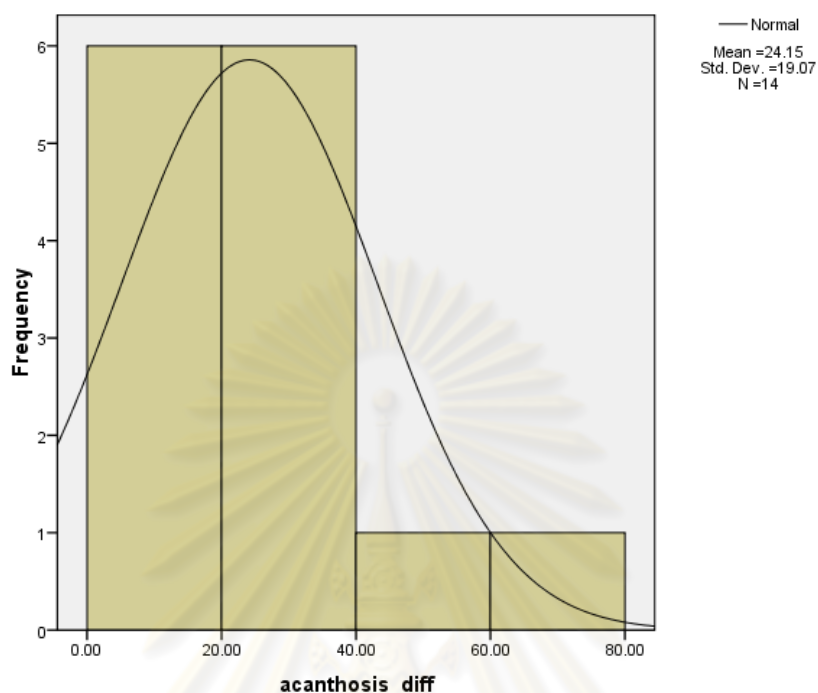
แผนภูมิที่ 10 แสดงฮิสโตแกรมของค่าเฉลี่ยของ epidermal acanthosis ที่ baseline



แผนภูมิที่ 11 แสดงฮิสโตแกรมของค่าเฉลี่ยของ epidermal acanthosis ที่สัปดาห์ 16



แผนภูมิที่ 12 แสดงฮิสโตแกรมของค่าความแตกต่างของ epidermal acanthosis ที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16

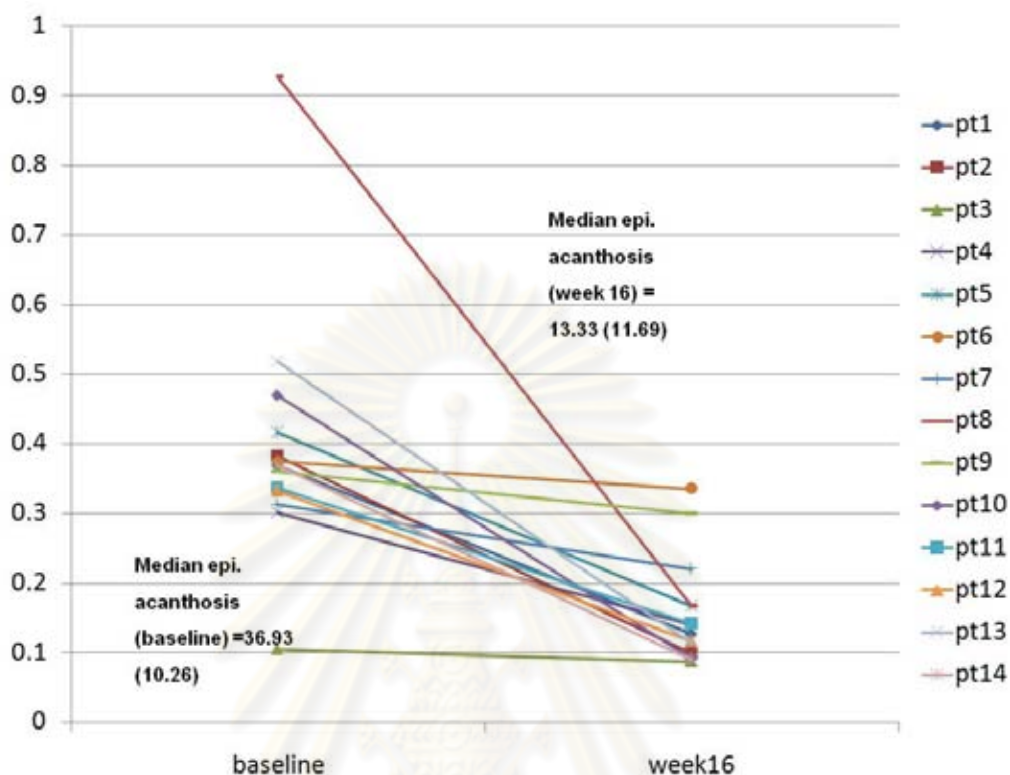


ในการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของ epidermal acanthosis ที่วัดได้จากรอยโรคของผู้ป่วยที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) โดยวิธี Wilcoxon signed rank test ดังแสดงในตารางที่ 15 และแผนภูมิที่ 13

ตารางที่ 15 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของ epidermal acanthosis ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16

| Epidermal acanthosis | Baseline | Week 16 | p-value |
|---------------------------------|--------------|--------------|---------|
| Median (interquartile range) | 36.93(10.26) | 13.33(11.69) | 0.001* |

แผนภูมิที่ 13 แสดงกราฟเส้นตรงเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ epidermal thickness จากรอยโรคของผู้ป่วยระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16

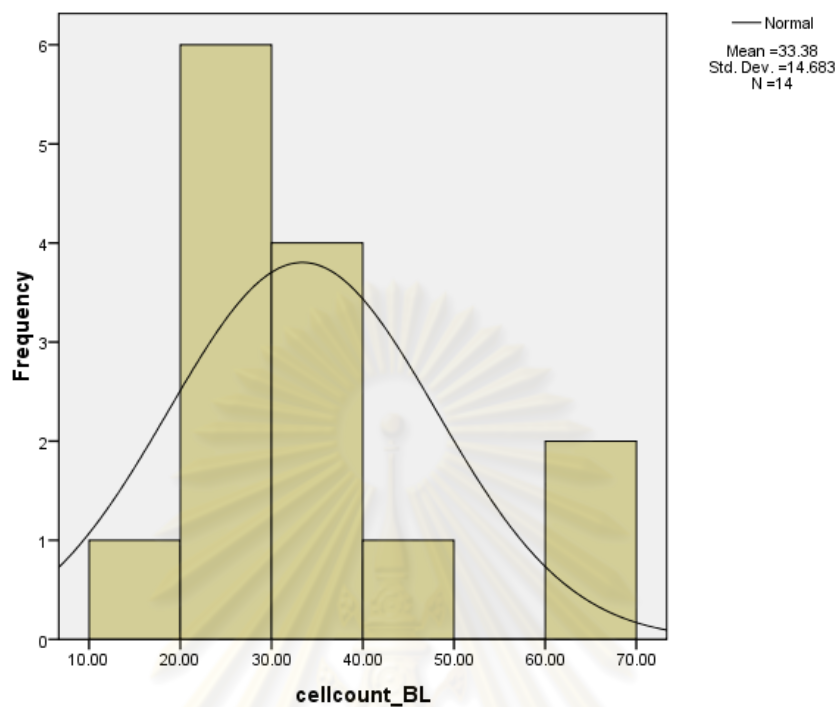


3. ในด้าน IL-17 producing cells

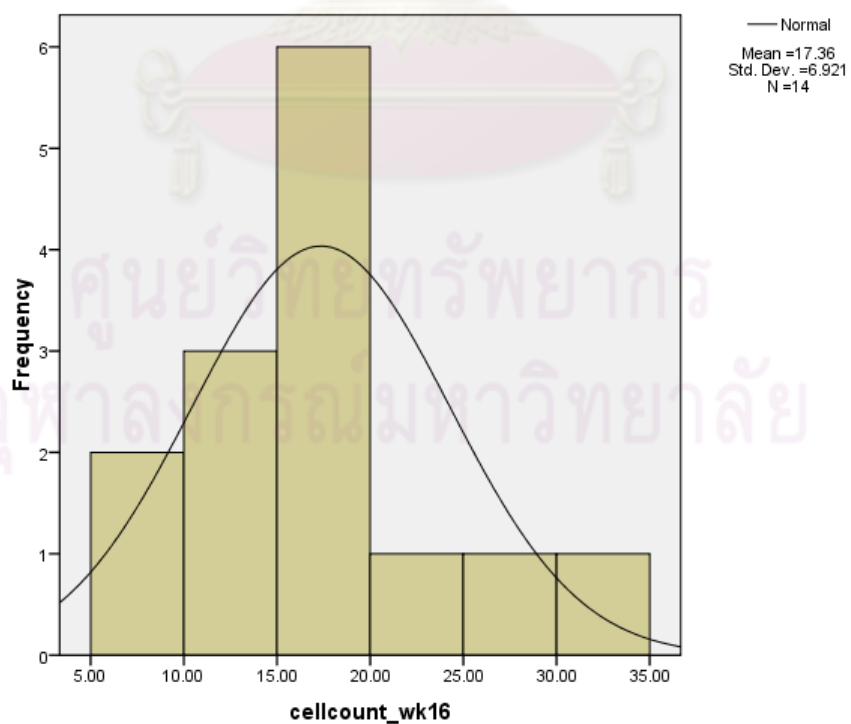
ข้อมูลที่ได้จากพยาธิวิทยาแพทย์สองท่าน พบว่ามีความเชื่อมั่น interclass correlation coefficient (ICC) เท่ากับ 0.900 ($p < 0.001$) และ 0.720 ($p = 0.001$) สำหรับการนับ IL-17 producing cells ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16 ตามลำดับ ถือว่ามีความสอดคล้องกันในระดับพอสมควร

พบว่าค่าเฉลี่ยของจำนวน IL-17 producing cells ในรอยโรคของผู้ป่วยที่ baseline เมื่อนำมาวิเคราะห์ Test of Normality ได้ค่า $p = 0.029$ และทำกราฟฮิสโตแกรม มีการกระจายแบบเบ้ขวา (แผนภูมิที่ 14) ที่สัปดาห์ที่ 16 Test of Normality ได้ $p = 0.154$ และทำกราฟฮิสโตแกรม มีการกระจายแบบปกติ (แผนภูมิที่ 15) ส่วนค่าความแตกต่างระหว่างข้อมูลทั้งสองชุด มีการกระจายแบบปกติ (Test of Normality, $p = 0.134$) และฮิสโตแกรมแสดงในแผนภูมิที่ 16

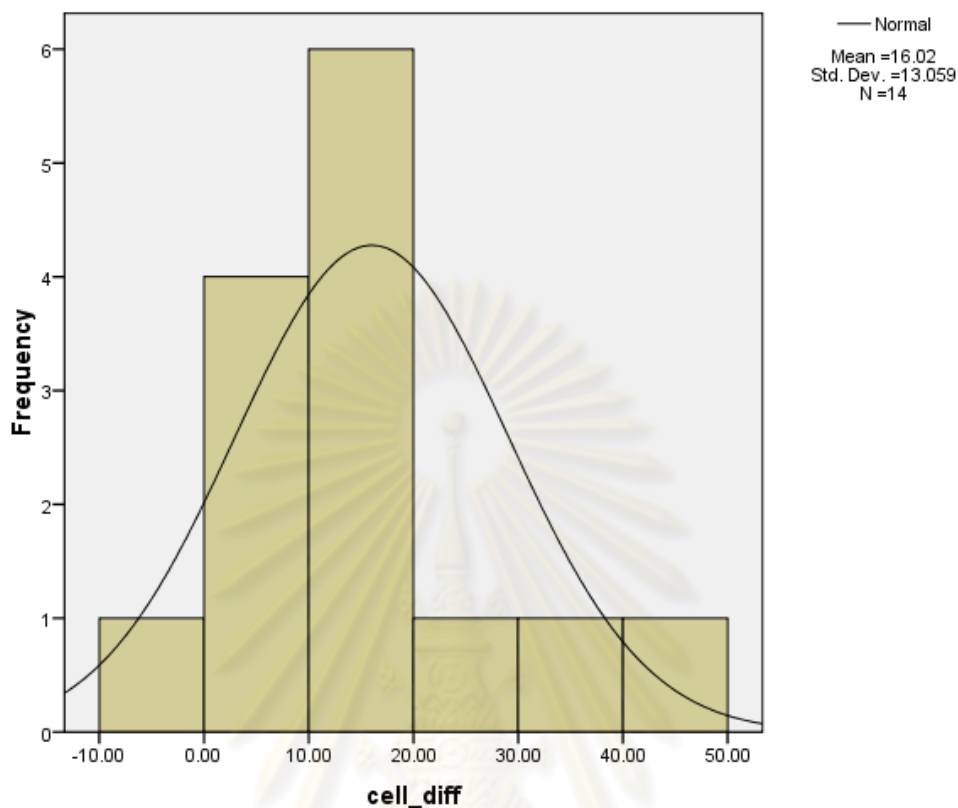
แผนภูมิที่ 14 แสดงฮิสโตแกรมของค่าเฉลี่ยของจำนวน IL-17 producing cells ในรอยโรคของผู้ป่วยที่ baseline



แผนภูมิที่ 15 แสดงฮิสโตแกรมของค่าเฉลี่ยของจำนวน IL-17 producing cells ในรอยโรคของผู้ป่วยที่สัปดาห์ที่ 16



แผนภูมิที่ 16 แสดงฮิสโตแกรมของค่าความแตกต่างของ IL-17 producing cells ที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16

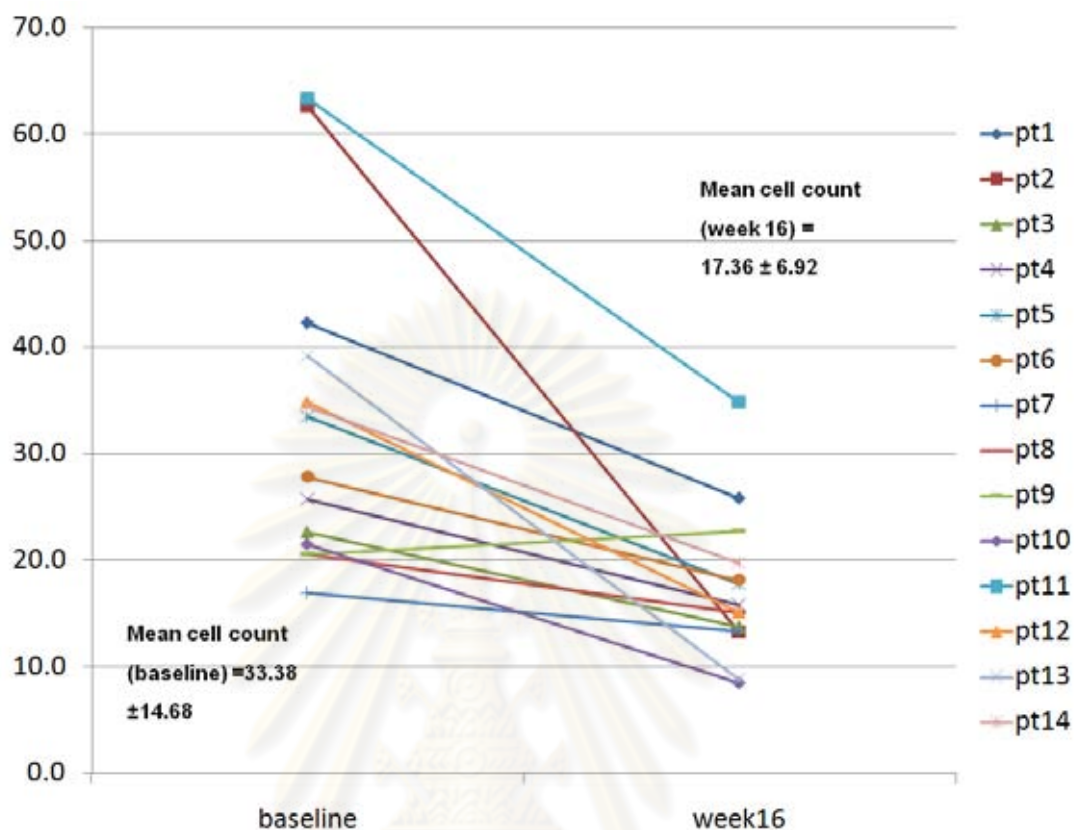


เมื่อเปรียบเทียบค่า mean ของจำนวนเซลล์ในรอยโรคของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16 ด้วยวิธี Paired T-test พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 16 และแผนภูมิที่ 17

ตารางที่ 16 แสดงผลการคำนวณเปรียบเทียบค่า median ของจำนวน IL-17 producing cells ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16

| IL-17 producing cells | Baseline | Week 16 | p-value |
|-----------------------|-------------------|------------------|---------|
| Mean \pm SD | 33.38 \pm 14.68 | 17.36 \pm 6.92 | 0.001* |

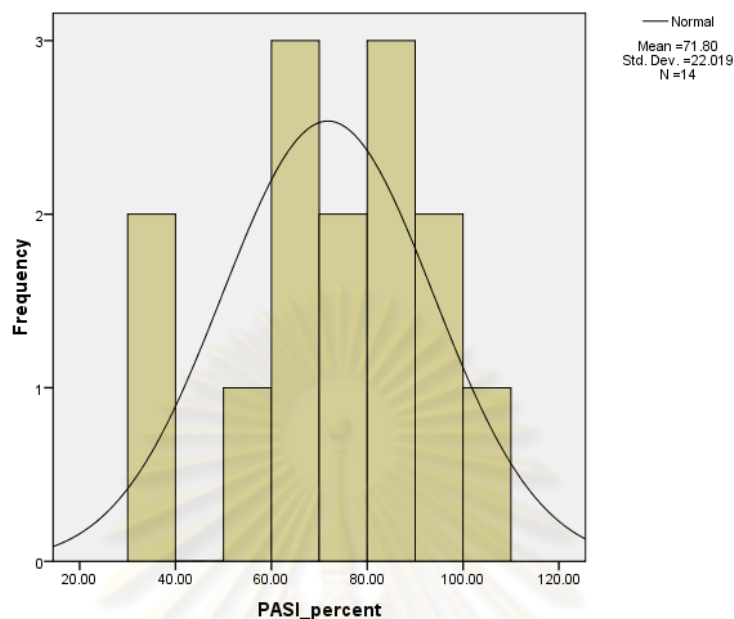
แผนภูมิที่ 17 แสดงกราฟเส้นตรงเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวน IL-17 producing cells ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16



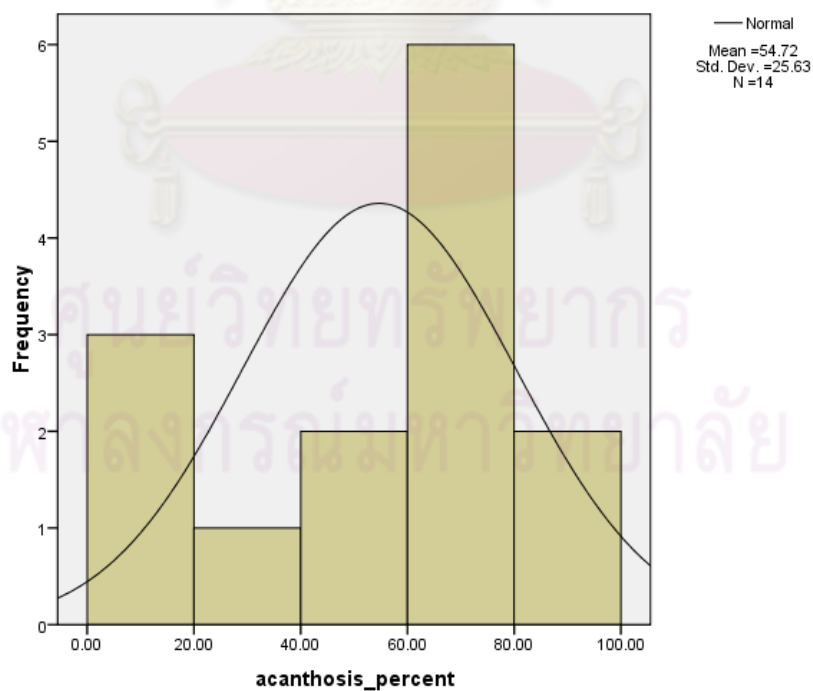
4. ในด้านความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score (% PASI change) และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ epidermal acanthosis (%acanthosis change) ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16

พบว่าค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score (%PASI change) ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16 มีการกระจายแบบปกติ โดยมีค่า $p = 0.477$ จากการทำ Test of Normality และการทำกราฟฮิสโตแกรม ดังแสดงในแผนภูมิที่ 18 แต่ค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ epidermal acanthosis (%acanthosis change) ของผู้ป่วยระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16 มีการกระจายแบบไม่ปกติ โดยค่า $p = 0.026$ ในการทำ Test of Normality และฮิสโตแกรมเบี่ยงไปทางซ้าย (แผนภูมิที่ 19)

แผนภูมิที่ 18 แสดงฮิสโตแกรมค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score (%PASI change) เปรียบเทียบระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16 ของผู้ป่วย

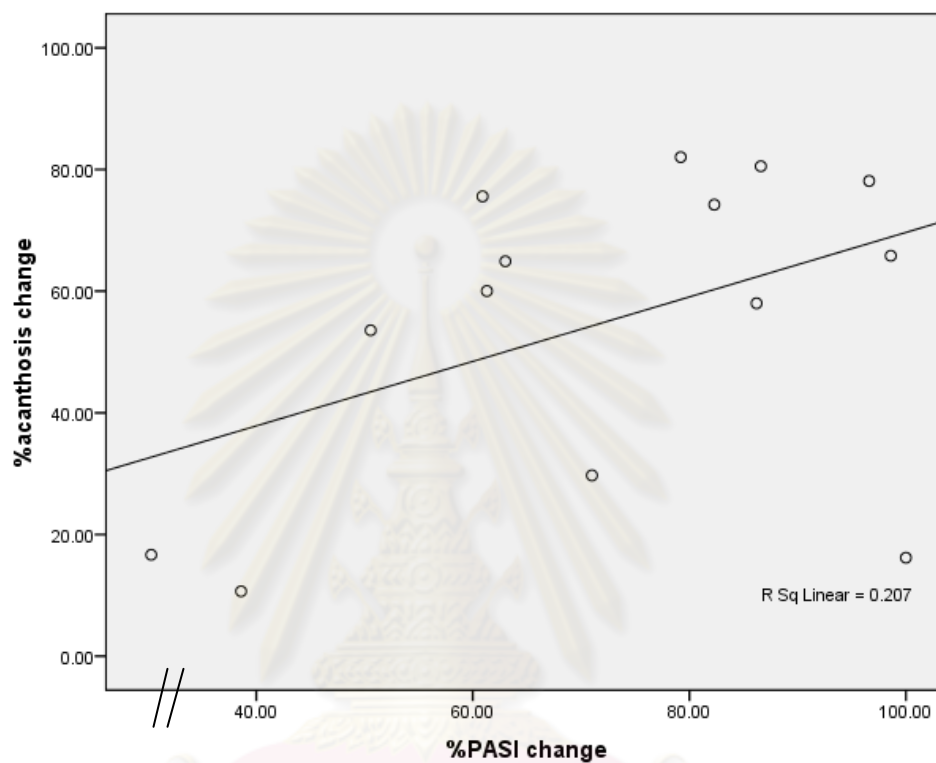


แผนภูมิที่ 19 แสดงฮิสโตแกรมค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ epidermal acanthosis (%acanthosis change) เปรียบเทียบระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16 ของผู้ป่วย



เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ระหว่าง %PASI change และ %acanthosis change ด้วยวิธี Spearman's correlation พบว่ามี $r = 0.358$ ($p = 0.208$) ดังแสดงด้วย scatter diagram ในแผนภูมิที่ 20

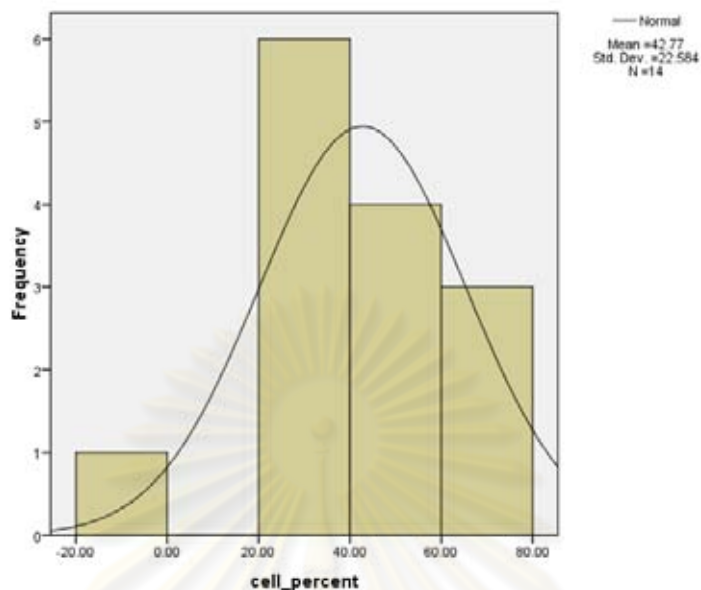
แผนภูมิที่ 20 แสดง scatter diagram ระหว่าง %PASI change และ % acanthosis change



5. ในด้านความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score (% PASI change) และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของจำนวน IL-17 producing cells (% cell change) ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16

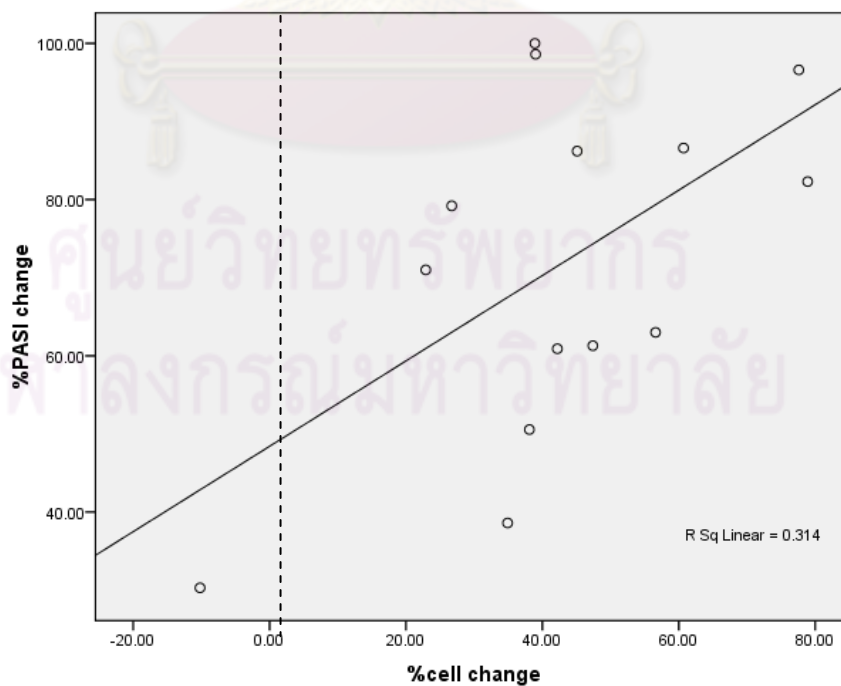
พบว่าค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ PASI score และค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของจำนวน IL-17 producing cells มีการกระจายแบบปกติ โดยการคำนวณ Test of Normality ซึ่งได้ค่า $p = 0.477$ และ $p = 0.400$ ตามลำดับ และการทำกราฟฮิสโตแกรม ดังแสดงในแผนภูมิที่ 18 และ 21

แผนภูมิที่ 21 แสดงฮิสโตแกรมของค่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ IL-17 producing cells ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16



ในการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่าง %PASI change และ %cell change ระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16 ด้วยวิธี Pearson's correlation พบว่าข้อมูลทั้งสองชุด มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.037$) โดยมีค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.56 และ scatter diagram ในแผนภูมิที่ 22

แผนภูมิที่ 22 แสดง scatter diagram ระหว่าง %PASI change และ % cell change

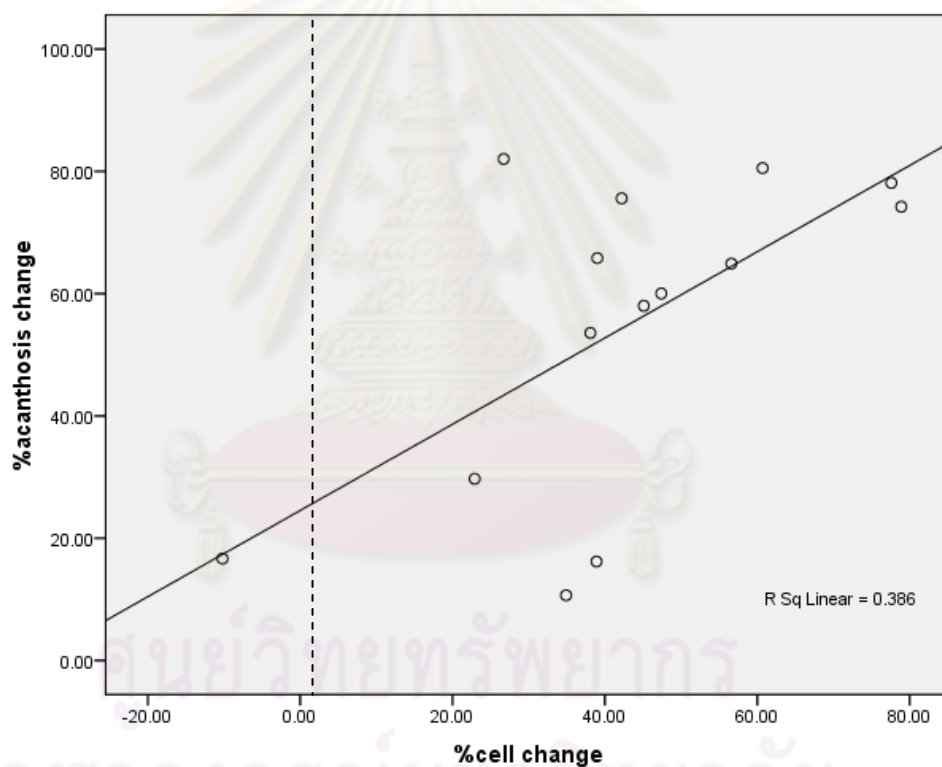


6. ในด้านความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ epidermal acanthosis (% acanthosis change) และร้อยละการเปลี่ยนแปลงของจำนวน IL-17 producing cells (% cell change) ระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16

พบว่า % acanthosis change มีการกระจายแบบไม่ปกติ และ % cell change มีการกระจายแบบปกติ ดังที่กล่าวมาข้างต้นและแสดงในแผนภูมิที่ 19 และ 21 ตามลำดับ

เมื่อนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของข้อมูลทั้งสองชุดโดยวิธี Spearman's correlation พบว่า มีความสัมพันธ์กัน โดยมีค่า $r = 0.534$ และมีค่า $p = 0.049$ (แผนภูมิที่ 23)

แผนภูมิที่ 23 แสดง scatter diagram ระหว่าง %acanthosis change และ % cell change



ศูนย์วิทยุพัชรากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

การอภิปรายผลการวิจัย

การอภิปรายผลการวิจัย

1. ในด้านการเปลี่ยนแปลงทางด้านคลินิก (PASI score)

ในการเปลี่ยนแปลงทางด้านคลินิก โดยการประเมิน PASI score ซึ่งเป็นการประเมินความรุนแรงของผื่นในแง่ต่าง ๆ ทั้งด้านความหนา ความแดง และการมีขุยหรือสะเก็ด ซึ่งเป็นลักษณะของผื่นโรคสะเก็ดเงิน พร้อมกับพื้นที่ของผื่นบนผิวหนังทั่วร่างกายถือว่าการประเมินความรุนแรงของโรคที่ใช้กันเป็นมาตรฐานในงานวิจัยเกี่ยวกับโรคสะเก็ดเงิน เมื่อเทียบการเปลี่ยนแปลงของ PASI score ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา anti IL-12/23 monoclonal antibody ในการศึกษาครั้งนี้กับการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้านี้ โดยในการศึกษา PHOENIX I(15) Leonardi CL. et al พบว่ามี median PASI change ที่สัปดาห์ที่ 12 มีค่าเท่ากับ 85.98 (65.8-94.7) และในการศึกษา PHOENIX 2(16) Papp KA. et al รายงาน median PASI score change ที่สัปดาห์ที่ 12 เท่ากับ 86.36 (67.7-95.7) ส่วนผู้ป่วยจากการศึกษาครั้งนี้ มี median PASI score change ที่สัปดาห์ที่ 16 พบว่ามีค่าเท่ากับ 75.1 (59.7-90.5) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ baseline และมีผลที่ไปในทางเดียวกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้

เมื่อเปรียบเทียบในแง่ร้อยละของผู้ป่วยที่มี PASI score เปลี่ยนแปลงไปอย่างน้อยร้อยละ 50 (PASI50) และ ร้อยละ 75 (PASI75) จากการศึกษาคือ PHOENIX I(15) ซึ่งมีค่าเท่ากับ 83.5% , และ 67.1% และการศึกษา PHONIX II (16) มีค่าเท่ากับ 83.6% และ 66.7% ตามลำดับ ส่วนในการศึกษาครั้งนี้ มีค่า ร้อยละของ PASI50 และ PASI75 เท่ากับ 85.7% และ 50% ซึ่งมีผลไปในทางเดียวกัน คล้ายกับการประเมินค่า median ของ PASI score เป็นการยืนยันถึงประสิทธิภาพของยาที่ค่อนข้างคงที่ถึงแม้กลุ่มประชากรการศึกษาจะเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งใน PHOENIX I และ II กลุ่มประชากรศึกษาเป็นประชากรในอเมริกาเหนือและยุโรป ซึ่งเป็น Caucasians

แต่อย่างไรก็ดี มีปัจจัยบางอย่างที่อาจส่งผลให้มีความแตกต่างกันระหว่างการวิจัยนี้ และการวิจัยก่อนหน้านี้อีกคือ ลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการวิจัยที่แตกต่างกัน คือ เชื้อชาติของผู้ป่วย inclusion criteria ของผู้ป่วยที่เป็น moderate to severe chronic plaque type psoriasis ของการศึกษาก่อนหน้านี้ใช้ค่า PASI score เริ่มจาก 12 ขึ้นไป แต่ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ ค่า PASI score ตั้งแต่ 15 ขึ้นไป แสดงว่าผู้ป่วยในการวิจัยนี้มีความรุนแรงของโรคมากกว่าของการศึกษาก่อนหน้านี้ หรือระยะเวลาที่ใช้ในการประเมิน โดยใน PHOENIX I และ II ประเมินที่สัปดาห์ที่ 12 แต่ในการวิจัยนี้ประเมินที่สัปดาห์ที่ 16

2. ในด้านการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของความหนาของ epidermis (epidermal acanthosis) พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16 ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Reddy M. et al(110) ที่แสดงการลดลงของความหนาของ epidermis หลังได้รับการฉีดยา ustekinumab ที่ 12 สัปดาห์

3. ในด้านการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ IL-17 producing cells ในรอยโรคที่ผิวหนังของผู้ป่วยระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16 พบว่า มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) ซึ่งเมื่อผู้วิจัยทำการทบทวนงานวิจัยก่อนหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของ IL-17 producing cells ในรอยโรคของผู้ป่วยสะเก็ดเงินหลังการรักษาด้วยยา anti IL-12/23 monoclonal antibody ยังไม่พบว่ามีผู้ใดทำการศึกษามาก่อน มีเพียงการศึกษาของ Reddy M. และคณะ(110) และ Toichi E. และคณะ (108) ที่ทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ CD3+ cells ซึ่งถือว่าเป็น marker ของ T cells โดยรวมในรอยโรคของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ทำการรักษาด้วยยา anti IL 12/23 monoclonal antibody โดย Reddy M. และคณะ พบว่า ที่สัปดาห์ที่ 12 จำนวนของ CD3+ cells มีจำนวนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาแตกต่างกัน 3 กลุ่ม คือ 45 และ 90 มิลลิกรัมทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และ 90 มิลลิกรัมจำนวนหนึ่งครั้ง และ Toichi และคณะ รายงานการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ CD3+ cells ในผิวหนังรอยโรค ที่ 2 สัปดาห์หลังรักษาด้วยยา anti IL-12/23 monoclonal antibody ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการลดลง การ PASI score ตั้งแต่ 75% ขึ้นไป (high responder) ซึ่งประเมินเมื่อสัปดาห์ที่ 16 หลังการรักษา อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาของ Toichi เดียวกันนี้ มีรายงานพบการลดลงของ cytokine ในรอยโรคที่ผิวหนัง โดยเฉพาะ IL-12p40 และ IL-23p19 subunit ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ IL-23 และมี ส่วนเกี่ยวข้องกับ Th17 cells ในขณะที่ IL-12p35 subunit ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ IL-12 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

การศึกษาก่อนหน้านี้(108, 110) ศึกษาเฉพาะ CD3+ cells ซึ่งเป็น marker ของ T cells ทุกชนิด ไม่จำเพาะต่อ Th17 cells ซึ่ง ณ ปัจจุบันเชื่อว่าเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรค สะเก็ดเงินมากกว่า T cells ชนิดอื่น ๆ ในขณะเดียวกัน มีรายงาน(109)พบเซลล์อื่นๆ ที่ไม่ใช่ T cells ที่สามารถสร้าง IL-17 ได้และมี IL-23 receptor (IL-23R) เช่นกัน ตัวอย่างเช่น NK cells เป็นต้น ดังนั้นการยับยั้ง IL-17 โดยตรง จะสามารถแสดงผลของการรักษาด้วยยา anti IL 12/23 ได้ชัดเจนและครอบคลุมกว่าการยับยั้ง CD3+ cells

4. เมื่อนำค่า %PASI change และ %cell change มาหาความสัมพันธ์กัน โดยวิธี Pearson's correlation พบว่ามีความสัมพันธ์กันในระดับปานกลาง ($r = 0.56$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.037$) ถึงแม้ตำแหน่งรอยโรคที่ทำการตัดชิ้นเนื้อจะเป็นเพียงส่วนหนึ่งของการประเมิน PASI score จากรอยโรคทั่วร่างกาย แต่ถือว่าเป็นตำแหน่งที่มีการเปลี่ยนแปลงสอดคล้อง

กับผื่นโดยรวม จึงเป็นการยืนยันโดยอ้อมถึงส่วนหนึ่งของกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินที่มีความเกี่ยวข้องกับ IL-23 และ IL-17 แต่เนื่องจากความสัมพันธ์อยู่ในระดับปานกลาง จึงคิดว่าน่าจะมีปัจจัยด้านอื่นๆ มาเกี่ยวข้องกับการโรคสะเก็ดเงิน จึงทำให้การตอบสนองต่อการรักษาทั้งในด้าน PASI score และจำนวน IL-17 producing cells มีผลแตกต่างกันในแต่ละคน

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่ามีการศึกษาของ Reddy M. et al(110) ได้มีการพยายามหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของ PASI score และ CD3+ cells ในรอยโรคของผู้ป่วย ที่ 12 สัปดาห์ หลังการรักษา พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.05$) แต่มีความสัมพันธ์ในระดับต่ำ ($r = 0.39$) เนื่องจากมีข้อจำกัดในด้านจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย

5. ในด้านความสัมพันธ์ระหว่าง %acanthosis change และ %cell change พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในระดับปานกลาง ($r = 0.53$, $p = 0,049$) สามารถอธิบายได้ตามทฤษฎีที่อธิบายการทำงานของ cytokines ที่ผลิตโดย Th17 cells คือนอกจากจะมีการผลิต IL-17 แล้ว Th17 cells เองยังสามารถผลิต IL-22 ซึ่งมีหน้าที่หลักในการทำให้เกิด epidermal proliferation ด้วย ดังนั้นเมื่อมีการรักษาที่ทำให้จำนวน Th17 cells ลดลง ย่อมมีผลทำให้ IL-22 มีปริมาณลดลง และเกิดการลดลงของความหนาของ epidermis ตามมา

ข้อจำกัดในการวิจัย(Limitations)

1. การวิจัยนี้เป็น observational analytic design ซึ่งมี bias เกิดขึ้นได้หลายชนิดระหว่างการวิจัย ถึงแม้จะมีการควบคุมตัวแปรอื่น ๆ ไว้แล้ว จึงควรระวังในการแปลผล และไม่สามารถสรุปได้ว่าปัจจัยใดเป็นเหตุ ปัจจัยใดเป็นผล และควรมีกฎควบคุมเพื่อเปรียบเทียบด้วย

2. เทคนิคการย้อม immunohistochemistry ด้วยน้ำยา human IL-17 polyclonal antibody จาก paraffin-embedded section ยังไม่เป็นวิธีที่มาตรฐาน และการเก็บน้ำยาที่ส่งมาจากต่างประเทศเป็นระยะเวลาาน อาจทำให้มีการคลาดเคลื่อนของการย้อมดูเซลล์ได้ แต่อย่างไรก็ดี ในการย้อมชิ้นเนื้อ จะทำการย้อมพร้อมกันเป็นคู่ ๆ ระหว่างชิ้นเนื้อที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16 ของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อลด bias ต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้

บทที่ 6

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

ข้อสรุป

วิทยานิพนธ์นี้เป็นการศึกษาเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของ PASI score และร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของ IL-17 producing cells ในรอยโรคของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก ที่ได้รับการรักษาด้วยยา anti IL-12/23 monoclonal antibody ขนาด 45 มิลลิกรัมด้วยวิธีฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ที่สัปดาห์ที่ 0, 4 และ 16 โดยเปรียบเทียบที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16 หลังการรักษา จากผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 14 ราย โดยการศึกษาเป็นแบบ observational analytic design ผลการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ยังพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในด้าน PASI score และ จำนวน IL-17 producing cells ในรอยโรคเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง baseline และสัปดาห์ที่ 16 จึงอาจสรุปได้ว่าทั้ง IL-23 และ IL-17 เป็นปัจจัยหนึ่งของกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินและสนับสนุนกลไกการออกฤทธิ์ของยา anti IL-12/23 monoclonal antibody

ข้อเสนอแนะ

1. ศึกษาเพื่อแยกชนิดของ IL-17 producing cells ว่าเป็นเซลล์ชนิดใด โดยการย้อมหา markers ต่าง ๆ ด้วยวิธี double staining technique
2. ทำการย้อมเพื่อศึกษา IL-17 producing cells ณ ระยะเวลาที่เร็วขึ้น เช่นที่สัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษาเพื่อดูความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์และการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก
3. ทำการเปรียบเทียบเทคนิคการย้อม immunohistochemistry ระหว่าง section ที่เป็น paraffin-embedded และ fresh frozen section
4. ทำการเปรียบเทียบกับการรักษาอื่น ๆ เช่นการรักษาด้วยยา systemic เช่น methotrexate, cyclosporine หรือสารชีวภาพตัวอื่น ๆ ที่มีใช้ในปัจจุบัน

รายการอ้างอิง

- (1) Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001 Jun;26(4):314-20.
- (2) Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. J Am Acad Dermatol. 2004 Nov;51(5):704-8.
- (3) Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F, Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. J Am Acad Dermatol. 2007 Dec;57(6):963-71.
- (4) Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. Nat Rev Immunol. 2005 Sep;5(9):699-711.
- (5) Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):496-509.
- (6) Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005 May 5;352(18):1899-912.
- (7) Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T, Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. J Am Acad Dermatol. 2005 Mar;52(3 Pt 1):434-44.
- (8) Granstein RD. New treatments for psoriasis. N Engl J Med. 2001 Jul 26;345(4):284-7.
- (9) Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. N Engl J Med. 2003 Nov 20;349(21):1987-90.
- (10) Sterry W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. Br J Dermatol. 2004 Aug;151 Suppl 69:3-17.
- (11) Reddy M, Davis C, Wong J, Marsters P, Pendley C, Prabhakar U. Modulation of CLA, IL-12R, CD40L, and IL-2Ralpha expression and inhibition of IL-12- and IL-23-induced cytokine secretion by CNTO 1275. Cell Immunol. 2007 May;247(1):1-11.
- (12) Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med. 2007 Feb 8;356(6):580-92.

- (13) Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, Toichi E, Everitt DE, Frederick B, et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. Curr Med Res Opin. 2007 May;23(5):1081-92.
- (14) Kauffman CL, Aria N, Toichi E, McCormick TS, Cooper KD, Gottlieb AB, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. J Invest Dermatol. 2004 Dec;123(6):1037-44.
- (15) Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet. 2008 May 17;371(9625):1665-74.
- (16) Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008 May 17;371(9625):1675-84.
- (17) Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. Br J Dermatol. 1996 Oct;135(4):533-7.
- (18) Rea JN, Newhouse ML, Halil T. Skin disease in Lambeth. A community study of prevalence and use of medical care. Br J Prev Soc Med. 1976 Jun;30(2):107-14.
- (19) Hellgren L. Psoriasis. A statistical, clinical and laboratory investigation of 255 psoriatics and matched healthy controls. Acta Derm Venereol. 1964;44(3):191-207.
- (20) Schafer I, Rustenbach SJ, Radtke M, Augustin J, Glaeske G, Augustin M. Epidemiology of Psoriasis in Germany - Analysis of Secondary Health Insurance Data. Gesundheitswesen. 2010 Jun 11.
- (21) Farber EM, Nall L. Epidemiology in psoriasis research. Hawaii Med J. 1982 Nov;41(11):430-42.

- (22) Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. Dermatologica. 1974;148(1):1-18.
- (23) Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. J Am Acad Dermatol. 1984 Jun;10(6):965-8.
- (24) Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985 Sep;13(3):450-6.
- (25) Andressen C, Henseler T. [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. Hautarzt. 1982 Apr;33(4):214-7.
- (26) Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. Acta Derm Venereol. 1982;62(3):229-36.
- (27) Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. Am J Hum Genet. 2006 May;78(5):827-51.
- (28) Fan X, Yang S, Huang W, Wang ZM, Sun LD, Liang YH, et al. Fine mapping of the psoriasis susceptibility locus PSORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the Han Chinese population. PLoS Genet. 2008 Mar;4(3):e1000038.
- (29) Gudjonsson JE, Johnston A. Current understanding of the genetic basis of psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2009 Jul;5(4):433-43.
- (30) Smith RL, Warren RB, Griffiths CE, Worthington J. Genetic susceptibility to psoriasis: an emerging picture. Genome Med. 2009;1(7):72.
- (31) Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. J Exp Med. 2004 Jan 5;199(1):125-30.
- (32) Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ke X, Young HS, Allen M, et al. Polymorphisms in the PTPN22 region are associated with psoriasis of early onset. Br J Dermatol. 2008 May;158(5):962-8.
- (33) Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. Nat Genet. 2008 Jan;40(1):23-5.

- (34) Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. Nat Genet. 2009 Feb;41(2):199-204.
- (35) Riveira-Munoz E, He SM, Escaramis G, Stuart PE, Huffmeier U, Lee C, et al. Meta-Analysis Confirms the LCE3C_LCE3B Deletion as a Risk Factor for Psoriasis in Several Ethnic Groups and Finds Interaction with HLA-Cw6. J Invest Dermatol. 2010 Nov 25.
- (36) de Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, Robarge J, Liao W, Dannhauser EN, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. Nat Genet. 2009 Feb;41(2):211-5.
- (37) Kalayciyan A, Aydemir EH, Kotogyan A. Experimental Koebner phenomenon in patients with psoriasis. Dermatology. 2007;215(2):114-7.
- (38) Prinz JC. [The role of streptococci in psoriasis]. Hautarzt. 2009 Feb;60(2):109-15.
- (39) Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. Arch Dermatol. 1992 Jan;128(1):39-42.
- (40) McFadden J, Valdimarsson H, Fry L. Cross-reactivity between streptococcal M surface antigen and human skin. Br J Dermatol. 1991 Nov;125(5):443-7.
- (41) Swerlick RA, Cunningham MW, Hall NK. Monoclonal antibodies cross-reactive with group A streptococci and normal and psoriatic human skin. J Invest Dermatol. 1986 Sep;87(3):367-71.
- (42) Owen CM, Chalmers RJ, O'Sullivan T, Griffiths CE. A systematic review of antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2001 Dec;145(6):886-90.
- (43) Dogan B, Karabudak O, Harmanyeri Y. Antistreptococcal treatment of guttate psoriasis: a controlled study. Int J Dermatol. 2008 Sep;47(9):950-2.
- (44) Saxena VN, Dogra J. Long-term oral azithromycin in chronic plaque psoriasis: a controlled trial. Eur J Dermatol. 2010 May-Jun;20(3):329-33.
- (45) Duvic M, Johnson TM, Rapini RP, Freese T, Brewton G, Rios A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. Arch Dermatol. 1987 Dec;123(12):1622-32.

- (46) Garbe C, Husak R, Orfanos CE. [HIV-associated dermatoses and their prevalence in 456 HIV-infected patients. Relation to immune status and its importance as a diagnostic marker]. Hautarzt. 1994 Sep;45(9):623-9.
- (47) Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. Lancet Infect Dis. 2010 Jul;10(7):470-8.
- (48) Keat A. HIV and overlap with Reiter's syndrome. Baillieres Clin Rheumatol. 1994 May;8(2):363-77.
- (49) Fife DJ, Waller JM, Jeffes EW, Koo JY. Unraveling the paradoxes of HIV-associated psoriasis: a review of T-cell subsets and cytokine profiles. Dermatol Online J. 2007;13(2):4.
- (50) Mahoney SE, Duvic M, Nickoloff BJ, Minshall M, Smith LC, Griffiths CE, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) transcripts identified in HIV-related psoriasis and Kaposi's sarcoma lesions. J Clin Invest. 1991 Jul;88(1):174-85.
- (51) Nickoloff BJ, Wrone-Smith T. Superantigens, autoantigens, and pathogenic T cells in psoriasis. J Invest Dermatol. 1998 Apr;110(4):459-60.
- (52) Silvestris F, Williams RC, Jr., Dammacco F. Autoreactivity in HIV-1 infection: the role of molecular mimicry. Clin Immunol Immunopathol. 1995 Jun;75(3):197-205.
- (53) Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. J Rheumatol Suppl. 2009 Aug;83:59-61.
- (54) O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. J Drugs Dermatol. 2006 May;5(5):426-32.
- (55) Allan SJ, Kavanagh GM, Herd RM, Savin JA. The effect of inositol supplements on the psoriasis of patients taking lithium: a randomized, placebo-controlled trial. Br J Dermatol. 2004 May;150(5):966-9.
- (56) Ockenfels HM, Wagner SN, Keim-Maas C, Funk R, Nussbaum G, Goos M. Lithium and psoriasis: cytokine modulation of cultured lymphocytes and psoriatic keratinocytes by lithium. Arch Dermatol Res. 1996 Apr;288(4):173-8.
- (57) Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. Adv Exp Med Biol. 1999;455:221-5.
- (58) Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. Int J Dermatol. 2010 Dec;49(12):1351-61.

- (59) Kartal ED, Colak H, Ozgunes I, Usluer G. Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C. Chemotherapy. 2005 May;51(2-3):167-9.
- (60) Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. Am J Clin Dermatol. 2008;9(1):1-14.
- (61) Rutter KJ, Watson RE, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CE, Rhodes LE. Severely photosensitive psoriasis: a phenotypically defined patient subset. J Invest Dermatol. 2009 Dec;129(12):2861-7.
- (62) Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. Arch Dermatol. 2005 May;141(5):601-6.
- (63) Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. Int J Dermatol. 1996 Mar;35(3):169-72.
- (64) Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. Clin Dermatol. 2006 Mar-Apr;24(2):101-4.
- (65) Stewart AF, Battaglini-Sabetta J, Millstone L. Hypocalcemia-induced pustular psoriasis of von Zumbusch. New experience with an old syndrome. Ann Intern Med. 1984 May;100(5):677-80.
- (66) Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, Maksimovic N, Jankovic J, Djikanovic B. Relevance of psychosomatic factors in psoriasis: a case-control study. Acta Derm Venereol. 2009;89(4):364-8.
- (67) Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. Dermatol Ther. 2010 Mar;23(2):174-80.
- (68) Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, Langer K, Stephan M, Raap U, et al. Immunological effects of stress in psoriasis. Br J Dermatol. 2009 Apr;160(4):782-5.
- (69) Evers AW, Verhoeven EW, Kraaimaat FW, de Jong EM, de Brouwer SJ, Schalkwijk J, et al. How stress gets under the skin: cortisol and stress reactivity in psoriasis. Br J Dermatol. 2010 Nov;163(5):986-91.

- (70) Qureshi AA, Dominguez PL, Choi HK, Han J, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study. Arch Dermatol. 2010 Dec;146(12):1364-9.
- (71) Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. Arch Dermatol. 1999 Dec;135(12):1490-3.
- (72) Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Oct 6.
- (73) Jeong SH, Park JH, Kim JN, Park YH, Shin SY, Lee YH, et al. Up-regulation of TNF-alpha secretion by cigarette smoke is mediated by Egr-1 in HaCaT human keratinocytes. Exp Dermatol. 2010 Aug;19(8):e206-12.
- (74) Farkas A, Kemeny L. Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links? Br J Dermatol. 2010 Apr;162(4):711-6.
- (75) Farkas A, Kemeny L, Szell M, Dobozy A, Bata-Csorgo Z. Ethanol and acetone stimulate the proliferation of HaCaT keratinocytes: the possible role of alcohol in exacerbating psoriasis. Arch Dermatol Res. 2003 Jun;295(2):56-62.
- (76) Albanesi C, Scarponi C, Bosisio D, Sozzani S, Girolomoni G. Immune functions and recruitment of plasmacytoid dendritic cells in psoriasis. Autoimmunity. 2010 Apr;43(3):215-9.
- (77) Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, Daniele R, Bosisio D, Madonna S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. J Exp Med. 2009 Jan 16;206(1):249-58.
- (78) Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006 Mar;54(3 Suppl 2):S67-80.
- (79) Buchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. Clin Dermatol. 2007 Nov-Dec;25(6):616-24.
- (80) Bachelez H. Immunopathogenesis of psoriasis: recent insights on the role of adaptive and innate immunity. J Autoimmun. 2005;25 Suppl:69-73.
- (81) Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in

- psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. J Immunol. 2005 Jan 1;174(1):164-73.
- (82) Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. J Invest Dermatol. 2008 May;128(5):1207-11.
- (83) Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. Br J Dermatol. 2008 Nov;159(5):1092-102.
- (84) Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. Curr Opin Immunol. 2007 Jun;19(3):281-6.
- (85) Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii30-6.
- (86) Gudjonsson J. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith, L.,Katz, S.,Gilchrist, B.,Paller, A.,Leffell, D., editor. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine: McGraw-Hill; 2008. p. 169-93.
- (87) Mobini N, Toussaint, S.,Kamino, H. Noninfectious Erythematous, Papular, and Squamous Disease. In: Elder DE, editor. Lever's Histopathology of the Skin. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2009. p. 169-204.
- (88) Griffiths C, Barker, J. Psoriasis. In: Burn T, Breathnach, S., Cox, N., Griffiths, C., editor. Rook's Textbook of Dermatology. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2010.
- (89) Mallon E, Bunce M, Savoie H, Rowe A, Newson R, Gotch F, et al. HLA-C and guttate psoriasis. Br J Dermatol. 2000 Dec;143(6):1177-82.
- (90) Chandran NS, Greaves M, Gao F, Lim L, Cheng BC. Psoriasis and the eye: prevalence of eye disease in Singaporean Asian patients with psoriasis. J Dermatol. 2007 Dec;34(12):805-10.
- (91) Garg A, Gladman D. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic. J Am Acad Dermatol. 2010 Nov;63(5):733-48; quiz 49-50.
- (92) Tam LS, Leung YY, Li EK. Psoriatic arthritis in Asia. Rheumatology (Oxford). 2009 Dec;48(12):1473-7.

- (93) Pietrzak A, Chodorowska G, Szepietowski J, Zalewska-Janowska A, Krasowska D, Hercogova J. Psoriasis and serum lipid abnormalities. Dermatol Ther. 2010 Mar;23(2):160-73.
- (94) Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Miranda-Fillooy JA, Paz-Carreira J, et al. Asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid concentration correlate with subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. Semin Arthritis Rheum. 2009 Dec;39(3):157-62.
- (95) Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Jul;24(7):789-96.
- (96) Chandran V, Cook RJ, Edwin J, Shen H, Pellett FJ, Shanmugarajah S, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. Rheumatology (Oxford). 2010 Jul;49(7):1399-405.
- (97) Wilczek A, Sticherling M. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? Int J Dermatol. 2006 Nov;45(11):1353-7.
- (98) Park JM, Kim HJ, Bae BG, Park YK. A case of concurrent vitiligo and psoriasis. Ann Dermatol. 2009 Aug;21(3):330-3.
- (99) Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. Semin Cutan Med Surg. 2010 Mar;29(1):10-5.
- (100) Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. Lancet. 2001 Sep 29;358(9287):1042-5.
- (101) Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. Arch Dermatol. 2010 Dec 20.
- (102) Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. BMJ. 2000 Apr 8;320(7240):963-7.
- (103) Cronstein B. How does methotrexate suppress inflammation? Clin Exp Rheumatol. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 61):S21-3.

- (104) Kerkhof P, Schalkwijk J. psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo, J.L., Rapini, R.P., editor. Dermatology. Spain: Elsevier; 2008. p. 115-35.
- (105) Koutruba N, Emer J, Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. Ther Clin Risk Manag. 2010;6:123-41.
- (106) Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. N Engl J Med. 2009 Aug 27;361(9):888-98.
- (107) Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. Nature. 2007 Feb 8;445(7128):648-51.
- (108) Toichi E, Torres G, McCormick TS, Chang T, Mascelli MA, Kauffman CL, et al. An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. J Immunol. 2006 Oct 1;177(7):4917-26.
- (109) Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. Nat Rev Immunol. 2010 Jul;10(7):479-89.
- (110) Reddy M, Torres G, McCormick T, Marano C, Cooper K, Yeilding N, et al. Positive treatment effects of ustekinumab in psoriasis: analysis of lesional and systemic parameters. J Dermatol. 2010 May;37(5):413-25.



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

การคำนวณ PASI score

| score | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------------|------|--------|----------|--------|-------------|-------|--------|
| Erythema (E) | | | | | | | |
| Induration (I) | none | slight | moderate | severe | Very severe | | |
| Scaling (S) | | | | | | | |
| %area (A) | 0 | 1-9 | 10-29 | 30-49 | 50-69 | 70-89 | 90-100 |

| Affected area | score |
|-----------------------|-------|
| Head (H) | 0,1 |
| Upper extremities (U) | 0.2 |
| Trunk (T) | 0.3 |
| Lower extremities (L) | 0.4 |

PASI score = Total(H) + Total (U) + Total (T) + Total (L)

Total (H) = [E(H) + I(H) + S(H)] x A x0.1

Total (U) = [E(U) + I(U) + S(U)] x A x0.2

Total (T) = [E(T) + I(T) + S(T)] x A x0.3

Total (L) = [E(L) + I(L) + S(L)] x A x0.4

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูล

แบบบันทึกข้อมูล baseline

วันที่.....

รหัสผู้ป่วย.....-.....

1. อายุปี
2. เพศ (....) ชาย (....) หญิง
3. อาชีพ.....
4. โรคประจำตัว (....)ไม่มี มี(....).....
5. ยาที่ใช้เป็นประจำ (....)ไม่มี (....) มี ระบุ.....
6. ประวัติแพ้ยา (....)ไม่มี (....) มี ระบุชื่อยาและอาการ.....
7. ระยะเวลาที่เป็นโรคสะกดเงิน เดือน/ปี
8. มีอาการข้อสะกดเงินร่วมด้วยหรือไม่ (....)ไม่มี (....)มี
9. มีเล็บสะกดเงิน (....)ไม่มี (....)มี จำนวนเล็บเล็บ ระบุ.....
10. ประวัติคนในครอบครัวที่เป็นสะกดเงิน (....)ไม่มี (....) มี กรุณา ระบุ.....
11. ประวัติสูบบุหรี่
(....) ไม่สูบ
(....) เคยสูบ ระยะเวลาหยุดมา.....ปี สูบนาน.....ปี จำนวนเฉลี่ยมวน/วัน
(....) กำลังสูบ ระยะเวลา.....ปี จำนวนเฉลี่ยมวน/วัน
12. ประวัติแอลกอฮอล์
(....)ไม่ดื่ม
(....) ดื่มนาน ๆ ครั้งตามโอกาส
(....) ดื่มเป็นประจำ ระยะเวลา.....ปี ชนิด..... ปริมาณเฉลี่ย.....
13. ระยะเวลาที่อยู่กลางแจ้ง หรือนอกอาคารชม./วันวัน/สัปดาห์
14. ช่วง 2-4 สัปดาห์ ก่อนฉีดยา มีภาวะเจ็บป่วยไม่สบายหรือไม่ (....)ไม่ (....)มี ระบุ.....
15. น้ำหนัก..... กก. ส่วนสูง ซม.
รอบเอว..... ซม. รอบสะโพก..... ซม.
ความดัน/..... มม.ปรอท ชีพจร.....นาทีก่อน

16. ผลการตรวจคัดกรอง (.....)ผ่าน (.....)ไม่ผ่าน

17. PASI score : severity 0 = none, 1= slight, 2= moderate, 3= severe, 4= very severe

Body surface area involvement: 0= none, 1= 1-9%, 2= 10-29%, 3= 30-49%, 4= 50-69%,

5= 70-89%, 6= 90-100%

| Parts of body | BSA | erythema | thickness | scaling |
|-------------------|-----|----------|-----------|---------|
| Head and neck | | | | |
| Trunk and back | | | | |
| Upper extremities | | | | |
| Lower extremities | | | | |

18. Total body surface area involvement%

19. slide number for H&E..... IL-17 producing cell.....

20. report from histopathological study

| Characteristic | results | | |
|--|---------|-------|---------|
| | Derm1 | Derm2 | average |
| IL-17 positive cells (paraffin embedded section) | | | |
| Epidermal thickness | | | |

แบบบันทึกข้อมูล สัปดาห์ที่ 16

วันที่.....

รหัสผู้ป่วย.....-..... อายุ.....ปี

1. เพศ (.....)ชาย (.....)หญิง

2 ประวัติเจ็บป่วยช่วงที่ผ่านมา

3. ประวัติใช้ยาช่วงที่ผ่านมา (.....)ไม่มี (.....)มี ระบุ

ยากิน.....

ยาทา.....

4. มีอาการข้อสะเก็ดเงินร่วมด้วยหรือไม่ (.....)ไม่มี (.....)มี

5. มีเล็บสะเก็ดเงิน (.....)ไม่มี (.....)มี จำนวนเล็บเล็บ ระบุ.....

6. น้ำหนัก..... กก. ส่วนสูงซม.

รอบเอว..... ซม. รอบสะโพก..... ซม.

ความดัน/..... มม.ปรอท ชีพจร.....นาที

7. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (.....)ปกติ (.....)ผิดปกติ ระบุ.....

8. PASI score : severity 0 = none, 1= slight, 2= moderate, 3= severe, 4= very severe

Body surface area involvement: 0= none, 1= 1-9%, 2= 10-29%, 3= 30-49%, 4= 50-69%,

5= 70-89%, 6= 90-100%

| Parts of body | BSA | erythema | thickness | scaling |
|-------------------|-----|----------|-----------|---------|
| Head and neck | | | | |
| Trunk and back | | | | |
| Upper extremities | | | | |
| Lower extremities | | | | |

9. Total body surface area involvement%

10. slide number for H&E..... IL-17 producing cell.....

11.. report from histopathological study

| characteristic | results | | |
|---|---------|-------|---------|
| | Derm1 | Derm2 | average |
| IL-17 positive cells (paraffin embedded | | | |
| Epidermal thickness | | | |

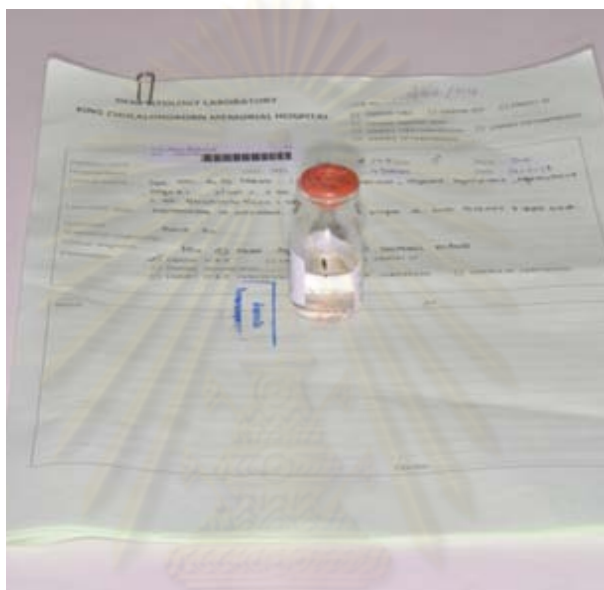
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

ขั้นตอนการเตรียมและย้อมชิ้นเนื้อ

1. นำชิ้นเนื้อที่ได้ใส่ในน้ำยาฟอรัมาลิน (formalin) แช่ไว้ 24 ชั่วโมง และตรวจสอบชื่อ-นามสกุล และหมายเลขพ.ประจำตัวผู้ป่วยกับใบส่งชิ้นเนื้อ (รูปที่ 19)

รูปที่ 19 แสดงขวดใส่ชิ้นเนื้อในน้ำยาฟอรัมาลินและใบส่งตรวจชิ้นเนื้อ



2. นำชิ้นเนื้อที่แช่ครบ 24 ชั่วโมงแล้ว ล้างด้วยแอลกอฮอล์ที่ระดับความเข้มข้นต่างกันและ xylene เพื่อดึงน้ำยาฟอรัมาลินออก

รูปที่ 20 แสดงเครื่องแช่แอลกอฮอล์และ xylene



3. นำชิ้นเนื้อลง paraffin block

รูปที่ 21 แสดงการนำชิ้นเนื้อลง paraffin block



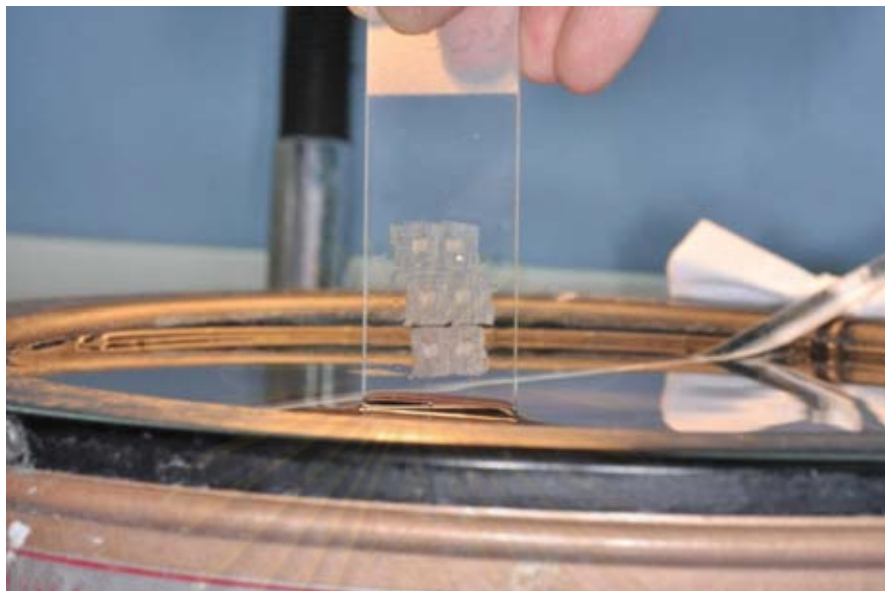
4. ทำการตัดชิ้นเนื้อด้วย microtome ให้มีความหนาประมาณ 2-3 ไมโครเมตร

รูปที่ 22 แสดงการตัดชิ้นเนื้อ



5. นำชิ้นเนื้อตัดวางเรียงบนสไลด์แก้ว superfrost plus

รูปที่ 23 แสดงการเรียงชิ้นเนื้อที่ตัดบนสไลด์



6. นำชิ้นเนื้อบนสไลด์อบในตู้อบที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10-12 ชั่วโมง หลังจากนั้นทำการ deparaffinization และ rehydrate ด้วยน้ำกลั่น (distilled water)

รูปที่ 24 แสดงตู้อบชิ้นเนื้อ



7. ทำการ antigen retrieval ด้วยวิธี microwave method ด้วยการเติม citrate buffer pH 6.0 ปริมาตร 300 มิลลิลิตรใส่ลงใน jar แล้วนำสไลด์ที่เรียงใน rack ลงแช่

รูปที่ 25 แสดงการแช่ชิ้นเนื้อในน้ำยา



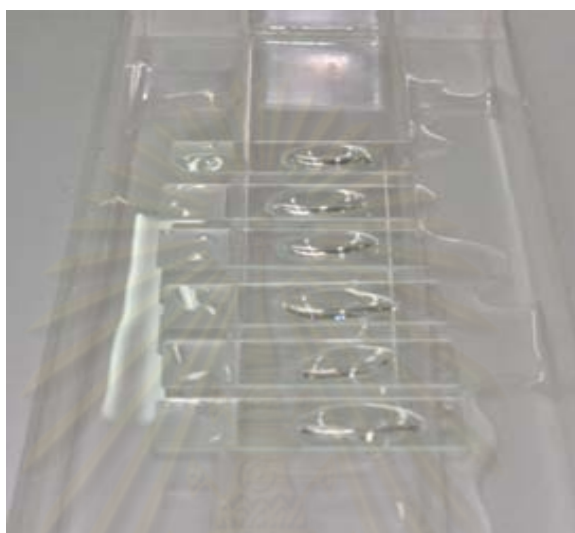
8. นำ jar ใส่ในไมโครเวฟ ที่ hi-power เป็นเวลา 3 นาทีแล้วปรับเป็น 30% power เป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้น ให้นำออกมา incubate ไว้ที่อุณหภูมิห้อง ประมาณ 20 นาที แล้วล้างด้วย phosphate buffer saline

รูปที่ 26 แสดงเตาไมโครเวฟที่ใช้ในการทำ antigen retrieval



9. ทำการ block endogenous peroxidase activity ด้วยการวางรอบ section ด้วย Dako pen และ incubate ด้วย 3% H₂O₂/DW เป็นเวลา 5 นาที ที่อุณหภูมิห้อง หลังจากนั้นล้างด้วยน้ำประปา 5 นาที และล้างด้วย phosphate buffer saline เป็นเวลา 5 นาที

รูปที่ 27 แสดงการย้อมด้วยน้ำยาต่าง ๆ



10. ทำการ block non specific background ด้วยการ incubate ด้วย 3% normal horse serum ที่อุณหภูมิห้อง

11. เท 3% normal horse serum ส่วนที่เกินออก และทำการหยด Anti-human IL-17 antibody (AF-317-NA, R&D system®, USA) ที่ทำการ dilution ด้วย DakoCytomation Antibody diluents (DAKO®, USA) ที่อัตราส่วน 1:40 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นล้างด้วย phosphate buffer saline 2 ครั้ง ครั้งละ 3 นาที

รูปที่ 28 แสดงขวดน้ำยา Anti-human IL-17 antibody (AF-317-NA,R&D system, USA)



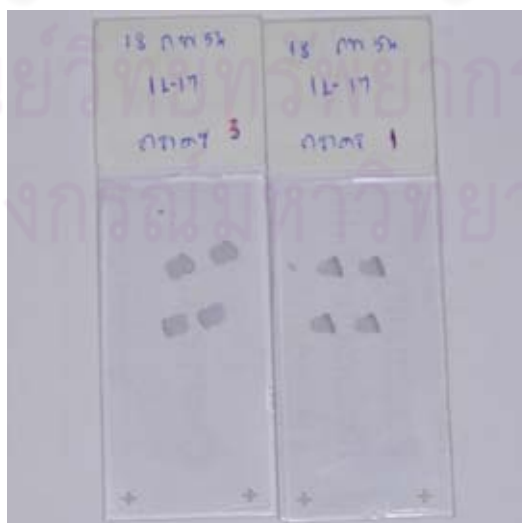
12. หยด visualization reagent ซึ่งใช้เป็น Rabbit anti goat immunoglobulin-HRP (DAKO®, USA) ที่ dilution 1:50 แล้ว incubate เป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมิห้อง แล้วล้างด้วย phosphate buffer saline 2 ครั้ง ครั้งละ 3 นาที

รูปที่ 29 แสดงขวดน้ำยาที่ใช้ในการเป็น visualization reagent



13. ทำการ color development ด้วยการหยดน้ำยา 3,3 diaminobenzidine tetrahydrochloride anhydrous (DAB) แล้ว incubate ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 10 นาที แล้วล้างด้วยน้ำประปา 5 นาที แล้วจึงทำการ counter stain ด้วย Hematoxilin solution แล้วจึงทำการ mounting สไลด์

รูปที่ 30 แสดงสไลด์ที่ผ่านการย้อมและรอกการนับเซลล์



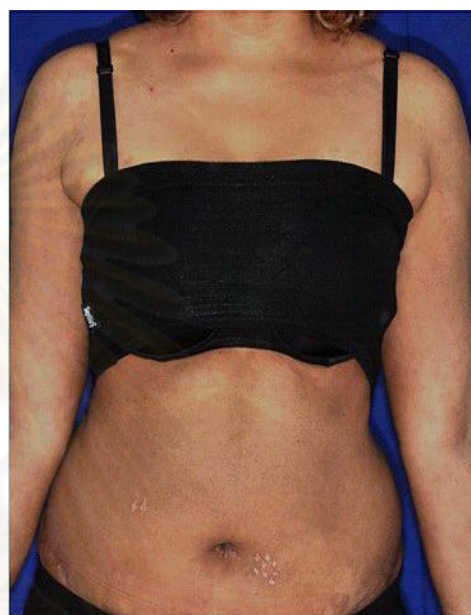
ภาคผนวก ง

ตัวอย่างรูปผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยและชิ้นเนื้อที่ย้อม immunohistochemistry

รูปที่ 31 ผู้ป่วยตัวอย่างที่ 1 ที่ baseline และสัปดาห์ที่ 16



Baseline



สัปดาห์ที่ 16



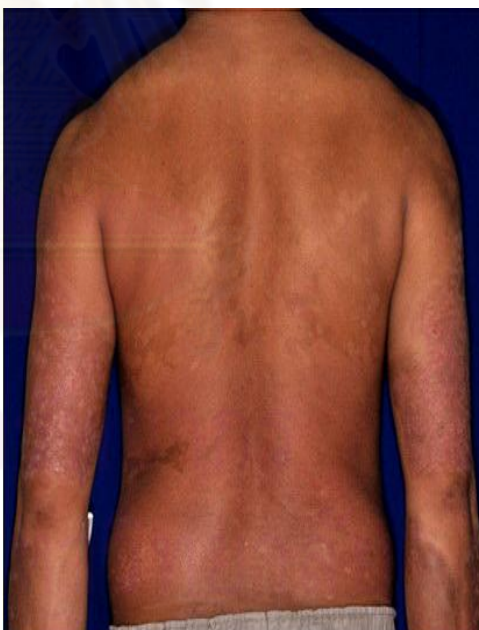
รูปที่ 32 ผู้ป่วยตัวอย่างที่ 2 ที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16



Baseline



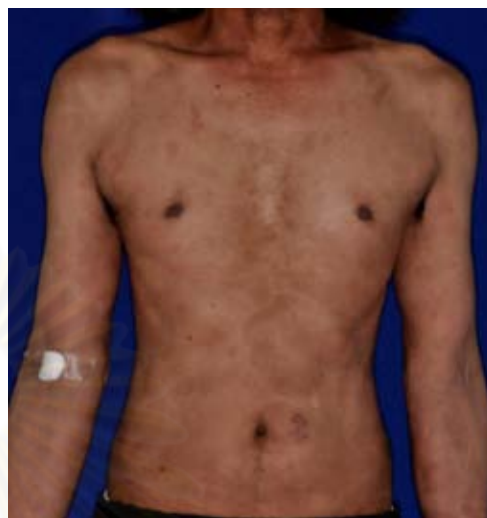
สัปดาห์ที่ 16



รูปที่ 33 ผู้ป่วยตัวอย่างที่ 3 ที่ baseline และ สัปดาห์ที่ 16



Baseline

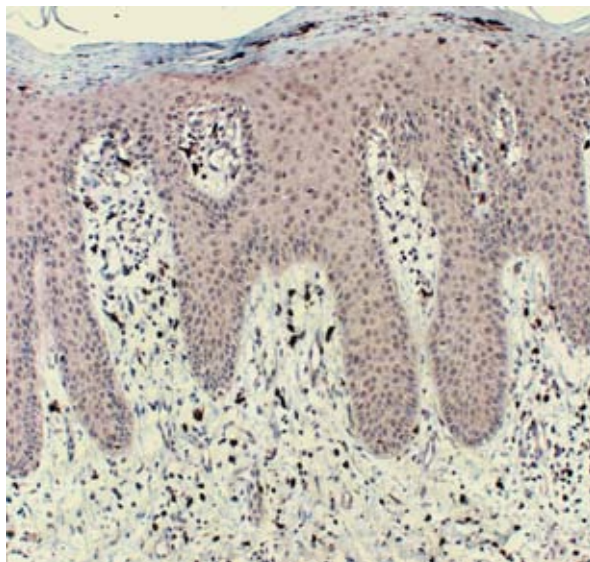


สัปดาห์ที่ 16

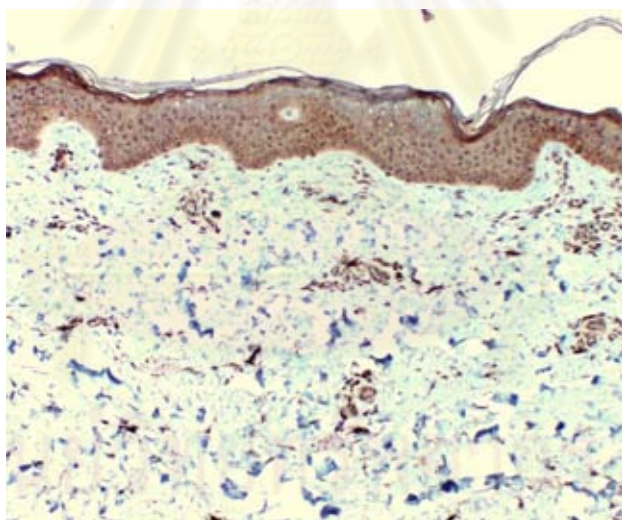


จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 34 แสดงรูปชิ้นเนื้อที่ย้อม immunohistochemistry ดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ที่ กำลังขยาย 10 เท่า ระหว่าง baseline และ สัปดาห์ที่ 16



baseline



สัปดาห์ที่ 16

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล

นายชนันท์ กำธรรัตน์

ประวัติส่วนตัว

เกิดวันที่ 2 พฤษภาคม 2523 ที่จังหวัดระยอง

ประวัติการศึกษา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล 2541-2547

การศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ1)

ประวัติการทำงาน

แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลจันทบุษยกษา จ.นครปฐม 2547-2548

กรมแพทย์ทหารอากาศ กองทัพอากาศ

แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลกองบิน 41 จ. เชียงใหม่ 2548-2550

กรมแพทย์ทหารอากาศ กองทัพอากาศ

แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป รพ.สมิติเวชศรีนครินทร์ จ. กรุงเทพฯ 2550-2552

ปัจจุบัน

นิสิตแพทย์ปริญญาโท สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ 2552-2554

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย