

การศึกษาแบบสุ่มแบ่งครึ่งข้างเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการฉีด โบทูลินัมทอกซินชนิดเอกซ์กับ
0.9% โซเดียมคลอไรด์ในพื้นที่สะกดเงินบนศีรษะ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Randomized, Split-Side, Double Blinded, Placebo-Controlled study, the Efficacy of Intralesional
Injection of Botulinum Toxin Type A versus 0.9%NaCl for the Treatment of Scalp Psoriasis



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาแบบสุ่มแบ่งครึ่งข้างเพื่อเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพการฉีด โบทูลินัมтокซินชนิดเอกับ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ในพื้นสะเก็ดเงินบนศีรษะ
โดย	น.ส.เกศกนิษฐ์ ธรรมคำภีร์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมาริษา พงศ์ฤทธิพันธ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงมาริษา พงศ์ฤทธิพันธ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร)

..... กรรมการ
(แพทย์หญิงวรวรรณ ศิริชนะ)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวีพร ดิสภานูรัตน์)

แก่นิยัฎฐั ฐรรมค้ำกัรึ : การศักษาแบบสุ่มแบ่งครั้งข้างเพื่อเปรี๊ยบเที๊ยบประสัทธิภาพการฉัฉด โบทูลัันئمทอกซัันชนิดเอกับ 0.9% โซเดี๊ยมคลอไรด์ในฝัันสะเก็ดเงินบนศัรษะ. (Randomized, Split-Side, Double Blinded, Placebo-Controlled study, the Efficacy of Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A versus 0.9%NaCl for the Treatment of Scalp Psoriasis) อ.ที่เปรี๊ยกษาหลั้ก : ศศ. พญ.มารัยะ พงศัพฤติพนั้ฐ, อ.ที่เปรี๊ยกษาร่วม : รศ. พญ.ภาวัณั ฤกษัณัณัมิตร

ปัจจุบันมีการรายงานผลการทดลองในสัตว์และรายงานผู้ป่วยเกี่ยวกับการรักษาฝัันสะเก็ดเงินบนพัันห้งที่คั้ต่อการรักษาโดยการใ้้ โบทูลัันئمทอกซัันในชั้นห้งแท้ของฝัันสะเก็ดเงินและได้ผลดี จึงเป็ันที่มาของการใ้้ โบทูลัันئمทอกซัันในฝัันสะเก็ดเงินบนพัันห้งศัรษะ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินประสัทธิภาพของการฉัฉด โบทูลัันئمทอกซัันเอในฝัันสะเก็ดเงินบนพัันห้งศัรษะ โดยการวัดความรุนแรงของฝัันสะเก็ดเงินด้วย modified Psoriasis Severity Index (mPSI)

วิธีการศักษา: ผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มีฝัันบนศัรษะซึ่งไม่คอบสนองต่อการรักษาด้วยยาทา 14 ราย แบ่งครั้งศัรษะเป็ันฝัังซ้ายและฝัังขวา จากนั้นฉัฉด โบทูลัันئمทอกซัันชนิดเอ (Dysport®) 62.5 units และ 0.9% โซเดี๊ยมคลอไรด์ในแต่ละฝัังบนพัันที่ 16 ตารางเซนติเมตร วัดการเปลี่ยนแปลงของฝัันสะเก็ดเงินโดยใ้้ mPSI และหารั้อยละของผู้ป่วยที่มีค่า mPSI ลดลงเกิน 50% (mPSI50)

ผลการศักษา: จัันวนผู้ป่วยที่มีค่า mPSI ลดลงเกิน 50% (mPSI50) หลั้ฉัฉด โบทูลัันئمทอกซัันเที๊ยบกับยาหลอกที่ระยะเวลาต่าง ๆ ดังนี้ 3/14 (21%) vs 0/14 (0%)/ 7/14 (50%) vs 1/14 (7%)/ 8/14 (57%) vs 4/14 (29%) และ 6/14 (43%) vs 2/14 (14%) ที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับและไม่มีพบผลข้างเกี๊ยงที่ร้ายแรงทั้งสองกลุ่ม

สรุปผล: การฉัฉด โบทูลัันئمทอกซัันชนิดเอสามารถลดความรุนแรงของฝัันสะเก็ดเงินบนพัันห้งศัรษะได้ และสามารถใ้้รักษาฝัันสะเก็ดเงินบนพัันห้งศัรษะที่คั้ต่อการรักษาได้

สาขาวิชา อายุรศัาสตร์

ลายมือชั้โอนัฉด

ปีการศักษา 2561

ลายมือชั้อ อ.ที่เปรี๊ยกษาหลั้ก

ลายมือชั้อ อ.ที่เปรี๊ยกษาร่วม

6074002130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Botulinum toxin, Onabotulinum toxin, Scalp psoriasis, Scalp-modified
Psoriasis Area and Severity Index

Katkanit Thammakumpee : Randomized, Split-Side, Double Blinded, Placebo-
Controlled study, the Efficacy of Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A
versus 0.9%NaCl for the Treatment of Scalp Psoriasis. Advisor: Asst. Prof. MARISA
PONGPRUTTHIPAN, M.D. Co-advisor: Assoc. Prof. Pawinee Rerknimitr, M.D.

Background: Intralesional injection of botulinum toxin type A may be considered as a
treatment option in recalcitrant scalp psoriasis, based on the promising results from case reports.

Objectives: To determine the effectiveness of intralesional injection of botulinum toxin
type A for scalp symptoms in patients with moderate to severe scalp psoriasis.

Materials and Methods: The study was a randomized, split-side, double blinded,
placebo-controlled trial in 14 patients with moderate to severe scalp psoriasis. Botulinum toxin
type A (Dysport®) 62.5 units and 0.9% NaCl were injected into the skin lesion area 16 cm² each
side of the head. Each patient received a single treatment. The primary endpoint was a 50%
reduction in the modified Psoriasis Severity Index (mPSI50) at week 2, 4, 8 and 12.

Results: Patients achieving mPSI50 after botulinum toxin type A treatment compared
to placebo treatment were 3/14 (21%) vs 0/14 (0%), 7/14 (50%) vs 1/14 (7%), 8/14 (57%) vs
4/14 (29%) and 6/14 (43%) vs 2/14 (14%) at week 2, 4, 8 and 12, respectively.

Conclusion: Application of botulinum toxin type A showed a positive effect on scalp
psoriasis and could be considered as an adjuvant therapy for recalcitrant scalp psoriasis.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2018

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงมาริษา พงศ์พฤติพันธ์ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และสุดท้ายขอขอบคุณครอบครัวที่เป็นกำลังใจตลอดเวลาที่ทำงานวิจัยนี้

เกศกนิษฐ์ ธรรมคำภีร์



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฉ
หน้า.....	ฉ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของการวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 สมมติฐาน.....	2
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.6 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.7 รูปแบบการวิจัย.....	7
1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	7
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	7
1.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	9
2.1 ระบาดวิทยา.....	9
2.2 พยาธิกำเนิด (pathogenesis)	9

2.3 ลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัย (Clinical manifestation and definition)	16
2.4 การรักษาของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ	17
2.5 โบทูลินัมทอกซิน.....	20
2.6 โรคสะเก็ดเงินและ โบทูลินัมทอกซิน	22
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย.....	25
3.1 คำถามของการวิจัย.....	25
3.2 ประชากร	25
3.3 กลุ่มตัวอย่าง.....	26
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัยโดยละเอียด.....	32
3.5 การรวบรวมข้อมูล	36
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	37
3.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม	37
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	39
4.1 การรวบรวมประชากร.....	39
4.2 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	40
4.3 ผลการวิจัย	41
4.4 ผลข้างเคียงจากการรักษา.....	51
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	54
5.1 อภิปรายผล.....	54
5.2 จุดแข็งของการวิจัย	57
5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	57
5.4 สรุปผล.....	57
5.5 ข้อเสนอแนะ	58
บรรณานุกรม.....	59

ภาคผนวก	63
ภาคผนวก ก ผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะใช้สำหรับการแบ่งระดับความรุนแรง	64
ภาคผนวก ข การดำเนินโรคของผู้ป่วยแต่ละรายค่าที่ได้เป็น 0-72	65
ภาคผนวก ค S-mPASI (Scalp-modified Psoriasis Area and Severity Index) หมายถึงเกณฑ์การให้คะแนนความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ โดยคะแนนประเมินเช่นเดียวกับ PASI ค่าที่ได้จะเป็นค่าต่อเนื่อง 0-7.2	66
ภาคผนวก ง mPSI (modified Psoriasis Severity Index) หมายถึงเกณฑ์การให้คะแนนความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ โดยคะแนนประเมินเช่นเดียวกับ PASI ค่าที่ได้จะเป็นค่าต่อเนื่อง 0-12	67
ภาคผนวก จ แบบบันทึกข้อมูล (case record form)	68
ภาคผนวก ฉ แบบสอบถาม	70
ภาคผนวก ช คะแนน mPSI (0-12) ของผู้ป่วยแต่ละรายเทียบฝั่งที่ฉีด โบทูลินัมทอกซิน (BTA) และยาหลอก (Control)	73
ภาคผนวก ซ ภาพถ่ายผู้ป่วยแต่ละรายเปรียบเทียบผื่นสะเก็ดเงินที่ได้รับการฉีด โบทูลินัมทอกซิน (BTA) และยาหลอก (Control)	74
ประวัติผู้เขียน	89

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ ⁸	4
ตารางที่ 2 แสดงการประเมินคะแนน Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	5
ตารางที่ 3 การประเมิน Scalp-modified Psoriasis Area and Severity Index (S-mPASI).....	6
ตารางที่ 4 การประเมิน modified Psoriasis Severity Index (mPSI).....	7
ตารางที่ 5 โรคที่มีรายงานการรักษาโดยใช้ไบโทลินีมัทอกซิน.....	22
ตารางที่ 6 Randomization.....	28
ตารางที่ 7 แสดงค่าความมันวัดจากเครื่อง Sebumeter®.....	31
ตารางที่ 8 แสดงการสรุปขั้นตอนในการทำงาน.....	36
ตารางที่ 9 ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยเกี่ยวกับข้อมูลทั่วไปก่อนการเข้าร่วมวิจัย (Baseline characteristics)	40
ตารางที่ 10 แสดงความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินก่อนรักษา, hyperhidrosis score,.....	41
ตารางที่ 11 ค่าเฉลี่ยคะแนน PASI และค่าเฉลี่ยคะแนน S-mPASI ในแต่ละ visit	42
ตารางที่ 12 แสดงค่า modified psoriasis severity index (mPSI).....	43
ตารางที่ 13 แสดงค่า Erythema score.....	44
ตารางที่ 14 แสดงค่า Induration score.....	45
ตารางที่ 15 ตารางแสดงค่า Scale score.....	46
ตารางที่ 16 จำนวนผู้ป่วย (%) ในแต่ละ visit ที่มีค่า mPSI ที่ลดลง โดยแบ่งเป็น mPSI25, 50, 75 และ 90.....	47
ตารางที่ 17 แสดงค่าความแดง (Erythema index) จากเครื่อง Antera®	48
ตารางที่ 18 แสดงค่าความมันของผื่นจากเครื่อง sebumeter.	49
ตารางที่ 19 แสดงผล Iodine starch test.....	50

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงการประเมินคะแนน Psoriasis Area and Severity Index (PASI).....	5
ภาพที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและการเกิดโรคสะเก็ดเงิน.....	10
ภาพที่ 3 สมมติฐานเกี่ยวกับ HLA-Cw6 และกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน.....	11
ภาพที่ 4 แสดงกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน.....	12
ภาพที่ 5 แสดง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน.....	14
ภาพที่ 6 ภาพถ่ายที่วัดจากเครื่อง Antera®.....	30
ภาพที่ 7 การวัดความมันจากผิวด้านด้วยเครื่อง sebumeter.....	30
ภาพที่ 8 แสดงผล Iodine starch test negative.....	31
ภาพที่ 9 แสดงผล Iodine starch test positive.....	32
ภาพที่ 10 แสดงตำแหน่งในการฉีดยา.....	34
ภาพที่ 11 แสดงภาพถ่ายผู้ป่วยรายเดียวกันก่อนได้รับการรักษา (A,C) และ 4 สัปดาห์หลังได้รับการรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินหลังหูซ้าย (B) และ 0.9%NaCl (D).....	42
ภาพที่ 12 แสดงการวัดค่าความแดงในผู้ป่วยรายเดียวกันด้วยเครื่อง Antera® ก่อนได้รับการรักษา (A,C) และ 4 สัปดาห์หลังได้รับการรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินหลังหูซ้าย (B) และ 0.9%NaCl (D).....	48
ภาพที่ 13 ตำแหน่งที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงคิ้วตก.....	51
ภาพที่ 14 ตำแหน่งที่ฉีด 0.9%NaCl.....	52
ภาพที่ 15 ที่ 4 สัปดาห์หลังรักษาผู้ป่วยขยับคิ้วขวาได้ลดลง ทำให้หนังตาขวาตก.....	52
ภาพที่ 16 ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษาคิ้วขวาขยับได้ตามปกติ.....	53

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	3
แผนภูมิที่ 2 แสดงการเข้าถึงผู้ป่วยที่ศึกษา การคัดเข้าและคัดออกตามเกณฑ์ การสุ่ม	39
แผนภูมิที่ 3 แสดงค่า modified psoriasis severity index (mPSI) ในแต่ละ visit.....	43
แผนภูมิที่ 4 แสดง Erythema score (* p -value < 0.05)	44
แผนภูมิที่ 5 แสดง Induration score (* p -value < 0.05).....	45
แผนภูมิที่ 6 แสดง Scale score (* p -value < 0.05).....	46
แผนภูมิที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า mPSI ลดลง 50% (mPSI50) ในแต่ละ visit	47
แผนภูมิที่ 8 แสดงค่าความแดง (Erythema index) วัดจากเครื่อง Antera®	49
แผนภูมิที่ 9 แสดงค่าความมันของผิวหนังวัดจากเครื่อง sebumeter.....	50

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของการวิจัย

โรคสะเก็ดเงินพบได้ประมาณร้อยละ 1-3 ประชากรโลก และมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยสะเก็ดเงินมีอาการแสดงบนศีรษะมีลักษณะเป็นผื่นแดงหนา ขอบเขตชัดและมีขุยหนา บางครั้งผื่นลามทั่วทั้งศีรษะหรือนอกไรผมได้ โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคเรื้อรัง รักษาไม่หายขาด และเป้าหมายในการรักษาโรคสะเก็ดเงินคือควบคุมโรคทำให้ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วย แพทย์ผู้ดูแลควรดูแลผู้ป่วยทั้งตัว โรคและสภาวะจิตใจของผู้ป่วย หลักสำคัญคือการทำให้ง่ายใจ ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรคที่ถูกต้อง

การรักษาโรคสะเก็ดเงินมียาสองกลุ่มหลักคือยาใช้ภายนอก (topical treatment) และยารักษาตามระบบ (systemic treatment) จำแนกตามความรุนแรงของตัวโรค (disease severity), โรคร่วม (comorbidity), ประสิทธิภาพการรักษา (efficacy) รวมถึงความพึงพอใจของผู้ป่วยในแง่การบริหารยาและราคา ในเบื้องต้นการรักษาโดยการกระจายของผื่นบนพื้นที่ผิวของร่างกาย (body surface area, BSA) หากปริมาณผื่นน้อยกว่าร้อยละ 5-10 พื้นที่ผิวของร่างกายจัดเป็น mild to moderate disease จะพิจารณาใช้ยาภายนอก (topical treatment) เป็นหลัก หากปริมาณผื่นมากกว่าร้อยละ 5-10 พื้นที่ผิวของร่างกายจัดเป็น moderate to severe disease มีการรักษาเพิ่มเติมจากยาภายนอกได้แก่ phototherapy และ systemic treatment วิธีการประเมินความรุนแรงของโรค (clinical severity) มีหลายวิธีได้แก่ Body surface area (BSA), Physician global assessment (PGA) แต่ที่ได้รับความนิยมที่สุดคือ Psoriasis area severity index (PASI)

การรักษาผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะมีความยุ่งยากกว่าบริเวณอื่นของร่างกายเนื่องจากมีเส้นผมปกคลุม อีกทั้งยาคิดบนเส้นผมเกิดเป็นคราบ หรือผมจับตัวเป็นก้อนส่งผลเสียต่อบุคลิกภาพ ทำให้รูปแบบของยาที่นิยมใช้บนศีรษะเป็นกลุ่มโลชั่น, เจล, โฟม หรือสเปรย์ มากกว่าครีมหรือขี้ผึ้ง ยาที่ใช้มากที่สุดในการรักษาผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะคือ topical corticosteroid รองลงมาเป็น tazarotene, coal tar shampoo, anthralin สำหรับ intralesional corticosteroid injection อาจจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินบนศีรษะแต่ข้อมูลการศึกษาไม่มากนัก salicylic acid ออกฤทธิ์เป็นสารลอกเคอราทิน (keratolytic agent) ถือเป็น การรักษาเสริมเพื่อลดขุยของผื่นสะเก็ดเงิน นอกจากนี้หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้นการรักษาถัดไปคือ phototherapy และ systemic agents

3,4

ปัจจุบันมีการรายงานผลการรักษาผื่นสะเก็ดเงินบนผิวหนังที่คือต่อการรักษาโดยการ โบทูลินัมทอกซิน ในปี 2008 Zanchi และคณะได้ฉีด OnabotulinumtoxinA (ONA) 50-100 ยูนิต ให้ผู้ป่วย inverse psoriasis จำนวน

15 คน โดยฉีด 2.4 unit (Botox 100 unit ผสมใน 0.9% NSS 5 ml) ห่างกัน 2.8 เซนติเมตร ติดตามคนไข้ที่ 0, 2, 4, 12 สัปดาห์ ประเมินอาการเจ็บและคันด้วย VAS และอาการแดงของผื่นจากภาพถ่าย พบว่าผู้ป่วยมีอาการเจ็บและคันดีขึ้นทุกคน ส่วนอาการผื่นแดงดีขึ้น 87% ของผู้ป่วยทั้งหมด⁵ ในปี 2014 Gilbert และคณะพบว่าเมื่อฉีด ABO ที่ผื่นสะเก็ดเงินชนิด plaque ที่คือต่อการรักษาเพียงครั้งเดียว โดยใช้ Dystport® 3.75 unit ต่อจุด ห่างกัน 1 เซนติเมตร รวมทั้งสิ้น 30 unit ผื่นที่ได้รับ ABO เริ่มดีขึ้นจน complete remission ที่ 3 สัปดาห์หลังรักษา ผลการรักษาคงอยู่ 7 เดือนและมีผื่นกลับมาอีกครั้ง 8 เดือนหลังการรักษา⁶ จึงเป็นที่มาของแนวคิดในการใช้โบทูลินัมทอกซินรักษาผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะ

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการฉีด โบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะต่อความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงิน โดยการวัดด้วย modified Psoriasis Severity Index (mPSI) หลังการฉีด 4 สัปดาห์

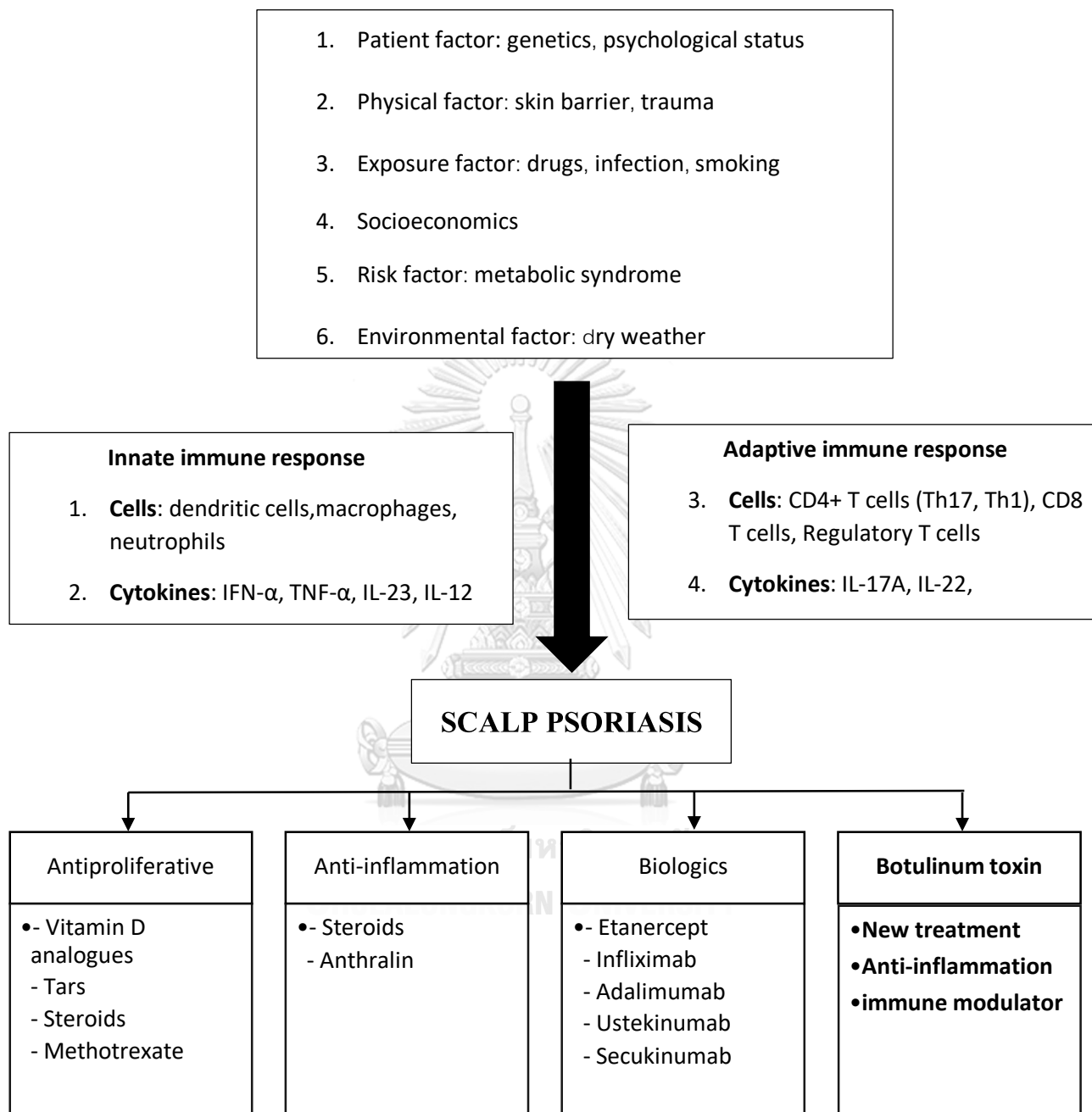
วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาการประสิทธิภาพการฉีด โบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะต่อ
 - 1.1 ความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะที่ 12 สัปดาห์โดยอาศัย mPSI
 - 1.2 ความแดงของผื่นโดยใช้เครื่อง Antera® ที่ 4 สัปดาห์
 - 1.3 การแห้งเหี่ยวบนหนังศีรษะ โดยอาศัยแบบสอบถามและ Iodine starch test ที่ 2 สัปดาห์
 - 1.4 ระดับไขมัน (sebum) บนหนังศีรษะด้วย sebumeter ที่ 4 สัปดาห์
2. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงการฉีด โบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะ
3. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา การซ่อมพิเศษ และการซ่อมภูมิโนฮิสโตเคมีของผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะที่ 4 สัปดาห์หลังฉีด โบทูลินัมทอกซินเอ

1.3 สมมติฐาน

การฉีด โบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะทำให้ความรุนแรงของโรคที่วัดด้วย mPSI ลดลงอย่างน้อย 50%⁷

1.4 กรอบแนวความคิดความคิดในการวิจัย



แผนภูมิที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย




1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่ไม่อยู่ในระยะเห่อและไม่อยู่ในระยะเวลาการรักษาคือ
 - a. หยุคยาทาศีรษะเป็นเวลา 1 เดือน
 - b. ผู้ป่วยรายใหม่
2. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาด้วย Tar shampoo ทุกวัน สำหรับยารับประทานใช้ต่อในขนาดเท่าเดิมและไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดตลอดระยะเวลาการศึกษาวิจัย
3. ผู้ป่วยสะเก็ดเงินบนศีรษะของผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคสม่ำเสมอทั้งศีรษะ
4. ปัจจัยกระตุ้นการเกิดผื่นสะเก็ดเงินเท่ากันตลอดการวิจัย
5. ตำแหน่งที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินเอและยาหลอกไม่จำเป็นต้องอยู่ในกายวิภาคจุดเดียวกัน
6. ตำแหน่งที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินเอและยาหลอกต้องห่างกันอย่างน้อย 5 เซนติเมตร

1.6 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

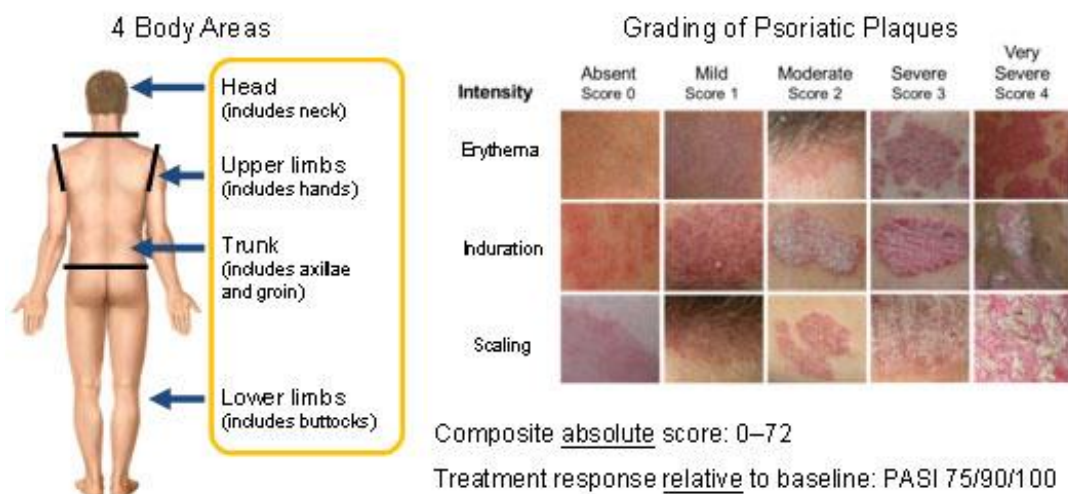
1. ผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะใช้สำหรับการแบ่งระดับความรุนแรงเพื่อประเมิน⁸ (ตารางที่ 1)

Table 3 Recommendations for the definition of mild, moderate and severe scalp psoriasis, including photographs as diagnostic guidance

Severity	Area	Indicated by the presence of one or more of:	Example
Mild	Affects < 50% of the scalp	Mild erythema Mild scaling Minimal thickness (barely detectable or no infiltration) Mild pruritus	
Moderate	Affects < 50% of the scalp	Moderate erythema Moderate scaling Moderate thickness (some infiltration) Mild to moderate pruritus	
Severe	Affects > 50% of the scalp	Severe erythema Severe scaling Very thick (extensive infiltration) Moderate to severe pruritus Evidence of hair loss with scarring Lesions not limited to the scalp (e.g. hairline or forehead involvement)	

ตารางที่ 1 แสดงความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ⁸

2. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) เป็นการประเมินความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินทั่วทั้งตัวเพื่อประเมินการดำเนินโรคของผู้ป่วยแต่ละราย ค่าที่ได้เป็น 0-72⁹ (ภาพที่ 1, ตารางที่ 2)



ภาพที่ 1 แสดงการประเมินคะแนน Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Plaque characteristic	Lesion score	Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None 1 = Slight				
Induration/Thickness	2 = Moderate 3 = Severe 4 = Very severe				
Scaling					
Add together each of the 3 scores for each body region to give 4 separate sums (A).					
Lesion Score Sum (A)					
Percentage area affected	Area score	Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Area Score (B) <i>Degree of involvement as a percentage for each body region affected (score each region with score between 0-6)</i>	0 = 0% 1 = 1% - 9% 2 = 10% - 29% 3 = 30% - 49% 4 = 50% - 69% 5 = 70% - 89% 6 = 90% - 100%				
Multiply Lesion Score Sum (A) by Area Score (B), for each body region, to give 4 individual subtotals (C).					
Subtotals (C)					
Multiply each of the Subtotals (C) by amount of body surface area represented by that region, i.e. x 0.1 for head, x 0.2 for upper body, x 0.3 for trunk, and x 0.4 for lower limbs.					
Body Surface Area		x 0.1	x 0.2	x 0.3	x 0.4
Totals (D)					
Add together each of the scores for each body region to give the final PASI Score.					

PASI Score =

ตารางที่ 2 แสดงการประเมินคะแนน Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

3. Scalp-modified Psoriasis Area and Severity Index (S-mPASI) หมายถึงเกณฑ์การให้คะแนนความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ โดยคะแนนประเมินเช่นเดียวกับ PASI ค่าที่ได้จะเป็นค่าต่อเนื่อง 0-7.2⁹ (ตารางที่ 3)

Plaque characteristic	Lesion score	Head
Erythema	0= None	
Induration/Thickness	1= Slight	
Scaling	2= Moderate 3= Severe 4= Very severe	
Add together each of the 3 scores to give sum (A)		
Lesion Score Sum (A)		
Percentage area affected	Area score	
Area Score (B) <i>Degree of involvement as a percentage</i> <i>(score between 0-6)</i>	0=0% 1=1%-9% 2=10%-29% 3=30%-49% 4=50%-69% 5=70%-89% 6=90%-100%	
Multiply Lesion Score Sum (A) by Area Score (B) to give subtotal (C)		
Subtotal (C)		
Multiply Subtotal (C) by amount of body surface area represented by that region		
Body Surface Area		X 0.1
Totals (D) = S-mPASI		

ตารางที่ 3 การประเมิน Scalp-modified Psoriasis Area and Severity Index (S-mPASI)

4. modified Psoriasis Severity Index (mPSI) หมายถึงเกณฑ์การให้คะแนนความรุนแรงของผื่น สะเก็ดเงินบนศีรษะ โดยคะแนนประเมินเช่นเดียวกับ PASI ค่าที่ได้จะเป็นค่าต่อเนื่อง 0-12⁹(ตารางที่ 4)

Plaque characteristic	Lesion score	Head
Erythema	0= None	
Induration/Thickness	1= Slight	
Scaling	2= Moderate	
	3= Severe	
	4= Very severe	
Add together each of the 3 scores to give sum (A)		
Lesion Score Sum (A)		

ตารางที่ 4 การประเมิน modified Psoriasis Severity Index (mPSI)

1.7 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะ Therapeutic trial เป็น Randomized, split-side, double blinded, placebo-controlled study

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย

- 1 การเปลี่ยนแปลงของตัวโรคขึ้นกับปัจจัยกระตุ้น ได้แก่อาการเครียด การบาดเจ็บของผิวหนัง การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเป็นต้น จึงไม่สามารถควบคุมปัจจัยทุกอย่างได้
- 2 หนังกีฬาที่มีเส้นผมปกคลุมทำให้วัดค่าสีแดงจากเครื่อง Antera® ได้คลาดเคลื่อน
- 3 การรักษาทำได้ในตำแหน่งไรผมทำให้การประเมินผื่นสะเก็ดเงินและการวัดทำได้ง่าย

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ทำให้ทราบประสิทธิภาพของการฉีดโบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะในการลดความรุนแรงของโรค ทำให้ลดปริมาณการใช้ยา ลดความลำบากในการทายา ลดระยะเวลาที่ต้องทายาในแต่ละวันของผู้ป่วย และมีประสิทธิภาพการรักษาได้นานหลายเดือน

1.10 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

1. การวัดผลเชิงคุณภาพ (subjective measurement) เช่น ความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงิน จึงให้ตจแพทย์ท่านเดิมทั้ง 2 ท่านเป็นผู้ประเมิน
2. การอ่านผลทางพยาธิวิทยาให้พยาธิแพทย์เป็นผู้อ่าน โดยที่ไม่ทราบชนิดของการรักษาที่ได้รับ
3. กรณีผู้ป่วยไม่มาตามนัด จะโทรตามผู้ป่วยและอนุ โลมให้มาก่อนหรือหลังวันนัดได้ 2 วัน
4. หากผู้ป่วยมีอาการแย่ลง จะหาสาเหตุและแก้ไข และออกจากงานวิจัย



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ระบาดวิทยา

โรคสะเก็ดเงินพบได้ประมาณร้อยละ 1-3 ประชากรโลก, ร้อยละ 1-2 ประชากรไทย ความชุก (prevalence) ของโรคสะเก็ดเงินต่างกันในแต่ละเชื้อชาติพบว่าประชากรเอเชียมีแนวโน้มที่จะเกิดโรคสะเก็ดเงินน้อยกว่าประชากรในยุโรป โรคสะเก็ดเงินเกิดได้ทุกบริเวณในร่างกายรวมถึงศีรษะ เล็บและเขี้ยว โดยที่ศีรษะเป็นบริเวณที่พบได้บ่อยที่สุด จากข้อมูลในประชากรยุโรปพบว่าผู้ป่วยสะเก็ดเงินมีผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะร้อยละ 80 ในเอเชียร้อยละ 75-90

ผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่ได้รับการวินิจฉัยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี มีแนวโน้มที่จะมีความรุนแรงของโรคสูง และพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคสะเก็ดเงินและ human leukocyte antigens (HLAs) เช่น HLA-Cw6, HLA-Cw1, HLA-B46⁸

2.2 พยาธิกำเนิด (pathogenesis)

ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้โรคสะเก็ดเงินกำเริบได้แก่

- ปัจจัยภายนอก (external triggering factors) ได้แก่ การทำลายผิวหนัง (Koebner phenomenon)
- ปัจจัยภายใน (systemic triggering factors)
 - กรรมพันธุ์ ได้แก่ human leukocyte antigens (HLAs) เช่น HLA-Cw6, HLA-Cw1, HLA-B46 ดังแสดงในภาพที่ 2
 - การติดเชื้อเช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย
 - การติดเชื้อเอชไอวี
 - ภาวะผิดปกติทางเมตาบอลิกเช่น ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ
 - ภาวะเครียด (psychological stress)
 - ยาบางชนิด ได้แก่ lithium, interferons, beta blocker, antimalarial drug
 - การดื่มแอลกอฮอล์, สูบบุหรี่ และภาวะน้ำหนักเกิน

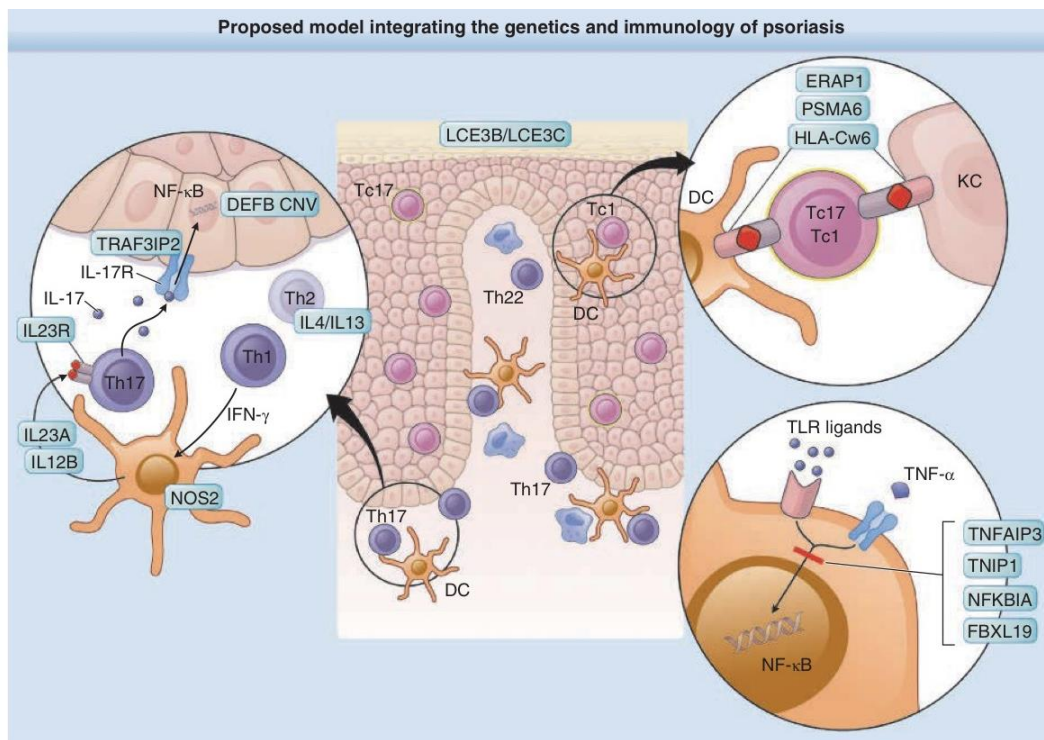


Figure 28-14 Proposed model integrating the genetics and immunology of psoriasis. Whereas the majority of the CD8⁺ T-cells (green) are located in the epidermis, CD4⁺ T cells (purple) predominate in the dermis along with antigen-presenting cells and dendritic cells (DCs) (blue) and macrophages (Mφs) (orange). Confirmed association signals are indicated by the likely candidate genes they contain. Not all known psoriasis loci are depicted in this figure; please see text and Table 28-2 for additional details. Th, T helper; TLR, toll-like receptor. (Adapted from Nair RP et al. Psoriasis bench to bedside: genetics meets immunology. *Arch Dermatol.* 2009;145(4):462-464, with permission. Copyright © 2009 American Medical Association. All rights reserved.)

ภาพที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยทางพันธุกรรมและการเกิดโรคสะเก็ดเงิน¹

สมมติฐานเกี่ยวกับ HLA-Cw6 ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดสะเก็ดเงินคือการที่มี antigen (Ag) จับกับ HLA-Cw6 จะมีการกระตุ้นผ่าน T-cell receptor (TCR) เกิด cross presentation บน dendritic cell (DCs) ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ naïve T-cells ในต่อมน้ำเหลืองและเพิ่มจำนวน CD8⁺ T-cell ที่จะเคลื่อนที่ไปยังผิวหนังชั้น epidermis และเกิดกระบวนการอักเสบต่อไปดังภาพที่ 3

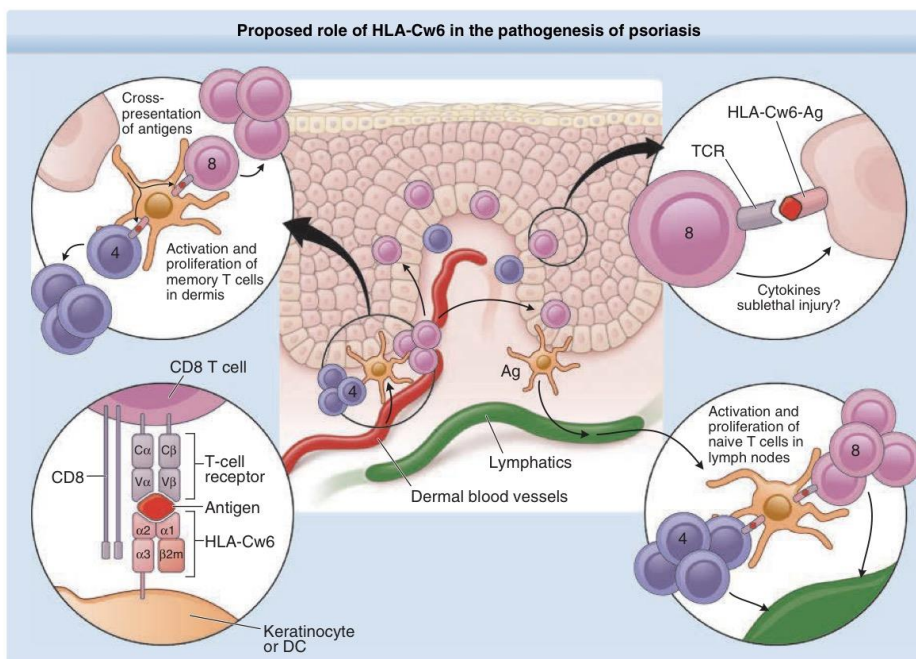


Figure 28-15 Proposed role of HLA-Cw6 in the pathogenesis of psoriasis. Antigen (Ag) in the binding pocket of human leukocyte antigen (HLA)-Cw6 interacts with a T-cell receptor (TCR). The role of HLA-Cw6 in psoriasis is likely to be two-fold. HLA-Cw6 is active in cross-presenting peptides on the surface of dendritic cells (DCs), allowing activation and clonal expansion of antigen-specific CD8⁺ T cells. This process is dependent on CD4⁺ T-cell help for cross-presentation of intracellular antigens and is likely to happen both in the dermis (activation of resident memory T cells) and local lymph nodes (activation of naïve T cells). Subsequently, the activated CD8⁺ T cells are able to migrate into the epidermis, where they encounter HLA-Cw6 on the surface of DCs or keratinocytes presenting those same pathogenic peptides. Because these T cells express perforin, they may directly damage keratinocytes in the traditional cytotoxic manner. Activated CD8⁺ T cells may also trigger the local release soluble factors, including cytokines, chemokines, eicosanoids, and innate immune mediators, which could further increase local inflammation and stimulate keratinocyte proliferation.

ภาพที่ 3 สมมติฐานเกี่ยวกับ HLA-Cw6 และกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน¹

สะเก็ดเงินเป็นโรคที่เกิดจากระบบการอักเสบที่เกิดจาก complex immune mediated inflammatory disease ซึ่งเกิดในผู้ที่มีพันธุกรรมที่เสี่ยงต่อการเกิดโรค ผู้ป่วยจะมีผื่นอักเสบตามผิวหนัง ในระยะแรกเชื่อว่าจุดเริ่มต้นการเกิดโรคเกิดจากเซลล์ keratinocyte มีการแบ่งตัวอย่างมากผิดปกติ เนื่องจากพบว่ามีการมีเม็ดเลือดขาวชนิด innate และ adaptive immunity ในชั้นผิวหนังที่เป็นโรคในผู้ที่มีพันธุกรรมเสี่ยงต่อการเกิดโรคเมื่อมีสารกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (antigenic stimuli) ที่ผิวหนังจะกระตุ้น plasmacytoid dendritic cells และ innate immune cells ที่ผิวหนัง ทำให้มีการปล่อย proinflammatory cytokines โดยเฉพาะ interferon- α (IFN- α) ซึ่งจะมีฤทธิ์กระตุ้นให้ myeloid dendritic cells ที่ผิวหนังอยู่ในภาวะ active และมีการปล่อย cytokines ออกมาหลายตัว โดยเฉพาะ interleukin-23 (IL-23) ซึ่งจะกระตุ้น T-cell ให้มีการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของ T-cell ต่อไป โดยจะมีการสร้าง cytokines ที่สำคัญคือ IL-17 ที่จะไปออกฤทธิ์ร่วมกับ cytokines อื่นๆ ในการกระตุ้นให้ keratinocyte แบ่งตัวอย่างมากและสร้าง proinflammatory antimicrobial peptides และ cytokines อย่างต่อเนื่อง¹⁰ (ภาพที่ 4) แต่ต่อมา ก็พบว่าร่างกายมีกระบวนการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติไป มีความผิดปกติของ dendritic cells, T cells,

keratinocytes, neutrophils และสาร cytokines ที่ปล่อยออกมาจากเซลล์ภูมิคุ้มกันดังกล่าว ทำให้เกิดการอักเสบที่
 ชั้นผิวหนังและตามมาด้วยความผิดปกติใน โรคสะเก็ดเงิน¹⁰

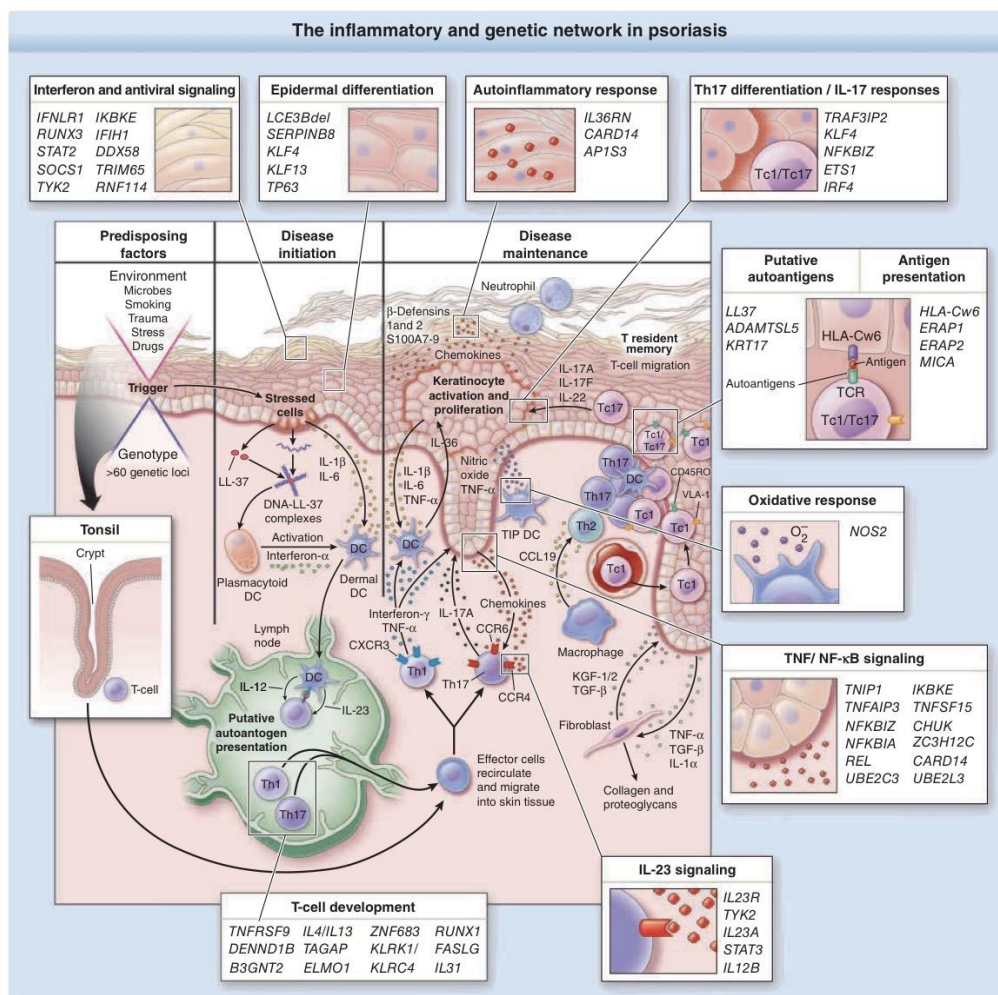


Figure 28-13 The inflammatory and genetic network in psoriasis. Psoriasis is initiated and maintained by interactions between intrinsic genetic susceptibility factors and external environmental factors, with the cutaneous immune system playing a central role. Initiation (triggering) of psoriasis lesions can occur in the skin (Koebnerization) or in the tonsils (streptococcal pharyngitis). In the context of environmental challenge, dendritic cells (DCs) are activated by “danger signals” released by damaged keratinocytes such as nucleic acids, S100 proteins, cathelicidins, and β-defensins; microbial products such as bacterial lipopolysaccharide; and proinflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1, IL-36, and IL-8 induced in damaged keratinocytes. Through secretion of the key cytokines IL-12 and IL-23, activated DCs drive polarization and expansion of “T1” (T helper [Th] 1 and Tc1), “T17” (Th17 and Tc17) lymphocytes, which acquire skin-homing properties. Activated T1 and T17 cells secrete pro-inflammatory mediators including interferon (IFN)-γ, tumor necrosis factor (TNF)-α, IL-22, and IL-17, which act in a synergistic manner to amplify keratinocyte responses in the vicinity of the initial insult. To this end, keratinocytes increase their production of inflammatory mediators, including IL-1, IL-36, and a large number of chemokines, including IL-8 (CXCL8), CXCL9, and CXCL10. Cytokine-activated keratinocytes also release larger amounts of the various “danger signals” such as S100 proteins, cathelicidins, and β-defensins, many of which also have antimicrobial and chemotactic properties. This amplified inflammatory circuit recruits in chemotaxis and recruitment other inflammatory cells, including macrophages, DC, neutrophils, and other T-cell subsets, which act in synergy to maintain the disease process. Injured keratinocytes also produce growth factors such as TGF-α, amphiregulin (AREG), fibroblast growth factor (FGF), and nerve growth factor (NGF) to promote structural integrity, as well as T-cell growth factors, including IL-7 and IL-15. Key aspects of this process, which continue to be topics of active investigation, include the role of specific antigens in initiation versus maintenance of psoriasis and the mechanism of psoriatic epidermal hyperplasia. As indicated in the highlighted boxes, genetic variation influences multiple steps in this process, including INF and antiviral signaling, epidermal response, IL-23 signaling, cellular responses to IL-17 and TNF via NF-κB and other intracellular signaling pathways, autoinflammatory response, oxidative responses, and antigen presentation, T-cell development. Details on the role of specific candidate genes in this process can be found in Table 28-2.

ภาพที่ 4 แสดงกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน¹

The innate immune response

เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ได้แก่ dendritic cells, macrophages และ neutrophils สำหรับ cytokines ที่สร้างจาก cells เหล่านี้และทำหน้าที่หลักในกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน ได้แก่ interferon (IFN)-alpha, tumor necrosis factor (TNF)-alpha และ interleukin (IL)-23

1. Cellular components

1. Dendritic cells

- a. Plasmacytoid dendritic cells โดยทั่วไปไม่พบในผิวหนังปกติ แต่ในบริเวณผื่นสะเก็ดเงินมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น ถือเป็นเซลล์หลักในการสร้าง IFN-alpha¹¹
- b. Myeloid dendritic cells พบปริมาณมากในผิวหนังที่เป็นสะเก็ดเงิน และมีการเพิ่มปริมาณหลังมีการหลั่ง IFN-alpha และ proinflammatory cytokines และ chemokine อื่นๆ โดย myeloid dendritic cell ทำหน้าที่เป็น antigen presenting cells หลัง inflammatory cytokines ได้แก่ **TNF-alpha** ส่งผลต่อ T-cell activity, **IL-23** ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ precursor CD4+ cells ไปเป็น Th17 cells และ **IL-12** กระตุ้นการสร้าง Th1 cells และ effector CD8+ T-cells นอกจากนี้ myeloid dendritic cells มีผลต่อ keratinocytes และ skin vascular ผ่านการสร้าง IL-20 และ nitric oxide¹²

2. Macrophages หน้าที่ในกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินไม่ชัดเจน น่าจะเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่เป็น antigen presenting cells และการหลั่ง cytokines

3. Neutrophils ในผื่นสะเก็ดเงินมี neutrophil chemoattractant IL-8 สูงขึ้นกว่าปกติมาก ซึ่งมีหน้าที่ในกลไกการอักเสบของโรคสะเก็ดเงิน

2. Cytokines ที่มีผลต่อการเกิดรอยโรค ดังแสดงในภาพที่ 5

4. Interferon-alpha (IFN- α): สร้างจาก plasmacytoid dendritic cells

5. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α): เป็น proinflammatory cytokine ที่สำคัญมากในกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงิน ทำหน้าที่กระตุ้น dendritic cells, Th17 และ Th1 cells และ keratinocytes

6. Interleukin-23 (IL-23): สร้างจาก myeloid dendritic cells และ keratinocytes ทำหน้าที่เป็นควบคุมในการเพิ่มจำนวนหรือการอยู่รอดของ Th17 cells

7. Interleukin-12 (IL-12): สร้างจาก activated myeloid dendritic cells และทำหน้าที่ในการ differentiation ของ Th1 cells

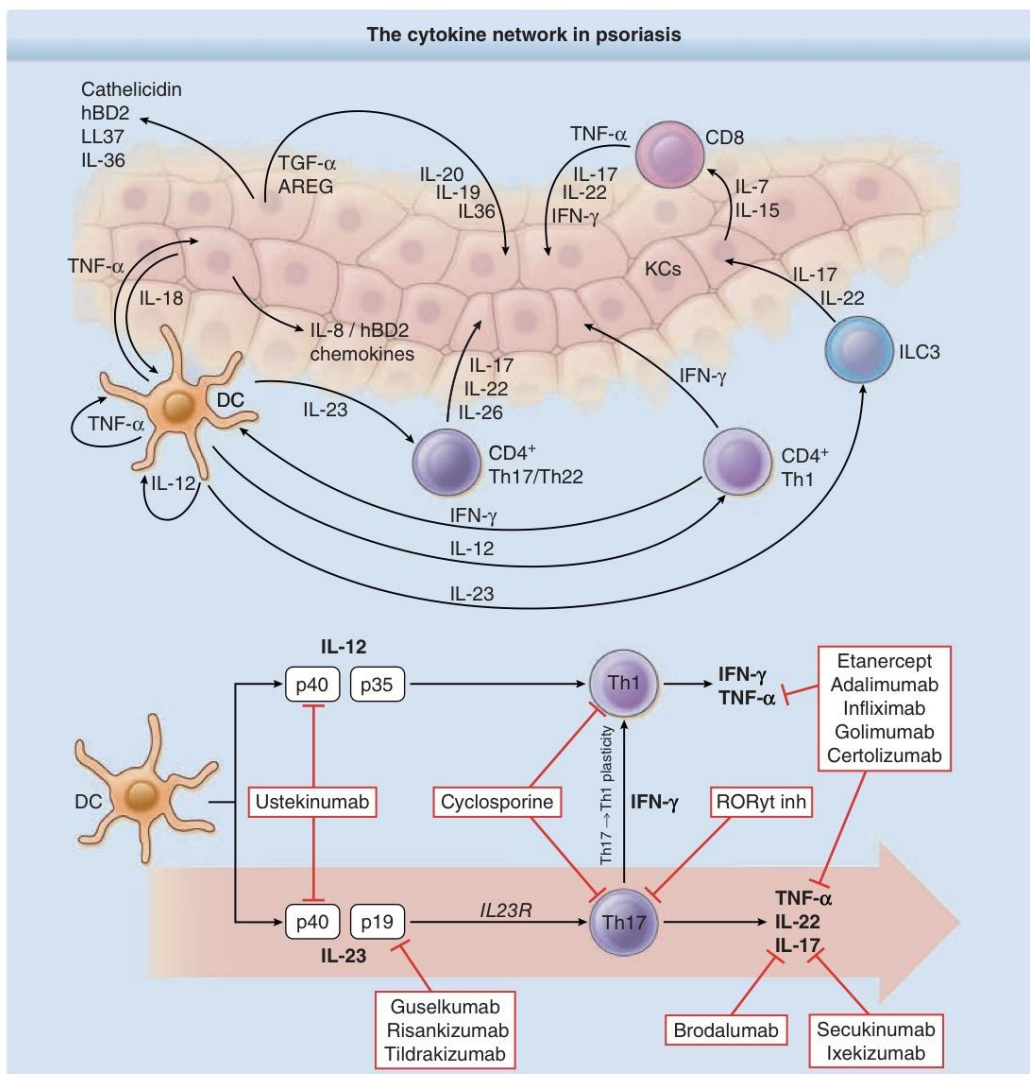


Figure 28-12 The cytokine network in psoriasis. Interferon (IFN)- γ is produced by T helper (Th) 1 cells and tumor necrosis factor (TNF)- α is produced by activated T cells and dendritic cells (DCs). IFN- γ amplifies the production of interleukin (IL)-23 by DC. In turn, IL-23 maintains and expands subsets of CD4⁺ T cells, called Th 17 and Th22 cells, which are characterized by production of IL-17 and IL-22, respectively. ILC3 also contribute to IL-17 in psoriatic skin. CD8⁺ T cells are predominantly found in the epidermis, and their entry into the epidermis is necessary for lesion development. IL-17, TNF- α , IFN- γ , and IL-22 synergistically promote activation of the innate keratinocyte defense response involving secretion of antimicrobial peptides such as human- β -defensin 2 (hBD-2), cathelicidin (LL37), IL-8 and other chemokines, and growth factors such as transforming growth factor (TGF)- α , amphiregulin (AREG), IL-19, and IL-20. Keratinocytes also produce IL-7 and IL-15, which influence the survival and turnover of CD8⁺ T cells; IL-18, which via IL-12 causes DCs to further increase the production of IFN- γ by T-cells; and IL-36 family cytokines, which attracts leukocytes, including neutrophils. Notably, the majority of available systemic therapeutic agents that have shown high therapeutic efficacy in psoriasis target the IL-12–Th1 and IL-23–Th17 axes.

ภาพที่ 5 แสดง cytokines ที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดสะเก็ดเงิน¹

The adaptive immune response

- Cellular components
- 8. CD4+ T cells: พบในชั้นหนังแท้ของผิวหนังที่เป็นรอยโรค
- 9. T helper type 17 cells (Th17 cells): เป็น subset ของ CD4+ T cells ถูกกระตุ้นโดย IL-1, IL-6, transforming growth factor (TGF)-beta, and IL-23 ที่สร้างจาก inflammatory dendritic cells หลังจากนั้น Th17 cells จะหลั่ง IL-17A และ IL-22 ไปกระตุ้น keratinocyte ต่อไป
- 10. T helper type 1 cells (Th1 cells): หลั่ง proinflammatory cytokines ได้แก่ IFN-gamma, IL-2, and TNF-alpha
- 11. CD8 T cells: cytotoxic CD8+ T cells พบที่ epidermis ของรอยโรคสะเก็ดเงิน มีบทบาทน้อยกว่า CD4+ T cells
- 12. Regulatory T cells: ในรอยโรคสะเก็ดเงินพบว่า regulatory T cells มีความผิดปกติของ suppressive function
- Cytokines
- 13. Interleukin-17A (IL-17A): สร้างจาก Th17 cells มีระดับสูงขึ้นทั้งในเลือดของผู้ป่วยสะเก็ดเงิน และในรอยโรคสะเก็ดเงิน หน้าที่ของ IL-17A ได้แก่
 - a. เกี่ยวข้องกับการ activation, recruitment และยับยั้ง apoptosis ของ neutrophils
 - b. กระตุ้นกระบวนการ angiogenesis
 - c. กระตุ้นเซลล์ keratinocytes
- 14. Interleukin-22 (IL-22): สร้างจาก Th17 cells และ Th22 cells มีระดับสูงขึ้นทั้งในเลือดของผู้ป่วยสะเก็ดเงิน และในรอยโรคสะเก็ดเงิน IL-22 มีหน้าที่หลักในการกระตุ้น keratinocytes

ปัจจุบันมีการศึกษาค้นคว้าความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินอย่างต่อเนื่องทำให้มีการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ๆที่ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น

2.3 ลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัย (Clinical manifestation and definition)

รอยโรคสะเก็ดเงินผิวหนังมีหลายรูปแบบได้แก่

1. Plaque-type psoriasis เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด โดยพบได้มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย ผื่นมีลักษณะหนา ขอบเขตชัดเจน มีสีแดงสด และมีขุยสีขาวขุ่นหรือเป็นมันคล้ายสะเก็ดเงิน เมื่อใช้เล็บหรือไม้จิ้มฟันจะมีจุดเลือดออกใต้ผิวหนัง (Auspitz's sign) เนื่องจากมีเส้นเลือดมากกว่าผิวปกติ โรคสะเก็ดเงิน พบบ่อยที่บริเวณข้อศอก เข่า หลังส่วนล่าง หนังศีรษะ หลังหู ท้ายทอย สะดือ มือ และเท้า
2. Guttate psoriasis พบบ่อยในเด็ก และอาจเกิดตามหลังการติดเชื้อ *Streptococcus* แสดงลักษณะผื่นมักมีขนาดเล็กและกระจายทั่วตัว ผื่นชนิดนี้มักขึ้นและยุบเร็วกว่าชนิดอื่น
3. Pustular psoriasis ลักษณะเป็นตุ่มหนองซึ่งปราศจากเชื้อ (sterile pustule) อยู่บนผื่นแดงของโรคสะเก็ดเงิน อาจขึ้นเฉพาะที่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรืออาจขึ้นทั่วตัวได้ ในกรณีที่ผื่นขึ้นทั่วตัวผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรง เป็นไข้หนาวสั่น อาจต้องรับรักษาตัวในโรงพยาบาล
4. Erythrodermic psoriasis ผื่นชนิดนี้จะกระจายทั่วตัว โดยอาจครอบคลุมพื้นที่ผิวถึงร้อยละ 80-100 ได้ โดยทั่วไปผื่นมักมีขุยไม่มากเหมือนชนิด plaque-type แต่จะมีความแดงเป็นลักษณะเด่น
5. Flexural psoriasis (inverse psoriasis) จะพบรอยโรคบริเวณซอก และข้อพับต่างๆ

โดยทั่วไปผื่นสะเก็ดเงินมักมีลักษณะเฉพาะทำให้วินิจฉัยจากการตรวจร่างกายได้ไม่ยาก หากไม่แน่ใจ

อาจทำการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ใน plaque-type จะพบ

1. parakeratosis ในชั้น stratum corneum ร่วมกับ neutrophil infiltrate ในบริเวณที่มี parakeratosis (Munro microabscess)
2. ชั้น granular layer บางลงหรือหายไป (hypogranulosis) มี neutrophil แทรกตัวและอยู่เป็นกระจุกระหว่างเซลล์ในชั้น epidermis (spongiform pustule of Kogoj) โดย Munro microabscess และ spongiform pustule of Kogoj เป็นลักษณะสำคัญในการวินิจฉัยโรคสะเก็ดเงิน
3. Epidermis หนาตัวขึ้นอย่างสม่ำเสมอ (regular acanthosis)
4. ส่วนบนของ dermal papillae มี epidermis บางๆคลุมไว้
5. ในชั้นหนังแท้ส่วนบนยังมีหลอดเลือดฝอยที่ขยายตัวและคดเคี้ยวอยู่เป็นจำนวนมาก ลักษณะดังกล่าวทำให้รอยโรคมีสีแดงสด และเมื่อลอกสะเก็ดออกมักทำให้มีเลือดออก (Auspitz's sign)

การเปลี่ยนแปลงของ guttate และ erythrodermic psoriasis นั้นมีความคล้ายคลึงกับ plaque-type แต่มีรายละเอียดซึ่งอาจต่างกันอยู่บางส่วน pustular psoriasis จะพบ neutrophil จำนวนมากจนปรากฏเป็นตุ่มหนองในทางคลินิก

2.4 การรักษาของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ

การรักษาโรคสะเก็ดเงินมียาสองกลุ่มหลักคือยาใช้ภายนอก (topical treatment) และยารักษาตามระบบ (systemic treatment) เนื่องจากโรคของสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะมีความหนา การรักษาโดยยาทาหมั้นใช้ยา ร่วมกัน 2 ตัว

TOPICAL THERAPIES

1. Keratolytics ได้แก่ salicylic acid เป็นสารลอกเคอราทินทำให้ยุบบางลง, เพิ่มการดูดซึมของการใช้ยาทา ภายนอก เนื่องจากผื่นสะเก็ดเงินที่หนาขัดขวางการดูดซึมของยาเข้าหนังศีรษะ โดย salicylic acid มีหลาย รูปแบบเช่น น้ำ, เจล, ขี้ผึ้ง ข้อเสียของยากลุ่มนี้คือทิ้งคราบบนเส้นผมและหนังศีรษะ³
2. Corticosteroids เป็นยาที่ใช้มากที่สุดและเป็นยารักษาหลักในโรคสะเก็ดเงิน มีฤทธิ์ลดการอักเสบ (anti-inflammation), ลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (antiproliferation) และกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) ยากลุ่มนี้แบ่งเป็นกลุ่ม I ถึง VII เรียงตามความแรงโดยวิธี vasoconstriction assays ในทางปฏิบัตินอกจากความแรงของยาแล้วประสิทธิภาพการรักษาขึ้นอยู่กับ ความหนาของผิวและผื่น, สะเก็ด รวมถึงการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ topical corticosteroid มีหลายรูปแบบ สำหรับผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะมักเลือกรูปแบบน้ำ (solution), โฟม (foam) หรือ สเปรย์ (spray) จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่าการใช้ very potent หรือ potent topical corticosteroid มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่า topical vitamin D analogs และการใช้ยาผสมระหว่าง potent topical corticosteroid และ vitamin D analog มี ประสิทธิภาพสูงกว่าการใช้ potent topical corticosteroid เพียงตัวเดียว¹³
3. Topical vitamin D analogues
 - a. **Calcipotriene (calcipotriol)** เป็น vitamin D3 analogue ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนัง (antiproliferation) และกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte differentiation) ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยคือระคายเคืองผิวหนัง จากการศึกษาใช้ calcipotriol solution วันละ 2 ครั้ง เป็น เวลา 8 สัปดาห์ กับผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะพบว่าลด scalp severity index จาก 18.4 เป็น 5.6¹⁴
 - b. **Calcitriol** กลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ calcipotriene อีกทั้งสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ เม็ดเลือดขาวชนิด T-cell และสารชักนำการอักเสบ (inflammatory mediators) จากการศึกษา ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่าประสิทธิภาพของ calcipotriene และ calcitriol ไม่แตกต่างกัน แต่ calcitriol มีอาการระคายเคืองผิวหนังน้อยกว่า calcipotriene¹⁵
4. Tar เป็นยาในกลุ่มน้ำมันดิน ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนังและช่วยลดอาการคันบนหนัง ศีรษะ ข้อเสียของยากลุ่มนี้คือกลิ่นที่ไม่พึงประสงค์ เช่น 2% solution ในแชมพูหรือโลชั่น ผลข้างเคียงที่อาจ เกิดขึ้นได้แก่ รูขุมขนอักเสบ (folliculitis), ระคายเคืองผิว, phototoxicity รวมถึงห้ามใช้ในคนท้องเนื่องจากมี ผลต่อทารกในครรภ์¹⁴

5. Tazarotene เป็น topical retinoid ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน จากการทดลองแบบสุ่มในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน 1,303 ราย พบว่า 0.1% tazarotene cream มีประสิทธิภาพสูงกว่า 0.05% tazarotene cream แต่ก็มี local side effect ที่มากกว่าเล็กน้อย¹⁶ ซึ่งยานี้ไม่มีในประเทศไทย
6. Calcineurin inhibitors ได้แก่ topical tacrolimus 1%, pimecrolimus 1% มักใช้รักษาผื่นสะเก็ดเงินบนใบหน้า ซอกพับหรือใช้ในกรณีหลีกเลี่ยงการใช้ topical corticosteroid ในระยะยาว จากการศึกษา 8 สัปดาห์แบบสุ่มในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน 167 รายที่ใบหน้าและซอกพับรักษาด้วย 1% tacrolimus ointment พบว่าผื่นลดลงมากเมื่อเทียบกับยาหลอก (65% เทียบกับ 32%)¹⁷
7. Anthralin (dithranol) เป็นสารกลุ่ม petrolatum base¹⁴ ออกฤทธิ์ลดการอักเสบ (anti-inflammation) และทำให้การแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังเป็นปกติ (keratinocyte differentiation) แต่ข้อเสียคือล้างออกยาก, เปื้อนเสื้อผ้า และผิวหนัง รวมถึงเกิดการระคายเคืองผิวหนังได้บ่อยจึงควรใช้วิธี short-contact regimen เช่น 0.1% หรือ 0.25% ทาบนาน 10-20 นาทีต่อวัน หลังจากนั้นค่อยๆเพิ่มระยะเวลาเป็น 1 ชั่วโมง รวมถึงเพิ่มความเข้มข้นของยา จนผิวหนังราบและไม่ง่อให้เกิดการระคายเคืองผิวหนังผู้ป่วย

ULTRAVIOLET LIGHT

Ultraviolet (UV) ใช้ควบคุมผื่นสะเก็ดเงินบนผิวหนังได้ดี ออกฤทธิ์เป็นลดการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง (antiproliferative effect) และลดการอักเสบ (anti-inflammatory effect) สำหรับผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะด้วย phototherapy นั้นค่อนข้างยากเนื่องจากมีเส้นผมบนศีรษะ ทำให้การรักษาด้วยแสงไม่เป็นที่นิยม¹⁸

SYSTEMIC THERAPIES

1. Methotrexate เป็น folic acid antagonist ออกฤทธิ์ที่กระบวนการสร้าง ดีเอ็นเอ (DNA) ในเซลล์ผิวหนัง ทำให้ลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนัง (antiproliferative effect) และกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive effect) Methotrexate มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคสะเก็ดเงินต่ำกว่ายากกลุ่ม biologics จากการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยสะเก็ดเงิน moderate to severe group 271 รายเทียบระหว่าง oral Methotrexate (7.5-25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) กับ adalimumab (40 มิลลิกรัม ต่อสัปดาห์) และยาหลอก (placebo) พบว่าที่ 16 สัปดาห์ ผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มี PASI75 ในยาหลอก, Methotrexate และ adalimumab ร้อยละ 19, 36 และ 80 ตามลำดับ¹⁹ ข้อควรระวังในการใช้ Methotrexate คือ เกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity), กดการทำงานของไขกระดูก (bone marrow suppression)
2. Retinoids เป็นอนุพันธ์ของวิตามินเอใช้รักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่รุนแรง, ชนิดที่มีตุ่มหนอง (pustular psoriasis), ชนิดผื่นแดงทั่วตัว (erythrodermic psoriasis) และโรคสะเก็ดเงินในผู้ป่วย HIV ขนาดยาที่ใช้คือ Acitretin 25 มิลลิกรัมวันเว้นวันจนถึง 50 มิลลิกรัมต่อวัน ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ในยากกลุ่มนี้คือ ไ้ไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia) , เกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity), ริมฝีปาก

อักเสบ (cheilitis), ผมร่วง (alopecia) นอกจากนี้ยากกลุ่มนี้เป็นยาที่มีผลต่อทารกในครรภ์ หากใช้ยานี้ต้องหยุดยาอย่างน้อย 3 ปีก่อนตั้งครรภ์²⁰

3. Systemic calcineurin inhibitors cyclosporine เป็น T-cell suppressor ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงินรุนแรง ขนาดยาที่ใช้ 3-5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ยามีประสิทธิภาพดีและออกฤทธิ์เร็วใน 4 สัปดาห์จากการทดลองแบบสุ่มพบว่าใช้ cyclosporine 3, 5, 7.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยสะเก็ดเงินของผู้ป่วยสะเก็ดเงินหายไปเกือบทั้งหมดร้อยละ 36, 65 และ 80 ตามลำดับ²¹ ผลข้างเคียงและควรเฝ้าระวังจากการใช้ cyclosporine ได้แก่ ผลข้างเคียงต่อไต (renal toxicity), ความดันโลหิตสูง (hypertension)
4. Apremilast เป็น phosphodiesterase 4 inhibitor ชนิดกินออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณไซคลิก อะดีโนซีน โมโนฟอสเฟต (cyclic adenosine monophosphate : cAMP) ในเซลล์มีผลต่อการสร้าง proinflammatory และ anti-inflammatory mediators โดย apremilast ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ในปี 2014 ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินข้ออักเสบ (psoriatic arthritis) และสะเก็ดเงินในกลุ่ม moderate to severe group จากการทดลองแบบสุ่มในผู้ป่วย moderate to severe 1257 รายได้รับ 30 mg bid เทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 16 สัปดาห์พบว่า PASI75 ใน Apremilast ร้อยละ 33 จาก 562 ราย เทียบกับร้อยละ 5 จาก 282 รายในยาหลอก²²
5. Biologic agents
 - a. **Etanercept** เป็น tumor necrosis factor-alpha inhibitor ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาสำหรับรักษาโรคสะเก็ดเงินข้ออักเสบ (psoriatic arthritis) ในผู้ใหญ่ และสะเก็ดเงินในกลุ่ม moderate to severe group ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 4 ปี ขนาดยามาตรฐานคือ 50 มิลลิกรัมฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง 2 ครั้งต่อสัปดาห์ใน 3 เดือนแรกหลังเริ่มรักษาตามด้วย 50 มิลลิกรัมสัปดาห์ละ 1 ครั้งสำหรับการรักษาต่อเนื่อง (maintenance therapy)
 - b. **Infliximab** เป็น tumor necrosis factor-alpha inhibitor ใช้รักษาสะเก็ดเงินในกลุ่ม moderate to severe จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่า infliximab ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่ายา biologics ตัวอื่นๆ ขนาดยามาตรฐาน 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่สัปดาห์ที่ 0, 2, 6 และตามด้วยทุก 8 สัปดาห์
 - c. **Adalimumab** เป็น human monoclonal antibody ต่อ tumor necrosis factor-alpha ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาสำหรับรักษาสะเก็ดเงิน moderate to severe group ขนาดยามาตรฐาน 80 มิลลิกรัมฉีดใต้ผิวหนัง หลังจากนั้นหนึ่งสัปดาห์ 40 มิลลิกรัม ต่อสัปดาห์
 - d. **Ustekinumab** เป็น human monoclonal antibody จับที่ interleukins (IL) 12 และ 23 ใช้รักษาสะเก็ดเงิน moderate to severe group ขนาดยามาตรฐานเทียบตามน้ำหนักตัวคือ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 กิโลกรัมควรใช้ปริมาณยา 45 มิลลิกรัม แต่ถ้าผู้ป่วยมี

น้ำหนักตัวมากกว่า 100 กิโลกรัมควรใช้ปริมาณยา 90 มิลลิกรัมในสัปดาห์ที่ 0, 4 และทุก 12 สัปดาห์

การศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังพื้นสะเก็ดเงินเงินบนศีรษะชนิด moderate to severe plaque psoriasis โดยใช้ยา biologics เทียบกันระหว่าง infliximab, etanercept, adalimumab, ustekinumab ประเมินโดยใช้ PSSI พบว่ายาทุกตัวมีประสิทธิภาพในการรักษาพื้นสะเก็ดเงินบนศีรษะ ที่ 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้ยา infliximab สามารถลด PSSI เฉลี่ยร้อยละ 74 , กลุ่ม ustekinumab ร้อยละ 61.7, กลุ่ม etanercept ร้อยละ 53.1 และ กลุ่ม adalimumab ร้อยละ 53.7 และที่ 48 สัปดาห์ กลุ่ม ustekinumab ร้อยละ 94.9, กลุ่ม infliximab ร้อยละ 94.3, กลุ่ม etanercept ร้อยละ 83.1 และกลุ่ม adalimumab ร้อยละ 89 ²

- e. **Secukinumab** เป็น monoclonal antibody ต่อ IL-17A ใช้รักษา moderate to severe plaque psoriasis ขนาดยามาตรฐาน 300 มิลลิกรัมฉีดใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละหนึ่งครั้งในสัปดาห์ที่ 0, 1, 2, 3 และ 4 หลังจากนั้น 300 มิลลิกรัมทุก 4 สัปดาห์
- f. **Ixekizumab** เป็น monoclonal antibody ต่อ IL-17A ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาสำหรับรักษาพื้นสะเก็ดเงิน moderate to severe group ในผู้ใหญ่ ขนาดยามาตรฐาน 160 มิลลิกรัม ที่สัปดาห์ 0, 80 มิลลิกรัมที่สัปดาห์ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 หลังจากนั้น 80 มิลลิกรัมทุก 4 สัปดาห์

2.5 โบทูลินัมทอกซิน

โบทูลินัมทอกซินผลิตจากแบคทีเรียที่ชื่อ Clostridium botulinum ซึ่งแบ่งเป็นทั้งหมด 7 สายพันธุ์คือ A, B, C1, C2, D, E, F และ G แตกต่างกันไปตาม antigen และ serology แต่มีโครงสร้างหลักที่คล้ายกัน ชนิดที่เกิดอาการในคนคือ A, B, E และ F ส่วนที่เหลือจะก่ออาการในสัตว์ โดย toxin จะไปออกฤทธิ์ที่บริเวณ presynaptic ของเส้นประสาท cholinergic ยับยั้งการปล่อย acetylcholine โดยองค์การอาหารและยาได้รับรองข้อบ่งชี้ในการใช้โบทูลินัมทอกซินดังนี้

- Abobotulinumtoxin A (Dysport®) ได้แก่ upper and lower limb spasticity, cervical dystonia, moderate to severe glabellar lines in adult
- Onabotulinumtoxin A (Botox®, Botox Cosmetic®) แบ่งเป็น
 - Botox® ได้แก่ cervical dystonia, severe primary axillary hyperhidrosis, strabismus, blepharospasm, neurogenic detrusor overactivity, chronic migraine, upper limb spasticity

- Botox Cosmetic® ได้แก่มoderate to severe glabellar lines, moderate to severe lateral canthal lines (crow's feet)

นอกจากข้อบ่งชี้ข้างต้นปัจจุบันมีการนำโบทูลินัมทอกซินชนิดเอมาใช้ทั้งในแง่ความงามและการรักษาโรคได้แก่ การรักษาแผลเป็น จากการศึกษาทั้งในคนและสัตว์พบว่า โบทูลินัมทอกซินชนิดเอยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ fibroblast, ลดการสร้าง inflammatory cytokine, transforming growth factor (TGF)-β1 และ connective tissue growth factor อีกครั้งยังมีการเพิ่มการสร้างคอลลาเจนส่งผลให้กระบวนการหายของแผลเร็วขึ้นและมีคุณภาพขึ้นทำให้แผลเล็กลง^{23,24} จากการศึกษาพบว่าการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอในแผลเป็น (Hypertrophic scar) ทำให้แผลที่หน้าเป็นยุบลง²⁵ นอกจากนี้ยังมีการนำการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอรักษา keloids ที่คือต่อการรักษามาตรฐาน มีการศึกษาในผู้ป่วย keloid 12 รายได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (20-100 ยูนิตต่อครั้งตามขนาดและปริมาณของ keloid) พบว่า keloid ยุบลงเฉลี่ย 11 เดือน และมีเพียงผู้ป่วย 2 รายที่กลับมาเป็นซ้ำ²⁶

การรักษาสิวและ Rosacea พบว่าการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอสามารถลดการทำงานของ acetylcholine ใน sebocyte ส่งผลให้การสร้าง sebum ลดลง, ลดขนาดรูขุมขน²⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าการขัดขวาง acetylcholine signaling สามารถป้องกันอาการแดงและ flushing ซึ่งเป็นอาการสำคัญใน Rosacea ได้^{28,29} การศึกษาผู้ป่วย Rosacea ที่คือต่อการรักษามาตรฐาน 2 รายได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินชนิดเอ (Onabotulinum toxinA) ที่หน้าผากและแก้มห่างกัน 0.5 เซนติเมตร ปริมาณยาที่ได้รับ 10-11 ยูนิตต่อราย พบว่าอาการดีขึ้นใน 2 สัปดาห์และควบคุมโรคได้ 4 เดือน³⁰

นอกจากนี้ยังมีการรายงานการใช้โบทูลินัมทอกซินชนิดเอมารักษาโรคผิวหนังบางชนิดเช่น Fox-Fordyce disease, Hailey-Hailey disease, Bullous dermatoses, Pachonychia congenita และใช้รักษาอาการปวด เช่น chronic migraine, chronic headache และ cervical dystonia³¹ โดยส่วนใหญ่การศึกษาเป็นมีขนาดเล็กและยังต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต สรุปโรคที่มีรายงานการรักษาโดยการใช้โบทูลินัมทอกซินดังตารางที่ 5

กลุ่มโรค	ตัวอย่างโรค
Blistering diseases	Linear IgA bullous dermatosis
Disorders of cutaneous pigmentation	Localized vitiligo
Disorders of cutaneous vasculature	Raynaud phenomenon, facial erythema, flushing
Eczematous diseases	Lichen simplex
Genodermatoses	Epidermolysis bullosa simple, pachyonychia congenital, Hailey-Hailey disease, Darier disease
Hair disorders	Alopecia totalis, alopecia universalis, androgenetic alopecia
Mucocutaneous viral infections	Herpes labialis, postherpetic neuralgia
Papulosquamous disorders	Psoriasis
Pruritus	Nostalgia paraesthetica
Sebaceous gland disorders	Acne
Skin wounds and wound healing disorders	Anal fissures, leg ulcers, postexcisional scarring, forehead scars
Smooth muscle tumours	Cutaneous leiomyomas
Sweating and sweat gland disorders	Hyperhidrosis, pompholyx, dyshidrosis, chromhidrosis, bromhidrosis, Frey syndrome, hidradenitis suppurativa, multiple eccrine hydrocystomas, eccrine angiomatous hamartoma, eccrine sweat gland naevi, congenital eccrine naevus
Miscellaneous dermatological conditions	Aquagenic palmoplantar keratoderma

ตารางที่ 5 โรคที่มีรายงานการรักษาโดยใช้โบทูลินัมทอกซิน³²

CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.6 โรคสะเทือนเงินและ โบทูลินัมทอกซิน

โบทูลินัมทอกซินออกฤทธิ์ยับยั้งการปล่อย acetylcholine นอกจากขัดขวางการหดตัวของกล้ามเนื้อแล้ว ยังทำหน้าที่ขัดขวางการทำงานของ exocrine tissue, glandular secretion รวมถึงออกฤทธิ์ไปยัง dermal fibroblast, mast cell, sebocytes และ vascular endothelial cells³² ทำให้ปัจจุบันมีการนำโบทูลินัมทอกซินมารักษาภาวะต่างๆ ได้แก่ เหงื่อออกมาก, อาการปวด, อาการคัน และการลดการอักเสบต่างๆ สำหรับการลดการหลั่งเหงื่อของโบทูลินัมทอกซินคืองานยับยั้งการปล่อย acetylcholine ของเส้นประสาทที่เลี้ยงต่อมเหงื่อ (postganglionic sympathetic cholinergic fiber) ทำให้มีการใช้โบทูลินัมในการรักษา focal hyperhidrosis ซึ่งมี neurogenic hyperactivity โดยที่ต่อมเหงื่อปกติ³³

สำหรับโรคสะเก็ดเงิน โดยเฉพาะในกลุ่มที่เป็น inverse psoriasis รอยโรคอยู่บริเวณซอกพับเช่น รักแร้, ขาหนีบ, ใต้ราวนม ผู้ป่วยมักมีอาการคัน (itch) และแสบ (burn) การจากเสียดสีและเหงื่อบริเวณซอกพับ ในปี 2008, Zanchi และคณะจึงได้ศึกษาฉีด OnabotulinumtoxinA (ONA) ในผู้ป่วย inverse psoriasis จำนวน 15 คน พบว่าผู้ป่วยมีอาการเจ็บและคันดีขึ้นทุกคน ส่วนอาการผื่นแดงดีขึ้น 87% ของผู้ป่วยทั้งหมด สมมติฐานผื่นที่คันเกิดจากโบทูลินัมทอกซินลดเหงื่อทำให้ผิวหนังถลอก (skin maceration) และการติดเชื้อ (secondary infection) ลดลง รวมถึงลดอาการเจ็บผ่านการลดสารสื่อประสาท⁵

ความเจ็บ (nociceptive stimuli), ความร้อน (thermic stimuli), สารเคมี (chemical stimuli), การติดเชื้อ และความเครียด (stress) สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง neuropeptides จากปลายประสาทได้ (free endings of the pain reception-related myelinated fibers) ในตำแหน่งที่เป็นสะเก็ดเงินนั้นจะมีการหลั่งของ neuropeptide, cytokine และ protease หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับกลไกการอักเสบและทำให้เกิดเป็นรอยโรคสะเก็ดเงิน neuropeptide ที่สำคัญได้แก่ substance P (SP), calcitonin gene related peptides (CGRP) และ vasoactive intestinal peptide (VIP)

การออกฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซินออกฤทธิ์คือขัดขวางการหลั่ง acetylcholine จาก presynaptic vesicle ในกล้ามเนื้อลาย นอกจากจะทำให้กล้ามเนื้อไม่หดตัวแล้ว ยังลดจำนวน pain receptor และลดการส่งต่อกระแสประสาทที่รับจาก pain receptor สู่ไขสันหลัง ทำให้ลดกระแสประสาทที่ถูกส่งกลับมายังเซลล์ประสาท (motor neurons) สรุปคือโบทูลินัมทอกซินลด neurogenic inflammation และ pain perception

กลไกของ Substance P เป็นสารที่กระตุ้นให้เกิดความแดง (erythema), อาการบวม (edema), และอาการคัน (itch) ผ่าน histamine ที่หลั่งจาก mast cell ทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดและการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability สำหรับ calcitonin gene related peptide และ vasoactive intestinal peptide มีผลทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ keratinocyte ทำให้เห็นรอยโรคเป็นผื่นหนา (hyperkeratosis) สำหรับ neuropeptides มีผลต่อการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดขาวในรอยโรคสะเก็ดเงิน

Protease ทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ และหลั่งสารต่างๆเกี่ยวกับกระบวนการอักเสบ ในสะเก็ดเงิน มี protease 2 ชนิดที่เกี่ยวข้องซึ่งหลังจาก mast cell ได้แก่ tryptase และ chymase โดย tryptase จะกระตุ้น proteolysis ของ CGRP และ VIP ส่วน chymase จะกระตุ้น proteolysis ของ VIP และ SP แต่ในผิวหนังที่เป็นสะเก็ดเงินมีเฉพาะ tryptase ที่อยู่ในรูปแบบ active form⁵

การศึกษาในสัตว์ทดลอง ในปี 2011 Ostrowski SM และคณะพบว่า การผ่าตัดเส้นประสาทรับความรู้สึกในหนูทดลองที่เป็น Psoriaform dermatitis (KC-Tie2 mouse) พบว่าความหนาของผื่น (acanthosis), จำนวน dendritic cells และ CD4+ T-cells ลดลง^{7,34} และการยับยั้ง CGRP และ SP ทำให้การหนาของผื่นสะเก็ดเงิน, จำนวนของ dendritic cells และ CD4+ T-cells ลดลง รวมถึงการเพิ่ม CGRP และ SP ทำให้เกิดผลตรงกันข้าม ในปี 2012 Ward และคณะพบว่า การฉีด Abobotulinum toxin-A (ABO, Dysport®) บริเวณผื่นสะเก็ดของหนูทดลอง KC-Tie2 มีการลดลงของปริมาณ CD11c⁺ dendritic cells และ CD4⁺ T cells ส่งผลให้ acanthosis ลดลง⁷

สำหรับการศึกษาในคน ปี 2008 Zanchi และคณะได้นำ OnabotulinumtoxinA (ONA) 50-100 ยูนิต ให้ผู้ป่วย inverse psoriasis จำนวน 15 คน โดยฉีด 2.4 unit (Botox 100 unit ผสมใน 0.9% NSS 5 ml) ห่างกัน 2.8 เซนติเมตร ติดตามคนไข้ที่ 0, 2, 4, 12 สัปดาห์ ประเมินอาการเจ็บและคันด้วย VAS และอาการแดงของผื่นจากภาพถ่าย พบว่าผู้ป่วยมีอาการเจ็บและคันดีขึ้นทุกคน ส่วนอาการผื่นแดงดีขึ้น 87% ของผู้ป่วยทั้งหมด ในปี 2014 Gilbert และคณะพบว่าเมื่อฉีด ABO ที่ผื่นสะเก็ดเงินชนิด plaque ที่ต้องการรักษาเพียงครั้งเดียว โดยใช้ Dystport® 3.75 unit ต่อจุด ห่างกัน 1 เซนติเมตร รวมทั้งสิ้น 30 unit ผื่นที่ได้รับ ABO เริ่มดีขึ้นจน complete remission ที่ 3 สัปดาห์หลังรักษา ผลการรักษาคงอยู่ 7 เดือนและมีผื่นกลับมาอีกครั้ง 8 เดือนหลังการรักษา⁶

จากการสืบค้นวารสารที่เกี่ยวข้องโดยใช้ electronic database ผ่าน PubMed โดยใช้คำค้นหว่า botulinum toxin, psoriasis, scalp psoriasis กลไกการออกฤทธิ์ของโบทูลินัมโดยสรุปมีดังนี้

- ลดการเห่อที่เกิดขึ้นบริเวณที่มีการเสียดสี เช่น บริเวณจุดพับต่างๆของร่างกาย ทำให้ลด maceration ส่งผลให้ไม่มีการทำลาย skin barrier
- ยับยั้งการหลั่ง algogenic substance ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ อาการเจ็บ และ hyperkeratosis
- ลดปริมาณ CD11c⁺ dendritic cells และ CD4⁺ T cells ในหนูทดลอง KC-Tie2 ที่เป็นสะเก็ดเงินส่งผลให้ acanthosis ลดลง⁷
- ลด expression ของ TRPA1 และ TRPV1 ในหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นให้มีอาการคันโดย compound 48/80, chloroquine และ acetyl-diethylether³⁵ และลด substance P³⁶ ซึ่งส่งผลให้เกิดการลดอาการคันในระยะยาว

ดังนั้นคาดว่าฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะสามารถลดความรุนแรงของผื่นได้ สาเหตุจาก ลดการทำลาย skin barrier ผ่านการลดการหลั่งเห่อ,ลดอาการคันและลดปริมาณ T-cells และ dendritic cell ซึ่งเป็นเซลล์หลักในการกลไกการเกิดผื่นสะเก็ดเงิน โดยก่อนหน้านี้นี้มีการศึกษาเป็น Case report จำนวนไม่มากนัก

บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

3.1 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

การฉีดโบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะสามารถลดความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงิน โดย การวัดด้วย modified Psoriasis Severity Index (mPSI) หลังการฉีด 4 สัปดาห์ได้หรือไม่

คำถามรอง

- 1) การฉีดโบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะสามารถลดอาการและอาการแสดงทางคลินิก
 - a. ความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะที่ 12 สัปดาห์ดีขึ้นจากการประเมินด้วย mPSI หรือไม่
 - b. ความแดงของผื่นดีขึ้นจากการประเมินด้วยเครื่อง Antera® ที่ 4 สัปดาห์หรือไม่
 - c. ระดับไขมัน (sebum) บนหนังศีรษะดีขึ้นจากการประเมินด้วยเครื่อง sebumeter ที่ 4 สัปดาห์หรือไม่
 - d. การหลังเห็งือบนหนังศีรษะดีขึ้นจากการประเมินด้วยการทำ Iodine starch test ที่ 4 สัปดาห์หรือไม่
- 2) การฉีดโบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะมีผลข้างเคียงหรือไม่
- 3) การฉีดโบทูลินัมทอกซินเอในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา การ ย้อมพิเศษ และการช้อมิมมูโนฮิสโตเคมีของผื่นที่ 4 สัปดาห์หรือไม่

3.2 ประชากร

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

ใช้การสุ่มตัวอย่างโดยเก็บจากผู้ป่วยสะเก็ดเงินทุกรายที่สนใจ และมารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก โรคผิวหนังตึก ภปร. ชั้น 14 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ณ ช่วงระยะเวลาที่กำหนด (consecutive cases)

ประชากรศึกษา (study populations)

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรคผิวหนังตึก ภปร. ชั้น 14 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ 1 พฤษภาคม พ.ศ.2561 ถึง 31 ธันวาคม 2561

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีรอยโรคบนศีรษะทั้งผู้ป่วยรายเก่าและรายใหม่ ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางขึ้นไป

ประชากรกรกลุ่มควบคุม (control population)

บริเวณศีรษะที่ได้รับการรักษาเป็นยาหลอก ที่มีระดับความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินใกล้เคียงกับตำแหน่งที่ได้รับการรักษาด้วยโบทูลินัมทอกซินเอ

3.3 กลุ่มตัวอย่าง

วิธีเข้าถึงอาสาสมัคร (approach to patient)

- 1) ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่มีรอยโรคบนศีรษะที่ไม่อยู่ในระยะเวลาการรักษาคือ หยุดยาทาบนหนังศีรษะอย่างน้อย 1 เดือน หรือผู้ป่วยรายใหม่ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรคผิวหนังตึก ภปร. ชั้น 14 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยผู้ป่วยจะได้รับการประเมินเบื้องต้นว่าผู้ป่วยสามารถเข้าเกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) โดยย่อของโครงการวิจัย และส่งต่อผู้ป่วยมาพบผู้วิจัย
- 2) ผู้วิจัยทำการประเมินผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) และเกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) โดยละเอียด ให้ข้อมูลผู้ป่วยโดยการอธิบาย, ลายลักษณ์อักษร และเปิดโอกาสให้สอบถาม ทั้งนี้เพื่อให้ผู้เข้าวิจัยได้มีอิสระในการตัดสินใจเข้าโครงการ หากผู้วิจัยพบว่าไม่เข้าเกณฑ์ของโครงการ ผู้วิจัยจะยังคงรักษาผู้ป่วยตามมาตรฐานเดิมและนัดติดตามโรคโดยไม่มีอคติใดๆ ทั้งสิ้น

ขนาดตัวอย่างและการคำนวณ (sample size determination)

เนื่องจากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ายังไม่เคยมีการนำโบทูลินัมทอกซินมารักษาผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะมาก่อน จึงจำเป็นต้องอาศัยการวิจัยนำร่อง (pilot study)

หลังจากการทำวิจัยนำร่อง (pilot study) ผู้เข้าวิจัย 3 ราย ผู้วิจัยสามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังนี้

ค่า Total mPSI ที่ได้จากการศึกษาแบบแบ่งส่วนที่จิต โบทูลินัมทอกซินชนิดเอ พบว่าค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ($\bar{X} \pm S.D.$) ของระดับค่า PASI ลดลงจากค่าเริ่มต้นที่ 7 ± 2.83 ลดลงเป็น 3.5 ± 0.71 ในเวลา 12 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงนำค่าสถิติจากงานวิจัยดังกล่าว แทนค่าในสูตรเพื่อคำนวณจำนวนตัวอย่าง กำหนดให้

- 1) Standard deviation (σ) = 2.12
- 2) Minimal clinical difference (MCD) การรักษาจะมีประสิทธิภาพ และเห็นผลทางคลินิกเมื่อทำให้ค่า mPSI ลดลงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมคือ 2
- 3) Alpha (α) = 0.05, $Z(0.975) = 1.96$
- 4) Beta (β) = 0.10, $Z(0.90) = 1.28$

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{(\mu - \mu_0)^2}$$

จากการคำนวณจะได้ Sample size = 12 ซึ่งเมื่อคำนวณ drop out rate 20% = 2.4 ~2

ดังนั้น ในการศึกษานี้จำเป็นต้องมีกลุ่มศึกษาจำนวน 14 ราย

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

1. Randomization was 1:1 by variables block size using a computer-generated sequence (SPSS version 23) ดังตารางที่ 6

No.	Left	Right
1	Treatment A	Treatment B
2	Treatment B	Treatment A
3	Treatment A	Treatment B
4	Treatment B	Treatment A
5	Treatment B	Treatment A
6	Treatment A	Treatment B
7	Treatment A	Treatment B
8	Treatment B	Treatment A
9	Treatment B	Treatment A
10	Treatment B	Treatment A
11	Treatment A	Treatment B
12	Treatment A	Treatment B
13	Treatment B	Treatment A
14	Treatment A	Treatment B
15	Treatment A	Treatment B
16	Treatment B	Treatment A
17	Treatment A	Treatment B

No.	Left	Right
18	Treatment A	Treatment B
19	Treatment B	Treatment A
20	Treatment B	Treatment A

ตารางที่ 6 Randomization

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยอายุ 16-65 ปี
- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นสะเก็ดเงินจากประวัติ อาการทางคลินิกหรือหลักฐานการวินิจฉัย โดยขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา และไม่อยู่ในระยะเวลาการรักษาคือ หูดยาทาบนหนังศีรษะอย่างน้อย 1 เดือน หรือผู้ป่วยรายใหม่
- มีผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะมีพื้นที่อย่างน้อยข้างละ 16 ตารางเซนติเมตรต่อเนื่องกันและมีขอบของรอยโรคเกินไรผม
- ผู้ป่วยทุกรายยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้วและลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- มีผื่นที่ศีรษะอาจเกิดจากภาวะอื่นๆ ได้แก่ seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, connective tissue disease ได้แก่ systemic lupus erythematosus
- ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- มีประวัติแพ้โปรตีนนมวัว, human albumin หรือ lactose
- มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับระบบประสาทและกล้ามเนื้อเช่น myasthenia gravis, amyotrophic lateral sclerosis, มีปัญหาเกี่ยวกับการกลืน, มีปัญหาเกี่ยวกับการหายใจ
- มีโรคประจำตัวที่ทำให้เลือดออกง่าย

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ตัวแปรอิสระ (independent factors) คือ treatment with Botulinum toxin type A

ตัวแปรตาม (dependent factors) คือ

- severity score โดย modified psoriasis severity index (mPSI)
- erythema assessment โดย Antera®

- sebum assessment โดย Sebumeter®
- sweat assessment โดย Iodine starch test

ตัวแปรควบคุม (confounding factors) คือ age, gender, genetic factor, scalp care, duration of the scalp lesion, type of standard treatment (systemic treatment), injection techniques and equipment, measuring instrument, scalp preparation before evaluation, room environment

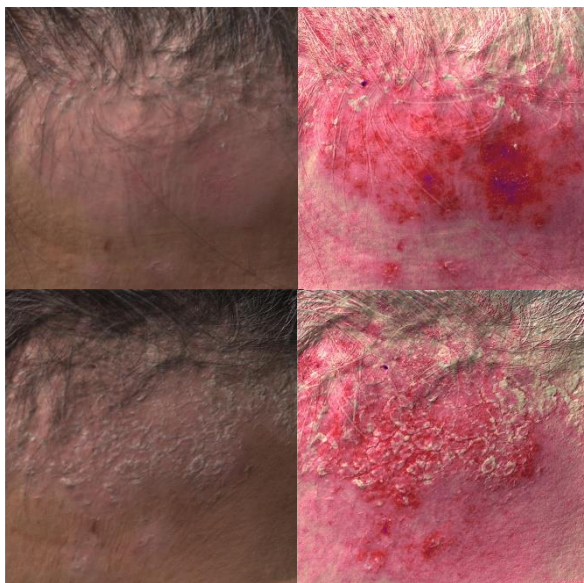
modified psoriasis severity index (mPSI)

หมายถึงเกณฑ์การให้คะแนนความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะโดยคะแนนประเมินเป็น erythema, induration และ scale score แต่ละข้อมีคะแนน 0-4 ค่าที่ได้จะเป็นคะแนนรวมค่าต่อเนื่อง 0-12⁹

(ภาคผนวก)

Antera®

เป็นเครื่องมือลักษณะเป็นกล้องถ่ายภาพสำหรับวิเคราะห์สี (color), ความแดง (redness), เม็ดสี (pigmentation), รอยขุ่น (wrinkles), ความขรุขระ (texture), ปริมาตร (volume) ซึ่งเชื่อมต่อกับโปรแกรมสำหรับวัดค่าทำให้สามารถถ่ายภาพตำแหน่งเดียวกับหลายๆครั้งในระยะเวลาที่ต่างกันแล้วนำมาเปรียบเทียบได้อย่างแม่นยำ แต่สำหรับในงานวิจัยนี้เราใช้เฉพาะการวัดค่าความแดงโดยการถ่ายภาพก่อนและหลังการรักษาในทุก visit และนำค่ามาเปรียบเทียบกัน โดยโปรแกรมจะเลือกตำแหน่งเดียวกันในการวัดในแต่ละ visit และทำการวัด 3 ครั้งและหาค่าเฉลี่ยทั้งฝั่งจิต โบทูลินัมและยาหลอกดังภาพที่ 6



ภาพที่ 6 ภาพถ่ายที่วัดจากเครื่อง Antera®

Sebumeter®

เป็นเครื่องมือสำหรับวัดความมัน (sebum production) ของตำแหน่งที่วัด ซึ่งเครื่องมือที่วัดเป็นเทปและนำไปทาบกับตำแหน่งที่ต้องการวัดเป็นเวลา 30 วินาที หลังจากนั้นนำอุปกรณ์ดังกล่าวไปวิเคราะห์ค่าโดยโปรแกรม ซึ่งในการวัดนั้นต้องวัดที่อุณหภูมิ 19-24 องศาเซลเซียส และความชื้น 65-80 หลังจากเช็ดด้วย 70% alcohol ทิ้งไว้ 15 นาทีในตำแหน่งที่ศึกษา วิธีการวัดแสดงดังภาพที่ 7 และการแปลผลดังตารางที่ 7



ภาพที่ 7 การวัดความมันจากผื่นด้วยเครื่อง sebumeter

	Forehead, scalp
Dry, less sebum	<100
Normal	100-220
oily	>220

ตารางที่ 7 แสดงค่าความมันวัดจากเครื่อง Sebumeter®

Iodine starch test

เป็นวิธีสำหรับการวัดการหลั่งเหงื่อ มีวิธีการดังนี้

- ทำความสะอาดและรอให้ผิวหนังส่วนที่ศึกษาแห้ง
- ทา providone-iodine (Betadine®) โดยใช้ไม้พันสำลี รอให้แห้งใช้เวลาประมาณ 1 นาที
- โรยแป้งทับบริเวณที่ทำการศึกษา
- รอเวลา 15 นาที หากมีการหลั่งเหงื่อบริเวณดังกล่าวจะเปลี่ยนเป็นสีน้ำเงินแปลผลเป็น positive ดังภาพที่ 8 หากไม่เปลี่ยนแปลงผลเป็น negative ดังภาพที่ 9



ภาพที่ 8 แสดงผล Iodine starch test negative



ภาพที่ 9 แสดงผล Iodine starch test positive

3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัยโดยละเอียด

1. ผู้วิจัยประเมินผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออกจากการศึกษา (inclusion and exclusion criteria)
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ผ่านเกณฑ์ประเมินในการคัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษา จะได้รับการชี้แจงจากผู้วิจัยถึงหลักการ และเหตุผลของการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
3. ผู้เข้าร่วมวิจัยลงชื่อใน ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยอย่างเป็นทางการ เป็นลายลักษณ์อักษร กรณีผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี ต้องมีผู้ปกครองให้ความยินยอมในการให้ผู้ป่วยเข้าร่วมงานวิจัย
4. ผู้วิจัยทำการชั่งประวัติพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยอ้างอิงตามแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก)
5. ผู้วิจัยทำการตรวจร่างกายผู้เข้าร่วมวิจัยอ้างอิงตามแบบบันทึกข้อมูล
6. ขั้นตอนการวิจัยโดยละเอียดแบ่งตามแต่ละ visit ดังนี้

ครั้งที่ 1 (screening visit)

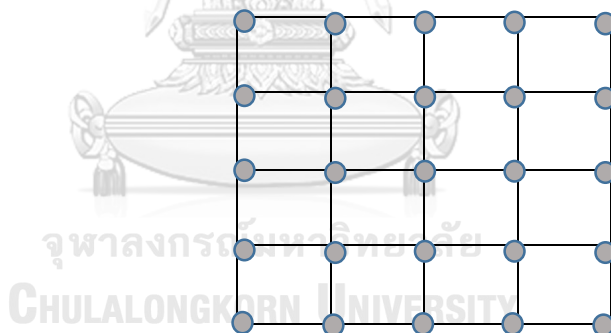
1. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการอธิบายและชี้แจงจากผู้วิจัยถึงหลักการ และเหตุผลของการวิจัย วัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. เมื่อผู้เข้าร่วมวิจัยยินดีเข้าร่วมการวิจัยหลังจากได้รับการชี้แจงแล้ว ให้ผู้เข้าร่วมวิจัยอ่านข้อมูลในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้ป่วยร่วมวิจัยมีโอกาสในการซักถามข้อมูลต่างๆ ที่อยู่ในใบยินยอมได้ หลังจากผู้เข้าร่วมวิจัยได้ทำความเข้าใจถึงข้อมูลอย่างชัดเจนแล้ว จึงจะให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงชื่อใน ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยอย่างเป็นทางการ เป็นลายลักษณ์อักษร

3. หลังจากผู้เข้าร่วมวิจัยได้ลงชื่อในใบยินยอมแล้ว ผู้วิจัยประเมินผู้ที่จะเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและการตัดออกในการศึกษาวิจัย ลงข้อมูลในแบบบันทึก (ภาคผนวก) ดังหัวข้อต่อไปนี้
 - a. ประวัติและข้อมูลเบื้องต้นของผู้เข้าร่วมวิจัย
 - b. ข้อมูลเกี่ยวกับผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นสะเก็ดเงิน, ระยะเวลาที่มีผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ การรักษาที่ได้รับในปัจจุบัน เป็นต้น
4. ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตัวระหว่างได้รับการรักษา ได้แก่ เลี่ยงการเกาหนังศีรษะ ใช้ยาสระผม Tar ที่จัดไว้ให้ผู้เข้าร่วมวิจัย หากภายหลังได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินผู้ป่วยมีปัญหาใดๆ สามารถแจ้งและสอบถามแพทย์ผู้วิจัยได้ ในระหว่างช่วงการวิจัยผู้ป่วยสามารถได้รับการรักษามาตรฐานสำหรับผื่นสะเก็ดเงินผิวหนังเดิมต่อไปได้ทั้งยาเฉพาะที่และยารับประทาน ผู้ป่วยจะได้รับการนัดหมายเพื่อมาพบแพทย์เพื่อได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินและประเมินผลการรักษารวมทั้งสิ้น 5 ครั้ง (วันที่เริ่มการรักษา และประเมินผลที่ 2, 4, 8, 12 สัปดาห์หลังให้การรักษา)
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ข้างต้นจะได้รับการนัดหมายครั้งต่อไปเพื่อรับการรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ

ครั้งที่ 2 (injection : day 0)

1. ประเมินและทบทวนเกณฑ์การตัดออก (exclusion criteria)
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ยังมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมและตัดออก จะได้รับการรวมในกลุ่มผู้วิจัยและได้รับการรักษาต่อไป
3. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการถ่ายภาพโดยกล้อง Nikon D90 บริเวณผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะทั้งสองข้างตามตำแหน่งของผื่น ในห้องถ่ายภาพที่ได้จัดไว้เพื่อการถ่ายภาพโดยเฉพาะ ทั้งนี้เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากหลังลักษณะเดิมทุกครั้ง
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการตรวจประเมินผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะโดยรวมและความรุนแรงของผื่นตำแหน่งที่จะทำการศึกษาโดยตจแพทย์ 2 ท่าน โดย PASI, S-mPASI, plaque characteristics (ภาคผนวก)
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินค่าความแดง (erythema index) ของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะตำแหน่งที่จะทำการศึกษาโดย Antera®
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการตรวจความมันของผื่นสะเก็ดเงินตำแหน่งที่จะทำการศึกษาด้วยเครื่อง Sebumeter® ที่อุณหภูมิ 19-24 องศาเซลเซียส และความชื้น 65-80 หลังจากเช็ดด้วย 70% alcohol ที่ทิ้งไว้ 15 นาทีในตำแหน่งที่ศึกษาเทียบจากภาพถ่ายและการวัดระยะจากตำแหน่งไรผมหน่วยเป็นเซนติเมตร

7. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินการหลั่งเหงื่อของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะตำแหน่งที่จะทำการศึกษา โดย Iodine starch test และ แบบสอบถาม Hyperhidrosis disease severity scale (ภาคผนวก)
8. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินคุณภาพชีวิตโดย DLQI (Dermatology life quality index)
9. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินอาการคัน โดย visual analog scale คะแนน 0 - 10
10. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการสุ่มศีรษะข้างที่จะได้รับการรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินหรือ 0.9%NaCl โดยวิธี Blocked randomization โดยศีรษะของผู้ป่วยเป็นฝั่งซ้ายและฝั่งขวาที่มีพื้นที่อย่างน้อยข้างละ 16 ตารางเซนติเมตร
 - a. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการรักษาโดยผู้ช่วยวิจัยเป็นคนเตรียม Dysport® (โบทูลินัมทอกซิน เอ) ความเข้มข้น 50 U/ml ปริมาณ 62.5 U และ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ปริมาณหลอดละ 1.25 ml โดยผู้ฉีดยาไม่ทราบชนิดของยา
 - b. Dysport® (300 units Powder for solution for injection) เก็บในตู้เย็น (2°C - 8°C) หลังจากผสมแล้วหากใช้ไม่หมดเก็บที่ตู้เย็น (2°C - 8°C) เป็นเวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมง
 - c. การฉีด Dysport® หรือ 0.9% โซเดียมคลอไรด์ ฉีด 0.05 ml หรือ 2.5 U ของ Dysport® ต่อจุดเข้าผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะแนวตั้งฉาก ลึก 2 มิลลิเมตร (ไม่รวมความหนาของสะเก็ด) และห่างกัน 1 เซนติเมตร ทั้งหมด 25 จุดดังภาพที่ 10



ภาพที่ 10 แสดงตำแหน่งในการฉีดยา

11. ตัดชิ้นเนื้อบริเวณผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะในผู้ป่วย 4 ราย โดยตัดชิ้นเนื้อจากบริเวณผื่นที่ทำการศึกษาทั้งสองข้างก่อนและหลังฉีดยา 4 สัปดาห์ ด้วย Punch biopsy technique ขนาด 0.4 เซนติเมตร เพื่อศึกษาความแตกต่างทางพยาธิวิทยา การซ่อมพิเศษ และการซ่อมภูมิโมโนฮีสโตเคมี (CD4, CD, Ki67, K6), mRNA sequence และ PCR เพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซินในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะ
12. หลังจากได้รับการรักษาผู้วิจัยหรือผู้ช่วยวิจัย ตรวจสอบปฏิบัติการที่ผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะที่ได้รับการรักษาเช่น จุดเลือดออก การแดง การบวม

13. ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถสอบถามผู้วิจัยถึงผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นที่อาจเกิดจากการรักษา หรือหากมีข้อสงสัยใดๆเกี่ยวกับการรักษาหรือการปฏิบัติตัว ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถสอบถามได้ตลอดเวลาตามชื่อและเบอร์ติดต่อของผู้วิจัย
14. นัดครั้งต่อไปเพื่อติดตามผล

ครั้งที่ 3 (2-week after injection : day 14 ± 2 days)

ครั้งที่ 4 (4-week after injection : day 28 ± 2 days)

ครั้งที่ 5 (8-week after injection : day 56 ± 2 days)

ครั้งที่ 6 (12-week after injection : day 84 ± 2 days)

1. ประเมินและทบทวนเกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)
2. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการถ่ายภาพโดยกล้อง Nikon D90 บริเวณผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะทั้งสองข้างตามตำแหน่งของผื่น ในห้องถ่ายภาพที่ได้จัดไว้เพื่อการถ่ายภาพโดยเฉพาะ ทั้งนี้เพื่อให้เป็นห้องที่มีแสงไฟ ตำแหน่งการนั่งถ่ายภาพ และฉากหลังลักษณะเดิมทุกครั้ง
3. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการตรวจประเมินผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ โดยรวมและความรุนแรงของผื่นตำแหน่งที่จะทำการศึกษาโดยจดแพทย์ 2 ท่าน โดย PASI, S-mPASI, plaque characteristics (ภาคผนวก)
4. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินค่าความแดง (erythema index) ของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะตำแหน่งที่จะทำการศึกษาโดย Antera®
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการตรวจความมันของผื่นสะเก็ดเงินตำแหน่งที่จะทำการศึกษาด้วยเครื่อง Sebumeter® ที่อุณหภูมิ 19-24 องศาเซลเซียส และความชื้น 65-80 หลังจากเช็ดด้วย 70% alcohol ทิ้งไว้ 15 นาทีในตำแหน่งที่ศึกษาเทียบจากภาพถ่ายและการวัดระยะจากตำแหน่งไรผมหน่วยเป็นเซนติเมตร
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการประเมินการหลังแห้งของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะตำแหน่งที่จะทำการศึกษาโดย Iodine starch test
7. ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถสอบถามผู้วิจัยถึงผลข้างเคียงหรือปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นที่อาจเกิดจากการรักษา หรือหากมีข้อสงสัยใดๆเกี่ยวกับการรักษาหรือการปฏิบัติตัว ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถสอบถามได้ตลอดเวลาตามชื่อและเบอร์ติดต่อของผู้วิจัย
8. นัดครั้งต่อไปเพื่อติดตามผล

ดังแสดงในตารางที่ 8

	Visit 0 screening	Visit 1 Day 0	Visit 2 2-week	Visit 3 4-week	Visit 4 8-week	Visit 5 12-week
Screening Inclusion/Exclusion criteria Consent form Baseline characteristic Questionnaire	✓					
Botulinum toxin, 0.9% NaCl injection		✓				
Clinical evaluation	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Antera®		✓	✓	✓	✓	✓
Sebumeter®		✓	✓	✓	✓	✓
Iodine starch test		✓	✓	✓	✓	✓
Adverse events		✓	✓	✓	✓	✓

ตารางที่ 8 แสดงการสรุปขั้นตอนในการทำงาน

3.5 การรวบรวมข้อมูล

- 1 ขั้นตอนการฉีด โบทูลินัมทอกซินและ 0.9% NaCl : แพทย์ผู้ทำการวิจัย
- 2 ขั้นตอนการประเมิน : แพทย์ผิวหนัง 2 ท่าน โดยการประเมินจะพิจารณาแยกกันแต่ละท่าน ไม่ขึ้นกับกันและกัน ซึ่งเรียกได้ว่ามีความน่าเชื่อถือ 2 ด้านคือ
 - 2.1 Interobserver reliability : หากมีการให้คะแนนความคิดเป็นจากการประเมินไม่ตรงกัน ใช้หลัก “Cohen kappa”
 - 2.2 Intraobserver reliability : แพทย์ทั้งสองท่านต้องเป็นท่าเดิมกันทุกครั้งของการประเมิน และเป็นแพทย์ชุดเดิมในการประเมินในผู้เข้าวิจัยทุกราย

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ (data analysis and statistics)

ข้อมูลเชิงคุณภาพ (Qualitative data)

- ข้อมูลลักษณะนาม (nominal scale) ได้แก่ ลักษณะโดยทั่วไปของผู้ป่วยเช่น เพศ, อายุ, ประวัติโรคประจำตัว, ยาที่ใช้, เวลาที่เกิดผื่น, ประวัติการรักษาในอดีตและปัจจุบัน, ผลข้างเคียง รายงานผลเป็นความถี่หรือร้อยละ
- ข้อมูลอันดับ (ordinal scale) ได้แก่ การประเมินคุณภาพชีวิต, ประเมินการหลังห้อง และอาการคัน รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean)

ข้อมูลเชิงปริมาณ (Quantitative data)

- ค่าความแดงของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ, ความมันบนศีรษะ และการประเมินผลการรักษาโดย mPSI score โดยแพทย์ผิวหนังรายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ใช้วิธีการคำนวณสถิติแบบ Paired t-test

การทดสอบสมมติฐาน (hypothesis testing)

ทดสอบความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่าง 2 กลุ่ม (กลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินและกลุ่มที่ได้รับการฉีด 0.9%NaCl) ใช้ Paired t-test

3.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ใช้หลักดังนี้

1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนและตอบคำถามข้อสงสัยจนผู้ที่ได้รับเชิญให้เข้าร่วมในการวิจัยพอใจและให้เวลาตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเคารพความเป็นส่วนตัวและการเก็บรักษาความลับ

2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) ผู้เข้าร่วมในการวิจัยอาจจะได้รับประโยชน์ในการรักษาผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ และติดตามการดำเนินโรคของผื่นสะเก็ดเงินบริเวณอื่น อาจเกิดความเสี่ยงต่อตัวผู้เข้าร่วมวิจัยเพียงเล็กน้อยคือ อาการเจ็บที่หนังศีรษะขณะทำหัตถการหรือฉีดยาบนหนังศีรษะ หลังเสร็จสิ้นการวิจัยหากพบว่าการฉีดโบทูลินัมทอกซินในผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะได้ผลการรักษาดี ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซิน

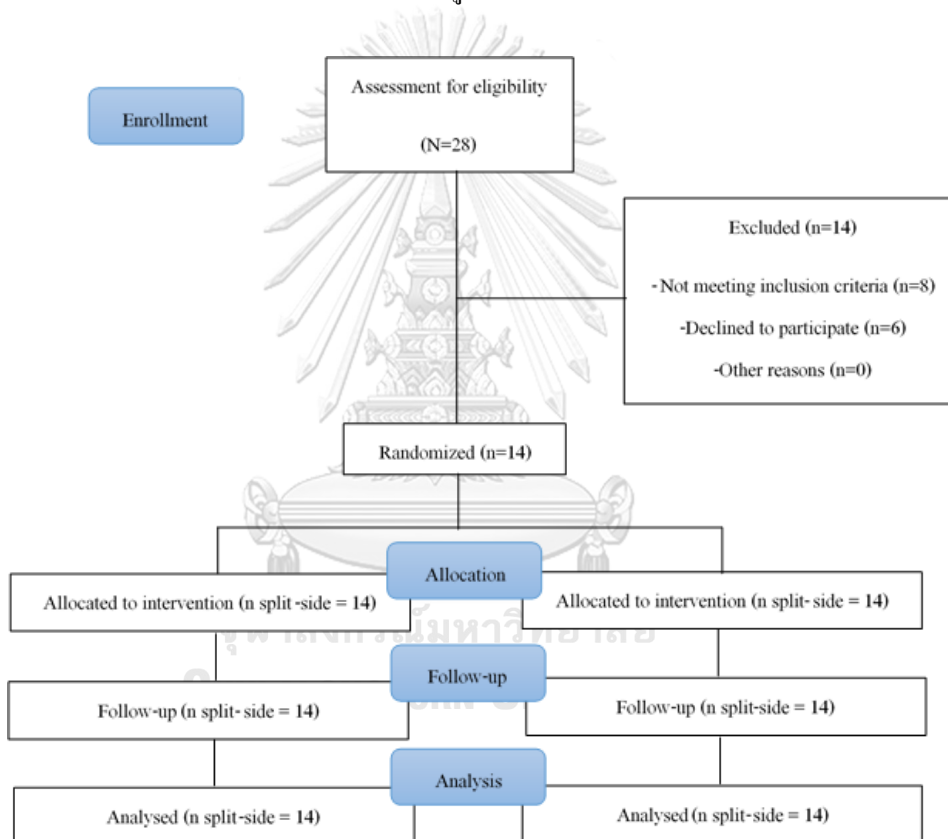
3. หลักความยุติธรรม (justice) คือมีเกณฑ์การตัดสินเข้าและออกชัดเจน มีการกระจายประโยชน์และความเสี่ยงอย่างเท่าเทียมกัน



บทที่ 4
ผลการวิจัย

4.1 การรวบรวมประชากร

ในระยะเวลาตั้งแต่ 1 พฤษภาคม พ.ศ.2561 ถึง 31 ธันวาคม 2561 สามารถรวบรวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 28 ราย ไม่เข้าเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจำนวน 8 ราย ปฏิเสธการเข้าร่วม 6 ราย จึงได้จำนวนคนไข้ทั้งสิ้น 14 ราย และทุกรายได้รับการรักษาและตรวจติดตามจนจบงานวิจัยตามแผนภูมิที่ 2



แผนภูมิที่ 2 แสดงการเข้าถึงผู้ป่วยที่ศึกษา การคัดเข้าและคัดออกตามเกณฑ์ การสุ่ม การตรวจติดตามและการวิเคราะห์ผล

4.2 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ผ่านการคัดเลือกเข้าในการศึกษาคือผู้ป่วยที่มีผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ โดยสามารถเข้าร่วมการศึกษาได้ทั้งหมด 14 คนและอยู่ติดตามต่อเนื่องได้ตลอดทั้งการศึกษา แบ่งเป็นเพศชาย 7 คน (ร้อยละ 50) เพศหญิง 7 คน (ร้อยละ 50) อายุเฉลี่ยคือ 42.5 ปี อายุต่ำสุดคือ 17 ปี อายุสูงสุดคือ 63 ปี

ในช่วงระหว่างการวิจัย ผู้ป่วยเข้าการศึกษาได้รับการรักษาด้วย tar shampoo เป็นการรักษาสำหรับสะเก็ดเงินบนศีรษะเท่านั้น สำหรับการรักษาสําหรับโรคสะเก็ดเงินผู้ทั้งยาทาและรับประทานสามารถใช้ได้ต่อเนื่องโดยไม่ได้รับการปรับขนาดและความถี่ในการใช้ ลักษณะพื้นฐาน (Baseline characteristics) ของผู้เข้าร่วมการศึกษาแสดงไว้ในตารางที่ 9

Characteristics	(Mean \pm S.D.)		
Age	42.5 \pm 13.27 (range 17 - 63)		
		Age (years)	Gender (M = male, F = female)
	1	63	F
	2	37	F
	3	41	M
	4	29	F
	5	32	F
	6	17	F
	7	42	M
	8	48	M
	9	33	M
	10	53	M
	11	63	M
	12	43	M
13	37	F	
14	57	F	
Gender	male = 7 (50%), female = 7 (50%)		

ตารางที่ 9 ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยเกี่ยวกับข้อมูลทั่วไปก่อนการเข้าร่วมวิจัย (Baseline characteristics)

4.3 ผลการวิจัย

ก่อนได้รับการรักษาผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยมีความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินมีคะแนน Psoriasis Area Severity Index (PASI) ค่าเฉลี่ย (mean) คือ 14.29 ความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะมีคะแนน Scalp-modified Psoriasis Area Severity Index (S-mPASI) ค่าเฉลี่ยคือ 2.57 ความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบริเวณที่ทำการศึกษาตามคะแนน modified Psoriasis Area Severity Index (mPSI) ผื่นที่ได้รับการรักษาด้วยโบทูลินัมทอกซิน ค่าเฉลี่ยคือ 5.54 และผื่นที่ได้รับการรักษาด้วย 0.9%NaCl (กลุ่มควบคุม) ค่าเฉลี่ยคือ 5.43 อาการคันบนศีรษะตาม Visual analog scale ค่าเฉลี่ยคือ 4.57 ความรุนแรงของการหลั่งเหงื่อตาม Hyperhidrosis score ค่าเฉลี่ยคือ 1.71 และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนังตาม Dermatology Life Quality Index (DLQI) ค่าเฉลี่ยคือ 10.71 สำหรับการประเมินอาการคัน, การหลั่งเหงื่อ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยประเมินเฉพาะก่อนการรักษา ดังแสดงตามตารางที่ 10

Characteristics	(Mean ± S.D.)
Baseline Psoriasis Area Severity Index (PASI)	14.29 ± 8.72
Baseline Scalp-modified Psoriasis Area Severity Index (S-mPASI)	2.57 ± 1.3
Baseline modified Psoriasis Area Severity Index (mPSI)	Botulinum toxin = 5.54 ± 1.66 0.9%NaCl = 5.43 ± 1.76
Baseline pruritus intensity: Visual Analog Scale (VAS)	4.57 ± 2.68
Baseline hyperhidrosis score	1.71 ± 0.47
Baseline Dermatology Life Quality Index (DLQI)	10.71 ± 7.52

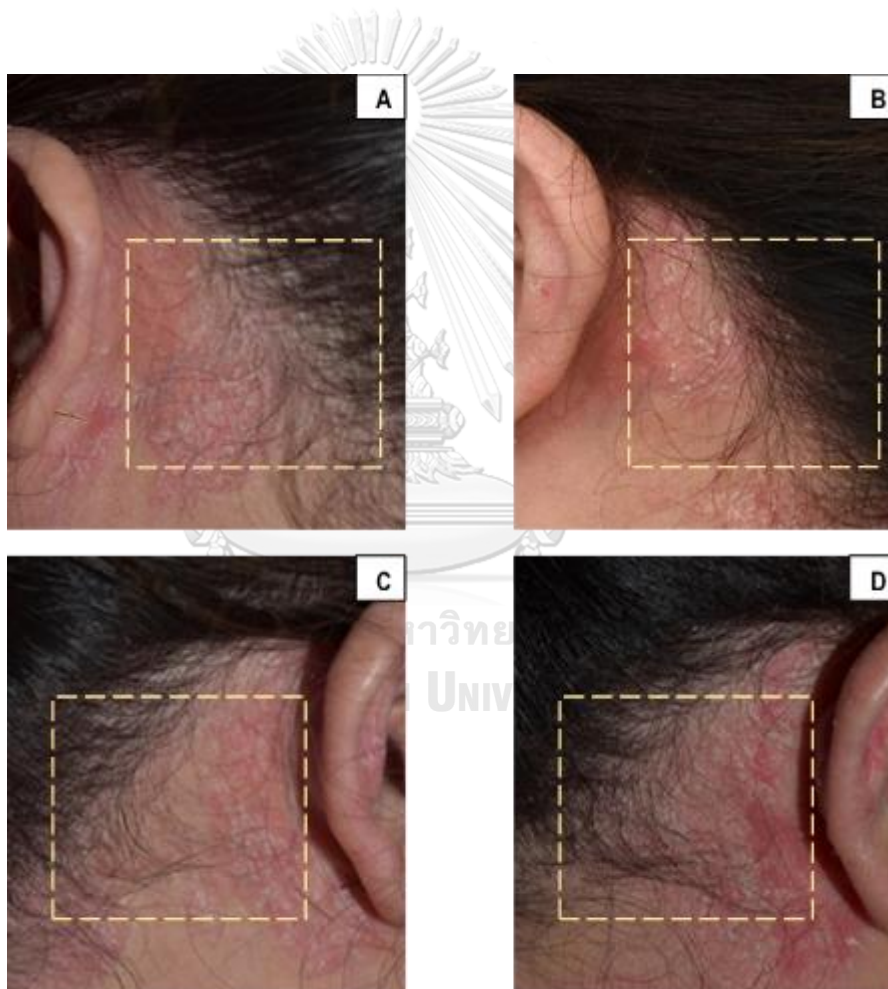
ตารางที่ 10 แสดงความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินก่อนรักษา, hyperhidrosis score, Dermatology Life Quality Index

หลังการรักษาผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะด้วยการฉีดโบทูลินัมทอกซินและกลุ่มควบคุมได้ประเมินความรุนแรงของผื่นตามคะแนน mPSI โดยตรงแพทย์ 2 ท่านซึ่งได้ทดสอบการประเมิน Cohen kappa ได้เท่ากับ 0.698 ซึ่งถือว่าการให้คะแนนมีความสอดคล้องกันดี โดยค่าเฉลี่ยคะแนนความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินของผู้ป่วย (Psoriasis Area Severity Index,PASI) และค่าเฉลี่ยความรุนแรงของโรคสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะของผู้ป่วย (Scalp-modified Psoriasis Area Severity Index,S-mPASI) ในแต่ละ visit แสดงไว้ดังตารางที่ 11

Mean \pm S.D.	Baseline	Visit1 (2-week)	Visit2 (4-week)	Visit3 (8-week)	Visit4 (12-week)
PASI	14.29 \pm 8.72	14.39 \pm 10.00	16.38 \pm 9.86	15.7 \pm 9.47	15.46 \pm 10.42
S-mPASI	2.57 \pm 1.30	2.2 \pm 1.20	2.35 \pm 1.18	1.74 \pm 0.94	1.73 \pm 1.14

ตารางที่ 11 ค่าเฉลี่ยคะแนน PASI และค่าเฉลี่ยคะแนน S-mPASI ในแต่ละ visit

หลังการรักษาผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะด้วยการฉีดโบทูลินัมทอกซินและกลุ่มควบคุมพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของของอาการทางคลินิกชัดเจนที่สัปดาห์ที่ 4 ดังแสดงในภาพที่ 11



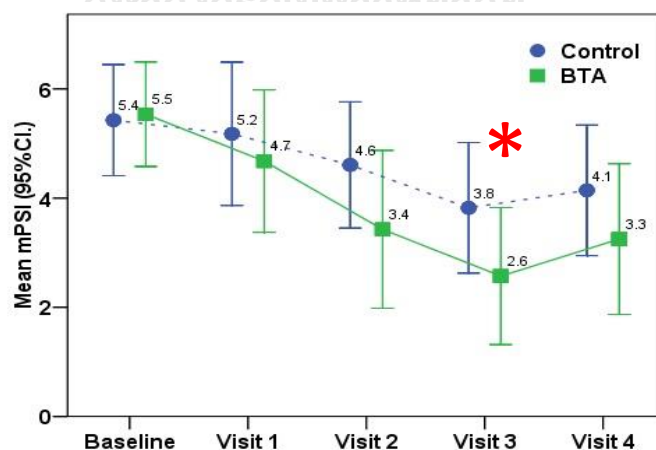
ภาพที่ 11 แสดงภาพถ่ายผู้ป่วยรายเดียวกันก่อนได้รับการรักษา (A,C) และ 4 สัปดาห์หลังได้รับการรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินหลังหูซ้าย (B) และ 0.9%NaCl (D)

mPSI ลดลงที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษา (visit2) จาก baseline mPSI 5.54 ± 1.66 เป็น 3.43 ± 2.5 (mPSI ลดลงเฉลี่ย 2.11) กลุ่มที่ฉีดโบทูลินัมทอกซิน และจาก baseline mPSI 5.43 ± 1.76 เป็น 4.61 ± 2 (mPSI ลดลงเฉลี่ย 0.82) ในกลุ่มควบคุมมีค่า p -value = 0.008 และ mPSI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 8 สัปดาห์หลังการรักษา (visit3) จาก baseline mPSI 5.54 ± 1.66 เป็น 2.57 ± 2.17 (mPSI ลดลงเฉลี่ย 2.96) ในกลุ่มที่ฉีดโบทูลินัมทอกซิน และจาก baseline mPSI 5.43 ± 1.76 เป็น 3.82 ± 2.07 (mPSI ลดลงเฉลี่ย 1.61) ในกลุ่มควบคุมมีค่า p -value 0.004 ข้อมูลดังแสดงดังตารางที่ 12 และแผนภูมิที่ 3

	BTA		Control		<i>p</i> -value
	Mean mPSI	mPSI change from baseline (95% CI.)	Mean mPSI	mPSI change from baseline (95% CI.)	
Baseline	5.54 ± 1.66		5.43 ± 1.76		
Visit1 (2-week)	4.68 ± 2.26	-0.86 (-1.7, -0.01)	5.18 ± 2.28	-0.25 (-0.9, 0.4)	0.073
Visit2 (4-week)	3.43 ± 2.5	-2.11 (-3.25, -0.97)	4.61 ± 2	-0.82 (-1.57, -0.07)	0.008
Visit3 (8-week)	2.57 ± 2.17	-2.96 (-3.96, -1.97)	3.82 ± 2.07	-1.61 (-2.74, -0.47)	0.004*
Visit4 (12-week)	3.25 ± 2.39	-2.29 (-3.48, -1.09)	4.14 ± 2.07	-1.29 (-2.07, -0.5)	0.062

Value presented as mean \pm SD. and mean Change (95%CI). *p*-value corresponds to Paired test.

ตารางที่ 12 แสดงค่า modified psoriasis severity index (mPSI)



แผนภูมิที่ 3 แสดงค่า modified psoriasis severity index (mPSI) ในแต่ละ visit

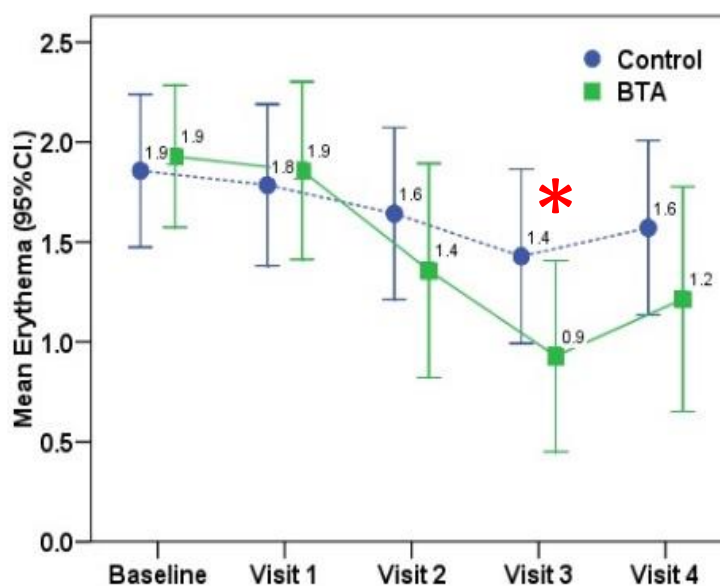
(* p -value < 0.05)

เนื่องจากค่า modified psoriasis severity index (mPSI) ประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่ Erythema, Induration และ Scale score (ภาคผนวก) จึงได้วิเคราะห์เพิ่มเติมตามคะแนนแต่ละส่วนพบว่า ค่าเฉลี่ยของ Erythema score ลดลงที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษา (visit2) จาก baseline 1.93 ± 0.62 เป็น 1.36 ± 0.93 (ลดลงเฉลี่ย = 0.57) ในกลุ่มที่ฉีด โบทูลินัมทอกซิน และจาก baseline 1.86 ± 0.66 เป็น 1.64 ± 0.74 (ลดลงเฉลี่ย = 0.21) ในกลุ่มควบคุมมีค่า p -value = 0.0096 และ Erythema score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 8 สัปดาห์หลังการรักษา (visit3) จาก baseline 1.93 ± 0.62 เป็น 0.93 ± 0.083 (ลดลงเฉลี่ย = 1) ในกลุ่มที่ฉีด โบทูลินัมทอกซิน และจาก baseline 1.86 ± 0.66 เป็น 1.43 ± 0.76 (ลดลงเฉลี่ย = 0.43) ในกลุ่มที่ควบคุมมีค่า p -value = 0.006 ดังตารางที่ 13 และแผนภูมิที่ 4

Erythema Score	BTA		Control		p-value
	Mean erythema score	Erythema score change from baseline (95% CI.)	Mean erythema score	Erythema score change from baseline (95% CI.)	
Baseline	1.93 ± 0.62		1.86 ± 0.66		
Visit1 (2-week)	1.86 ± 0.77	-0.07 (-0.35, 0.2)	1.79 ± 0.7	-0.07 (-0.43, 0.28)	1
Visit2 (4-week)	1.36 ± 0.93	-0.57 (-1.11, -0.03)	1.64 ± 0.74	-0.21 (-0.68, 0.25)	0.096
Visit3 (8-week)	0.93 ± 0.83	-1 (-1.51, -0.49)	1.43 ± 0.76	-0.43 (-0.92, 0.06)	0.006*
Visit4 (12-week)	1.21 ± 0.97	-0.71 (-1.29, -0.14)	1.57 ± 0.76	-0.29 (-0.64, 0.07)	0.082

Value presented as mean \pm SD. and mean Change (95%CI). p -value corresponds to Paired test

ตารางที่ 13 แสดงค่า Erythema score



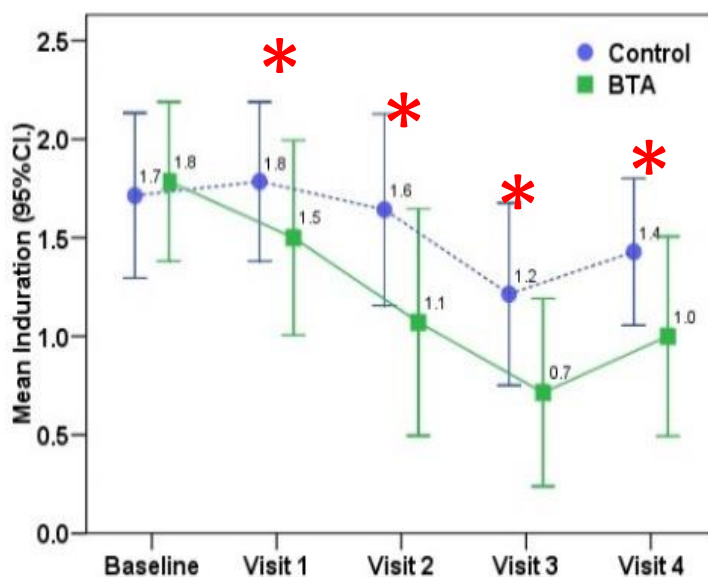
แผนภูมิที่ 4 แสดง Erythema score (* p -value < 0.05)

ค่าเฉลี่ยของ Induration score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุก visit และที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษา (visit2) จาก baseline 1.79 ± 0.7 เป็น 1.07 ± 1 (ลดลงเฉลี่ย = 0.71) ในกลุ่มที่ฉีดโบทูลินัมทอกซิน และจาก baseline 1.71 ± 0.73 เป็น 1.64 ± 0.84 (ลดลงเฉลี่ย = 0.07) ในกลุ่มควบคุมมีค่า p -value = 0.002 ดังตารางที่ 14 และแผนภูมิที่ 5

Induration Score	BTA	Score change from baseline (95% CI.)	Control	Score change from baseline (95% CI.)	<i>p</i> -value
Baseline	1.79 ± 0.7		1.71 ± 0.73		
Visit1 (2-week)	1.5 ± 0.85	-0.29 (-0.64, 0.07)	1.79 ± 0.7	0.07 (-0.2, 0.35)	0.019*
Visit2 (4-week)	1.07 ± 1	-0.71 (-1.13, -0.29)	1.64 ± 0.84	-0.07 (-0.49, 0.35)	0.002*
Visit3 (8-week)	0.71 ± 0.83	-1.07 (-1.49, -0.65)	1.21 ± 0.8	-0.5 (-1.04, 0.04)	0.014*
Visit4 (12-week)	1 ± 0.88	-0.79 (-1.25, -0.32)	1.43 ± 0.65	-0.29 (-0.56, -0.02)	0.029*

Value presented as mean \pm SD. and mean Change (95%CI). *p*-value corresponds to Paired test

ตารางที่ 14 แสดงค่า Induration score



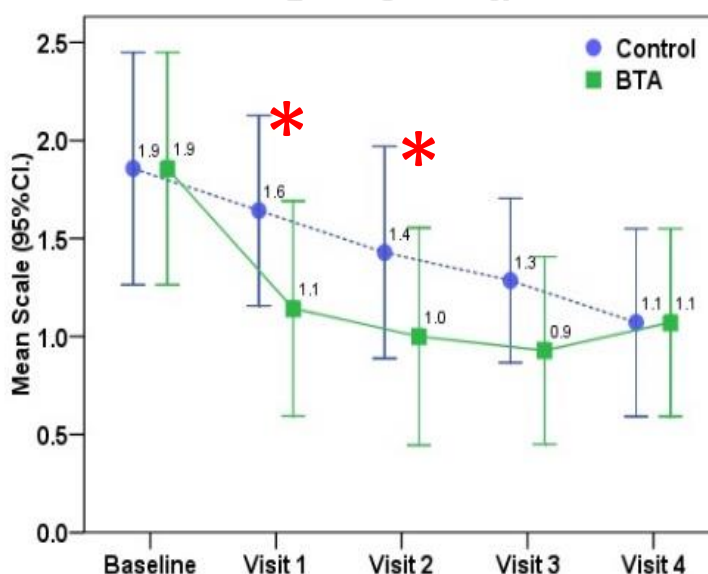
แผนภูมิที่ 5 แสดง Induration score (* *p*-value < 0.05)

ค่าเฉลี่ย Scale score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 2 สัปดาห์หลังการรักษา (visit1) จาก baseline 1.86±1.03 เป็น 1.14±0.95 (ลดลงเฉลี่ย = 0.71) ในกลุ่มที่ฉีด โบทูลินัมтокซิน และจาก baseline 1.86±1.03 เป็น 1.64±0.84 (ลดลงเฉลี่ย = 0.21) ในกลุ่มควบคุมมีค่า p -value = 0.003 และที่ 4 สัปดาห์หลังการรักษา (visit2) Scale score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก baseline 1.86±1.03 เป็น 1±0.96 (ลดลงเฉลี่ย = 0.86) ในกลุ่มที่ฉีด โบทูลินัมтокซิน และจาก baseline 1.86±1.03 เป็น 1.43±0.94 (ลดลงเฉลี่ย = 0.43) ในกลุ่มควบคุมมีค่า p -value = 0.008 ดังตารางที่ 15 และแผนภูมิที่ 6

Scale Score	BTA		Control		p-value
	Mean scale score	Scale score change from baseline (95% CI.)	Mean scale score	Scale score change from baseline (95% CI.)	
Baseline	1.86 ± 1.03		1.86 ± 1.03		
Visit1 (2-week)	1.14 ± 0.95	-0.71 (-1.29, -0.14)	1.64 ± 0.84	-0.21 (-0.55, 0.12)	0.003*
Visit2 (4-week)	1 ± 0.96	-0.86 (-1.36, -0.36)	1.43 ± 0.94	-0.43 (-0.8, -0.06)	0.008*
Visit3 (8-week)	0.93 ± 0.83	-0.93 (-1.5, -0.35)	1.29 ± 0.73	-0.57 (-1.01, -0.13)	0.055
Visit4 (12-week)	1.07 ± 0.83	-0.79 (-1.25, -0.32)	1.07 ± 0.83	-0.79 (-1.35, -0.22)	1

Value presented as mean ± SD. and mean Change (95%CI). p -value corresponds to Paired test

ตารางที่ 15 ตารางแสดงค่า Scale score

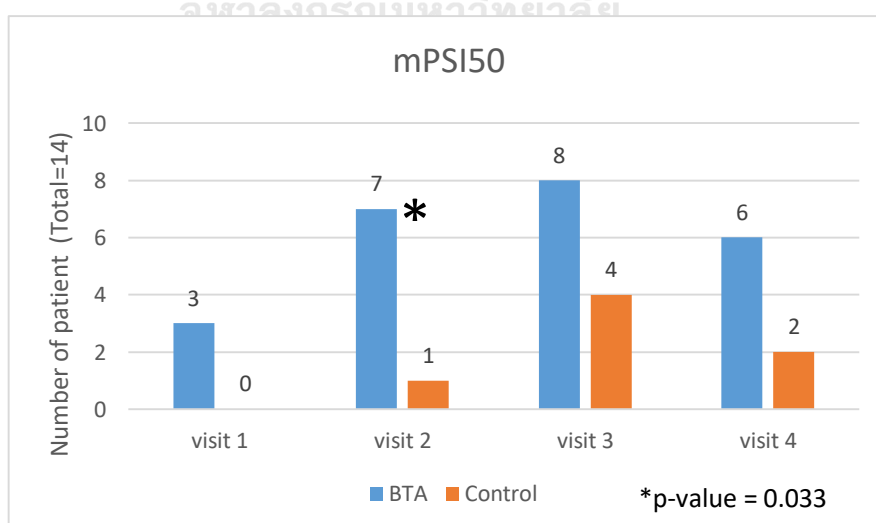


แผนภูมิที่ 6 แสดง Scale score (* p -value < 0.05)

จากการประเมินความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะที่ที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินพบว่า กลุ่มที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินมีคะแนน modified psoriasis severity index (mPSI) ลดลงเทียบกับยาหลอก จึงทำการจัดกลุ่มผู้ป่วยตามอัตราการลดลงของคะแนน mPSI เทียบกับ baseline ดังนี้ mPSI90, mPSI75, mPSI50 และ mPSI25 หมายถึง คะแนน mPSI ของผู้ป่วยลดลงอย่างต่ำร้อยละ 90, 75, 50 และ 25 ตามลำดับ พบว่าที่ mPSI50 ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินมีผู้ป่วยจำนวน 7 ราย เทียบกับ 1 รายที่ได้ยาหลอกมีค่า p -value = 0.033 ดังแสดงในตารางที่ 16 และแผนภูมิที่ 7

	mPSI25		mPSI50		mPSI75		mPSI90	
	BTA	Control	BTA	Control	BTA	Control	BTA	Control
Baseline	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)	14 (100%)
Visit1 (2-week)	4 (28.60%)	4 (28.60%)	3 (21.40%)	0 (0.00%)	1 (7.10%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Visit2 (4-week)	8 (57.10%)	7 (50.00%)	7 (50.00%)	1 (7.10%)	3 (21.40%)	0 (0.00%)	1 (7.10%)	0 (0.00%)
Visit3 (8-week)	10 (71.40%)	7 (50.00%)	8 (57.10%)	4 (28.60%)	6 (42.90%)	1 (7.10%)	3 (21.40%)	0 (0.00%)
Visit4 (12-week)	9 (64.30%)	8 (57.10%)	6 (42.90%)	2 (14.30%)	2 (14.30%)	0 (0.00%)	1 (7.10%)	0 (0.00%)

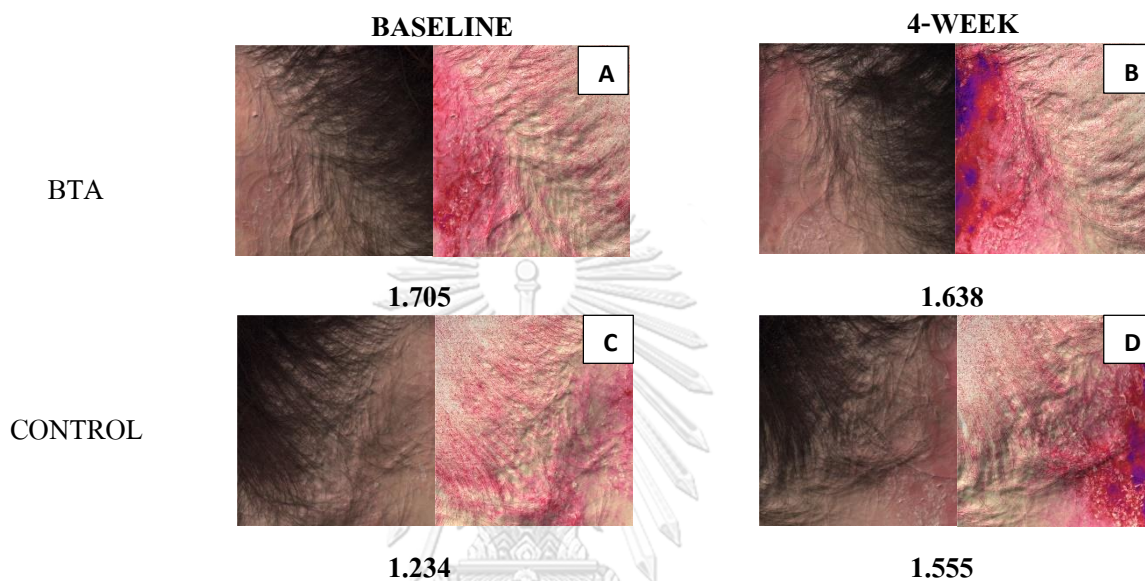
ตารางที่ 16 จำนวนผู้ป่วย (%) ในแต่ละ visit ที่มีค่า mPSI ที่ลดลง โดยแบ่งเป็น mPSI25, 50, 75 และ 90 ของการรักษาด้วยโบทูลินัมทอกซินและกลุ่มควบคุม



แผนภูมิที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีค่า mPSI ลดลง 50% (mPSI50) ในแต่ละ visit

การประเมินการเปลี่ยนแปลงของค่าความแดง (Erythema index; EI) ใช้ 3D photography with objective measurement (Antera®) ซึ่งการวัดจะวัดทุก visit และนำค่ามาเปรียบเทียบกัน ดังภาพที่ 12

ผลการประเมินการเปลี่ยนแปลงของค่าความแดง (Erythema index; EI) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของศีรษะฝั่งที่รักษาด้วยโบทูลินัมทอกซินและกลุ่มควบคุมตามตาราง 17 และแผนภูมิที่ 8

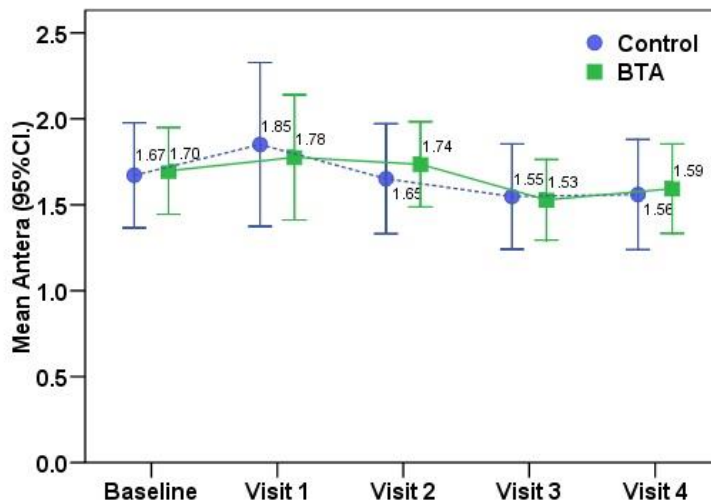


ภาพที่ 12 แสดงการวัดค่าความแดงในผู้ป่วยรายเดียวกันด้วยเครื่อง Antera® ก่อนได้รับการรักษา (A,C) และ 4 สัปดาห์หลังได้รับการรักษาโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินหลังหูซ้าย (B) และ 0.9%NaCl (D)

Erythema Index (EI)	BTA		Control		p-value
	Mean EI	EI change from baseline (95% CI.)	Mean EI	EI change from baseline (95% CI.)	
Baseline	1.7 ± 0.44		1.67 ± 0.53		
Visit1 (2-week)	1.78 ± 0.54	0.04 (-0.07, 0.15)	1.85 ± 0.71	0.08 (-0.09, 0.25)	0.682
Visit2 (4-week)	1.74 ± 0.43	0.04 (-0.09, 0.17)	1.65 ± 0.55	-0.02 (-0.14, 0.1)	0.351
Visit3 (8-week)	1.53 ± 0.37	-0.15 (-0.26, -0.05)	1.55 ± 0.48	-0.12 (-0.28, 0.04)	0.564
Visit4 (12-week)	1.59 ± 0.43	0.14 (-0.24, -0.04)	1.56 ± 0.53	-0.15 (-0.3, 0)	0.832

Value presented as mean ± SD. and mean Change (95%CI). P-value corresponds to Paired test.

ตารางที่ 17 แสดงค่าความแดง (Erythema index) จากเครื่อง Antera®



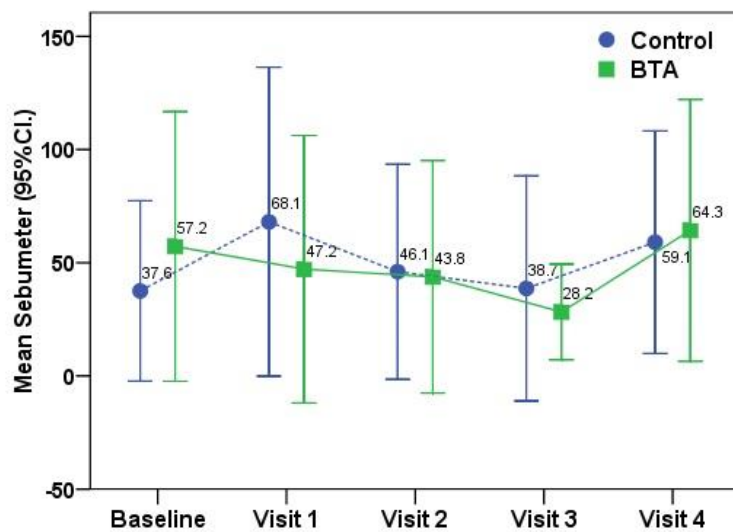
แผนภูมิที่ 8 แสดงค่าความแดง (Erythema index) วัดจากเครื่อง Antera®

การประเมินการเปลี่ยนแปลงความมันของผิวหนังจากเครื่อง sebumeter® พบว่าค่าเฉลี่ยความมันไม่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของศีรษะฝั่งที่รักษาด้วยโบทูลินั่มทอกซินและชาหลอก ตามตาราง 18 และแผนภูมิที่ 9

Sebumeter®	BTA		Control		p-value
	Mean Sebumeter®	change from baseline (95% CI.)	Mean Sebumeter®	change from baseline (95% CI.)	
Baseline	57.21 ± 103.13		37.57 ± 68.95		
Visit1 (2-week)	47.18 ± 87.93	-25.55 ± 67.19	68.09 ± 101.55	20.64 (-1.41, 42.69)	0.050
Visit2 (4-week)	43.79 ± 88.94	-13.43 ± 52.84	46.07 ± 82.27	8.5 (-3.84, 20.84)	0.270
Visit3 (8-week)	28.25 ± 33.27	-14.08 ± 61.17	38.67 ± 78.22	13.92 (-19.9, 47.74)	0.382
Visit4 (12-week)	64.31 ± 95.65	2.69 ± 28.85	59.08 ± 81.33	18.77 (2.19, 35.35)	0.043

Value presented as mean ± SD. and mean Change (95%CI). P-value corresponds to Paired test.

ตารางที่ 18 แสดงค่าความมันของผิวหนังจากเครื่อง sebumeter.



แผนภูมิที่ 9 แสดงค่าความมันของผิวหนังจากเครื่อง sebumeter

การวัดการหลังเหี่ยวจาก Iodine starch test ถ้ามีการหลังเหี่ยวจะอ่านค่าเป็น positive test ถ้าไม่มีการหลังเหี่ยวจะอ่านค่าเป็น negative test ผลดังตารางที่ 19

	BTA					CONTROL				
	V0	V1	V2	V3	V4	V0	V1	V2	V3	V4
1	+	N/A	-	-	-	+	N/A	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	N/A	-	-	-	-	N/A	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	N/A	-	N/A	N/A	-	N/A	-	N/A	N/A
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ หมายถึงมีการหลังเหี่ยว, - หมายถึงไม่มีการหลังเหี่ยว, N/A หมายถึงไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 19 แสดงผล Iodine starch test

4.4 ผลข้างเคียงจากการรักษา

มีผู้ป่วย 1 รายจากทั้งสิ้น 14 รายมีผลข้างเคียงจากการรักษาคือมีหนังตาขวาทก เนื่องจากตำแหน่งที่ทำการศึกษาคือตำแหน่งไรผมเหนือหน้าผากขวาและส้อมได้รับการรักษาเป็นการฉีดโบทูลิเนียมทอกซินทั้งสิ้น 62.5 ยูนิตในพื้นที่ 16 ตารางเซนติเมตรส่วนยาหลอกฝั่งซ้ายฉีดที่หน้าหู ที่ 4 สัปดาห์หลังรักษาผู้ป่วยมาติดตามผลพบว่า คิ้วขวาทก ขยับได้น้อยลง การมองเห็นปกติและได้ตรวจยืนยันโดยจักษุแพทย์แล้ว การแก้ไขคือให้ยาหยอดตา 0.15% Brimonidine tartrate (Alphagan® P) ซึ่งเป็น relative selective alpha-2 adrenergic receptor agonist ขนาด 1 หยดวันละ 3 เวลาเป็นเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นมีการโทรสอบถามอาการทุกสัปดาห์ และมาตรวจติดตามผลที่ 8 สัปดาห์หลังการรักษาพบว่าขยับคิ้วขวาได้มากขึ้นแต่ยังไม่ปกติ และที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษาอาการหายเป็นปกติ



ภาพที่ 13 ตำแหน่งที่ฉีดโบทูลิเนียมทอกซินในผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงคิ้วตก



ภาพที่ 14 ตำแหน่งที่ฉีด 0.9%NaCl



ภาพที่ 15 ที่ 4 สัปดาห์หลังรักษาผู้ป่วยขี้ขวงได้ลดลง ทำให้นั่งตาขวาทก



ภาพที่ 16 ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษาด้วยวุ้นขยับได้ตามปกติ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

โรคสะเก็ดเงินพบได้ประมาณร้อยละ 1-3 ประชากรโลก และมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยสะเก็ดเงินมีอาการแสดงบนศีรษะมีลักษณะเป็นผื่นแดงหนา ขอบเขตชัดเจนมีขุยหนา บางครั้งผื่นลามทั่วทั้งศีรษะหรือนอกไรผมได้² การบริหารยาสำหรับผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะมีความยุ่งยากกว่าบริเวณอื่นของร่างกายเนื่องจากมีเส้นผมปกคลุม อีกทั้งยาคิดบนเส้นผมเกิดเป็นคราบ หรือผมจับตัวเป็นก้อนส่งผลเสียต่อบุคลิกภาพ จึงเป็นที่มาของการคิดค้นวิธีการรักษาใหม่ๆ

ปัจจุบันมีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้โบทูลินัมทอกซินเพื่อรักษาโรคผิวหนังได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยได้แก่ กลุ่มโรค cholinergic glandular hyperactivity (hyperhidrosis, sialorrhoea), กลุ่มโรค myofascial syndromes เพื่อลดอาการปวด และโรคอื่นๆ ได้แก่ Hailey-Hailey disease, Darier disease, aquagenic palmoplantar keratoderma เป็นต้น การออกฤทธิ์ของโบทูลินัมทอกซินออกฤทธิ์คือขัดขวางการหลั่ง acetylcholine จาก presynaptic vesicle ในกล้ามเนื้อลาย นอกจากจะทำให้กล้ามเนื้อไม่หดตัวแล้ว ยังลดจำนวน pain receptor และการส่งต่อกระแสประสาทที่รับจาก pain receptor สู่ไขสันหลัง ทำให้ลดกระแสประสาทที่ถูกส่งกลับมายังเซลล์ประสาท (motor neurons) สรุปคือโบทูลินัมทอกซินลด neurogenic inflammation และ pain perception

ความเจ็บ (nociceptive stimuli), ความร้อน (thermic stimuli), สารเคมี (chemical stimuli), การติดเชื้อ และความเครียด (stress) สามารถกระตุ้นทำให้มีการหลั่ง neuropeptides จากปลายประสาทได้ (free endings of the pain reception-related amyelinic fibres) ในตำแหน่งที่เป็นสะเก็ดเงินนั้นจะมีการหลั่งของ neuropeptide, cytokine และ protease หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับกลไกการอักเสบและทำให้เกิดเป็นรอยโรคสะเก็ดเงิน neuropeptide ที่สำคัญได้แก่ substance P (SP), calcitonin gene related peptides (CGRP) และ vasoactive intestinal peptide (VIP)

Substance P เป็นสารที่กระตุ้นให้เกิดความแดง (erythema), อาการบวม (edema), และอาการคัน (itch) ผ่าน histamine ที่หลั่งจาก mast cell ทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดและการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability สำหรับ calcitonin gene related peptide และ vasoactive intestinal peptide มีผลทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ keratinocyte ทำให้เห็นรอยโรคเป็นผื่นหนา (hyperkeratosis) สำหรับ neuropeptides มีผลต่อการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดขาวในรอยโรคสะเก็ดเงิน

Protease ทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ และหลั่งสารต่างๆเกี่ยวกับกระบวนการอักเสบ ในสะเก็ดเงิน มี protease 2 ชนิดที่เกี่ยวข้องซึ่งหลั่งจาก mast cell ได้แก่ tryptase และ chymase โดย tryptase จะ

กระตุ้น proteolysis ของ CGRP และ VIP ส่วน chymase จะกระตุ้น proteolysis ของ VIP และ SP แต่ในผิวหนังที่เป็นสะเก็ดเงินมีเฉพาะ tryptase ที่อยู่ในรูปแบบ active form

ในระบบภูมิคุ้มกันพบว่า dendritic cells และ CD4+ T-cells เป็นเซลล์สำคัญในการเกิดสะเก็ดเงิน เริ่มจากผิวหนังที่ถูกกระตุ้นมี plasmacytoid dendritic cell และ innate immune cells ที่ผิวหนัง ทำให้มีการปล่อย proinflammatory cytokines โดยเฉพาะ interferon- α (IFN- α) ซึ่งจะมีฤทธิ์กระตุ้นให้ myeloid dendritic cells ที่ผิวหนังอยู่ในภาวะ active และมีการปล่อย cytokines ออกมาหลายตัว โดยเฉพาะ interleukin-23 (IL-23) ซึ่งจะกระตุ้น T-cell ให้มีการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของ T-cell ต่อไป โดยจะมีการสร้าง cytokines ที่สำคัญคือ IL-17 ที่จะไปออกฤทธิ์ร่วมกับ cytokines อื่นๆ ในการกระตุ้นให้ keratinocyte แบ่งตัวอย่างมากและสร้าง proinflammatory antimicrobial peptides และ cytokines อย่างต่อเนื่อง¹⁰

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการผ่าตัดเส้นประสาทรับความรู้สึก และการฉีดโบทูลินัมทอกซินในหนูทดลองที่เป็น Psoriaform dermatitis (KC-Tie2 mouse) พบว่าความหนาของผื่น (acanthosis), จำนวน dendritic cells และ CD4+ T-cells ลดลง^{7,34} และการยับยั้ง CGRP และ SP ทำให้การหนาของผื่นสะเก็ดเงิน, จำนวนของ dendritic cells และ CD4+ T-cells ลดลง รวมถึงการเพิ่ม CGRP และ SP ทำให้เกิดผลตรงกันข้าม ดังนั้นการฉีดโบทูลินัมทอกซินในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะน่าจะส่งผลต่อต้านกระบวนการอักเสบ และการหลั่งสารสื่อประสาทที่ลดลง ส่งผลให้ความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินดีขึ้น

จากผลการวิจัยเชิงทดลองแบบก่อนและหลังการรักษา โดยมีกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 14 ราย ทั้งเพศชายและเพศหญิง อายุที่น้อยที่สุดคือ 17 ปี และอายุที่มากที่สุดคือ 63 ปี โดยผู้ป่วยทุกรายยังสามารถได้รับการรักษามาตรฐานเดิมได้แก่ ยาทาบริเวณอื่นนอกจากหนังศีรษะ, ยารับประทาน และการฉายแสงแดดเทียม ผู้เข้าวิจัยได้รับการสุ่มเลือกข้างของศีรษะ โดยฝั่งหนึ่งได้รับการรักษาด้วยโบทูลินัมทอกซิน และอีกฝั่งหนึ่งเป็นกลุ่มควบคุม การรักษาเป็นการฉีดโบทูลินัมทอกซิน 1 ครั้งและการประเมินแบ่งเป็นก่อนรักษา และหลังรักษา 4 ครั้งที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังได้รับการรักษา โดยมีการถ่ายรูปด้วยกล้องและ Antera® ประเมินผลโดยการประเมินของแพทย์ 2 ท่านโดยการให้คะแนน mPSI, ประเมิน โดยมาตรวัดต่างๆ ได้แก่ ค่าความแดง (erythema index; EI) Antera®, ประเมินความมันด้วยเครื่อง Sebumeter®, วัดการหลังเหงื่อด้วยคะแนน Hyperhidrosis score และ Iodine starch test

ผลการประเมินการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงิน โดยการใช้ mPSI เป็นข้อมูลแบบต่อเนื่องนำเสนอในรูปแบบค่าเฉลี่ย (mean \pm S.D.) พบว่าในกลุ่มที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินมี mPSI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 8 สัปดาห์หลังการรักษาโดยคะแนน mPSI ลดลงเฉลี่ย 2.96 และ 1.61 กลุ่มที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินและกลุ่มควบคุมตามลำดับ (p -value = 0.004) เมื่อประเมิน mPSI แต่ละส่วนพบว่าความแดงของผื่น (Erythema score) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 8 สัปดาห์หลังการรักษาโดย Erythema score ลดลงเฉลี่ย 1 และ 0.43 ในกลุ่มที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินและกลุ่มควบคุมตามลำดับ (p -value = 0.006), ความหนาของผื่น (Induration score) ลดลง

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์หลังการรักษาโดย Induration score ในกลุ่มที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินลดลงเฉลี่ย 0.29, 0.71, 1.07, 0.79 เทียบกับกลุ่มควบคุม -0.07, 0.07, 0.5, 0.29 ที่ 2, 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ, สะเก็ดของผื่น (Scale score) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 2 และ 4 สัปดาห์หลังรักษาโดย Scale score ในกลุ่มที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินลดลงเฉลี่ย 0.71, 0.86 เทียบกับกลุ่มควบคุม 0.21, 0.43 ที่ 2 และ 4 สัปดาห์หลังการรักษา, ผู้ป่วยที่มีค่า mPSI ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 เทียบกับก่อนรักษา (mPSI50) โดย mPSI50 ในการศึกษาพบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 หลังการรักษา 7 รายในสิ่งที่ฉีดโบทูลินัมทอกซิน และ 1 รายในสิ่งที่ฉีดยาหลอก (p-value = 0.033) และไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าความแดงและความมันของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ สำหรับการหลังเหยงมี 3 รายที่มีการหลังเหยง positive iodine test และหลังฉีดโบทูลินัมมีผู้ป่วย 2 รายจาก 3 รายที่ผล positive กลายเป็น negative iodine starch test

ในปี 2008 Zanchi และคณะได้ฉีด OnabotulinumtoxinA (ONA) 50-100 ยูนิต ให้ผู้ป่วย inverse psoriasis จำนวน 15 คน โดยฉีด 2.4 unit (Botox 100 unit ผสมใน 0.9% NSS 5 ml) ห่างกัน 2.8 เซนติเมตร ติดตามคนไข้ที่ 0, 2, 4, 12 สัปดาห์ ประเมินอาการเจ็บและคันด้วย VAS และอาการแดงของผื่นจากภาพถ่าย พบว่าผู้ป่วยมีอาการเจ็บและคันดีขึ้นทุกคน ส่วนอาการผื่นแดงดีขึ้น 87% ของผู้ป่วยทั้งหมด⁵ ในปี 2014 Gilbert และคณะพบว่าเมื่อฉีด ABO ที่ผื่นสะเก็ดเงินชนิด plaque ที่คือต่อการรักษาเพียงครั้งเดียวในผู้ป่วย 1 ราย โดยใช้ Dystport® 3.75 unit ต่อจุด ห่างกัน 1 เซนติเมตร รวมทั้งสิ้น 30 unit ผื่นที่ได้รับ ABO เริ่มดีขึ้นจน complete remission ที่ 3 สัปดาห์หลังรักษา ผลการรักษาคงอยู่ 7 เดือนและมีผื่นกลับมาอีกครั้ง 8 เดือนหลังการรักษา⁶ เทียบกับผลการศึกษานี้พบว่าการตอบสนองที่ต่ำกว่าศึกษาก่อนหน้านี้ อาจเป็นผลจากการที่ขนาดโบทูลินัมทอกซินที่ต่ำกว่า และศึกษาที่ผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ ซึ่งเป็นบริเวณที่หนาและรักษายากกว่าผิวหนังบริเวณอื่น

สำหรับการวัดค่าความแดงของผื่นด้วยเครื่อง Antera® ได้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การตรวจประเมินด้วยการให้คะแนนได้ผลที่แตกต่างกัน สาเหตุมาจากบริเวณที่ทำการศึกษามีเส้นผมปกคลุมทำให้การวัดค่าสีแดงคลาดเคลื่อนจึงทำให้ไม่ได้ผลที่แน่นอน และจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการฉีดโบทูลินัมทอกซินสามารถลดการทำงานของต่อมไขมันและต่อมเหงื่อได้ แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความมันที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินและกลุ่มควบคุม ส่วนการหลังเหยงมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายจากทั้งสิ้น 3 รายที่ผลตรวจการหลังเหยงก่อนรักษาให้ผลบวกและหลังจากฉีดโบทูลินัมทอกซินพบว่าการหลังเหยงให้ผลเป็นลบทำให้ไม่สามารถสรุปผลได้อย่างชัดเจน

ผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉีดโบทูลินัมในผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะคือมีอาการหนังตาดก สาเหตุเกิดจากบริเวณที่ฉีดโบทูลินัมทอกซินเป็นตำแหน่งของ frontalis muscle ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อ (muscle relaxation) จึงทำให้หนังตาดก

ทั้งนี้การศึกษาครั้งนี้ยังไม่เสร็จสิ้นสมบูรณ์เนื่องจากสมมติฐานทั้งการลดการอักเสบและลดการหลั่งสารสื่อประสาทเป็นผลจากการฉีดโบทูลินัมทอกซินยังไม่ได้ตรวจยืนยันจากชั้นเนื้อทางพยาธิวิทยาและการตรวจทาง immunohistochemistry ซึ่งขณะนี้กำลังอยู่ในขั้นตอนการตรวจเพิ่มเติม

5.2 จุดแข็งของการวิจัย

การศึกษานี้คือเป็นการรักษาแบบสุ่มแบ่งครึ่งระยะเวลาของผู้เข้าการรักษา จึงสามารถลดปัจจัยกวนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้ ในแง่การวัดค่าในการศึกษานี้ เป็นการวัดค่าแบบที่มีมาตรวัดและใช้เครื่องมือที่มีมาตรฐานคือเป็น objective measurement ซึ่งเพิ่มความน่าเชื่อถือของข้อมูลได้

5.3 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การศึกษานี้เลือกประชากรที่มีพื้นสะกดเงินบนศีรษะและทำการศึกษาเพียง 16 ตารางเซนติเมตรทำให้รอยโรคบริเวณอื่นไม่ได้รับการรักษา
2. การศึกษานี้ศึกษาที่หนึ่งศีรษะมีเส้นผมปกคลุมทำให้มีข้อจำกัดในการวัดค่าความแดงของผิด้วยเครื่อง Antera®
3. การศึกษานี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความมัน และการหลั่งเหงื่อที่ชัดเจนทำให้ไม่สามารถสรุปของการฉีดโบทูลินัมทอกซินต่อการทำงานของต่อมไขมันและต่อมเหงื่อได้
4. การศึกษานี้มีจำนวนประชากร 14 รายซึ่งไม่มากนัก และติดตามผลเป็นระยะเวลา 3 เดือนอาจทำให้ไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงระยะยาวได้

5.4 สรุปผล

เมื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงจาก mPSI พบว่าครึ่งศีรษะที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซินมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับบริเวณที่ได้รับยาหลอก

ดังนั้นสรุปผลได้ว่าการรักษาเสริมโดยการฉีดโบทูลินัมทอกซินเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาผื่น
สะเก็ดเงินบนศีรษะ

5.5 ข้อเสนอแนะ

ในอนาคตอาจทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยการเพิ่มขนาดโบทูลินัมทอกซินและเพิ่มจำนวนผู้ป่วยเพื่อให้
ทราบปริมาณ โบทูลินัมทอกซินที่เหมาะสมสำหรับการรักษาที่ทำให้เห็นผลการรักษาที่ชัดเจน



บรรณานุกรม

1. Kang S. Psoriasis. *Fitzpatrick's dermatology*. 2019;9th edition:457-494.
2. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Kyrgidis A, Apalla Z, Ioannides D. Scalp psoriasis and biologic agents: a retrospective, comparative study from a tertiary psoriasis referral centre. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(12):2091-2096.
3. Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(6):962-971.
4. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian dermatology online journal*. 2016;7(6):471-480.
5. Zanchi M, Favot F, Bizzarini M, Piai M, Donini M, Sedona P. Botulinum toxin type-A for the treatment of inverse psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(4):431-436.
6. Gilbert E, Ward NL. Efficacy of botulinum neurotoxin type A for treating recalcitrant plaque psoriasis. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2014;13(11):1407-1408.
7. Ward NL, Kavlick KD, Diaconu D, Dawes SM, Michaels KA, Gilbert E. Botulinum neurotoxin A decreases infiltrating cutaneous lymphocytes and improves acanthosis in the KC-Tie2 mouse model. *The Journal of investigative dermatology*. 2012;132(7):1927-1930.
8. Frez ML, Asawanonda P, Gunasekara C, et al. Recommendations for a patient-centered approach to the assessment and treatment of scalp psoriasis: a consensus statement from the Asia Scalp Psoriasis Study Group. *The Journal of dermatological treatment*. 2014;25(1):38-45.
9. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*. 2011;303(1):1-10.
10. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2009;361(5):496-509.

11. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *The Journal of experimental medicine*. 2005;202(1):135-143.
12. Wollenberg A, Wagner M, Gunther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *The Journal of investigative dermatology*. 2002;119(5):1096-1102.
13. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, et al. Topical treatments for scalp psoriasis: summary of a Cochrane Systematic Review. *The British journal of dermatology*. 2017;176(3):604-614.
14. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clinics in dermatology*. 2008;26(5):448-459.
15. Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged Cochrane systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;69(5):799-807.
16. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(5):760-767.
17. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(5):723-730.
18. Guenther L. Current management of scalp psoriasis. *Skin therapy letter*. 2015;20(3):5-7.
19. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *The British journal of dermatology*. 2008;158(3):558-566.
20. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59(2):295-315.

21. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *The New England journal of medicine*. 1991;324(5):277-284.
22. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206088s000lbl.pdf
23. Xiao Z, Zhang M, Liu Y, Ren L. Botulinum toxin type a inhibits connective tissue growth factor expression in fibroblasts derived from hypertrophic scar. *Aesthetic plastic surgery*. 2011;35(5):802-807.
24. Xiao Z, Zhang F, Lin W, Zhang M, Liu Y. Effect of botulinum toxin type A on transforming growth factor beta1 in fibroblasts derived from hypertrophic scar: a preliminary report. *Aesthetic plastic surgery*. 2010;34(4):424-427.
25. Jablonka EM, Sherris DA, Gassner HG. Botulinum toxin to minimize facial scarring. *Facial plastic surgery : FPS*. 2012;28(5):525-535.
26. Robinson AJ, Khadim MF, Khan K. Keloid scars and treatment with Botulinum Toxin Type A: the Belfast experience. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2013;66(3):439-440.
27. Li ZJ, Park SB, Sohn KC, et al. Regulation of lipid production by acetylcholine signalling in human sebaceous glands. *Journal of dermatological science*. 2013;72(2):116-122.
28. Bloom BS, Payongayong L, Mourin A, Goldberg DJ. Impact of intradermal abobotulinumtoxinA on facial erythema of rosacea. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2015;41 Suppl 1:S9-16.
29. Park KY, Hyun MY, Jeong SY, Kim BJ, Kim MN, Hong CK. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2015;230(4):299-301.
30. Dayan SH, Pritzker RN, Arkins JP. A new treatment regimen for rosacea: onabotulinumtoxinA. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2012;11(12):e76-79.
31. Guo BL, Zheng CX, Sui BD, Li YQ, Wang YY, Yang YL. A closer look to botulinum neurotoxin type A-induced analgesia. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*. 2013;71:134-139.

32. Grando SA, Zachary CB. The non-neuronal and nonmuscular effects of botulinum toxin: an opportunity for a deadly molecule to treat disease in the skin and beyond. *The British journal of dermatology*. 2018;178(5):1011-1019.
33. Grunfeld A, Murray CA, Solish N. Botulinum toxin for hyperhidrosis: a review. *American journal of clinical dermatology*. 2009;10(2):87-102.
34. Ostrowski SM, Belkadi A, Loyd CM, Diaconu D, Ward NL. Cutaneous denervation of psoriasiform mouse skin improves acanthosis and inflammation in a sensory neuropeptide-dependent manner. *The Journal of investigative dermatology*. 2011;131(7):1530-1538.
35. Cao LF, Si M, Huang Y, et al. Long-term anti-itch effect of botulinum neurotoxin A is associated with downregulation of TRPV1 and TRPA1 in the dorsal root ganglia in mice. *Neuroreport*. 2017;28(9):518-526.
36. Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T, et al. [Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles]. *Nippon Ganka Gakkai zasshi*. 2001;105(4):218-222.

ภาคผนวก






จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

ผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะใช้สำหรับการแบ่งระดับความรุนแรง

Table 3 Recommendations for the definition of mild, moderate and severe scalp psoriasis, including photographs as diagnostic guidance

Severity	Area	Indicated by the presence of one or more of:	Example
Mild	Affects < 50% of the scalp	Mild erythema Mild scaling Minimal thickness (barely detectable or no infiltration) Mild pruritus	
Moderate	Affects < 50% of the scalp	Moderate erythema Moderate scaling Moderate thickness (some infiltration) Mild to moderate pruritus	
Severe	Affects > 50% of the scalp	Severe erythema Severe scaling Very thick (extensive infiltration) Moderate to severe pruritus Evidence of hair loss with scarring Lesions not limited to the scalp (e.g. hairline or forehead involvement)	

ภาคผนวก ข

การดำเนินโรคของผู้ป่วยแต่ละรายค่าที่ได้เป็น 0-72

4 Body Areas

Grading of Psoriatic Plaques

Intensity	Absent Score 0	Mild Score 1	Moderate Score 2	Severe Score 3	Very Severe Score 4
Erythema					
Induration					
Scaling					

Composite absolute score: 0-72
 Treatment response relative to baseline: PASI 75/90/100

Plaque characteristic	Lesion score	Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None 1 = Slight				
Induration/Thickness	2 = Moderate 3 = Severe				
Scaling	4 = Very severe				
Add together each of the 3 scores for each body region to give 4 separate sums (A).					
Lesion Score Sum (A)					

Percentage area affected	Area score	Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Area Score (B) <i>Degree of involvement as a percentage for each body region affected (score each region with score between 0-6)</i>	0 = 0% 1 = 1% - 9% 2 = 10% - 29% 3 = 30% - 49% 4 = 50% - 69% 5 = 70% - 89% 6 = 90% - 100%				
Multiply Lesion Score Sum (A) by Area Score (B), for each body region, to give 4 individual subtotals (C).					
Subtotals (C)					
Multiply each of the Subtotals (C) by amount of body surface area represented by that region, i.e. x 0.1 for head, x 0.2 for upper body, x 0.3 for trunk, and x 0.4 for lower limbs.					
Body Surface Area		x 0.1	x 0.2	x 0.3	x 0.4
Totals (D)					
Add together each of the scores for each body region to give the final PASI Score.					

PASI Score =

ภาคผนวก ก

S-mPASI (Scalp-modified Psoriasis Area and Severity Index) หมายถึงเกณฑ์การให้คะแนนความรุนแรงของผื่น สะเก็ดเงินบนศีรษะ โดยคะแนนประเมินเช่นเดียวกับ PASI ค่าที่ได้จะเป็นค่าต่อเนื่อง 0-7.2

Plaque characteristic	Lesion score	Head
Erythema	0= None	
Induration/Thickness	1= Slight	
Scaling	2= Moderate 3= Severe 4= Very severe	
Add together each of the 3 scores to give sum (A)		
Lesion Score Sum (A)		
Percentage area affected	Area score	
Area Score (B) <i>Degree of involvement as a percentage</i> <i>(score between 0-6)</i>	0=0% 1=1%-9% 2=10%-29% 3=30%-49% 4=50%-69% 5=70%-89% 6=90%-100%	
Multiply Lesion Score Sum (A) by Area Score (B) to give subtotal (C)		
Subtotal (C)		
Multiply Subtotal (C) by amount of body surface area represented by that region		
Body Surface Area		X 0.1
Totals (D) = S-mPASI		

ภาคผนวก ง

mPSI (modified Psoriasis Severity Index) หมายถึงเกณฑ์การให้คะแนนความรุนแรงของผื่นสะเก็ดเงินบนศีรษะ โดยคะแนนประเมินเช่นเดียวกับ PASI ค่าที่ได้จะเป็นค่าต่อเนื่อง 0-12

Plaque characteristic	Lesion score	Head
Erythema	0= None	
Induration/Thickness	1= Slight	
Scaling	2= Moderate 3= Severe 4= Very severe	
Add together each of the 3 scores to give sum (A)		
Lesion Score Sum (A)		

ภาคผนวก จ
แบบบันทึกข้อมูล (case record form)

CASE RECORD FORM

Date.....

Subject code....., Ageyears, Date of birth.....

Gender Male Female, If female Pregnant Lactating

Smoking No Yes,...../day Ex-smoke, years

Underlying disease No Yes,.....

Current medication No Yes,.....

Drug or food allergy No Yes,.....

Human albumin or cow's milk protein allergy No Yes

Duration of diseaseyear(s),.....month(s)

Treatment outcome stable slightly improve moderate improve

Current treatment for psoriasis

- 1)for.....month(s)
- 2)for.....month(s)
- 3)for.....month(s)
- 4)for.....month(s)
- 5)for.....month(s)
- 6)for.....month(s)

ภาคผนวก ฉ

แบบสอบถาม

- DLQI (Dermatology life quality index) หมายถึง แบบสอบถามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนังมี 10 ข้อ เกี่ยวกับผื่นผิวหนังที่ทำให้เกิดปัญหาในการใช้ชีวิตในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การแปลผลคือ 0-1 = ไม่มีผล, 2-5 = มีผลเล็กน้อย, 6-10 = มีผลปานกลาง, 11-20 = มีผลมาก, 21-30 = มีผลมากที่สุด

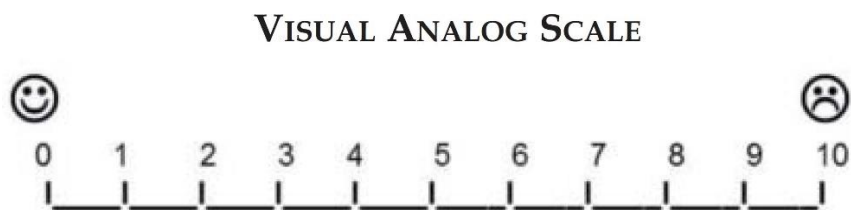
จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหากับคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา? กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาตอบคำถามทุกข้อ)		
1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียวที่ผิวหนังมากน้อยเพียงใด	มาก <input type="checkbox"/> ปานกลาง <input type="checkbox"/> เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจมากน้อยเพียงใด	มาก <input type="checkbox"/> ปานกลาง <input type="checkbox"/> เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวนมากน้อยเพียงใด	มาก <input type="checkbox"/> ปานกลาง <input type="checkbox"/> เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	ไม่มีความเกี่ยวข้อง <input type="checkbox"/>
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณมีผลกระทบต่อการใช้เสื้อผ้าที่จะสวมใส่มากน้อยเพียงใด	มาก <input type="checkbox"/> ปานกลาง <input type="checkbox"/> เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	ไม่มีความเกี่ยวข้อง <input type="checkbox"/>
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณมีผลกระทบต่อการใช้สังคัมหรือต่อกิจกรรมในยามว่างมากน้อยเพียงใด	มาก <input type="checkbox"/> ปานกลาง <input type="checkbox"/> เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	ไม่มีความเกี่ยวข้อง <input type="checkbox"/>
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกายของคุณมากน้อยเพียงใด	มาก <input type="checkbox"/> ปานกลาง <input type="checkbox"/>	

	เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	ไม่มีความเกี่ยวข้อง <input type="checkbox"/>
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี <input type="checkbox"/> ไม่มี <input type="checkbox"/>	ไม่มีความเกี่ยวข้อง <input type="checkbox"/>
ถ้า “ไม่มี” ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการทำงานหรือการเรียนมากน้อยเพียงใด	ปานกลาง <input type="checkbox"/> เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครองหรือญาติหรือเพื่อนสนิทมากน้อยเพียงใด	มาก <input type="checkbox"/> ปานกลาง <input type="checkbox"/> เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	ไม่มีความเกี่ยวข้อง <input type="checkbox"/>
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์มากน้อยเพียงใด	มาก <input type="checkbox"/> ปานกลาง <input type="checkbox"/> เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	ไม่มีความเกี่ยวข้อง <input type="checkbox"/>
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมาการรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณมากน้อยเพียงใดเช่น ทำให้มีการประอะเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลาเป็นต้น	มาก <input type="checkbox"/> ปานกลาง <input type="checkbox"/> เล็กน้อย <input type="checkbox"/> ไม่มีเลย <input type="checkbox"/>	ไม่มีความเกี่ยวข้อง <input type="checkbox"/>

- Hyperhidrosis disease severity scale หมายถึงเกณฑ์การให้คะแนนความรุนแรงของภาวะเหงื่อออกมากดังแสดง

Hyperhidrosis Disease Severity Scale	
“How would you rate the severity of your hyperhidrosis?”	
<input type="checkbox"/> 1.	My sweating is never noticeable and never interferes with my daily activities
<input type="checkbox"/> 2.	My sweating is tolerable but sometimes interferes with my daily activities
<input type="checkbox"/> 3.	My sweating is barely tolerable and frequently interferes with my daily activities
<input type="checkbox"/> 4.	My sweating is intolerable and always interferes with my daily activities

- Visual analog scale อาการคัน 0-10



ภาคผนวก ข

คะแนน mPSI (0-12) ของผู้ป่วยแต่ละรายเทียบฝั่งที่ฉีดโบทูลินัมทอกซิน (BTA) และยาหลอก (Control)

	BTA					Control				
	V0	V1	V2	V3	V4	V0	V1	V2	V3	V4
1	6	5.5	6	4	2	6	7	7	6	6
2	5.5	5.5	3	4	2	6	6	4	6	4
3	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	5.5	1	1	0	3	5.5	3.5	4	1	2
5	6	6.5	1	1	1	5.5	6.5	4	3	4
6	8.5	6	4	3	3	8.5	8	5	3	5
7	4	2	2	1	3.5	4.5	2.5	2	2	3
8	3	3	1	0	1	3	3	2	2	3
9	4	3	4	2	3	4	2	3.5	1.5	2
10	5	4	0	0	0	3	2	2	2	2
11	4	2	2	1	4	4	5	5	5	4
12	5	5	5	3	2	5	5	5	3	2
13	9	9	9	6	9	9	9	9	6	9
14	6	7	4	5	6	6	7	6	7	6

mPSI : modified psoriasis severity index

BTA : ผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะที่ได้รับการฉีดโบทูลินัมทอกซิน

Control : ผื่นสะเก็ดเงินบนหนังศีรษะที่ได้รับการฉีดยาหลอก

V0 : baseline

V1 : 2 สัปดาห์หลังการรักษา

V2 : 4 สัปดาห์หลังการรักษา

V3 : 8 สัปดาห์หลังการรักษา

V4 : 12 สัปดาห์หลังการรักษา

ภาพผนวก ซ

ภาพถ่ายผู้ป่วยแต่ละรายเปรียบเทียบผื่นสะเก็ดเงินที่ได้รับสารฉีดโบทูลินัมทอกซิน (BTA) และยาหลอก (Control)
(V0: baseline, V1: 2 สัปดาห์, V2: 4 สัปดาห์, V3: 8 สัปดาห์, V4: 12 สัปดาห์หลังการรักษา)



รูปประกอบที่ 2

BTA

Control



V0



V1



V2



V3



V4

תוצאות בדיקה 3

BTA

Control



V0



V1



V2



V3



V4

BTA

Control



V0



V1



V2



V3



V4

ผู้ป่วยรายที่ 5

BTA

Control



V0



V1



V2



V3



V4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปถ่ายตอนที่ 6

BTA

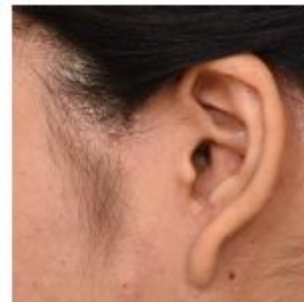
Control



V0



V1



V2



V3



V4

รูปที่ ๗

BIA

Control



V0



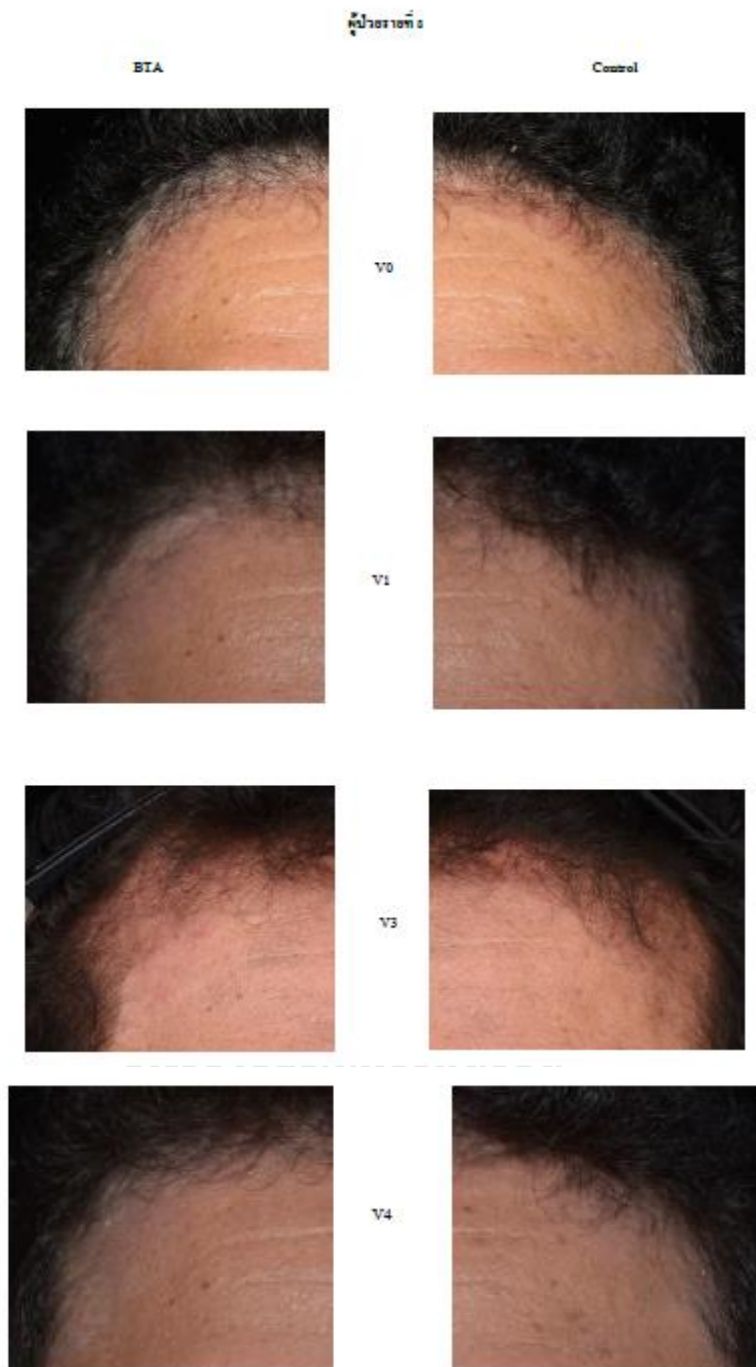
V1

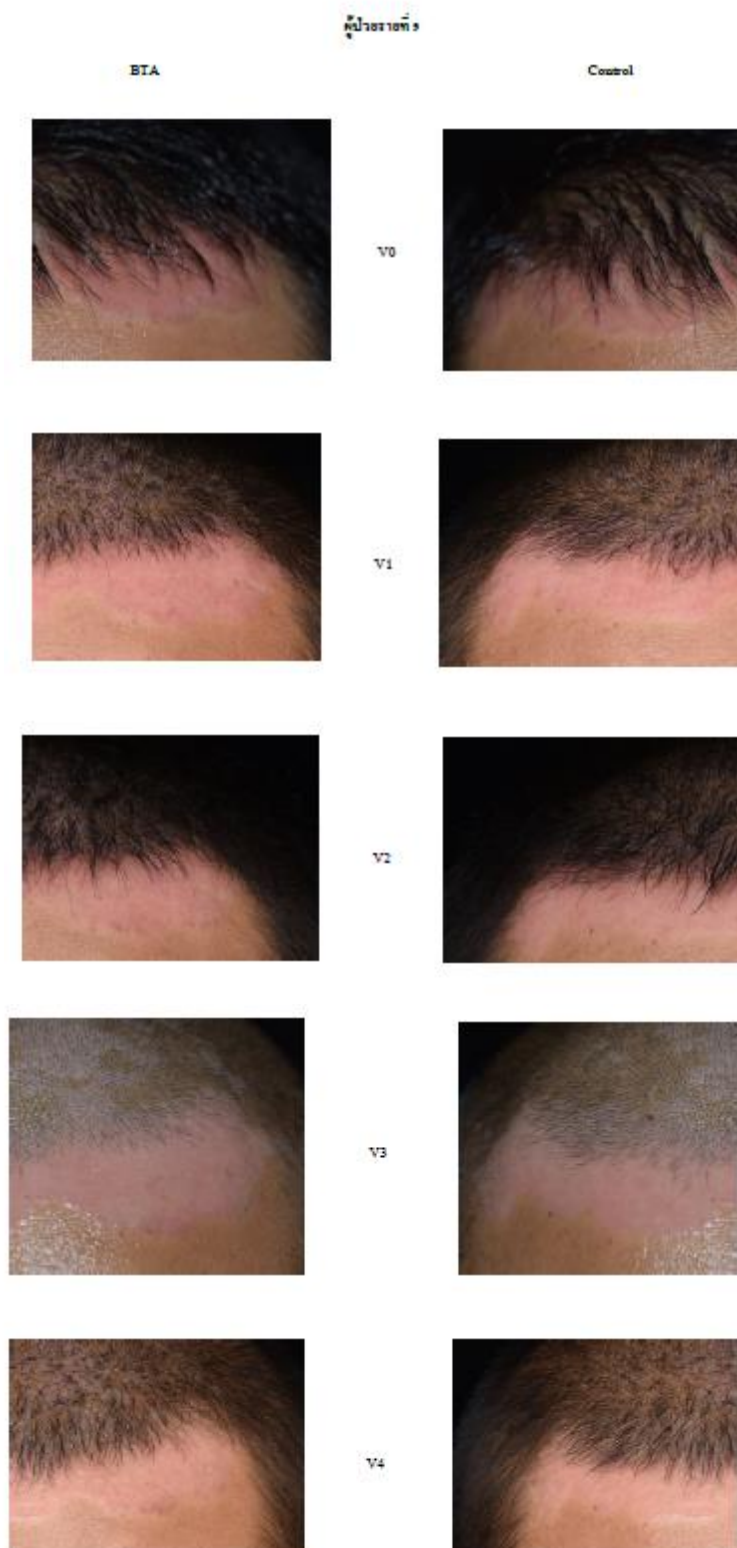


V2



V4





รูปถ่ายที่ 10

BTA

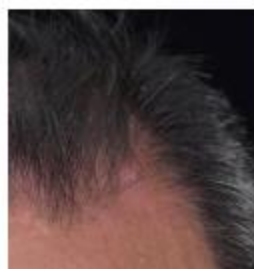
Control



V0



V1

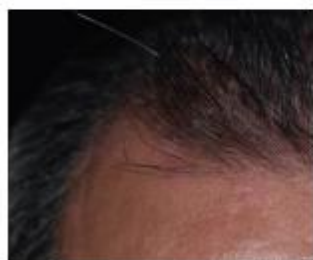


V2

ภาพแสดงกิจกรรมการวิจัย



V3



V4

รูปที่ 11 11

BTA

Control



V0



V1



V2



V3



V4



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

รูปประกอบที่ 11

BTA

Control



V0



V1



V2



V3



V4

ผู้ป่วยรายที่ 13

BTA

Control



V0



V1



V2



V3



V4

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

รูปที่ 14

BTA

Control



V0



V1



V2



V3



V4

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	เกษกนิษฐ์ ธรรมคำภีร์
วัน เดือน ปี เกิด	19 สิงหาคม 2530
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	- พ.ศ.2549-พ.ศ.2555 แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล - พ.ศ.2555-พ.ศ.2559 แพทย์ใช้ทุนภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ - พ.ศ.2560-ปัจจุบัน ปริญญาโท สาขาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	222/248 เดอะ โคสท์ คอนโด อาคาร เอ 3888 ถ.สุขุมวิท แขวงบางนา เขต บางนา กรุงเทพฯ 10260