ความสัมพันธ์ของระดับโซลูเบิ้ลซีไฟว์บีทูไนน์ในเลือดกับความรุนแรงของผู้ป่วยไมแอสทีเนีย กราวิสที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นาย เจษฎา ศรีกุลศศิธร

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM SOLUBLE C5b-9 LEVEL AND SEVERITY OF GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Mr. Jessada Srikulsasitorn

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of The Requirements

for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ของระดับ ซีห้าบีถึงเก้าในเลือดกับความรุนแรงของโรคไมแอสทีเนียกราวิสแบบทั่วตัวที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นาย เจษฎา ศรีกุลศศิธร
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ นายแพทย์ ณัฐ พสุธารชาติ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อดิศร ภัทราคูลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระวัฒน์ เหมะจุฑา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(อาจารย์ นายแพทย์ ณัฐ พสุธารชาติ)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(นายแพทย์ เมธา อภิวัฒนากุล)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เจษฎา ศรีกุลศศิธร : ความสัมพันธ์ของระดับโซลูเบิ้ลซีไฟว์บีทูไนน์ในเลือดกับความรุนแรงของผู้ป่วยไมแอสเนีย กราวิสที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์(THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM SOLUBLE C5b-9LEVEL AND SEVERITY OF GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS ATKING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL)อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. นพ. ธีรวัฒน์ เหมะจุฑา, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : อ.นพ. ณัฐ พสุธารชาติ

บทนำ : โรคไมแอสทีเนีย กราวิส เป็นโรคระบบประสาทที่เกิดความผิดปกติของสารสื่อประสาทระหว่างเส้นประสาทและกล้ามเนื้อที่พบได้บ่อยที่สุด โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจมีอาการผิดปกติที่กล้ามเนื้อตาเพียงอย่างเดียวหรือเป็นกับกล้ามเนื้อลายทั่วร่างกายจนถึงขั้นมีการหายใจล้มเหลวได้ ปัจจุบันยังไม่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่สามารถพยากรณ์ได้ว่าผู้ป่วยรายใดจะมีโอกาสเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับ soluble C5b-9(C5b-9) กับระดับความรุนแรงของโรคไมแอสทีเนีย กราวิส แบบทั่วตัว(generalized myasthenia gravis GMG)

วิธีการศึกษา : การศึกษานี้เป็นการวิจัยนำร่องเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง โดยศึกษาในผู้ป่วยGMG ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยผู้ป่วยจะได้รับการประเมินความรุนแรงของโรควันละครั้งโดยใช้ quantified myasthenia gravis strength score (QMGSS) ร่วมกับการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับ C5b-9 สองครั้งต่อสัปดาห์ในสองสัปดาห์แรก หลังจากนั้นจะเจาะเลือดเพื่อวัดระดับC5b-9สัปดาห์ละครั้งจนกว่าผู้ป่วยจะถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ร่วมกับเก็บข้อมูลด้านประชากรศาสตร์และข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับตัวโรคของผู้ป่วย หลังจากนั้นหาความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคกับระดับC5b-9ในเลือดโดยการใช้สมการ generalized estimating equations(GEE)หาค่าcoefficient เพื่อดูว่าระดับC5b-9มีความสัมพันธ์กับค่าQMGSSหรือไม่

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยทั้งหมด 9 ราย เป็นหญิง 7 ราย อายุเฉลี่ย 47.4 ปี ระยะเวลาที่เป็นโรคเฉลี่ย 9.8ปี ผู้ป่วยทุกรายมีผลบวกต่อacetyl choline receptor antibody(AchRAb) ค่าเฉลี่ยของระดับ C5b-9ในกลุ่มคนปกติเท่ากับ 92.45ng/ml ค่าเฉลี่ยของระดับC5b-9แรกรับของกลุ่มผู้ป่วยGMGเท่ากับ 254.8 ng/ml (p=0.001) ค่าเฉลี่ยQMGSSแรกรับเท่ากับ 22.8พบว่ามีผู้ป่วย3รายมีการติดเชื้อขณะเข้ารับการรักษาโดยพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีระดับการเปลี่ยนแปลงของC5b-9ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อ ค่าcoefficient จาก generalized estimating equationsเท่ากับ-0.273(ค่า pเท่ากับ 0.829) พบว่า ระดับ C5b-9ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยGMG

สรุป : ระดับC5b-9แรกรับในผู้ป่วยGMGมีความแตกต่างจากกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(p=0.001) แต่ระดับ C5b-9ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยGMGตลอดช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษา

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา.....2553.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5274764630 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS/ MYASTHENIC CRISIS/ QUANTIFIED MYASTHENIA GRAVIS STRENGTH SCORE (QMGSS)/ SOLUBLE COMPLEMENT 5B-9 (C5b-9)

JESSADA SRIKULSASITORN : THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM SOLUBLE C5B-9 LEVEL AND SEVERITY OF GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR : PROF. THIRAWAT HEMACHUDHA, M.D. , CO-ADVISOR : NATH PASUTHARNCHART, M.D. 41PP.

Backgorund : Myasthenia gravis (MG) is the most common of neuromuscular junction disease. Wide range of clinical presentations and severity of disease, only ocular symptoms to respiratory failure.
Nowadays we have no laboratory test for predict the outcome in myasthenic patients who progress to respiratory failure.

Objective : To determine the relationship between serum soluble C5b-9 level and severity of generalized myasthenia gravis(GMG)

Methods : A pilot cross-sectional analytic study was conducted. In-patients diagnosed with generalized myasthenia gravis were recruited. All of the patients were evaluated the severity of disease once a day with quantified myasthenia gravis strength score (QMGSS) and blood draw for C5b-9 level twice a week at first two week and once a week thereafter. Demographic data were shown as percent and mean. A generalized estimating equations (GEE) was conducted to determine the relationship between serum soluble C5b-9 level and severity of generalized myasthenia gravis.

Results : A total of 9 patients were recruited in this study. Female 7 in 9 patients (77.7%). The mean age is 47.4 years.The mean duration of disease is 9.8 years. All of patients have positive result for acetylcholine receptor antibody(AchRAb).The mean baseline C5b-9 level of healthy group is 92.45ng/ml. The mean baseline C5b-9 level of GMG group is 254.89 ng/ml. The mean baseline QMGSS is 22.78. Coefficient value from GEE is -.273 (p-value 0.829)Three patients has current infection during admission. C5b-9 level is not correlate with infectious process. There has no relationship between serum soluble C5b-9 level and severity of generalized myasthenia gravis

Conclusions : There has no relationship between serum soluble C5b-9 level and severity of generalized myasthenia gravis and infection may be not interfere C5b-9 level.

Department : Medicine.....Student's Signature.....

Field of Study : Medicine.....Advisor's Signature.....

Academic Year : 2010.....Co-advisor's Signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จสมดังความมุ่งหมาย

ศาสตราจารย์นายแพทย์ ธีรวัฒน์ เหมะจุฑา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผู้ที่ให้ความรู้รวมถึงช่วยเหลือในทุกด้านของงานวิจัยชิ้นนี้

อาจารย์นายแพทย์ ณัฐ พสุธารชาติ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้คำแนะนำ

เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติโรคทางสมอง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

น้องๆแพทย์ประจำบ้านสาขาประสาทวิทยาทุกคนที่ช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่าง

ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือ

ตลอดจน มารดา พี่ชาย พี่สาว น้องสาวและหลานๆของข้าพเจ้าผู้เป็นกำลังใจตลอดมา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย…..... .....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ……...จ

กิตติกรรมประกาศ……ฉ

สารบัญตาราง…….ซ

สารบัญภาพ…….....ญ

บทที่ 1 บทนำ……...1

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย……2

1.2 คำถามการวิจัย……1

1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย……...2

1.4 สมมติฐาน……..2

1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย……3

1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการ……4

1.7 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย……4

1.8 อุปสรรคที่คาดว่าจะเกิดขึ้น ละมาตรการในการแก้ไข……4

บทที่2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง……5

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย……...17

3.1 รูปแบบการวิจัย……17

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย……...17

3.3 ประชากร……...17

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน้า

3.4 ขั้นตอนการวิจัย……19

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล……...19

บทที่ 4 รายงานผลการวิจัย……21

บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ……...32

รายการอ้างอิง……35

ภาคผนวก……...39

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์……41

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1 แสดงการแบ่งลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย MG แบบใหม่โดย MGFA……...9

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับGMGของผู้ป่วยแต่ละราย……22

ตารางที่ 4.2 แสดงระดับC5b-9(ng/ml)ในกลุ่มคนปกติ (normal group) และในผู้ป่วยGMGขณะแรกรับ.....23

ตารางที่4.3 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานและค่าpเปรียบเทียบในกลุ่มคนปกติและกลุ่มผู้ป่วยGMG……23

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

หน้า

แผนภาพที่ 1.1 แสดงกรอบความคิดในการวิจัย……...3

แผนภาพที่ 4.1 แสดงระดับC5b-9ในคนปกติ(nomal group)กับผู้ป่วย GMGขณะแรกรับ เปรียบเทียบกับค่าmean±2SDของคนปกติ…….24

แผนภาพที่ 4.2 แสดงระดับC5b-9ของผู้ป่วยGMGแต่ละรายขณะรักษาตัวแบบผู้ป่วยใน……..25

แผนภาพที่ 4.3-4.11 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9ของผู้ป่วยแต่ละราย.....26

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

โรคMyasthenia gravis(MG) เป็นโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงชนิดหนึ่งที่พบได้เสมอในเวชปฏิบัติ โดยผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อลายที่อยู่ในการควบคุม ได้แก่กลุ่มกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลอกตา การกลืน การหายใจหรือกล้ามเนื้อแขนขา โดยอาการของโรคจะเป็นหายๆ โดยผู้ป่วยจะยังคงมีความรู้สึกตัวที่เป็นปกติ แม้ว่าปัจจุบันผู้ป่วยไมแอสทีเนีย กราวิส (myasthenia gravis) จะได้รับการวินิจฉัยและรับการรักษาเร็วมากขึ้นแต่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจจะเกิดภาวะวิกฤตจากตัวโรคเองโดยเฉพาะอย่างยิ่ง คือ ภาวะการหายใจล้มเหลวซึ่งมักจะทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีอาการเลวลงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่จะสามารถบอกถึงโอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะหายใจล้มเหลวได้ ทำได้แต่เพียงเฝ้าระวังโดยการตรวจร่างกายร่วมกับการตรวจ vital capacity (VC) ถ้าค่าVC น้อยกว่า 20 cc/kg ก็เพียงแต่บ่งว่าผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดภาวการณ์หายใจล้มเหลวเท่านั้น ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาล่าช้าหรือได้รับการรักษาก็ต่อเมื่อเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวไปแล้วทำให้ผลการรักษาอาจไม่ดีหรือมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นแก่ผู้ป่วยได้ แม้ว่าจะมีการศึกษาถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางอย่างเช่น การศึกษาว่าระดับ complement C3 [1]ว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคไมแอสทีเนีย กราวิส หรือไม่แต่การตรวจนี้ยังไม่ได้เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปในการบอกถึงความรุนแรงของโรคเนื่องจากผลของการศึกษามีความแตกต่างกัน ดังนั้นทางคณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาว่าระดับ soluble complement C5b-9(C5b-9) หรือ membrane attack complex(MAC)ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคไมแอสทีเนีย กราวิสหรือไม่ เนื่องจากมีหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งในสัตว์ทดลองและในคนที่เป็นโรคไมแอสทีเนีย กราวิสพบว่ามี MAC ที่motor endplate[2,3] และถ้าพบว่าระดับ MAC มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคไมแอสทีเนีย กราวิส สิ่งที่คณะผู้วิจัยสนใจจะวิเคราะห์ต่อไปคือระยะเวลาที่ระดับ MAC สูงขึ้นสามารถจะบอกถึงโอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวได้หรือไม่

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (primary research question)

ระดับ Soluble C5b-9 ในเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วย generalized myasthenia gravis หรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

ระดับ Soluble C5b-9 สามารถทำนายถึงโอกาสการเกิดภาวะการเกิด myasthenic crisis ได้หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective)

วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective) เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับ C5b-9 กับระดับความรุนแรงของโรคไมอสทีเนีย กราวิสแบบทั่วตัว

วัตถุประสงค์รอง (Secondary Objective) เพื่อศึกษาถึงระยะเวลาที่เกิดmyasthenic crisis กับระดับC5b-9

สมมุติฐาน (hypothesis)

สมมุติฐานหลัก

ระดับsoluble C5b-9ในเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วย generalized

สมมุติฐานรอง

ระดับ soluble C5b-9 ในเลือดสามารถทำนายโอกาสการเกิด myasthenic crisis ได้

คำสำคัญ (Key Words)

Generalized myasthenia gravis

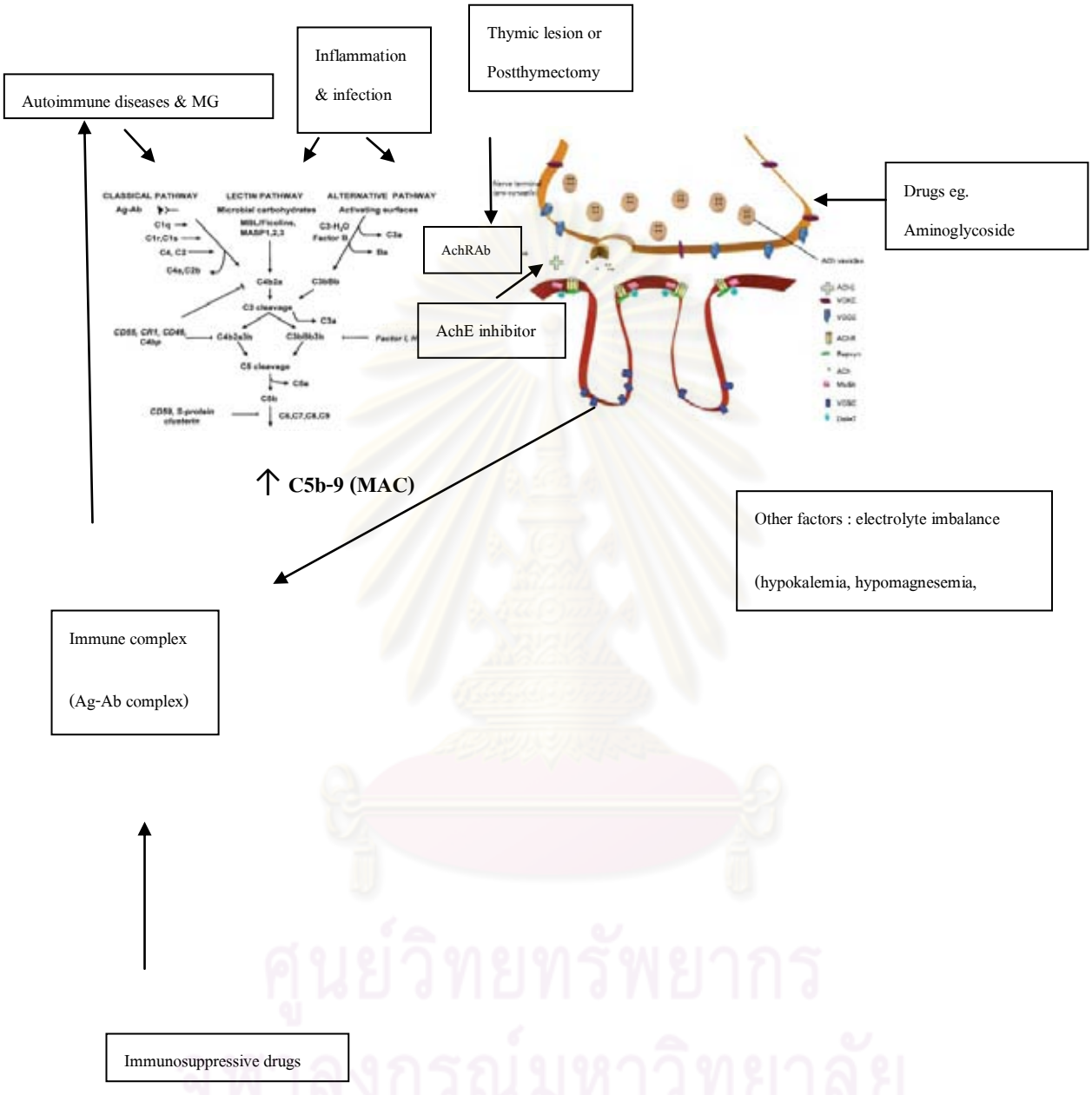
Myasthenic crisis

Quantified myasthenia gravis strength score (QMGSS)

Soluble complement5b-9 (C5b-9

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภาพที่ 1.1 แสดงกรอบแนวความคิดในการวิจัย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

Generalized myasthenia gravis หมายถึงผู้ป่วยไมแอสทีเนีย กราวิสตั้งแต่ class II ขึ้นไปตามclinical grading of myasthenia gravis (ตารางที่1)

Myasthenic crisis หมายถึงผู้ป่วยไมแอสทีเนีย กราวิส class V ตามclinical grading of myasthenia gravis (ตารางที่1)

QMGSS เป็นคะแนนที่ใช้บอกถึงความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยไมแอสทีเนีย กราวิส มีคะแนนตั้งแต่ 0-39 โดยที่คะแนนมากบ่งชี้ว่าความรุนแรงมาก (ตารางที่1 ภาคผนวก)

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

-ทำให้เกิดมีผลเลือดที่สามารถบอกได้ถึงความรุนแรงของโรคMG

-ทำให้แพทย์มีเครื่องมือเพิ่มขึ้นในการตัดสินใจให้การรักษาแก่ผู้ป่วยโรคMGก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว ซึ่งอาจมีความรุนแรงถึงขั้นทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

-ใช้เป็นค่าเพื่อติดตามอาการของผู้ป่วยเพื่อดูว่าโรคMGมีความสงบหรือเริ่มจะมีการกำเริบขึ้น

อุปสรรคที่คาดว่าจะเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข(Obstacle and Strategies to solve the problems)

-แพทย์ผู้ร่วมรักษาไม่ทราบว่ามีการวิจัยนี้ : แก้ไขด้วยการติดประกาศให้ทราบและแจ้งขอความร่วมมือจากบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

-ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือ : แก้ไขโดยชี้แจงให้เข้าใจวัตถุประสงค์ และประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับในอนาคต

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

1.โรค myasthenia gravis (MG)

Myasthenia gravis หมายถึง โรคที่ทำให้เกิดภาวะอ่อนแรงของกล้ามเนื้อลาย (voluntary striated muscle) แบบเป็นๆหายๆ ซึ่งเกิดจากการที่มี autoantibodies ต่อ post synaptic skeletal muscle recptor บริเวณ NMJ ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีblood nerve barrierน้อยทำให้มีแอนติบอดีเข้ามาทำลายได้ง่าย ทำให้เกิดความผิดปกติของNMJ transmission สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากโรคแพ้ภูมิตัวเอง(autoimmune disease)[4-6]

2. ระบาดวิทยา

ยังไม่มีการศึกษาถึงระบาดวิทยาของโรคmyasthenia gravisในประเทศไทย แต่จากข้อมูลในต่างประเทศพบว่ามีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ประเทศสหรัฐอเมริกาพบ 20คนต่อประชากร 1 แสนคน โดยผู้หญิงต่อผู้ชาย 3 : 1 ลักษณะการเกิดโรคเป็นแบบbimodalคือในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย(early onset) มีอายุระหว่าง 20-40ปี และในกลุ่มผู้ป่วยอายุมาก (late onset) คือมีอายุมากกว่า50-60ปี[7]

อาการและอาการแสดง (clinical manifestations)

แบ่งผู้ป่วย MGออกเป็นสองกลุ่มตามอาการ ได้แก่ กลุ่มที่มีอาการอ่อนแรงเฉพาะกล้ามเนื้อตา (ocular MG; OMG) และกลุ่มที่มีอาการอ่อนแรงแบบทั่วตัว (generalized MG;GMG)

Ocular MG (OMG)

อาการทางตาพบได้85%ในผู้ป่วยMGทั้งหมด [8]โดยผู้ป่วยอาจมีอาการหนังตาตกข้างเดียวหรือสองข้างแบบเป็นๆหายๆ และอาจสลับข้างกันได้ โดยอาจพบร่วมกับการมองเห็นภาพซ้อนเนื่องจากการอ่อนแรงของEOM โดยไม่มีความผิดปกติของขนาดรูม่านตา ผู้ป่วยมักให้ประวัติว่าอาการจะดีในช่วงเช้า อาการจะแย่ลงในช่วงสาย หรือพักแล้วอาการจะดีขึ้น ความผิดปกติของตาพบได้บ่อยในผู้ป่วยMG เนื่องจากกล้ามเนื้อลายของตามี synaptic foldที่ตื้น มีปริมาณpost synaptic AchRน้อยและmotor unit มีขนาดเล็ก จึงทำให้เกิดความผิดปกติของNMJ transmissionได้ง่าย [9,10]

Generalized MG (GMG)[4-9]

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการหรืออาการแสดงทางตาร่วมด้วยเสมอ ร่วมกับมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อลายที่อื่นๆดังนี้

-กล้ามเนื้อหน้า ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อหน้าทำให้ไม่สามารถยิ้มหรือยิงฟันได้ (facial diplegia) หรือปิดตาได้ไม่สนิทเวลาหลับตาเห็นตาขาวทางด้านล่างจากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อorbicularis oculi (lagophthalmos)

-กล้ามเนื้อการพูดและการกลืน ผู้ป่วยมักจะมีอาการเคี้ยวอาหารลำบาก หรือมีอาการกลืนอาหารลำบาก กลืนสำลักกรณีที่มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในกลุ่มoropharyngeal ร่วมด้วย ซึ่งอาการเหล่านี้อาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อภาวะการหายใจล้มเหลวได้

-กล้ามเนื้อคอและแขนขา ผู้ป่วยGMGอาจพบว่ามีอาการคอตก(dropped head) จากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในกลุ่มneck extensors หรือมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อส่วนต้นโดยเป็นที่แขนมากกว่าที่ขา

-กล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับการหายใจ ส่วนน้อยของผู้ป่วยGMGที่อาจมาพบแพทย์ด้วยอาการหายใจล้มเหลว (myasthenia crisis) ซึ่งเป็นภาวะที่อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้หรือมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นได้ในระหว่างการรักษา

แบ่งผู้ป่วย MGตามอายุที่เกิดโรค

-Early onset MG[9]

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดว่าทำไมผู้ป่วยแต่ละรายจึงมีอายุในการเกิดโรคที่แตกต่างกัน แต่พบว่าผู้ป่วยที่เกิดโรคตั้งแต่อายุน้อย คือ ช่วงอายุ 20-40ปี เป็นผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย มักจะมี AchRAb เป็นบวก(ประมาณ 80%)และมักจะพบโรคautoimmuneอื่นๆร่วมด้วยได้แก่ต่อมไทรอยด์อักเสบ(thyroiditis) โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคเอสแอลอี ร่วมกับตรวจพบลักษณะทางพยาธิวิทยาของต่อมไทมัสเป็นแบบ thymic hyperplasia โดยพบว่าการดำเนินโรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ค่อยรุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่ม late onset MG

- Late onset[9]

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเกิดMGที่อายุมากกว่า 50-60ปี โดยพบว่าเป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิง อาการก็จะรุนแรงกว่าผู้ป่วยในกลุ่ม early onet MG และพบความผิดปกติของต่อมไทมัสได้บ่อย

การดำเนินโรคในระยะแรกมักเป็นอยู่เพียงชั่วคราว จากนั้นอาการจะรุนแรงมากขึ้น มีกลุ่มกล้ามเนื้ออ่อนแรงหลายตำแหน่ง และมีช่วงระยะเวลาที่มีอาการนานขึ้น ในระยะหลังเมื่อโรคเป็นมากขึ้นอาการจะเป็นอยู่ตลอด

โดยไม่มีช่วงหาย แต่อาจมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกันในระหว่างวัน หากไม่ได้รับการรักษา การดำเนินของโรคจำดำเนินถึงจุดสูงสุดในระยะเวลาสองปี การดำเนินของโรคในระยะเวลาห้าถึงเจ็ดปีแรก มีความผันผวนของอาการสูงสุดและรุนแรงมากที่สุด การเกิดmyasthenia crisis มักเกิดขึ้นในช่วงแรกของโรค หรือถ้าโรคสงบก็มักจะเกิดในช่วงนี้เช่นกัน การผ่าตัดไทมัสในระยะนี้มักได้ผล หลังจากสิบปีอาการของโรคจะไม่เป็นมากขึ้นแต่ก็จะไม่หายสนิท อัตราการตายจากMGในระยะนี้จะน้อย แต่อาการอาจจะแย่ลงได้ถ้ามีปัจจัยกระตุ้น การผ่าตัดไทมัสได้ผลน้อยหรือไม่ได้ผล แต่ยังตอบสนองต่อการรักษาด้วย immunosuppressionหรือplasmapheresis [11,12]

การวินิจฉัยโรค myasthenia gravis

การตรวจยืนยันการวินิจฉัยเพิ่มเติม (Investigations)

1.Pharmacological test

ควรใช้ในกรณีที่มีอาการหนังตาตกหรือกรอกตาไม่ได้อย่างชัดเจน เพื่อจะได้ประเมินผลการตรวจได้อย่างแน่ชัด ยาที่ใช้ในการทดสอบมีหลายชนิด ได้แก่ neostigmine methylsulfate ให้ทางหลอดเลือดดำหรือฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อ หรือใช้edrophonium chloride(tensilon test) ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือใช้pyridostigmine เป็น therapeutic diagnosis การทดสอบด้วยยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะการให้ทางหลอดเลือดดำต้องระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้แก่ ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติหรือการหยุดหายใจ ควรเตรียมatropineเพื่อแก้ผลของยานี้ หรือเตรียมอุปกรณ์ที่ใช้ในการกู้ชีพไว้ให้พร้อม ก่อนที่จะทำการทดสอบนี้ การทดสอบนี้มีความไว 80-90% [13] แต่อาจมีfalse postive หรือ false negative ได้ในหลายกรณี บางภาวะนอกเหนือจากMG เช่น lambert-eaton myasthenic syndrome(LEMS), botulism, motor neuron disease, brainstem glioma, compressive aneurysm, Guillian-Barre syndrome, endstage renal disease สามารถให้ผลบวกได้ หรือผู้ป่วยMGบางรายอาการอ่อนแรงอาจไม่ดีขึ้น หรือเลวลงได้เมื่อได้รับpyridostigmine หรือedrophonium [12,13]

2. Electrophysiologic study [12,14]

-Low frequency repetitive nerve stimulation test มีความไวในการวินิจฉัย generalized MG 75% และมีความไวสำหรับocular MG50% เป็นการกระตุ้นmotor nerve ที่ความถี่2-5 Hertz ติดต่อกันราว6-10ครั้ง จะพบ decremental responseมากกว่า10% ของ compound muscle action potential (CMAP) amplitude ทั้งนี้ควรทำการทดสอบหลังหยุดการใช้ยาในกลุ่มacetylcholine esterase inhibitor นานมากกว่า12ชั่วโมง

-Single fiber EMG (SFEMG) มีความไวในการวินิจฉัยมากที่สุด 95%สำหรับ GMG และ90-95%สำหรับ OMG แต่ไม่มีความจำเพาะต่อโรคmyasthenia gravis การตรวจใช้ needle EMGที่มีrecording diameter25 micrometer เพื่อวัดmuscle fiber action potential ระหว่างสองfiberหรือที่เรียกว่าjitter โดยจะพบว่าjitterมากขึ้นในโรคMG

อย่างไรก็ตามการทดสอบนี้ไม่มีความจำเพาะและอาจพบได้ในภาวะอื่น เช่น LEMS, motor neuron disease, polymyositis, peripheral neuropathyเป็นต้น

3. แอนติบอดีต่อpost synaptic receptor ในโรคmyasthenia gravis

Anti-AchR MG

ประมาณ50%ของผู้ป่วย ocular MG และ90 %ของผู้ป่วยGMG จะมีautoantibodiesต่อ AchR มีหลักฐานจากหลายการศึกษาที่พบแอนติบอดีต่อ post synaptic AchR (AchRAb)โดยเป็น IgG1และIgG3 isotype การเกาะกันระหว่าง AchR และ AchRAb ทำให้เกิดimmune complex ซึ่งจะไปกระตุ้น ระบบcomplementได้ กระบวนการนี้จะเกิดขึ้นได้ B lymphocyte ต้องอาศัย T lymphocyte มาช่วยในการสร้างแอนติบอดี (T cell dependent) พบว่าการกระตุ้นระบบ complement อาจจะเป็นกลไกที่สำคัญที่สุดในการทำลายmotor endplate [15] กลไกในการที่แอนติบอดีเข้าทำลาย AchR ได้แก่ การที่แอนติบอดีจับกับbinding site ของAchR ทำให้การทำงานของ NMJ transmissionเสียไป และ การเกิดantigenic modulation คือความสามารถที่แอนติบอดีชนิดเดียวสามารถจับกับแอนติเจนได้สองชนิดทำให้เกิดการทำลายAchRมากขึ้น พบว่ากระบวนการเหล่านี้ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับแอนติบอดีในเลือด สำหรับกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลอกตานั้น(extraocular muscle;EOM)เป็นกล้ามเนื้อที่มีระดับAchRต่ำ, AchR foldตื้น ทำให้เมื่อมีการทำลายของAchR EOMมักจะเกิดความผิดปกติก่อนและจะพบว่ามีความผิดปกติเสมอในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นGMG [16,17]

Anti MUSK MG

Muscle specific kinase (MUSK) เป็น transmembrane endplate polypeptide มีหน้าทำให้การส่งสัญญาณผ่านNMJเป็นปกติ[18] โดยมีแอนติบอดีเป็นIgG4 พบว่าไม่มีการกระตุ้นระบบcomplementในกลุ่มนี้เนื่องจากมีlow-affinityต่อC1qและส่วนFCของIgจากที่พบว่าไม่มีการลดลงของAchR[19,20] 40%ของผู้ป่วยMGที่ตรวจไม่พบAchRAb ตรวจพบว่าAnti-MUSK แอนติบอดีผลเป็นบวกได้40% จากที่พบว่าไม่มีการลดลงของAchRจากการตรวจทางพยาธิวิทยา ผู้ป่วยMGกลุ่มนี้ มักจะมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อใบหน้า กล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลืน กล้ามเนื้อในการหายใจ หรือในกลุ่มaxial muscles[9]

Anti-AChR and anti-MUSK-negative MG (seronegative generalised MG)

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ตรวจไม่พบทั้ง AchRAbและanti-MUSK จากหลักฐานทางพยาธิวิทยาที่พบว่ามีการทำลายของAchR[21] รวมถึงการให้การรักษาด้วย plasmapheresis หรือ intravenous immunoglobulinในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงทำให้เชื่อว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะมีแอนติบอดีต่อAchR ในระดับต่ำ(low affinity antibodies)[22] ส่วนใหญ่เป็นIgG1 subtype

Anti titinและ **anti ryanodine**เป็น striated muscle receptor ที่พบว่าอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิด thymomaในผู้ป่วยMG

ตารางที่ 2.1 แสดงการแบ่งลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย MG แบบใหม่โดย MGFA [23]

Class	อาการแสดง
I	Any ocular muscle weakness. May have weakness of eye closure. All other muscle strength is normal.
II - IIa - IIb	Mild weakness affecting other than ocular muscle. May also have ocular muscle weakness of any severity. Predominantly affecting limb or axial muscles or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles. Predominantly affecting oropharyngeal muscles or respiratory muscles or both. May also have lesser involvement of limb or axial muscles or both.
III - IIIa - IIIb	Moderate weakness affecting other than ocular muscle. May also have ocular muscle weakness of any severity. Predominantly affecting limb or axial muscles or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles. Predominantly affecting oropharyngeal muscles or respiratory muscles or both. May also have lesser involvement of limb or axial muscles or both.
IV	Severe weakness affecting other than ocular muscle

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

	May also have ocular muscle weakness of any severity.
- IVa	Predominantly affecting limb or axial muscles or both.
- IVb	May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles. Predominantly affecting oropharyngeal muscles or respiratory muscles or both. May also have lesser involvement of limb or axial muscles or both.
V	Defined by intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management. The use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb

ระบบcomplement

Complement เป็นกลุ่มของกลัยโคโปรตีนในน้ำเหลืองและโปรตีนผิวเซลล์ซึ่งมีมากกว่า30ชนิด คิดเป็นร้อยละ5 ของโปรตีนชนิดโกลบูลินในน้ำเหลือง โดยปกติองค์ประกอบส่วนใหญ่อยู่ในรูป proenzyme หรือzymogen ในน้ำเหลือง เมื่อได้รับการกระตุ้นที่เหมาะสมจะเกิด proteolytic cleavage เป็นactive enzymeแล้วกระตุ้นต่อเนื่องกันเป็นขั้นน้ำตก (cascade activation) ผลจากการทำงานของenzyme ทำให้เกิดการแตกออกของcomplementแต่ละตัวเป็นสองส่วน ซึ่งทำให้เกิดผลต่างๆกันไป

ระบบcomplement เป็นหนึ่งในระบบภูมิคุ้มกันร่างกายที่เกี่ยวข้องทั้งกับ innate immunity และ adaptive immunity ซึ่งสามารถตอบสนองต่อจุลชีพก่อโรคและสิ่งแปลกปลอมบางชนิดทันทีและยังมีส่วนช่วยเหลือการทำงานของภูมิต้านทานจำเพาะโดยจัดเป็นหนึ่งในeffector mechanismของแอนติบอดีและช่วยส่งเสริมการตองสนองของB lymphocyte ต่อแอนติเจนด้วย[24]

Complement จัดเป็นโปรตีนที่ไม่ทนต่อความร้อน ถูกทำลายด้วยความร้อน 56c นาน30นาที และ 37cนาน 2-3ชั่วโมง ดังนั้นจึงเป็นสาเหตุหนึ่งที่complementมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายสั้น

การกระตุ้นระบบ complement

สิ่งที่กระตุ้นการทำงานของระบบcomplementนั้นอาจเป็นแอนติบอดีที่เกาะอยู่บนผิวของจุลชีพหรืออาจเป็นโครงสร้างที่จำเพาะบนผิวเซลล์ของจุลชีพ (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) ซึ่งคล้ายคลึงกับ toll like receptorโดยไม่ต้องอาศัยแอนติบอดีก็ได้ การกระตุ้นcomplementเกิดได้3pathways คือ

1. Classical pathway
2. Alternative pathway
3. Mannose-binding lectin pathway (MBL)

Classical pathway ถูกกระตุ้นด้วย immune complex โดยมีIgGหรือ IgMเป็นแอนติบอดี

Alternative pathwayถูกกระตุ้นด้วย foreign pathogen และ polymeric IgA

MBL pathwayถูกกระตุ้นด้วย การรวมตัวกันของ mannose binding lectin กับ microbial pathogens หรืออาจถูกกระตุ้นโดย IgA containing immune complex

การกระตุ้นการทำงานของทั้ง3pathwaysทำให้เกิด C3 convertaseเพื่อใช้ในการแยก C5 ออกเป็น C5a และ C5b โดยC5a จัดเป็นanaphylaxin ส่วนC5bจะไปรวมกับ C6-9เกิดเป็น C5b-8-9 หรือ membrane attack complex(MAC)ขึ้น

ระบบcomplement จะมีโปรตีนควบคุมไม่ให้มีการทำงานมากผิดปกติ เพื่อป้องกันไม่ให้มีการทำลายเนื้อเยื่อที่ปกติ โดยโปรตีนที่ควบคุมการทำงานของcomplementได้แก่ decay acceleration factor (DAF), CD59 และ membrane cofactor protein(MCP หรือ CD46) โดย DAF จะควบคุมการทำงานของ C3และC5 convertases ส่วน CD59 จะป้องกันไม่ให้เกิดการสร้างMACโดยการไปจับกับC8 (25-27)

Complement5b-9 (C5b-9) หรือ membrane attack complex (MAC) เมื่อมีการกระตุ้นระบบcomplement จะทำให้เกิด C5a ซึ่งเป็น anaphylactic peptides, C3bและ C4bเป็นส่วนประกอบของopsonin fragment และสุดท้ายคือการเกิดMAC ซึ่งเป็น cell lytic agent

ระบบcomplementในโรคmyasthenia gravis

จากหลักฐานทางพยาธิวิทยาทั้งในคนและในสัตว์ทดลองที่เป็นmyasthenia gravis พบ แอนติบอดี, C3 และcomplement5b-9 (C5b-9) หรือ membrane attack complex (MAC) ที่ neuromuscular junction(NMJ) ทำให้ทราบว่ากลไกที่มีความสำคัญในการเกิดโรคmyasthenia gravis เกิดจากการเกาะตัวกันของ antigen-antibody complex ที่ NMJ แล้วไปกระตุ้นระบบcomplementจนทำให้เกิดการทำลายmotor endplateขึ้นส่งผลให้การเกิด neuromuscular synaptic transmissionมีความผิดปกติไป[28-30] จากการศึกษาถึงระดับcomplementกับความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคMG พบว่าระดับ C3, C3cและC4[31,32]ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงในผู้ป่วยMG[33] สำหรับการศึกษาของBarohnและBreyถึงความสัมพันธ์ของระดับC5b-9ในเลือดของผู้ป่วยMG กับความรุนแรงของโรคพบว่าระดับC5b-9ในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค[34] การศึกษาในEAMG

พบว่าclassical pathway อาจมีความสำคัญมากที่สุดในการเกิดโรคMG เนื่องจากตรวจพบC1qที่motor endplateของหนูที่เป็นEAMG[2,3]

การรักษาโรคmyasthenia gravis

การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประกอบไปด้วยสองส่วนหลักได้แก่

1. การรักษาด้วยยา
2. การรักษาด้วยการผ่าตัด

การรักษาด้วยยาประกอบไปด้วย

1. การรักษาด้วยยาเพื่อบรรเทาอาการ ได้แก่

ยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholine esterase (acetylcholine esterase inhibitor;AchEI) [35] Pyridostigmine bromide เป็นยาที่ใช้กันมากที่สุดในกลุ่มนี้ ยาตัวอื่นๆในกลุ่มAchEIได้แก่neostigmine หรือambeliniumนั้นมีที่ใช้น้อยเนื่องจากปัญหาเรื่องการออกฤทธ์ของยาที่ไม่สม่ำเสมอรวมถึงผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย สำหรับยาในกลุ่มAchEIนั้นออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์acetylcholine esteraseที่synaptic junction ทำให้มีการทำลายของacetylcholineลดลง สำหรับขนาดเริ่มต้นของยาpyridostigmineนั้นจะเริ่มที่30-60mg ทุก3-6 ชั่วโมง โดยขนาดที่ใช้สามารถปรับได้ตามอาการของผู้ป่วย แต่พบว่าการให้ยาในแต่ละครั้งที่ขนาด120-180mg อาจไม่ช่วยให้อาการดีขึ้น ในต่างประเทศมียาpyridossitgmineในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ช้า(slow release elixir) โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ เพื่อใช้รักษาอาการอ่อนแรงของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นเวลากลางคืน

ผลข้างเคียงของยาpyridostigmineแบ่งออกได้เป็น

-ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นnicotinic acetylcholine receptor ได้แก่อาการกล้ามเนื้อบิด อาการตะคริวหรืออาการกล้ามเนื้อพริ้ว(fasciculation)

-ผลข้างคียงที่เกิดจากการกระตุ้นmuscarinic acetylcholine receptor ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสียหรืออาการหัวใจเต้นช้า

-cholinergic crisis เป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากการได้รับยาAchEIล้วทำให้ผู้ป่วยมีอาการคล้ายกับmyasthenic crisisคือมีอาการหายใจล้มเหลวได้ แต่ผู้ป่วยมักจะมีประวัติการใช้ยาในกลุ่มนี้ ร่วมกับมีอาการที่เกิดจากการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติparasympatheticที่มากกว่าปกติ

2. การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในระยะสั้น ได้แก่ prednisolone, intravenous immunoglobulin;IVIG) รวมถึง plasmapheresis

Prednisolone

เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มักใช้เป็นตัวแรกในผู้ป่วยMG โดยกลไกหลักของprednisoloneได้แก่การลดการอักเสบโดยการลดปริมาณlymphocyte การเปลี่ยนแปลงการทำงานของTNF, IL-1และIL-2 รวมถึงการยับยั้งการทำงานของantigen presenting cell(APC) ขนาดที่ใช้ในการรักษามีความแตกต่างกันตามการศึกษาที่พอสรุปได้คือการเริ่มยาในขนาดสูงคือ60-80mgต่อวัน แต่อาจมีผลเสียจากการให้ยาในขนาดนี้คือ50%ของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดนี้จะมีอาการแย่ลงหลังจากได้ยาไป7-14วัน[36] หรือมีการให้ยาprednisoloneแบบที่เริ่มจากขนาดต่ำแล้วค่อยปรับขนาดขึ้น(escalation regimen) คือเริ่มยา20mgต่อวันแล้วค่อยๆเพิ่มขนาดขึ้นครั้งละ5mgต่อวันทุก3วัน จนอาการของผู้ป่วยดีขึ้น พบว่าการให้ยาแบบนี้จะได้ผลดีในกลุ่มที่มีความรุนแรงแบบปานกลาง[35] อาการของผู้ป่วยจะเริ่มดีขึ้นภายในสองสัปดาหหลังจากที่เริ่มยา 90%ของผู้ป่วยอาการดีขึ้นใน1เดือน โดยที่ยาจะให้ผลการรักษาสูงสุดใน6-8 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะค่อยๆลดยาลงแล้วคงขนาด20mgต่อวันให้แบบวันเว้นวันจนกว่าผลการรักษาคงที่หรือรอให้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่ให้ร่วมด้วย(steroid sparing agents)ออกฤทธิ์ เป็นที่ทราบดีว่ายาในกลุ่มcorticosteroidเป็นยาที่มีผลข้างเคียงมาก ดังนั้นควรชี้แจงให้ผู้ป่วยทราบถึงผลดีและผลเสียของการใช้ยารวมถึงการหยุดยา

Azthioprine

Azathioprine เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้มานานกว่า30ปี ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างpurine ทำให้B lymphocyte และT lymphocyte ไม่สามารถพัฒนาต่อไปได้ โดยขนาดที่ใช้คือ2-3mg/kg/d แบ่งให้วันละ2-3ครั้ง การให้ยาในขนาดต่ำเกินไป อาจทำให้การรักษาไม่ได้ผล อาจต้องใช้ยานาน12เดือนกว่าจะได้ผลเป็นที่น่าพอใจ[37,38] มีการศึกษาพบว่าการให้ยาazathioprineในขนาด2.5mg/kg/dayเป็นเวล18เดือนสามารถลดปริมาณการใช้prednisoloneลงได้มากกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้azthioprine ผลข้างเคียงที่สำคัญของยาคือการกดไขกระดูกทำให้มีปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำลงหรือเม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ขึ้น ดังนั้นการใช้ยานี้ควรรักษาปริมาณเม็ดเลือดขาวให้มากกว่า3500ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ถ้าปริมาณเม็ดเลือดต่ำกว่า1,000ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ควรพิจารณาลดหรือหยุดยา ผลข้างเคียงอื่นๆที่พบได้คือยาอาจทำให้เกิดตับอักเสบ อาการคล้ายเป็นไข้ ผมร่วง รวมถึงการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งแต่โดยรวมแล้วยานี้ก็มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าprednisolone ในต่างประเทศจะมีการวัดระดับเอนไซม์thiopurine S-methyltranferaseก่อนที่จะเริ่มยาazathioprineเนื่องจากผู้ที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ชนิดนี้จะมีการเพิ่มการทำงานของazathioprineทำให้เกิดภาวะยาเป็นพิษต่อไขกระดูกได้มากขึ้น

Cyclosporine

Cyclosporineออกฤทธิ์โดยการยับยั้งcalcineurinของT-lymphocyteและลดการสร้างIL-2 ขนาดที่ใช้ในการรักษา 5mg/kg /d มีสองการศึกษาที่ศึกษาถึงผลของยาcyclosporineในผู้ป่วยMGพบว่าประสิทธิภาพไม่เท่ากับazathioprineและอาจเกิดพิษต่อไตได้มากกว่า[39,40] ขนาดที่ให้จะปรับตามค่าการทำงานของไต พบว่ายานี้อาจให้ผลการรักษาที่ประมาณ6เดือน[41] ผลข้างเคียงของยาได้แก่ การเป็นพิษต่อไต ความดันโลหิตสูง อาการสั่น ขนขึ้นผิดปกติ เหงือกบวม ปวดกล้ามเนื้อ อาการคล้ายเป็นไข้ หลังจากเริ่มการรกษาด้วยcyclosporineควรตรวจวัดค่าการทำงานของไตและปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ถ้าจะตรวจวัดระดับcyclosporineในเลือด การวัดระดับต่ำสุดของยา (trough level) ควรวัดห่างจากยามื้อสุดท้าย12ชั่วโมงและควรรักษาระดับไว้ที่50-100µg/L

Mycophenolate Mofetil(MMF)

MMF เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างpurine (inhibits de novo purine synthesis) ให้ยาในขนาด1gวันละ2ครั้ง(42) มีการศึกษาแบบย้อนหลังถึงผลของการรักษาMGด้วยMMF[43,44]พบว่าMMFทำให้อาการของผู้ป่วยMGดีขึ้นและสามารถลดขนาดprednisoloneของผู้ป่วยลงได้ แต่มีอีกสองการศึกษาที่เป็นแบบrandomized controlled[45,46] พบว่าเมื่อใช้ยาMMFร่วมกับprednisolone ไม่ได้ให้ผลการรักษาที่กว่าการใช้prednisoloneเพียงอย่างเดียวเมื่อติดตามการรักษาที่6เดือน แต่มีข้อคัดค้านถึงผลของการศึกษานี้ว่าประสิทธิภาพของMMFอาจต้องประเมินเมื่อให้การรักษาไปนานกว่า6เดือน ผลข้างเคียงของยาได้แก่ ท้องเสีย ซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและภาวะprogressive multifocal leukoencephalopathy(PML)

Tacrolimus (FK506)

เป็นยากดภูมิคุ้นกันในกลุ่มmacrolide โดยยาจะไปจับกับFKBP-12ซึ่งเป็นFK506 binding proteinโดยจะไปยับยั้งการทำงานของcalcineurinของT-lymphocyteและยับยั้งการสร้างIL-2[47] ขนาดที่ใช้คือ3mg/d มีการศึกษาพบว่าการใช้ยาtacrolimusสามารถเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและลดระดับAchRAbได้ในผู้ป่วยMGที่ผ่าตัดต่อมไทมัสออกและไม่สามารถลดขนาดการใช้ยาprdnisoloneได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับcyclosporineแล้ว[48,49] การศึกษาแบบunblined nonplacebo-controlledพบว่าการใช้tacrolimusสามารถลดการใช้ยาprednisoloneรวมถึงplasmapheresisได้[50] ผลข้างเคียงของยาได้แก่ การที่มีความรู้สึกผิดปกติ ท้องเสีย อาการสั่น ปวดศีรษะ ความดันโลหิตสูง ไตวาย หรือเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง

Cyclophosphamide

การใช้ยานี้ในขนาดสูงจะทำให้เกิดการทำลายไขกระดูกเพื่อกระตุ้นให้เซลล์ต้นกำเนิดสร้างเม็ดเลือดขาวขึ้นมาใหม่ “reboot immune system” [51,52] cyclophosphamideสามารถให้ได้ทั้งทางหลอดเลือดดำหรือทางปาก โดยให้ในขนาด500mg/m^2 หรืออาจให้ในขนาดสูง50mg/kg/dทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยMGที่ดื้อต่อการรักษา พบว่าผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยcyclophosphamideอาจเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาอย่างน้อย1ปี ส่วนผลของการรักษาเพื่อที่จะลดขนาดการใช้prednisolsoneจะเกิดขึ้นหลังจากใช้ยาไป6เดือนถึง1ปี ผลข้างเคียงของยาที่สำคัญได้แก่ การความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง เนื่องจากยามีผลข้างเคียงสูงจึงแนะนำให้ใช้ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ

Methotrexate(MTX)

ออกฤทธิ์โดยยับยั้งfolic ทำให้เซลล์ไม่เจริญและทำให้T-lymphocyte เกิดapoptosisมากขึ้น ขนาดที่ใช้ในการรักษาโรคautoimmune 5-15mgต่อสัปดาห์ ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของการรักษาMGด้วย MTX จึงยังไม่แนะนำให้ใช้รักษาMGโดยทั่วไป

Rituximab

เป็น chimeric monoclonal แอนติบอดีต่อCD20 ที่อยู่บนผิวของ B-lymphocyte โดยจะยับยั้งการพัฒนาของ B-lymphocyte rituximabถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง สำหรับการรักษา MGด้วยrituximabนั้นมีเพียงการศึกษาแบบcase reportเท่านั้น[53] โดยมีความเชื่อว่าrituximabออกฤทธิ์โดยการกำจัดแอนติบอดีต่อAchRและMUSK ผลข้างเคียงของยาได้แก่ ไข้หนาวสั่น หลอดลมตีบ เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำ รวมถึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดPML

การรักษาด้วยการกดภูมิคุ้มกันที่ออกฤทธิ์เร็ว

Intravenous immunoglobulin(IVIG)

IVIG เป็นสารละลายimmunoglobulinเข้มข้น โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย ได้แก่ การยับยั้งการทำงานของcytokine และcomplement รวมถึงการเข้าแย่งจับกับautoantibodiesและFc ทำให้T-lymphocyteไม่สามารถจับกับแอนติเจนได้ เนื่องจากIVIGสามารถออกฤทธิ์ได้เร็วโดยผลของการรักษาภายใน5วันจึงมีการนำมาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยMGมีอาการกำเริบหรือเกิดMG crisisขึ้น รวมถึงนำมาใช้ในผู้ป่วยMGก่อนที่จะผ่าตัดเพื่อเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อและลดโอกาสเกิดภาวะการหายใจล้มเหลวหลังการผ่าตัด ขนาดของIVIGที่ใช้โดยทั่วไปคือ 2g/kgโดยแบ่งให้ภายใน5วัน หรือให้วันละ1g/kg 2วัน มีการศึกษาถึงการใช้IVIGในขนาด1g/kgและ2g/kg ในผู้ป่วย MGพบว่าให้ผลการรักษาไม่ต่างกัน[54] มีการศึกษาที่บอกว่าผลของการรักษาด้วยIVIGอาจดีขึ้นภายใน14วันและจะคงอยู่ได้ประมาณ28วัน[55] ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องIgAอาจเกิดอาการแพ้อย่างรุนแรงต่อIVIGได้จึงมีคำแนะนำให้เจาะ

วัดระดับIgAก่อนให้IVIG ผลข้างเคียงของIVIGได้แก่ การแพ้IVIG การเกิดไตวายโดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุเกิน65ปี หรือเป็นเบาหวาน รวมถึงเกิดภาวะเลือดข้นซึ่งอาจเป็นผลให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหรือสมองขาดเลือดได้

Plasmopheresis (PE)

กลไกลการออกฤทธิ์ของPEคือการแยกเอาautoantibodiesออกจากร่างกาย โดยการทำPEแต่ละครั้งจะทำปริมาณเท่ากับ1-2เท่าของปริมาตรพลาสมาในร่างกายโดยปกติจะทำวันเว้นวันทั้งหมด5-7ครั้ง โดยจะเริ่มเห็นถึงผลของการรักษาหลังจากทำPEครั้งที่หนึ่งหรือสอง ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยPEคล้ายกับIVIG มีการศึกษาถึงการทำPEในระยะยาวร่วมกับการให้prednisoloneพบว่าให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับprednisoloneเพียงอย่างเดียว[56] ผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยPEได้แก่ การติดเชื้อบริเวณที่ใส่สายเพื่อฟอกเลือด ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำจากการใช้สารที่มีซิเตรตขณะทำPE รวมถึงอาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำขณะทำPEได้

การรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทมัส (Thymectomy)

เนื่องจากต่อมไทมัสเป็นอวัยวะสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในการพัฒนาให้T-lymphocyteมีความสมบูรณ์ พบว่า T-lymphocyteนี้เป็นส่วนสำคัญที่ช่วยในการทำงานของB-lymphocyteในการสร้างแอนตบอดี(T cell dependent) ดังนั้นการตัดต่อมไทมัสออกจึงเป็นส่วนสำคัญในการลดautoantibodiesในร่างกาย ในอดีตการผ่าตัดเอาต่อมไทมัสออกถือเป็นการรักษาหลักในโรคMG แต่จากการศึกษาของGronseth พบว่าการผ่าตัดต่อมไทมัสอาจเพียงแค่เพิ่มโอกาสการหายของโรคMGเท่านั้น[57] มีการศึกษาที่บอกถึงผลของการตัดต่อมไทมัสว่าสามารถปริมาณการใช้prednisoloneในผู้ป่วยMGได้ในระยะเวลา3ปี[58] ยังไม่มีข้อบ่งชี้ที่แน่นอนในการผ่าตัดต่อมไทมัสในผู้ป่วยMG แต่ข้อที่ควรพิจารณาในการผ่าตัดต่อมไทมัสมีดังนี้คือ ควรผ่าตัดต่อมไทมัสในผู้ป่วยGMGทุกรายที่อายุน้อยกว่า65ปี เนื่องจากในผู้ที่สูงอายุต่อมไทมัสมักจะเหี่ยวไปแล้ว และการผ่าตัดต่อมไทมัสถ้าจะได้ผลดีควรทำภาย3ปีหลังได้รับการวินิจฉัย สำหรับวิธีการผ่าตัด การผ่าเปิดช่องอกจะทำให้สามารถผ่าตัดเอาต่อมไทมัสออกได้หมดกว่าวิธีการผ่าทางกล้อง สำหรับผู้ป่วยMGที่มีthymomaร่วมด้วยควรผ่าตัดทุกรายรวมถึงต้องรักษาด้วยการฉายรังสีเพิ่มเติมและติดตามรวมถึงเฝ้าระวังการกลับมาเป็นซ้ำโดยการทำMRIหรือCT

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยนำร่องเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Pilot cross-sectional analytic study)

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

- Target population :ผู้ป่วยโรคgeneralized mysathenia gravisในประเทศไทย
- Population sampled :ผู้ป่วยโรค generalized mysathenigravisที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคไมแอสทีเนีย กราวิส โดยที่ผู้ป่วยต้องมีเกณฑ์การวินิจฉัยครบทั้งสามข้อได้แก่

1. มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อลายที่เกิดขึ้นภายหลังรวมถึงกล้ามเนื้อที่ถูกเลี้ยงด้วยเส้นประสาทสมอง
2. มีอาการอ่อนแรงกล้ามเนื้อแบบเป็นๆหายๆ
3. ตรวจพบความเข้มข้นของแอนตีบอดีต่อ acetylcholine receptorในเลือดมากกว่า 1nmol/L
   หรือ พบการตอบสนองที่ลดลงของกล้ามเนื้อโดยการตรวจด้วยวิธีกระตุ้นไฟฟ้ากล้ามเนื้อมากกว่า
   หรือเท่ากับ10% ภายหลังการกระตุ้นไฟฟ้า 3-5เฮิร์ต
   ร่วมกับพบว่ามีการตอบสนองต่อการให้ยาในกลุ่มต้านเอนไซม์โคลีนเอสเทอเรส

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

1.ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

2.ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคgeneralized myasthenia gravis

3.ผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

4.ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1.ผู้ป่วยตั้งครรภ์

2.ผู้ป่วยที่มีโรค autoimmune อื่นที่กำเริบอยู่ร่วมด้วย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.ผู้ป่วยที่มีโรคภูมิคุ้มกันต่ำทั้งเป็นแต่กำเนิดหรือภายหลังที่ไม่ได้เกิดจากยา

เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques)

การสุ่มตัวอย่างแบบเลือกคนไข้ทุกคนต่อเนื่องกัน (Consecutive case) โดยเลือกผู้ป่วยโรค generalized myasthenia gravis ที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกคนต่อเนื่องกัน

ขนาดตัวอย่าง (Sampling size determination)

เนื่องจากเป็นการศึกษานำร่องจึงไม่ได้กำหนดขนาดตัวอย่าง

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

การเก็บข้อมูลจะใช้แบบบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยร่วมกับแบบบันทึกค่า QMGSS และระดับ C5b-9ของผู้ป่วยแต่ละรายระหว่างที่อยู่ในโรงพยาบาล

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

1) ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรอิสระ คือ หลัก : ความรุนแรงของการเกิดโรคgeneralized myasthenia gravis ขณะที่เข้ารับการรักษา โดยประเมินเป็น QMGSS (ตารางที่2)

ตัวแปรตาม คือ ระดับsoluble C5b-9 ในเลือด

ตัวแปรที่ไม่ต้องการ (confounding factors) คือ การติดเชื้อ, ภาวะการอักเสบในร่างกาย, โรคautoimmune อื่นๆ ภาวะเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ

2) เครื่องมือที่ใช้ในการวัดตัวแปร

เก็บข้อมูลโดยแบบสอบถาม แบบบันทึกข้อมูล ดังนี้

แบบบันทึกข้อมูลการเจ็บป่วย

ผู้วิจัยเป็นผู้ออกแบบโดยประยุกต์จากแบบฟอร์ม QMGSS โดยการเพิ่มช่องเพื่อบันทึกระดับsoluble C5b-9

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัยและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ
2. ประเมินอาการทางคลินิคของผู้ป่วยอันเกิดจากโรค generalized myasthenia gravis โดยบันทึกเป็นค่า QMGSSซักประวัติการรักษาก่อนหน้าที่จะเข้ารับการศึกษาในครั้งนี้โดยพิจารณาทั้งการรักษาด้วยยารับประทาน ประวัติการรักษาภาวะ myasthenic crisis การผ่าตัดต่อมไทมัส ประวัติโรคประจำตัวและความเจ็บป่วยในอดีต
3. บันทึกค่าผลการตรวจเลือดที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจซึ่งเป็นผลเลือดมาตรฐานที่จำเป็นในการส่งตรวจเพื่อให้การดูแลผู้ป่วยที่มาด้วยโรค generailzed myasthenia gravis
   ประเมินความรุนแรงของโรค generized myasthenia gravisที่มีการเปลี่ยนแปลงทุกวันโดยใช้ QMGSS
   เป็นตัวชี้วัด รวมถึงการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับC5b-9 สองครั้งต่อสัปดาห์ในสัปดาห์แรกและสัปดาห์ที่2 หลังจากนั้นเจาะ1ครั้งต่อสัปดาห์
4. รวบรวมข้อมูลและนำไปวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

14.การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้เก็บข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

15.การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Demographic data)

Demographic data	Statistic
เพศ	n (percent)
อายุ (ปี)	Mean±SD
ระยะเวลาที่เป็นโรค (ปี)	Mean±SD
จำนวนครั้งที่เกิดMG crisis	Mean±SD
ประวัติเคยผ่าตัดต่อมไทมัส	n (percent)
จำนวนผู้ป่วยที่ผลการตรวจAchRAb เป็นบวก	n (percent)
การติดเชื้อขณะรับเป็นผู้ป่วยใน	Total percent of infection Percent of infected site
จำนวนยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้	Mean±SD

ข้อมูลเชิงปริมาณ (Quantitative data) ได้แก่ คะแนนวัดระดับความรุนแรงของโรคgeneralized myasthenia gravis และระดับsoluble C5b-9

การวัดระดับsoluble C5b-9 การศึกษาในครั้งนี้ได้ใช้ชุดตรวจ MICROVUE complement SC5b-9 Plus วิธี enzyme immunoassay(EIA) โดยมีค่าที่วัดได้ตั้งแต่ 0-170 ng/ml

การทดสอบว่าข้อมูลทั้งสองมีความสัมพันธ์กันโดยใช้ Generalized estimating equations (GEE) เพื่อหาค่า coefficient

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

1. ประชากรที่นำมาศึกษา

ในระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2553 มีผู้ป่วย**MG**ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในหอผู้ป่วยแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่เข้าได้กับเกณฑ์การรับเข้าและคัดออก (inclusion and exclusion crieteria) รวมทั้งหมด 9 ราย ทุกรายได้รับเชิญเข้าโครงการ ไม่มีผู้ใดปฏิเสธและสามารถเก็บข้อมูลได้ในผู้ป่วยทุกราย

2. ข้อมูลพื้นฐาน

ผู้ป่วยทั้งหมด 9 ราย เป็นเพศหญิง 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 77.7 เพศชาย 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.3

ช่วงอายุ18-67 ปี อายุเฉลี่ย 47.4 ปี ระยะเวลาการเป็นโรค**MG**เฉลี่ย 9.8ปี (0.05-28ปี)

ผู้ป่วย 8 รายมีผลบวกต่อ acetyl choline receptor antibody (AchR Ab) มี 1รายที่ไม่มีรายงานผลAchRAb มีผู้ป่วย 6 รายที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมาก่อนที่จะเข้ารับการรักษาในครั้งนี้ ได้แก่

-ได้รับทั้งยา azathioprine และ prednisolone 3 ราย

-ได้รับ azathioprine หรือ prednisolone อย่างใดอย่างหนึ่งอย่างละ1และ2รายตามลำดับ

มีผู้ป่วย 3 รายที่มีประวัติการผ่าตัดต่อมไทมัส 2รายพบว่าผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเป็น thymoma อีก1รายพบว่าผลเป็นthymic hyperplasia

ในระหว่างที่เข้ารับการรักษา มีผู้ป่วย 3 ราย (รายที่2 5และ8)ที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย สามารถเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเป็น Staptococcus bovis ในผู้ป่วย 1รายซึ่งคาดว่าต้นกำเนิดของเชื้อในผู้ป่วยอาจเกิดจากการติดเชื้อที่ลำไส้ใหญ่ ส่วนผู้ป่วยอีก 2 ราย ผลการเพาะเชื้อในเลือดไม่พบความผิดปกติแต่สงสัยว่ามีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน1รายและสงสัยว่ามีการติดเชื้อที่ปอด(pneumonia)1ราย

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับGMGของผู้ป่วยแต่ละราย

Demographic data	1	**2**	**3**	4	**5**	6	**7**	8	9
เพศ	F	M	F	F	M	F	F	F	F
อายุ (ปี)	50	23	78	49	67	30	18	59	53
ระยะเวลาที่เป็นโรค (ปี)	0.4	3	27	0.4	17	0.05	1	12	28
จำนวนครั้งที่เกิดMG crisis	0	1	3	1	1	0	2	3	6
ประวัติเคยผ่าตัดต่อมไทมัส	No	No	Yes thymoma	No	Yes thymoma	No	No	No	Yes Hyperplasia*
จำนวนผู้ป่วยที่ผลการตรวจ AchRAb เป็นบวก	+	NA	+	+	+	+	+	+	+
การติดเชื้อขณะรับเป็นผู้ป่วยใน	No	Yes URI	No	No	Yes H/C** S.bovis	No	No	Yes Pneumonia	No
จำนวนยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้	0	2 (P,A)	2 (P,A)	1 (P)	0	0	2 (P,A)	1 (A)	1 (P)

F;female, M;male

*thymic hyperplasia **Hemoculture

P; Prednisolone A; Azathioprine

เนื่องจากค่าC5b-9 ยังไม่เคยมีการตรวจวัดมาก่อนในประเทศไทย ผู้ทำการวิจัยจึงได้ทำการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับ C5b-9ในคนปกติจำนวน9ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยGMGขณะแรกรับ แสดงผลดังตารางที่ 4.2

3. ข้อมูลเกี่ยวกับค่าC5b-9 **ในผู้ป่วย**GMG **และในคนปกติ**

ตารางที่ 4.2 **แสดงระดับ**C5b-9(ng/ml)**ในกลุ่มคนปกติ (normal group) และในผู้ป่วย**GMG**ขณะแรกรับ**

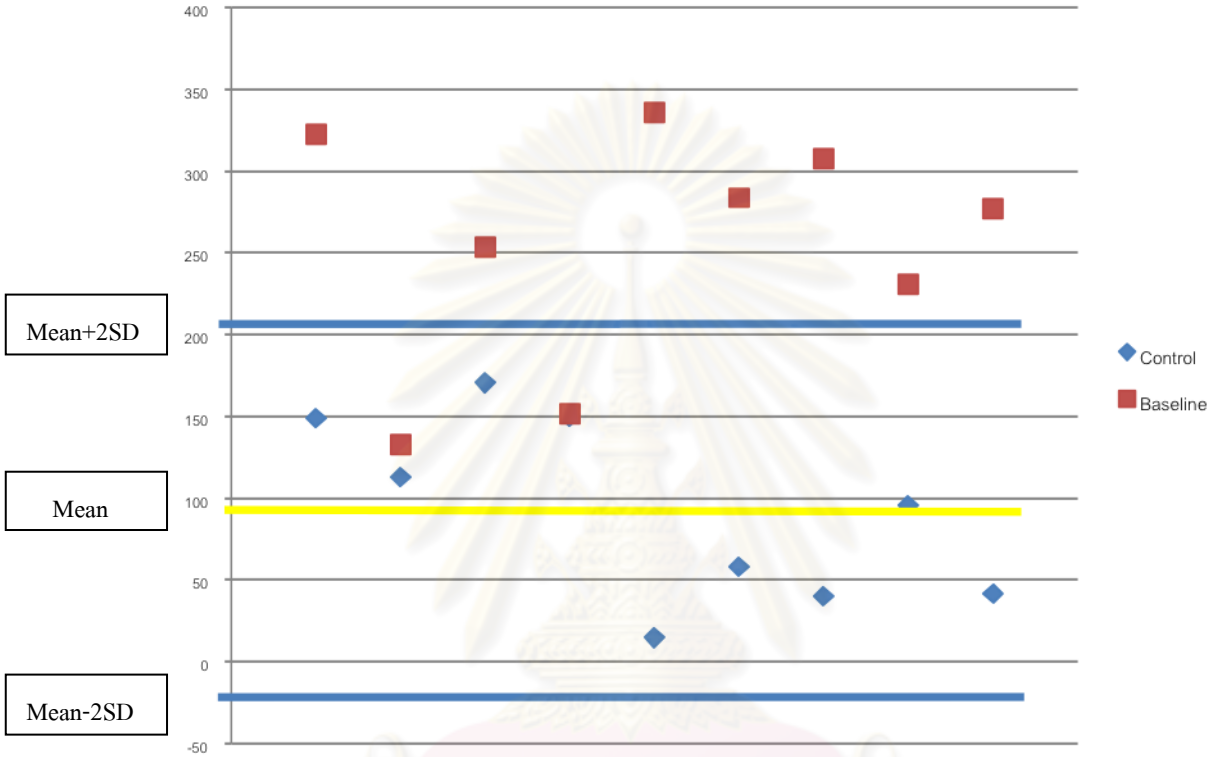
Number	Normal group	GMG
1	149	322.5
2	112.7	132.6
3	170.6	253.2
4	150	151.5
5	14.5	335.9
6	58	283.5
7	40	307.5
8	95.7	230.5
9	41.6	276.8

ตารางที่4.3 แสดงค่าเฉลี่ย, ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานและค่า p**เปรียบเทียบในกลุ่มคนปกติและกลุ่มผู้ป่วย**GMG

Normal group	GMG	
Mean(SD)	**Mean(SD)**	**p-value***
92.45(56.61)	**254.88(71.97)**	**0.001**

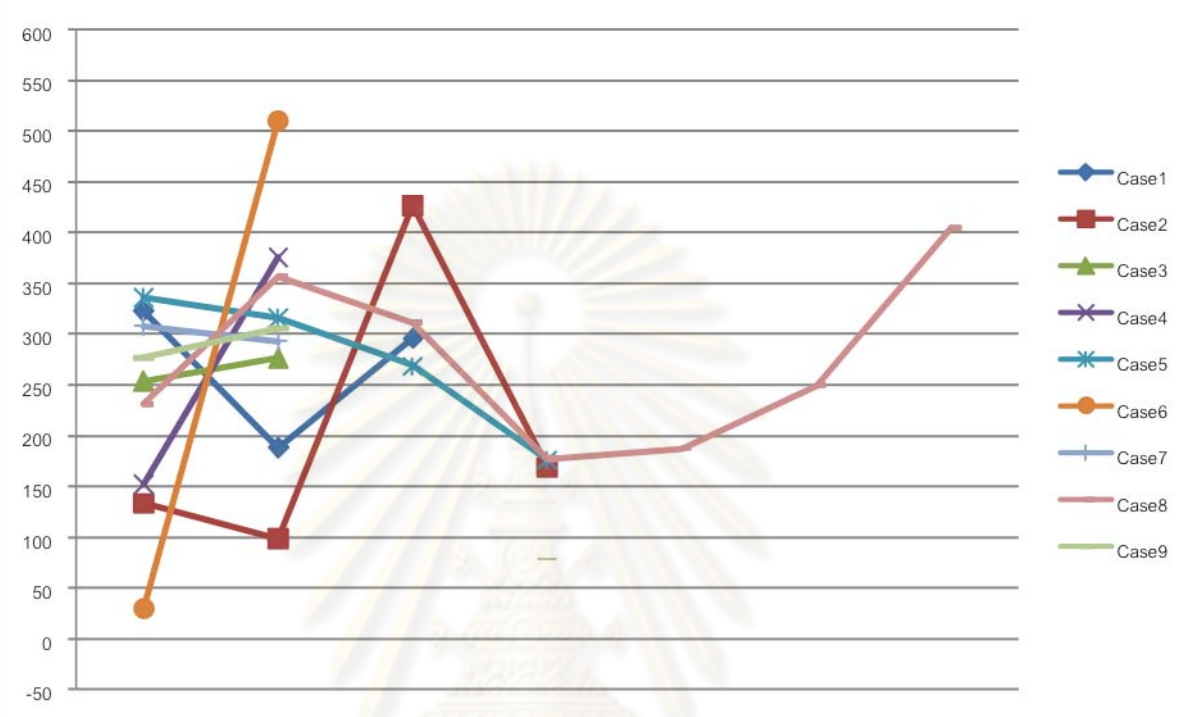
*Mann Whitney U test

แผนภาพที่ 4. 1 แสดงระดับC5b-9ในคนปกติ(nomal group)กับผู้ป่วยGMGขณะแรกรับ เปรียบเทียบกับค่า mean±2SDของคนปกติ



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4. ข้อมูลค่าC5b-9ในผู้ป่วยGMGในระหว่างที่เข้ารับการรักษา



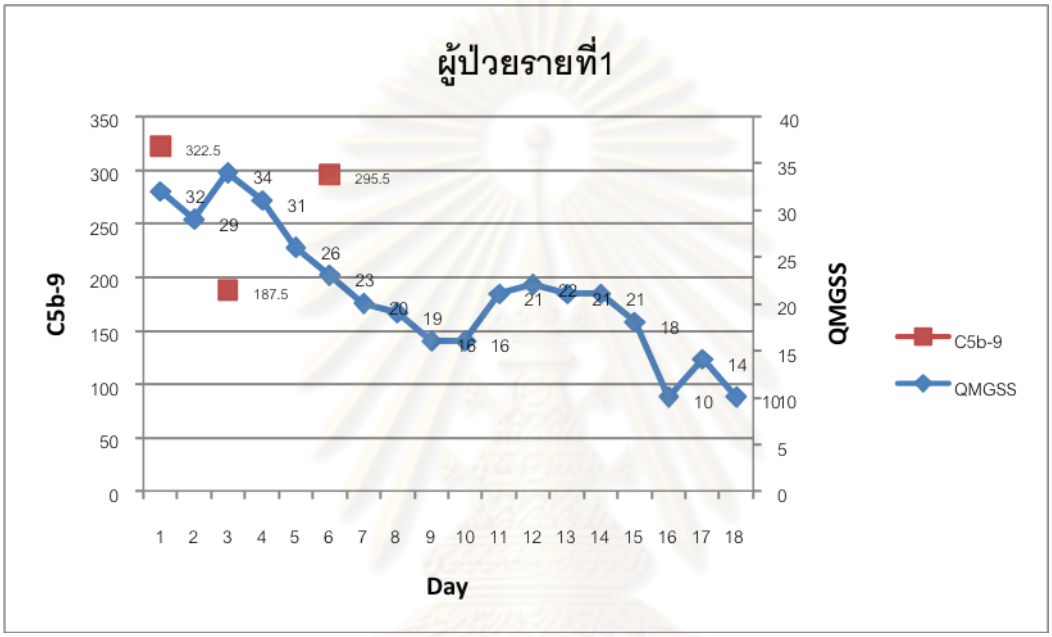
แผนภาพที่ 4.2 แสดงระดับC5b-9ของผู้ป่วยGMGแต่ละรายขณะรักษาตัวแบบผู้ป่วยใน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5.ข้อมูลค่าC5b-9**เปรียบเทียบกับค่า**QMGSS**ในผู้ป่วยแต่ละราย**

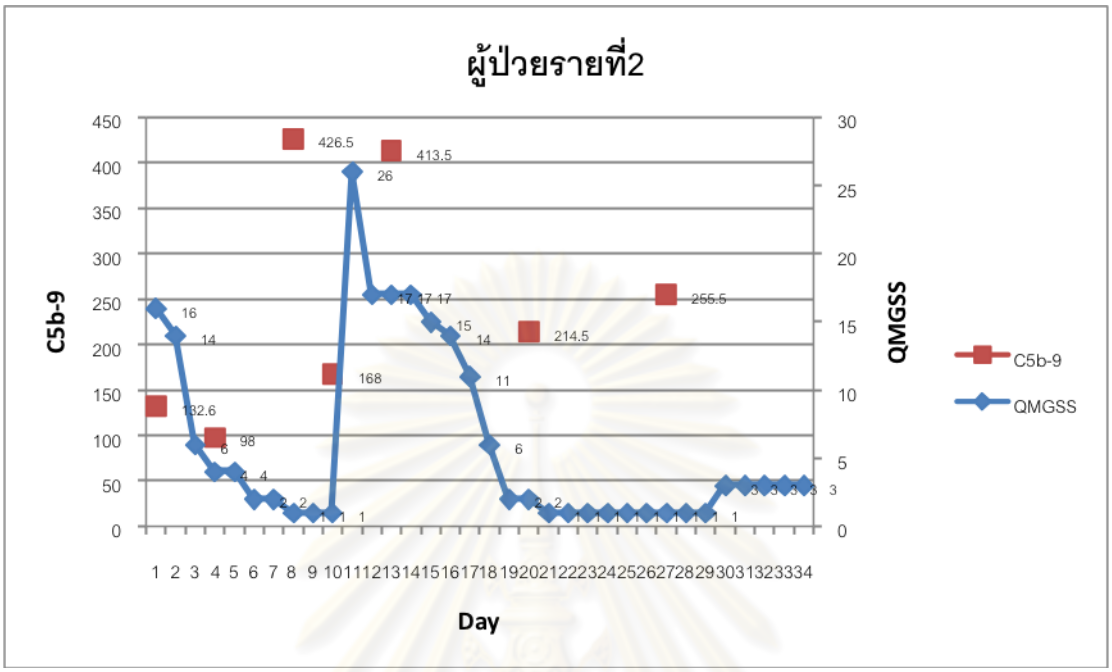
แผนภาพที่ 4.3-4.11 **แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9ของผู้ป่วยแต่ละราย**

แผนภาพที่ 4.3 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9ของผู้ป่วยรายที่1

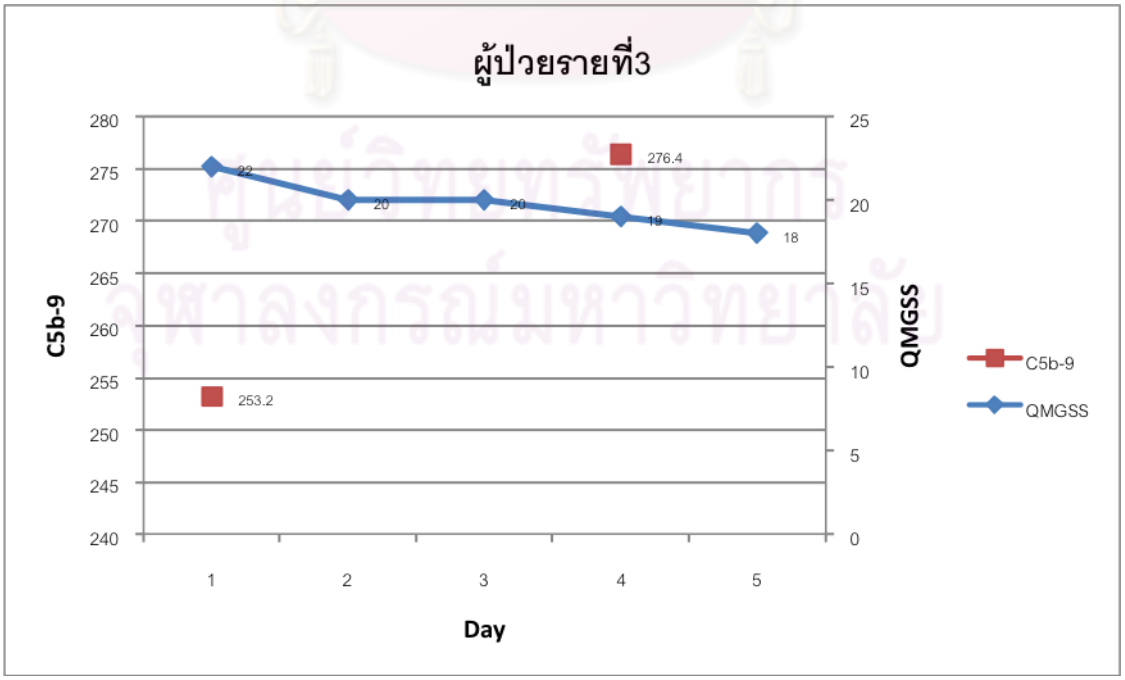


ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

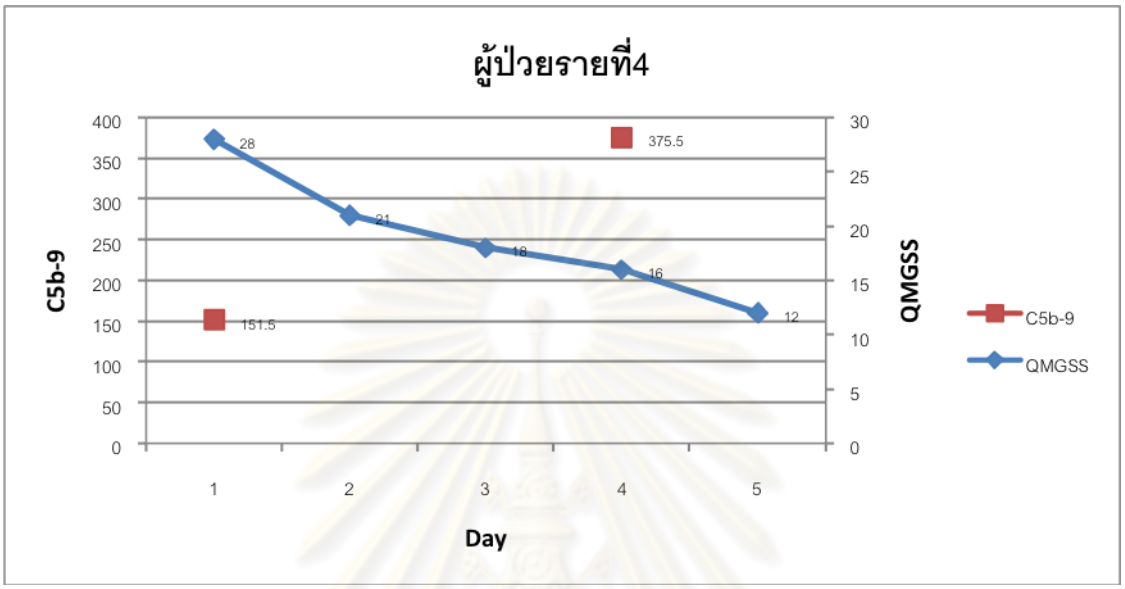
แผนภาพที่ 4.4 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9ของผู้ป่วยรายที่ 2



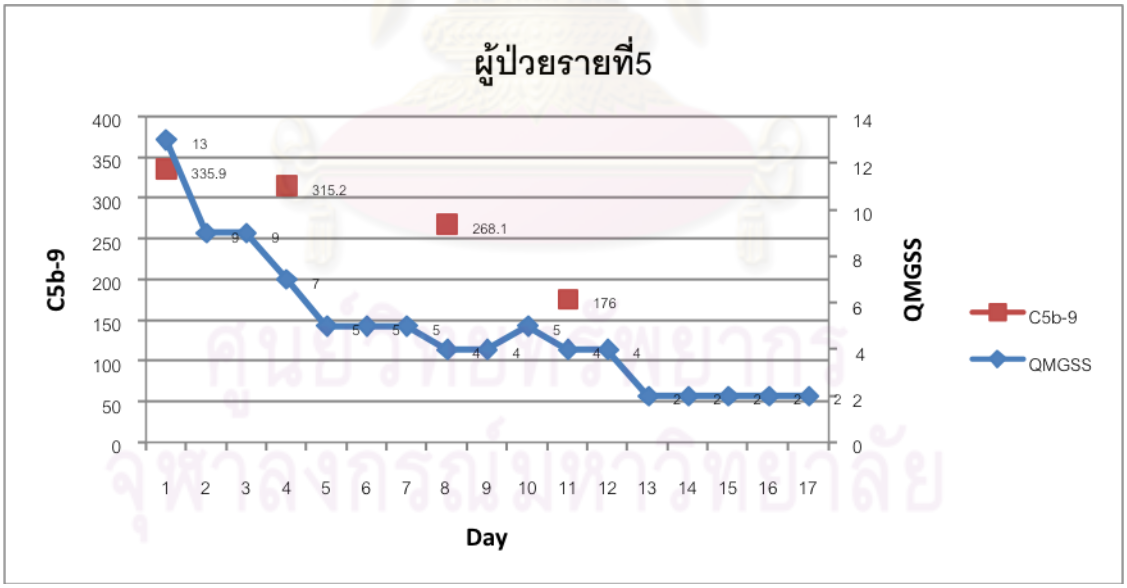
แผนภาพที่ 4.5 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9ของผู้ป่วยรายที่3



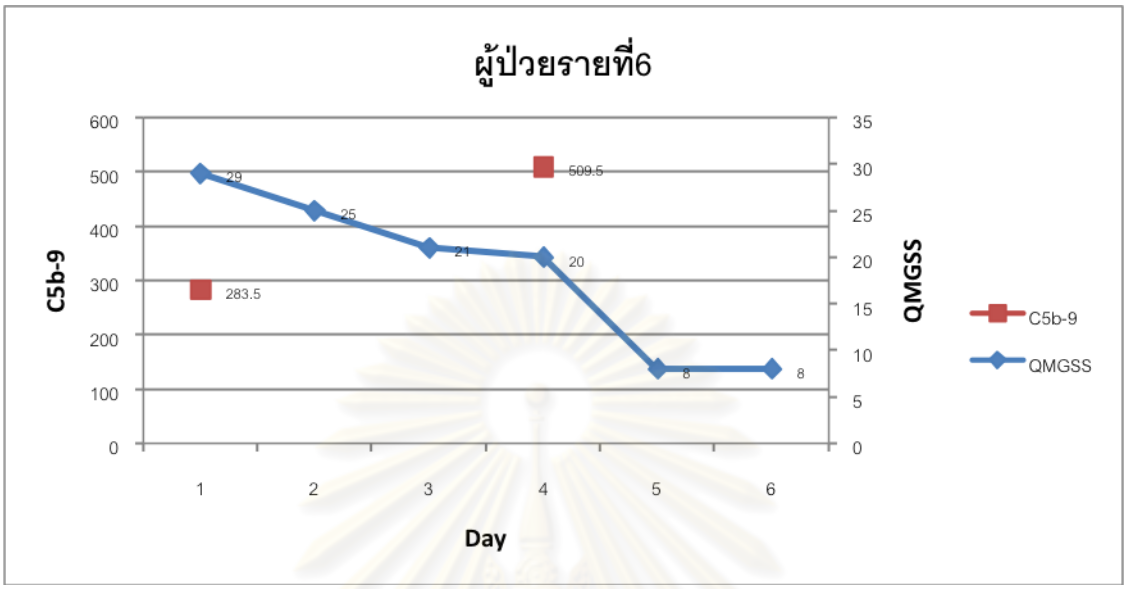
แผนภาพที่ 4.6 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9**ของผู้ป่วยรายที่**4



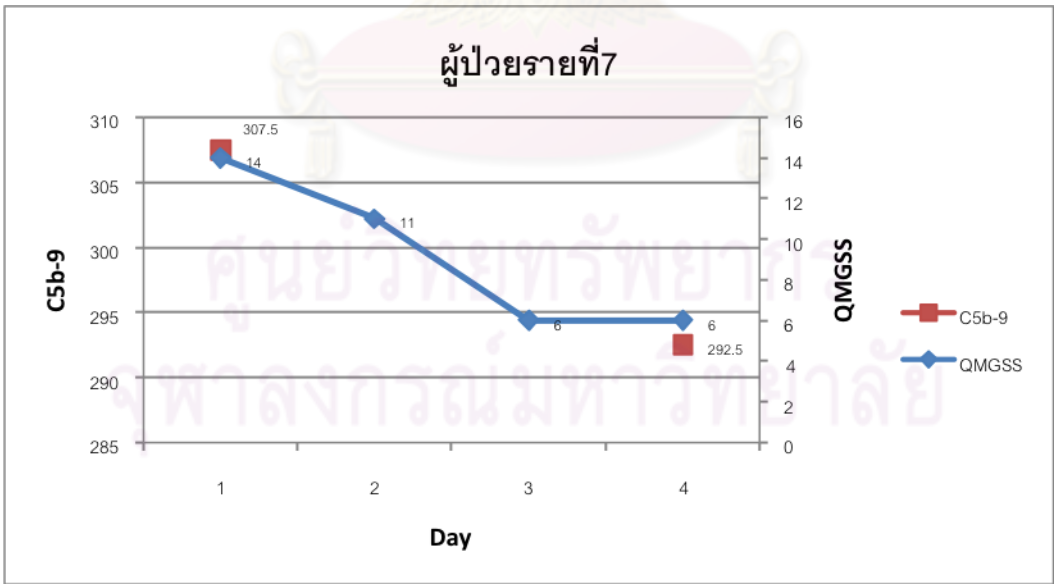
แผนภาพที่ 4.7 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9**ของผู้ป่วยรายที่**5



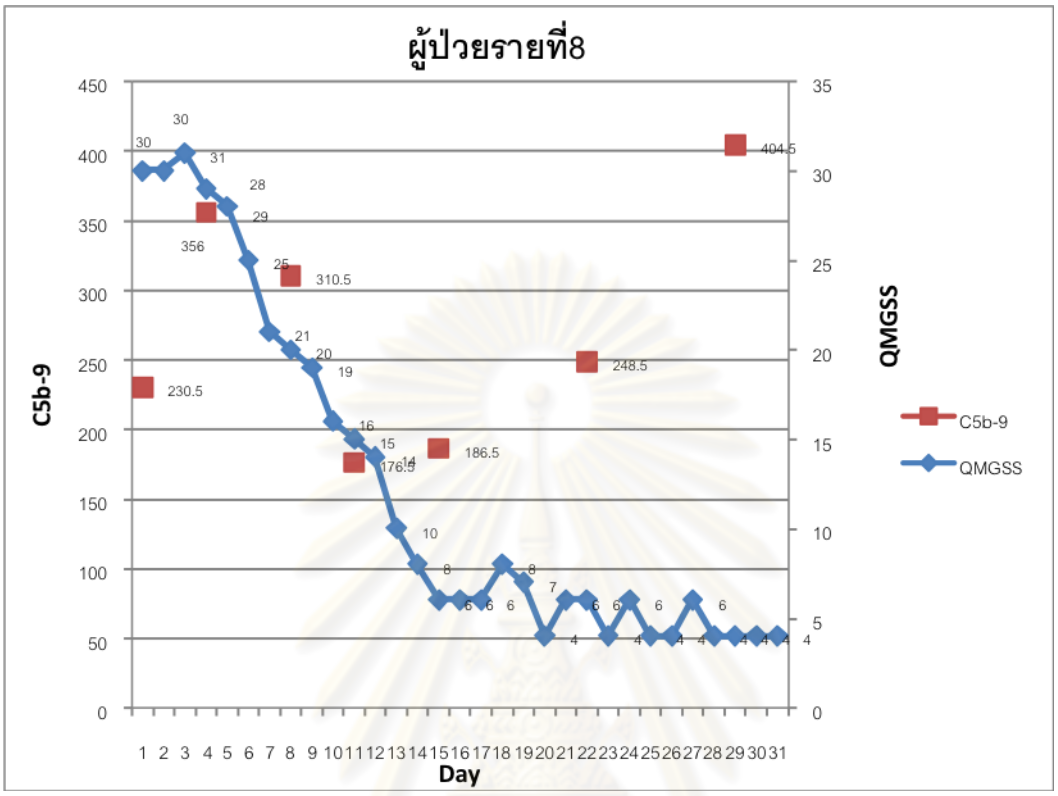
แผนภาพที่ 4.8 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9ของผู้ป่วยรายที่6



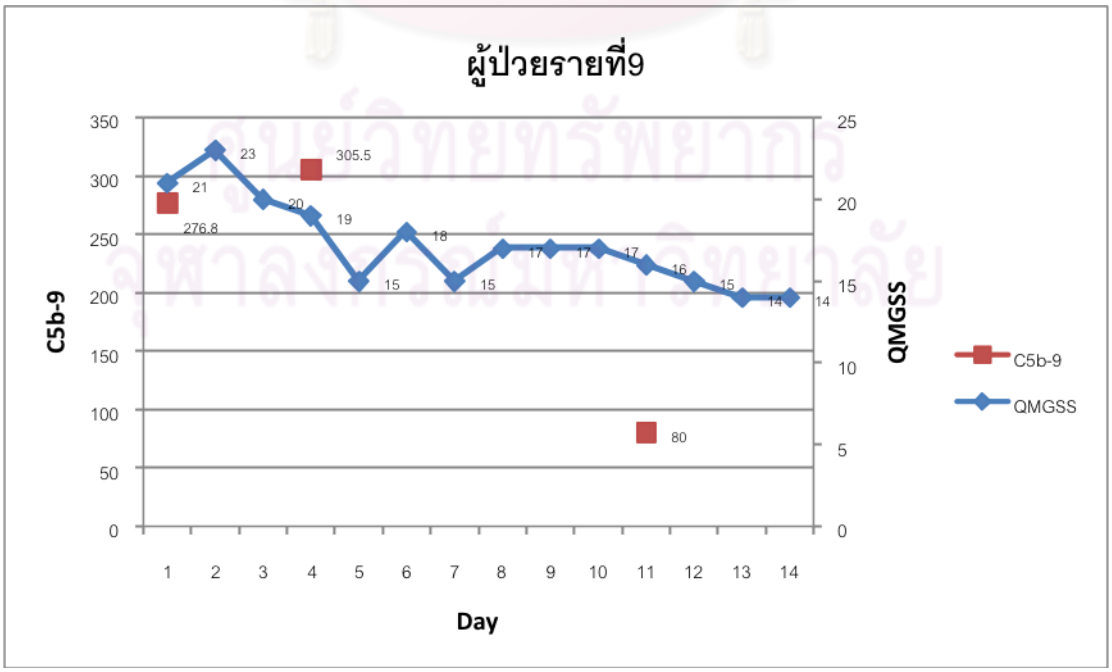
แผนภาพที่ 4.9 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9ของผู้ป่วยรายที่7



แผนภาพที่ 4.10 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9ของผู้ป่วยรายที่8



แผนภาพที่ 4.11 แสดงค่าQMGSSและค่า C5b-9ของผู้ป่วยรายที่ 9



6.ข้อมูลเกี่ยวกับค่าcoefficientที่ได้จาก generalized estimating equationแยกตามกลุ่มของผู้ป่วย

GEE	Coefficient	p-value
All GMG cases	-0.272	0.829
GMG with C5b-9 >2times	-0.225	0.635
Infected GMG	0.175	0.521

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปราย และข้อเสนอแนะ

ในปัจจุบันเราได้ทราบถึงพยาธิกำเนิด ชนิดของแอนติบอดีของโรคMGมากขึ้น ซึ่งทำให้การรักษาผู้ป่วยMGในปัจจุบันดีขึ้นกว่าในอดีตทำให้ผู้ป่วยมีอายุที่ยาวนานขึ้น แต่เนื่องจากMGเป็นโรคautoimmuneซึ่งไม่สามารถจะรักษาให้หายขาดได้ทำให้ผู้ป่วยMGอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคเองหรือจากการรักษาได้ ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ การที่มีภาวะหายใจล้มเหลว โดยภาวะนี้อาจเป็นอาการแรกที่ผู้ป่วยมาโรงพยาบาลก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นMGก็ได้

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่ายังไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่จะสามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยMGรายใดที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหายใจล้มเหลว มีเพียงแต่การสังเกตอาการทางคลินิกได้แก่ การมีอาการกลืนลำบากอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวการณ์หายใจล้มเหลวเนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสสำลักเข้าปอดสูง หรือการวัดค่าvital capacity(VC) ว่าถ้าผู้ป่วยมีค่าVCน้อยกว่า 20cc/kg มีโอกาสที่จะเกิดภาวการณ์หายใจล้มเหลวเป็นต้น แต่จะเห็นได้ว่าทั้งสองวิธีจะมีความผิดปกติก็ต่อเมื่อผู้ป่วยมีอาการมากแล้วเท่านั้น ซึ่งอาจเป็นผลทำให้การรักษาล่าช้าหรืออาจมีอันตรายแก่ผู้ป่วยได้ จากความรู้ทางวิทยาภูมิคุ้มกันทำให้เราทราบว่าพยาธิกำเนิดของโรคMGนั้นผ่านการกระตุ้นcomplementmทำให้มีหลายการศึกษาก่อนหน้านี้พยายามที่จะใช้การวัดระค่าcomplementในเลือดเพื่อเป็นตัวพยากรณ์ความรุนแรงของโรคโดยระดับcomplementที่มีการศึกษาแล้วได้แก่ การวัดระดับC3, C3c, C4(1, 31, 32) แต่เนื่องจากมีความแตกต่างกันของผลการศึกษาการวัดระดับcomplementจึงยังไม่เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองEAMG [2,3]พบC5b-9ที่motor endplate ทำให้เกิดแนวคิดที่จะใช้การวัดระดับC5b-9ในเลือดเพื่อดูว่ามีความสัมพันธ์กับโรคMGหรือไม่ โดยมีการศึกษาก่อนหน้านี้โดยBarohnและBrey[34]ที่พบว่าระดับC5b-9ในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคMG แต่ในการศึกษาของBarohnและBreyนั้น ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นผู้ป่วยOMG ไม่ใช่GMGและมีการวัดระดับC5b-9เพียงครั้งเดียว ซึ่งเป็นที่ทราบอยู่แล้วว่าในผู้ป่วยกลุ่มOMGนั้นจะมีผลเลือดเป็นบวกต่อAchRAbเพียง50% ต่างกับกลุ่มGMGที่จะมีผลบวกต่อAchRAbถึง90% ข้อสังเกตนี้มีความสำคัญเนื่องจากAchRAb เป็นIgG1และIgG3 ซึ่งเป็นIgGที่มีความสามารถในการกระตุ้นระบบcomplement ได้ ต่างจากIgG4 (Anti-MUSK)ซึ่งจะไม่สามารถกระตุ้นcomplement ได้[20] จึงอาจเป็นเหตุที่ทำให้การศึกษาของBarohnและBrey ไม่พบว่าC5b-9มีความสัมพันธ์กับโรคMG

ดังนั้นการศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับC5b-9ในเลือดกับความรุนแรงของโรคMGในกลุ่มผู้ป่วยGMGเท่านั้น และต้องเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในเนื่องจากต้องการดูความสัมพันธ์ของระดับC5b-9กับความรุนแรงของโรคMGแบบต่อเนื่อง เนื่องจากการตรวจวัด

ระดับC5b-9ในเลือดไม่เคยทำมาก่อนในประเทศไทย ทางคณะผู้วิจัยจึงได้ทำการวัดระดับC5b-9ในเลือดของคนปกติด้วยเพื่อนำมาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยGMG พบว่าระดับC5b-9ขณะแรกรับของผู้ป่วยGMGสูงกว่าในกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.001) แต่พบว่ามีผู้ป่วยGMG2รายที่แรกรับมีระดับC5b-9อยู่ในช่วงmean±2SD ของคนปกติ ซึ่งมีผู้อธิบายไว้ว่าอาจเกิดจากบริเวณที่มีการเกาะของC5b-9ที่NMJเมื่อเทียบกับร่างกายทั้งหมดมีปริมาณน้อยมากและมีไปตรวจวัดค่าC5b-9ซึ่งต้องเป็นการวัดC5b-9ที่หลุดลอยออกมาจากNMJอีกจึงอาจไม่พบว่ามีระดับสูงขึ้นได้(24) แต่จากการที่พบว่าระดับC5b-9สูงขึ้นมากกว่า mean±2SD ของคนปกติ น่าเป็นตัวบอกได้ว่าระดับC5b-9น่าจะมีความไวในการตรวจโรคที่มีการกระตุ้นระบบcomplementโดยเฉพาะโรคMG

ในการศึกษานี้ได้ใช้ generalized estimating equation(GEE) เพื่อคำนวณค่าcoefficientและp-value ในการบอกถึงความสัมพันธ์ของระดับC5b-9กับความรุนแรงของโรคMG วัดโดยการใช้QMGSSโดยที่จะทำตรวจค่าQMGSSทุกวัน ส่วนการวัดระดับC5b-9นั้นจะตรวจสัปดาห์ละสองครั้งในสองสัปดาห์แรกหลังจากนั้นจะทำการตรวจสัปดาห์ละครั้ง พบว่าค่าcoefficient ในผู้ป่วยโรคMGทุกรายที่เข้ารับการรักษาในครั้งนี้ได้เท่ากับ -0.272 (p-value 0.829) แสดงว่าระดับความรุนแรงของโรคMGไม่มีความสัมพันธ์กับระดับC5b-9 และเมื่อทำการวิเคราะห์แยกในกลุ่มที่มีการตรวจC5b-9มากกว่า2ครั้งซึ่งมี4รายพบว่าค่าcoefficientเท่ากับ-0.225 (p-value0.635)ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กันเช่นเดียวกัน แต่ในส่วนของผู้ป่วยMGที่มีการติดเชื้อระหว่างการรักษาด้วยนั้นพบว่าระดับC5b-9 อาจมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคMG แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าcoefficientเท่ากับ 0.175 (p-value 0.521) แต่กรณีนี้ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากการติดเชื้อนั้นสามารถกระตุ้นระบบcomplementได้ทั้ง classical, alternativeและMBL pathways ดังนั้นการที่ระดับC5b-9ขึ้นลงอาจเป็นความสัมพันธ์กับภาวการณ์ติดเชื้อ

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยซึ่งอาจทำให้ไม่เห็นถึงความสัมพันธ์ของC5b-9กับความรุนแรงของโรคMGได้และผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมในการศึกษาได้รับการรักษาด้วย intravenous immunoglobulin (IVIG) ซึ่งอาจมีผลต่อระดับC5b-9หลังจากที่ได้รับIVIG รวมถึงข้อจำกัดทางด้านห้องปฏิบัติการทำให้การวัดค่าC5b-9แต่ละครั้งอาจจะห่างกันมากเกินไปทำให้การประเมินผลอาจมีความคลาดเคลื่อนได้เนื่องจากcomplementเป็น กลัยโคโปรตีนที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น

ข้อเสนอแนะถ้ามีความพร้อมทางห้องปฏิบัติการอาจทำการตรวจวัดค่าC5b-9ในผู้ป่วยGMGเป็นระยะในผู้ป่วยGMGที่รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกในขณะที่โรคสงบและติดตามตรวจถ้าผู้ป่วยรายนั้นเข้ารับการรักษาด้วยอาการMGกำเริบเพื่อที่จะได้เห็นแนวโน้มของความสัมพันธ์ได้ดียิ่งขึ้นและถ้าพบว่าค่าC5b-9มีความสัมพันธ์กับโรคMGอาจจะพิจารณาให้การรักษาแก่ผู้ป่วยก่อนที่จะมีอาการกำเริบได้

สรุป

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับC5b-9ในเลือดกับความรุนแรงของโรคMGในกลุ่มผู้ป่วยGMG พบว่าระดับC5b-9ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคMGในขณะที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แต่เนื่องจากในการศึกษานี้ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการรักษาด้วยIVIGในระหว่างเข้ารับการรักษาตัวจึงอาจทำให้มีผลต่อระดับC5b-9หลังจากที่ได้รับIVIG

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

[1] Liu A, Lin H, Liu Y, Cao X, Wang X, Li Z. Correlation of C3 level with severity of generalized myasthenia gravis. **Muscle Nerve** 2009;40(5):801-8.

[2] Christadoss P, Tuzun E, Li J, Saini SS, Yang H. Classical complement pathway in experimental autoimmune myasthenia gravis pathogenesis. **Ann N Y Acad Sci** 2008;1132:210-9.

[3] Lennon VA, Seybold ME, Lindstrom JM, Cochrane C, Ulevitch R. Role of complement in the pathogenesis of experimental autoimmune myasthenia gravis. **J Exp Med** 1978 1;147(4):973-83.

[4] Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med. 1994 Jun 23;330(25):1797-810.

[5] Okumura S, McIntosh K, Drachman DB. Oral administration of acetylcholine receptor: effects on experimental myasthenia gravis. **Ann Neurol** 1994;36(5):704-13.

[6] Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2004;29(4):484-505.

[7] Phillips LH, 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. **Ann N Y Acad Sci** 2003;998:407-12.

[8] Spillane J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2010;81(8):850-7.

[9] Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. **Lancet Neurol** 2009;8(5):475-90.

[10] Meriggioli MN. Myasthenia gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies. **Front Neurol Neurosci** 2009;26:94-108.

[11] Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1989;52(10):1121-7.

[12] Rome MP, Majetich N, Binkley PF, Randolph PH, Leier CV. Left ventricular performance during the course of a day and meals in dilated cardiomyopathy and heart failure. **Am J Med Sci** 1989;298(5):289-94.

[13] Daroff RB. The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis. **Arch Neurol** 1986;43(8):843-4.

[14] Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis. **Semin Neurol** 2004;24(1):31-9.

[15] Ruff RL, Lennon VA. How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission. **J Neuroimmunol** 2008;15201-202:13-20.

[16] Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. **Muscle Nerve** 2000 Apr;23(4):453-77.

[17] Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. **Lancet** 2001 30;357(9274):2122-8.

[18] Valenzuela DM, Stitt TN, DiStefano PS, Rojas E, Mattsson K, Compton DL, et al. Receptor tyrosine kinase specific for the skeletal muscle lineage: expression in embryonic muscle, at the neuromuscular junction, and after injury. **Neuron** 1995 Sep;15(3):573-84.

[19] Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Hato N, Yamada H, Jie C, et al. Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. **J Clin Invest** 2006;116(4):1016-24.

[20] Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, Janssen SP, Lemmens MA, Van Der Esch E, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis-pathogenesis at the neuromuscular junction. **Autoimmunity** 2010 Aug;43(5-6):353-70.

[21] Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. **Ann Neurol** 2005;57(2):289-93.

[22] Uono MI. Clinical statistics of myasthenia gravis in Japan. **Int J Neurol** 1980;14(1):87-99.

[23] Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. **Neurology** 2000 12;55(1):16-23.

[24] Kusner LL, Kaminski HJ, Soltys J. Effect of complement and its regulation on myasthenia gravis pathogenesis. **Expert Rev Clin Immunol** 2008;4(1):43-52.

[25] Meri S, Morgan BP, Davies A, Daniels RH, Olavesen MG, Waldmann H, et al. Human protectin (CD59), an 18,000-20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. Immunology. 1990;71(1):1-9.

[26] Liu J, Miwa T, Hilliard B, Chen Y, Lambris JD, Wells AD, et al. The complement inhibitory protein DAF (CD55) suppresses T cell immunity in vivo. **J Exp Med** 2005 21;201(4):567-77.

[27] Heeger PS, Lalli PN, Lin F, Valujskikh A, Liu J, Muqim N, et al. Decay-accelerating factor modulates induction of T cell immunity. **J Exp Med** 2005;16;201(10):1523-30.

[28] Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. **Mayo Clin Proc** 1977;52(5):267-80.

[29] Nakano S, Engel AG. Myasthenia gravis: quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attack complex at the end-plate in 30 patients. **Neurology** 1993;43(6):1167-72.

[30] Sahashi K, Engel AG, Lambert EH, Howard FM, Jr. Ultrastructural localization of the terminal and lytic ninth complement component (C9) at the motor end-plate in myasthenia gravis. **J Neuropathol Exp Neurol** 1980;39(2):160-72.

[31] Kamolvarin N, Hemachudha T, Ongpipattanakul B, Phanthumchinda K, Sueblinvong T. Plasma C3c in immune-mediated neurological diseases: a preliminary report. **Acta Neurol Scand** 1991;83(6):382-7.

[32] Kamolvarin N, Hemachudha T, Ongpipattanakul B, Phanuphak P, Viddayakorn P, Sueblinvong T. Plasma C3c changes in myasthenia gravis patients receiving high-dose intravenous immunoglobulin during crisis. **Acta Neurol Scand** 1989;80(4):324-6.

[33] Romi F, Kristoffersen EK, Aarli JA, GilhusNE. The role of complement in myasthenia gravis: serological evidence of complement consumption in vivo. **J Neuroimmunol** 2005;158(1-2):191-4.

[34] Barohn RJ, Brey RL. Soluble terminal complement components in human myasthenia gravis. **Clin Neurol Neurosurg** 1993;95(4):285-90.

[35] Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. **Curr Neurol Neurosci Rep** 2011 Feb;11(1):89-96.

[36] Bae JS, Go SM, Kim BJ. Clinical predictors of steroid-induced exacerbation in myasthenia gravis. **J Clin Neurosci** 2006 Dec;13(10):1006-10.

[37] Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. **Neurology** 1998 Jun;50(6):1778-83.

[38] Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. **J Neurol Sci** 1997 Sep 1;150(1):59-62.

[39] Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. **Ann N Y Acad Sci** 1993 Jun 21;681:539-51.

[40] Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. **N Engl J Med** 1987;19;316(12):719-24.

[41] Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. **Neurology** 2000;8;55(3):448-50.

[42] Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. **Immunopharmacology** 2000;47(2-3):85-118.

[43] Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. **Neurology** 2001; 9;56(1):97-9.

[44] Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. **Ann N Y Acad Sci** 2003;998:494-9.

[45] Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. **Neurology** 2008;5;71(6):400-6.

[46] A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. **Neurology** 2008;5;71(6):394-9.

[47] Furukawa Y, Yoshikawa H, Iwasa K, Yamada M. Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis. **J Neuroimmunol** 2008;195(1-2):108-15.

[48] Ponseti JM, Gamez J, Azem J, Fort JM, Lopez-Cano M, Vilallonga R, et al. Post-thymectomy combined treatment of prednisone and tacrolimus versus prednisone alone for consolidation of complete stable remission in patients with myasthenia gravis: a non-randomized, non-controlled study. **Curr Med Res Opin** 2007;23(6):1269-78.

[49] Ponseti JM, Azem J, Fort JM, Lopez-Cano M, Vilallonga R, Buera M, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. **Neurology** 2005;10;64(9):1641-3.

[50] Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. **Eur Neurol** 2005;53(3):146-50.

[51] Lewis RA, Lisak RP. "Rebooting" the immune system with cyclophosphamide: taking risks for a "cure"? **Ann Neurol** 2003;53(1):7-9.

[52] Drachman DB, Brodsky RA. High-dose therapy for autoimmune neurologic diseases. **Curr Opin Oncol** 2005;17(2):83-8.

[53] Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. **Muscle Nerve** 2006;33(4):575-80.

[54] Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. **Arch Neurol** 2005;62(11):1689-93.

[55] Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. **Artif Organs** 2001;25(12):967-73.

[56] Gajdos P, Simon N, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M. [Long-term effects of plasma exchange in myasthenia. Results of a randomized study]. **Presse Med** 1983; 2;12(15):939-42.

[57] Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology** 2000;12;55(1):7-15.

[58] Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, Kaminski HJ, Jaretzki A, 3rd, Minisman G, et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. **Ann N Y Acad Sci** 2008;1132:344-7.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก(Appendix)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ตารางที่ 2 Quantified Myasthenia Gravis Strength Score (QMGSS)

TEST ITEMS	**GRADE OF WEAKNESS**				**DATE OF EXAMINATION**		
	None (0)	Mild (1)	Moderate(2)	Severe (3)			
1.Double vision(lateral gaze) (sec)	>60	>10-60	>1-10	Spontaneous heterotropia			
2.Ptosis(upward gaze) (sec)	>60	>10-60	>1-10	spontaneous			
3.Facial muscles	Normal	Mild weakness on lid closure	Incomplete lid closure	No mimic expressions			
4.Chewing	Normal	Fatigue after solid foods	Only soft foods	Gastric tube			
5.Swallowing	Normal	Fatigue after normal food	Incomplete palatal closure ;nasal voice	Gastric tube			
6.Head lifting(45 degree supine) (sec)	>120	>30-120	>0-30	0			
7.Outstretching of right arm (90degree standing) (sec)	>240	>90-240	>10-90	<10			
8.Outstretching of left arm (90degree standing) (sec)	>240	>90-240	>10-90	<10			
9.Vital capacity (liters) Male Female	 >3.5 >2.5	 >2.5-3.5 >1.8-2.5	 >1.5-2.5 >1.2-1.8	 <1.5 <1.2			
10.Outstretching of right leg (45degree supine) (sec)	>100	>30-100	>0-30	>0			
11.Outstretching of left leg (45degree supine) (sec)	>100	>30-100	>0-30	>0			
12.Right grip (KgW) (5.0 male, 4.5 female) Male Female	 >45 >31	 >15-45 >10-30	 5-15 5-10	 <5 <5			
12.Left grip (KgW) (5.0 male, 4.5 female) Male Female	 >45 >31	 >15-45 >10-30	 5-15 5-10	 <5 <5			

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นพ.เจษฎา ศรีกุลศศิธร

วันเดือนปีเกิด 17 ตุลาคมพ.ศ. 2520 จังหวัดเพชรบูรณ์

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร	2539-2545
แพทย์เพิ่มพูนทักษะโรงพยาบาลเพชรบูรณ์	2545-2547
แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	2548-2551

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยนเรศวร	2545
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2552
ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์คลินิก	2550

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย