

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การรักษา acanthosis nigricans ในเด็ก

ด้วยยา adapalene ในโรงพยาบาลศูนย์

การแพทย์ฯ (โครงการวิจัยนำร่อง)

เลขที่สัญญา

202/2554

หัวหน้าโครงการ

ผศ.นพ.อรุชา ตริศิริโชติ

ได้รับทุนสนับสนุนจากเงินรายได้ศูนย์การแพทย์

ประจำปีงบประมาณ 2554

การรักษา acanthosis nigricans ในเด็กด้วยยา adapalene ในโรงพยาบาลศูนย์การแพทย์ฯ (โครงการวิจัยนำร่อง)

อรุชา ตริศิริโชติ*, สุธิดา ชัยธีระยานนท์*, นัญญกานต์ วงศ์จิตรรัตน์**

* หน่วยโรคผิวหนัง ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

** หน่วยโรคต่อมไร้ท่อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลการรักษาภาวะ acanthosis nigricans ในเด็กด้วยยาทา adapalene และผลข้างเคียงจากการทายา

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยาทา 0.1% adapalene ในผู้ป่วยเด็กที่มีรอยโรค acanthosis nigricans ผู้ป่วยจะได้รับการทายา 0.1% adapalene ที่บริเวณคอเป็นเวลา 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก ประเมินผลการรักษาหลักโดยใช้การประเมินสีผิว ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินและบันทึกสีผิวที่บริเวณคอเทียบกับแผ่นวัดสีผิวก่อนการรักษาและหลังทายา นัดติดตามการรักษาที่สัปดาห์ที่ 2 และ 4 ค่าที่ได้จากการเปรียบเทียบกับแผ่นวัดสีผิวจะนำมาแปลงเป็นค่าสัดส่วนของสีผิวเทียบกับสีผิวปกติของผู้ป่วย (สีผิวบริเวณหลัง) ประเมินผลการรักษาโดยใช้ Investigator's global evaluation scale (IGE) และ Parent's global evaluation scale (PGE) ที่ 4 สัปดาห์ รวมทั้งประเมินผลข้างเคียงจากการทายาร่วมด้วย

ผลการศึกษา พบว่าผลการรักษาดีขึ้นตั้งแต่ทายา 2 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยสัดส่วนของสีผิว (skin color ratio) ที่ระยะเวลาก่อนการรักษา หลังรักษา 2 และ 4 สัปดาห์ เป็นร้อยละ 30.35, 17.86 และ 12.52 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยพบว่ามีค่าเฉลี่ยค่าสัดส่วนของสีผิวที่ 4 สัปดาห์ดีขึ้น ร้อยละ 61.82 ± 27.99 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา การประเมินผลการรักษาด้วยค่า IGE และ PGE พบว่าโดยรวมร้อยละ 65 รายงานผลการรักษาว่าสีผิวดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 พบผลข้างเคียงจากการทายาน้อย ส่วนมากเป็นอาการผิวแห้งและแดง โดยเฉพาะในสองสัปดาห์แรกแต่จะดีขึ้นเมื่อทายาต่อเนื่องจนครบ 4 สัปดาห์

สรุป ยา 0.1% adapalene มีประสิทธิภาพใช้ในการรักษารอยโรค acanthosis nigricans และมีความปลอดภัยในการใช้รักษาในเด็ก

คำสำคัญ เด็ก adapalene, acanthosis nigricans

Treatment acanthosis nigricans in children with adapalene in HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical Center; A pilot study

Arucha Treesirichod*, Suthida Chaithirayanon*, Nattakarn Wongjitrat**

*Dermatology unit, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailand.

** Endocrinology unit, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailand.

Abstract:

Objective: To assess degree of improvement of the neck darkening in childhood acanthosis nigricans after treatment with 0.1% adapalene and to assess tolerability and safety.

Methods: An open label, comparative split-neck study was conducted with childhood acanthosis nigricans. Patients were treated with 0.1% adapalene for 4 weeks and were evaluated neck skin color at baseline, week 2 and week 4 using skin color scale chart. Skin color ratio (skin on the neck compares with skin on the back) were calculated for all subjects. The Investigator's global evaluation scale and Parent's global evaluation scale were used to assess the efficacy of treatment at week 4.

Results: Significantly earlier onset of effect was observed at week 2. The mean skin color ratio decreased significantly from baseline to week 2 and 4 (30.35%, 17.86% and 12.52%, $p < 0.001$), with $61.82\% \pm 27.99$ skin improvement. The overall Investigator's global evaluation scale and Parent's global evaluation scale at week 4 were 65% with more than 50% skin improvement. Treatment-related cutaneous irritation were minimal, with slightly skin dryness and erythema, mostly in 1-2 weeks and well tolerated in week 4.

Conclusions: The 0.1% adapalene was effective and safe for the treatment of childhood acanthosis nigricans with minimal cutaneous irritation.

Keywords: acanthosis nigricans, children, adapalene

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
บทที่ 1 บทนำและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	1
บทที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย	3
บทที่ 3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	4
บทที่ 4 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	6
บรรณานุกรม	18
หน้าประวัติย่อผู้วิจัย	19



บัญชีตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ระดับการเปลี่ยนแปลงหลังรักษาโดยใช้ Investigator's global evaluation และ Parent's global evaluation (PGE)	8
ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของอาการระคายเคืองต่างๆของผิวหนังจากการทายา	9
ตารางที่ 3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยก่อนการรักษา	10
ตารางที่ 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย skin color ratio ระหว่างก่อนการรักษา หลังทายาที่ 2 และ 4	11
ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ย IGE score and PGE score หลังการทายา 4 สัปดาห์	12
ตารางที่ 6 อาการระคายเคืองของผิวหนังจากการทายา แบ่งตามจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการ	13



บัญชีภาพประกอบ

	หน้า
ภาพที่ 1 แผ่นวัดสีผิว	14
ภาพที่ 2 ค่าเฉลี่ยของ skin color ratio ที่ 0, 2 และ 4 สัปดาห์	15
ภาพที่ 3 ภาพผู้ป่วยเปรียบเทียบด้านที่ทายาก่อนและหลังรักษาที่ 4 สัปดาห์	16
ภาพที่ 4 อาการระคายเคืองของผิวหนังในผู้ป่วยแบ่งตามเกณฑ์การประเมินและความรุนแรง	17



บทที่ 1 บทนำและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Acanthosis nigricans (AN) เป็นภาวะที่ผิวหนังบริเวณข้อพับมีสีเข้มและหนา พบได้ในเด็กที่มีภาวะอ้วน ภาวะดื้ออินซูลิน กลุ่มโรคมะเร็งและจากยาต่างๆ¹ ยังไม่รู้สาเหตุที่ชัดเจน ในภาวะ hyperinsulinemia ระดับ insulin ที่สูงขึ้นอาจจับกับ insulin-like growth factor receptors ในชั้นหนังกำพร้าทำให้เกิดการหนาตัวขึ้น โดยมักพบที่บริเวณด้านข้างและหลังลำคอ รักแร้ ในตำแหน่งอื่นๆที่พบได้ เช่น ข้อนิ้วมือ อวัยวะเพศ ขาหนีบ ใบหน้า ต้นขา ใต้ราวนม ข้อพับหลังเข่าและแขน บางครั้งอาจพบที่บริเวณเย็บได้ ปัจจุบันพบเด็กที่มีภาวะโรคอ้วนเพิ่มมากขึ้นและในเด็กกลุ่มนี้มักมีภาวะ acanthosis nigricans ร่วมด้วย ซึ่งมีลักษณะคล้ายไข้ไคไลด์ไม่สะอาด ส่งผลกระทบต่อความมั่นใจและการเข้าสังคมทั้งตัวผู้ป่วยและผู้ปกครอง ในปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้รักษาภาวะ acanthosis nigricans ในเด็กที่ได้ผลดีและมีผลข้างเคียงน้อย มีรายงานการรักษาโดยใช้ยาต่างๆ เช่น ยาทาในกลุ่ม keratolytic และยาทาในกลุ่ม retinoids ที่ใช้รักษาผิว ซึ่ง retinoids ออกฤทธิ์โดยการเปลี่ยนแปลงการเจริญเติบโตและการแบ่งเซลล์ผิวหนัง เร่งให้เซลล์ผิวหนังชั้นบนที่มีเม็ดสีเมลานินหลุดลอกออก Berrger BJ² รายงานการใช้ยา 0.1% tretinoin cream ทารอยโรค pseudoacanthosis nigricans 2 สัปดาห์พบว่าได้ผลดี Darmstadt GL³ รายงานผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มี acanthosis nigricans รักษาด้วยยา 0.1% tretinoin gel วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบว่ารอยโรคหายเกือบหมดเมื่อเปรียบเทียบกันสองข้าง ผลข้างเคียงจากยาทาในกลุ่ม retinoid ที่พบบ่อยที่สุดคือผิวง่ายเคือง นอกจากนั้นยังทำให้ผิวแห้งลอกเป็นขุย แดงแสบคัน ในปัจจุบันยากกลุ่ม retinoid มีหลายรุ่น โดยรุ่นใหม่ ๆ เช่น adapalene ในรูปเจลมีผลข้างเคียงน้อย การนำยากกลุ่มนี้มาใช้รักษาภาวะ acanthosis nigricans เพื่อช่วยลดรอยดำที่คอจึงน่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย

Adapalene เป็น synthetic naphthoic acid derivative ที่มี retinoid activity เป็นยารักษาผิวหนังชนิดทาที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาทาในกลุ่ม retinoid นอกจากนี้การดูดซึมของยาผ่านผิวหนังต่ำมาก⁴ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาเป็นเวลานานพบว่ามีระดับยาในพลาสมาที่ดูดซึมผ่านผิวหนังเพียง 25 ng/ml และยาถูกขับออกทางระบบน้ำดี ผลข้างเคียงที่พบอาจทำให้เกิดอาการผิวแห้ง แดงหรือแสบได้ แต่พบได้น้อยกว่ายาทาในกลุ่ม retinoid รุ่นแรกๆ ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการใช้ยาทา adapalene รักษาโรค acanthosis nigricans แต่มีรายงานการใช้ยา adapalene ในโรคอื่นที่ไม่ใช่ผิว เช่น การรักษาโรคหูดข้าวสุกในเด็กอายุ 4 ปี ที่ไม่ตอบสนองต่อยาหลัก โดยใช้ยา adapalene ทาเป็นเวลา 4 สัปดาห์พบว่ารอยโรคหายไปมากกว่าร้อยละ 50 โดยไม่พบผลข้างเคียง⁵ ดังนั้นการใช้ยาทา adapalene จึงอาจเป็นทางเลือกเพื่อใช้ในการรักษาโรค acanthosis nigricans ที่มีผลข้างเคียงน้อยและมีความปลอดภัย

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลการรักษาภาวะ acanthosis nigricans ในเด็กด้วยยาทา adapalene และผลข้างเคียงจากการทายา



บทที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาด้วยยาทา 0.1% adapalene ในผู้ป่วยเด็กที่มีรอยโรค acanthosis nigricans ผู้ป่วยจะได้รับการทายา 0.1% adapalene ที่บริเวณคอเป็นเวลา 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยทายา adapalene ที่คอทางด้านขวาวันละครั้ง และทา cream base เปรียบเทียบที่คอด้านซ้ายเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้ยาทาชนิดอื่นร่วมด้วย ผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกน้ำหนัก ส่วนสูงและดัชนีมวลกาย ประสิทธิภาพการรักษาและผลข้างเคียงจากการรักษาจะได้รับการประเมินที่ระยะเวลาก่อนการรักษา หลังรักษาที่ 2 และ 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีอาการระคายเคืองจากการทายา จะได้รับการแนะนำให้ปรับการทาเป็นวันเว้นวัน หากมีอาการระคายเคืองมากให้มาพบแพทย์ก่อนนัด และผู้ป่วยสามารถถอนตัวออกจากการศึกษาได้ตลอดระยะเวลาการศึกษา การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

เกณฑ์การคัดเลือกประชากร ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กที่ตรวจพบ acanthosis nigricans และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาร่วม และเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กที่มีรอยโรคอื่นร่วมกับ acanthosis nigricans ในตำแหน่งที่ต้องทายาและผู้ป่วยได้รับการรักษาโรค acanthosis nigricans ด้วยยาทาชนิดอื่นภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการ

การประเมินผลการรักษาหลัก ใช้การเปรียบเทียบสีผิวที่คอกับแผ่นวัดสีผิว ดังรูปที่ 1 ค่าสีผิวที่ได้นำไปแปลงเป็นค่าสัดส่วนของสีผิว (skin color ratio) โดยเปรียบเทียบสีผิวที่คอเทียบกับผิวปกติของผู้ป่วย (สีผิวที่หลังระหว่างสะบัก) เมื่อเริ่มต้นการรักษาและหลังการรักษาที่ 2 และ 4 สัปดาห์ โดยใช้สูตรดังนี้ $skin\ color\ ratio = [(สีผิวที่คอ - สีผิวปกติ) / สีผิวปกติ] \times 100$ นอกจากนี้ยังประเมินผลการรักษาโดยใช้ Investigator's global evaluation scale (IGE) และ Parent's global evaluation scale (PGE) โดยเกณฑ์การประเมินมีระดับการเปลี่ยนแปลงหลังรักษาตั้งแต่ 0 (หาย) – 6 (แย่ลง) ดังตารางที่ 1 ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการถ่ายภาพที่คอข้างซ้ายและขวา ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วย

ประเมินผลข้างเคียงจากการรักษาประเมินโดยใช้อาการระคายเคืองต่างๆของผิวหนังจากการทายา (cutaneous irritation grading scales) ได้แก่ อาการผิวแดง ผิวแห้ง ผิวลอก แสบและคัน การประเมินมีระดับความรุนแรงตั้งแต่ 0 (ไม่มี) – 4 (รุนแรง) ดังตารางที่ 2

ค่าเฉลี่ยของค่าสัดส่วนของสีผิวนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ โดยใช้ repeated measure ANOVA ที่ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และใช้ independent-sample t test หาค่าความสัมพันธ์กับปัจจัยที่อาจมีผลต่อการรักษา ผลการประเมิน IGE, PGE และผลข้างเคียงด้วยสถิติเชิงพรรณนา

บทที่ 3 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ acanthosis nigricans จำนวน 20 คนที่เข้าร่วมการศึกษา เป็นเพศชาย 9 คน (ร้อยละ 45) เพศหญิง 11 คน (ร้อยละ 55) อายุเฉลี่ย 11.4 ± 3.6 ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย 66.93 ± 18.28 กิโลกรัม ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 27.94 ± 3.15 กิโลกรัม/เมตร² ภาวะอ้วนเป็นสาเหตุที่พบได้มากที่สุดของ acanthosis nigricans โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 100 และ 80 มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 85 และ 95 ตามลำดับ มีผู้ป่วยหนึ่งคนที่มีอาการของ polycystic ovarian syndrome ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษา พบว่าค่าเฉลี่ยของ skin color ratio ก่อนและหลังรักษาด้วยยาทา adapalene ที่ 2 และ 4 สัปดาห์เป็นร้อยละ 30.35 ± 11.76 , 17.86 ± 10.41 และ 12.52 ± 10.55 ตามลำดับ โดยคอด้านที่ทา cream base ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของ skin color ratio ที่ 0, 2 และ 4 สัปดาห์ ดังแสดงในรูปที่ 2

เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ย skin color ratio มีการเปลี่ยนแปลงดีขึ้นร้อยละ 61.82 ± 27.99 หลังการรักษา 4 สัปดาห์ เมื่อวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบค่า skin color ratio หลังรักษาที่ 0, 2 และ 4 สัปดาห์ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังตารางที่ 4 นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างผลการรักษากับปัจจัยอื่นๆ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับอายุ น้ำหนักเริ่มต้น น้ำหนักที่เปลี่ยนไปขณะให้การรักษาและดัชนีมวลกาย

การวิเคราะห์ผลการรักษาที่ 4 สัปดาห์โดยใช้ IGE และ PGE พบว่าได้ผลเหมือนกัน โดยร้อยละ 10, 25, 30 และ 35 รายงานผลการรักษาว่าดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 90, 75-89, 50-74 และน้อยกว่า 50 ตามลำดับ ผลประเมินโดยรวมร้อยละ 65 รายงานผลการรักษาว่าดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ดังตารางที่ 5 เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายไม่ได้ติดตามการรักษาหลังหยุดยา จากการสังเกตผู้ป่วยบางรายที่ยังติดตามการรักษาต่อเนื่องหลังหยุดทายาพบว่าหากผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมน้ำหนักได้รอยดำจาก acanthosis nigricans จะกลับมาดำอีกได้เฉลี่ย 1 เดือนหลังการรักษา

รูปที่ 3 แสดงภาพผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา 0.1% adapalene เปรียบเทียบด้านที่ทายาก่อนและหลังรักษาที่ 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยรายที่ 1, 2 และ 3 พบว่าค่า skin color ratio หลังการรักษาดีขึ้นร้อยละ 83.3, 87.5 และ 90 ตามลำดับ

ผลข้างเคียงจากการทายา

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50 (10 คน) ที่มีผลข้างเคียงจากการทายาที่ 2 สัปดาห์และลดลงเหลือร้อยละ 35 (7 คน) ที่ 4 สัปดาห์ จากกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการพบว่าอาการผิวหนังแห้งพบได้มากที่สุดร้อยละ 50 ที่ 2 สัปดาห์และลดลงเหลือร้อยละ 35 ที่ 4 สัปดาห์ ส่วนผลข้างเคียงที่พบบรองลงมาได้แก่ อาการแดง แสบ ลอก

และค้นตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 6 เมื่อพิจารณาระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงตามอาการแต่ละส่วน แล้ว พบว่าส่วนมากมีอาการอยู่ในระดับน้อยตามเกณฑ์การประเมินจาก cutaneous irritation grading scales ดังรูปที่ 4 โดยมีผู้ป่วย 1 คนที่มีมีอาการแสบจนต้องปรับการทายาจากวันละหนึ่งครั้งเป็นวันเว้นวันเป็นเวลาหนึ่งสัปดาห์หลังจากนั้นสามารถกลับมาทายาได้ตามปกติ



บทที่ 4 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานำร่องจึงมีข้อจำกัดในเรื่องจำนวนประชากรและเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินต่างๆ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ใช้วิธีเปรียบเทียบการทายา adapalene เทียบกับยา cream base โดยใช้ผู้ป่วยคนเดียวกันโดยทายาที่คอคนละด้านเพื่อลดอคติที่อาจเกิดขึ้นจากการประเมินสีผิว ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายาทา 0.1% adapalene มีประสิทธิภาพในการใช้รักษารอยโรค acanthosis nigricans โดยพบว่ามีค่าเฉลี่ยหลังการรักษาที่ 4 สัปดาห์ดีขึ้นถึงร้อยละ 61.82 โดยเริ่มเห็นผลการรักษาได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์ นอกจากนี้ผลการรักษาจากการประเมินโดย IGE และ PGE โดยรวมพบว่าร้อยละ 65 รายงานว่ารอยดำดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องกับการประเมินโดยใช้การเปรียบเทียบสีผิว จากข้อมูลที่มีในรายงานผู้ป่วยพบว่ายาในกลุ่ม retinoid มีส่วนช่วยให้รอยโรค acanthosis nigricans จางลงได้ แต่ยังไม่มียางานการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาที่เป็นข้อมูลเชิงสถิติ การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาทา 0.1% adapalene มีส่วนช่วยให้รอยโรค acanthosis nigricans จางลงได้ และสามารถนำผลการรักษาที่ได้ไปเป็นข้อมูลเพื่อทำการศึกษาเพิ่มเติมและเป็นแนวทางเพื่อใช้ในการรักษาต่อไป ส่วนสาเหตุที่พบร่วมกับภาวะ acanthosis nigricans ในรายงานการศึกษานี้ พบว่าส่วนใหญ่มีภาวะอ้วนและดัชนีมวลกายสูง ซึ่งในปัจจุบันมีข้อมูลบ่งชี้ว่าภาวะอ้วนมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน⁶ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการ insulin dependent activation of insulin-like growth factor⁷ และกระตุ้นทำให้เกิดภาวะ acanthosis nigricans ผู้ป่วยจะมีผิวดำนํามาก่อนหลังจากนั้นผิวจึงหนาขึ้นและหยาบขึ้น⁸ ดังนั้นภาวะอ้วนจึงเป็นปัจจัยที่สำคัญที่มีผลต่อการรักษา โดยรอยโรค acanthosis nigricans ในผู้ป่วยนั้นไม่ได้หายขาดแต่สามารถกลับเป็นซ้ำได้หลังหยุดยาทาโดยเฉพาะถ้ายังมีน้ำหนักที่เพิ่มขึ้น ในทางตรงกันข้ามการลดน้ำหนักเองมีส่วนช่วยให้รอยโรค acanthosis nigricans ดีขึ้นได้เช่นเดียวกัน^{8,9} เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างผลการรักษาด้วยปัจจัยอื่นๆแล้ว พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ อายุ น้ำหนักเริ่มต้น น้ำหนักที่เปลี่ยนไปขณะให้การรักษาและดัชนีมวลกาย ดังนั้นผลการรักษาที่ดีขึ้นในการศึกษานี้จึงไม่มีปัจจัยเรื่องการลดน้ำหนักเข้ามาเกี่ยวข้อง แต่อย่างไรก็ตามการควบคุมน้ำหนักหลังการรักษาจะช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ และการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวจะช่วยให้สามารถรู้ถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการทายาและโอกาสการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยหลังรักษา

ปัจจุบันการประเมินสีผิวที่ใช้ในมีหลายวิธี วิธีมาตรฐาน (gold standard) คือการใช้ visual assessment¹⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานวิธีการประเมินผลการรักษาโดยเปรียบเทียบทั้งจากภาพถ่ายโดยตรง^{11,12} และเทียบกับแผ่นวัดสีผิว¹² ในการศึกษาครั้งนี้จึงเลือกใช้การเปรียบเทียบสีผิวกับแผ่นวัดสีผิวเพื่อประเมิน

ผลการรักษา แต่เนื่องจากผู้ป่วยแต่ละคนมีสีผิวที่แตกต่างกันทั้งสีผิวปกติและความดำที่คอเมื่อเริ่มต้นให้การรักษา ดังนั้นเพื่อให้ได้ค่าที่เป็นสัดส่วนเดียวกัน ในการศึกษานี้จึงใช้วิธีคำนวณสีผิวผู้ป่วยเป็นค่าร้อยละของความเข้มของสีผิวที่คอเมื่อเทียบกับค่าสีผิวปกติ (skin color ratio) ค่าที่ได้ของแต่ละคนจึงนำมาเปรียบเทียบความแตกต่างกันก่อนและหลังให้การรักษา ซึ่งใช้เป็นการประเมินผลการรักษาหลักและสามารถนำไปวิเคราะห์เปรียบเทียบเชิงสถิติได้ นอกจากนี้ความเข้มของสีผิวในแต่ละคนจะแตกต่างกันแล้ว ในผู้ป่วย acanthosis nigricans มักมีผิวที่หนาและหยาบมากพร้อมด้วยซึ่งเป็นวิธีที่ประเมินได้ยาก จึงเลือกวิธีประเมินโดยใช้ IGE, PGE และภาพถ่ายเพื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา แต่อย่างไรก็ตามการลดอคติที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากการวัด สามารถลดลงได้หากใช้เครื่องมือที่มีความเที่ยงตรงสูงมาใช้ประเมินสีผิว เช่น mexameter ซึ่งเป็นการวัดเม็ดสีเมลานินที่ผิวหน้าและความแดง แต่อาจมีข้อจำกัดในเรื่องเครื่องมือที่มีราคาแพง

อาการระคายเคืองของผิวหนังจากการทายาเป็นปัจจัยที่มีผลต่อความร่วมมือในการรักษา ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจากการทายาถึงร้อยละ 50 แต่ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีผลข้างเคียงอยู่ในระดับความรุนแรงที่ต่ำตามเกณฑ์การประเมินอาการระคายเคืองของผิวหนัง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการข้างเคียงในสัปดาห์แรกๆ และลดลงเมื่อใช้ยาต่อเนื่อง เนื่องจากยาในกลุ่ม retinoid ผลข้างเคียงหลักคืออาการระคายเคืองจากการทายา แต่เนื่องจากยา adapalene มีกลไกการออกฤทธิ์โดยกระบวนการผลิตเซลล์ผิว ตัวยาเองยังมีฤทธิ์ช่วยลดการอักเสบโดยการยับยั้งเอนไซม์ lipooxygenase และ oxidative metabolism of arachidonic acid ทำให้โอกาสเกิดอาการระคายเคืองได้น้อย¹³ จากผลดังกล่าวทำให้ความร่วมมือในการรักษามีเพิ่มขึ้น และสามารถลดความรุนแรงของอาการระคายเคืองของยาในกลุ่มนี้ลงได้ โดยให้ปรับการทายาเป็นวันเว้นวันในช่วงสัปดาห์แรกและหลีกเลี่ยงแสงแดดที่อาจกระตุ้นให้มีอาการระคายเคืองมากขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่อง ผลการรักษาและผลข้างเคียงจากการใช้ยาควรมีการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความถูกต้องและมีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

สรุป

ยา 0.1% adapalene มีประสิทธิภาพใช้ในการรักษาโรค acanthosis nigricans และมีความปลอดภัยในการใช้รักษาในเด็ก อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในประชากรเพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความแม่นยำมากขึ้น

ตารางที่ 1 ระดับการเปลี่ยนแปลงหลังรักษาโดยใช้ Investigator's global evaluation และ Parent's global evaluation (PGE)

ระดับการเปลี่ยนแปลง	IGE	PGE
0	รอยดำหาย ดีขึ้นร้อยละ 100	รอยดำหาย ดีขึ้นร้อยละ 100
1	รอยดำดีขึ้นมาก ร้อยละ 90-99	รอยดำดีขึ้นมาก ร้อยละ 90-99
2	รอยดำดีขึ้น ร้อยละ 75-89	รอยดำดีขึ้น ร้อยละ 75-89
3	รอยดำดีขึ้นปานกลาง ร้อยละ 50-74	รอยดำดีขึ้นปานกลาง ร้อยละ 50-74
4	รอยดำดีขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 50	รอยดำดีขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 50
5	รอยดำไม่เปลี่ยนแปลง	รอยดำไม่เปลี่ยนแปลง
6	รอยดำแย่ลง	รอยดำแย่ลง



ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของอาการระคายเคืองต่างๆของผิวหนังจากการทายา

อาการระคายเคืองของผิวหนัง		ระดับความรุนแรง
ผิวแดง	0	ไม่มีอาการแดง
	1	แดงไม่มาก บางส่วนที่คอ
	2	แดงไม่มาก ทั่วทั้งคอ
	3	แดงมาก ทั่วทั้งคอ
	4	แดงมาก มีอาการบวม
ผิวแห้ง	0	ผิวปกติไม่แห้ง
	1	ผิวแห้งไม่มาก บางส่วนที่คอ
	2	ผิวแห้งปานกลาง ทั่วทั้งคอ
	3	ผิวแห้งมาก ทั่วทั้งคอ
	4	ผิวแห้งมาก แตกเป็นขุยทั่วทั้งคอ
ผิวลอกเป็นขุย	0	ผิวปกติไม่ลอก
	1	ผิวลอกไม่มาก บางส่วนที่คอ
	2	ผิวลอกปานกลาง ทั่วทั้งคอ
	3	ผิวลอกมาก ทั่วทั้งคอ
	4	ผิวลอกมาก ลอกเป็นแผ่นทั่วทั้งคอ
อาการแสบ	0	ผิวปกติไม่แสบ
	1	ผิวแสบไม่มาก บางส่วนที่คอไม่มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน
	2	ผิวแสบปานกลาง ทั่วทั้งคอไม่มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน
	3	ผิวแสบมาก ทั่วทั้งคอ มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวันบ้าง
	4	ผิวแสบมาก ทั่วทั้งคอ มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน
อาการคัน	0	ผิวปกติไม่คัน
	1	ผิวคันไม่มาก บางส่วนที่คอไม่มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน
	2	ผิวคันปานกลาง ทั่วทั้งคอไม่มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน
	3	ผิวคันมาก ทั่วทั้งคอ มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวันบ้าง
	4	ผิวคันมาก ทั่วทั้งคอ มีผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน

ตารางที่ 3 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยก่อนการรักษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา	20
อายุ (ปี)	
อายุเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	11.4 \pm 3.6
พิสัย	3.5-17.0
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)	
ชาย	9 (45)
หญิง	11 (55)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	
น้ำหนักเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	66.93 \pm 18.28
พิสัย	30.5-104.1
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	27.94 \pm 3.15
พิสัย	22.79-35.60
ค่าสัดส่วนของสีผิวด้านที่ทายา adapalene	
ค่าเฉลี่ยก่อนการรักษา	30.35 \pm 11.76
ค่าเฉลี่ยหลังรักษา 2 สัปดาห์	17.86 \pm 10.41
ค่าเฉลี่ยหลังรักษา 2 สัปดาห์	12.52 \pm 10.55
ค่าสัดส่วนของสีผิวด้านที่ทายาหลอก	
ค่าเฉลี่ยก่อนการรักษา	30.35 \pm 11.76
ค่าเฉลี่ยหลังรักษา 2 สัปดาห์	30.35 \pm 11.76
ค่าเฉลี่ยหลังรักษา 2 สัปดาห์	30.35 \pm 11.76

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย skin color ratio ระหว่างก่อนการรักษา หลังทายาที่ 2 และ 4

Skin color ratio	Mean difference	P value(a)	95% confidence interval	
ก่อนการรักษา	-17.83*	<0.001	-23.65	-12.01
หลังทายา 2 สัปดาห์	-5.34*		-8.01	-2.66
หลังทายา 2 สัปดาห์	12.494*	<0.001	6.96	18.03
หลังทายา 4 สัปดาห์	17.834*		12.01	23.65
ก่อนการรักษา	-12.49*	<0.001	-18.03	-6.96
หลังทายา 4 สัปดาห์	5.34*		2.66	8.01

* The mean difference is significant at the 0.05 level.

(a) Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.



ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ย IGE score and PGE score หลังการททายา 4 สัปดาห์

ระดับการเปลี่ยนแปลง		IGE, n (%)	PGE, n (%)
0	รอยดำหาย ดีขึ้นร้อยละ 100	0 (0)	0 (0)
1	รอยดำดีขึ้นมาก ร้อยละ 90-99	2 (10)	2 (10)
2	รอยดำดีขึ้น ร้อยละ 75-89	5 (25)	5 (25)
3	รอยดำดีขึ้นปานกลาง ร้อยละ 50-74	6 (30)	6 (30)
4	รอยดำดีขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 50	7 (35)	7 (35)
5	รอยดำไม่เปลี่ยนแปลง	0 (0)	0 (0)
6	รอยดำแย่ลง	0 (0)	0 (0)



ตารางที่ 6 อาการระคายเคืองของผิวหนังจากการททายา แบ่งตามจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการ

อาการระคายเคืองของ ผิวหนังจากการททายา	สัปดาห์ที่ 2 จำนวน (ร้อยละ)	สัปดาห์ที่ 4 จำนวน (ร้อยละ)
ผิวแดง	7 (35)	1 (5)
ผิวแห้ง	10 (50)	7 (35)
ผิวลอก	6 (30)	4 (20)
แสบ	7 (35)	3 (15)
คัน	4 (20)	2 (10)

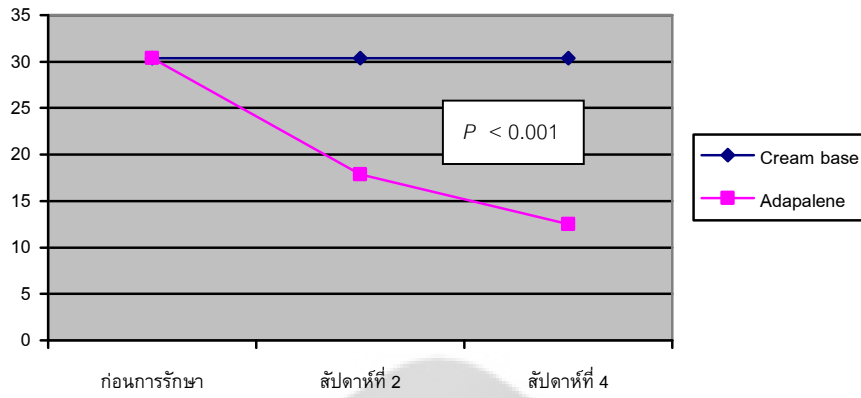


ภาพที่ 1 แผ่นวัดสีผิว (อ้างอิงจาก: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Felix_von_Luschan_Skin_Color_Chart.JPG)

	1	10			19	28	
	2	11			20	29	
	3	12			21	30	
	4	13			22	31	
	5	14			23	32	
	6	15			24	33	
	7	16			25	34	
	8	17			26	35	
	9	18			27	36	



ภาพที่ 2 ค่าเฉลี่ยของ skin color ratio ที่ 0, 2 และ 4 สัปดาห์



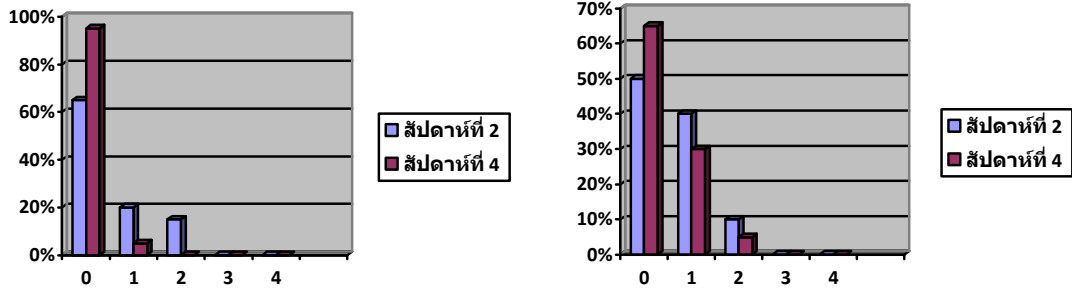
ภาพที่ 3 ภาพผู้ป่วยเปรียบเทียบด้านที่ทายาก่อนและหลังรักษาที่ 4 สัปดาห์ (ผู้ป่วยอายุ 15, 14 และ 8 ปี ตามลำดับ)



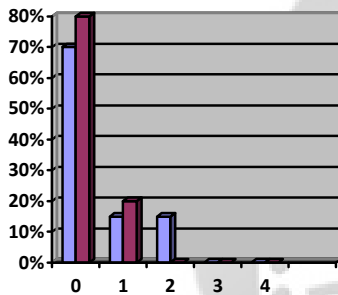
ก่อนการรักษา

หลังทายา 4 สัปดาห์

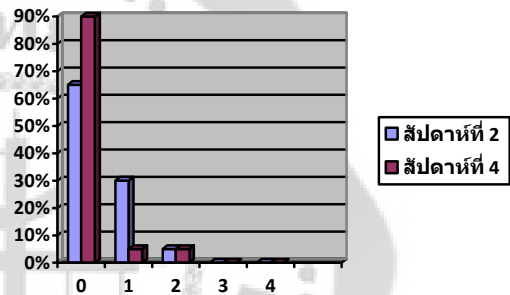
ภาพที่ 4 อาการระคายเคืองของผิวหนังในผู้ป่วยแบ่งตามเกณฑ์การประเมินและความรุนแรง 0 (ไม่มี) – 4 (รุนแรง)



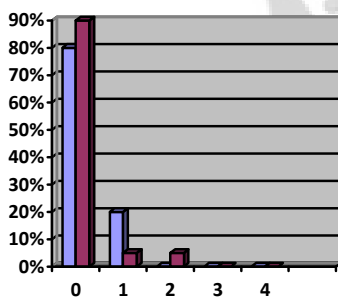
ก. อาการผิวหนังแดง



ข. อาการผิวหนังแห้ง



ค. อาการผิวหนังลอก



ง. อาการแสบ

จ. อาการคัน

บรรณานุกรม

1. Schwartz RA. Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1-19; quiz 20-12.
2. Berger BJ, Gross PR. Another use for tretinoin--pseudoacanthosis nigricans. *Arch Dermatol* 1973;108:133-134.
3. Darmstadt GL, Yokel BK, Horn TD. Treatment of acanthosis nigricans with tretinoin. *Arch Dermatol* 1991;127:1139-1140.
4. Millikan LE. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. *Int J Dermatol* 2000;39:784-788.
5. Scheinfeld N. Treatment of molluscum contagiosum: a brief review and discussion of a case successfully treated with adapalene. *Dermatol Online J* 2007;13:15.
6. Treesirichod A, Wongjitrat N. Childhood acanthosis nigricans in HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn medical center. *Thai J Dermatol* 2010;26:141-150.
7. Higgins SP, Freemark M, Prose NS. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J* 2008;14:2.
8. Kuroki R, Sadamoto Y, Imamura M, Abe Y, Higuchi K, Kato K, et al. Acanthosis nigricans with severe obesity, insulin resistance and hypothyroidism: improvement by diet control. *Dermatology* 1999;198:164-166.
9. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:173-179.
10. Taylor S, Westerhof W, Im S, Lim J. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S282-290.
11. Rossi AB, Leyden JJ, Pappert AS, Ramaswamy A, Nkengne A, Ramaswamy R, et al. A pilot methodology study for the photographic assessment of post-inflammatory hyperpigmentation in patients treated with tretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:398-402.
12. Seo SH, Kim JH, Kim JW, Kye YC, Ahn HH. Better understanding of digital photography for skin color measurement: With a special emphasis on light characteristics. *Skin Res Technol* 2011;17:20-25.
13. Piskin S, Uzunali E. A review of the use of adapalene for the treatment of acne vulgaris. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:621-624.

คณะผู้ทำวิจัย

- ชื่อสกุล** นายอรุษา ตริศิริโชติ **หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน**
สังกัด คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ที่ตั้ง อำเภอองครักษ์
โทรศัพท์ที่ทำงาน 037-395085 ต่อ 10920
อีเมลล์ Trees_ar@yahoo.com
- ชื่อสกุล** นางนงกานต์ วงศ์จิตรัตน์
สังกัด คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ที่ตั้ง อำเภอองครักษ์
โทรศัพท์ที่ทำงาน 037-395085 ต่อ 10920
อีเมลล์ nwongjitrat@yahoo.com
- ชื่อสกุล** นางสาวสุธิดา ชัยธีระยานนท์
สังกัด คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
ที่ตั้ง อำเภอองครักษ์
โทรศัพท์ที่ทำงาน 037-395085 ต่อ 10920
อีเมลล์ learnla117@hotmail.com