

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคสะเก็ดเงินเป็นโรคผิวหนังเรื้อรังซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด อุบัติการณ์ของโรคนี้แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคของโลก ในทวีปยุโรปและสหรัฐอเมริกาพบได้ 1-2% ของประชากร^{6,7,8} บางรายงานแถบสแกนดิเนเวียอาจพบได้ถึง 5% ของประชากร⁹

โรคสะเก็ดเงินพบได้ทุกช่วงอายุ ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงวัยชรา บางรายงานพบผู้ป่วยเริ่มเป็นโรคนี้เมื่ออายุ 108 ปี¹⁰ อย่างไรก็ตาม หลายการศึกษาพบว่า ช่วงอายุที่ผู้ป่วยเริ่มเป็นโรคสะเก็ดเงินอยู่ระหว่าง 20-30 ปี^{7,11}

พยาธิกำเนิดของโรคยังไม่ทราบแน่ชัด สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ Farber et al¹² พบว่า ใน monozygotic twins เมื่อแฝดคนหนึ่งเป็นโรคสะเก็ดเงิน อีกคนหนึ่งจะมีโอกาสเป็นโรค 70% ใน dizygotic twins พบโอกาสที่แฝดอีกคนหนึ่งจะเป็นโรคด้วย 20% โรคนี้เกี่ยวข้องกับ HLA คือ HLA B13, B17, B37^{10,13,14}, Cw6^{15,16,17}, DR7¹⁸ HLA ที่เกี่ยวข้องมากที่สุด คือ Cw6 และ D7^{19,20,21}

การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังในโรคสะเก็ดเงิน มีดังนี้

- เซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) แบ่งตัว (proliferate) เร็วกว่าปกติ และเปลี่ยนแปลง (differentiate) ผิดปกติ²² พบว่า keratin 14,6,16 เพิ่มขึ้น keratin 1,10 ลดลง²³ และมี keratin 17 ในชั้น suprabasal layer ซึ่งไม่พบในผิวหนังปกติ²⁴
- ในทางจุลพยาธิวิทยา พบมี CD4+ T lymphocyte เข้ามาที่ชั้นหนังแท้ ก่อนที่จะมีการแบ่งตัวที่เร็วกว่าปกติของเซลล์ผิวหนัง²⁵ ทำให้เชื่อว่า T lymphocyte มีบทบาทที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคสะเก็ดเงิน

Uyemura et al²⁶ พบว่า cytokine ที่หลังจาก T lymphocyte ในผื่นสะเก็ดเงิน คือ IL-2, IFN- γ , TNF- α ซึ่งมาจาก TH1 cell

โรคสะเก็ดเงินมีอาการแสดงทางผิวหนังได้หลายแบบ ดังนี้²

1. Psoriasis vulgaris (Chronic plaque psoriasis) พบได้บ่อยที่สุด ลักษณะเป็นผื่นแดง มีสะเก็ดคลุม ผื่นคงอยู่ได้เป็นเดือนถึงปี โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงของสะเก็ด, รูปร่างผื่น และการกระจายผื่นน้อยมาก บริเวณที่พบได้บ่อยคือ ข้อศอก, เข่า, หลังศีรษะ, หลัง, หู, เหว, สะดือ

2. Eruptive (Guttate) psoriasis ผื่นจะมีขนาดเล็ก เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.5-1.5 ซม. มักพบที่ลำตัวด้านบน, แขนขาส่วนบน ผื่นชนิดนี้มักพบในคนอายุน้อย โดยมีปัจจัยกระตุ้น เช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย streptococcus ในลำคอ ก่อนหน้าที่จะเกิดผื่น, การใช้ยาทาเฉพาะที่ในปริมาณมาก, การหยุดยา corticosteroids ทันที

3. Psoriatic erythroderma ลักษณะเป็นผื่นผิวหนังแดง มีสะเก็ดไม่มากเมื่อเทียบกับ psoriasis vulgaris เกิดได้ทุกส่วนของร่างกาย คือ ใบหน้า, มือ, เท้า, เล็บ, ลำตัว, แขนขา ความรุนแรงของผื่นมีหลายระดับ ตั้งแต่ผื่นแดงทั่วตัวแบบเฉียบพลัน หรือเป็นการเปลี่ยนแปลงแบบค่อยเป็นค่อยไปจาก chronic plaque psoriasis มาเป็น psoriatic erythroderma หรืออาจเปลี่ยนแปลงมาจาก generalized pustular psoriasis

4. Generalized pustular psoriasis (Von Zumbusch) ผู้ป่วยอาจมีไข้ นำมาก่อน 2-3 วัน และตามมาด้วยตุ่มหนองฉับพลันขนาด 2-3 มม. ทั้งลำตัวและแขนขา รวมทั้งฐานเล็บ ฝ่ามือและฝ่าเท้า แต่ส่วนมากจะไม่เกิดที่ใบหน้า ผู้ป่วยจะมีอาการทางระบบต่างๆ มาก คือ มีไข้, น้ำหนักลด, กล้ามเนื้ออ่อนแรง, เม็ดเลือดขาวสูง, แคลเซียมในเลือดต่ำ, ESR สูง อาจมีภาวะหัวใจล้มเหลว และติดเชื้อแทรกซ้อนซึ่งทำให้เสียชีวิตได้

5. Annular pustular psoriasis พบได้น้อย ลักษณะเป็นผื่นหนองรูปวงแหวน โดยมักเกิดระหว่างการเกิด generalized pustular psoriasis

6. Localized pustular psoriasis ลักษณะเป็นผื่นหนองเฉพาะที่ ไม่มีอาการทางระบบอื่นร่วมด้วย มี 2 แบบ คือ

- Pustulosis palmaris et plantaris
- Acrodermatitis continua Hallopeau

การรักษาโรคสะเก็ดเงินในปัจจุบัน มี 3 วิธีใหญ่ๆ คือ²⁷

1. Topical therapy เช่น corticosteroids, anthralin, tars, topical vitamin D analogs, retinoids
2. Phototherapy เช่น ultraviolet B (UVB), psoralen plus ultraviolet A (PUVA), narrowband ultraviolet B (NB-UVB)
3. Systemic therapy เช่น methotrexate, retinoids, cyclosporine A, tacrolimus (FK506), mycophenolate mofetil

การรักษาแต่ละวิธีมีทั้งผลดีและผลเสียต่างๆ กัน เช่น ยาทา corticosteroids เป็นการรักษาที่ใช้แพร่หลายในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ยามีราคาไม่แพง แต่การใช้ยาในกลุ่มที่มีความแรงมากอาจกุดการทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis การให้ยาในปริมาณมากหรือใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานทำให้ผิวหนัง atrophy, เส้นเลือดขยาย ผู้ป่วยบางรายอาจเกิด tachyphylaxis

PUVA (psoralen plus UVA) วิธีการคือ ให้ผู้ป่วยรับประทานยา 8-methoxypsoralen (8-MOP) ขนาด 0.6 มก/กก หลังจากนั้น 2 ชม. จึงทำการฉายแสง UVA ให้ผู้ป่วยตามปริมาณที่คำนวณ สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง PUVA จะทำให้เกิดการสร้าง pyrimidine dimers และการ cross-link DNA ยับยั้งการสร้าง DNA และการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนังในโรคสะเก็ดเงิน ผู้ป่วยส่วนมากจะมีอาการดีขึ้นหรือหายหลังได้รับการรักษา 20-30 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการคลื่นไส้หลังรับประทาน 8-MOP ผลข้างเคียงอื่น เช่น ผิวหนังจะไวกับแสงมาก ควรหลีกเลี่ยงแดดและใช้แว่นกันแดดทุกครั้งที่มาได้รับการรักษา เนื่องจากยานี้สะสมในเลนส์ตา ผู้ป่วยอาจมี PUVA lentigines ซึ่งมีลักษณะคล้ายไฝเม็ดเล็กๆ สีดำเกิดบริเวณที่ได้รับแสง UVA PUVA ทำให้เกิด squamous cell carcinoma ทั้งในหลอดทดลอง, สัตว์^{29,30} และคน³¹⁻⁴⁵ Stern and Lange⁴⁶ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย PUVA ตั้งแต่ 260 ครั้งขึ้นไป จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด squamous cell carcinoma มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย PUVA น้อยกว่า 160 ครั้งถึง 11 เท่า โอกาสเสี่ยงนี้สัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนครั้งของการรักษาที่ได้รับ บางการศึกษาพบว่า PUVA ทำให้เกิด basal cell carcinoma ได้ แต่มีความเสี่ยงน้อยกว่าการเกิด squamous cell carcinoma^{40,44,47,48} นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด malignant melanoma ในผู้ป่วยที่ได้รับ PUVA ด้วย^{49,50}

Ultraviolet B (UVB) ในศตวรรษที่ 20 การรักษาโรคสะเก็ดเงินโดย Goeckerman regimen วิธีการคือ ผู้ป่วยทา crude coal tar นาน 24 ชม. แล้วฉายด้วยหลอดจางปรอท ผู้ป่วยต้องอยู่รพ.

นานหลายสัปดาห์ ปัจจุบันผู้ป่วยสามารถเดินทางมารับการรักษาด้วย UVB แบบผู้ป่วยนอก ไม่จำเป็นต้องนอนรพ. แต่การเดินทางอาจเป็นอุปสรรคในผู้ป่วยบางคน จากการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย UVB ในรายงานส่วนใหญ่ไม่พบว่าเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนัง^{51,52,53} แต่มีบางรายงานพบว่า UVB ทำให้เกิดมะเร็งผิวหนังในมนุษย์⁵⁴ รายงานของ Stern et al⁵⁵ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย UVB มากกว่า 300 ครั้ง จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังมากขึ้น 4.7 เท่า UVB ออกฤทธิ์ขัดขวางการสร้าง DNA, RNA และโปรตีน และยับยั้งการสร้าง cytokines ในเซลล์ผิวหนังของโรคสะเก็ดเงิน⁵⁶

Narrowband ultraviolet B (NB-UVB) จากการค้นพบว่า ความยาวคลื่นที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน คือ 313 nm⁵⁷ ทำให้เกิดการคิดค้นหลอดไฟที่ให้แสง NB-UVB ซึ่งมีความยาวคลื่นอยู่ระหว่าง 311-313 nm การรักษาด้วย NB-UVB มีประสิทธิภาพมากกว่าการรักษาด้วย UVB คือ ทำให้โรคสงบเร็วกว่าและนานกว่า^{58,59,60} เมื่อเปรียบเทียบกับ PUVA พบว่า NB-UVB มีประสิทธิภาพค่อนข้างใกล้เคียงกับ PUVA⁶¹ แต่มีผลข้างเคียงน้อย เช่น รอยแดง, รอยไหม้⁶², โอกาสก่อมะเร็ง^{63,64,65} อีกทั้งยังสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในเด็ก, หญิงมีครรภ์, หญิงให้นมบุตร⁶⁶ NB-UVB ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ antigen presenting cell⁶⁷, ลดการทำงานของ natural killer cell⁶⁸, ทำให้เกิด T lymphocyte apoptosis⁶⁹ และลดการสร้าง cytokines จากทั้ง TH1 cell และ TH2 cell⁷⁰ ปัจจุบันตามรพ.ใหญ่ๆ หลายแห่งเริ่มมี NB-UVB ใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น

Methotrexate เป็น folate antagonist ยับยั้งการสร้าง DNA และยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผิวหนัง⁷¹ บางการศึกษาตั้งสมมุติฐานว่า methotrexate อาจทำลาย T cell ที่ถูกกระตุ้นมากขึ้น และลดการสร้าง cytokines ที่ทำให้เกิดโรคสะเก็ดเงิน^{72,73} ยามีราคาไม่แพง ผลข้างเคียงที่อาจพบได้⁷⁴ เช่น คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ, กัดการทำงานของไขกระดูก ทำให้ซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ, ตับแข็ง ยาขับทางไตจึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ห้ามใช้ยาในหญิงมีครรภ์เนื่องจากอาจทำให้เกิดความพิการของทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงที่สำคัญของ methotrexate คือ พิษต่อตับนั้นมักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาติดต่อหรือสะสมกันเป็นระยะเวลานาน

ผลดีผลเสียของการรักษาข้างต้น ทำให้เกิดการรักษาร่วม (combination therapy) ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน เพื่อลดผลข้างเคียงจากการรักษาและทำให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยสูงสุด

การรักษาพร้อม (combination therapy) เป็นการรักษา 2 วิธีขึ้นไปร่วมกัน มักใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคด้วยการรักษาเพียงชนิดเดียว หรือเพื่อลดขนาดและผลข้างเคียงของการรักษาแต่ละชนิด⁷⁵ การรักษาร่วมมีหลายวิธี ดังตัวอย่าง⁷⁶

ตารางที่ 2 ตัวอย่างและผลของการรักษา 2 วิธีร่วมกัน

	Topical		Topical						
	Vitamin D3	corticosteroids	Dithranol	Coal tar	Tazarotene	UVB	PUVA	Methotrexate	Cyclosporine
Acitretin	++	+	+	+	+	++	++	-	±
Cyclosporine	++	+	+	+	+	±	-	±	
Methotrexate	+	+	+	+	+	±	±		
PUVA	++	+	+	-	++	±			
UVB	+ / ++	+	+ / ++	+ / ++	++				
Tazarotene	+	++	+	+					
Coal tar	+	+	+ / ++						
Dithranol	+	+							
Topical corticosteroids	+ / ++								

- ไม่ควรใช้ร่วมกัน
- + ได้ผลดีเมื่อใช้ร่วมกัน
- ++ ได้ผลดีมากเมื่อใช้ร่วมกัน

NB-UVB สามารถนำมาใช้ร่วมกับการรักษาหลายอย่าง เช่น

- การใช้ NB-UVB ร่วมกับ calcipotriol พบว่า ทำให้ผื่นสะเก็ดเงินดีขึ้นเร็วกว่าการใช้ NB-UVB อย่างเดียว และลดจำนวนครั้งของการฉายแสง⁷⁷
- การใช้ NB-UVB ร่วมกับ dithranol พบว่า ทำให้ผื่นสะเก็ดเงินดีขึ้นเร็วกว่าการใช้ NB-UVB อย่างเดียว และลดจำนวนครั้งของการฉายแสง วิธีนี้มีประสิทธิภาพเทียบเท่าการใช้ NB-UVB ร่วมกับ calcipotriol⁷⁸
- การใช้ NB-UVB ร่วมกับ tazarotene gel พบว่า ทำให้ผื่นสะเก็ดเงินดีขึ้นเร็วกว่าการใช้ NB-UVB อย่างเดียว และลดจำนวนครั้งของการฉายแสง⁷⁹ วิธีนี้มีประสิทธิภาพเทียบเท่าการใช้ NB-UVB ร่วมกับ calcipotriol⁸⁰
- การใช้ NB-UVB ร่วมกับ acitretin พบว่า ทำให้ผื่นสะเก็ดเงินดีขึ้นเร็วกว่าการใช้ NB-UVB อย่างเดียว และลดจำนวนครั้งของการฉายแสง⁸¹

- การใช้ NB-UVB ร่วมกับ bath PUVA พบว่า ทำให้ผื่นสะเก็ดเงินดีขึ้นเร็วกว่าการใช้ bath PUVA อย่างเดียว แต่พบว่าเพิ่ม phototoxicity ของ PUVA ด้วย⁸²

Methotrexate (MTX) นำมาใช้ร่วมกับการรักษาหลายอย่าง เช่น

- การใช้ MTX ร่วมกับ PUVA Morison et al⁸³ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน 30 คน โดยให้ยา MTX นาน 3 สัปดาห์ตามด้วย PUVA พบว่า ผื่นของผู้ป่วยส่วนใหญ่ยุบในเวลา 5.7 ± 1 สัปดาห์ รวมได้ PUVA 9.3 ± 3 ครั้ง ปริมาณสะสมของ UVA ก่อนผื่นยุบคือ 6.2 ± 2.5 J/cm² ปริมาณของ MTX 93 มก. ผื่นของผู้ป่วยที่ได้รับ PUVA อย่างเดียวยุบในเวลา 12.6 สัปดาห์ ปริมาณของ PUVA ก่อนผื่นยุบคือ 16.7 J/cm² สรุปได้ว่า การใช้ MTX ร่วมกับ PUVA ทำให้ผู้ป่วยหายเร็วกว่าและใช้จำนวนครั้งของ PUVA น้อยกว่า ผลข้างเคียงที่พบคือ ผู้ป่วย 5 ใน 30 คนมีความไวต่อแสงมากขึ้น

- การใช้ MTX ร่วมกับ UVB Paul et al⁸⁴ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน 26 คน โดยให้ยา MTX นาน 3 สัปดาห์ ตามด้วยการฉายแสง UVB 3 ครั้งต่อสัปดาห์ จนผื่นของผู้ป่วยเหลือน้อยกว่า 5% ของร่างกาย โดยขณะที่ทำการฉายแสง ผื่นของผู้ป่วย 1 ตำแหน่งจะถูกปิดไม่ให้ได้รับแสง พบว่า ผื่นของผู้ป่วยทุกคนยุบในเวลา 7 ± 1.5 สัปดาห์ รวมได้ UVB 12 ± 4 ครั้ง ส่วนผื่นที่ถูกปิดไม่ให้โดนแสงยุบลงแค่ 4 ตำแหน่ง สรุปว่า การใช้ MTX ร่วมกับ UVB ลดจำนวนครั้งของการฉายแสง UVB ลง 50% และลดปริมาณแสง UVB ที่ผู้ป่วยได้รับลง 30-50%

- การใช้ MTX ร่วมกับ etretinate มักใช้ในผู้ป่วย pustular psoriasis ที่ไม่ดีขึ้นเมื่อได้รับการรักษาด้วย MTX หรือ etretinate อย่างเดียว^{85,86} ในช่วงที่โรคกำเริบรุนแรง ผู้ป่วยจะได้รับยา MTX เมื่อโรคเริ่มสงบลง ผู้ป่วยจะได้รับยา etretinate แทน บางรายงานกล่าวถึงการเกิดตับอักเสบรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 2 ชนิดนี้ร่วมกัน⁸⁷

- การใช้ MTX ร่วมกับ cyclosporine ผลที่ได้ไม่ชัดเจน การใช้ยา 2 ชนิดร่วมกันทำให้เพิ่มผลข้างเคียงของยาทั้งคู่ เนื่องจากยา cyclosporine ทำให้การทำงานของไตผิดปกติ ระดับยา MTX ในเลือดจึงเพิ่มขึ้น และ cyclosporine ถูกเมตาบอลิซึมทางตับ ในขณะที่ MTX ทำให้การทำงานของตับเสีย ระดับยา cyclosporine ในเลือดจึงเพิ่มขึ้น^{88,89,90}

จากการทบทวนวรรณกรรมเบื้องต้น ยังไม่พบการใช้ NB-UVB ร่วมกับ MTX ทั้งที่การใช้การรักษาร่วมแบบนี้ น่าจะได้ผลดี เนื่องจากวิธีการรักษาทั้งสองชนิดต่างออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ T lymphocyte ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดพยาธิสภาพในโรคสะเก็ดเงิน ผู้วิจัยจึงทำการศึกษารักษาผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินด้วยการฉายแสง NB-UVB ร่วมกับการให้ยา MTX เพื่อนำความรู้ี้ไปประยุกต์ใช้และเพื่อเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน