

ประสิทธิผลของยาทาโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 0.1
ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขา

ปริญญานิพนธ์
ของ
นายแพทย์ไพรัช บุญทรัพย์ทิพย์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
เมษายน 2549
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ประสิทธิผลของยาทาโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 0.1
ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขา

บทคัดย่อ

ของ

นายแพทย์ไพรัช บุญทรัพย์ทิพย์

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

เมษายน 2549

ไพรัช บุญทรัพย์ทิพย์. (2549). *ประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขาว*. ปรินฏานิพนธ์ วท.ม. (ตจวิทยา). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, คณะกรรมการควบคุม: รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ปิติพลังวชิรา, รองศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล.

ภูมิหลัง : โรคต่างขาว (Vitiligo) เป็นความผิดปกติของสีผิวที่เกิดจากถ่ายทอดทางพันธุกรรมหรือเกิดขึ้นเอง โดยมีอาการทางคลินิกเป็นผื่นสีขาวนํ้านมขอบชัด การรักษาที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือการรับประทานยาร่วมกับการฉายแสงและการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่เนื่องจากการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานาน โดยเฉพาะบริเวณใบหน้าจะก่อให้เกิดผลข้างเคียงเป็นจำนวนมาก เช่น ผิวหนังฝ่อ เส้นเลือดฝอยขยาย และความดันโลหิตสูงขึ้น เป็นต้น

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทาโครลิมุส (0.1% Tacrolimus Ointment) ที่จะนำมาใช้รักษาโรคต่างขาว

ผู้ป่วยและวิธีการ : ผู้ป่วยต่างขาวจำนวนทั้งสิ้น 22 คน จะได้รับยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกลับไปทาทันที 2 ครั้ง เป็นเวลานานติดต่อกัน 24 สัปดาห์ เพื่อดูการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรค ถ้าพบการสร้างสีมากกว่าร้อยละ 75 เท่ากับตอบสนองดีมาก, การสร้างสีมากกว่าร้อยละ 50-75 เท่ากับตอบสนองดี, การสร้างสีมากกว่าร้อยละ 25-50 เท่ากับตอบสนองปานกลาง, การสร้างสีมากกว่าร้อยละ 0-25 เท่ากับตอบสนองไม่ดี, และไม่พบการตอบสนอง มีผู้ป่วยมารับการรักษาจนจบการวิจัยจำนวน 21 คน (ชาย 8 คน, หญิง 13 คน), อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 41 ± 14 ปี, ระยะเวลาที่เกิดโรคเฉลี่ย 10 ± 10 ปี, เป็นต่างขาวชนิดอะโครเฟเซียลจำนวน 7 คน (ร้อยละ 33.3), ชนิดวัลการิสจำนวน 6 คน (ร้อยละ 28.6), ชนิดเซกเมนตอลจำนวน 5 คน (ร้อยละ 23.8), ชนิดโฟคอลจำนวน 2 คน (ร้อยละ 9.5), และชนิดผสมจำนวน 1 คน (ร้อยละ 4.8) โดยมีรอยโรครวมกันทั้งสิ้น 28 รอยโรค ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกข้อมูลเก็บไว้ นัดผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียงทุก 4 สัปดาห์ และถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษา, ณ สัปดาห์ที่ 8, 16 และ 24

ผลการทดลอง : ณ สัปดาห์ที่ 24 พบรอยโรคจำนวน 17 รอย (ร้อยละ 60.7) มีการสร้างสีเกิดขึ้น โดยร้อยละ 76.5 พบการตอบสนองไม่ดี, ร้อยละ 5.9 พบการตอบสนองปานกลาง, และร้อยละ 17.6 พบการตอบสนองดีมาก, โดยพบการตอบสนองที่ดีมากบริเวณใบหน้ากับลำคอ คิดเป็นร้อยละ 37.5 ซึ่งต่างขาวชนิดวัลการิสจะพบการสร้างสีบริเวณดังกล่าวได้ดีที่สุด ขณะเดียวกันก็พบผลข้างเคียงคิดเป็นร้อยละ 28.6 โดยพบอาการคันมากที่สุดจำนวน 3 คนคิดเป็นร้อยละ 14.3, อาการคันและแดงจำนวน 2 คนคิดเป็นร้อยละ 9.5, และอาการแสบร้อนพบจำนวนหนึ่งคนคิดเป็นร้อยละ 4.8

อภิปรายผล : ผลการศึกษานี้พบว่าประสิทธิภาพของการรักษาต่างขาวในผู้ใหญ่ ด้วยยาทาโครลิมุส ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งจัดอยู่ในเกณฑ์ปานกลางถึงดี และเหมาะที่จะใช้กับรอยโรคที่เกิดขึ้นบริเวณศีรษะกับลำคอโดยเฉพาะถ้าเป็นต่างขาวชนิดว่าการิสจะตอบสนองได้ดีที่สุด ผลข้างเคียงที่พบก็ไม่รุนแรง เหมาะที่จะนำมาใช้ทดแทนหรือร่วมกับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานอื่น

EFFECTIVENESS OF 0.1% TACROLIMUS OINTMENT
IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH VITILIGO

AN ABSTRACT
BY
PAIRUTCH BOONSUPHIP

Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science in Dermatology
at Srinakharinwirot University
April 2006

Pairutch Boonsupthip. (2006). *Effectiveness of 0.1% Tacrolimus Ointment in the Treatment of the Patients with Vitiligo*. Master Thesis, M.S. (Dermatology). Bangkok: Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee: Assoc. Prof. Piti Palungwachira, Assoc. Prof. Montree Udompataikul.

Background : Vitiligo is a genetic or an acquired idiopathic condition characterized by loss of pigmentation. Photochemotherapy and application of topical corticosteroids are most commonly prescribed. However, the prolong using of corticosteroids especially on the face may lead to cutaneous atrophy, telangiectasia, and ocular complications.

Objectives : To assess the efficacy and safety of 0.1% tacrolimus ointment in the treatment of patients with vitiligo.

Patients and Methods : Twenty-two patients with localized and generalized disease were enrolled in this open-label study. They were treated with topical 0.1% tacrolimus ointment applied twice daily for 24 weeks. Repigmentation of vitiliginous areas was graded as follows: excellent (>75% repigmentation), good (>50-75% repigmentation), fair (>25-50% repigmentation), poor (>0-25% repigmentation), and no response. Twenty-one patients (9 male and 13 female) of mean age was 41 ± 14 years and the mean duration of vitiligo was 10 ± 10 years completed the study. Seven (33.3%) adults had vitiligo acrofacialis, six (28.6%) had vitiligo vulgaris, five (23.8%) had vitiligo segmentalis, two (9.5%) had vitiligo focalis and one (4.8%) had mixed type. The total lesions were 28. Detailed clinical assessments were performed at baseline. They were evaluated monthly for efficacy and for any signs and symptoms of irritation. Photographs were taken at baseline, 8, 16 and 24 weeks.

Results : At 24 weeks, Seventeen lesions (60.7%) achieved varying levels of repigmentation, 76.5% achieved an overall repigmentation of poor response, 5.9% were fair response, and 17.6% were excellent response. Maximal repigmentation was found on the lesions of face and neck, which are sun-exposed area, thirty-seven point five percent of those lesions had excellent response. Facial vitiligo of the vulgaris type showed the best response rate. Side effects were 28.6% reported; three pruritus (14.3%); two pruritus and erythema (9.5%) and one burning (4.8%).

Conclusion : The effectiveness of 0.1% tacrolimus ointment in treatment of patients with vitiligo is moderate to good, particularly involving the head and neck in vulgaris type. It can use as an alternative treatment to topical corticosteroids with minimal irritation.

ปริญญานิพนธ์
เรื่อง

ประสิทธิผลของยาทาโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 0.1
ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขา

ของ
นายแพทย์ไพรัช บุญทรัพย์ทิพย์

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา
ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เพ็ญศิริ จีระเดชากุล)
วันที่ 26 เดือน เมษายน พ.ศ. 2549

คณะกรรมการสอบปริญญานิพนธ์

..... ประธาน
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ มนต์รี อุดมเพทายกุล)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ ปิติ พลังวีระ)

..... กรรมการที่แต่งตั้งเพิ่มเติม
(รองศาสตราจารย์ ดร.โกสุม จันทศิริ)

..... กรรมการที่แต่งตั้งเพิ่มเติม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม)

ประกาศคุณประการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความช่วยเหลือและการให้คำแนะนำอย่างดียิ่งจากคณาจารย์หลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ปิติ พลังวชิรา กรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำแนวทาง ข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆ ที่มีประโยชน์ต่อการวิจัยด้วยดีตลอดมา

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์สุธีร์ รัตนมงคลกุล ในการให้ข้อมูลความรู้ในเรื่องการวิจัยและสถิติ ขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร.โกสุม จันทศิริ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม ที่กรุณาร่วมเป็นกรรมการสอบเค้าโครงและสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์ ตลอดจนให้คำแนะนำต่างๆ ในทุกขั้นตอนของการวิจัยและการเขียนปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านที่ให้ความรู้แก่ผู้วิจัยในการศึกษาตามหลักสูตรวิทยา-ศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา ตลอดระยะเวลา 2 ปีที่ผ่านมา ให้กลายเป็นการเรียนรู้ที่ต้องสืบเนื่องต่อไปอย่างไม่สิ้นสุด และจะต้องนำเอาความรู้นั้นไปยังประโยชน์ให้แก่ผู้อื่นต่อไป

นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ในศูนย์นิพนธ์ เพื่อนๆ พี่ๆ น้องๆ นิสิตหลักสูตรตจวิทยาทุกท่านที่ทำการส่งต่อผู้ป่วยให้ผู้วิจัยทำการรักษา รวมทั้งให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจมาโดยตลอด

ท้ายสุดผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ซึ่งให้การสนับสนุนผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

นายแพทย์ไพรัช บุญทรัพย์ทิพย์

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง	1
ความมุ่งหมายของการวิจัย	2
ความสำคัญของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
ขบวนการสังเคราะห์เม็ดสี	4
ความผิดปกติของสีผิวชนิดจาง	9
เมลานินโซมประกอบด้วย.....	10
สีของผิวหนัง	10
โรคต่างขาว	11
สาเหตุของการเกิดโรค.....	11
ลักษณะทางคลินิก.....	12
ลักษณะทางจุลพยาธิ.....	12
การรักษา.....	13
การรักษาโดยการฉายยา.....	14
การรักษาโดยการผ่าตัด	19
การรักษารวมและการรักษาทางเลือก	21
แคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์.....	22
ไซโคลสปอริน.....	23
กลไกการออกฤทธิ์	24
เภสัชจลนศาสตร์	24
ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง	25
อาการข้างเคียง	26
การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง.....	29

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
2 (ต่อ)	
ทาโครลิมุส	30
กลไกการออกฤทธิ์	31
เภสัชจลนศาสตร์	31
ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง	32
อาการข้างเคียง	32
การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง	33
ไฟมีโครลิมุส	34
กลไกการออกฤทธิ์	35
เภสัชจลนศาสตร์	35
ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง	35
อาการข้างเคียง	36
การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง	36
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	38
3 วิธีดำเนินการวิจัย	41
รูปแบบการวิจัย	41
การกำหนดประชากรและการเลือกกลุ่มตัวอย่าง	41
อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	42
ขั้นตอนการวิจัย	42
การประเมินผล	43
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	44
4 ผลการวิจัย	45
ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	45
ผลการทดลอง	54

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	64
อภิปรายผล	64
สรุป	72
ข้อเสนอแนะ	72
 บรรณานุกรม	 75
 ภาคผนวก	 83
ภาคผนวก ก ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	84
ภาคผนวก ข ตัวอย่างแบบบันทึกข้อมูลการวิจัย	86
ภาคผนวก ค ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยและใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย	87
ภาคผนวก ง ตัวอย่างตารางบันทึกการทนายของผู้ป่วย	90
 ประวัติย่อผู้วิจัย.....	 92

บัญชีตาราง

ตาราง

หน้า

1	แสดงการแบ่งสีผิวของมนุษย์.....	7
2	แสดงขั้นตอนที่ผิดปกติของขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีและโรคที่เกี่ยวข้อง.....	9
3	แสดงแนวทางการรักษาโรคต่างชา.....	13
4	แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย.....	45
5	แสดงอาชีพของผู้ป่วย.....	47
6	แสดงประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างชา.....	47
7	แสดงปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดต่างชา.....	48
8	แสดงชนิดของสีผิวตาม SPT.....	48
9	แสดงประวัติการรักษาต่างชาที่เคยได้รับมาก่อน.....	49
10	แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทุกคนที่มาเข้าร่วมการวิจัยตามชนิดของต่างชา.....	50
11	แสดงชนิดของต่างชาจำแนกตามอายุที่เริ่มเป็นโรค.....	52
12	แสดงชนิดของต่างชาจำแนกตามระยะเวลาการเกิดโรค.....	52
13	แสดงชนิดของต่างชาจำแนกตามประวัติการรักษาต่างชาที่เคยได้รับมาก่อน.....	53
14	แสดงเกณฑ์ของการสร้างสีโดยตำแหน่ง.....	54
15	แสดงชนิดของต่างชาและรูปแบบการตอบสนอง.....	55
16	แสดงชนิดและตำแหน่งของต่างชาจำแนกตามรูปแบบการตอบสนองที่เกิดขึ้น.....	57
17	แสดงรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค.....	58
18	แสดงชนิดของต่างชาจำแนกตามรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค.....	58
19	แสดงค่าความเข้มของสีที่วัดได้จากเครื่อง Mexameter MX 16.....	61
20	แสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากที่ใช้ยาทาโครลิมูส.....	62
21	แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการวิจัยนี้กับที่มีรายงานในต่างประเทศ.....	70
22	แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทุกคนที่มาเข้าร่วมการวิจัยตามลำดับก่อน-หลัง.....	84

บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ

หน้า

1 แสดงหน่วยของเม็ดสีเมลานิน	5
2 แสดงการเปลี่ยนแปลงจำนวนเซลล์เมลานินวัยตามช่วงอายุ	6
3 แสดงขั้นตอนการสังเคราะห์และโครงสร้างเม็ดสีเมลานิน	8
4 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มแคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์	23
5 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไฮโดรลอปอริน	24
6 สูตรโครงสร้างทางเคมีของทาโครลิมุส	30
7 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไฟมีโครลิมุส	35
8 ตัวอย่างภาพผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วยยาทาโครลิมุสก่อนการรักษาและหลังรักษา จนครบ 24 สัปดาห์ และตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมาก	63

บทที่ 1

บทนำ

ภูมิหลัง

โรคต่างขาว (Vitiligo) เป็นความผิดปกติของสีผิวที่เกิดจากถ่ายทอดทางพันธุกรรม หรือเกิดขึ้นเอง โดยมีอาการทางคลินิกเป็นผื่นสีขาวนํานมขอบชัด⁽¹⁾ ซึ่งบริเวณดังกล่าวจะไม่พบเซลล์เมลานิน (Melanocyte) มักเริ่มเป็นในช่วงวัยเด็กหรือวัยรุ่น ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีอาการก่อนอายุ 20 ปี พบอุบัติการณ์ของโรคนี้ประมาณร้อยละ 1⁽²⁾ พบได้ในทุกเชื้อชาติ เพศหญิงและเพศชายมีอุบัติการณ์ของโรคใกล้เคียงกัน อาจมีความสัมพันธ์กับโรคทางอโตอิมมูน (Autoimmune) แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็มีสุขภาพแข็งแรง รอยโรคต่างขาวมีผลต่อความสวยงามและจิตใจของผู้ป่วย ในปัจจุบันได้มีการรักษาผู้ป่วยโรคนี้หลายวิธี ซึ่งให้ผลการรักษาที่แตกต่างกัน

อาการทางคลินิก

โรคต่างขาวมีอาการทางคลินิกจำแนกตามลักษณะการกระจายของผื่น⁽³⁾ ในต่างขาวชนิดโฟคอล (Vitiligo Focalis) พบมีรอยโรคต่างขาวอยู่ในบริเวณจำกัดของผิวหนัง ส่วนต่างขาวชนิดเซกเมนตอล (Vitiligo Segmentalis) ผื่นจะกระจายตามแนวของเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงผิวหนังบริเวณรอยโรค (Dermatome) สำหรับต่างขาวชนิดวัลการิส (Vitiligo Vulgaris) เป็นลักษณะอาการทางคลินิกที่พบได้บ่อยที่สุด โดยรอยโรคจะมีการกระจายที่สมมาตรตามบริเวณของผิวหนังที่รับแรงกดทับ เช่น ข้อศอก หัวเข่า หรือข้อนิ้วมือ นอกจากนี้ยังเกิดการกระจายของผื่นบริเวณรอบตา รอบปาก รอบทวารหนัก รอบปากช่องคลอด และบริเวณซอกข้อพับของร่างกาย ส่วนในต่างขาวชนิดยูนิเวอร์ซอล (Vitiligo Universalis) จะพบมีการกระจายของผื่นเกือบทั้งหมดของร่างกาย

สาเหตุของการเกิดโรค

มีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายถึงสาเหตุของการเกิดโรค⁽⁴⁾ ได้แก่

1. ทฤษฎีอโตอิมมูน (Autoimmune Theory) เนื่องจากพบว่าโรคต่างขาวมีความสัมพันธ์กับโรคอโตอิมมูน และพบแอนติเมลานินไซโตอโตแอนติบอดี (Antimelanocyte Autoantibodies) ในผู้ป่วยบางราย^(5,6)
2. ทฤษฎีประสาท (Neural Theory) เนื่องจากพบว่าบริเวณปลายประสาทในชั้นหนังแท้ มีการหลั่งสารซึ่งทำอันตรายต่อเซลล์เมลานินไซโต^(7,8)
3. ทฤษฎีทำลายตัวเอง (Self-destruct Theory) อธิบายการที่เซลล์เมลานินไซโตมีการสูญเสียกลไกในการป้องกันตัวเองตามธรรมชาติ⁽⁹⁾

4. ทฤษฎีผสม (Composite Theory) ซึ่งเชื่อว่าการเกิดโรคต่างชาวยธิบายโดยหลายทฤษฎีดังกล่าวข้างต้นรวมกัน

การรักษา

การรักษาโรคต่างชาวยังเป็นปัญหาดังแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน การรักษาที่นิยมใช้ในขณะนี้ คือ การรับประทานยาร่วมกับการฉายแสง และการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่เนื่องจากการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานจะก่อให้เกิดผลข้างเคียงเป็นจำนวนมากโดยเฉพาะในเด็กเล็กที่ผิวหนังบางจะมีการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือดได้มากกว่าเด็กโตหรือในผู้ใหญ่ จึงมีการศึกษาเพื่อพัฒนายาที่มีประสิทธิภาพดี มีความปลอดภัยมากกว่ายากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ได้แก่ ยาในกลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin Inhibitor) ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ไซโคลสปอริน (Cyclosporine; CsA), ทาโครลิมุส (Tacrolimus) และไพเมโครลิมุส (Pimecrolimus) แต่เนื่องจากไซโคลสปอรินมีขนาดโมเลกุลใหญ่เกินไป จึงไม่ซึมผ่านผิวหนังเมื่อทำในรูปของยาทาภายนอก ส่วนทาโครลิมุสและไพเมโครลิมุสมีโมเลกุลขนาดกลางที่สามารถผ่านผิวหนังอักเสบ (Inflammatory Skin) ได้ แต่จะผ่านผิวหนังปกติได้น้อย โดยทาโครลิมุสเป็นยากลุ่มแมโครไลด์ อิมมูโนโมดูเลเตอร์ (Macrolide Immunomodulator) ที่นำมาใช้รักษาและควบคุมอาการของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic Dermatitis; AD) แต่เนื่องจากยาออกฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นเซลล์ที ลิมโฟไซต์ (T Lymphocyte) โดยยาจะเปลี่ยนเซลล์เซอร์เฟซเอ็กเพรสชัน (Cell Surface Expression) บนผิวของเซลล์แอนติเจนพรีเซนติ่งเดนไดรติก (Antigen Presenting Dendritic Cells) ทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของไซโตทอกซิก ที ลิมโฟไซต์ (Cytotoxic T Lymphocyte Reactions) ที่นำไปสู่การทำลายเซลล์เมลานোসัยต์และการสังเคราะห์เมลานิน จึงมีผู้นำยานี้มาทดลองใช้ในการรักษาโรคต่างชาวย เนื่องจากสัมพันธ์กับทฤษฎีการเกิดโรคต่างชาวย คือ ทฤษฎีออโตอิมมูนและทฤษฎีทำลายตัวเองนั่นเอง

ความมุ่งหมายของงานวิจัย

1. เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของยาทาชนิดใหม่ในกลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ คือ ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้ง (0.1% Tacrolimus Ointment) ที่จะนำมาใช้รักษาโรคต่างชาวย
2. เพื่อลดปริมาณการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ลง ในกรณีที่ยาตัวใหม่มีประสิทธิภาพดีกว่าหรือเทียบเท่ากัน เป็นการลดโอกาสของการเกิดผลข้างเคียงจากยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยเฉพาะผลข้างเคียงเฉพาะที่

ความสำคัญของงานวิจัย

เนื่องจากปัจจุบันมีการใช้ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์กับโรคต่างชาวกันอย่างแพร่หลาย ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยาได้มากขึ้น โดยเฉพาะผลข้างเคียงเฉพาะที่ ได้แก่ ผิวหนังฝ่อ (Skin Atrophy), ผิวหนังสีจางลง (Hypopigmentation), ผิวหนังแตกลาย (Striae), เส้นเลือดฝอยขยาย (Telangiectasis) และผื่นแพ้สัมผัส เป็นต้น ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาตัวใหม่ในกลุ่มแคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์ คือ ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้ง ที่จะนำมาใช้ร่วมกับหรือทดแทนยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เดิมเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงดังกล่าว ซึ่งข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์และเป็นมาตรฐานใหม่ในการใช้ยานี้ต่อไป

ขอบเขตของงานวิจัย

เป็นการศึกษาผลของยาทาในกลุ่มแคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์ คือ ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาต่างชาในผู้ใหญ่ ที่มารับบริการที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยการทำให้รอยโรคต่างชาวมียี่สิบเพิ่มขึ้นจากการสังเคราะห์เม็ดสีที่เพิ่มขึ้น

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

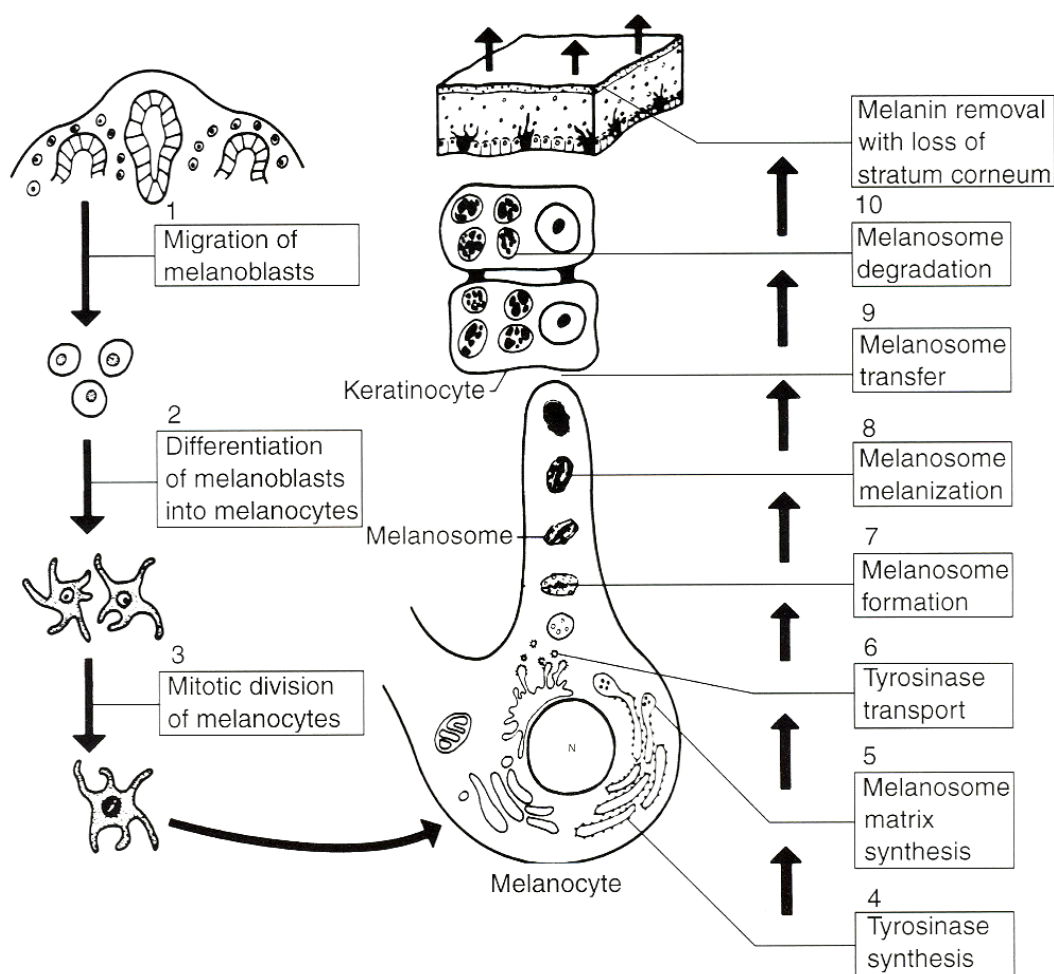
ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ศึกษาเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง และได้นำเสนอตามหัวข้อต่อไปนี้

1. ขบวนการสังเคราะห์เม็ดสี (Melanin Synthesis)
2. โรคด่างขาว (Vitiligo)
3. แคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin Inhibitor)

1. ขบวนการสังเคราะห์เม็ดสี (Melanin Synthesis)⁽¹⁰⁾

ชีววิทยา (Biology) ของเซลล์สร้างเม็ดสีหรือเซลล์เมลานोไซต์ พบว่าเซลล์เมลานोไซต์เจริญมาจากเซลล์เมลานो بلاสต์ (Melanoblast) ซึ่งเป็น Neural Crest Cell ในช่วงที่ยังเป็นตัวอ่อน (Embryo) ในขณะที่เซลล์เมลานอ بلاสต์เคลื่อนที่มาที่ผิวหนังจะมีการเปลี่ยนแปลง (Differentiation) ไปเป็นเซลล์เมลานอไซต์ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีเดนไดรต์ (Dendrite) ยื่นยาวออกจากเซลล์ไปเกาะติดกับเซลล์เคอราติโนไซต์ (Keratinocyte) อื่นๆ โดยเซลล์เมลานอไซต์ทำหน้าที่ส่งผ่านเม็ดสี (Supply Pigment) ให้กับเซลล์เคอราติโนไซต์ ส่วนเซลล์เคอราติโนไซต์ก็จะเก็บเอาเมลานินซึมเข้าสู่เซลล์ทำให้เกิดเป็นสีผิวขึ้น

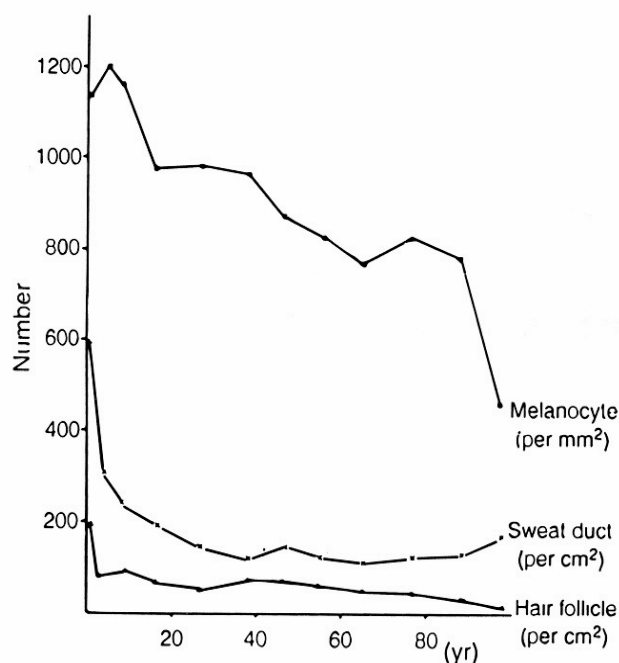
มนุษย์มีเม็ดสีเมลานิน (Melanin Pigment) อยู่ในผิวหนัง ผม และดวงตา โดยสีที่จางที่สุดจะเห็นเป็นสีเกือบขาว ส่วนสีที่เข้มที่สุดจะเป็นสีน้ำตาลเข้มหรือสีดำ ความแตกต่างของสีผิวเหล่านี้ส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ ปริมาณและเม็ดสีเมลานิน รวมทั้งโครงสร้างทางเคมีของเม็ดสีเมลานินมีบทบาทสำคัญในการกำหนดสี ไม่ใช่จำนวนของเซลล์เมลานอไซต์ ซึ่งเป็นที่สังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน ในมนุษย์ตัวเซลล์เมลานอไซต์เองจะมีการสังเคราะห์สารต่างๆเกิดขึ้นภายในเซลล์ เช่น สังเคราะห์เอนไซม์ไทโรซิเนส (Tyrosinase) ที่ใช้ในการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินในเมลานินเดนไดรต์ที่ยื่นอยู่ในชั้นมัลปิเจียน (Malpighian) ของผิวหนังทำหน้าที่ส่งเมลานินไปยังเซลล์เคอราติโนไซต์ที่อยู่ข้างเคียง เรียกการอยู่ร่วมกันของเซลล์เมลานอไซต์กับกลุ่มของเซลล์เคอราติโนไซต์นี้ว่า “หน่วยของการสร้างเม็ดสีเมลานิน” (Epidermal Melanin Unit) ดังภาพประกอบ 1 โดยเซลล์เมลานอไซต์ 1 ตัว จะส่งเมลานินให้เซลล์เคอราติโนไซต์ที่อยู่ล้อมรอบได้ 36 ตัว เมื่อศึกษาลักษณะของเซลล์เมลานอไซต์ จะพบว่าเซลล์เมลานอไซต์เป็น Secretory Cell มี RER (Rough Endoplasmic Reticulum), กอลจิคอมเพล็กซ์ (Golgi complex), เมลาโนโซมและนิวเคลียสซึ่งมีลักษณะกลมหรือรี⁽¹⁰⁾



ภาพประกอบ 1 แสดงหน่วยของเม็ดสีเมลานิน

ที่มา: Quevedo WC Jr. The Morphologic Control of Color in Mammals. Am Zool 1969;9:531.

จำนวนของเซลล์เมลานोไซต์จะแตกต่างกันในแต่ละส่วนของร่างกายคนๆเดียวกัน โดยพบว่า ใบหน้าจะมีเซลล์เมลานोไซต์หนาแน่นที่สุด คือ 2,900 เซลล์ต่อตารางมิลลิเมตร บริเวณลำตัวและแขน มีเซลล์เมลานोไซต์น้อยที่สุด คือ 1,100-1,250 เซลล์ต่อตารางมิลลิเมตร โดยจำนวนเซลล์เมลานोไซต์ จะพบเท่ากันในทุกเชื้อชาติ แต่จะต่างกันที่ความสามารถของการสังเคราะห์เม็ดสีเมลานิน และเมลานินโซม ทั้งในสภาวะปกติและสภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วยแสงแดด เช่น เซลล์เมลานोไซต์ในคนสีผิวเข้ม สีผิวจะเข้มขึ้นได้ง่ายกว่าเมื่อสัมผัสแสง เพราะสามารถสังเคราะห์เม็ดสีเมลานินและส่งเม็ดสีเมลานินต่อไปยังเซลล์รอบข้างได้ดีกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าสีผิวจะมีการเปลี่ยนแปลงไปตามอายุและการสัมผัสกับรังสีอัลตราไวโอเล็ต โดยจะพบว่าผิวหนังที่ไม่สัมผัสกับรังสีอัลตราไวโอเล็ต จำนวนของเซลล์เมลานอไซต์จะลดลงร้อยละ 8-10 ทุกๆอายุที่เพิ่มขึ้น 10 ปี⁽¹²⁾ ดังภาพประกอบ 2



ภาพประกอบ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงจำนวนของเซลล์เมลานोไซต์ตามช่วงอายุ

ที่มา: Jimbow K, Quevedo WC, Prota G, Fitzpatrick TB. Biology of Melanocytes. In: Fitzpatrick TG, editor. Dermatology in General Medicine. 5th ed. McGraw-Hill; 1999: p. 192-219.

เมลานินของผิวหนังที่ปกติจะมีเม็ดสีเมลานินอยู่หนาแน่น เม็ดสีเมลานินมีอยู่ 2 ชนิด คือ ฟิโอมเมลานิน (Pheomelanin) ซึ่งมีสีเหลืองแดง และยูเมลานิน (Eumelanin) ซึ่งมีสีน้ำตาลดำ ทั้ง 2 ชนิดของเมลานินจะมีต้นกำเนิดจากไทโรซีน (Tyrosine) เปลี่ยนเป็นโดปา (DOPA) และโดปาควิโนน (DOPAquinone) โดยเอนไซม์ไทโรซิเนส หลังจากขั้นตอนนี้ถ้าโดปาควิโนนรวมกับซิสทีน (Cysteine) ก็จะเกิดเป็นฟิโอมเมลานิน แต่ถ้าไม่มีสารซิสทีน โดปาควิโนนจะรวมกันเป็นยูเมลานิน

สีผิวของมนุษย์จะแบ่งออกได้เป็น 6 ชนิด ตามตัวแปรมาตรฐาน 2 ตัว คือ สีผิวพื้นฐานตามเชื้อชาติ (Constitution Skin Color) และสีผิวจากการตอบสนองต่อรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Facultative Skin Color Tanning) ดังตาราง 1⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

ตาราง 1 แสดงการแบ่งสีผิวของมนุษย์ (Skin Phototypes; SPT)

SPT	ปฏิกิริยาของผิวหนังต่อการสัมผัสแสงแดด*	ตัวอย่าง
1	เกรียมแดดได้ง่ายมาก ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสีผิว มีความไวต่อแสงแดดเป็นอย่างมาก ผิวละเอียด	พบในกลุ่มคนที่ผมสีแดง มีกระที่ผิว เช่น ชาวเชลติก ชาวไอริช-สก็อต
2	เกรียมแดดได้ง่าย ผิวคล้ำลงได้เล็กน้อย ไวต่อแสงแดดมาก	พวกตาสีฟ้า ชนชาติคอเคซอยด์
3	เกรียมแดดบางครั้ง ผิวค่อยๆคล้ำขึ้น เป็นสีน้ำตาลอ่อนๆ ผิวไวต่อแสงแดด ผิวละเอียดปานกลาง	พบในชาวยุโรปตะวันออกและยุโรปตอนกลาง
4	เกรียมแดดน้อย ผิวคล้ำลงเป็นสีน้ำตาลเข้มปานกลาง ไวต่อแสงแดดเล็กน้อย	พบในชาวยุโรปแถบเมดิเตอร์เรเนียน
5	ไม่ค่อยพบว่าเกรียมแดด ผิวคล้ำลงได้มาก ไวต่อแสงแดดน้อย	พบในชาวตะวันออกกลาง พวกฮิสแปนิกบางกลุ่มและชนผิวดำบางกลุ่ม
6	ไม่มีการเกรียมแดดเลย ผิวมีเม็ดสีมาก ไม่ไวต่อแสงแดด	พบในชนผิวดำเป็นส่วนใหญ่

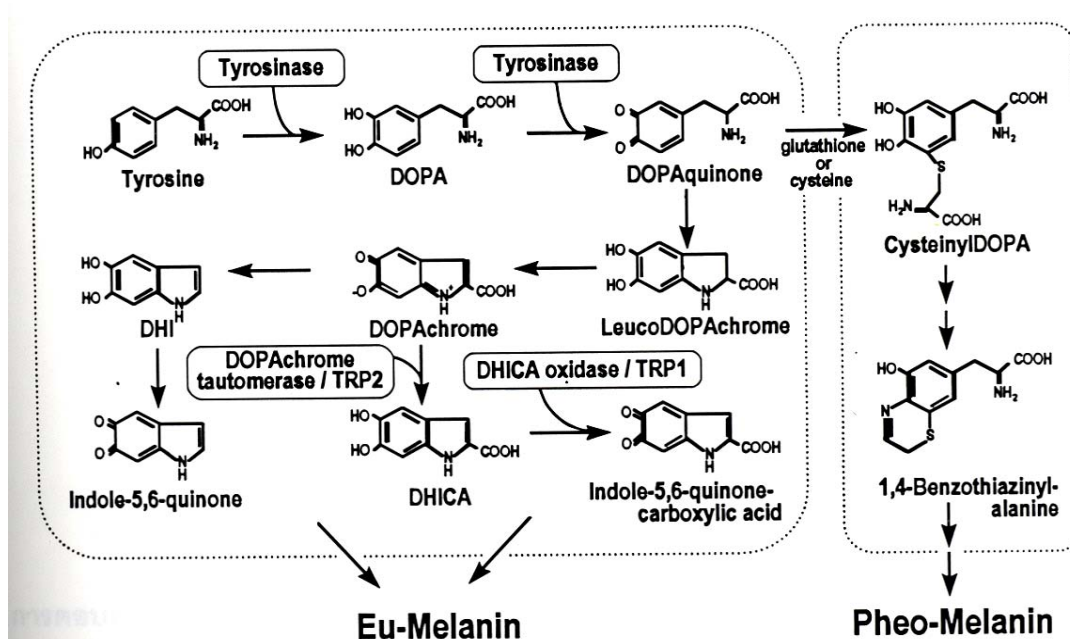
*สัมผัสแสงแดดโดยไม่ได้ปกป้องผิว เช่น ปราศจากครีมกันแดด เป็นเวลา 30 นาที

ที่มา : Cripps DJ. Natural and Artificial Photoprotection. J Invest Dermatol 1981; 77: 154-157.

หน้าที่ของเม็ดสีเมลานินที่สำคัญ คือ ช่วยป้องกันแสงแดด โดยเม็ดสีเมลานินในชั้นของหนังกำพร้าจะดูดซับรังสีอัลตราไวโอเล็ต การวัดค่าความสามารถในการป้องกันรังสีอัลตราไวโอเล็ตของเม็ดสีเมลานิน (Sun Protective Factor; SPF) มีค่า 1.5 ถึง 2 ซึ่งหมายความว่าผิวหนังที่มีเม็ดสีเมลานินจะสามารถรับรังสีอัลตราไวโอเล็ตโดยไม่ก่อให้เกิดการเกรียมแดด (Sunburn) ได้นานกว่าผิวที่ไม่มีเม็ดสีเมลานิน 1.5-2 เท่า⁽¹⁷⁾

ดังที่กล่าวมาแล้วว่าโครงสร้างทางเคมีในเม็ดสีเมลานินในผิวหนังของมนุษย์มีอยู่ 2 ชนิด คือ พีโอเมลานินและยูเมลานิน โดยยูเมลานินจะเป็นตัวที่สำคัญต่อสีผิว พบว่าไทโรซิเนสเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการเกิดยูเมลานิน โดย L-Tyrosine จะถูกออกซิไดซ์ (Oxidize) ไปเป็น L-3,4-Dihydroxyphenyl-Alanine (DOPA) แล้วถูกออกซิไดซ์ต่อไปเป็นโดปาคิวโนน ซึ่งจะกลายเป็นลิวโคโด-

ปาโครม (LeucoDOPAchrome) และโดปาโครม (DOPAchrome) ตามลำดับ หลังจากนั้นโดปาโครม จะมีการเปลี่ยนแปลงไปใน 2 ทิศทาง คือ 1) ดีคัลเลอไรเซชัน (Decolorization) อย่างช้าๆ ไปเป็น DHICA (5,6-Dihydroxyindole-2 Carboxylic Acid) หรือ 2) ในภาวะที่มีออกซิเจนโดปาโครมจะเสีย หมู่คาร์บอกซี (Carboxy Group) ไป กลายเป็น DHI (5,6-Dihydroxy Indole) แล้วถูกออกซิไดซ์ต่อไป เป็น Indole-5,6-Quinone และเป็นเมลานโนโครม (Melanochrome) ส่วนการเกิดฟีโอเมลานิน ต้อง การกลูตาไธโอน (Glutathione) และ/หรือซิสตีนเพื่อเปลี่ยนโดปาคิวโนนไปเป็น Alanyl-Hydroxy-Benzothiazine Subunits ต่อไป ดังภาพประกอบ 3



ภาพประกอบ 3 แสดงขั้นตอนการสังเคราะห์และโครงสร้างของเม็ดสีเมลานิน

ที่มา: Nordlund JJ, Ortonne JP. The Normal Color of Human Skin. In: James IN., editor. The Pigmentary System Physiology and Pathophysiology. New York: Oxford; 1998: p. 475-88.

1.1 ความผิดปกติของสีผิวชนิดจาง (Disorder of Hypopigmentation)

จะเห็นได้ว่าขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีของมนุษย์ ประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆมากมาย ดังนั้นถ้ามีความผิดปกติไม่ว่าจะเกิดที่ขั้นตอนใดก็ตาม ก็จะทำให้เกิดความผิดปกติของสีผิวได้ เราอาจแบ่งโรคตามขั้นตอนที่ผิดปกติ ตามตาราง 2⁽¹⁸⁾

ตาราง 2 แสดงขั้นตอนที่ผิดปกติของขบวนการสังเคราะห์เม็ดสีและโรคที่เกี่ยวข้อง

ขั้นตอนที่ผิดปกติ	ความผิดปกติของสีผิวชนิดจาง
เซลล์เมลานินบลาสต์มีการเคลื่อนย้ายและการเปลี่ยนแปลงผิดปกติ	Piebaldism, Waardenburg's syndrome, Woolf's syndrome
เซลล์เมลานินไฮสต์ลดลงหรือหายไป เนื่องจากไม่มีการแบ่งตัวหรือมีการทำลายของเซลล์เมลานินไฮสต์	Vitiligo
เอนไซม์ไทโรซิเนสมีการทำงานลดลง (Tyrosinase Activity ลดลง)	Albinism
เมลานินโซมมีความผิดปกติ (Abnormal Melanosomes)	Chediak-Higashi syndrome, Ash leaf spots
เมลานินโซมผลิตเมลานินลดลง (Melanosome melanization ลดลง)	Albinism, Phenylketonuria, Ash leaf spots, Incontinentia pigmenti achromian, Tinea versicolor, Idiopathic guttate hypomelanosis
ส่งผ่านเม็ดสีเข้าเซลล์เคอราติโนไซต์ลดลง อาจเกิดจากความผิดปกติของแขนงเดนไดรท์ หรือจากความผิดปกติของเซลล์เคอราติโนไซต์	Nevus depigmentosus, Pityriasis alba, Postinflammatory hypopigmentation, Tinea versicolor
เมลานินโซมสลายตัวเพิ่มขึ้น	Chediak-Higashi syndrome

ที่มา: Tritrungsudsana O. Disorder of Hypopigmentation. Dermatol J Lion S 1991;7(1):25-31.

1.2 เมลาโนโซมประกอบด้วย

1. โปรตีนเมทริกโครงสร้าง (Structural Matrix Protein; MP)
2. โปรตีนชนิดอื่นที่ยังไม่ทราบโครงสร้างและหน้าที่ (Several Protein of Unknown Structure and Function)

3. เอนไซม์ไทโรซิเนส เป็นเอนไซม์ที่สร้างขึ้นบนไรโบโซม (Ribosome) และสะสมที่ Golgi-associated Smooth Endoplasmic Reticulum หลังจากนั้นก็จะถูกรวมกันกับโปรตีนโครงสร้าง (Structural Protein) เป็นเมลานินโซม

การสังเคราะห์เมลานินต้องอาศัยเอนไซม์ที่สำคัญ คือ ไทโรซิเนส ดังนั้นถ้ามีความผิดปกติที่ทำให้เซลล์เมลานินสร้างไทโรซิเนสไม่ได้หรือการส่งผ่านไทโรซิเนส (Tyrosinase Transportation) เสียไป ก็จะทำให้เกิดความผิดปกติที่เรียกว่า Melanotic Hypopigmentation ตามมา

เมลานินโซมที่สร้างขึ้นจะอยู่รอบๆนิวเคลียส หลังจากนั้นจะมีการเดินทางจากรอบๆนิวเคลียส ไปที่เดนไดรต์ พร้อมกับการเปลี่ยนแปลงจากเมลานินโซม ระยะที่ 1 ไปเป็นระยะที่ 4 ลักษณะของเมลานินโซมทั้ง 4 ระยะ คือ

- เมลานินโซม ระยะที่ 1 : เมลานินโซมรูปร่างกลม อาจมีฟิลาเมนต์ (Filament)
- เมลานินโซม ระยะที่ 2 : เมลานินโซมรูปร่างรี มีฟิลาเมนต์จำนวนมาก แต่ไม่มีเมลานินสะสมอยู่
- เมลานินโซม ระยะที่ 3 : เมลานินโซมมีการทำงานของไทโรซิเนสสูง และเริ่มมีเมลานินสะสมอยู่บ้าง
- เมลานินโซม ระยะที่ 4 : ระดับการทำงานของไทโรซิเนสต่ำมาก และมีเมลานินสะสมอยู่เต็มหมด ทำให้เห็นเป็นสีทึบเมื่อมองด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน

1.3 สีของผิวหนังจะขึ้นกับ

1. ปริมาณของการผลิตเมลานินของเมลานินโซม (Melanosome Melanization)
2. ขนาดของเมลานินโซมและการกระจายตัว

โดยพบว่าในคนผิวดำเมลานินโซมส่วนใหญ่จะอยู่ในระยะที่ 4 ขนาดของเมลานินโซมจะใหญ่และอยู่กระจายเป็นอันเดี่ยวๆ ส่วนคนผิวขาวเมลานินโซมส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 1 และ 2 มีขนาดเล็กและอยู่รวมกันเป็นกลุ่มๆละ 2-3 อัน หลังจากนั้นเมลานินโซม จะไปที่ปลายเดนไดรต์และถูกส่งผ่านไปยังเซลล์เคอราติโนไซต์ โดยขบวนการฟาโกไซโตซิส (Phagocytosis) ของเซลล์เคอราติโนไซต์

เมลานินโซมที่อยู่ในเซลล์เคอราติโนไซต์จะถูกกำจัดออกไปพร้อมๆกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เคอราติโนไซต์ โดยเมลานินจะถูกกำจัดออกไปพร้อมๆกับการหลุดลอกของชั้นขี้ไคล (Stratum Corneum) เพราะฉะนั้นการทำให้ชั้นขี้ไคลหลุดลอกเร็วขึ้น เช่น การใช้สารละลายขุย (Keratolytic Agents) ก็อาจจะมีผลต่อสีผิวได้ พบว่าอัตราเร็วของการสลายเมลานินในคนผิวขาวจะเร็วกว่าคนผิวดำ

2. โรคต่างขา

โรคต่างขาเป็นโรคที่ผิวหนังเปลี่ยนแปลงเป็นผื่นขาวขอบเขตชัดเจน เส้นขนบริเวณผื่นอาจขาดหายไป พบในเพศหญิงและชายใกล้เคียงกัน (1.7:1) พบในช่วงอายุ 10-30 ปี โรคนี้เกิดได้ทุกเชื้อชาติ และมีอุบัติการณ์สูงขึ้นในครอบครัวของผู้ป่วย มีรายงานว่าประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยจะมีคนเป็นโรคนี้เช่นกัน⁽¹⁹⁾

2.1 สาเหตุของการเกิดโรค ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายถึงการเกิดโรค ได้แก่

2.1.1 ทฤษฎีออโตอิมมูน (Autoimmune Theory) สันนิษฐานว่าโรคนี้อาจเกิดจากภาวะออโตอิมมูน คือ มีการสร้างแอนติบอดีของแอนติเจนในขบวนการสังเคราะห์เม็ดสี มีหลักฐานคือ การพบแอนติเมลาโนไซต์ออโตแอนติบอดีในผู้ป่วยบางราย⁽²⁰⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยมีแอนติบอดีต่อเนื้อเยื่อthyroid, เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร และเนื้อเยื่อของต่อมหมวกไต และยังพบความสัมพันธ์กับโรคออโตอิมมูนต่างๆ เช่น

2.1.1.1 โรคของต่อมthyroid พบรอยโรคต่างขาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยไฮเปอร์thyroidism (Hyperthyroidism), โรคเกรฟ (Graves' Disease), thyroiditis เป็นพิษ (Toxic Goiter), thyroiditisอักเสบ (Thyroiditis), และไฮโปthyroidism (Hypothyroidism)

2.1.1.2 โรคเบาหวาน ผู้ป่วยโรคต่างขาอาจมีโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินได้มากกว่าคนทั่วไป⁽²¹⁾ บางรายงานพบว่ามีอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 7

2.1.1.3 โรคแอดดิสัน (Addison's Disease) พบรอยโรคต่างขาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคนี้ร้อยละ 2⁽²²⁾

2.1.1.4 โลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 (Pernicious Anemia) พบรอยโรคต่างขาเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคนี้⁽²³⁾ อุตการณ์อาจสูงถึงร้อยละ 10

2.1.1.5 ภาวะผมร่วงเป็นหย่อม (Alopecia Areata; AA) มีรายงานพบรอยโรคผมร่วงเป็นหย่อมประมาณร้อยละ 16 ของผู้ป่วยโรคต่างขา⁽²⁴⁾

2.1.2 ทฤษฎีประสาท (Neural Theory) สันนิษฐานว่ามีการกระตุ้นปลายประสาททำให้มีการหลั่งสารสื่อประสาท (Neurochemical Mediator) ที่ทำลายเซลล์เมลาโนไซต์หรือยับยั้งการสร้างเมลานิน โดยมีข้อสนับสนุนคือการพบต่างขาชนิดเซกเมนตอล และระดับนิวโรเปปไทด์ที่เพิ่มขึ้น (Neuropeptide Y; NPY) ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เมลาโนไซต์

2.1.3 ทฤษฎีทำลายตัวเอง (Self-destruct Theory) สันนิษฐานว่าในขบวนการสร้างเม็ดสีอาจมีการสะสมของเมตาบอไลต์บางอย่าง ซึ่งมีฤทธิ์ทำลายเซลล์เมลาโนไซต์ได้

2.1.4 ทฤษฎีผสม (Composite Theory) ซึ่งเชื่อว่าการเกิดโรคต่างขาอธิบายโดยหลาย

ทฤษฎีดังกล่าวข้างต้นรวมกัน

2.2 ลักษณะทางคลินิก

รอยโรคจะเริ่มเป็นจุดสีขาวคล้ายสีชอล์ก แล้วค่อยๆ ขยายออก มีขนาดตั้งแต่หลาย มิลลิเมตรถึงหลายเซนติเมตร ขอบชัด รูปกลมหรือรี ผิวหนังบริเวณผื่นไม่มีการเปลี่ยนแปลง ความรู้สึก บริเวณผื่นปกติ บางครั้งอาจเห็นขอบของผื่นมีสีเข้มได้ เส้นขนบริเวณผื่นอาจมีสีขาวด้วย ตำแหน่งที่พบ บ่อย ได้แก่ บริเวณด้านนอกของศอก เข่า ปาก หลัง นิ้ว หน้าแข้ง รอบตา ก้น ข้อมือด้านใน หลังด้านหลัง นอกจากนี้อาจมีรอยโรคบริเวณริมฝีปาก ห้วนม และอวัยวะเพศได้

2.2.1 โรคต่างขาแบ่งตามลักษณะการกระจายตัวของรอยโรค ดังนี้⁽²⁵⁾

2.2.1.1 รอยโรคต่างขาที่เกิดเฉพาะที่ (Localized)

2.2.1.1.1 โฟคอล (Focal) มีรอยโรคจำนวนหนึ่งวงหรือมากกว่าเล็กน้อย ใน บริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกาย

2.2.1.1.2 เซกเมนตอล (Segmental) รอยโรคเกิดเรียงในแนวเส้นประสาทที่ไปเลี้ยงผิวหนังบริเวณรอยโรค (Dermatome)

2.2.1.2 รอยโรคต่างขาที่เกิดกระจายทั่วตัว (Generalized)

2.2.1.2.1 อะโครเฟเชียล (Acrofacial) รอยโรคเกิดบริเวณหน้า และปลายแขนขา

2.2.1.2.2 วัลการิส (Vulgaris) รอยโรคกระจายสองข้างของร่างกาย อาจสมมาตร (Symmetry) กันหรือไม่ก็ได้

2.2.1.2.3 ยูนิเวอร์ซอล (Universal) ผื่นกระจายมากเกือบทั่วตัว

2.2.1.3 รอยโรคที่มีลักษณะผสมของเซกเมนตอลและอะโครเฟเชียล (Mixed)

นอกจากนี้รอยโรคต่างขายังเกิดขึ้นได้ในบริเวณที่มีการขีดข่วน ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า ปรากฏการณ์เคิปีเนอร์ (Koebner Phenomenon)

2.3 ลักษณะทางจุลพยาธิ

บริเวณรอยโรคจะไม่พบเซลล์เมลานোসัยต์ แต่ในรอยโรคระยะแรกอาจพบเซลล์เมลานোসัยต์หรือเม็ดสีเมลานินจำนวนเล็กน้อยได้⁽¹⁾ บริเวณขอบของรอยโรคอาจพบมีเซลล์เมลานোসัยต์ขนาดใหญ่ที่มีแขนงเดนไดรที่ยื่นยาวออกมา ในชั้นของหนังแท้ อาจพบมีเซลล์ลิมโฟไซต์ (Lymphocyte) และฮิสติโอไซต์ (Histiocyte) แทรกตัวอยู่

2.4 การรักษา

แนวทางการรักษาโรคต่างขา แบ่งการรักษาได้ ดังตาราง 3

ตาราง 3 แสดงแนวทางการรักษาโรคต่างขาว แบ่งตามการรักษาโดยการฉายา การรักษาโดยการผ่าตัด และการรักษารวมและการรักษาทางเลือก⁽²⁾

การฉายา	การผ่าตัด	การรักษารวม / การรักษาทางเลือก
Repigmentation		
Oral PUVA	Autologous Punch Grafts	Broad-spectrum
Topical PUVA	Autologous Suction Blister Grafts	Sunscreens
Corticosteroids	Pure Melanocyte Cultures	Cosmetic camouflage
Khellin	Thiersch Grafts	Dermablend
Tar Emulsions	Micropigmentation (Tattooing)	Lydia O'Leary
Melagenina	Dermabrasion / 5-Fluorouracil	Clinique
Anapsos		Fashion Fair
Clofazimine		Stains
Cyclophosphamide		Vitadye
Cyclosporine		Chromelin
Isoprinosine		Self-tanning Lotions
Copper		Psychological
UVB Phototherapy		Counseling
Vitamin E and PUVA		
Minoxidil and PUVA		
Vitamin D Analogues		
Phenylalanine+UVA		
Pseudocatalase		

ตาราง 3 (ต่อ)

การใช้ยา	การผ่าตัด	การรักษารวม / การรักษาทางเลือก
Levamisole		
Suplatast tosilate		
Depigmentation		
Monobenzyl Ether of		
Hydroquinone		

ที่มา: Grimes PE. Vitiligo; an Overview of Therapeutic Approaches. Dermatol Clin 1993;11(2):325-38.

2.4.1 การรักษาโดยการใช้ยา (Medical Therapies)

2.4.1.1 Psoralen Photochemotherapy (PUVA)

การรักษาโรคต่างชาวด้วยแสงแดดร่วมกับสารจากพืชนั้นมีมาตั้งแต่ 1,400 ปีก่อนคริสตกาล และในปี 1948 El Mofty ได้รายงานการใช้สาร 8-เมท็อกซีพโซราเลน (8-Methoxypsoralen) ซึ่งสกัดจากพืช *Ammi majus* ร่วมกับแสงแดดหรือหลอดกำเนิดแสงอัลตราไวโอเล็ต ต่อมาในปี 1974 เมื่อได้มีการผลิตตู้ฉายแสงอัลตราไวโอเล็ต (Ultraviolet Phototherapy Unit; 320-400 นาโนเมตร) ขึ้น แพทย์จึงได้ใช้แสงในช่วงคลื่นอัลตราไวโอเล็ตเอเป็นแสงในการรักษาโรคต่างชาว⁽²⁶⁾

กลไกในการรักษาที่ PUVA ทำให้มีการสร้างสี (Repigmentation) ได้ยังไม่มีเป็นที่ทราบแน่นอน ทราบแต่เพียงว่าเซลล์เมลานोไซท์ที่อยู่ในปลอกกรากขนด้านนอก (Outer Root Sheath) ของต่อมขนถูกกระตุ้นให้มีการเจริญเติบโต (Proliferation) และการเคลื่อนย้าย (Migration) มายังชั้นหนังกำพร้า (Epidermis)⁽²⁷⁾ ผู้ศึกษาบางกลุ่มเชื่อว่าการที่ PUVA ทำให้มีการสร้างสีได้นั้นเกี่ยวข้องกับ การลดจำนวนของ Vitiligo-Associated Melanocyte Antigens (VAMA) การลดจำนวนของเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ (Langerhans Cells) และเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของมัน⁽²⁸⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ามีกระบวนการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส และเชื่อว่า PUVA กระตุ้นการหลั่ง Melanocyte Growth

Stimulatory Factors (MGSF) ซึ่งอาจเป็นสารในกลุ่มพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandins; PGD₂, PGE₂)

2.4.1.2 Topical PUVA

เป็นวิธีการรักษาที่เลือกให้กับผู้ป่วยเด็ก และผู้ป่วยที่มีรอยโรคต่างขาเฉพาะที่ (น้อยกว่าร้อยละ 20 ของพื้นผิวร่างกาย) โดยทั่วไปการรักษาด้วย Topical PUVA ผู้ป่วยจะได้รับปริมาณพลังงานสะสมของอัลตราไวโอเลตต่ำกว่า Systemic PUVA และยังทำให้หลีกเลี่ยงผลข้างเคียงหลายๆประการของ Systemic PUVA ได้ด้วย

การรักษาด้วย Topical PUVA ควรใช้แสงจากเครื่องกำเนิดแสงอัลตราไวโอเลตเอมากกว่าแสงจากธรรมชาติ เพราะสามารถควบคุมบริเวณแสงได้ดีกว่า ทำให้เกิดพิษจากแสง (Phototoxicity) น้อยกว่า⁽²⁹⁾ ปริมาณของแสงที่พอเหมาะในผู้ป่วยแต่ละคนอาจไม่เท่ากัน ปัจจุบันถือว่าปริมาณแสงที่ทำให้เกิดระดับความแดงของผิวหนังปานกลางเป็นปริมาณแสงที่พอเหมาะ ซึ่งอาจใช้แสงขนาดเท่านั้นฉายไปเรื่อยๆโดยไม่ต้องเพิ่มแสงก็ได้

ความถี่ของการฉายแสงอาจให้ได้ตั้งแต่ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ จนถึง 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และห้ามฉายแสง 2 วันติดต่อกัน ยกเว้นจะใช้ซอร่าเลนที่มีความเข้มข้นต่ำมากๆ ปัญหาสำคัญของการใช้ Topical PUVA เมื่อเทียบกับ Systemic PUVA คือการเกิดอันตรายจากแสง (โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเกิดตุ่มพอง) และสีผิวรอบรอยโรคเข้มขึ้น หากเกิดตุ่มพองขึ้นให้หยุดฉายแสงจนกว่าตุ่มพองจะยุบลง แล้วเริ่มใหม่ในปริมาณแสงเพียงครึ่งหนึ่ง⁽³⁰⁾ ส่วนสีผิวรอบรอยโรคที่เข้มขึ้นนั้น มักเป็นอยู่ชั่วคราวและอาจป้องกันได้โดยการใช้ซอร่าเลนในรูปครีมแทนน้ำยา

2.4.1.3 Oral Photochemotherapy (Oral PUVA)

ซอร่าเลนในรูปของยารับประทานที่ใช้ในการรักษาโรคต่างขาามี 3 รูปแบบ คือ 8-เมท็อกซีซอร่าเลน (8-MOP, Methoxalen), 5-เมท็อกซีซอร่าเลน (5-MOP, Bergapten) และ ไตรเมทิลซอร่าเลน (Trimethylpsoralen; TMP) พบว่า 8-เมท็อกซีซอร่าเลน ให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด แต่ก็มีพิษจากแสงสูงที่สุดด้วย ส่วน TMP มีพิษจากแสงต่ำมาก จึงใช้สำหรับรักษาในที่ที่มีแสงแดดจัดได้⁽²⁹⁾

Oral PUVA ควรพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคมากกว่าร้อยละ 20 ของพื้นผิวร่างกายและไม่นิยมใช้ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี เนื่องจากมีโอกาสเกิดพิษต่อเรตินา (Retinal Toxicity) ได้

การสีกเริ่มปรากฏให้เห็นภายใน 1-4 เดือนหลังเริ่มการรักษา หรือฉายรังสีแล้วประมาณ 20-40 ครั้ง และการสีกโดยสมบูรณ์นั้นมักเกิดขึ้นหลังการรักษา 100-300 ครั้ง⁽²⁹⁾ พบว่าตำแหน่งที่มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีที่สุด คือ ศีรษะและลำตัว รองลงมา คือ ลำตัวและแขนขา ส่วนบริเวณปลายมือ ปลายเท้า และริมฝีปากมักไม่ตอบสนองต่อการรักษา

เมื่อเปรียบเทียบกับ Topical PUVA พบว่าข้อดีของ Systemic PUVA คือ สามารถหยุดการกระจายของโรคได้ดีกว่า โอกาสเกิดพิษจากแสงต่ำ และสามารถกระตุ้นการสร้างสีในผู้ป่วยที่มีสีผิวชนิดที่ 1 และ 2 ได้ดีกว่า

2.4.1.4 Khellin and UVA (KUVA)

Khellin เป็นสารสกัดที่ได้จากเมล็ดของพืช *Ammi visnagi* ในระยะแรกใช้เป็นยาขยายหลอดเลือดหัวใจ (Coronary Vasodilator) และรักษาโรคหอบหืด ส่วนการรักษาโรคต่างขาที่มีการใช้ Khellin ทั้งในรูปของยารับประทาน (ขนาด 50-100 มิลลิกรัม) และยาทา (ความเข้มข้นร้อยละ 2) เมื่อเปรียบเทียบกับ PUVA พบว่า KUVA ทำให้เกิดพิษจากแสงน้อยกว่า และไม่มีผลต่อสารพันธุกรรม (Genotoxicity) นอกจากนี้ยังไม่ทำให้เกิดสีผิวรอบรอยโรคเข้มข้นด้วย ส่วนผลการรักษาใกล้เคียงกับ PUVA และมีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ระดับเอนไซม์ทรานซามิเนส (Transaminase) ในเลือดสูงขึ้น⁽²⁾

2.4.1.5 L-Phenylalanine และ PVA (Phe UVA)

Antonio และคณะ⁽³¹⁾ ทดลองใช้ยารับประทานฟีนีลอะลานีน (Oral Phenylalanine) ร่วมกับยาทาฟีนีลอะลานีน (Topical Phenylalanine) ในผู้ป่วยโรคต่างขา โดยฉายแสงอัลตราไวโอเลตเอหลังจากให้ยา 30-40 นาที⁽³²⁾ พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมีการสร้างสีเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 75 หลังรับการรักษา 6 เดือน

กลไกการรักษาที่แน่นอนยังไม่ทราบ แต่เชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ที่ชั้นหนังกำพร้าและอาจมีการยับยั้งการสร้างแอนติบอดีที่ทำให้เกิดการทำลายเซลล์เมลาโนไซต์

2.4.1.6 Corticosteroids

เป็นวิธีการรักษาที่ใช้กันแพร่หลายที่สุดวิธีหนึ่ง โดยมีรายงานการใช้ทั้งในรูปยาทา ยารับประทาน และยาฉีด^(33,34) ผลการรักษาในแต่ละรายต่างกันมาก โดยมีรายงานว่ายาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ให้ผลการรักษาตั้งแต่ร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 92 ซึ่งผลการรักษาที่ต่างกันมากนี้อาจขึ้นกับหลายปัจจัยที่สำคัญ ได้แก่ ความแรง (Potency) และ ส่วนประกอบ (Preparation) ของสเตียรอยด์ที่ใช้ และบริเวณที่เป็น

ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ผิวหนังฝ่อ ผิวหนังแตกลาย และเส้นเลือดฝอยขยาย⁽³⁵⁾ ซึ่งสามารถทำให้ลดลงได้โดยหลีกเลี่ยงการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีความแรงสูงๆ ติดต่อกันเป็นเวลานาน โดยอาจหยุดยา 1-2 สัปดาห์ หลังจากใช้ยาติดต่อกันนาน 1-2 เดือน หรือลดความแรงของยาลงเมื่อใช้ไปได้ระยะหนึ่ง นอกจากนี้การทายาคอร์ติโคสเตียรอยด์บริเวณใกล้เคียงตาจำเป็นต้องวัดระดับความดันลูกนัยน์ตาเป็นระยะ ๆ ด้วย

2.4.1.8 Vitamin D Analogues

มีรายงานการศึกษาพบว่าที่บริเวณรอยโรคต่างขามีการเสียสมดุลของแคลเซียมในเซลล์เมลานोไซต์ เนื่องจากการเสียการดึงแคลเซียมเข้าเซลล์เมลานोไซต์และเซลล์เคอราติโนไซต์ การที่ความเข้มข้นของแคลเซียมลดลงทำให้มีการเพิ่มขึ้นของรีดิวซ์ไทโอรีดอกซิน (Reduced Thioredoxin) ซึ่งทำหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนสและการสร้างเมลานิน⁽³⁶⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าที่เซลล์เมลานोไซต์มีตัวรับสำหรับ 1,25-Dihydroxyvitamin D₃⁽³⁶⁾ ซึ่งมีรายงานสนับสนุนว่าอาจเกี่ยวข้องกับการควบคุมการสร้างเมลานิน

มีการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าวิตามินดี 3 สามารถเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ไทโรซิเนส⁽³⁶⁾ และพบว่าในผู้ป่วยสะเก็ดเงินซึ่งทาแคลซิโปโทรอล (Calcipotriol) จะเพิ่มตัวรับของวิตามินดี 3 นอกจากนี้วิตามินดี 3 ยังมีผลต่อภาวะสมดุลของภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory Effect) จึงอาจเป็นกลไกในการออกฤทธิ์ที่สำคัญเนื่องจากโรคต่างขาเกี่ยวข้องกับภาวะสมดุลของเซลล์ที่ผิดปกติ (Autoimmune T-Cell Mediated Disease)

มีการศึกษาแบบไม่ควบคุมที่พบว่าทาแคลซิโปโทรอลอย่างเดียวหรือรวมกับการให้การรักษาโดยการฉายรังสี อาจเป็นประโยชน์ในการรักษาโรคต่างขา⁽³⁷⁾

2.4.1.9 Melagenina

เป็นสารที่สกัดได้จากรกของมนุษย์ เชื่อว่ากลไกการรักษา คือ การกระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวนของเซลล์เมลานोไซต์⁽³⁸⁾ แต่ก็ยังไม่มีการศึกษายืนยันที่แน่นอน

2.4.1.10 Immune Modulators

Gupta และคณะรายงานการใช้ไซโคลสปอริน ขนาด 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน นาน 3 เดือน รักษาผู้ป่วยโรคต่างขา 6 ราย พบว่าดีขึ้นแต่ไม่มากนัก 2 ราย และไม่ได้ผล 4 ราย⁽³⁹⁾ การที่ผลการรักษาไม่ดีขึ้นอาจเป็นจากเซลล์เมลานอไซต์ได้ถูกทำลายอย่างถาวรไปแล้ว ระยะเวลาในการรักษาล้นไป หรือบริเวณที่มีรอยโรคต่างขาไม่มีเซลล์ที่ตอบสนองต่อการอักเสบ (Inflammatory T Cell) ซึ่งเป็นตัวสร้างลิมโฟไคน์ (Lymphokines) อยู่เลย ผู้ป่วยโรคต่างขาอาจตอบสนองดีต่อการให้ขนาดของยาที่สูงขึ้น แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงที่รุนแรง จึงไม่นำมาใช้ในทางปฏิบัติ

มีรายงานการใช้ Anapsos (Polypodium leucotomos) รักษาผู้ป่วยโรคต่างขาในประเทศสเปน พบว่าได้ผลร้อยละ 100⁽⁴⁰⁾ และขณะนี้กำลังมีการทดลองใช้ยานี้ในชื่อการค้า Difur ในหลายประเทศอยู่ พบว่าได้ผลดีมากเช่นกัน

Grimes และคณะทดลองใช้ Isoprinosine ในผู้ป่วย 12 ราย พบว่าหลังจากให้ยาไป 6 เดือน มีการสร้างสีเกิดขึ้นในผู้ป่วย 6 ราย⁽²⁾

2.4.1.11 Narrow band UVB (NUVB)

มีรายงานการศึกษาการใช้แสงอัลตราไวโอเลตบีช่วงคลื่นแคบ (NUVB; 311 นาโนเมตร) ในการรักษาโรคต่างขาตเปรียบเทียบกับทำให้ Topical PUVA ในผู้ป่วยโรคต่างขาตที่เกิดกระจายทั่วตัว พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแสงอัลตราไวโอเลตบีช่วงคลื่นแคบ มีการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 67 ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Topical PUVA ซึ่งตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 4 และพบว่าการให้แสงอัลตราไวโอเลตบีช่วงคลื่นแคบ เกิดผื่นแดงน้อยกว่า และในระยะยาวไม่พบมีเซลล์เคอราติโนไซต์หนาตัวผิดปกติ (Hyperkeratosis) กลไกการออกฤทธิ์เชื่อว่าเกิดจากไซโตไคน์ (Cytokines) และ Inflammatory Mediators กระตุ้นให้มีการเคลื่อนย้ายและการเพิ่มจำนวนของเซลล์เมลานินไซต์

2.4.1.12 Pseudocatalase

มีการศึกษาแบบเปิดโดยให้ยาทาซูดาคะตะเลส (Topical Pseudocatalase) ร่วมกับการฉายรังสีอัลตราไวโอเลตบี และ Topical Calcium Preparation⁽⁴¹⁾ พบว่ามีการสร้างสีโดยสมบูรณ์ร้อยละ 90 แต่ยังไม่มีการศึกษาในแบบควบคุม

2.4.1.13 Levamisole

มีรายงานการศึกษาซึ่งได้ผลค่อนข้างดีในผู้ป่วยที่มีรอยโรคน้อย และอยู่ในระยะที่โรคลุกลามอย่างช้าๆ⁽⁴²⁾ พบว่าการให้ลิวาไมโซล (Levamisole) ร่วมกับยาทาฟลูโอซิโนโลน (Topical Fluocinolone) และการให้ลิวาไมโซลร่วมกับยาทาโคลเบทาซอล (Topical Clobetasol) ทำให้เกิดการสร้างสีในผู้ป่วยร้อยละ 64 และร้อยละ 100 ตามลำดับ

2.4.1.14 Suplatast tosilate

เป็นสารต้านภูมิแพ้ ทำหน้าที่ในการยับยั้งการถอดรหัส (Transcription) ของ T-Cell, IL-4 และ mRNA ซึ่งพบว่า IL-4 ที่หลังจาก Th2 เป็นตัวกระตุ้นให้มีการสร้างออโตแอนติบอดีโดย B Cell มีรายงานการศึกษาโดยให้ผู้ป่วยโรคต่างขาตรับประทานยาสับลาทาสต์ ทอซิลเลท (Suplatast tosilate)⁽⁴³⁾ ขนาด 300 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วย 6 คน พบว่า 3 คน มีการสร้างสี ส่วนอีก 3 คนไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่ไม่มีการลุกลามของโรค ด้วยยาสับลาทาสต์ ทอซิลเลทเองไม่มีผลต่อการเพิ่มจำนวนของเมลานินและการสร้างเมลานิน ดังนั้นการให้ร่วมกับยาอื่นที่มีผลกระตุ้นเซลล์เมลานินไซต์จึงอาจทำให้ได้ผลการรักษาดีขึ้น

2.4.1.15 Depigmentation

มักใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคมากกว่าร้อยละ 50 ของพื้นผิวร่างกาย⁽⁴⁴⁾ หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย PUVA สารที่ใช้กีดสีผิว (Depigment) กันแพร่หลายที่สุด คือ โมโนเบนซิล-อีเธอร์ไฮโดรควิโนน (Monobenzyl Ether of Hydroquinone; MBEH) ซึ่งจะทำให้เกิดการทำลาย

เซลล์เมลานินไฮโดรอย่างถาวร ทั้งในบริเวณที่ทายาและในบริเวณอื่นๆด้วย⁽²⁾ มักเริ่มเห็นการเปลี่ยนแปลงของการกัตสีตั้งแต่ 1-3 เดือน⁽³⁸⁾ และจะสมบูรณ์ใน 6-24 เดือน⁽²⁾ แต่จะมีความไวต่อแสงไปตลอดชีวิต ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรหลีกเลี่ยงแสงแดด ใส่เสื้อผ้าป้องกันแสง และใช้ครีมทากันแดด ผลข้างเคียงที่อาจพบ ได้แก่ อาการคัน ผื่นแพ้สัมผัส และ Conjunctival Melanosis⁽⁴⁴⁾

2.4.2 รักษาโดยการผ่าตัด (Surgical Therapies)

มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคต่างขาโดยการผ่าตัดเมื่อ

- (1) รอยโรคคงที่มาประมาณ 1-2 ปี^(45,46) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา
- (2) ไม่มีปรากฏการณ์เคิเปเนอร์ (Koebner Phenomenon)
- (3) ไม่มีประวัติเกิดแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์
- (4) ผิวหนังบริเวณที่จะทำการรักษาไม่ควรมีไลเคนนิฟิเคชัน (Lichenification)

2.4.2.1 Autologous Suction Blister Grafting

ผู้คิดค้นวิธี Suction Blister เพื่อแยกชั้นผิวหนังกำพร้าออกจากชั้นผิวหนังแท้เป็นครั้งแรกคือ Kiistala และ Mustakellio⁽⁴⁷⁾ แต่ทำเพื่อการศึกษาทางวิทยาศาสตร์มูลฐาน ต่อมาได้มีผู้ศึกษาอีกหลายกลุ่ม⁽⁴⁸⁾ วิธีการโดยสังเขป คือ ใช้เครื่องดูด (Suction) ซึ่งมีมาโนมิเตอร์ (Manometer) ต่อเข้ากับหัวดูด (Suction Cups) โดยผ่านสายยางนิ่มไปวางที่ Donor Site นิยมใช้ด้านในของต้นแขน ต้นขาหรือบริเวณสะโพก ใช้แรงดูดขนาด (Negative Pressure) 200-300 มิลลิเมตรปรอท นานประมาณ 2-3 ชั่วโมง ก็จะได้ตุ่มพองซึ่งมีผิวหนังบนเป็นชั้นหนังกำพร้าแยกออกมา

ส่วนการเตรียม Recipient Site นั้นอาจใช้เครื่องดูดเช่นเดียวกัน หรือจะใช้ไนโตรเจนเหลว หรือ Topical PUVA ก็ได้ แต่เวลาที่ใช้ในการเกิดตุ่มพองต่างกัน คือ ถ้าใช้ไนโตรเจนเหลว จะเกิดตุ่มพองใน 48 ชั่วโมง และถ้าใช้ Topical PUVA จะเกิดตุ่มพอง ใน 48-72 ชั่วโมง⁽⁴⁹⁾ จากนั้นใช้กรรไกรไอริส (Iris Scissors) เลาะตุ่มพองบริเวณ Recipient ทิ้งไปแล้วเอาตุ่มพองจาก Donor Site มาแปะทับบน Denuded Area บริเวณ Recipient ปิดทับด้วยที่ปิดแผลนาน 1-2 สัปดาห์

ผลสำเร็จขึ้นกับ

ชนิดของต่างขา Koga รายงานผู้ป่วยต่างขาชนิดเซกเมนตอล 31 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ พบว่า 25 ราย (ร้อยละ 80.6) มีสีผิวเป็นปกติ ส่วนอีก 14 รายเป็นต่างขาชนิดอื่น (Nonsegmental) พบว่า 11 รายมีการสร้างสี แต่ก็มีการกลับเป็นซ้ำ (Recurrence) 3 ราย

บริเวณที่เป็น บริเวณที่ได้ผลน้อยได้แก่ หน้าผาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งชายผมด้านหน้า (Anterior Hair Line) ข้อเท้า และนิ้วมือด้านหลัง (Dorsal Fingers)

วิธีการทำให้เกิดตุ่มพอง ถ้าใช้เครื่องดูดเป็นวิธีทำให้เกิดตุ่มพองทั้งใน Donor และ Recipient Areas จะได้ผลดีมาก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการแยกชั้นของผิวหนังเกิดในระดับเดียวกันพอดี

2.4.2.2 Autologous Minigrafting

เป็นวิธีการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อที่ทำได้ง่ายและเร็วกว่า Suction Blister โดยการใช้ Punch ขนาด 1.2-2 มิลลิเมตร ย้ายผิวหนังจาก Donor Sites ไปยังตำแหน่งของรอยโรค โดยวางให้ห่างกัน 3-5 มิลลิเมตร ปิดทับด้วยที่ปิดแผลนาน 2 สัปดาห์

Falabella รายงานว่าในผู้ป่วย 13 ราย จาก 15 รายที่เป็นชนิดเซกเมนตอลหรือต่างขาเฉพาะที่และได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ มีการสร้างสีร้อยละ 90-100⁽⁵⁰⁾ จากการคำนวณพบว่าการกระจายเม็ดสี (Pigment Spread) จากการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อจะมีขนาด 25 เท่าของเนื้อเยื่อต้นแบบ และผลการรักษาจะดียิ่งขึ้นหากให้ PUVA ร่วมด้วย^(51,52)

ข้อด้อยของการรักษาวิธีนี้ คือ บางครั้งเนื้อเยื่อที่ปลูกถ่ายจะไม่เสมอกับผิวหนังเดิม (Cobblestone Appearance) ในระยะแรก ซึ่งอาจหายได้เองใน 6 เดือนและอาจเกิดปรากฏการณ์เคปเนอร์ และการติดเชื้อได้แต่ไม่บ่อยนัก

วิธีการรักษา 2 วิธีข้างต้น เป็นการนำผิวหนังไปปลูกถ่ายให้กับบริเวณรอยโรคโดยมิได้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์เมลานোসิต ในปัจจุบันได้มีผู้ศึกษาหลายกลุ่มที่สามารถเพาะเลี้ยงเซลล์เมลานোসิตในหลอดทดลองแล้วปลูกถ่ายกลับไปยังคนไข้ได้ ดังจะกล่าวถึงต่อไป

2.4.2.3 Mixed Epidermal Transplantation

มีผู้ศึกษาการเพาะเลี้ยงเซลล์ผิวหนังชั้นกำพำ ซึ่งมีเซลล์เมลานোসิตอยู่ด้วยหลายคนๆ ซึ่งก็มีเทคนิคต่างๆ กัน Falabella และคณะ⁽⁵³⁾ ได้พัฒนาเทคนิคการเพาะเลี้ยงโดยไม่ต้องอาศัยสารเร่งการเจริญเติบโต (Growth Enhancer), การให้อาหาร (Feeder Layer) หรือฮอร์โมน และสามารถเพิ่มจำนวนเซลล์ผิวหนังชั้นกำพำได้ถึง 10 เท่าในการเพาะเลี้ยงครั้งแรก ต่อมาจึงได้รักษาผู้ป่วย 9 ราย โดยทำให้เกิดตุ่มพองในรอยโรคต่างขาด้วยไนโตรเจนเหลว แล้วนำเนื้อเยื่อที่เพาะเลี้ยงได้จากผู้ป่วยเองไปปลูก พบว่า 3 รายมีการสร้างสีโดยสมบูรณ์ และอีก 5 รายมีการสร้างสีเพียงบางส่วน

2.4.2.4 Autologous Melanocyte Transplantation

วิธีการนี้มีข้อดีเหนือวิธีการปลูกถ่ายเนื้อเยื่ออื่นๆ คือ

2.4.2.4.1 สามารถเพิ่มจำนวนเซลล์เมลานোসิตในหลอดทดลองได้มาก ทำให้รอยโรคต่างขาสามารถสร้างสีได้มากกว่าวิธีการปลูกถ่ายเนื้อเยื่ออื่นๆ ซึ่งเป็น One-on-One Repigmentation⁽⁵⁴⁾ Lontz และคณะ สามารถเพาะเลี้ยงเซลล์เมลานোসิตจากการตัดชิ้นเนื้อเพียงครั้งเดียว (Single Shave Biopsy) ได้เพียงพอที่จะใช้รักษารอยโรคต่างขาได้ถึง 180 ตารางเซนติเมตร⁽⁵⁵⁾

2.4.2.4.2 สีของเซลล์ผิวหนังที่นำไปปลูกมักจะเสมอกับสีผิวปกติรอบรอยโรค ดีกว่าการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ ถึงแม้ ณ ช่วงเวลาแรกอาจมีสีผิวเข้มขึ้นบ้างก็ตาม⁽⁵⁶⁾

Lontz และคณะพบว่าเมื่อใช้วิธีการลอกผิว (Dermabrasion) เป็นวิธีเตรียม Recipient Area จะทำให้อรอยโรคต่างชาวสร้างสีได้กว้างกว่าวิธีอื่นๆที่เคยใช้กันมา เช่น Suction Blister, Freezing⁽⁵⁵⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าระยะของโรคไม่เป็นอุปสรรคในการที่รอยโรคต่างชาวจะสามารถสร้างสีดังที่เคยหวั่นเกรงกันด้วย⁽⁵⁷⁾ ปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวกำหนดผลสำเร็จ คือ บริเวณที่เป็น และวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์เมลาโนไซต์ ซึ่งในปัจจุบันนี้ทำได้เฉพาะในศูนย์การแพทย์ใหญ่ๆเท่านั้น

2.4.2.5 5-Fluorouracil (5-FU) และ Dermabrasion

โดยการลอกผิวบริเวณรอยโรคต่างชาว หลังจากนั้นทาครีม 5-FU ความเข้มข้นร้อยละ 5 และปิดทับไว้เป็นเวลา 7-10 วัน Tsuji และ Hamada⁽⁵⁸⁾ รายงานว่าวิธีนี้ทำให้ผู้ป่วย 18 ราย จากทั้งหมด 28 รายมีสีผิวกลับเป็นปกติ และพบว่าการลอกผิวหรือการทาครีม 5-FU อย่างใดอย่างหนึ่งไม่ได้ผล

2.4.2.6 Micropigmentation (Tattooing)

Halder และคณะ รายงานการใช้เม็ดสีไอรอนออกไซด์ (Iron Oxide pigment) ปลูกถ่ายลงไปบนชั้นหนังแท้ ทำให้มีการสร้างสีเกิดขึ้นโดยทันที ซึ่งวิธีการนี้จะใช้ได้ดีกับรอยโรคต่างชาว ในบางบริเวณ เช่น ริมฝีปาก รักแร้ แต่ข้อเสีย คือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีเม็ดสีหายไป (Pigment Loss) ภายใน 1-6 สัปดาห์ และสีที่เกิดขึ้นก็มักจะไม่เสมอกับสีเดิมของผู้ป่วย

2.4.3 การรักษารวมและการรักษาทางเลือก (Adjunctive and Alternative Therapies)

2.4.3.1 Sunscreen Use

ควรแนะนำในผู้ป่วยโรคต่างชาวทุกรายเพื่อป้องกันอันตรายจากแสงแดดบริเวณ รอยโรค และลดการเกิดสีผิวเข้มขึ้นบริเวณรอบรอยโรค ทำให้ความแตกต่างของสีเกิดขึ้นไม่มากนัก

2.4.3.2 Cosmetic Camouflage

พิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่นอกร่มผ้า (Exposed Areas) แต่ต้องไม่สัมผัสแสงออกก่อนให้การรักษาด้วยโฟโตคีโมเทอราพี (Photochemotherapy)

2.4.3.3 Systemic Coloring Agents

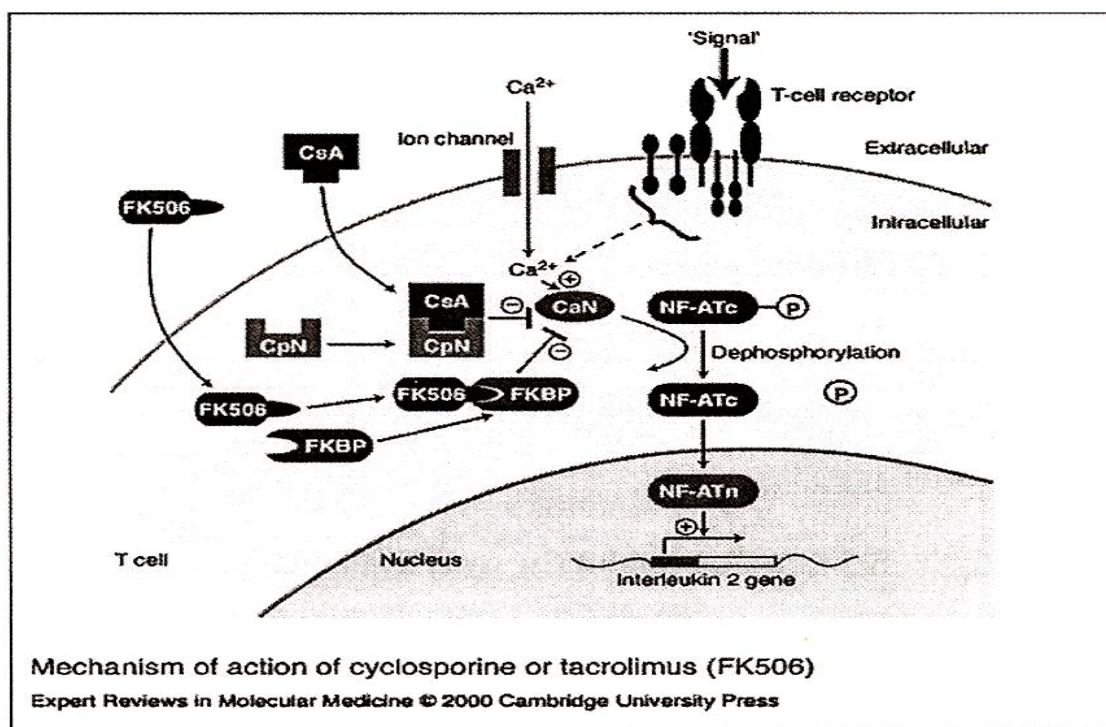
ยารับประทานแคนธาแซนธิน (Canthaxanthin) และเบต้าแคโรทีน (β -Carotene) ทำให้มีสีผิวออกเหลืองอมน้ำตาล แต่ผลในเรื่องของความสวยงามต่ำ⁽³³⁾

3. แคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin Inhibitor)^(59,60)

นับเป็นเวลานานมากกว่า 50 ปีแล้ว ที่แพทย์ผิวหนังส่วนใหญ่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นยาหลักในการรักษาผื่นผิวหนังอักเสบ (Inflammatory Dermatoses) ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคเหล่านี้ได้เป็นอย่างดี แต่เนื่องจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก จึงมีข้อจำกัดในการใช้ยา ในช่วง 15 ปีที่ผ่านมา มีการนำยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นมาใช้ในการรักษาโรคผิวหนัง รวมทั้งยากลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์

การเกิดโรคผิวหนังหลายโรคเกิดจาก CD4 T cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่ตอบสนองเมื่อร่างกายได้รับสิ่งแปลกปลอม โดยแอนติเจนจะจับกับ Major Histocompatibility Complex (MHC) ที่อยู่บนเซลล์แอนติเจนพรีเซนติ่ง (Antigen Presenting Cell; APC) และถูกนำเสนอต่อตัวรับของเซลล์ที่ผิวหนังของที ลิมโฟไซต์ การเกี่ยวพันของตัวรับดังกล่าว จะกระตุ้นเอนไซม์ไทโรซิเนสไคเนส (Tyrosinase kinase; p56, p59, ZAP-70) เกิดปฏิกิริยาฟอสโฟไรเลชัน (Phosphorylation) และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไลเปส ซี (Phospholipase C) และเพิ่มระดับแคลเซียมภายในเซลล์ให้สูงขึ้น แคลเซียมจะไปจับกับแคลโมดูลิน (Calmodulin) และกระตุ้นแคลซินูรินซึ่งเป็นเธรน/ธรีโอนีน โปรตีเอส (Serine/Threonine protease)⁽⁵⁹⁾

แคลซินูรินประกอบด้วย 2 หน่วยย่อย คือ แคลซินูริน เอ (Calcineurin A) และแคลซินูริน บี (Calcineurin B) แคลซินูรินจะควบคุม Transcription Factor ของ NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells) ซึ่งเป็นตัวควบคุมยีนที่ใช้ควบคุมไซโตไคน์ รวมทั้งยีนที่ควบคุมการสร้างอินเตอร์ลิวคิน 2 (Interleukin-2; IL-2) พบว่า NFAT เป็น Heterodimer Complex ประกอบด้วย 2 โมเลกุล คือ ส่วนที่อยู่ในนิวเคลียส (NFATn) และส่วนที่อยู่ในไซโตพลาสซึม (NFATc) แคลซินูรินจะทำให้ฟอสเฟตที่จับกับหน่วยย่อยของ NFATc หลุดออกไป (Dephosphorylation) ทำให้ NFATc สามารถผ่านเข้าไปในนิวเคลียสและจับกับ NFATn (ซึ่งเป็น Nuclear AP-1 Family Member) กลายเป็น NFAT Complex ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้างไซโตไคน์ได้หลายชนิด โดยเฉพาะอินเตอร์ลิวคิน 2 ซึ่งเป็น Autocrine Growth Factor มีฤทธิ์ทำให้เซลล์ที่แบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้น นอกจากนี้ยังสร้าง IL-3, IL-4, IL-8, IL-10, Tumor Necrosis Factor α (TNF α), Interferon γ ⁽⁶¹⁾ แคลซินูรินยังทำให้ Cytotoxic T Lymphocyte เกิด Apoptosis และ Degranulation อีกด้วย พบว่าการกระตุ้นเซลล์ที่จะสมบูรณ์ได้ต้องอาศัยสัญญาณกระตุ้นร่วม (Costimulatory Signals) ได้แก่ CD3 บน T Cell, CD28 บน T Cell ซึ่งจับกับ B7 บน APC และ CD2 บน T Cell ซึ่งจะจับกับ LFA-3 บน APC เป็นต้น ดังภาพประกอบ 4



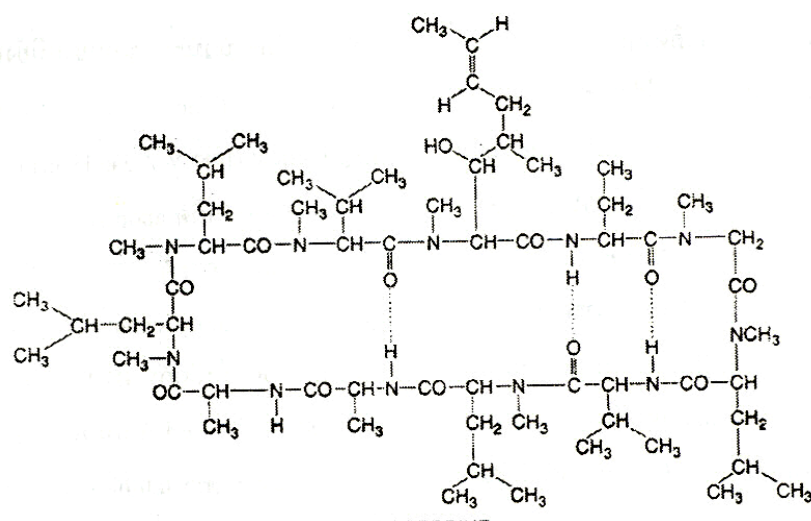
ภาพประกอบ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์

ที่มา: Tharp M. Calcineurin Inhibitors. Dermatologic Therapy 2003;15:325-332.

ยาแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์เป็น Immunomodulator ซึ่งอยู่ในกลุ่มของแมโครไลด์ (Macrolide) สกัดได้จากเชื้อราในดิน ยาซึ่งใช้ในปัจจุบันประกอบด้วยไซโคลสปอริน (Cyclosporine), ทาโครลิมุส (Tacrolimus) และ ไพมีโครลิมุส (Pimecrolimus) ยากลุ่มนี้จะเสริมฤทธิ์ในการรักษากับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นเมื่อให้ร่วมกัน ยาออกฤทธิ์โดยยับยั้งการตอบสนองของเซลล์ที่อย่างจำเพาะเจาะจงผ่านการยับยั้งกลไกการส่งสัญญาณ ซึ่งต้องอาศัยแคลเซียมภายในเซลล์

3.1 ไซโคลสปอริน (Cyclosporine ; CsA)^(59,60)

ไซโคลสปอรินเป็น Cyclic Polypeptide ประกอบด้วยกรดอะมิโน 11 ตัว ต่อกันเป็นวงแหวน น้ำหนักโมเลกุล 1,203 ดาลตัน เป็นเมตาบอไลต์ที่สกัดได้จากเชื้อราบนพื้นดิน คือ *Tolypocladium inflatum gams* และ *Cyclindrocarpon lucidum* ถูกค้นพบโดยบังเอิญขณะนักวิทยาศาสตร์ชาวสวีเดนทำการวิจัยหาฆ่าเชื้อรา ยาไซโคลสปอรินเป็นสารที่ละลายได้ดีในไขมัน ไม่ละลายในน้ำ ในปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ไซโคลสปอรินได้ โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังภาพประกอบ 5



ภาพประกอบ 5 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไซโคลสปอริน

3.1.1 กลไกการออกฤทธิ์

ไซโคลสปอรินออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับ คือ 17 กิโลดาลตัน อิมมูโนฟิลิน (17 kDa Immunophilin) เรียกว่า ไซโคลฟิลิน เอ (Cyclophilin A) รวมเป็นสารประกอบเชิงซ้อน Cyclosporine-Immunophilin ซึ่งจะไปปิดกั้นไม่ให้แคลโมดูลินและแคลซินูรินเคลื่อนย้ายฟอสเฟตออกจาก NFATc ทำให้ NFATc ไม่สามารถข้ามนิวเคลียสได้ จึงไม่มีการกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์จากเซลล์ที่ การทำงานของเซลล์ที่จึงลดลง

3.1.2 เกสัชจลนศาสตร์

ไซโคลสปอรินที่ผลิตจำหน่ายในครั้งแรก คือ Sandimmun เป็นยาละลายในน้ำมัน แต่พบว่าการดูดซึมของยาดำและไม่แน่นอน จำเป็นต้องตรวจระดับยาในเลือด และปรับระดับยาเพื่อให้ได้ระดับยาให้เหมาะสมบ่อยครั้ง ดังนั้นกลางปี 1990 ได้มีการพัฒนารูปแบบของไซโคลสปอรินให้เป็น Microemulsion-based Formulation (Neoral) เพื่อให้ยาดูดซึมได้ดีขึ้น ยาสูตรนี้ไม่ถูกรบกวนจากอาหารที่รับประทานสามารถใช้ได้ทั้งก่อนและหลังอาหาร ไซโคลสปอรินสามารถให้ทางหลอดเลือดในขนาด 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

หลังจากไซโคลสปอรินถูกดูดซึมแล้วยาจะกระจายตัวอยู่ในเนื้อเยื่อและสารน้ำภายในร่างกาย โดยยาส่วนใหญ่จะกระจายอยู่นอกกระแสเลือด และประมาณร้อยละ 90 ของไซโคลสปอรินในกระแสเลือดจะรวมอยู่กับโปรตีน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นไลโปโปรตีน และการกระจายตัวของยาในกระแสเลือดขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับเข้าไป โดยพบว่าไซโคลสปอรินที่อยู่ในกระแสเลือดร้อยละ 33-47 อยู่ใน

พลาสมา, ร้อยละ 4-9 อยู่ในลิมโฟไซต์, ร้อยละ 5-12 อยู่ในแกรนูโลไซต์ (Granulocyte) และร้อยละ 41-58 อยู่ในเม็ดเลือดแดง⁽⁶⁰⁾

ไซโคลสปอรินในรูปของยาทาจะไม่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากไซโคลสปอรินมีโมเลกุลขนาดใหญ่จึงไม่สามารถซึมผ่านผิวหนังได้ ถึงแม้ว่าไซโคลสปอรินในรูปแบบน้ำสามารถซึมผ่านเยื่อผิวหนังได้บ้าง พบว่าการฉีดไซโคลสปอรินเข้าไปในผื่นของสะเก็ดเงินได้ผลดีเล็กน้อย

ไซโคลสปอรินมีปริมาณการกระจายยาร้อยละ 25-35 โดยมีระดับยาสูงสุดในเลือดหลังจากรับประทานยา 1.3-4 ชั่วโมง ไซโคลสปอรินจะถูกเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ เป็นสารเมตาบอไลต์มากกว่า 30 ชนิด โดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3เอ (Cytochrome P450 3A) ที่ตับ โดยเชื่อว่าสารเมตาบอไลต์เหล่านี้ยังคงมีฤทธิ์ทางชีวภาพและมีพิษอยู่บ้าง⁽⁶¹⁾

ยารับประทานร่วมซึ่งแย่งจับกับเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3เอ จะเพิ่มระดับของไซโคลสปอริน ส่วนยาที่เร่งเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3เอ จะเร่งการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ และลดระดับของไซโคลสปอรินในเลือด⁽⁶²⁾ ยามีค่าครึ่งชีวิต 6-12 ชั่วโมง และยาส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 ถูกขับออกทางน้ำดี ร้อยละ 6 ถูกขับออกทางปัสสาวะ ยาผ่านรกและผ่านเข้าน้ำนมแม่ได้⁽⁶⁰⁾

3.1.3 ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง⁽⁶¹⁾

ในโรคผิวหนังขนาดยารับประทานมักจะไม่เกิน 8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และไม่มี การให้ยาขนาดสูงนำในครั้งแรก ซึ่งต่างจากการให้ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ การเพิ่มขนาดยาไม่ควรเพิ่มเกิน 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยมีระยะห่างที่ 2-4 สัปดาห์ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ สามารถให้ยาทางหลอดเลือดดำ โดยขนาดยาฉีดควรเป็น 1 ใน 3 ของขนาดยา รับประทาน คือ ประมาณ 2-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ยาสำหรับฉีดควรเจือจางลงด้วยน้ำเกลือหรือ สารละลายยกลูโคสความเข้มข้นร้อยละ 5 และหยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆประมาณ 2-6 ชั่วโมง

ควรตรวจหาระดับไซโคลสปอรินในเลือดอย่างสม่ำเสมอ โดยใช้ Whole Blood เพราะ ยาสะสมอยู่ในเม็ดเลือดแดงและใช้ EDTA เป็นสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด การตรวจระดับยาควร เจาะเลือดก่อนให้ยามื้อถัดไป เพราะจะเป็นระดับยาที่ต่ำที่สุดในเลือด วิธีการตรวจระดับยาไซโคลสปอรินในเลือดสามารถวัดด้วยวิธี Radioimmunoassay (RIA) โดยใช้หลักการ Monoclonal Antibody หรือวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ผลที่ได้จะทำให้ทราบระดับยาในเลือด ของแต่ละราย โดยระดับยาดำสุดที่เหมาะสมคือ 200-400 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แต่ควรระวังระดับ ยาในเลือดไม่จำเป็นจะต้องสัมพันธ์โดยตรงกับพิษหรือประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยแต่ละราย และเป็น เพียงปัจจัยหนึ่งที่แสดงถึงสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย ผลของการตรวจวัดดังกล่าวจึงควรนำมาเป็น แนวทางหนึ่งของการจัดขนาดยาร่วมกับเครื่องชี้วัดอื่นๆที่ได้จากการตรวจร่างกาย และการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ ควรซักประวัติยาที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมด้วย และโรคประจำตัวของผู้ป่วย ซึ่งอาจมี

ปฏิกิริยากับยาอื่นทำให้เกิดพิษของไฮโดรคลอไรด์ ควรตรวจร่างกาย และตรวจวัดความดันเลือดอย่างสม่ำเสมอ การตรวจทางห้องปฏิบัติการควรตรวจวัดระดับเม็ดเลือด (Complete Blood Count) ระดับครีเอตินีน (Creatinine) ระดับยูเรียไนโตรเจน (Urea Nitrogen) ระดับกรดยูริก ระดับเอนไซม์ในตับ ระดับเกลือแร่ (Electrolyte) ระดับแมกนีเซียม (เนื่องจากไฮโดรคลอไรด์ทำให้ระดับแมกนีเซียมต่ำลงได้) และควรตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับไฮโดรคลอไรด์มานานมากกว่า 6 เดือน ระดับครีเอตินีนในเลือดอาจจะไม่สัมพันธ์กับหน้าที่การทำงานของไต

การใช้ยาในเด็ก พบว่าเด็กมีปริมาณการกระจายยาในรูปแบบรับประทานเท่าเทียมกับผู้ใหญ่ แต่มีการกำจัดยาออกทางไตในอัตราที่สูงกว่าผู้ใหญ่ (11.8 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวต่อกิโลกรัม และ 5.7 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่) ซึ่งสัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตของยาที่ต่ำกว่าในเด็ก (7.3 ชั่วโมง และ 10.7 ชั่วโมงในผู้ใหญ่) ดังนั้นเด็กจึงต้องการขนาดยาที่สูงกว่าและการบริหารยาที่บ่อยกว่าในผู้ใหญ่

3.1.4 อาการข้างเคียง⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

3.1.4.1 ระบบไต ไฮโดรคลอไรด์ทำให้เกิดพิษต่อไตได้ 3 แบบ

3.1.4.1.1 เกิดขึ้นทันทีทันใดหลังปลูกถ่ายไต จะเกิดขึ้นในไตซึ่งได้รับบาดเจ็บมาก่อนแล้ว จากการขาดเลือดมาหล่อเลี้ยง พิษต่อไตแบบนี้ไม่ได้เกิดในผู้ป่วยโรคผิวหนัง

3.1.4.1.2 เกิดขึ้นในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ และมักจะสัมพันธ์กับระดับไฮโดรคลอไรด์ที่สูงในเลือด การเกิดพิษต่อไตแบบนี้จะมีการลดลงของอัตราการกรองของไต (Glomerular Filtration Rate; GFR) อย่างค่อยเป็นค่อยไป ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิต และการทำหน้าที่ขับของของไต (Renal Tubular Acidosis ทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง และการขับโซเดียมออกลดลง) การเปลี่ยนแปลงนี้อาจกลับคืนสู่ปกติได้เมื่อลดขนาดยาลง ในผู้ป่วยที่ผ่าตัดปลูกถ่ายไต จะต้องแยกออกจากอาการที่เกิดเนื่องจากร่างกายไม่รับไตใหม่ พิษต่อไตแบบนี้สามารถเกิดได้ในผู้ป่วยโรคผิวหนัง โดยเกิดขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์หลังเริ่มให้การรักษา

3.1.4.1.3 พิษต่อไตแบบเรื้อรัง อาจเกิดขึ้นโดยไม่พบมีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินีนหรือความดันโลหิต ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบการเกิดพังผืดในเนื้อไต (Interstitial Fibrosis) การฝ่อของท่อไต (Tubular Atrophy) และความผิดปกติของหลอดเลือด แม้ว่าการทำงานของไตอาจจะดีขึ้นหลังจากหยุดยาแต่พิษต่อไตแบบนี้โดยทั่วไปมักไม่กลับคืนสู่ปกติ ในการรักษาผู้ป่วยโรคผิวหนังพบพิษต่อไตแบบนี้ได้บ่อยที่สุด กลไกสำคัญในการเกิดพิษต่อไตเกิดจากการไม่สามารถควบคุมการหดตัวของหลอดเลือดในไตที่หดตัวมากเกินไป สาเหตุเป็นจากการเพิ่มขึ้นของเอ็นโดธีลิน 1 (Endothelin-1; ET-1) ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและการลดลงของพรอสตาแกลนดิน ซึ่งเป็นสารที่ก่อให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด สารเอ็นโดธีลิน 1 จะไปลดอัตราการกรองของไต เพิ่มความ

ต่อต้านของหลอดเลือด ดังนั้นการยับยั้งเอนโดธีลิน 1 โดยยาดิวไทอะเซม (Diltiazem) ช่วยปกป้องไตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยไฮโดรคลอไรด์ และพิษต่อไตจะเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย

ความดันโลหิตสูงเป็นอีกหนึ่งอาการที่พบได้บ่อยมาก ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยไฮโดรคลอไรด์ โดยพบประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วยสะกดเงินที่ได้รับการรักษาด้วยไฮโดรคลอไรด์ ยาต้านการส่งผ่านแคลเซียม (Calcium Channel Antagonist) จะช่วยควบคุมความดันโลหิตสูงจากไฮโดรคลอไรด์ได้ โดยไปยับยั้งเอนโดธีลิน 1 ส่วนยา Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาความดันโลหิตสูงที่เกิดจากไฮโดรคลอไรด์ และการใช้ยาขับปัสสาวะควรใช้อย่างระมัดระวัง นอกจากนี้ยังมีรายงานไฮโดรคลอไรด์ทำให้ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำและระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง

3.1.4.2 ระบบทางเดินอาหาร

อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสียพบได้บ่อย นอกจากนี้ยังทำให้ระดับบิลิรูบินในเลือด และเอนไซม์ในตับสูงขึ้น หากระดับเอนไซม์ในตับสูงขึ้นจากระดับเดิมมากกว่า 1 เท่า ควรลดระดับยาไฮโดรคลอไรด์ลงร้อยละ 25 ต่อสัปดาห์ จนระดับเอนไซม์ในตับกลับคืนสู่ปกติ และควรหลีกเลี่ยงการให้ยาที่มีพิษต่อดับร่วมด้วย

3.1.4.3 ระบบประสาทส่วนกลาง

อาการปวดศีรษะพบได้บ่อยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไมเกรนร่วมด้วย แต่มีแนวโน้มที่จะหายได้เองถึงแม้ว่าการรักษายังคงดำเนินต่อไป อาการชักที่เกิดขึ้นมักพบว่าสัมพันธ์กับระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และพบในผู้ป่วยที่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในระดับสูงร่วมด้วย นอกจากนี้ไฮโดรคลอไรด์ยังทำให้เกิดอาการเซื่องซึม สับสน ชา สั่น อ่อนแรงครึ่งซีก และตาบอด (Cortical Blindness)

3.1.4.4 ระบบโลหิต

มีหลักฐานว่าไฮโดรคลอไรด์ทำให้การละลายลิ่มเลือดบกพร่องและนำไปสู่การแข็งตัวของหลอดเลือด และการทำลายโกลเมอรูลัส (Glomerulus) มีรายงานการลดต่ำลงของเซลล์เม็ดโลหิตในเลือดแต่พบน้อยมาก

3.1.4.5 เมตาบอลิก (Metabolic)

ไฮโดรคลอไรด์ทำให้ระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูงได้ โดยยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดได้ชัดเจน ควรระมัดระวังในการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมกับไฮโดรคลอไรด์ เนื่องจาก HMG-CoA Reductase Inhibitor ทำให้เกิด Rhabdomyolysis และ Bile Acid Binding Resin จะรบกวนการดูดซึมของไฮโดรคลอไรด์

3.1.4.6 การเกิดมะเร็ง

พบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ แต่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับไฮโดรคลอไธดรีนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น มีรายงานว่าพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's B Cell เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาไฮโดรคลอไธดรีนร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับไฮโดรคลอไธดรีนจะมีพยากรณ์โรคดีกว่าที่เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น อุตการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ป่วยโรคผิวหนังที่ได้รับไฮโดรคลอไธดรีนพบน้อยกว่าร้อยละ 0.2 โดยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's B Cell

3.1.4.7 ระบบผิวหนังและเยื่อ

ขนยาวผิดปกติพบในผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับไฮโดรคลอไธดรีนเป็นระยะเวลานาน ส่วนใหญ่เกิดในคนผิวดำ โดยขนที่ยาวไม่ได้พบเฉพาะบริเวณที่ได้รับอิทธิพลจากฮอร์โมนแอนโดรเจน และไม่ได้ขึ้นกับระดับฮอร์โมนเพศ อาการขนยาวผิดปกติจะเป็นมากขึ้นหากยังคงรักษาต่อ และไม่มีแนวโน้มจะหายเอง เหงือกบวมพบได้ร้อยละ 8-70 โดยจะพบเริ่มแรกที่เยื่อเหงือกด้านหน้า และส่วนใหญ่จะพบภายใน 6 เดือนแรกหลังเริ่มรักษา ภาวะเหงือกบวมพบในเด็ก และผู้ที่มีสุขภาพปากไม่ดีได้บ่อยกว่า

นอกจากนี้ยังพบสิวเห่อ (Acneiform Eruption), ขนคุด (Keratosis Pilaris), ต่อมไขมันโต (Sebaceous Hyperplasia), ซีสต์ของหนังกำพร้า (Epidermal Inclusion Cyst), หน้าแดง (Flushing), เนื้อเยื่อผิวหนังบวมจากปฏิกิริยาการแพ้ (Angioedema), ผื่นลมพิษ (Urticaria) และภาวะอะนาฟลาแลกซิก (Anaphylaxis)

3.1.4.8 ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก

พบภาวะกระดูกพรุน ซึ่งเป็นผลจากยาออกฤทธิ์ต่อออสทีโอเบลาสต์ (Osteoblast) และออสทีโอคลาสต์ (Osteoclast) และเปลี่ยนแปลงการหลั่งของลิพไคเนส ระดับกรดยูริกในเลือดสูงพบร้อยละ 15 โดยเป็นผลจากการขับยูเรตออกทางไต มีรายงานพบกล้ามเนื้ออ่อนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับไฮโดรคลอไธดรีนขนาดสูง

3.1.4.9 ระบบสืบพันธุ์

ไม่พบว่าไฮโดรคลอไธดรีนเป็นสาเหตุก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (Mutagen) หรือมีผลต่อทารกในครรภ์ (Teratogen) ถึงแม้ว่าจะพบอุบัติการณ์ทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกเจริญเติบโตช้า แท้ง หรือความดันโลหิตสูงในมารดา ในบิดาที่ได้รับไฮโดรคลอไธดรีนทารกที่เกิดมาไม่พบความผิดปกติ ยาไฮโดรคลอไธดรีนสามารถผ่านทางรกและถูกขับออกทางน้ำนมได้ จึงควรแนะนำให้ผู้หญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์คุมกำเนิดอย่างถูกต้อง

3.1.4.10 ระบบภูมิคุ้มกัน

แนะนำให้เฝ้าระวังการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับไซโคลสปอริน ถึงแม้ว่าจะยังมีข้อถกเถียงว่าการให้ไซโคลสปอรินในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจะเพิ่มอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่รุนแรงหรือไม่

3.1.5 การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง⁽⁶¹⁾

โรคที่ได้ผลดีมาก ได้แก่ สะเก็ดเงิน (Psoriasis), ผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (Atopic Dermatitis), ไลเคนพลาเนียส (Lichen Planus), Pyoderma Gangrenosum, Graft Versus Host Disease (GVHD), Epidermolysis Bullosa Acquisita, Behcet's Disease และ Paraneoplastic Pemphigus

โรคที่ได้ผลน้อยกว่า ได้แก่ ภาวะผมร่วงเป็นหย่อม, Dermatomyositis, และการกลับเป็นซ้ำของแผลในช่องปาก (Recurrent Aphthous Stomatitis)

3.1.5.1 Psoriasis⁽⁶³⁻⁶⁶⁾

ไซโคลสปอรินมีข้อบ่งใช้แบบหมุนเวียนในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มีอาการรุนแรง ขนาดยาเริ่มแรก คือ 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง การเพิ่มขนาดยาควรเพิ่มหลังจากรักษาไปแล้ว 4 อาทิตย์ การลดขนาดยาสามารถทำได้ตลอด ไม่ควรให้ขนาดยาเกิน 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่การรักษาได้ผลดี โดย PASI score ลดลงมากกว่าร้อยละ 75 ควรลดขนาดยาลงทุก 4 อาทิตย์ โดยปกติจะเริ่มลดในสัปดาห์ที่ 16

ควรตรวจวัดระดับครีเอตินีนในเลือดอย่างสม่ำเสมอ ถ้าพบว่าระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 ของระดับปกติ ควรลดขนาดยาลง 1-2 สัปดาห์หากหลังจากนั้น ถ้าระดับครีเอตินีนลดลงต่ำกว่าร้อยละ 30 ของระดับที่เพิ่มขึ้น ให้คงระดับยาไว้ที่ต่ำสุด ในรายที่ระดับครีเอตินีนยังคงสูงมากกว่าร้อยละ 30 ควรหยุดใช้ยา

การใช้ไซโคลสปอรินในระยะยาว ทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างชัดเจน ถึงแม้จะพบการกลับเป็นซ้ำของโรคได้บ่อยถึงร้อยละ 50 หลังหยุดใช้ยา

3.1.5.2 Atopic Dermatitis

การใช้ยารักษาในระยะสั้นสำหรับผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่เป็นรุนแรงทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ขนาดยาแนะนำ คือ 3-5 มิลลิกรัมต่อหน้าที่ต่อกิโลกรัม การกลับเป็นซ้ำของโรคพบได้บ่อยหลังหยุดยา

3.1.5.3 Lichen Planus

มีข้อบ่งใช้ในรายที่เป็นรุนแรง และต้องการรักษา ขนาดยาที่ใช้คือ 6 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัมต่อวัน โดยจะได้ผลใน 4 สัปดาห์ ไคเคนพลานัสในช่องปากเป็นเพียงโรคเดียวที่สามารถใช้ ไฮโดรคอร์ติซอลในรูปแบบยาทารักษาได้ผลและปลอดภัย

3.1.5.4 Pyoderma Gangrenosum

ขนาดยาเริ่มแรก คือ 5 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมต่อวัน หลังจากอาการของโรคดีขึ้นลด เหลือ 3 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมต่อวัน โดยจะเห็นผลดีขึ้นภายใน 3 เดือน

3.1.5.5 Paraneoplastic Pemphigus

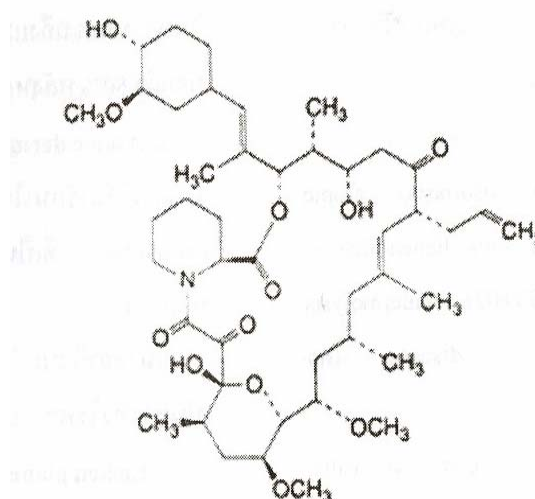
ขนาดยาที่ใช้คือ 5-7 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมต่อวัน และจะมีประสิทธิภาพดีขึ้นเมื่อ ใช้ร่วมกับยาเพรดนิโซโลน (Prednisolone) หรือ ยากดภูมิคุ้มกันอื่น

3.1.5.6 Behcet's Disease

ขนาดยาที่ใช้ คือ 5-10 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมต่อวัน

3.2 ทาโครลิมุส (Tacrolimus ; FK 506)⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾

เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มแมโครไลด์ สกัดได้จากเชื้อราในดินชื่อ *Streptomyces tsukubaensis* คำว่า Tacrolimus ได้มาจาก Tsukuba macrolide immuno suppressive Tacrolimus เป็น Hydrophobic Macrolide Lactone มีน้ำหนักโมเลกุล 822 ดาลตัน โดยมีสูตร โครงสร้างทางเคมี ดังภาพประกอบ 6



ภาพประกอบ 6 สูตรโครงสร้างทางเคมีของทาโครลิมุส

3.2.1 กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับจำพวกอิมมูโนฟิลินภายในเซลล์เรียกว่า FK-Binding Protein (FKBP) รวมเป็นสารประกอบเชิงซ้อน Tacrolimus-Immunophilin ซึ่งจะไปปิดกั้นไม่ให้แคลโมดูลินและแคลซินูรินเคลื่อนย้ายฟอสเฟตออกจาก NFATc ทำให้ NFATc ไม่สามารถผ่านเข้านิวเคลียสได้ จึงไม่สามารถกระตุ้นการสร้างไซโตไคน์ได้ พบว่าทาโครลิมุสมีผลยับยั้งการสร้าง IL-2, IL-3, IL-4, IL-12, TNF α และ interferon γ จากเซลล์ที และยับยั้งการสร้าง TNF α , IL-1, IL-8 จากเซลล์เคอราติโนไซต์ได้อีกด้วย⁽⁶⁷⁾

นอกจากนี้ทาโครลิมุสยังยับยั้งการหลั่งฮิสตามีนออกจากเซลล์มาสต์ (Mast Cell) ที่ผิวหนังและมีผลต่อเซลล์แลงเกอร์ฮานส์ ทำให้เกิด Down Regulated High Affinity ของตัวรับต่ออิมมูโนโกลบูลิน อี (IgE Receptor) ทาโครลิมุสสามารถยับยั้งการทำงานของแคลซินูรินได้มากกว่าไซโคลสปอริน 10-100 เท่าในหลอดทดลอง⁽⁶¹⁾

3.2.2 เกสัชจลนศาสตร์

3.2.2.1 ยารับประทานและยาฉีด⁽⁵⁹⁾

การดูดซึมของทาโครลิมุสจากทางเดินอาหารต่ำและไม่แน่นอน ประมาณร้อยละ 6-56 เนื่องจากยาถูกละลายโดยกรดในกระเพาะอาหารได้ต่ำ จึงควรรับประทานยาก่อนอาหารหรือตอนท้องว่าง ยามีระดับสูงสุดในเลือดที่ 1-4 ชั่วโมงหลังรับประทาน ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเกือบทั้งหมดโดยเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 3เอ และเมตาบอไลต์ของยาถูกขับออกทางน้ำดี ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชั่วโมง ยามีปริมาณการกระจายตัวดีกว่าไซโคลสปอรินเล็กน้อย ในเด็กจะมีการกำจัดยาทาโครลิมุสได้เร็วกว่าผู้ใหญ่ จึงต้องการขนาดยาสูงกว่า

3.2.2.2 ยาทา^(67,70)

ยาถูกดูดซึมผ่านผิวหนังได้ดี ถ้าทายาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 บนผิวหนังปกติ ยาจะซึมผ่านเข้าผิวหนังได้ประมาณ 4.9 นาโนกรัมต่อตารางเซนติเมตร แต่ถ้าทายาบนผิวหนังอักเสบยาจะซึมผ่านผิวหนังได้มากขึ้นเป็น 7 เท่า เมื่อเทียบกับทาบนผิวหนังปกติ

ทาโครลิมุสถูกผลิตออกมาในรูปของขี้ผึ้งขนาดความเข้มข้นร้อยละ 0.03 และ 0.1 พบว่าหลังทายา 1 สัปดาห์ มักไม่พบระดับยาในเลือด ผู้ป่วยน้อยรายมากที่จะมีระดับยาในเลือดเกิน 2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเทียบกับระดับยาสูง 5-15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่ได้ยารับประทาน ไม่มีรายงานการสะสมของยาทาโครลิมุสในระบบไหลเวียนโลหิตในผู้ป่วยทั้งเด็กและผู้ใหญ่ที่ได้รับยาทาโครลิมุสเป็นเวลานานถึง 1 ปี

3.2.3 ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง⁽⁵⁹⁾

ในรูปยารับประทานใช้ขนาด 150-200 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่ และ 200-300 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในเด็ก ในรูปแบบยาฉีดใช้ขนาด 20-50 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในผู้ใหญ่ และ 50-100 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมในเด็ก ในรูปยาทามีจำหน่ายในรูปขี้ผึ้ง ขนาดความเข้มข้นร้อยละ 0.03 และ 0.1 โดยปกติเด็กเล็กจะใช้ขนาดยาดำ คือ ความเข้มข้นร้อยละ 0.03 ผลการรักษาจะได้ผลดีในผื่นบริเวณผิวหนังบางๆ เช่น ใบหน้า คอ และอวัยวะเพศ บริเวณผิวหนังหนาๆ เช่น ฝ่ามือและฝ่าเท้า มักได้ผลช้าและผื่นหายไม่หมด ควรทายาวันละ 2 ครั้ง เมื่ออาการดีขึ้นอาจลดเหลือทาวันละ 1 ครั้ง หรือทาวันเว้นวัน หลังหยุดทาผื่นอาจเกิดขึ้นอีกได้

วิธีการตรวจยาในเลือด สามารถวัดด้วยวิธี Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) และ HPLC-MS (Mass Spectrometry) วิธี ELISA จะวัดระดับเมตาบอไลต์ของยาได้ด้วย วิธีนี้จึงแม่นยำน้อยลง ถ้าผู้ป่วยที่มีเมตาบอลิซึมของยาผิดปกติ เช่น ผู้ป่วยโรคตับ ระดับยาที่เหมาะสมในเลือด คือ 5-15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับยาที่สูงกว่า 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ถือว่าเป็นพิษ

3.2.4 อาการข้างเคียง

ยารับประทานและยาฉีด⁽⁵⁹⁾ สัมพันธ์กับขนาดยาและความเข้มข้นของขนาดยาในเลือด

3.2.4.1 ระบบไต

ระดับครีเอตินีนและยูเรียไนโตรเจนในเลือดสูงขึ้น โดยสัมพันธ์กับขนาดยา

3.2.4.2 ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ความดันโลหิตสูง เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นเร็ว มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและหัวใจบวม เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และกล้ามเนื้อหัวใจพิการ (Cardiomyopathy) ในเด็ก

3.2.4.3 ระบบประสาทส่วนกลาง

ปวดศีรษะ สั่น นอนไม่หลับ วิดกกังวล ซึมเศร้า และความพิการทางสมอง (Encephalopathy)

3.2.4.4 ระบบทางเดินอาหาร

เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ตับอ่อนอักเสบ การทำงานของตับผิดปกติ และตับแข็ง

3.2.4.5 ระบบโลหิต

เม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวต่ำ

3.2.4.6 เมตาบอลิก

ระดับน้ำตาลในเลือดสูง

3.2.4.7 การเกิดมะเร็ง

มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งผิวหนัง

3.2.4.8 ระบบผิวหนัง

ขนยาวเพิ่มขึ้น คัน ผื่นแดง และผื่นม่วง เมื่อเปรียบเทียบกับไซโคลสปอริน พบว่าทาโครลิมุสทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ หรือทำให้เบาหวานกำเริบได้มากกว่า นอกจากนี้ทาโครลิมุสยังทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทได้บ่อยกว่า

ยาทา⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾

หลังทายาจะพบอาการแสบร้อนและคันร้อยละ 30-40 โดยเฉพาะเมื่อทายาบริเวณที่ผิวหนังอักเสบอยู่แล้ว อาการต่างๆนี้จะดีขึ้นภายใน 2-3 วัน แต่บางคนอาจมีอาการแสบร้อนอยู่นาน โดยเฉพาะเมื่อผิวหนังถูกสัมผัสกับความร้อน ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยผู้ใหญ่จะมีหน้าแดงเมื่อดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์

ไม่พบว่ายาทาทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อต่างๆง่ายขึ้น เช่น เริม หูด หูดข้าวสุก และยังไม่พบหลักฐานหรือรายงานว่าทำให้เกิดมะเร็งผิวหนังหรือต่อมน้ำเหลืองมากขึ้นกว่าปกติ ยาไม่ทำให้เกิดผื่นแพ้สัมผัส พิษจากแสง การแพ้แสง (Photosensitization) หรือสีผิวผิดปกติ (Depigmentation)

3.2.5 การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾

โดยทั่วไปยารับประทานทาโครลิมุส สามารถใช้แทนไซโคลสปอรินในโรคผิวหนังทุกโรค

3.2.5.1 Psoriasis⁽⁶³⁻⁶⁷⁾

มีการศึกษา Double-blind, Placebo Controlled Study ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินชนิดผื่นหนา (Plaque type Psoriasis) ที่เป็นรุนแรง 27 คน ขนาดยาเริ่มต้นที่ 0.05 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6-9 สัปดาห์พบว่า PASI score ดีขึ้น และพบผลข้างเคียงน้อย ได้แก่ ท้องเสีย นอนไม่หลับ และอาการชา (Paresthesia) ส่วนยาทาให้ผลไม่ดีกว่ายาหลอก (Placebo) และมีประสิทธิภาพต่ำกว่ายาทาแคลซิโปโทรล (Topical Calcipotriol) อย่างมีนัยสำคัญ สาเหตุที่ทาโครลิมุสใช้ไม่ได้ผลดีในผื่นสะเก็ดเงิน อาจเนื่องจากผื่นมีสะเก็ดเงิน ยาซึมผ่านได้ไม่มากนัก แต่ถ้าทายารักษาผื่นที่หน้าและซอกพับ พบว่าได้ผลประมาณ ร้อยละ 81 มีรายงานว่าในผื่นขนาดเล็กๆ ถ้าแกะขูดออกก่อนแล้วทายาทาโครลิมุส และคลุมทับด้วยพลาสติก จะทำให้ผื่นดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

3.2.5.2 Atopic Dermatitis

มีการศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง 316 คน ซึ่งมีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางจนถึงรุนแรง ผู้ป่วยทายาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 วันละ 2 ครั้ง พบว่าได้ผลดีถึงดีมากร้อยละ 54 ในสัปดาห์แรก ร้อยละ 81 ใน 6 เดือน และ ร้อยละ 86 ใน 1 ปี

ผลข้างเคียงที่พบ คือ อาการแสบร้อน (ร้อยละ 47) และอาการคัน (ร้อยละ 24) อาการทั้งสองเกิดขึ้นในระยะแรกของการรักษา

3.2.5.3 Alopecia Areata (AA)

มีการทดลองในสัตว์พบว่ายาทาโครลิมุสชนิดทาทำให้ผมขึ้นได้ แต่จากรายงานทางการแพทย์พบว่าการรักษาผู้ป่วยภาวะผมร่วงเป็นหย่อมด้วยยาทาโครลิมุสนั้นไม่ได้ผล แต่เนื่องจากรายงานยังน้อยจึงยังสรุปไม่ได้แน่นอนว่าได้ผลหรือไม่

3.2.5.4 Lichen Planus

มีการศึกษาถึงการใช้อยาทาโครลิมุส ขนาดความเข้มข้นร้อยละ 0.1 วันละ 2 ครั้ง รักษาผู้ป่วย 6 รายที่เป็น Erosive Mucosal Lichen Planus ที่ต้องต่อการรักษา พบว่าผู้ป่วย 3 ราย รอยโรคหายหลังรักษา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วย 2 ราย อาการดีขึ้น ผู้ป่วย 1 ราย อาการดีขึ้นเล็กน้อย ผู้ป่วย 5 ใน 6 ราย มีการกลับเป็นซ้ำของโรคเกิดขึ้นที่ 3-8 สัปดาห์หลังจากหยุดการรักษา ผู้ป่วย 1 ราย ไม่มีรอยผื่นใหม่นานกว่า 6 เดือน

3.2.5.5 Pyoderma Gangrenosum

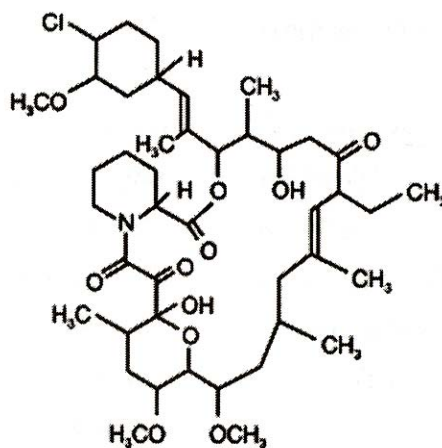
มีการศึกษาพบผู้ป่วย 3 ใน 4 ราย มีอาการพุพองเมื่อทายาทาโครลิมุสขนาด 0.15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ส่วนการใช้ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 เพียงอย่างเดียวสามารถช่วยเร่งให้รอยโรคหายเร็วขึ้น และเมื่อใช้ร่วมกับยารับประทานไซโคลสปอริน จะทำให้ลดขนาดของยาไซโคลสปอริน และลดระยะเวลาการรักษาได้

3.2.5.6 โรคอื่นๆ

มีรายงานว่ายาทาโครลิมุสชนิดทา ได้ผลดีในการรักษาต่างขา, ผื่นหนังอักเสบของต่อมไขมัน (Seborrheic Dermatitis), Lichen Sclerosus et Atrophicus, โรคผิวหนัง (Cutaneous Lupus Erythematosus) และผื่นหนังอักเสบจากการแพ้สัมผัส (Allergic Contact Dermatitis)

3.3 ไพเมโครลิมุส (Pimecrolimus ; ASM 981)⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

เป็นอนุพันธ์ของ Ascomycin มีสูตรโครงสร้างทางเคมี และกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับยาทาโครลิมุส ยานี้สร้างจากเชื้อ *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomyceticus* มีฤทธิ์ในการรักษาเชื้อราได้ มีน้ำหนักโมเลกุล 810 ดาลตัน โดยมีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังภาพประกอบ 7



ภาพประกอบ 7 สูตรโครงสร้างทางเคมีของไฟมีโครลิมูส

3.3.2 กลไกการออกฤทธิ์

คล้ายกับทาโครลิมูส คือเป็นตัวยับยั้งอย่างแรง (Potent Inhibitor) ของแคลซินูริน โดยไฟมีโครลิมูสจะไปจับกับอิมมูโนโอฟิลิน 12 จับกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อน แล้วไปยับยั้งการทำงานของแคลซินูริน ทำให้ T helper 1 และ 2 ไม่สร้างไซโตไคน์ เช่น IL-2, TNF α , IFN γ , IL-4, IL-10 ออกมา และยังมีผลต่อเบโซฟิลและเซลล์มาสต์ไม่ให้เกิด Mediator เช่น ฮิสตามีนออกมา

3.3.3 เกสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าอัตราการดูดซึมของยาทาไฟมีโครลิมูสผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแสเลือดต่ำกว่ายากลุ่มอื่นๆ ระดับไฟมีโครลิมูสในเลือดหลังทาผิวมีค่าต่ำมาก ดังนั้นจึงไม่สามารถตรวจหาเมตาบอไลต์ของไฟมีโครลิมูสหลังใช้ยาทา

3.3.4 ขนาดยาที่ใช้และการเฝ้าระวัง⁽⁶⁷⁾

ยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดอยู่ในรูปครีมความเข้มข้นร้อยละ 1 ใช้ทาวันละ 2 ครั้ง เชื่อว่าโมเลกุลของยาไฟมีโครลิมูสจับกับไขมันได้ดีกว่าทาโครลิมูส ทำให้ยาจับกับผิวหนังได้ดีขึ้นและไม่ค่อยถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด มีการศึกษาในทารกที่อายุนาน 3-23 เดือน พบว่าร้อยละ 98 ของทารกมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 2 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และร้อยละ 71 ของทารกมีระดับยาในเลือดต่ำกว่า 0.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงขนาดของยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ไม่ควรใช้ทาบริเวณผิวหนังที่กำลังมีการติดเชื้อ ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในทารกอายุต่ำกว่า 3 เดือน

หญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร ดังนั้นการใช้ยาจึงต้องระมัดระวัง และเปรียบเทียบถึงข้อดีและข้อเสียของการใช้ยา

3.3.5 อาการข้างเคียง^(67,70,71)

ในการศึกษาทางคลินิก ไม่พบอาการข้างเคียงหลังรับประทานยา ไม่พบความผิดปกติของไต ความดันโลหิต และอาการข้างเคียงอื่นๆ อาการข้างเคียงที่ผิวหนังจากการทายาพบน้อยกว่าร้อยละ 2 ได้แก่ อาการแสบแดงและระคายเคือง ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัสมากกว่าปกติ ไม่ทำให้เกิดพิษจากแสง การแพ้แสง (Photoallergy) ผิวหนังผ่อ เส้นเลือดฝอยขยายหรือผิวหนังสีจางลง เนื่องจากยามีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันน้อยกว่าไซโคลสปอรินและทาโครลิมุสมาก จึงไม่มีปัญหาเรื่องการกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย และไม่ก่อให้เกิดมะเร็งผิวหนังหรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองด้วย

3.3.6 การใช้ยารักษาโรคผิวหนัง

3.3.6.1 Atopic Dermatitis⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾

มีการศึกษาหลายรายงานพบประสิทธิภาพของไพมีโครลิมุสในการรักษาผื่นภูมิแพ้ผิวหนังทั้งในผู้ใหญ่ เด็ก รวมทั้งเด็กทารก

การศึกษาในผู้ใหญ่

การศึกษาในผู้ใหญ่จำนวน 34 ราย โดยให้ยาทาครีมไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 1 บริเวณแขนที่มีผื่นผิวหนังอักเสบวันละ 1-2 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์⁽⁷²⁾ เมื่อจบการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาทาวันละ 2 ครั้ง ความรุนแรงของผื่นลดลงประมาณร้อยละ 10.3 พบว่าเริ่มเห็นผลของการรักษาภายในวันที่ 2 หลังได้รับยา เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโดยทายาวันละครั้งกับวันละ 2 ครั้ง พบว่าการให้ยาวันละ 2 ครั้ง จะมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่า

การศึกษา Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled, Multicenter ในผู้ป่วยผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง จำนวน 260 ราย อายุระหว่าง 18-71 ปี ที่มีอาการผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในระดับความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงมาก⁽⁷³⁾ พบว่าการใช้ยาครีมไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.2, 0.6 และ 1.0 ทาบริเวณที่มีผื่นผิวหนังอักเสบ ยกเว้นบริเวณหน้าและลำคอ วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (Vehicle) โดยประสิทธิภาพแปรผันโดยตรงกับขนาดความแรงของยา โดยพบว่าในขนาดความเข้มข้นร้อยละ 1 จะให้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุด

การศึกษาในทารกและเด็ก

จากอุบัติการณ์ของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง พบว่าประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยเป็นเด็กเล็กที่มีอายุประมาณ 1 ปี ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ยารักษาทุกประเภทต้องมีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในเด็กเล็ก

การศึกษาแบบ Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled ในเด็กทารก อายุระหว่าง 3-23 เดือน จำนวน 186 ราย ที่มีภาวะผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางเป็นเวลานาน 26 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยาครีมไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์สามารถลดความรุนแรงของโรคลงได้อย่างต่อเนื่อง อาการทุกอย่างดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในเด็กอายุระหว่าง 2-17 ปี แบบ Randomized, Double-blind, Vehicle-controlled, Multicenter จำนวน 403 ราย เป็นเวลานาน 6 สัปดาห์⁽⁷⁵⁾ พบว่าการใช้ยาครีมไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาวันละ 2 ครั้ง สามารถลดอาการของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังได้ภายใน 6 สัปดาห์ ค่า EASI ลดลงโดยเฉลี่ยร้อยละ 59 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งลดลงเพียงร้อยละ 14 นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วยไพมีโครลิมุสยังทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นด้วย

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง Pimecrolimus-based Treatment Strategy ซึ่งใช้อิมอลเลียนต์ (Emollients) เป็นประจำ ร่วมกับการใช้ยาครีมไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 1 เมื่อเริ่มมีอาการหรืออาการของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังปรากฏและใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เมื่อผื่นเห่อ กับการรักษาแบบดั้งเดิม (Conventional Therapy) ซึ่งใช้อิมอลเลียนต์เป็นประจำและใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เมื่อผื่นเห่อ ในผู้ป่วยอายุระหว่าง 2-17 ปี จำนวน 713 ราย⁽⁷⁶⁾ เป็นระยะเวลา 1 ปี โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม (Conventional Therapy) และกลุ่มที่ได้รับยาไพมีโครลิมุส (Pimecrolimus-based Therapy) โดยออกแบบการศึกษาเป็น 3 ระดับ คือ เริ่มแรกที่ผู้ป่วยผื่นเห่อ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับอิมอลเลียนต์ เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการหรืออาการแสดงของผื่นภูมิแพ้ผิวหนังปรากฏ เช่น อาการคัน ผื่นแดง กลุ่มควบคุมจะได้รับยาหลอก ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยาครีมไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาวันละ 2 ครั้ง เพื่อป้องกันการดำเนินของโรค หากโรคมีอาการของผื่นเห่อ ในทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ โดยเลือกใช้เป็นตัวเลือกอันดับ 2 เมื่อมีอาการมากขึ้น ภายหลัง 6 เดือนแรกพบว่า ร้อยละ 61 ของกลุ่มที่ได้รับยาครีมไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 1 ไม่เกิดผื่นเห่อ ขณะที่กลุ่มควบคุมมีร้อยละ 34.2 ไม่เกิดผื่นเห่อ และเมื่อครบการศึกษาที่ 12 เดือน พบว่าร้อยละ 50.8 ของกลุ่มไพมีโครลิมุส และร้อยละ 28.3 ของกลุ่มควบคุมไม่เกิดผื่นเห่อ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับไพมีโครลิมุสมีความจำเป็นในการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษาพร้อมด้วยลดลง และระยะเวลาที่ผื่นเห่อขึ้นหลังควบคุมโรคได้ในครั้งแรกในกลุ่มที่ได้รับไพมีโครลิมุสนานกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาในรูปแบบเดียวกันนี้ในทารกอายุระหว่าง 3-23 เดือน จำนวน 251 ราย ในระดับความรุนแรงน้อยจนถึงรุนแรง เป็นระยะเวลา 1 ปี⁽⁷⁷⁾ พบว่าให้ผลเช่นเดียวกัน กล่าวคือ ยาครีมไพมีโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 1 สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดผื่นเห่อใน 6 เดือนแรกของการใช้

ยา ขณะที่กลุ่มควบคุมที่ได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ต้องใช้ระยะเวลาถึง 2 เท่าจึงจะเห็นผลทางการรักษา เช่นเดียวกัน

ทั้ง 2 รายงานเป็นการศึกษาระยะยาว ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และไม่มี ความแตกต่างของผลข้างเคียงที่พบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยาครีมไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 จากการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่าไพมีโครลิมูสสามารถชะลอหรือหยุดการดำเนินของโรคลงได้ และสามารถลดการใช้ยาสเตียรอยด์ทั้งในเด็กเล็กและผู้ใหญ่โดยไม่มีผลข้างเคียงที่อันตราย

3.3.6.2 Psoriasis^(78,79)

พบผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่รับประทานยาไพมีโครลิมูสขนาด 20 มิลลิกรัม และ 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ได้ผลดีร้อยละ 60 และ 75 ตามลำดับ ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงหรือมีสิ่งผิดปกติ จากการตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่พบว่ามีผลผิดปกติของไตหรือความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ส่วนการทดลองใช้ยาไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 ทาผื่นโรคสะเก็ดเงิน พร้อมปิดทับไว้นาน 2 สัปดาห์ พบว่าได้ผลในการรักษาดีเท่ากับยาทาโคลเบทาซอลความเข้มข้นร้อยละ 0.05 (0.05% Clobetasol-17-propionate Ointment) โดยไม่พบผลข้างเคียง

นอกจากนี้ยังมีผู้ทดลองใช้ไพมีโครลิมูสความเข้มข้นร้อยละ 1 รักษาโรคอื่นๆ เช่น ผื่นหนังอักเสบของต่อมไขมัน โรคตุ่มพุ่ม (Cutaneous Lupus Erythematosus) พบว่าได้ผลดี

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

สืบเนื่องจากโรคต่างเขายังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันและภาวะอิมมูโน ดึงทฤษฎีทำลายตัวเองและทฤษฎีอิมมูโนที่อธิบายมาแล้ว จากสาเหตุดังกล่าวจึงมีการนำยาคอร์ติโคสเตียรอยด์มาใช้กันอย่างแพร่หลาย และเป็นระยะเวลานานๆ ติดต่อกันเพื่อการสร้างสีให้กับรอยโรค จึงทำให้เกิดผลข้างเคียงทั้งต่อผิวหนังและระบบต่างๆ ของร่างกายจากการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสโลหิต จึงมีความพยายามที่จะคิดค้นยาที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมาใช้แทนยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ซึ่งก็ได้แก่ยาในกลุ่ม Macrolide Immunomodulators ประกอบด้วยทาโครลิมูส ไฮโดรลิสปอรินและไพมีโครลิมูส

ยาในกลุ่ม Immunomodulators ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของแคลซินูลิน ซึ่งเป็นยาที่มีความเฉพาะเจาะจงกับเซลล์ที่มีแคลซินูลินเท่านั้น ซึ่งหลักใหญ่ได้แก่ เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดเซลล์ที โดยทาโครลิมูสจะจับกับ Cytoplasmic Immunophilin (FKBP12) อย่างเฉพาะเจาะจง มีผลยับยั้ง Calcineurin-dependent Signal Transduction Pathway ดังนั้นจึงสามารถป้องกันการคัดลอกและสังเคราะห์ IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 และไซโตไคน์อื่นๆ เช่น GM-CSF, TNF- α และ INF- γ

กลไกการออกฤทธิ์ของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยต่างชาวยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน จึงมีผู้พยายามอธิบายถึงบทบาทของยาทาโครลิมุสกับการเกิดต่างชาว และการสร้างสีที่เป็นการรักษาโรค

ในปี ค.ศ. 2004 Grimes PE. และคณะ⁽⁸⁰⁾ ได้อธิบายถึงสาเหตุของการเกิดโรคต่างชาวว่า เกิดจากการขาดความสมดุลของไซโตไคน์บริเวณรอยโรค โดยพบว่าที่บริเวณรอยโรคมีระดับของ TNF- α , IL-10 และ INF- γ สูงกว่าปกติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และภายหลังจากการทายาทาโครลิมุสที่บริเวณดังกล่าวไปแล้ว 24 สัปดาห์ พบว่าระดับของ TNF- α ลดจำนวนลง ขณะที่ IL-10 และ INF- γ ไม่เปลี่ยนแปลง จึงอธิบายว่าระดับของ TNF- α ที่ลดจำนวนลงภายหลังจากการทายาทาโครลิมุสไปแล้ว มีผลต่อการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรค และได้รายงานการใช้น้ำยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างชาว ในผู้ใหญ่จำนวน 19 ราย ในการวิจัยเดียวกันนี้ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาโดยมีการสร้างสีเกิดขึ้นบริเวณรอยโรคนั้น คิดเป็นร้อยละ 89 ซึ่งพบการสร้างสีมากกว่าร้อยละ 75 ของรอยโรคที่บริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 68, บริเวณลำตัวคิดเป็นร้อยละ 13, และบริเวณรยางค์คิดเป็นร้อยละ 6

ในปี ค.ศ. 2005 Lan CCE. และคณะ⁽⁸¹⁾ ได้อธิบายถึงกลไกของการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรคต่างชาว โดยได้เพาะเลี้ยงเซลล์เคอราติโนไซต์จากรอยโรคของผู้ป่วยต่างชาว ที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาโครลิมุส พบว่ายาทาโครลิมุสจะไปเพิ่มจำนวนของเซลล์เมลานินไซต์และเซลล์เมลานินบลาสต์ร่วมกับส่งผ่านเซลล์ดังกล่าวไปให้เซลล์เคอราติโนไซต์ที่อยู่ข้างเคียง จึงทำให้เกิดการสร้างสีขึ้น

ในปี ค.ศ. 2005 Soriano T. และคณะ⁽⁸²⁾ ได้รายงานการใช้น้ำยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างชาวของผู้ใหญ่ จำนวน 23 ราย ที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 79 ที่พบการสร้างสีเกิดขึ้น โดยจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 42 พบการสร้างสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25, จำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 26 พบการสร้างสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50, และร้อยละ 65 ของรอยโรคที่บริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอ พบการสร้างสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 75 ขณะที่พบผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย

ในปี ค.ศ. 2003 Veronica Lepe และคณะ⁽⁸³⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 กับยาโคลเบทาซอลความเข้มข้นร้อยละ 0.05 (0.05% Clobetasol propionate Cream) ในการรักษาโรคต่างชาวในเด็กจำนวน 20 ราย เป็นเวลา 2 เดือน พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยพบการตอบสนองโดยการสร้างสี โดยยาทาโครลิมุสมีประสิทธิภาพในการรักษาต่างชาวอยู่ในเกณฑ์ที่ดีใกล้เคียงกับยาโคลเบทาซอล คือมีการสร้างสีเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 41.3 และ 49.3 ตามลำดับ แต่พบผลข้างเคียงของยาโคลเบทาซอลมากกว่า คือ พบผิวหนังผ่อและเส้นเลือดฝอยขยายมากถึงร้อยละ 25 ขณะที่ยาทาโครลิมุสพบเพียงผิวหนังแสบร้อนร้อยละ 10 จึงมีความปลอดภัยกว่าที่จะนำมาใช้ในเด็กหรือผิวหนังบริเวณที่บอบบาง

ในปี ค.ศ. 2004 Silvergerg NB. และคณะ⁽⁸⁴⁾ ได้รายงานการใช้ยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างขาวในเด็กจำนวน 57 ราย ที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 84 ที่ตอบสนองต่อยาโดยการสร้างสี (At least Partial Repigmentation) ซึ่งจำนวนผู้ป่วยที่มีรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอและตอบสนองโดยการสร้างสีคิดเป็นร้อยละ 89 ขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่มีรอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์พบการตอบสนองน้อยกว่าคิดเป็นร้อยละ 63 และพบว่ารอยโรคที่บริเวณใบหน้าของต่างขาวชนิดเซกเมนตอลตอบสนองโดยการสร้างสีได้ดีที่สุด ส่วนผลข้างเคียงพบเป็นจำนวนเล็กน้อย โดยพบเพียงผิวน้ำแข็งแสบร้อนร้อยละ 3.5 ในปีเดียวกัน Kanwar AJ. และคณะ⁽⁸⁵⁾ ได้รายงานถึงการใช้ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.03 กับผู้ป่วยเด็กชาวอินเดียจำนวน 22 ราย เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาโดยพบการสร้างสีเกิดขึ้นคิดเป็นร้อยละ 86.4 โดยจำนวนผู้ป่วยที่ได้ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี (Marked; การสร้างสีมากกว่าร้อยละ 75) คิดเป็นร้อยละ 57.9, ปานกลาง (Moderate; การสร้างสีอยู่ระหว่างร้อยละ 50-75) คิดเป็นร้อยละ 26.3, และได้ผลพอใช้ (Mild; การสร้างสีน้อยกว่าร้อยละ 50) คิดเป็นร้อยละ 15.7 ขณะที่พบผลข้างเคียงเรื่องผิวน้ำแข็งแสบร้อนและคันร้อยละ 13.7

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า (Experimental Study: Clinical Prospective Trial)

การกำหนดประชากรและการเลือกกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร

ผู้ป่วยโรคต่างขาในผู้ใหญ่จำนวน 22 คน ที่มารับบริการที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยเลือกกลุ่มตัวอย่างจากผู้ป่วยโรคต่างขาที่มีผื่นลักษณะคงที่จำนวน 22 คน ซึ่งได้มาจากการสุ่มแบบสะดวก (Convenient Sampling) ที่มารับบริการที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ และสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย

จำนวนผู้ป่วยคำนวณจาก

$$N_{\text{pair}} = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2 / d^2$$

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.10} = 1.28$$

$$\sigma^2 = \text{Variance of Difference}$$

$$d^2 = \text{Difference}$$

จำนวนอาสาสมัครที่คำนวณได้ = 6 คน

สำหรับในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้คัดเลือกผู้ป่วย ที่มารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเข้าร่วมการวิจัยนี้จำนวน 22 คน ซึ่งจำนวนผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นมากกว่าที่คำนวณได้เนื่องจากผู้วิจัยต้องการเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลการวิจัย และเพิ่มความหลากหลายของชนิดของต่างขา เนื่องจากต่างขามีหลายรูปแบบ การเพิ่มจำนวนจะทำให้ได้ผู้ป่วยหลากหลายขึ้น

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion Criteria)

- อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ไม่จำกัดเพศ
- ต้องมาตรวจติดตามผลการรักษาในระยะเวลา 24 สัปดาห์ได้

3. ไม่มีประวัติรับการรักษาด้วยวิธีใดๆบนรอยโรคเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบ

ยินยอมรับการรักษา (Inform Consent)

เกณฑ์ในการคัดเลือกรับจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาไวเกินต่อยาแมคโครไลด์, ต่อมทอนซิลอักเสบ หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับยา

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. กล้องดิจิทัล
2. เครื่อง Mexameter MX 16⁽⁸⁶⁾
3. แบบสอบถาม

หมายเหตุ : เครื่อง Mexameter MX 16 เป็นเครื่องมือที่ใช้วัดความเข้มของสีผิว โดย Probe ของเครื่องจะปล่อยแสงออกไปที่ผิวหนัง เมื่อเรากด Probe ลงบนผิวหนังเบาๆในทิศทางที่ตั้งฉาก จากนั้นแล้วตัวหัว Probe จะรับแสงที่สะท้อนกลับมา นำมาคำนวณโดยใช้สูตร

$$MX = \frac{500}{\log 5} \log \frac{\text{Infrared-Reflection}}{\text{Red-Reflection}} + \log 5$$

ผลของการวัดแสดงเป็นค่าตัวเลข 3 หลัก โดยมีความแม่นยำ ±ร้อยละ 5 อ่านค่าได้ตั้งแต่ 1-1000 (1 = ขาว, 1000 = ดำ) โดยวัดบริเวณจุดกึ่งกลางรอยโรค วัด 3 ครั้งในตำแหน่งเดิม และนำมาหาค่าเฉลี่ย แล้วนำค่าที่ได้มาเปรียบเทียบในการติดตามผลการรักษาต่อไป

ขั้นตอนการวิจัย

1. หลังจากที่ได้ผู้ป่วยตามเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าและออกจากการศึกษา (Inclusion and Exclusion Criteria) แล้ว ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกข้อมูลเก็บไว้ในเวชระเบียน และแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัยไว้เป็นค่าพื้นฐาน
2. ถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยกล้องดิจิทัล เขียนชื่อ นามสกุล วันที่ทำการรักษา ร่วมกับวัดความเข้มของรอยโรคด้วยเครื่อง Mexameter MX 16 โดยวัดที่กึ่งกลางรอยโรคอย่างน้อย 3 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ยแล้วลงบันทึกไว้

3. ผู้วิจัยจ่ายยาทาให้ผู้ป่วย คือ ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้ง โดยทาตามคำแนะนำของแพทย์วันละ 2 ครั้ง คือเช้าและก่อนนอน และให้ผู้ผู้ป่วยบันทึกในแบบบันทึกการทายาขณะที่ใช้ยาด้วยตนเองเพื่อเป็นการเตือนความจำของผู้ป่วย

4. นัดผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษาทุก 4 สัปดาห์ จนครบ 24 สัปดาห์ โดยให้ผู้ผู้ป่วยนำตลับยาเดิมร่วมกับแบบบันทึกการทายามาด้วยทุกครั้ง เพื่อดูถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ใช้ไปกับจำนวนครั้งของการทายา โดยในแต่ละครั้งจะต้องทายาไม่น้อยกว่าร้อยละ 80 ของจำนวนครั้งที่ต้องทายา ร่วมกับทำซ้ำขั้นตอนที่ 2 คือการถ่ายรูปที่สัปดาห์ที่ 8, 16 และ 24 และวัดความเข้มของรอยโรคที่สัปดาห์ที่ 24

5. ประเมินผลในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8,...24 โดยแพทย์ผู้วิจัย ทั้งผลการรักษาและผลข้างเคียงจากยา ส่วนการประเมินความเข้มขึ้นของสีผิวที่สร้างขึ้นใหม่ โดยให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางผิวหนังของศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จำนวน 3 ท่าน ร่วมกันประเมินตามร้อยละของการสร้างสี (Percent of Regimentation) ที่เกิดขึ้นผ่านรูปถ่ายของกล้องดิจิทัล ส่วนค่าความเข้มของรอยโรคที่วัดจากเครื่อง Mexameter MX 16 จะวัดอีกครั้ง ณ สัปดาห์ที่ 24 ที่ตำแหน่งเดิมกับที่วัดครั้งแรกโดยแพทย์ผู้วิจัย แล้วนำค่าที่ได้ไปเปรียบเทียบกับค่าก่อนเริ่มรักษา

การประเมินผล

1. ประสิทธิภาพในการรักษา (Effectiveness of Therapy) โดยวัดจาก

1.1 ประเมินผลโดยรวมของการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนังของศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จำนวน 3 ท่าน พิจารณาตัดสินจากภาพถ่ายของกล้องดิจิทัลหลังจากใช้ยาทาแล้ว 24 สัปดาห์ แล้วมาประเมินการสร้างสีที่เกิดขึ้น โดยใช้เกณฑ์การตัดสินดังนี้

ร้อยละของการสร้างสี : มากกว่าร้อยละ 75 = ดีมาก (Excellent)

มากกว่าร้อยละ 50-75 = ดี (Good)

มากกว่าร้อยละ 25-50 = ปานกลาง (Fair)

มากกว่าร้อยละ 0-25 = ไม่ดี (Poor)

ร้อยละ 0 = ไม่ตอบสนอง (No Response)

1.2 รอยโรคมีขนาดเล็กลงเนื่องจากการสร้างสีเกิดขึ้น โดยวัดค่าจากเครื่อง

Mexameter MX 16 ผลของการวัดแสดงเป็นค่าตัวเลข 3 หลัก โดยมีความแม่นยำ $\pm$ ร้อยละ 5 อ่านค่าได้ตั้งแต่ 1-1000 (1 = ขาว, 1000 = ดำ) โดยวัดบริเวณจุดกึ่งกลางรอยโรค วัด 3 ครั้งในตำแหน่งเดิมและนำมาหาค่าเฉลี่ย แล้วนำค่าความเข้มที่วัดได้จากเครื่อง Mexameter MX 16 ณ สัปดาห์ที่ 24 มา

เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น ซึ่งกำหนดให้ผลลัพธ์ที่ได้มีค่า = X ซึ่งเป็นค่าที่คำนวณได้ เนื่องจากเครื่อง Mexameter MX 16 มีความแม่นยำ $\pm$ ร้อยละ 5 ดังนั้นค่า X ที่ได้ จึงมีความหมาย ดังนี้

X = 0 หมายถึง ค่าความเข้มที่วัดได้จากเครื่อง Mexameter MX 16 ณ สัปดาห์ที่ 24 มีค่าอยู่ในช่วงระหว่างค่าความเข้มที่วัดได้ก่อนการรักษา $\pm$ ร้อยละ 5 ของค่าเริ่มต้น

X = 1 หมายถึง ค่าความเข้มที่วัดได้จากเครื่อง Mexameter MX 16 ณ สัปดาห์ที่ 24 มีค่าอยู่ในช่วงระหว่างค่าความเข้มที่วัดได้ก่อนการรักษา $\pm$ ร้อยละ 10 ของค่าเริ่มต้น และไม่เท่ากับค่าที่ X = 0

X = 2 หมายถึง ค่าความเข้มที่วัดได้จากเครื่อง Mexameter MX 16 ณ สัปดาห์ที่ 24 มีค่าอยู่ในช่วงระหว่างค่าความเข้มที่วัดได้ก่อนการรักษา $\pm$ ร้อยละ 15 ของค่าเริ่มต้น และไม่เท่ากับค่าที่ X = 0 หรือ 1

X = 3 หมายถึง ค่าความเข้มที่วัดได้จากเครื่อง Mexameter MX 16 ณ สัปดาห์ที่ 24 มีค่าอยู่ในช่วงระหว่างค่าความเข้มที่วัดได้ก่อนการรักษา $\pm$ ร้อยละ 20 ของค่าเริ่มต้น และไม่เท่ากับค่าที่ X = 0, 1 หรือ 2

ทั้งนี้ X จะมีค่าเป็น - (ลบ) เมื่อค่าความเข้มที่วัดได้จากเครื่อง ณ สัปดาห์ที่ 24 มีค่าน้อยกว่าค่าเริ่มต้น และ X จะมีค่าเป็น + (บวก) เมื่อค่าความเข้มที่วัดได้จากเครื่อง ณ สัปดาห์ที่ 24 มีค่ามากกว่าค่าเริ่มต้น

2. ผลแทรกซ้อน (Complications) โดยดูจากผลข้างเคียงเฉพาะที่ คือ แสบร้อน (Burning), คัน (Itching), แดง (Erythema) , ผิวหนังฝ่อ (Skin Atrophy), ผิวหนังสีจางลง (Hypopigmentation), ผิวหนังแตกลาย (Striae), เส้นเลือดฝอยขยาย (Telangiectasis) โดยผู้ป่วยและแพทย์ผู้วิจัย ณ สัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลที่ได้จากการประเมินผลโดยรวมของการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนังของศูนย์ผิวหนังมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ จำนวน 3 ท่าน วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ การหาค่าความถี่และค่าร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้น

2. ข้อมูลที่ได้จากการประเมินความเข้มขึ้นของสีผิวโดยเครื่อง Mexameter MX 16 วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ การหาค่าความถี่และค่าร้อยละของการสร้างสีที่เกิดขึ้น

3. การประเมินผลแทรกซ้อนโดยแพทย์และผู้ป่วย ณ สัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 ใช้สถิติเชิงพรรณนา หาร้อยละของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

จากข้อมูลเบื้องต้นเดิมของผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 22 คน เป็นเพศชาย 9 คน เพศหญิง 13 คน แต่มีผู้ป่วยที่ไม่สามารถมารับการรักษาและมาตรวจติดตามผลจนครบจำนวน 1 คน เป็นเพศชาย ด้วยเหตุผลส่วนตัว ดังนั้นจึงเหลือผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 21 คน ที่สามารถมารับการรักษาและมาตรวจติดตามผลจนครบ เป็นเพศชาย 8 คน เพศหญิง 13 คน ซึ่งข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้ง 21 คน ได้แสดงดังตาราง 4

ตาราง 4 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (n = 21 คน)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	8	38.0
หญิง	13	62.0
อายุ (ปี)		
อายุเฉลี่ย ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	41 (± 14)	
ค่ามัธยฐาน (พิสัยอายุ)	46 (17-69)	
อายุที่เริ่มเป็นโรค (ปี)		
≤ 20 ปี	7	33.3
> 20 ปี	14	66.7
อายุเฉลี่ย ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	31 (± 16)	
ค่ามัธยฐาน (พิสัยอายุ)	28 (9-65)	
ระยะเวลาการเกิดโรค (ปี)		
< 1 ปี	3	14.3
1-3 ปี	3	14.3
> 3 ปี	15	71.4

ตาราง 4 (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวนผู้ป่วย (n = 21 คน)	ร้อยละ
ระยะเวลาการเกิดโรค (ปี) (ต่อ)		
ระยะเวลาเฉลี่ย ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	10 ($\pm$ 10)	
ค่ามัธยฐาน (พิสัยเวลา)	5 (0.1-37)	
ชนิดของต่างขาว		
อะโครเฟเชียล (Acrofacial)	7	33.3
วัลการิส (Vulgaris)	6	28.6
เซกเมนตอล (Segmental)	5	23.8
โฟคอล (Focal)	2	9.5
ผสม (Mixed)	1	4.8

จากตาราง 4 พบผู้ป่วยเพศหญิงร้อยละ 62 ซึ่งมากกว่าเพศชายที่มีร้อยละ 38 โดยคิดเป็นอัตราส่วนเท่ากับ 1.6:1 และอายุของผู้ป่วยมีตั้งแต่ 17-69 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 41 ปี ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 14 ปี) ส่วนอายุที่เริ่มเป็นโรค (Onset) มีตั้งแต่ 9-65 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 31 ปี ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 16 ปี) และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 66.7 ที่มีอุบัติการณ์ของโรคหลังอายุ 20 ปี และระยะเวลาการเกิดโรค (Duration) มีตั้งแต่ 0.1-37 ปี โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ 10 ปี ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 10 ปี) และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 71.4 มีระยะเวลาการเกิดโรคนานกว่า 3 ปี ในขณะที่พบจำนวนผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการเกิดโรคน้อยกว่า 1 ปี และระหว่าง 1-3 ปี ในสัดส่วนที่เท่ากันคือร้อยละ 14.3

ในที่นี้ได้แบ่งชนิดของต่างขาวเป็น 6 ชนิด คือ โฟคอล เซกเมนตอล อะโครเฟเชียล วัลการิส ยูนิเวอร์ซอล และผสม โดยพบผู้ป่วยที่มาเข้าร่วมการวิจัยเพียง 5 ชนิด โดยเรียงลำดับจากจำนวนมากที่สุดไปหาน้อยที่สุด คือ อะโครเฟเชียลคิดเป็นร้อยละ 33.3, รองลงมาคือ วัลการิสคิดเป็นร้อยละ 28.6, เซกเมนตอลคิดเป็นร้อยละ 23.8, โฟคอลจำนวนคิดเป็นร้อยละ 9.5 และชนิดผสมพบน้อยที่สุดคิดเป็นร้อยละ 4.8

ส่วนข้อมูลอื่นๆที่ได้จากแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย ได้แก่ อาชีพของผู้ป่วย ประวัติคนในครอบครัวของผู้ป่วยที่เป็นต่างขาว โรคทางออโตอิมมูนที่พบในผู้ป่วยต่างขาว ชนิดของสีผิว และประวัติการรักษาต่างขาวที่เคยได้รับมาก่อน ได้แสดงในตาราง 5-9 ตามลำดับ

ตาราง 5 แสดงอาชีพของผู้ป่วย

อาชีพ	จำนวนผู้ป่วย (n = 21 คน)	ร้อยละ
ข้าราชการ	6	28.6
พนักงานของรัฐ / เอกชน	5	23.8
กิจการส่วนตัว / รับจ้าง	5	23.8
นักเรียน / นักศึกษา	3	14.3
พ่อบ้าน / แม่บ้าน	2	9.5
อื่นๆ	-	-

จากตาราง 5 พบว่าผู้ป่วยประกอบอาชีพรับราชการมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 28.6 รองลงมา คือ อาชีพพนักงานของรัฐหรือเอกชนและประกอบกิจการส่วนตัวหรือรับจ้าง ในสัดส่วนที่เท่ากัน คือ ร้อยละ 23.8

ตาราง 6 แสดงประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างชา

ประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างชา	จำนวนผู้ป่วย (n = 21 คน)	ร้อยละ
ไม่มี	17	81.0
มี	4	19.0

จากตาราง 6 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 81 ไม่มีประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างชา มีเพียงร้อยละ 19 เท่านั้นที่มีประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างชา

ตาราง 7 แสดงโรคทางอโตอิมมูนที่พบในผู้ป่วยต่างขา

โรคทางอโตอิมมูน	จำนวนผู้ป่วย (n = 21 คน)	ร้อยละ
ไม่มี	19	90.5
มี	2	9.5
โรคของต่อมธัยรอยด์	2	100.0
โรคเบาหวาน	-	-
โรคแอดิสัน	-	-
โลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12	-	-
ภาวะผมร่วงเป็นหย่อม	-	-
อื่นๆ	-	-

จากตาราง 7 พบผู้ป่วยต่างขาร้อยละ 9.5 ที่มีโรคทางอโตอิมมูนร่วมด้วย คือ โรคของต่อมธัยรอยด์ ชนิดไฮเปอร์ธัยรอยด์ทุกคน (ต่างขาชนิดอะโครเฟเซียและวัลดการิสอย่างละหนึ่งคน)

ตาราง 8 แสดงชนิดของสีผิวตาม SPT

SPT	จำนวนผู้ป่วย (n = 21 คน)	ร้อยละ
3	14	66.7
4	5	23.8
5	2	9.5

จากตาราง 8 พบว่าชนิดของสีผิวในผู้ป่วยคนไทยส่วนใหญ่จัดอยู่ใน SPT 3 คิดเป็นร้อยละ 66.7 รองลงมาคือ SPT 4 คิดเป็นร้อยละ 23.8

ตาราง 9 แสดงประวัติการรักษาต่างขาที่เคยได้รับมาก่อน

ประวัติการรักษาต่างขาที่เคยได้รับมาก่อน	จำนวนผู้ป่วย (n = 21 คน)	ร้อยละ
ไม่เคย	3	14.3
เคย	18	85.7
มากกว่า 1 วิธี	5	27.7
ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	5	27.7
ยาทาเมลาดีนีน (Meladinine)	5	27.7
ยากลุ่มแคลซินูริน อินฮิบิเตอร์ (ไฟมีโครลิมุส)	1	5.6
เลเซอร์	1	5.6
ยาชนิดรับประทาน (น้ำมันตับปลา)	1	5.6
อื่นๆ	-	-

จากตาราง 9 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติผ่านการรักษาต่างขามาก่อน คิดเป็นร้อยละ 85.7 โดยได้รับการรักษาด้วยยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์ การใช้ยาทาเมลาดีนีน และการรักษาที่มากกว่าหนึ่งวิธีมากที่สุด ในสัดส่วนที่เท่ากันคิดเป็นร้อยละ 27.7 ส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดๆมาก่อนคิดเป็นร้อยละ 14.3

ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้งหมด 21 คนที่มาเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ ได้แสดงไว้ในภาคผนวก ก โดยแสดงตามลำดับก่อน-หลัง รวมถึงได้ระบุเพศ อายุ ระยะเวลาการเกิดโรค ชนิดของต่างขา ประวัติการรักษาต่างขาที่เคยได้รับมาก่อน และตำแหน่งที่ทำการรักษาในการวิจัยครั้งนี้ และได้ทำการจัดกลุ่มใหม่ โดยแบ่งตามชนิดของต่างขา ซึ่งเรียงจากชนิดที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดไปหาน้อยที่สุด ดังตาราง 10

ตาราง 10 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทุกคนที่มาเข้าร่วมการวิจัยตามชนิดของต่างขา

ลำดับที่ / เพศ	อายุ / ระยะเวลา การเกิดโรค (ปี)	ชนิดของ ต่างขา	ประวัติการรักษาต่างขา ที่เคยได้รับมาก่อน	ตำแหน่งรอยโรค ที่รักษา
1 / หญิง	48 / 20	อะโครเฟเซียล	น้ำมันตับปลา	ริมฝีปาก, ปลายมือ-เท้า
2 / หญิง	32 / 0.4	อะโครเฟเซียล	ไม่เคย	มือ, เท้า
3 / หญิง	17 / 5	อะโครเฟเซียล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ริมฝีปาก, ปลายมือ-เท้า
4 / ชาย	33 / 5	อะโครเฟเซียล	ไฟมีโครลิมุส, ยาทาเมลาดีนีน	ใบหน้า, มือ
5 / หญิง	55 / 10	อะโครเฟเซียล	เลเซอร์	ใบหน้า, เท้า
6 / ชาย	54 / 30	อะโครเฟเซียล	ยาทาเมลาดีนีน, ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ริมฝีปาก, ปลายมือ-เท้า
7 / ชาย	46 / 20	อะโครเฟเซียล	ยาทาเมลาดีนีน	ริมฝีปาก, ปลายมือ-เท้า
8 / หญิง	57 / 0.1	วัลการิส	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
9 / ชาย	50 / 5	วัลการิส	ยาทาเมลาดีนีน, พูว่า (Systemic PUVA)	มือ, เท้า
10 / ชาย	69 / 4	วัลการิส	ยาทาเมลาดีนีน, ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า, คอ
11 / ชาย	43 / 5	วัลการิส	ยาทาเมลาดีนีน, ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	มือ
12 / หญิง	44 / 6	วัลการิส	ไม่เคย	มือ
13 / หญิง	49 / 3	วัลการิส	ยาทาเมลาดีนีน	มือ

ตาราง 10 (ต่อ)

ลำดับที่ / เพศ	อายุ / ระยะเวลา การเกิดโรค (ปี)	ชนิดของ ต่างขา	ประวัติการรักษาต่างขา ที่เคยได้รับมาก่อน	ตำแหน่งรอยโรค ที่รักษา
14 / หญิง	34 / 19	เซกเมนต์คอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
15 / หญิง	46 / 0.6	เซกเมนต์คอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ขาซ้าย
16 / ชาย	21 / 1	เซกเมนต์คอล	ไม่เคย	ใบหน้า
17 / หญิง	51 / 7	เซกเมนต์คอล	ยาทาเมลาดีนีน	ใบหน้า
18 / หญิง	27 / 18	เซกเมนต์คอล	ไพมีโครลิมุส	ลำตัว
19 / หญิง	21 / 1.5	โฟคอล	ยาทาเมลาดีนีน	ต้นขาซ้าย
20 / ชาย	20 / 9	โฟคอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
21 / หญิง	47 / 37	ผสม	ยาทาเมลาดีนีน	ใบหน้า, ขาขวา

จากตาราง 10 ที่แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทั้งหมด 21 คน เมื่อวิเคราะห์จำแนกระหว่างชนิดของต่างขา กับอายุที่เริ่มเป็นโรค ระยะเวลาการเกิดโรค และประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน ดังแสดงในตาราง 11, 12 และ 13 ตามลำดับ

ตาราง 11 แสดงชนิดของต่างขาวจำแนกตามอายุที่เริ่มเป็นโรค

ชนิดของต่างขาว	จำนวนผู้ป่วย (n = 21 คน)	อายุที่เริ่มเป็นโรค			
		≤ 20 ปี (n = 7)		> 20 ปี (n = 14)	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
อะโครเฟเซียล	7	1	14.3	6	85.7
วัลการิส	6	-	-	6	100.0
เชกเมนตอล	5	3	60.0	2	40.0
โฟคอล	2	2	100.0	-	-
ผสม	1	1	100.0	-	-

จากตาราง 11 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 66.7 ที่มีอุบัติการณ์ของโรคหลังอายุ 20 ปี โดยต่างขาวชนิดวัลการิสพบอุบัติการณ์ของโรคหลังอายุ 20 ปีทุกคน ขณะที่ชนิดอะโครเฟเซียลพบอุบัติการณ์ของโรคหลังอายุ 20 ปีเป็นส่วนใหญ่ แต่ต่างขาวชนิดโฟคอลและชนิดผสมพบอุบัติการณ์ของโรคก่อนหรือเท่ากับอายุ 20 ปีทุกคน ขณะที่ต่างขาวชนิดเชกเมนตอลพบอุบัติการณ์ของโรคก่อนหรือเท่ากับอายุ 20 ปีเป็นส่วนใหญ่

ตาราง 12 แสดงชนิดของต่างขาวจำแนกตามระยะเวลาการเกิดโรค

ชนิดของต่างขาว	จำนวนผู้ป่วย (n = 21 คน)	ระยะเวลาการเกิดโรค					
		<1 ปี (n = 3)		1-3 ปี (n = 3)		> 3 ปี (n = 15)	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
อะโครเฟเซียล	7	1	14.3	-	-	6	85.7
วัลการิส	6	1	16.7	1	16.7	4	66.6
เชกเมนตอล	5	1	20.0	1	20.0	3	60.0
โฟคอล	2	-	-	1	50.0	1	50.0
ผสม	1	-	-	-	-	1	100.0

จากตาราง 12 พบว่าผู้ป่วยต่างชาวจำนวน 15 คน มีระยะเวลาการเกิดโรคมานานกว่า 3 ปี คิดเป็นร้อยละ 71.4 ในส่วนที่ระยะเวลาการเกิดโรคน้อยกว่า 1 ปีและระหว่าง 1-3 ปี มีสัดส่วนที่เท่ากันคือร้อยละ 14.3 โดยพบว่าผู้ป่วยต่างชาทุกชนิดส่วนใหญ่เป็นมานานกว่า 3 ปี

ตาราง 13 แสดงชนิดของต่างชาจำแนกตามประวัติการรักษาต่างชาที่เคยได้รับมาก่อน

ชนิดของต่างชา	จำนวนผู้ป่วย (n = 18 คน)	ประวัติการรักษาต่างชาที่เคยได้รับมาก่อน					
		การใช้ยา (n=16)		การผ่าตัด (n=1)		รักษาทางเลือก (n=1)	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
อะโครเฟเซีย	6	4	66.6	1	16.7	1	16.7
วิลการิส	5	5	100.0	-	-	-	-
เซกเมนตอล	4	4	100.0	-	-	-	-
โฟคอล	2	2	100.0	-	-	-	-
ผสม	1	1	100.0	-	-	-	-

จากตาราง 13 พบว่าผู้ป่วยจำนวน 18 คน มีประวัติผ่านการรักษาต่างชามาก่อน คิดเป็นร้อยละ 85.7 โดยพบว่าส่วนใหญ่ผ่านการรักษาโดยการใช้ยา คิดเป็นร้อยละ 88.8 ขณะที่การรักษาโดยการผ่าตัดและการรักษาทางเลือกพบในสัดส่วนที่เท่ากันคือร้อยละ 5.6 ซึ่งเป็นต่างชาชนิดอะโครเฟเซียทั้งหมด

ผลการทดลอง

1. การประเมินประสิทธิผลในการรักษา (Effectiveness of Therapy)

1.1 การประเมินผลโดยรวม (Global Evaluation / Overall Response) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนัง จำนวน 3 ท่าน พิจารณาตัดสินจากภาพถ่ายของกล้องดิจิตอล หลังจากใช้ยาทามาแล้ว 24 สัปดาห์ โดยพิจารณาจากผลของการประเมินที่ตรงกันอย่างน้อย 2 ใน 3 จากแพทย์ทั้งสามท่าน ซึ่งการประเมินประสิทธิผลในการรักษา ได้พิจารณาจากจำนวนรอยโรคทั้งหมดที่นำมาทดสอบ

1.1.1 พิจารณาการสร้างสีที่เกิดขึ้นตามตำแหน่งที่เกิดรอยโรค โดยแบ่งออกเป็น 2 บริเวณ คือ ศีรษะกับลำคอ (Head & Neck) และลำตัวกับแขนขา (Trunk & Extremities) ซึ่งทั้งสองบริเวณมีจำนวนรอยโรครวมกันทั้งสิ้น 28 รอยโรค โดยพบรอยโรคที่ศีรษะกับลำคอจำนวน 13 รอยโรค (ร้อยละ 46.4) และลำตัวกับแขนขาจำนวน 15 รอยโรค (ร้อยละ 53.6) ดังแสดงในตาราง 14

ตาราง 14 แสดงเกณฑ์ของการสร้างสีโดยตำแหน่ง (Percentage Repigmentation by Site)

เกณฑ์การสร้างสี / การตอบสนอง	จำนวนรอยโรคทั้งหมด (n = 28)		จำนวนรอยโรคที่ศีรษะกับลำคอ (n = 13)		จำนวนรอยโรคที่ลำตัวกับแขนขา (n = 15)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
ไม่ตอบสนอง	11	39.3	5	38.5	6	40.0
ตอบสนอง	17	60.7	8	61.5	9	60.0
>0-25 / ไม่ดี	13	76.5	4	50.0	9	100.0
>25-50 / ปานกลาง	1	5.9	1	12.5	-	-
>50-75 / ดี	-	-	-	-	-	-
>75-100 / ดีมาก	3	17.6	3	37.5	-	-

จากตาราง 14 พบว่า

1.1.1.1 จำนวนรอยโรคทั้งหมดที่ตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 60.7 และจำนวนรอยโรคที่ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 39.3

1.1.1.2 รอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอ พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 61.5 ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมากร้อยละ 37.5, ตอบสนองปานกลางร้อยละ 12.5, และตอบสนองไม่ดีร้อยละ 50 ในขณะที่ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 38.5

1.1.1.3 รอยโรคบริเวณลำตัวกับแขนขา พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 60 และพบว่าทั้งหมดตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดี ในขณะที่ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 40

1.1.2 พิจารณาการสร้างสีที่เกิดขึ้นจากชนิดของต่างขาว โดยมีต่างขาวทั้งสิ้น 5 ชนิด และรอยโรคทั้งหมด 28 รอยโรค พบว่าต่างขาวชนิดอะโครเฟเซียล มีจำนวนรอยโรคมากที่สุดคือ 13 รอยโรค (ร้อยละ 46.4), รองลงมาคือ วัลกาวิส 6 รอยโรค (ร้อยละ 21.4), และเซกเมนตอล 5 รอยโรค (ร้อยละ 18) ส่วนชนิดโฟคอลและผสม มีอย่างละ 2 รอยโรค (ร้อยละ 7.1) ดังตาราง 15

ตาราง 15 แสดงชนิดของต่างขาวและรูปแบบการตอบสนอง (Types of Vitiligo and Classification)

ชนิดของ ต่างขาว	จำนวน รอยโรค (n=28)	รูปแบบการตอบสนองและจำนวนรอยโรค					
		NR ¹	ตอบสนอง	ไม่ดี	ปานกลาง	ดี	ดีมาก
		(n = 11)	(n = 17)	(n = 13)	(n = 1)	(n = 0)	(n = 3)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
อะโครเฟเซียล	13	7 (53.8)	6 (46.2)	5 (83.3)	-	-	1 (16.7)
วัลกาวิส	6	1 (16.7)	5 (83.3)	3 (60.0)	-	-	2 (40.0)
เซกเมนตอล	5	2 (40.0)	3 (60.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	-	-
โฟคอล	2	-	2 (100.0)	2 (100.0)	-	-	-
ผสม	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	-	-	-

¹NR = No Response (ไม่ตอบสนอง)

จากตาราง 15 พบว่า

1.1.2.1 ต่างขาวชนิดอะโครเฟเซียล ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 53.8 ขณะที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 46.2 ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมากร้อยละ 16.7 และตอบสนองไม่ดีร้อยละ 83.3

1.1.2.2 ต่างชาวนิตวัลกาลิส ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 16.7 ขณะที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 83.3 ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมากร้อยละ 40 และตอบสนองไม่ดีร้อยละ 60

1.1.2.3 ต่างชาวนิตเชกเมนตอล ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 40 ขณะที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 60 ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ปานกลางร้อยละ 33.3 และตอบสนองไม่ดีร้อยละ 66.7

1.1.2.4 ต่างชาวนิตโฟคอล มีการตอบสนองโดยการสร้างสีร้อยละ 100 แต่เป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมด

1.1.2.5 ต่างชาวนิตผสม ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 50 ขณะที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 50 เช่นกันและตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมด

1.1.3 พิจารณาการสร้างสีที่เกิดขึ้นจากชนิดและตำแหน่งของต่างชาวกับรูปแบบการตอบสนองโดยการสร้างสี ดังแสดงในตาราง 16

ตาราง 16 แสดงชนิดและตำแหน่งของด่างขาวจำแนกตามรูปแบบการตอบสนองที่เกิดขึ้น

รูปแบบการ ตอบสนอง	ชนิด, ตำแหน่งของด่างขาวและจำนวนรอยโรค									
	อะโครเฟเซียล (n = 13)		วัลการิส (n = 6)		เซกเมนต์ดอล (n = 5)		โฟคอล (n = 2)		ผสม (n = 2)	
	H&N ¹ n = 6 n ³ (%)	T&E ² n = 7 n(%)	H&N n = 2 n (%)	T&E n = 4 n (%)	H&N n = 3 n (%)	T&E n = 2 n (%)	H&N n = 0 n (%)	T&E n = 2 n (%)	H&N n = 1 n(%)	T&E n = 1 n(%)
ไม่ตอบสนอง	3 (50.0)	4 (57.1)	-	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (50.0)	-	-	1 (100.0)	-
ตอบสนอง	3 (50.0)	3 (42.9)	2 (100.0)	3 (75.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	-	2 (100.0)	-	1 (100.0)
-ไม่ดี	2 (66.7)	3 (100.0)	-	3 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	-	2 (100.0)	-	1 (100.0)
-ปานกลาง	-	-	-	-	1 (50.0)	-	-	-	-	-
-ดี	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
-ดีมาก	1 (33.3)	-	2 (100.0)	-	-	-	-	-	-	-

¹H&N หมายถึง Head & Neck (ศีรษะกับลำคอ)

²T&E หมายถึง Trunk & Extremities (ลำตัวกับแขนขา)

³n หมายถึง จำนวนรอยโรค

จากตาราง 16 พบว่า

1.1.3.1 ด่างขาวชนิดอะโครเฟเซียล พบว่ารอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 50 ขณะที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 50 เช่นกัน ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมากร้อยละ 33.3 และตอบสนองไม่ดีร้อยละ 66.7 ส่วนรอยโรคบริเวณลำตัวกับแขนขาไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 57.1 ขณะที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 42.9 ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมด

1.1.3.2 ต่างขาวชนิดวัลกาลีส พบว่ารอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอตอบสนองโดยการสร้างสีร้อยละ 100 และเป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมากทั้งหมด ส่วนรอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 25 ขณะที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 75 ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมด

1.1.3.3 ต่างขาวชนิดเชกเมนตอล พบว่ารอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 33.3 ขณะที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 66.7 ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ปานกลางและตอบสนองไม่ดีในสัดส่วนที่เท่ากันคือร้อยละ 50 ส่วนรอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 50 ขณะที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 50 เช่นกัน ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมด

1.1.3.4 ต่างขาวชนิดโฟคอล พบเฉพาะรอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์ ซึ่งมีการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมด

1.1.3.5 ต่างขาวชนิดผสม พบว่ารอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีร้อยละ 100 ส่วนรอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์พบการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีทั้งหมด

นอกจากนี้ยังสังเกตว่าการสร้างสีที่เกิดขึ้น มีหลายรูปแบบแตกต่างกัน โดยสามารถแบ่งรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรค (Repigmentation Pattern)⁽⁸⁷⁾ ออกได้เป็น 4 รูปแบบ ดังตาราง 17

ตาราง 17 แสดงรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรค

รูปแบบของการสร้างสี	จำนวนรอยโรค (n = 17)	ร้อยละ
เกิดกระจายทั่วๆไป	5	29.5
เกิดรอบรูเปิดของเส้นขน	4	23.5
เกิดบริเวณขอบรอยโรค	4	23.5
เกิดแบบผสม	4	23.5

รูปแบบของการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรคทั้ง 4 รูปแบบ ได้แก่

แบบที่ 1 เกิดกระจายทั่วๆไป (Diffuse Repigmentation) คือ มีการสร้างสีเกิดขึ้นแบบกระจัดกระจายทั่วๆไปภายในบริเวณรอยโรค

แบบที่ 2 เกิดรอบรูเปิดของเส้นขน (Perifollicular Repigmentation) คือ มีการสร้างสีเกิดขึ้นรอบรูเปิดของเส้นขนหรือผมบริเวณรอยโรค

แบบที่ 3 เกิดบริเวณขอบรอยโรค (Marginal Repigmentation) คือ มีการสร้างสีเกิดขึ้นเริ่มจากขอบของรอยโรคและลามเข้าสู่จุดศูนย์กลางรอยโรค

แบบที่ 4 เกิดแบบผสม (Combined Repigmentation) คือ มีการสร้างสีเกิดขึ้นมากกว่าหนึ่งรูปแบบภายในรอยโรคเดียวกัน

นอกจากนี้ยังพบว่าการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรคเกิดแบบกระจายทั่วไปมีจำนวนมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 29.5 นอกจากนี้พบการสร้างสีแบบเกิดรอบรูเปิดของเส้นขน เกิดบริเวณขอบรอยโรค และแบบผสมเป็นจำนวนเท่ากัน คือร้อยละ 23.5 และเมื่อพิจารณาชนิดของต่างชาวจำแนกตามรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค พบดังแสดงในตาราง 18

ตาราง 18 แสดงชนิดของต่างชาวจำแนกตามรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค

ชนิดของ ต่างชาวน	จำนวนรอยโรค (n = 17)	รูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค							
		เกิดรอบรูเปิด		เกิดกระจาย		เกิดบริเวณขอบ		เกิดแบบผสม	
		จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
อะโครเฟเซียล	6	1	16.7	-	-	4	66.6	1	16.7
วัลการิส	5	2	40.0	2	40.0	-	-	1	20.0
เชกเมนตอล	3	-	-	2	66.7	-	-	1	33.3
โฟคอล	2	1	50.0	1	50.0	-	-	-	-
ผสม	1	-	-	-	-	-	-	1	100.0

จากตาราง 18 พบว่าต่างชาวนชนิดอะโครเฟเซียลมีรูปแบบของการสร้างสีส่วนใหญ่เกิดบริเวณขอบรอยโรค คิดเป็นร้อยละ 66.6, ส่วนต่างชาวนชนิดวัลการิสและชนิดโฟคอลมีรูปแบบของการสร้างสีเป็นแบบเกิดรอบรูเปิดของเส้นขนและแบบเกิดกระจายทั่วไป ในสัดส่วนที่เท่ากัน ขณะที่ต่างชาวนชนิดเชกเมนตอลมีรูปแบบของการสร้างสีส่วนใหญ่เกิดแบบกระจายทั่วไป คิดเป็นร้อยละ 66.7 และต่างชาวนชนิดผสมมีรูปแบบของการสร้างสีเกิดแบบผสมเพียงรูปแบบเดียว

1.2. การประเมินผลของการสร้างสีที่เพิ่มขึ้น (Melanin) จากการวัดด้วยเครื่อง

Mexameter MX 16 โดยวัดที่กึ่งกลางรอยโรค 3 ครั้ง และนำมาหาค่าเฉลี่ยโดยเปรียบเทียบกันระหว่างก่อนการรักษาและเมื่อสิ้นสุดการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 24 โดยวัดที่ตำแหน่งเดียวกันทั้งสองครั้ง และแสดงค่าที่วัดได้ ดังตาราง 19

1.2.1 พบว่าในผู้ป่วยลำดับที่ 1, 7, 11 และ 13 มีค่าความเข้มที่วัดได้จากเครื่อง ณ สัปดาห์ที่ 24 มีค่ามากกว่าค่าเริ่มต้น (มากกว่าค่าความแม่นยำของเครื่องที่ $\pm$ ร้อยละ 5) โดยพบรอยโรคทั้งหมดอยู่ที่ศีรษะกับลำคอ และเข้าได้กับการประเมินผลโดยรวมของการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนัง ที่ระบุว่ารอยโรคทั้งสี่มีการสร้างสีเกิดขึ้นอยู่ในเกณฑ์ปานกลางและดีมาก แต่ค่า X ที่คำนวณได้ในผู้ป่วยลำดับที่ 7 กลับมีค่ามากกว่าผู้ป่วยลำดับที่ 1 (X เท่ากับ 2 และ 1 ตามลำดับ) ทั้งๆที่พบร้อยละของการสร้างสีที่น้อยกว่านั้น เนื่องจากค่าความเข้มสีผิวที่ปกติของผู้ป่วยลำดับที่ 1 มีค่าน้อยกว่าของผู้ป่วยลำดับที่ 7 แต่ค่าความเข้มสีผิวที่รอยโรค (ค่าตั้งต้น) มีค่ามากกว่า ดังนั้นเมื่อมีการสร้างสีปกติขึ้นบริเวณรอยโรคของผู้ป่วยทั้งสอง จึงทำให้วัดค่าความเข้มของผู้ป่วยลำดับที่ 1 ได้น้อยกว่า และค่า X ที่คำนวณได้จึงมีค่าน้อยกว่า

ตาราง 19 แสดงค่าความเข้มของสีที่วัดได้จากเครื่อง Mexameter MX 16

ลำดับที่ / SPT	ชนิดของค้างขาว	สีรชะกับลำคอ		ลำตัวกับรยางค์		ร้อยละของการสร้างสี ¹	X
		ก่อน	หลัง	ก่อน	หลัง		
1 / 3	วัลการิส	456	479			>75	1
2 / 3	วัลการิส			448	443	>0-25	0
3 / 3	เชกเมนตอล	418	414			0	0
4 / 5	ผสม	427	421	444	458	0 / >0-25	0 / 0
5 / 3	เชกเมนตอล			443	422	>0-25	0
6 / 4	อะโครเฟเซียล	427	429	428	413	>0-25 / >0-25	0 / 0
7 / 3	เชกเมนตอล	447	499			>25-50	2
8 / 3	อะโครเฟเซียล			408	388	0	0
9 / 3	เชกเมนตอล	461	446			>0-25	0
10 / 4	อะโครเฟเซียล	416	407	404	409	>0-25 / 0	0 / 0
11 / 5	วัลการิส	447	530			>75	3
12 / 3	เชกเมนตอล			423	418	0	0
13 / 3	อะโครเฟเซียล	444	491	431	412	>75 / >0-25	2 / 0
14 / 4	วัลการิส			472	495	0	0
15 / 3	อะโครเฟเซียล	437	434	437	423	0 / 0	0 / 0
16 / 3	โฟคอล			434	441	>0-25	0
17 / 4	วัลการิส			431	411	>0-25	0
18 / 3	อะโครเฟเซียล	399	397	450	437	0 / >0-25	0 / 0
19 / 3	อะโครเฟเซียล	389	401	417	422	0 / 0	0 / 0
20 / 4	วัลการิส			404	405	>0-25	0
21 / 3	โฟคอล	461	470			>0-25	0

¹ ร้อยละของการสร้างสีที่ประเมินผลโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนัง

พบว่าการสร้างสีจะเริ่มปรากฏขึ้นประมาณสัปดาห์ที่ 5-8 ของรอยโรคบริเวณสีรชะกับลำคอ ในขณะที่รอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์จะเกิดขึ้นช้ากว่า คือ ประมาณสัปดาห์ที่ 8-14 โดยความเร็ว

ของการสร้างสีจะเกิดขึ้นได้ดีในช่วง 8 สัปดาห์แรกหลังเริ่มทายา ซึ่งรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอจะมีความเร็วของการสร้างสีเร็วกว่ารอยโรคบริเวณลำตัวกับแขนขา โดยพบผู้ป่วยหนึ่งคนที่มีรอยโรคบริเวณแก้มทั้งสองข้างมีการสร้างสีเกิดขึ้นอยู่ในเกณฑ์ดีมากตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 หลังเริ่มทายา หลังจากนั้นการสร้างสีก็ยังเกิดขึ้นได้อยู่แต่ช้าลงกว่าช่วง 8 สัปดาห์แรก

2. ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากที่ใช้ยาทาโครลิมูส ความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับผู้ป่วย 21 คน พบว่าเกิดผลข้างเคียงทั้งสิ้น 6 คน คิดเป็นร้อยละ 28.6 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้แสดงดังตาราง 20

ตาราง 20 แสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังจากที่ใช้ยาทาโครลิมูส

ผลข้างเคียง	จำนวนผู้ป่วย (n = 6 คน)	ร้อยละ
อาการคัน	3	14.3
อาการคันและแดง	2	9.5
แสบร้อน	1	4.8
ผิวหนังฝ่อ	-	-
ผิวหนังสีจางลง	-	-
ผิวหนังแตกลาย	-	-
เส้นเลือดฝอยขยาย	-	-

2.1 อาการคัน (Itching) พบ 3 คน โดยมีอาการคันบริเวณที่ทายาหลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้ว 3-4 วัน และเป็นอยู่นาน 1-2 ชั่วโมง ติดต่อกัน 2-3 วัน หลังจากนั้นอาการหายไปโดยไม่ทำอะไร คิดเป็นร้อยละ 14.3

2.2 อาการคันและแดง (Itching and Erythema) พบ 2 คน โดยระยะเวลาที่มีอาการจนกระทั่งอาการหายไปเช่นเดียวกับอาการคัน คิดเป็นร้อยละ 9.5

2.3 อาการแสบร้อน (Burning) พบ 1 คน โดยระยะเวลาที่มีอาการจนกระทั่งอาการหายไปเช่นเดียวกับอาการคัน คิดเป็นร้อยละ 4.8

2.4 ไม่พบผิวหนังฝ่อ (Skin atrophy), ผิวหนังสีจางลง (Hypopigmentation), ผิวหนังแตกลาย (Striae), หรือเส้นเลือดฝอยขยาย (Telangiectasia)



ภาพก่อนการรักษา



ภาพหลังการรักษาจนครบ 24 สัปดาห์

ภาพประกอบ 8 ตัวอย่างภาพผู้ป่วยที่ทำการรักษาด้วยยาทาโครลิมูส ก่อนการรักษาและหลังรักษาจนครบ 24 สัปดาห์ และตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมาก

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้า (Clinical Prospective Trial) เพื่อประเมินประสิทธิผลในการรักษาต่างขาในผู้ใหญ่ ด้วยยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้ง และศึกษาถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยการรักษาต่างขาด้วยยาทาโครลิมุสจัดเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษา นอกไปจากการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานอื่นๆ

จากความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคต่างขาพบว่า โรคนี้ยังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดโรคที่แน่นอน แต่มีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายถึงสาเหตุของการเกิดโรค⁽⁴⁾ ดังได้กล่าวมาแล้วในบทที่ 1 และ 2 ดังนั้นการรักษาโรคต่างขาจึงเป็นปัญหาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน เนื่องจากสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรคยังไม่ชัดเจน

ในประเทศไทยการรักษาต่างขาที่นิยมใช้ในขณะนี้ คือ การรับประทานยา ร่วมกับการฉายแสง และการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่เนื่องจากการใช้ยาทาโครลิมุสเป็นระยะเวลา นานจะก่อให้เกิดผลข้างเคียงเป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะในเด็กเล็กที่ผิวหนังบางจะมีการดูดซึมยาเข้าสู่ กระแสเลือดได้มากกว่าเด็กโตหรือผู้ใหญ่ จึงมีการศึกษาเพื่อพัฒนายาที่มีประสิทธิภาพดี มีความปลอดภัยมากกว่ายากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ คือ ยาในกลุ่มแคลซินูลิน อินิปีเตอร์ ซึ่งทาโครลิมุสเป็น หนึ่งในยาในกลุ่มนี้

แม้ว่ากลไกของยาทาโครลิมุสกับการรักษาต่างขา ยังไม่มีใครทราบแท้จริง แต่ได้มีผู้พยายามอธิบายถึงกลไกการรักษาดังกล่าว เช่น Grimes PE. และคณะ (2004)⁽⁸⁰⁾ ได้อธิบายถึงสาเหตุของการเกิดโรคต่างขาว่า เกิดจากการขาดความสมดุลของไซโตไคน์บริเวณรอยโรค โดยพบว่าที่บริเวณรอยโรคมีระดับของ TNF- α , IL-10 และ INF- γ สูงกว่าปกติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และภายหลังจากการทายาโครลิมุสที่บริเวณดังกล่าวไปแล้ว 24 สัปดาห์ พบว่าระดับของ TNF- α ลดจำนวนลง ขณะที่ IL-10 และ INF- γ ไม่เปลี่ยนแปลง จึงอธิบายว่าระดับของ TNF- α ที่ลดจำนวนลง ภายหลังจากการทายาโครลิมุสไปแล้ว มีผลต่อการสร้างสีก่ขึ้นบริเวณรอยโรค และได้รายงานการใช้ยาทาโครลิมุสในการรักษาโรคต่างขาในผู้ใหญ่จำนวน 19 ราย ในการวิจัยเดียวกันนี้ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาโดยมีการสร้างสีก่ขึ้นบริเวณรอยโรคนั้นคิดเป็นร้อยละ 89 ซึ่งพบการสร้างสีมากกว่าร้อยละ 75 ของรอยโรคที่บริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอมากที่สุดคิดเป็นร้อยละ 68, บริเวณลำตัวคิดเป็นร้อยละ 13, และบริเวณขาข้อคิดเป็นร้อยละ 6

ขณะเดียวกัน Lan CCE. และคณะ (2005)⁽⁸¹⁾ ได้อธิบายถึงกลไกของการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรคต่างขา โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์โคราติโนไซต์จากรอยโรคของผู้ป่วย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาโครลิมุส พบว่ายาทาโครลิมุสจะไปเพิ่มจำนวนของเซลล์เมลานोไซต์และเซลล์เมลานโบลาสต์ ร่วมกับส่งผ่านเซลล์ดังกล่าวไปให้เซลล์โคราติโนไซต์ที่อยู่ข้างเคียง จึงทำให้เกิดการสร้างสีขึ้น

นอกจากนี้ได้มีการนำยาทาโครลิมุสไปทดลองรักษาต่างขาทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยประสิทธิผลของการรักษาที่ได้มีความหลากหลาย อาทิ Silvergerg NB. และคณะ (2004)⁽⁸⁴⁾ ได้รายงานการใช้ยาทาโครลิมุสรักษาโรคต่างขาในเด็กจำนวน 57 ราย ที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 84 ที่ตอบสนองต่อยาโดยการสร้างสี (At least Partial Repigmentation) ซึ่งจำนวนผู้ป่วยที่มีรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอและตอบสนองโดยการสร้างสีคิดเป็นร้อยละ 89 ขณะที่จำนวนผู้ป่วยที่มีรอยโรคบริเวณลำตัวกับแขนขาพบการตอบสนองน้อยกว่าคิดเป็นร้อยละ 63 และพบว่ารอยโรคที่บริเวณใบหน้าของต่างขาชนิดเซกเมนตอลตอบสนองโดยการสร้างสีได้ดีที่สุด ส่วนผลข้างเคียงพบเป็นจำนวนเล็กน้อย โดยพบเพียงผิวน้ำแข็งและคันร้อยละ 3.5 ในปีเดียวกัน Kanwar AJ. และคณะ⁽⁸⁵⁾ ได้รายงานถึงการใช้ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.03 กับผู้ป่วยเด็กขาอื่นเดียวจำนวน 22 ราย เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาโดยพบการสร้างสีเกิดขึ้นคิดเป็นร้อยละ 86.4 โดยมีผู้ป่วยที่ได้ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี (Marked; การสร้างสีมากกว่าร้อยละ 75) คิดเป็นร้อยละ 57.9, ปานกลาง (Moderate; การสร้างสีอยู่ระหว่างร้อยละ 50-75) คิดเป็นร้อยละ 26.3, และได้ผลพอใช้ (Mild; การสร้างสีน้อยกว่าร้อยละ 50) คิดเป็นร้อยละ 15.7 ขณะที่พบผลข้างเคียงเรื่องผิวน้ำแข็งและคันร้อยละ 13.7

Lepe V. และคณะ (2003)⁽⁸³⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 กับยาโคลเบทาซอลความเข้มข้นร้อยละ 0.05 (0.05% Clobetasol propionate Cream) ในการรักษาต่างขาในเด็กจำนวน 20 ราย เป็นเวลา 2 เดือน พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยพบการตอบสนองโดยการสร้างสี โดยยาทาโครลิมุสมีประสิทธิภาพในการรักษาต่างขาอยู่ในเกณฑ์ที่ดีใกล้เคียงกับยาทาโคลเบทาซอล คือมีการสร้างสีเพิ่มขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 41.3 และ 49.3 ตามลำดับ แต่พบผลข้างเคียงของยาโคลเบทาซอลมากและรุนแรงกว่า คือ พบผิวน้ำแข็งและเส้นเลือดฝอยขยายมากถึงร้อยละ 25 ขณะที่ยาทาโครลิมุสพบเพียงผิวน้ำแข็งและคันร้อยละ 10 ดังนั้นยาทาโครลิมุสจึงมีความปลอดภัยมากกว่าที่จะนำมาใช้รักษาต่างขาในเด็กหรือผิวน้ำแข็งบริเวณที่บอบบาง

ส่วนการรักษาต่างขาในผู้ใหญ่ได้มีการศึกษาเช่นกัน โดย Tanghetti EA. (2003)⁽⁸⁸⁾ ได้รายงานการใช้ยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในการรักษาต่างขาในผู้ใหญ่จำนวน 15 ราย เป็นระยะเวลา 45 วัน พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 87 ที่มีการสร้างสีเกิดขึ้น โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี (Marked; การสร้างสีมากกว่าร้อยละ 75) คิดเป็นร้อยละ 23, ปาน-

กลาง (Moderate; การสร้างสื่ออยู่ระหว่างร้อยละ 50-75) คิดเป็นร้อยละ 7.7, และได้ผลไม่ดี (Poor; การสร้างสื่ออยู่ระหว่างร้อยละ 0-25) คิดเป็นร้อยละ 69.3 แต่ไม่มีรายงานผลข้างเคียงในงานวิจัยดังกล่าว

Soriano T. และคณะ (2005)⁽⁸²⁾ ได้รายงานการให้ยาทาโครลิมุสในการรักษาต่างขาในผู้ใหญ่ จำนวน 23 ราย ที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 79 ที่พบการตอบสนองโดยการสร้างสีเกิดขึ้น โดย พบการสร้างสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 ในผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 42, การสร้างสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ในผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 26, และพบการสร้างสีเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 75 ของรอยโรคที่บริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอ คิดเป็นร้อยละ 65 ขณะที่พบผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย

เนื่องจากงานวิจัยที่ผ่านมาเป็นการทดลองในต่างประเทศ และส่วนใหญ่ทำในเด็ก ดังนั้นจึงได้มีทำการวิจัยขึ้นในประเทศไทย และศึกษาเฉพาะในผู้ใหญ่เท่านั้น

ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 21 คน ที่มารับการรักษาและมาตรวจติดตามผลจนครบ 24 สัปดาห์ เป็นเพศหญิง 13 คน เพศชาย 8 คน คิดเป็นอัตราส่วนเท่ากับ 1.6:1 ซึ่งใกล้เคียงกับอุบัติการณ์ปกติของการเกิดโรคต่างขาที่พบว่าเพศหญิงและเพศชายมีโอกาสเกิดโรคพอๆกัน (1.7:1)⁽¹⁹⁾ เหตุที่มีจำนวนเพศหญิงมากกว่าเพศชายนั้น อาจเนื่องมาจากโรคนี้ส่งผลกระทบต่อความสวยงามที่เห็นได้ชัดจากภายนอกและผลกระทบต่อจิตใจภายในของผู้ป่วยหญิงมากกว่าผู้ป่วยชาย ดังนั้นเพศหญิงจึงมารับการรักษามากกว่า

ขณะที่อายุของผู้ป่วยมีตั้งแต่ 17-69 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 41 ปี (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 14 ปี) ส่วนอายุที่เริ่มเป็นโรคมิมีตั้งแต่ 9-65 ปี โดยมีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 31 ปี (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 16 ปี) โดยพบผู้ป่วยที่เป็นต่างขาก่อนหรือเท่ากับอายุ 20 ปี จำนวน 7 คน คิดเป็นร้อยละ 33.3 ซึ่งพบน้อยกว่าอุบัติการณ์ปกติของการเกิดโรคนี้ โดยทั่วไปแล้วพบว่าโรคนี้เกิดได้ทุกช่วงอายุ ที่มีรายงานคือตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 81 ปี ช่วงอายุที่เริ่มเป็นมากที่สุดอยู่ระหว่าง 10-30 ปี โดยร้อยละ 50⁽²⁾ของผู้ป่วยมักเกิดก่อนอายุ 20 ปี และระยะเวลาการเกิดโรคมิมีตั้งแต่ 0.1-37 ปี โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยอยู่ที่ 10 ปี (±ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 10 ปี)

เมื่อพิจารณาจากชนิดของต่างขาของผู้ป่วยที่มาเข้าร่วมการวิจัยพบเพียง 5 ชนิด โดยเรียงลำดับจากจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดไปหาน้อยที่สุด คือ อะโครเฟเซียลคิดเป็นร้อยละ 33.3, รองลงมาคือ วัลการิสคิดเป็นร้อยละ 28.6, เซกเมนตอลคิดเป็นร้อยละ 23.8, โฟคอลคิดเป็นร้อยละ 9.5 และชนิดผสมพบน้อยที่สุดคิดเป็นร้อยละ 4.8 ซึ่งความชุกปกติของชนิดต่างขาโดยทั่วไปแล้วพบว่าต่างขาชนิดวัลการิสจะพบเป็นจำนวนมากที่สุด ขณะที่ต่างขาชนิดเซกเมนตอลในผู้ใหญ่พบเพียงร้อยละ 5⁽²⁵⁾

เท่านั้น แต่ในการวิจัยนี้กลับพบว่าต่างชาวนิโคโรเฟเซียพบเป็นจำนวนมากที่สุด และต่างชาวนิโคโรเฟเซียพบมากถึงร้อยละ 23.8

เมื่อพิจารณาจากชนิดของต่างชาวก่อนอายุที่เริ่มเป็นโรค พบว่าต่างชาวนิโคโรเฟเซียพบอุบัติการณ์ของโรคก่อนหรือเท่ากับอายุ 20 ปีเป็นส่วนใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 60 ซึ่งเชื่อว่าสาเหตุของการเกิดต่างชาวนิโคโรเฟเซียเกี่ยวข้องกับทฤษฎีประสาทมากที่สุด ซึ่งความผิดปกติมักเกิดตั้งแต่อายุยังน้อย โดยอาจผิดปกติตั้งแต่ช่วงเป็นตัวอ่อนที่มีการเจริญเติบโตของเซลล์สร้างเม็ดสี ส่วนต่างชาวนิโคโรเฟเซียพบอุบัติการณ์ของโรคหลังอายุ 20 ปีทุกคน ขณะที่นิโคโรเฟเซียพบอุบัติการณ์ของโรคหลังอายุ 20 ปีเป็นส่วนใหญ่ คิดเป็นร้อยละ 85.7 และเมื่อพิจารณาจากความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของต่างชาวกับระยะเวลาการเกิดโรค พบว่าผู้ป่วยต่างชาวนิโคโรเฟเซียส่วนใหญ่มีระยะเวลาการเกิดโรคนานมากกว่า 3 ปี คิดเป็นร้อยละ 71.4 ในขณะที่พบระยะเวลาการเกิดโรคน้อยกว่า 1 ปีและระหว่าง 1-3 ปีในสัดส่วนที่เท่ากันคือร้อยละ 14.3 โดยพบว่าต่างชาวนิโคโรเฟเซียส่วนใหญ่เป็นมานานกว่า 3 ปี

ผู้ป่วยประกอบอาชีพรับราชการมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 28.6 รองลงมา คือ อาชีพพนักงานของรัฐหรือเอกชนและประกอบกิจการส่วนตัวหรือรับจ้าง ในสัดส่วนที่เท่ากัน คือ ร้อยละ 23.8 เมื่อดูจากประวัติคนในครอบครัวที่เป็นต่างชาวนิโคโรเฟเซีย พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 19 เท่านั้นที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นต่างชาวนิโคโรเฟเซีย ซึ่งน้อยกว่าที่มีรายงานว่าประมาณร้อยละ 30⁽¹⁹⁾ ของผู้ป่วยจะมีคนในครอบครัวเป็นโรคนี้เช่นกัน

โรคทางออโตอิมมูนที่พบร่วมกับผู้ป่วยต่างชาวนิโคโรเฟเซีย จัดเป็นปัจจัยกระตุ้นที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดต่างชาวนิโคโรเฟเซีย โดยมีรายงานพบว่าร้อยละ 20-30⁽²⁰⁾ ของผู้ป่วยต่างชาวนิโคโรเฟเซียมีแอนติบอดีต่อเนื้อเยื่ออวัยวะ เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร และเนื้อเยื่อของต่อมหมวกไต ดังนั้นจึงมักพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคต่างชาวนิโคโรเฟเซียกับโรคทางออโตอิมมูนอื่นๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคแอดิโคโนซิส โลหิตจางจากการขาดวิตามินบี 12 ภาวะผมร่วงเป็นหย่อม และโรคของต่อมธัยรอยด์ เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยทั้ง 2 ราย (ร้อยละ 9.5) ที่เข้าร่วมการวิจัยนี้ ที่มีปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดต่างชาวนิโคโรเฟเซียเป็นแบบเดียวกัน คือ ภาวะไฮเปอร์ธัยรอยด์ โดยเป็นผู้ป่วยต่างชาวนิโคโรเฟเซียและวัณโรคอย่างละหนึ่งคน

จากข้อมูลที่แสดงประวัติการรักษาต่างชาวนิโคโรเฟเซียที่เคยได้รับมาก่อน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติผ่านการรักษาต่างชาวนิโคโรเฟเซียมาก่อน คิดเป็นร้อยละ 85.7 โดยได้รับการรักษาด้วยยาทาโคโรติโคสเตียรอยด์ การใช้ยาทาเมลาตินิน และการรักษาที่มากกว่าหนึ่งวิธีมากที่สุด ในสัดส่วนที่เท่ากันคิดเป็นร้อยละ 27.7 แต่ที่น่าสนใจคือมีการให้น้ำมันตับปลาชนิดรับประทานสำหรับรักษาต่างชาวนิโคโรเฟเซีย แต่จากการทบทวนวรรณกรรม ไม่พบบทบาทของน้ำมันตับปลาในการรักษาต่างชาวนิโคโรเฟเซีย ซึ่งประสิทธิผลของการรักษาที่ได้ยังไม่เป็นที่พอใจ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดๆ มาก่อนคิดเป็นร้อยละ 14.3 ให้เหตุผลว่าโรคนี้เป็นมาไม่นาน (ไม่เกิน 1 ปี) และไม่ก่อปัญหาใดๆ แก่ผู้ป่วย

ประสิทธิผลในการรักษา

พิจารณาประสิทธิผลจากจำนวนรอยโรคทั้งหมด 28 รอยโรค ของผู้ป่วยจำนวน 21 คน พบว่ามีจำนวนรอยโรคที่ตอบสนองโดยการสร้างสีเกิดขึ้น (At least Partial Repigmentation) คิดเป็นร้อยละ 60.7 โดยได้ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดีมาก (Excellent) ร้อยละ 17.6, ปานกลาง (Fair) ร้อยละ 5.9, และได้ผลไม่ดี (Poor) ร้อยละ 76.5 และจำนวนรอยโรคที่ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 39.3

ประสิทธิผลในการรักษาได้พิจารณาจากตำแหน่งที่เกิดรอยโรค โดยแบ่งออกเป็น 2 บริเวณ คือ ศีรษะกับลำคอ (Head & Neck) และลำตัวกับรยางค์ (Trunk & Extremities) ซึ่งทั้งสองบริเวณมีจำนวนรอยโรครวมกันทั้งสิ้น 28 รอยโรค โดยพบรอยโรคที่ศีรษะกับลำคอจำนวน 13 รอยโรค (ร้อยละ 46.4) และลำตัวกับรยางค์จำนวน 15 รอยโรค (ร้อยละ 53.6) โดยรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอ พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 61.5 ซึ่งตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมากร้อยละ 37.5, ตอบสนองปานกลางร้อยละ 12.5, และตอบสนองไม่ดีร้อยละ 50 ในขณะที่ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 38.5 ส่วนรอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์ พบการตอบสนองโดยการสร้างสี คิดเป็นร้อยละ 60 และพบว่าทั้งหมดตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดี ในขณะที่ไม่ตอบสนองโดยการสร้างสีพบร้อยละ 40

เมื่อพิจารณาการสร้างสีที่เกิดขึ้นจากชนิดของต่างขาว โดยมีต่างขาวทั้งสิ้น 5 ชนิด และรอยโรคทั้งหมด 28 รอยโรค พบว่าต่างขาวชนิดอะโครเฟเซียล มีจำนวนรอยโรคมากที่สุดคือ 13 รอยโรค (ร้อยละ 46.4), รองลงมาคือ วัลกาลิส 6 รอยโรค (ร้อยละ 21.4), และเชกเมนตอล 5 รอยโรค (ร้อยละ 18), ส่วนชนิดโฟคอลและผสม มีอย่างละ 2 รอยโรค (ร้อยละ 7.1) โดยพบว่าต่างขาวชนิดโฟคอลมีการตอบสนองโดยการสร้างสีมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 100 รองลงมาคือต่างขาวชนิดวัลกาลิส เชกเมนตอล ผสมและอะโครเฟเซียล มีการตอบสนองโดยการสร้างสีคิดเป็นร้อยละ 83.3, 60, 50, และ 46.2 ตามลำดับ แต่เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์การสร้างสีที่เกิดขึ้นพบว่าต่างขาวชนิดวัลกาลิสพบการสร้างสีเกิดขึ้นสูงสุดอยู่ในเกณฑ์ดีมากคิดเป็นร้อยละ 40, ต่างขาวชนิดอะโครเฟเซียล พบการสร้างสีเกิดขึ้นสูงสุดอยู่ในเกณฑ์ดีมากคิดเป็นร้อยละ 16.7, ต่างขาวชนิดเชกเมนตอลพบการสร้างสีเกิดขึ้นสูงสุดอยู่ในเกณฑ์ปานกลางคิดเป็นร้อยละ 33.3 ส่วนต่างขาวชนิดโฟคอลและผสมพบการสร้างสีเกิดขึ้นสูงสุดอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีคิดเป็นร้อยละ 100

เมื่อพิจารณาจากชนิดและตำแหน่งของต่างขาวกับรูปแบบการตอบสนองโดยการสร้างสีที่เกิดขึ้น พบว่ารอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอของต่างขาวชนิดวัลกาลิสมีการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมด (ร้อยละ 100) และอยู่ในเกณฑ์ดีมากทั้งสิ้น ขณะที่ต่างขาวชนิดเชกเมนตอลพบรองลงมา คือร้อยละ 66.7 โดยเป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ปานกลางและไม่ดีในสัดส่วนที่เท่ากัน ส่วนต่าง

ชาวชนิตอะโครเฟเซียพบการตอบสนองโดยการสร้างสีร้อยละ 50 โดยเป็นการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ดีมากร้อยละ 33.3 และไม่ดีร้อยละ 66.7 ส่วนรอยโรคบริเวณลำตัวกับรยางค์พบว่าต่างชาวชนิตโฟคอลและผสมมีการตอบสนองโดยการสร้างสีเกิดขึ้นทั้งหมด ขณะที่ต่างชาวชนิตวัลกาลิสพบรองลงมา คือ ร้อยละ 75 ตามมาด้วยต่างชาวชนิตเชกเมนตอลและอะโครเฟเซียพบการตอบสนองโดยการสร้างสีเกิดขึ้นร้อยละ 50 และ 42.9 ตามลำดับ แต่การตอบสนองของรอยโรคต่างชาวบริเวณลำตัวกับรยางค์อยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ดีทั้งหมด

เมื่อพิจารณาจากรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค พบว่าการสร้างสีที่เกิดขึ้นบริเวณรอยโรคเกิดแบบกระจายทั่วๆ ไปมีจำนวนมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 29.5 นอกนั้นพบการสร้างสีแบบเกิดรอบรูเปิดของเส้นขน เกิดบริเวณขอบรอยโรคและแบบผสมในสัดส่วนที่เท่ากัน คิดเป็นร้อยละ 23.5 ซึ่งรูปแบบของการสร้างสีแบบเกิดกระจายทั่วๆ ไปนี้ก็เป็นลักษณะที่พบมากที่สุดของการสร้างสีที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาทาโครติโคสเตียรอยด์เช่นกัน โดยจากรายงานพบมากถึงร้อยละ 67.3⁽⁸⁷⁾ และเมื่อพิจารณาชนิดของต่างชาวกับรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค พบว่าต่างชาวชนิตอะโครเฟเซียมีรูปแบบของการสร้างสีเป็นแบบเกิดบริเวณขอบรอยโรค คิดเป็นร้อยละ 50, ส่วนต่างชาวชนิตวัลการิสและชนิตโฟคอลมีรูปแบบของการสร้างสีส่วนใหญ่เป็นแบบเกิดรอบรูเปิดของเส้นขนและแบบเกิดกระจายทั่วๆ ไป ในสัดส่วนที่เท่ากัน ขณะที่ต่างชาวชนิตเชกเมนตอลมีรูปแบบของการสร้างสีส่วนใหญ่เกิดแบบกระจายทั่วๆ ไป คิดเป็นร้อยละ 66.7 และต่างชาวชนิตผสมมีรูปแบบของการสร้างสีเกิดแบบผสมเพียงรูปแบบเดียว

เมื่อประเมินประสิทธิภาพจากการการสร้างเม็ดสีที่เพิ่มขึ้น (Melanin) โดยวัดจากเครื่อง Mexameter MX 16 โดยวัดที่กึ่งกลางรอยโรค 3 ครั้ง และนำมาหาค่าเฉลี่ยโดยเปรียบเทียบกันระหว่างก่อนการรักษาและเมื่อสิ้นสุดการรักษา ณ สัปดาห์ที่ 24 โดยวัดที่ตำแหน่งเดียวกันทั้งสองครั้ง พบว่ามีรอยโรคทั้งสิ้น 4 รอยโรค ในผู้ป่วยลำดับที่ 1, 7, 11, และ 13 ที่มีค่าความเข้มที่วัดได้จากเครื่อง ณ สัปดาห์ที่ 24 มีค่ามากกว่าค่าเริ่มต้น (มากกว่าค่าความแม่นยำของเครื่องที่ $\pm$ ร้อยละ 5) โดยพบรอยโรคทั้งหมดอยู่ที่ศีรษะกับลำคอ และเข้าได้กับการประเมินผลโดยรวมของการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนัง ที่ระบุว่ารอยโรคทั้งสี่มีการสร้างสีเกิดขึ้นอยู่ในเกณฑ์ปานกลาง (ผู้ป่วยลำดับที่ 7) และดีมาก (ผู้ป่วยลำดับที่ 1, 11 และ 13) แต่การนำเครื่อง Mexameter MX 16 มาใช้วัดความเข้มของสีที่เกิดขึ้นจากการสร้างเม็ดสีที่เพิ่มขึ้นในการวิจัยนี้มีข้อจำกัดหลายประการ อาทิ ตำแหน่งที่ใช้วัดและรูปแบบของการสร้างสีที่เกิดบริเวณรอยโรค โดยพบว่าในแต่ละครั้งของการวัดผู้วิจัยจะวัดที่กึ่งกลางรอยโรคเสมอ ดังนั้นถ้ารอยโรคดังกล่าวมีการสร้างสีเกิดขึ้น แต่เป็นแบบเกิดบริเวณขอบรอยโรคจะทำให้ได้ผลการวัดไม่ต่างจากค่าเริ่มต้น ในขณะที่การประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญจะให้เกณฑ์การสร้างสีที่เกิดขึ้นในรอยโรคเดียวกันนี้ได้ถูกต้องกว่า

เมื่อนำผลการวิจัยนี้ไปเปรียบเทียบกับประสิทธิผลของการวิจัยที่มีรายงานในต่างประเทศ พบดังแสดงในตาราง 21

ตาราง 21 แสดงการเปรียบเทียบประสิทธิผลของการวิจัยนี้กับที่มีรายงานในต่างประเทศ

ข้อมูลและ ประสิทธิผล	Boonsupthip P. (2006)	Tanghetti EA. (2003)	Grimes PE. (2004)	Soriano T. (2005)
จำนวนผู้ป่วย (คน)	21	15	19	23
ระยะเวลาการวิจัย	24 สัปดาห์	45 วัน	24 สัปดาห์	24 สัปดาห์
ไม่มีการตอบสนอง	ร้อยละ 39.3	ร้อยละ 13.0	ร้อยละ 11.0	ร้อยละ 21.0
มีการตอบสนอง	ร้อยละ 60.7	ร้อยละ 87.0	ร้อยละ 89.0	ร้อยละ 79.0
-ดีมาก	ร้อยละ 17.6	ร้อยละ 23.0	-	-
-ดี	-	ร้อยละ 7.7	ร้อยละ 31.0 ¹	ร้อยละ 26.0 ¹
-ปานกลาง	ร้อยละ 5.9	-	ร้อยละ 42.0	ร้อยละ 42.0
-ไม่ดี	ร้อยละ 76.5	ร้อยละ 69.3	ร้อยละ 27.0	ร้อยละ 32.0
ศีรษะกับลำคอ ²	ร้อยละ 37.5	ไม่ระบุ	ร้อยละ 68.0	ร้อยละ 65.0
ผลข้างเคียง	ร้อยละ 28.6	ไม่ระบุ	เล็กน้อย	เล็กน้อย

¹ หมายถึง มีการสร้างสีเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 ขึ้นไป

² หมายถึง มีการสร้างสีเกิดขึ้นมากกว่าร้อยละ 75 ของรอยโรคบริเวณศีรษะกับลำคอ

จากตาราง 21 เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการวิจัยนี้กับที่มีรายงานในต่างประเทศพบว่าประสิทธิผลของยาทาโครลิมุสกับการรักษาต่างขาของการวิจัยครั้งนี้ต่ำกว่าที่มีรายงานในต่างประเทศเล็กน้อย สาเหตุที่เป็นเช่นนี้เกิดจากการวิจัยในต่างประเทศมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกจากการศึกษาบางอย่างที่ต่างจากการวิจัยครั้งนี้และเอื้อต่อประสิทธิผลที่ได้ เช่น การคัดผู้ป่วยต่างขาที่มีรอยโรคบริเวณเยื่อ หรือมีรอยโรคมานานเกินกว่า 10 ปีออกจากการศึกษา ในขณะที่การวิจัยครั้งนี้ไม่จำกัดชนิดและระยะเวลาของการเกิดต่างขา ทำให้ได้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการวิจัยเป็นชนิดที่ยากต่อการรักษาด้วยยาตามมาตรฐานกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ได้แก่ ต่างขาชนิดอะโครเฟเซียและเซกเมนตอล ซึ่งโดยปกติจะตอบสนองต่อการรับประทานยาหรือการทายาร่วมกับการฉาย

แสง (Photochemotherapy) รวมถึงการผ่าตัดปลูกถ่ายเนื้อเยื่อได้ดีกว่าการใช้ยาตามาตรฐาน แต่การวิจัยในต่างประเทศผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชนิดวัณการิส ซึ่งโดยปกติจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาตามาตรฐานกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ได้ดี เหล่านี้จึงเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้ประสิทธิภาพของยาทาโครลิมุสที่ได้มีความต่างกันค่อนข้างมาก ส่วนปัจจัยอื่นๆที่อาจมีผลต่อประสิทธิภาพของยา เช่น สภาพภูมิอากาศ ชนิดของผิวหนัง และอายุเมื่อเริ่มรักษา คงต้องศึกษาให้ชัดเจนต่อไป

เมื่อนำประสิทธิภาพทั้งหมดที่ประเมินได้ ทั้งจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านผิวหนัง และที่วัดได้จากเครื่อง Mexameter MX 16 สามารถบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดี (Good Prognosis) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาทาโครลิมุสได้ ดังนี้

1. ตำแหน่งของรอยโรค พบว่าผู้ป่วยที่เกิดขึ้นบริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอ จะพบการสร้างสีมากกว่าที่พบบริเวณลำตัวกับรยางค์ เนื่องจาก

1.1 จำนวนของเซลล์เมลานোসัยต์จะแตกต่างกันในแต่ละส่วนของร่างกายคนๆเดียวกัน โดยพบว่าใบหน้าจะมีเซลล์เมลานোসัยต์หนาแน่นที่สุด คือ 2,900 เซลล์ต่อตารางมิลลิเมตร ขณะที่บริเวณลำตัวและแขนมีเซลล์เมลานোসัยต์น้อยที่สุด คือ 1,100-1,250 เซลล์ต่อตารางมิลลิเมตร⁽¹²⁾

1.2 บริเวณใบหน้าและ/หรือบริเวณลำคอเป็นบริเวณที่ได้รับแสงแดด (Sun Exposed Areas) มากกว่าบริเวณลำตัวกับรยางค์ ซึ่งพบว่าแสงอัลตราไวโอเล็ต จะไปกระตุ้นการสร้างเม็ดสี (Melanogenesis) และการเพิ่มจำนวนขึ้นของเซลล์เมลานোসัยต์⁽⁸⁹⁾

2. เส้นขนหรือผมบริเวณรอยโรคยังมีสีปกติ (No Hair Involvement) ซึ่งแสดงว่าเซลล์เมลานোসัยต์ที่บริเวณเยื่อหุ้มปลอกขนด้านนอก (Outer Root Sheath) ยังทำงานเป็นปกติอยู่ โดยพบว่าเซลล์เมลานোসัยต์บริเวณเยื่อหุ้มปลอกขนด้านนอกเมื่ออยู่ในภาวะที่ไม่ถูกกระตุ้น เซลล์เมลานোসัยต์จะไม่สร้างเม็ดสี แต่เมื่อใดก็ตามที่เซลล์เมลานোসัยต์ถูกกระตุ้น จะทำให้มีการสร้างเม็ดสีขึ้นและส่งเม็ดสีดังกล่าวไปให้กับเซลล์เคอราติโนไซต์ที่อยู่ล้อมรอบ ณ บริเวณรอยโรค ทำให้เกิดการสร้างสีขึ้นรอบรูเปิดของเส้นขน (Perifollicular Repigmentation) โดยเชื่อว่ายาทาโครลิมุสซึ่งเป็น Immunomodulator สามารถส่งสัญญาณบางอย่างไปกระตุ้นเซลล์เมลานোসัยต์ได้^(90,91) ขณะเดียวกันตัวเซลล์เมลานোসัยต์เองก็สามารถกระตุ้นตัวมันเองได้ แล้วเกิดการสร้างสีขึ้นเอง จึงอธิบายได้ว่าทำไมโรคผิวหนังดังกล่าวสามารถหายได้เองโดยที่ไม่ได้มีการรักษาใดๆ (พบอุบัติการณ์การหายได้เองของโรคร้อยละ 6-44)⁽⁹²⁾

3. ชนิดของผิวหนัง พบว่าผู้ป่วยชนิดที่ไม่ใช่เซกเมนตอล (Nonsegmental) จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทาโครลิมุสมากกว่าชนิดเซกเมนตอล โดยพบว่าผู้ป่วยชนิดวัณการิสและอะโครเฟเซียพบการสร้างสีมากที่สุดในเกณฑ์ดีมาก ขณะที่ผู้ป่วยชนิดเซกเมนตอล พบการสร้างสีมากที่สุดในเกณฑ์ปานกลาง ที่เป็นเช่นนี้สันนิษฐานว่าสาเหตุของการเกิดผิวหนังชนิดที่ไม่ใช่เซกเมนตอลสัมพันธ์กับทฤษฎีการเกิดโรคผิวหนังแบบทฤษฎีออโตอิมมูนและทฤษฎีทำลายตัวเอง

ขณะที่ต่างชาวนิตเชกเมนตอลสัมพันธ์กับทฤษฎีประสาทมากกว่า ดังนั้นเมื่อนำยาทาโครลิมุสซึ่งเป็น Immunomodulator มาใช้รักษาต่างชาว โดยยาจะไปยับยั้งการทำงานของไซโตทอกซิก ที ลิมโฟไซต์ (Cytotoxic T lymphocyte Reactions) ที่นำไปสู่การทำลายเซลล์เมลานินไซต์และการสังเคราะห์เมลานิน จึงได้ผลกับต่างชาวนิตที่ไม่ใช่เชกเมนตอลมากกว่า

ส่วนการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Poor Prognosis) ของต่างชาวกับการรักษาด้วยยาทาโครลิมุส ได้แก่

1. รอยโรคที่เกิดบริเวณเยื่อ (Mucosal Involvement) เช่น ริมฝีปาก พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงใดๆ เกิดขึ้นเลยเมื่อสิ้นสุดการวิจัย
2. รอยโรคที่เกิดบริเวณลำตัวกับรยางค์ โดยพบการตอบสนองโดยการสร้างสีทั้งหมดอยู่ในเกณฑ์ไม่ดี ดังเหตุผลที่ได้กล่าวมาแล้วในข้อ 1 ของการพยากรณ์โรคที่ดี
3. เส้นขนหรือผมบริเวณรอยโรคมีสีขาว (Leukotrichia) ดังเหตุผลที่ได้กล่าวมาแล้วในข้อ 2 ของการพยากรณ์โรคที่ดี

ผลข้างเคียงที่เกิดหลังจากการทายาทาโครลิมุส

มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 6 คน คิดเป็นร้อยละ 28.6 ที่พบผลข้างเคียงหลังจากการใช้ยา โดยพบอาการคันมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 14.3 โดยมีอาการคันบริเวณที่ทายา หลังจากเริ่มใช้ยาไปแล้ว 3-4 วัน และเป็นอยู่นาน 1-2 ชั่วโมง ติดต่อกัน 2-3 วัน หลังจากนั้นอาการหายไปโดยไม่ทำอะไร รองลงมาคือพบอาการคันและแดง คิดเป็นร้อยละ 9.5 และพบอาการแสบร้อน คิดเป็นร้อยละ 4.8 โดยระยะเวลาที่มีอาการจนกระทั่งอาการหายไปเช่นเดียวกับอาการคัน พบว่าจำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับที่มีรายงานในต่างประเทศ เนื่องจากผู้ป่วยที่พบผลข้างเคียงส่วนมากมีรอยโรคบริเวณที่ต้องสัมผัสกับน้ำหรือความชื้นได้บ่อย เช่น ริมฝีปากและปลายนิ้วของผู้ป่วยต่างชาวนิตอะโครเฟเซียล ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้บางคนจึงเพิ่มการทายามากกว่าสองครั้งต่อวัน ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้มากกว่าคนที่ทายาตามปกติ แต่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นดังกล่าวเกิดจากการระคายเคืองจากการทายา และเป็นผลที่ไม่รุนแรง และเมื่อแนะนำผู้ป่วยให้กลับมาใช้ยาให้ถูกวิธี ผลข้างเคียงดังกล่าวก็ไม่เกิดขึ้นอีก ขณะเดียวกันเมื่อนำผลข้างเคียงมาเปรียบเทียบกับยาทาโครติโคสเตียรอยด์พบว่ายาทาโครลิมุสไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงและถาวร⁽⁸³⁾ เช่น ผิวหนังฟ่อ ผิวหนังสีจางลง ผิวหนังแตกลาย และเส้นเลือดฝอยขยาย เหมือนกับที่พบเวลาที่ใช้ยาทาโครติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานๆ ติดต่อกัน⁽⁸³⁾

สรุป

ประสิทธิผลของการรักษาต่างขาในผู้ใหญ่ ด้วยยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้ง เมื่อพิจารณาจากตำแหน่งของรอยโรค พบว่าต่างขาที่เกิดบริเวณศีรษะกับลำคอพบมีการสร้างสีเกิดขึ้นมากกว่าที่พบบริเวณลำตัวกับข้อมือ และเมื่อพิจารณาประสิทธิผลจากตำแหน่งของรอยโรค พบว่าต่างขาชนิดวัลการิสและอะโครเฟเซียล พบการสร้างสีอยู่ในเกณฑ์ที่ดีมากได้ ในขณะที่ชนิดอื่นๆ กลับพบประสิทธิผลยังไม่เป็นที่น่าพอใจ

ผลสรุปของการใช้ยานี้รักษาต่างขาในผู้ใหญ่จัดอยู่ในเกณฑ์ปานกลางถึงดี และเหมาะที่จะใช้กับรอยโรคที่เกิดขึ้นบริเวณศีรษะกับลำคอ โดยเฉพาะถ้าเป็นต่างขาชนิดวัลการิสจะตอบสนองได้ดีที่สุด ขณะเดียวกันผลข้างเคียงที่พบก็ไม่รุนแรง และหายได้เองในเวลาไม่กี่วัน ดังนั้นจึงอาจพิจารณาใช้ยานี้กรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงจากการใช้ยามาตรฐานพวดยาทากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือนำมาใช้ควบคู่กันเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงดังกล่าว หรือนำมาใช้รักษากรณีเกิดรอยโรคบริเวณผิวหนังบบอบบาง และมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้ง่ายเมื่อใช้กับยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ข้อดีของการใช้ยาทาโครลิมุส

1. พบผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง และหายได้เองในเวลาไม่กี่วัน เมื่อเทียบกับยาทากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ที่ใช้ระยะเวลาในการรักษานานเท่าๆกัน
2. ยายอยู่ในรูปขี้ผึ้ง ทำให้ติดผิวได้เป็นเวลานานกว่าเมื่อเทียบกับยาในรูปครีมหรือโลชั่น
3. เหมาะแก่การนำไปใช้รักษารอยโรคที่เกิดขึ้นบริเวณใบหน้าหรือบริเวณผิวหนังที่บอบบาง

ข้อเสียของการใช้ยาทาโครลิมุส

1. ยายังมีราคาแพงเมื่อเทียบกับยาทากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในปริมาณที่ใช้รักษาเท่าๆกัน
2. ยายอยู่ในรูปขี้ผึ้ง ทำให้รู้สึกเหนียวบริเวณที่ทายา

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาทดลองในกลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้น และมีความหลากหลายของชนิดและตำแหน่งที่เกิดต่างขา เพื่อหาสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดต่างขา อันจะนำมาสู่วิธีการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป
2. ควรมีการศึกษาทดลองเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยานี้กับยามาตรฐานตัวอื่นๆ ทั้งการรักษาด้วยการใช้ยาหรือการรักษาทางเลือก เพื่อหาวิธีที่ดีที่สุดหรือใช้ควบคู่กันหลายๆวิธี (Combination Therapy) เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น

3. ควรมีการศึกษาทดลองเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยานี้กับยาหลอก (Placebo) เพื่อดูประสิทธิผลที่แท้จริงของการสร้างสีที่เกิดขึ้นในรอยโรคของคนๆเดียวกัน และดูถึงโอกาสของการหายได้เองของต่างขาแต่ละชนิด

3. ควรมีการศึกษาทดลองการใช้นี้เป็นระยะเวลาที่นานขึ้น เพื่อติดตามผลการรักษาหลังจากที่รอยโรคมีการสร้างสีเกิดขึ้นจนเต็มและผู้ป่วยหยุดทายาแล้ว เพื่อดูการคงที่ (Stability) ของสีที่เกิดขึ้น ร่วมกับการกลับเป็นซ้ำ (Recurrent) ที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลัง

4. ควรมีการศึกษาทดลองการใช้นี้เป็นระยะเวลาที่นานขึ้น ในกรณีของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ปานกลางขึ้นไป เพื่อดูแนวโน้มของการสร้างสีที่อาจเพิ่มขึ้น รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ภายหลัง แต่ในกรณีของผู้ป่วยที่มีการตอบสนองอยู่ในเกณฑ์ไม่ดีหรือไม่ตอบสนอง ควรหยุดการรักษาด้วยทายาชนิดนี้และเปลี่ยนไปใช้การรักษาวิธีอื่นที่เหมาะสมต่อไป เนื่องจากประสิทธิผลที่ได้ถือว่าไม่น่าพอใจ

บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Schwartz RA, Jannige CK. Vitiligo. *Cutis* 1997;60(5):239-44.
2. Grimes PE. Vitiligo; an overview of therapeutic approaches. *Dermatol Clin* 1993;11(2): 325-38.
3. Lepoole C, Boissy RE. Vitiligo. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(1):3-14.
4. Shaffrali F, Gawkrödger D. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(8): 575-9.
5. Naughton GK, Eisinger M, Bystryń JC. Antibodies to normal melanocytes in vitiligo. *J Exp Med* 1983;158:246-51.
6. Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ. Identification of epitopes on tyrosinase which are recognized by autoantibodies from patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1999;113:267-71.
7. Al'Abadie MSK, Senior HJ, Bleehen SS, Gawkrödger DJ. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994;131:160-5.
8. Lemer AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol* 1959;32:285-310.
9. Lemer AB. On the etiology of vitiligo and gray hair. *Am J Med* 1971;51:141-7.
10. Harrison GA. Differences in human pigmentation. *J Invest Dermatol* 1973;160:418-20.
11. Quevedo WC Jr. The morphologic control of color in mammals. *Am Zool* 1969;9:531.
12. Epstein JH. Biological effects of sunlight. In: Lowe NJ, Shaath NA, Pathk MA, editors. *Sunscreen*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 83-100.
13. Jimbow K, Quevedo WC, Prota G, and Fitzpatrick TB. Biology of melanocytes. In: Fitzpatrick TG, editor. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. McGraw- Hill; 1999. p. 192-219.
14. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124:869-71.
15. Nordlund JJ, Ortonne JP. The normal color of human skin. In: James IN, editor. *The pigmentary system physiology and pathophysiology*. New York: Oxford; 1998. p. 475-88.
16. Cripps DJ. Natural and artificial photoprotection. *J Invest Dermatol* 1981;77:154-7.

17. Kaidbey KH, Agin PP, Sayre RM, Kligman AM. Photoprotection by melanin. *J Am Acad Dermatol* 1979;1:249-52.
18. Tritrungtudsana O. Disorder of Hypopigmentation. *Dermatol J Lions S* 1991;7(1):25-31.
19. Merelender J, Rywlin J. Hereditary of acquired vitiligo (vitiligo in 3 generations). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1940;21:583.
20. Naughton GK, Eisinger M, Bystry JG. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983;81:540-2.
21. Dawber RPR. Clinical association of vitiligo. *Postgrad Med J* 1970;46:276.
22. Irvine WJ, Barnes EW. Addison's disease, ovarian failure and hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 1975;4:397.
23. Grunnet L. Vitiligo and pernicious anemia. *Arch Dermatol* 1970;101:82.
24. Demis J, Weiner MA. Alopecia universalis, onychodystrophy, and total vitiligo. *Arch Dermatol* 1963;88:131.
25. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorders of pigmentation. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1993. p. 903-95.
26. Parrish JA, Fitzpatrick TB. Photochemotherapy of Vitiligo. *Arch Dermatol* 1976;112:1513-4.
27. Ortonne JP, Bose SK. Vitiligo: Where do we stand. *Pigment Cell Res* 1993;6:61-72.
28. Kao CH, Yu HS. Comparison of the Effect of 8-Methoxypsoralen (8 MOP) plus UVA (PUVA) on Human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro. *J Invest Dermatol* 1992;98:734-40.
29. Ortonne JP. Psoralen Therapy in Vitiligo. *Clin Dermatol* 1989;7:120-35.
30. Antoniou C, Katsambas A. Guidelines for the Treatment of Vitiligo. *Drugs* 1992;43:490-8.
31. Antoniou C, Schulpis H, Michas T. Vitiligo Therapy with Oral and Topical Phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol* 1989;28:545-47.
32. Siddiqui AH, Stolk LML, Bhaggoe R. L-Phenylalanine and UVA Irradiation in the Treatment of Vitiligo. *Dermatology* 1994;188:215-8.

33. Goldstein E, Haberman HF, Menon IA, Pawlowski D. Non-Psoralen Treatment of Vitiligo. Part 1. *Int J Dermatol* 1992;31:229-36.
34. Thomas PH. Prednisolone Causing Amelioration of Both Vitiligo and Chronic Active Hepatitis. *Brit J Hosp Med* 1987;464.
35. Plott RT, Wagner RF. Modern Treatment Approaches to Vitiligo. *Cutis* 1990;45:311-6.
36. Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 145(3):476-9.
37. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAsoL and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998;197:167-70.
38. Goldstein E, Haberman HF, Menon IA, Pawlowski D. Non-Psoralen Treatment of Vitiligo. Part 2. *Int J Dermatol* 1992;31:314-9.
39. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloti BJ. Oral Cyclosporine in the Treatment of Inflammatory and Noninflammatory Dermatoses. *Arch Dermatol* 1990;126:339-50.
40. Mohammad A. Vitiligo Repigmentation with Anapsos (Polypodium Leucotomos) (letter). *Int J Dermatol* 1989;28:479.
41. Schallreuter KU, Wood IM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with shorter UVB exposure: 9 case study on 33 patients. *Dermatology* 1995;190:223-9.
42. Halder RM, Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin* 2000;18(1);79-89.
43. Nihei Y, Nishibu A, Kaneko F. Suplatast tosilate, a new immunoregulator, is effective in vitiligo treatment. *J Dermatol* 1998;25:250-5.
44. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting & prospective study of 1,000 patients. *Dermatology* 1999;198:133-9.
45. Van Geel N, Ongenae K, Naeyaert IM. Surgical techniques for vitiligo, A review. *Dermatology* 2001;202(2):162-6.
46. Mutalik S, Ginzvurg A. Surgical management of stable vitiligo. A review with personal experience. *Dermatol Surg* 2000;26(3);248-54.

47. Kiistala U, Mustakallio KK. In Vitro Separation of Epidermis by Production of Blisters. *Lancet* 1964;1:1444-5.
48. Suvanprakorn P, Dee-Ananlap S, Pongsomboon C, Klaus SN. Melanocyte Autologous Grafting for Treatment of Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:968-74.
49. Koga M. Epidermal Grafting Using the Tops of Suction Blisters in the Treatment of Vitiligo. *Arch Dermatol* 1988;124:1656-8.
50. Falabella R. Treatment of Localized Vitiligo By Autologous Minigrafting. *Arch Dermatol* 1988;124:1649-55.
51. Falabella R. Grafting and Transplantation of Melanocytes for Depigmenting Vitiligo and other Types of Leukoderma. *Int J Dermatol* 1989;28:363-9.
52. Bonafe' JL, Lassere J, Chavoin JP, Baro JP, Jeune R. Pigmentation Induced in Vitiligo by Normal skin Grafts and PUVA Stimulation. A Preliminary Study. *Dermatologica* 1983;166:113-6.
53. Falabella R, Escobar C, Borrero I. Transplantation of In vitro-Cultured Epidermis Bearing Melanocytes for Repigmenting Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:257-64.
54. Lerner AB. Repopulation of Pigment Cells in Patients with Vitiligo (Editorial). *Arch Dermatol* 1988;124:1701-2.
55. Lontz W, Olson MJ, Moellmann G, Lerner AB. Pigment Cell Transplantation for Treatment of Vitiligo: A Progress Report. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:591-7.
56. Zachariae H, Zachariae C, Deleuran B, Kristensen P. Autotransplantation in Vitiligo: Treatment with Epidermal Grafts and Cultured Melanocytes. *Acto Derm Venereal (Stockh)* 1993;73:46-8.
57. Hatchome N, Kato T, Tagami H. Therapeutic Success of Epidermal Grafting in Generalized Vitiligo is Limited by the Koebner Phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:87-91.
58. Tsuji T, Hamada T. Topically Administered Fluorouracil in Vitiligo. *Arch Dermatol* 1983;119:722-7.
59. Tharp M. Calcineurin Inhibitors. *Dermatologic Therapy* 2003;15:325-332.
60. Dunn C, Wagstaff A, Peny CM, Plosker GL, Goce KI. Cyclosporine: An updated review of the pharmacokinetic properties, Clinical efficacy and tolerability of a

- microemulsion-based formulation (Neoral) in organ transplantation. *Drugs* 2001;61:11-3.
61. Nousari C, Anhalt G. Immunosuppressive and immunomodulatory drugs. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA and Katz SI, editors. *Dermatology in General medicine*. 6th ed. New York: McGraw- Hill; 2003: p. 2448-2455.
 62. Grebenau MD. Drug interaction. In: *Cyclosporine manual* 2004;1-43.
 63. Ho VC, Griffiths CE. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: A 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
 64. Berth-Jones J, Henderson CA. Treatment of psoriasis with intermittent short course cyclosporin (Neoral). A multicentre study. *Br J Dermatol* 1997;136:527-30.
 65. Lowe NJ, Wieder JM. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: Effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:710-19.
 66. Bourke JF, Berth-Jones J, Holder J, Grabam-Brown RAC. A new microemulsion formulation of cyclosporine (Neoral) is effective in the treatment of cyclosporine-resistant dermatoses. *Br J Dermatol* 1996;134:777-9.
 67. Korkij W. Topical immunomodulator. In: Intarakamthonchai T, Saunkratai C, editors. *Highlights in clinical medicine*. Bangkok: Chulalongkorn university printing house; 2004. p. 50-54.
 68. Lawrence ID. Tacrolimus (FK506): experience in dermatology. *Dermatol Therapy* 1998;5:74-84.
 69. Marsland AM, Griffiths CEM. Therapeutic potential of macrolide immunosuppressants in dermatology. *Expert Opin Investig Drug* 2004;13:125-37.
 70. Singalavanija S. Topical Immunomodulators in Atopic Dermatitis. *Thai J Dermatol* 2003; 19:175-83.
 71. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: A review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002;62:817-40.
 72. Van Leent EJM, Graber M, Thurston M. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol*

- 1998;134:805-9.
73. Luger T, Van Leent EJM, Graber M. SDZ ASM 981 : an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-94.
 74. Eichenfield LF, Beck L. Elidel (pimecrolimus) cream 1%: a nonsteroid topical agent for the treatment of atopic dermatitis. *J allergy Clin Immunol* 2003;111:1153-68.
 75. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
 76. Wahn U, Bos ID, Good field M. Flare reduction in eczema with Elidel (children) multicenter investigator study group efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:158.
 77. Kapp A, Papp A, Bingham A. Long term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroidal antiinflammatory drug. *J allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
 78. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *J Dermatol Br* 1998;139:992-6.
 79. Wolff K, Stuetz A. Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:643-55.
 80. Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: Therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5):56-61.
 81. Lan CCE, Chen GS, Chiou MH, Wu CS, Chang CH, Yu HS. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2005;153:498-505.
 82. Soriano T, Grimes PE, Meraz M, Morris R. The Efficacy and Safety of Topical Tacrolimus in Patients with Vitiligo. *JAMA* 2005;293:730-5.

83. Lepe V, Moncada B, Castanedo JP, Terres MB, Carlos A, Antonio B, et al. A Double-blind Randomized Trial of 0.1% Tacrolimus vs 0.05% Clobetasol propionate for the Treatment of Childhood Vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;139:581-5.
84. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5):760-6.
85. Kanwa AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(6):589-92.
86. Andreassi L, Flori L. Practical application of cutaneous colorimetry. *Clin Dermatol* 1995; 13:369-73.
87. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(1):63-7.
88. Tanghetti EA. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo results of a prospective patient series. *Cutis* 2003;71:158-62.
89. Staricco RG. Activation of amelanotic melanocytes in the outer root sheath of the hair follicle following ultraviolet exposure. *J Invest Dermatol* 1962;39:163-4.
90. Cui J, Shen LY, Wang GC. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol* 1991; 97:410-6.
91. Horikawa T, Norriss DA, Zekman T, Dunscomb N, Morelli JG. Dopa negative melanocytes in the outer root sheath of human hair follicles are positive for premelanosomal antigens, but negative for amelanosomal antigen or melanosome associated glycoproteins, tyrosinase, TRP-1 and TRP 2. *J Invest Dermatol* 1996;106:28-35.
92. Dutta AK, Mandal SB. A clinical study of 650 vitiligo cases and their classification. *Indian J Dermatol* 1969;14:103.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
ข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

ตาราง 20 แสดงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยทุกคนที่มาเข้าร่วมการวิจัยตามลำดับก่อน-หลัง

ลำดับที่ / เพศ	อายุ / ระยะเวลา การเกิดโรค (ปี)	ชนิดของ ต่างขา	ประวัติการรักษาต่างขา ที่เคยได้รับมาก่อน	ตำแหน่งรอยโรค ที่รักษา
1 / หญิง	57 / 0.1	วัลการิส	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
2 / ชาย	50 / 5	วัลการิส	ยาทาเมลาดีนีน, พูว่า (Systemic PUVA)	มือ, เท้า
3 / หญิง	34 / 19	เชกเมนตอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า
4 / หญิง	47 / 37	ผสม	ยาทาเมลาดีนีน	ใบหน้า, ขาขวา
5 / หญิง	46 / 0.6	เชกเมนตอล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ขาซ้าย
6 / หญิง	48 / 20	อะโครเฟเซียล	น้ำมันตับปลา	ริมฝีปาก, ปลายมือ-เท้า
7 / ชาย	21 / 1	โฟคอล	ไม่เคย	ใบหน้า
8 / หญิง	32 / 0.4	อะโครเฟเซียล	ไม่เคย	มือ, เท้า
9 / หญิง	51 / 7	เชกเมนตอล	ยาทาเมลาดีนีน	ใบหน้า
10 / หญิง	17 / 5	อะโครเฟเซียล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ริมฝีปาก, ปลายมือ-เท้า
11 / ชาย	69 / 4	วัลการิส	ยาทาเมลาดีนีน, ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า, ลำคอ
12 / หญิง	27 / 18	เชกเมนตอล	ไพมีโครลิมุส	ลำตัว
13 / ชาย	33 / 5	อะโครเฟเซียล	ไพมีโครลิมุส, ยาทาเมลาดีนีน	ใบหน้า, มือ
14 / ชาย	43 / 5	วัลการิส	ยาทาเมลาดีนีน, ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	มือ
15 / หญิง	55 / 10	อะโครเฟเซียล	เลเซอร์	ใบหน้า, เท้า

ตาราง 20 (ต่อ)

ลำดับที่ / เพศ	อายุ / ระยะเวลา การเกิดโรค (ปี)	ชนิดของ ต่างขา	ประวัติการรักษาต่างขา ที่เคยได้รับมาก่อน	ตำแหน่งรอยโรค ที่รักษา
16 / หญิง	21 / 1.5	ไฟคอลล	ยาทาเมลาดีนีน	ต้นขาซ้าย
17 / หญิง	44 / 6	วัลการิส	ไม่เคย	มือ
18 / ชาย	54 / 30	อะโครเฟเซียล	ยาทาเมลาดีนีน, ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ริมฝีปาก, ปลายมือ-เท้า
19 / ชาย	46 / 20	อะโครเฟเซียล	ยาทาเมลาดีนีน	ริมฝีปาก, ปลายมือ-เท้า
20 / หญิง	49 / 3	วัลการิส	ยาทาเมลาดีนีน	มือ
21 / ชาย	20 / 9	ไฟคอลล	ยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์	ใบหน้า

ภาคผนวก ข
ตัวอย่างแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย
เรื่อง ประสิทธิภาพของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1
ในรูปซีผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขา

เลขที่แบบบันทึกข้อมูล.....

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (Patient Demographic Information)

เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. วัน/ เดือน/ปี ที่เก็บข้อมูล..... Date
2. ชื่อ/ นามสกุล..... Name
3. Hospital Number HN
4. บ้านเลขที่..... Address
- เบอร์โทรศัพท์..... Tel.
5. เพศ 1. ชาย 2. หญิง Sex
6. อายุ.....ปี Age
7. อาชีพ 1.ข้าราชการ 2. พนักงาน Occupation
- 3. แม่บ้าน 4. นักเรียน/นักศึกษา
- 5. กิจการส่วนตัว 6. อื่นๆโปรดระบุ...
8. ระยะเวลาที่เป็นต่างขา (yr) ปี Duration
9. ประวัติคนในครอบครัวเป็นต่างขา 1. มี ...2. ไม่มี FH
10. ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดต่างขา Aggravating
- 1. โรคของต่อมไทรอยด์ 2. โรคเบาหวาน
- 3. Addison's Disease 4. ภาวะซีดชนิด Pernicious Anemia
- 5. โรคผมร่วงเป็นหย่อม (Alopecia Areata)
11. ประวัติการรักษาที่เคยได้รับมาก่อน
- 1. เคย 2. ไม่เคย

12. ชนิดของต่างขาวจำแนกตามการกระจายตัวของรอยโรค

....1. Focal

....4. Vulgaris

....2. Segmental

....5. Universal

....3. Acrofacial

.....6. Mixed

13. จำแนกชนิดของสีผิวตาม Skin Photo Type 2. , ...3. , ...4. , ...5. Skin Type

ภาคผนวก ค
ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยและใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย (Inform Consent)

การวิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1

ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขา

เรียน อาสาสมัครทุกท่าน

ท่านเป็นผู้ได้รับเชิญจากแพทย์ให้เข้าร่วมการศึกษาทางคลินิกเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขา

ก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอเรียนให้ท่านทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับท่านในการให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การรักษาโรคต่างขาเป็นปัญหาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน การรักษาที่นิยมใช้ในขณะนี้คือ การรับประทานยาร่วมกับการฉายแสงและการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่เนื่องจากการใช้ยาทา

คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานจะก่อให้เกิดผลข้างเคียงหลายอย่าง นักวิจัยจึงศึกษาเพื่อพัฒนายาที่มีประสิทธิภาพดี มีความปลอดภัยมากกว่ายากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ คือ ยาในกลุ่มแคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์ (Calcineurin inhibitor) ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ไซโคลสปอริน (Cyclosporine A; CsA), ทาโครลิมุส (Tacrolimus) และไพเมโครลิมุส (Pimecrolimus)

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาตัวใหม่ในกลุ่มแคลซินูลิน อินฮิบิเตอร์ คือ ทาโครลิมุส ที่จะนำมาใช้ร่วมกับหรือทดแทนยาทาคอร์ติโคสเตียรอยด์เดิม ในการรักษาโรคต่างขา เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์และเป็นมาตรฐานใหม่ในการใช้ยาชนิดนี้ต่อไป

แพทย์จะแจ้งให้ท่านทราบและยินดีตอบคำถามต่าง ๆ ที่ท่านสงสัยโดยละเอียด

หากท่านตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ จะมีข้อปฏิบัติร่วมดังต่อไปนี้

1. ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการศึกษาหรือการทำการทดสอบ

2. แพทย์จะให้ใบแบบสอบถามกับท่าน ขอความกรุณากรอกข้อความเพื่อนำไปใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจ ท่านอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อ โดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับจากแพทย์

ประการสำคัญที่ท่านควรทราบคือ ผลการศึกษานี้ใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น โดยข้อมูลต่างๆจะถูกเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์และไม่มีการแพร่กระจายสู่สาธารณะชน ขอรับรองว่าจะไม่มี การเปิดเผยชื่อของท่านตามกฎหมาย

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

แบบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ข้าพเจ้า.....ได้ศึกษารายละเอียดเกี่ยวกับวัตถุประสงค์และวิธีการ วิจัยเรื่อง ประสิทธิภาพของยาทาโครลิมุสความเข้มข้นร้อยละ 0.1 ในรูปขี้ผึ้งกับการรักษาผู้ป่วยโรคต่าง ขาว และได้ซักถามข้อสงสัยกับแพทย์ผู้วิจัยแล้ว

ข้าพเจ้า ☐ ยินยอม ☐ ไม่ยินยอม เข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้

ลงชื่อ.....

()

วัน เดือน ปี

ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ – ชื่อสกุล	นายแพทย์ไพรัช บุญทรัพย์ทิพย์
วัน เดือน ปีเกิด	12 พฤษภาคม 2518
สถานที่เกิด	จังหวัดกรุงเทพมหานคร
สถานที่อยู่ปัจจุบัน	24/25 ซอยอุดมสุข 60 ถนนสุขุมวิท 103 แขวงหนองบอน เขตประเวศ กรุงเทพมหานคร 10250
ตำแหน่งหน้าที่การงานในปัจจุบัน	-
สถานที่ทำงานปัจจุบัน	-
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2536	มัธยมศึกษาตอนปลาย (แผนกคณิตศาสตร์-วิทยาศาสตร์) โรงเรียนวัดสุทธิวราราม
พ.ศ. 2543	แพทยศาสตรบัณฑิต สาขาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
พ.ศ. 2549	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาตจวิทยา มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ