



บทที่ 4
ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง
(Literature review)

Robert A. Kyle และคณะ [27] ได้ทำการศึกษาความชุกของภาวะ Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) ของประชากรในประเทศสหรัฐอเมริกาที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ใน Mayo Clinic, Rochester ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยใช้วิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการชนิด Serum protein electrophoresis ผลการศึกษาวิจัยพบว่ามีประชากรสนใจเข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 21,463 ราย จากประชากรที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปีในมลรัฐมินิโซตา ประเทศสหรัฐอเมริกาทั้งหมดจำนวน 28,038 ราย สามารถตรวจพบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะ MGUS จำนวน 694 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.2 ของประชากรที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี และอัตราความชุกจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในประชากรที่อายุมากขึ้น

จากการศึกษาจะพบว่าอัตราความชุกของภาวะ MGUS จะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 5.3 ในประชากรที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี และร้อยละ 7.5 ในประชากรที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 85 ปี จากการสังเกตพบว่าอัตราความชุกของภาวะ MGUS พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 อัตราความชุกของภาวะ MGUS [27]

อายุ	เพศชาย	เพศหญิง	รวม
50-59 ปี	82/4038 (2%)	59/4335 (1.4%)	141/8373 (1.7%)
60-69 ปี	105/2864 (3.7%)	73/3155 (2.3%)	178/6019 (3%)
70-79 ปี	104/1858 (5.6%)	101/2650 (3.8%)	205/4508 (4.6%)
≥ 80 ปี	59/709 (8.3%)	111/1854 (6%)	170/2563 (6.6%)
รวม	350/9469 (3.7%)	344/11994 (2.9%)	694/21463 (3.2%)

Ola Landgren และคณะ [28] ได้ทำการศึกษานหาอัตราความชุกของภาวะ MGUS ของประชากรชายในประเทศ Ghana อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี เริ่มทำการศึกษาดังแต่เดือนกันยายน ปีคศ. 2004 ถึงเดือนกันยายน ปีคศ. 2006 ผลการศึกษาพบว่ามีประชากรชายเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 917 ราย ตรวจพบภาวะ MGUS ในประชากรชายทั้งหมด 54 ราย (5.9%) ซึ่งอัตราความชุกในประชากรชาย Ghanaian มากกว่าอัตราความชุกของประชากรชายผิวขาวในประเทศสหรัฐอเมริกาถึง 2 เท่าซึ่งผล การศึกษานี้สนับสนุนว่าเชื้อชาติและพันธุกรรมมีผลต่อการเกิดภาวะ MGUS และสามารถอธิบายได้ว่า

อัตราความชุกของโรค Multiple myeloma ในประชากรผิวดำสูงกว่าในประชากรผิวขาว นอกจากนั้นยังได้ทำการศึกษาลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะ MGUS ดังแสดงในตาราง 4.2

ตารางที่ 4.2 Characteristics of MGUS in 54 Mens in Ghana [28]

ลักษณะของผู้ป่วย MGUS	จำนวน (%)
Mean monoclonal protein concentration, g/dL (range)	0.97 (0.29-2.92)
Monoclonal Immunoglobulin isotype	
IgG	40 (74)
IgA	10 (19)
IgM	3 (6)
Biclonal	1 (2)
Serum light chain type	
Kappa	26 (48)
Lambda	27 (50)
Biclonal	1 (2)
Monoclonal immunoglobulin concentration, g/dL	
Undetectable	41 (76)
≤ 0.49	2 (4)
0.5-0.99	8 (15)
1.0-1.49	1 (2)
1.5-1.99	0 (0)
≥ 2.0	2 (4)

Masako Iwanaga และคณะ [29] ได้ทำการศึกษหาอัตราความชุกของภาวะ MGUS ในประชากรญี่ปุ่นที่อาศัยในเมืองนางาซากิหลังจาก Atomic bomb โดยประชากรที่เข้าในการศึกษาจำนวน 52,781 ราย มีอายุตั้งแต่ 42.3 ปี ถึง 97.3 ปี ตรวจพบภาวะ MGUS ในประชากรจำนวน 1,088 ราย คิดเป็นอัตราความชุกรวม 2.1% เมื่อจำแนกตามอายุพบว่าในประชากรที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปีมีอัตราความชุก 2.4% และอัตราความชุกในเพศชายสูงกว่าในเพศหญิงดังแสดงในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 อัตราความชุกของภาวะ MGUS ของประชากรญี่ปุ่นในเมืองนางาซากิ [29]

อายุ	เพศชาย	เพศหญิง	รวม	Odd ratio (95%CI)
42-49 ปี	64/5467 (1.2%)	54/6577 (0.8%)	118/12044 (1%)	0.5 (0.4-0.6)
50-59 ปี	238/8850 (2.7%)	130/10538 (1.2%)	368/19388 (1.9%)	1.0
60-69 ปี	154/3992 (3.9%)	221/10218 (2.2%)	375/14210 (2.6%)	1.6 (1.4-1.9)
70-79 ปี	93/1860 (5%)	89/4248 (2.1%)	182/6108 (3%)	1.8 (1.5-2.1)
≥ 80 ปี	24/404 (5.9%)	21/627 (3.3%)	45/1031 (4.4%)	2.5 (1.8-3.4)
รวม	573/20573 (2.8%)	515/32208 (1.6%)	1088/52781 (2.1%)	

ลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะ MGUS ดังแสดงในตารางที่ 4.4 พบว่าประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยในระหว่างอายุ 60-79 ปีและส่วนมากประมาณร้อยละ 73 ตรวจพบ Immunoglobulin ชนิด IgG

เมื่อตรวจติดตามผู้ป่วยไปในระยะยาวพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 38 ราย (ร้อยละ 3.5) เกิดโรค Multiple myeloma (MM) หรือ Waldenstrom macroglobulinemia (WM) โดยพบ Cumulative probability ในการเกิดโรคร้อยละ 2.5 ที่ระยะเวลา 5 ปีและร้อยละ 7.7 ที่ระยะเวลา 10 ปี

การสัมผัสสารกัมมันตรังสีอาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะ MGUS แต่ยังไม่พบหลักฐานที่ชัดเจน Masako Iwanaga และคณะ [30] จึงได้ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสสารกัมมันตรังสีและการเกิดภาวะ MGUS โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาหาอัตราความชุกของภาวะ MGUS ของประชากรญี่ปุ่นในเมืองนางาซากิ ผลการศึกษาพบว่าอัตราความชุกของภาวะ MGUS สูงในประชากรที่สัมผัสสารกัมมันตรังสีในระยะทางที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 กิโลเมตรเมื่อเทียบกับประชากรที่สัมผัสสารกัมมันตรังสีในระยะทางที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 กิโลเมตรในผู้ป่วยที่สัมผัสสารกัมมันตรังสีที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี และอัตราความชุกของภาวะ MGUS สูงในประชากรที่สัมผัสสารกัมมันตรังสีในปริมาณที่มากกว่า 0.1 Gy เมื่อเทียบกับประชากรที่สัมผัสสารกัมมันตรังสีในปริมาณที่น้อยกว่า 0.01 Gy ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปีในขณะที่สัมผัสสารกัมมันตรังสี

ตารางที่ 4.4 ลักษณะของผู้ป่วยที่มีภาวะ MGUS ในขณะวินิจฉัย [29]

ลักษณะของผู้ป่วย	เพศชาย (n=573)	เพศหญิง (n=515)	รวม (N=1088)
อายุขณะวินิจฉัย			
< 49 ปี	9 (1.6%)	16 (3.1%)	25 (2.3%)
50-59 ปี	99 (17.3%)	67 (13%)	166 (15.3%)
60-69 ปี	239 (41.7%)	171 (33.2%)	410 (37.7%)
70-79 ปี	165 (28.8%)	187 (36.6%)	352 (32.4%)
≥ 80 ปี	61 (10.6%)	74 (14.4%)	135 (12.4%)
M-component heavy chain			
IgG	403 (70.3%)	398 (77.3%)	801 (73.6%)
IgA	113 (19.7%)	79 (15.3%)	192 (17.6%)
IgM	50 (8.7%)	32 (6.2%)	82 (7.5%)
IgD	0 (0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Oligoclonal	7 (1.2%)	5 (1%)	12 (1.1%)
M-component light chain			
Kappa	329 (57.4%)	282 (54.8%)	611 (56.2%)
Lambda	225 (39.3%)	219 (42.5%)	444 (40.8%)
Oligoclonal	7 (1.2%)	5 (1%)	12 (1.1%)
Not determined	12 (2.1%)	9 (1.7%)	21 (1.9%)

Linda Morris Brown และคณะ [31] ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อหาความสัมพันธ์ของภาวะ Autoimmune disease, โรคติดเชื้อ, ภาวะ Inflammation และโรคภูมิแพ้ต่อการเกิดโรค Multiple myeloma และภาวะ MGUS ในผู้ป่วยผิวขาวและผิวดำเพศชายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล US Veterans Affairs ประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่เดือนกรกฎาคม ปีค.ศ. 1969 ถึงเดือนกันยายน ปี ค.ศ. 1996 พบภาวะต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ MGUS ดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 Risk of MGUS for selected conditions in white and black US male veterans [31]

	N	Relative risk	95% CI
Total autoimmune	303	1.67	1.47-1.90
Autoantibodies detectable	233	1.78	1.54-2.06
Systemic involvement	99	1.95	1.57-2.42
Polymyositis/dermatomyositis	5	2.39	0.89-6.36
Systemic sclerosis	6	4.21	1.89-9.38
Organ involvement	143	1.62	1.35-1.94
Autoimmune hemolytic anemia	6	2.58	1.07-6.20
Pernicious anemia	14	1.97	1.16-3.34
Autoantibodies not detectable	88	1.34	1.07-1.67
Ankylosing spondylitis	13	2.02	1.14-3.56
Total infections	779	1.40	1.27-1.53
Influenza	23	1.53	1.00-2.33
Pneumonia	415	1.72	1.53-1.93
2 to 4 y prior	179	2.48	2.05-3.00
5 to 9 y prior	121	1.46	1.18-1.80
10 or more y prior	115	1.41	1.15-1.73
Hepatitis	28	2.10	1.36-3.25
Meningitis	6	1.19	0.62-2.28
Septicemia	78	1.32	1.02-1.71
Herpes zoster	25	1.70	1.11-2.58

	N	Relative risk	95% CI
Poliomyelitis	3	—	—
Total inflammatory disorders	766	1.43	1.30-1.57
Glomerulonephritis	78	2.62	2.06-3.34
Nephrotic syndrome	38	2.68	1.68-4.27
Osteoarthritis	448	1.37	1.23-1.53
2 to 4 y prior	187	1.72	1.43-2.08
5 to 9 y prior	125	1.29	1.06-1.54
10 or more y prior	136	1.20	0.99-1.45

Ola Landgren และคณะ [32] ศึกษาความชุกของภาวะ MGUS ในประชากรแอฟริกันอเมริกัน พบว่ามากกว่าประชากรผิวขาว 3 เท่า แต่โอกาสกลายเป็น Multiple myeloma (Estimate cumulative risk) หลังจากเป็น MGUS ไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 เชื้อชาติใน 10 ปีแรกของการตรวจติดตาม

Robert A. Kyle และคณะ [7] ศึกษาประชากรในมลรัฐมินิโซตา โดยติดตามคู่อการผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ MGUS เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 15.4 ปี พบว่า

- ผู้ป่วยภาวะ MGUS มีโอกาสกลายเป็น Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา ใน 10 ปีแรก 12%
- ผู้ป่วยภาวะ MGUS มีโอกาสกลายเป็น Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา ใน 20 ปีแรก 25%
- ผู้ป่วยภาวะ MGUS มีโอกาสกลายเป็น Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา ใน 25 ปีแรก 30%

สรุป ผู้ป่วยภาวะ MGUS มีโอกาสกลายเป็น Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา ประมาณ 1.2% ต่อปี

S. Vincent Rajkumar และคณะ [33] ศึกษาผู้ป่วยภาวะ MGUS พบว่าถ้ามีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวคือ มีความผิดปกติของ kappa/lambda free light chain ratio ในเลือด, พบเอ็มโปรตีนในเลือดที่ไม่ใช่ Immunoglobulin G และปริมาณเอ็มโปรตีนในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 g/L จะมีโอกาส

กลายเป็นโรค Multiple myeloma หรือ โรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำการศึกษาโดยติดตามดูอาการผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 20 ปี ได้ผลการศึกษาดังนี้

- กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง 3 อย่าง มีโอกาสเป็นโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาประมาณ 58%
- กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง 2 อย่าง มีโอกาสเป็นโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาประมาณ 37%
- กลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง 1 อย่าง มีโอกาสเป็นโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาประมาณ 21%
- กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง มีโอกาสเป็นโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาประมาณ 5%

Laura Rosinol และคณะ [34] ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค Multiple myeloma หรือโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วยภาวะ MGUS โดยใช้การคำนวณทางสถิติแบบ Multivariate analysis พบว่าการเพิ่มขึ้นของเอ็มโปรตีนในเลือดอย่างต่อเนื่องใน 3 ปีแรกหลังจากวินิจฉัย, ภาวะ MGUS ชนิด Immunoglobulin A และปริมาณเอ็มโปรตีนในเลือดมากกว่า 15 g/L เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Daniel E. Bergsagel และคณะ [35] ศึกษาทบทวนปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ MGUS ได้แก่ ประวัติสัมผัสสารกัมมันตรังสี, สถานภาพทางเศรษฐกิจและสังคม, การสูบบุหรี่, อาชีพ, ประวัติ Chronic antigenic stimulation และปัจจัยทางพันธุกรรม

Anneclaire J. De Roos และคณะ [36] ศึกษาทบทวนปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ MGUS ได้แก่ โรคประจำตัวบางอย่าง (Autoimmune disorders, Allergy, Asthma, Bacterial or viral infection เป็นต้น), ประวัติสัมผัสสารกัมมันตรังสี, อาชีพ, ประวัติการสัมผัสสาร Benzene หรือ Other organic solvents, การดื่มเหล้า, การสูบบุหรี่, อาหาร, ภาวะอ้วน, การช้ำยาฆ่าเชื้อ, ประวัติการใช้ยาประจำ