

บทความพิเศษ

กลุ่มอาการแห้งหรือไซเกอร์ซินโดรม (Sjögren's Syndrome)

ไพจิตร อัครนบดี

แผนกโรคต้อกระจก กองอายุรกรรม รพ.พระมงกุฎเกล้า

กลุ่มอาการแห้งหรือกลุ่มอาการไซเกอร์ซินโดรม (Sjögren's syndrome) เป็นโรคภูมิตกที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoimmune rheumatic disease) ชนิดหนึ่ง ซึ่งพบได้บ่อยเป็นลำดับที่ 2 รองลงมาจากริดไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis, RA) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังอย่างช้าๆ ในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะต่อมมีท่อ (exocrine glands) อาการสำคัญคือ กลุ่มอาการแห้ง 3 อย่าง (triad sicca complex) ได้แก่ ตาแห้ง (xerophthalmia) กระเจกตาและเยื่อตาขาวอักเสบจากความแห้ง (keratoconjunctivitis sicca) และปากแห้ง (xerostomia) นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการในระบบอื่นๆ (extra-glandular features) ได้แก่ อาการทางผิวหนัง ข้อ ปวดไต เส้นเลือด และเส้นประสาท กลุ่มอาการนี้แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยคือ กลุ่มปฐมภูมิ (primary Sjögren's syndrome) ซึ่งไม่ทราบสาเหตุและไม่พบร่วมกับโรคอื่นใด และกลุ่มทุติยภูมิ (secondary Sjögren's syndrome) ซึ่งมีสาเหตุหรือพบร่วมกับภาวะหรือโรคอื่นๆ โดยเฉพาะโรคภูมิตกที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองได้แก่ โรค RA โรคโกลบูลิน (systemic lupus erythematosus) โรคหนังแข็ง (scleroderma) และ primary biliary cirrhosis

กลุ่มอาการนี้ถูกรายงานเป็นครั้งแรกในปลายปี ค.ศ.1800 โดย J. Mikulicz และคณะ ต่อมาในปี ค.ศ.1933 Henrik Samuel Conrad Sjögren แพทย์ชาวสวีเดนพบว่ากลุ่มอาการนี้มีความสัมพันธ์กับข้ออักเสบชนิดหลายข้อ และอาการของอวัยวะอื่นๆ ที่อยู่นอกต่อม (extra-glandular manifestations) การศึกษาในเวลาต่อมาได้แบ่งภาวะนี้เป็น primary และ secondary

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 8 กุมภาพันธ์ 2550 ได้ให้ตีพิมพ์เมื่อ 12 มีนาคม 2550
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ไพจิตร อัครนบดี แผนกโรคต้อกระจก กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

Sjögren's syndrome

พบกลุ่มอาการไซเกอร์ซินโดรมได้บ่อยแค่ไหน

ความชุกของโรคประมาณร้อยละ 1 - 3^{1,2} แต่สันนิษฐานว่าตัวเลขน่าจะสูงกว่านี้มาก เนื่องจากเป็นโรคเรื้อรังซึ่งมีการดำเนินโรคอย่างช้าๆ เจริญๆ เป็นเวลานานหลายๆ ปี โดยในระยะแรกอาการจะไม่ค่อยรุนแรง ทั้งผู้ป่วยและแพทย์ต่างก็มักจะไม่ได้ให้ความสนใจถึงอาการเหล่านี้มากนัก จนกระทั่งการดำเนินโรคได้เดินไปถึงจุดที่เกินจะเยียวยา ก็มักจะพบว่าอวัยวะที่สำคัญต่างๆ ได้ถูกทำลายไปแล้วยากที่จะให้กลับคืนมาปกติได้ ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคอย่างถูกต้อง และส่วนใหญ่มักได้รับการวินิจฉัยโรคก็เป็นเวลาช้ามาก โดยมักทราบว่าเป็นโรคนี้หลังจากที่มีอาการไปแล้วนานโดยเฉลี่ย 8 - 9 ปี โรคนี้เหมือนกับโรคอื่นๆ ที่อยู่ในกลุ่มโรคภูมิตกต่อต้านตนเองคือจะพบในผู้หญิงได้บ่อยกว่า โดยมีอัตราส่วนหญิงต่อชายเท่ากับ 9 : 1 ช่วงของอายุที่พบเป็นโรคมามากที่สุดคือ 40 - 50 ปี

กลุ่มอาการไซเกอร์ซินโดรมมีความสำคัญอย่างไร

ถึงแม้จะเป็นโรคซึ่งไม่มีอาการรุนแรงและไม่ทำให้ชีวิตของผู้ป่วยสั้นลง แต่ผลแทรกซ้อนของอาการแห้งในอวัยวะต่างๆ และความผิดปกติของอวัยวะนอกต่อม (extraglandular manifestations) ซึ่งมีความสำคัญต่อร่างกายเช่น ระบบประสาท ไต และปอด ก็มีผลกระทบต่อการใช้ชีวิตและสร้างความทุกข์ทรมานเป็นอย่างมากต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยจำนวนไม่น้อย นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกอร์ซินโดรมมีโอกาสเกิด lymphoproliferative disorders สูงกว่าประชากรทั่วไปหลายสิบเท่า ดังนั้นจึงจัดเป็นโรคที่มีความสำคัญสมควรที่แพทย์ทั่วไปควรจะรู้

รู้ไว้เพื่อจะได้วินิจฉัยโรคและให้การดูแลรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมตั้งแต่ระยะแรกต่อไป

อะไรคือต้นเหตุของโรคนี้

ปัจจัยต้นเหตุของโรคนี้ยังไม่ทราบ แต่เชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยได้แก่ ปัจจัยทางพันธุกรรม โดยพบว่ามีความชุกของโรคสูงขึ้นในครอบครัวเดียวกัน จากการศึกษาพบยีน (genes) ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคได้แก่ HLA-B8, HLA-Dw3, HLA-DR3 และ DQA1*0501 นอกจากนี้ยังมีความเกี่ยวข้องกับ cytokine genes ได้แก่ IL-10 และ TNF-alpha ซึ่งอาจทำให้เกิดความผิดปกติในการควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน เนื่องจากพบโรคในเพศหญิงได้บ่อยจึงสันนิษฐานว่าฮอโมนเพศก็อาจมีส่วนเกี่ยวข้องอยู่ด้วย นอกจากนี้ยังปัจจัยภายนอกได้แก่การติดเชื้อ ก็มีหลักฐานพบ DNA ของเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV), human immunodeficiency virus (HIV), human T-cell leukemia-lymphoma virus type-1 (HTLV-1) และ cytomegalovirus (CMV) ในน้ำลายและต่อมน้ำลายของผู้ป่วยบางรายอีกด้วย

จากพยาธิสภาพที่จำเพาะของโรคนี้คือ กลุ่มของเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ (CD+T cells) เป็นจำนวนมากในต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลาย จึงสันนิษฐานว่าลิมโฟไซต์เหล่านี้จะจับกับพลาสมาสำคัญและเป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการทางภูมิคุ้มกันต่างๆ ในโรคนี้ขึ้น โดย activated memory CD+T cells กระตุ้น B cells ที่อยู่ในตำแหน่งรอยโรคทั้งใน exocrine glands และ extra-glandular tissues อื่นๆให้มีการสร้างแอนติบอดีออกมาเป็นจำนวนมาก (polyclonal gammopathy) autoantibodies ที่สำคัญในโรคนี้คือ rheumatoid factor และ anti-nuclear antibodies โดยเฉพาะ anti-Ro (SS-A) และ anti-La (SS-B) อย่างไรก็ตามก็มีการกล่าวถึงความผิดปกติของกลไก apoptosis ซึ่งทำลายเนื้อเยื่อของต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลายและเกิดการอักเสบเรื้อรัง จนนำไปสู่การเกิดพังผืดและทำให้ต่อมเหล่านี้ไม่สามารถทำงานได้อีกต่อไปด้วย

อาการตาแห้งและปากแห้งสร้างผลกระทบอะไรบ้าง

แผ่นน้ำตา (tear film) ของคนปกติประกอบด้วย 3 ชั้น ชั้นในสุดคือชั้นเมือก (mucus layer) ซึ่งทำหน้าที่ยึดแผ่นน้ำตาให้เกาะติดกับผิวนอกของกระจกตา เมือกเหล่านี้หลั่งออกมาจาก

goblet cells ที่เยื่อตาขาว (conjunctival epithelium) ชั้นกลางของแผ่นน้ำตาเป็นชั้นที่หนาที่สุดคือ ชั้นของน้ำ (aqueous layer) ซึ่งหลั่งออกจากต่อมน้ำตาที่อยู่ทางด้านหางตาบน ชั้นนอกสุดของแผ่นน้ำตาคือ ชั้นไขมัน (lipid layer) ซึ่งสร้างจาก meibomian glands ที่อยู่บนเปลือกตา (eyelids) โดยจะทำหน้าที่หุ้มแผ่นน้ำตาไม่ให้ระเหยไปได้อย่างง่าย ผู้ป่วยที่มีอาการตาแห้งซึ่งมีชั้นของน้ำ (aqueous layer) น้อยลง จะเกิดอาการอ่อนล้าของตา โดยเฉพาะเมื่อต้องเพ่งสายตางานนานๆ หรือเมื่ออยู่ในที่มีอากาศเย็นแห้ง จะไม่กล้าสูแสง ลมหรือควัน มีภาวะกระตือรือร้นตาและแสบตาเหมือนมีทรายเข้าตาทำให้ต้องขยี้ตาบ่อยครั้ง ซึ่งจะทำให้กระจกตาดำและเยื่อตาขาวอักเสบ (keratoconjunctivitis) ผิวของกระจกตาตาลอกกลายเป็นแผล (corneal ulcer) นอกจากนี้ผลของการขยี้ตาบ่อยครั้งยังกระตุ้นต่อมเยื่อเมือก (goblet cells) ที่อยู่ในเยื่อตาขาว (conjunctiva) ให้หลั่งเมือกออกมามากขึ้น ทำให้น้ำตาเหนียวเหนอะและกลายเป็นแผ่นฝ้า ผู้ป่วยจะรำคาญตาและมองภาพได้ไม่ชัด ก็จะขยี้ตาบ่อยๆ ผลคือจะทำให้ตาอักเสบมากขึ้นและกระจกตาดำเป็นแผลลามลึกยิ่งขึ้น ซึ่งอาจมีการติดเชื้อซ้ำซ้อนตามมาได้บ่อย นอกจากนี้การขยี้ตาบ่อยๆ ยังทำให้เกิดการระคายเคืองต่อต่อมสร้างไขมันหรือ meibomian glands ทำให้ต่อมอักเสบและไม่สามารสร้างไขมันเพื่อมาเคลือบชั้นของน้ำได้ ผลคือจะทำให้ตาตาระเหยเร็วขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียที่เปลือกตา (blepharitis) และที่ต่อมไขมันเหล่านี้ (internal hordeolum) ได้อีกด้วย ผู้ป่วยที่มีอาการตาแห้งอาจพบต่อมน้ำตาโตขึ้นร่วมด้วยแต่พบไม่บ่อย น้ำลาย (saliva) ถูกสร้างและหลั่งออกจากกลุ่มเซลล์ (acini) ในต่อมน้ำลาย ประกอบด้วย น้ำ เกลือแร่ เมือก และเอ็นไซม์หลายชนิด ร่างกายมีต่อมน้ำลายใหญ่อยู่ 3 แห่ง ได้แก่ ต่อมน้ำลายหนากหู 2 ข้าง (parotid glands) ซึ่งเป็นต่อมน้ำลายที่ใหญ่ที่สุด เป็นชนิด serous gland ทำหน้าที่หลั่งน้ำลายส่วนที่เป็นน้ำ (aqueous saliva) รองลงมาคือต่อมน้ำลายที่คอใต้คาง 2 พับ (submandibular glands) เป็นต่อมน้ำลายชนิดผสมของ serous และ mucous จึงสร้างน้ำลายทั้งส่วนที่เป็นน้ำและเมือก และต่อมน้ำลายใต้ลิ้น (sublingual glands) ซึ่งเป็นชนิด mucous gland สร้างเฉพาะ mucus saliva เท่านั้น ผู้ป่วยกลุ่มอาการโรสเกิร์นที่มีปากแห้งมักมีต่อมน้ำลายโตขึ้นอย่างเห็นได้ชัดโดยเฉพาะต่อมน้ำลายที่หนากหู (parotid gland) (รูปที่ 1) ซึ่งจะพบในผู้ป่วยกลุ่มปฐมภูมิสูงถึงร้อยละ 25 - 66 ในขณะที่กลุ่ม

รูปที่ 1 แสดงผู้ป่วย Sjögren's syndrome ซึ่งมีต่อมน้ำลายหน้ากกหูโตทั้งสองข้าง



ทุติยภูมิจะพบได้น้อย โดยในระยะแรกมักโตขึ้นไม่เจ็บปวดข้างเดียวก่อน ต่อมาต่อมน้ำลายอีกข้างก็จะโตตามขึ้นมา โดยอาจโตและยุบลงสลับกันหรือโตขึ้นแล้วไม่ยุบลงเลยก็ได้ อาการปากแห้งจะทำให้เกิดปัญหาแทรกซ้อนในช่องปากตามมามากมาย ได้แก่ เยื่อช่องปากและลิ้นแห้งเจ็บแสบและแตกเป็นแผล ลิ้นเลียขน (dorsal tongue depapillation) ทำให้การสัมผัสรสและกลืนของอาหารผิดปกติ พูดไม่ชัด เสียงแหบ ผิวหนังที่มุมปากเบื้อยแตก (angular cheilitis) มีกลิ่นปาก เหงือกอักเสบ ฟันผุโดยเฉพาะที่คอฟัน ฟันหลุดร่วงง่าย เกิดการติดเชื้อราและเชื้อแบคทีเรียในช่องปาก การเคี้ยวและกลืนอาหารโดยเฉพาะอาหารแห้งทำได้ลำบาก ต้องดื่มน้ำบ่อยระหว่างอาหาร ระบบการย่อยอาหารบกพร่องและเกิดอาการท้องอืดเฟ้อตามมา

โรคนี้ยังทำให้เกิดอาการอื่น ๆ ได้อีก

แม่ตาแห้งและปากแห้งจะเป็นอาการสำคัญของผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจประสบกับปัญหาของอาการแห้งที่เกิดขึ้นใน exocrine glands อื่นๆ ได้อีกเช่น การหลั่งเมือกในทางเดินหายใจน้อยลงทำให้เกิดอาการแห้งในจมูก คอและหลอดลม ผู้ป่วยจะมีการไอแห้งๆ และมีการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจได้บ่อย การหลั่งเมือกในทางเดินอาหารน้อยลงทำให้กลืนอาหารลำบาก การหลั่งเมือกในระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์น้อยลงทำให้เกิดการอักเสบของต่อมลูกหมากในผู้ป่วย

ชาย สำหรับผู้ป่วยหญิงจะพบอวัยวะเพศภายนอกและภายในช่องคลอดแห้ง เกิดการอักเสบบ่อย dyspareunia และมีการติดเชื้อในระบบอวัยวะสืบพันธุ์ตามมาได้บ่อย

อาการแสดงทั่วไปและอาการในอวัยวะนอกต่อม (systemic and extra-glandular features) พบได้หนึ่งในสามของผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกริน โดยอาจเป็นอาการนำมาก่อนอาการแห้งและพบบ่อยในกลุ่มอาการไซเกรินชนิดปฐมภูมิ ผู้ป่วยอาจมีไข้ต่ำๆ อ่อนเพลีย fibromyalgia กล้ามเนื้ออ่อนแรง แต่การตรวจเอ็นไซม์กล้ามเนื้อมักปกติหรือสูงเล็กน้อย อาจปวดข้อและมีข้ออักเสบหลายข้อคล้ายโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่จะไม่พบการทำลายข้อร่วมด้วย อาการเหนื่อยง่ายและไอแห้งอาจเป็นอาการนำของ diffuse interstitial pneumonitis เนื่องจากมีการอักเสบและพบลิมโฟไซต์จำนวนมากในเนื้อปอด บางรายมีทางเดินหายใจอุดตันจาก bronchial และ peribronchial thickening อาการทางไตมักไม่รุนแรง ส่วนใหญ่พบเป็น interstitial nephritis มาด้วย hypostenuria, renal tubular defects ซึ่งพบร่วมกับ acidosis หรือไม้ก็ได้ และ Fanconi's syndrome บางครั้งผู้ป่วยที่มีอาการทางไตเหล่านี้ อาจมาด้วยภาวะแทรกซ้อนของ hypokalemic muscular weakness โดยอาจพบร่วมกับ renal colic เป็นๆ หายๆ และ nephrocalcinosis ซึ่งจะทำให้หน้าที่การทำงานของไตเลวลง อาการปัสสาวะขัดบ่อยครั้งร่วมกับปวดท้องน้อยได้ กระดูกหัวเหน่ามักพบว่าเป็นจาก interstitial cystitis ส่วนใหญ่

ของอาการแสดงในระบบประสาทจะมาด้วย peripheral sensorimotor neuropathy และ cranial neuropathies โดยเฉพาะ trigeminal และ optic nerves อาการในระบบประสาทส่วนกลางพบได้น้อยได้แก่ progressive dementia, cognitive dysfunction, encephalopathy, aseptic meningitis, multiple sclerosis, อาการคล้าย transverse myelitis และ movement disorders ผู้ป่วยบางรายมีอาการท้องอืดเฟ้อเนื่องจาก chronic atrophic gastritis, pancreatic insufficiency และท้องผูก การตรวจหน้าที่การทำงานของตับอาจพบเอ็นไซม์ตับสูงขึ้นพร้อมกับผลบวกของ anti-mitochondrial antibodies ซึ่งการตรวจพยาธิสภาพตับส่วนใหญ่จะเข้าได้กับ stage I ของ primary biliary cirrhosis อาการของเส้นเลือดอักเสบขนาดเล็กและขนาดกลางพบได้บ่อยคือ non-thrombocytopenic purpura ที่ขา แผลที่ผิวหนัง ลมพิษเป็นๆหายๆ รอยโรคที่ผิวหนังคล้าย erythema nodosum และ mononeuritis multiplex ส่วน Raynaud's phenomenon พบได้ร้อยละ 20 นอกจากนี้ผลบวกของ anti-thyroid antibodies และ abnormal thyroid hormone stimulation tests โดยไม่พบอาการที่ชัดเจนของ autoimmune thyroiditis ก็พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคนี้ sensorineural hearing loss พบได้ร้อยละ 20 - 45 ภาวะโลหิตจางจากโรคเรื้อรังและเม็ดเลือดขาวต่ำพบได้บ่อย แต่เกร็ดเลือดต่ำพบได้น้อย

มีโอกาสมะเร็งตามมาได้มากน้อยแค่ไหน

ผู้ป่วยกลุ่มอาการไชเกิร์นโดยเฉพาะกลุ่มปฐมภูมิมีโอกาสเกิด malignant หรือ pseudo-malignant lymphoma จาก B cell lineage ได้สูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 44 เท่า ซึ่งมักเกิดในระยะหลังของโรคประมาณ 20 ปีหลังการวินิจฉัยกลุ่มอาการไชเกิร์น³ แม้ว่าส่วนใหญ่ของอาการเลียนแบบ lymphoma (pseudolymphoma) จะเป็นเฉพาะในเนื้อเยื่อของต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลาย แต่ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยอาจเกิดในอวัยวะนอกต่อม (extraglandular organs) เช่น ต่อมน้ำเหลือง ตับ และม้าม จากการศึกษาวารอร้อยละ 10 ของผู้ป่วย pseudolymphoma หรือร้อยละ 4 - 6 ของผู้ป่วยกลุ่มอาการไชเกิร์นชนิดปฐมภูมิจะกลายเป็น non-Hodgkin lymphoma, Waldenström macroglobulinemia และ B cell lymphoma ภายในเวลา 8 ปี⁴ ดังนั้น pseudolymphoma หรือ frank lymphoma ควรสงสัยไว้เสมอ

ในผู้ป่วยกลุ่มอาการไชเกิร์นซึ่งมี persistent major salivary gland enlargement ต่อมน้ำเหลืองโต ม้ามโต หรือมีก้อนในปอด สำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการไชเกิร์นชนิดทุติยภูมิก็พบว่ามีโอกาสเกิดเป็น lymphoma ในภายหลังได้เช่นกันแต่น้อยกว่าคือ พบเพียงร้อยละ 1 ของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ซึ่งมีกลุ่มอาการแห่งชนิดทุติยภูมิเท่านั้น

ชนิดของ malignant non-Hodgkin lymphoma ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มอาการไชเกิร์นมีได้หลายชนิด ได้แก่ follicle centre lymphoma, lymphoplasmaloid lymphoma, diffuse large B-cell lymphomas และ mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอาการไชเกิร์นทั่วไปจะพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มอาการไชเกิร์นที่เป็น malignant non-Hodgkin lymphoma จะมีอาการแสดงของเส้นเลือดอักเสบที่ผิวหนัง peripheral neuropathy โลหิตจางและเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ต่ำได้บ่อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁴ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงเหล่านี้จึงควรได้รับการตรวจรักษาและติดตามอาการอย่างใกล้ชิด อัตราการรอดชีวิตจะขึ้นกับชนิดเซลล์มะเร็งและระยะโรคของผู้ป่วย

ความแตกต่างของกลุ่มอาการไชเกิร์นชนิดที่พบร่วมกับโรครุมตติค

กลุ่มอาการไชเกิร์นชนิดทุติยภูมิพบได้บ่อยในกลุ่มโรครุมตติคชนิดภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองโดยเฉพาะโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (RA) โรคลูปัส (SLE) โรคหนังแข็ง (scleroderma), primary biliary cirrhosis และ mixed connective tissue disease จากการศึกษามีลักษณะทางคลินิกแตกต่างจากกลุ่มอาการไชเกิร์นชนิดปฐมภูมิ เช่น กลุ่มอาการแห่งในผู้ป่วยโรค RA มักไม่ชัดเจน (subclinical) และส่วนใหญ่เกิดขึ้นภายหลังเป็นโรค RA แลวนานหลายปี อาการตาแห้งจะเด่นกว่าปากแห้ง อาการนอกต่อมพบได้น้อย ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับ HLA typing และ anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B) ส่วนกลุ่มอาการแห่งในโรคลูปัส (SLE) ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการปากแห้งแมจะพบกลุ่มของลิมโฟไซต์อยู่ในชิ้นส่วนของต่อมน้ำลายที่นำมาตรวจก็ตาม การตรวจพบ perivascular infiltrates จะช่วยยืนยันว่าเป็นกลุ่มอาการไชเกิร์นชนิดทุติยภูมิ สำหรับโรคหนังแข็งพบอาการแห่งของตาและปากได้ร้อยละ 20 โดยอาการแห่งในกลุ่มที่มีหนังแข็งทั่วตัว (diffuse cutaneous systemic sclerosis) เกิดจากพังผืดที่พบกระจายอยู่ทั่วไปทั้งในต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลาย ในขณะที่กลุ่ม

หนังแข็งแบบจำกัด (limited cutaneous systemic sclerosis) กลับพบหลักฐานของการอักเสบโดยมีกลุ่มของลิมโฟไซต์จำนวนมากภายในต่อมเหล่านั้น

มีหลักการวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกรินอย่างไร

โดยทั่วไปการวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกรินในเมืองต้นจะอาศัยอาการทางคลินิก 2 ใน 3 อย่างได้แก่ keratoconjunctivitis sicca, xerostomia และการพบโรคภูมิตกที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองหรือ lymphoproliferative disorders ทั้งนี้อาจจะมีต่อมน้ำลายโตหรือไม่ก็ได้ ดังนั้นการวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกรินจึงจำเป็นต้องแยกโรคอื่น ๆ ที่อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการตาแห้ง ปากแห้ง หรือทำให้ต่อมน้ำลายโตออกไปก่อนเสมอ (ตารางที่ 1, 2, และ 3)

เกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกริน

แม้การทำ minor salivary gland biopsy เพื่อตรวจพยาธิสภาพของต่อมน้ำลายจะเป็นการตรวจที่สำคัญและเป็นมาตรฐานที่ใช้วินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกริน แต่ในทางปฏิบัติกลับไม่ค่อยได้ส่งตรวจกัน โดยทั่วไปมักอาศัยอาการแสดงทางคลินิกต่างๆ และการทดสอบภาวะตาแห้งและปากแห้ง ร่วมกับผลบวกของ anti-nuclear antibodies (ANA) ในไตเตอร์สูงโดยเฉพาะ anti-Ro (SS-A) antibody ปัจจุบันยังไม่มี classification system ที่เป็น

สากลสำหรับการวินิจฉัยโรคนี้ อย่างไรก็ตามมี classification criteria ที่นิยมใช้กันในปัจจุบันอยู่ 3 ระบบ ได้แก่ San Francisco criteria, San Diego criteria และ European criteria⁵ ซึ่งแต่ละระบบได้ตั้งเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคแตกต่างกัน เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการปรับปรุง European criteria ใหม่ ได้แก่ European Community Concerted Action for Sjögren's syndrome (ECCASS)⁶ โดยเพิ่มเกณฑ์การวินิจฉัยโรคให้รัดกุมมากยิ่งขึ้น คือผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกรินจะต้องมี autoantibodies ที่มีความจำเพาะต่อโรคหรือมีความผิดปกติของพยาธิสภาพจากการตรวจเนื้อเยื่อของต่อมน้ำลายรวมอยู่ด้วย (ตารางที่ 4)

1. คำถามของอาการตาแห้ง
 - 1.1 มีอาการตาแห้งทุกวันมานานมากกว่า 3 เดือนหรือไม่
 - 1.2 มีความรู้สึกเหมือนมีกรวดทรายเข้าตาเป็นๆ หายๆ หรือไม่
 - 1.3 ต้องหยอดน้ำตาเทียมทุกวันๆ ละมากกว่า 3 ครั้งหรือไม่
2. คำถามของอาการปากแห้ง
 - 2.1 มีอาการปากแห้งทุกวันมานานมากกว่า 3 เดือนหรือไม่
 - 2.2 มีต่อมน้ำลายบวมโตโดยไม่ยุบลงหรือโตๆ ยุบๆ หรือไม่
 - 2.3 ต้องดื่มน้ำเพื่อช่วยในการกลืนอาหารแห้งบ่อยๆ หรือไม่
3. การทดสอบตาแห้ง

ประกอบด้วย การตรวจ 2 วิธี ได้แก่

 - 3.1 Schirmer's tear test

ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุของอาการตาแห้ง

- **Inflammation** : Stevens-Johnson syndrome, pemphigoid, chronic conjunctivitis or blepharitis, Sjögren's syndrome
- **Neurologic conditions** : impaired lacrimal or eyelid function
- **Toxicity** : burns or drugs
- **Miscellaneous** : trauma, hypovitaminosis A, blink abnormality, lid scarring, anesthetic cornea, epithelial irregularity

ตารางที่ 2 แสดงสาเหตุของอาการปากแห้ง

- **Viral infection**
 - **Irradiation**
 - **Diabetes mellitus**
 - **Psychogenic**
 - **Drugs : antihypertensives, parasympatholytic, psychotherapeutic**
 - **Trauma**
 - **SjÖgren's syndrome**
-

ตารางที่ 3 แสดงโรคที่ทำให้ต่อมน้ำลายโต

Bilateral

- Viral infections: Mumps, influenza, EBV, coxsachie A, CMV, HIV
- Sarcoidosis
- Amyloidosis
- SjÖgren's syndrome
- Metabolic: DM, hyperlipoproteinemia, chronic pancreatitis, hepatic cirrhosis
- Endocrine: Acromegaly, gonadal hypofunction
- Recurrent parotitis of childhood

Unilateral

- Salivary gland neoplasm
 - Bacterial infection
 - Chronic sialadenitis
-

ตารางที่ 4 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัย Sjögren's syndrome ตาม European Community Concerted Action for Sjögren's syndrome (ECCASS)

1. Ocular symptoms questions (at least 1/3 responses)
2. Oral symptoms questions (at least 1/3 responses)
3. Ocular signs (at least 1/2 positive tests)
4. Salivary gland involvement (at least 1/3 tests)
5. Histopathological features on minor salivary gland biopsy findings
6. Autoantibodies (Anti-Ro (SS-A) or anti-La (SS-B))

Exclusion criterial - Preexisting lymphoma, HIV, hepatitis C, sarcoidosis, graft-versus-host disease (GVHD)

เป็นการทดสอบปริมาณของน้ำตาที่หลั่งออกมาจากต่อมน้ำตา (lacrimal gland) โดยใช้แถบกระดาษกรองที่มีความกว้างประมาณ 1 เซนติเมตร พบปลายกระดาษเล็กน้อยและวางให้เกยอยู่บนเปลือกตาล่าง จับเวลา 5 นาที หากมีน้ำตาซึมกระดาษนี้ลงมาน้อยกว่า 5 มิลลิเมตรในผู้ป่วยซึ่งอายุน้อยกว่า 60 ปีจะถือว่ามึ้นน้ำตาน้อยกว่าปกติ

3.2 Rose-Bengal stain findings

เป็นการทดสอบโดยใช้ Rose-Bengal dye หยอดนัยน์ตาแล้วดูผ่าน slit-lamp สีจะจับติดให้เห็นตำแหน่งของเยื่อบุกระจกตาและเยื่อบุตาขาวที่ถูกทำลายจาก keratoconjunctivitis sicca วิธีนี้นิยมใช้วินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกร์นซินโดรมในผู้ป่วยสูงอายุ โดยให้ผลแม่นยำกว่า Schirmer's tear test

4. การทดสอบปากแห้ง

ประกอบด้วยการตรวจ 3 วิธีได้แก่

4.1 Technitium Tc 99 pertechnetate scintigraphy

ต่อมน้ำลายในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกร์นซินโดรมจะมีการจับของสารกัมมันตรังสีที่ต่อมน้ำลายช้ากว่าปกติ

4.2 Sialography

การตรวจจะแสดงให้เห็นถึงท่อน้ำลายขยายโป่งออก (sialectasis) เนื่องจากมีการอุดตันของท่อน้ำลายจากผลของการอักเสบและพังผืดภายในต่อมน้ำลาย

4.3 Sialometry

เป็นการตรวจเพื่อวัดปริมาตรของน้ำลายที่หลั่งออกมาจากต่อมน้ำลายเป็นมิลลิลิตรต่อนาที โดยวางอุปกรณ์เก็บน้ำลาย (lashley cup) ไว้ที่รูเปิดของ stensen duct ซึ่งอยู่ใกล้ฟันกรามบนซี่แรกเพื่อดูต่อมน้ำลายที่หลั่งออกมาจาก parotid gland หรือวางไว้ที่รูเปิดของท่อน้ำลายจาก submandibular และ sublingual glands ซึ่งอยู่ที่ floor ของปาก ใช้เวลาในการเก็บน้ำลายนาน 15 นาที โดยจะประเมินการทำงานของต่อมน้ำลายน้อยลง หากปริมาตรที่ตรวจได้น้อยกว่า 0.1 มล. ต่อนาทีในภาวะที่ไม่ได้รับการกระตุ้น หรือน้อยกว่า 0.5 มล. ต่อนาทีในภาวะที่ได้รับการกระตุ้น นอกจากนี้วิธีการตรวจดังกล่าวยังใช้ประเมินประสิทธิภาพของยาที่กระตุ้นการหลั่งน้ำลายได้อีกด้วย

5. ผลการตรวจพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อจาก minor salivary glands

การตรวจพยาธิสภาพของต่อมน้ำลายถือเป็นการตรวจเพื่อวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกร์นซินโดรมที่ดีที่สุด โดยมีความไวร้อยละ 81.8 และความจำเพาะร้อยละ 83.5 การตัดชิ้นเนื้อนิยมทำจาก labial minor salivary gland และจะต้องได้ acini อย่างน้อย 5 - 10 lobules จึงจะพอเพียงสำหรับการประเมินผล พยาธิสภาพที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเกร์นซินโดรมคือ พบกลุ่มของลิมโฟซัยต์อย่างน้อย 50 เซลล์มากกว่า 1 กลุ่มในเนื้อเยื่อของต่อมน้ำลายขนาด 4 ตารางมิลลิเมตร หากพบหลายกลุ่มก็จะมีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกมากยิ่งขึ้น (Chisholm and Mason's his-

tological classification grade 4) อย่างไรก็ตามการตรวจไม่พบกลุ่มของลิมโฟไซต์ดังกล่าวก็ยังไม่สามารถตัดการวินิจฉัยโรคออกไปได้ เนื่องจากกลุ่มอาการไซเทิร์นมักมีการดำเนินโรคช้าและรอยโรคอาจเกิดขึ้นเป็นหย่อมๆ ได้

6. การตรวจแอนติบอดี (autoantibodies)

แม้จะมีการสร้างแอนติบอดีหลายชนิด แต่มีเพียง anti-Ro (SS-A) และ anti-La (SS-B) เท่านั้นที่อยู่ในเกณฑ์วินิจฉัยกลุ่มอาการไซเทิร์น โดยจะพบในกลุ่มอาการไซเทิร์นกลุ่มปฐมภูมิได้บ่อยกว่ากลุ่มทุติยภูมิ กล่าวคือพบ anti-Ro (SS-A) ได้ร้อยละ 40 - 60 และ anti-La (SS-B) ได้ร้อยละ 25 - 40

การวินิจฉัยโรคโดยอาศัยเกณฑ์ของ ECCASS criteria

• การวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเทิร์นชนิดปฐมภูมิ ผู้ป่วยจะต้องไม่มีโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ๆ ร่วมด้วยและจะต้องครบเกณฑ์ 4 ข้อจาก 6 ข้อโดยมีข้อที่ 5 หรือข้อที่ 6 ร่วมด้วย หรือครบเกณฑ์ 3 ข้อจากข้อที่ 3, 4, 5 และ 6

• การวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเทิร์นชนิดทุติยภูมิ ผู้ป่วยมีโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันอื่น ๆ ร่วมด้วยและจะต้องครบเกณฑ์ในข้อที่ 1 หรือข้อที่ 2 ร่วมกับมี 2 ข้อจากข้อที่ 3, 4 และ 5

นอกจากนี้เกณฑ์ดังกล่าวจำเป็นต้องตัดโรคที่มีอาการทางคลินิกคล้ายคลึงกับกลุ่มอาการไซเทิร์นออกไป เช่น lymphoma โรคนิวโรซิส (acquired immunodeficiency disease, AIDS), sarcoidosis, graft-versus-host disease, sialadenosis รวมทั้งผู้ป่วยที่เข้าในกลุ่มต้านอาการซึมเศร้า ยาลดความดันโลหิต กลุ่มยาจิตเวช และกลุ่มยา parasympatholytic เป็นต้น

แนวทางปฏิบัติในการประเมินและวินิจฉัยกลุ่มอาการไซเทิร์นโดยอาศัยเกณฑ์ของ ECCASS ได้แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 2

มีหลักการรักษาโรคอย่างไร

พื้นฐานของกลุ่มอาการไซเทิร์นเป็นโรคที่รักษาไม่หาย ยังไม่มีการรักษาใดที่มีประสิทธิผลสามารถเปลี่ยนการดำเนินโรคได้ หลักสำคัญของการรักษาโรคนี้จึงเป็นการรักษาตามอาการที่เกิดขึ้นตามอวัยวะต่างๆ และการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากความแห้งเหล่านั้น การใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive drugs) เช่น cyclophosphamide, methotrexate, cyclosporine และ azathioprine เป็นต้น จะพิจารณาในกรณีที่มีอาการรุนแรงและพบหลักฐานของ

การอักเสบในอวัยวะนอกต่อม (extra-glandular involvement) เท่านั้น

การดูแลรักษาเมื่อเกิดอาการตาแห้งและวิธีการป้องกันภาวะแทรกซ้อน

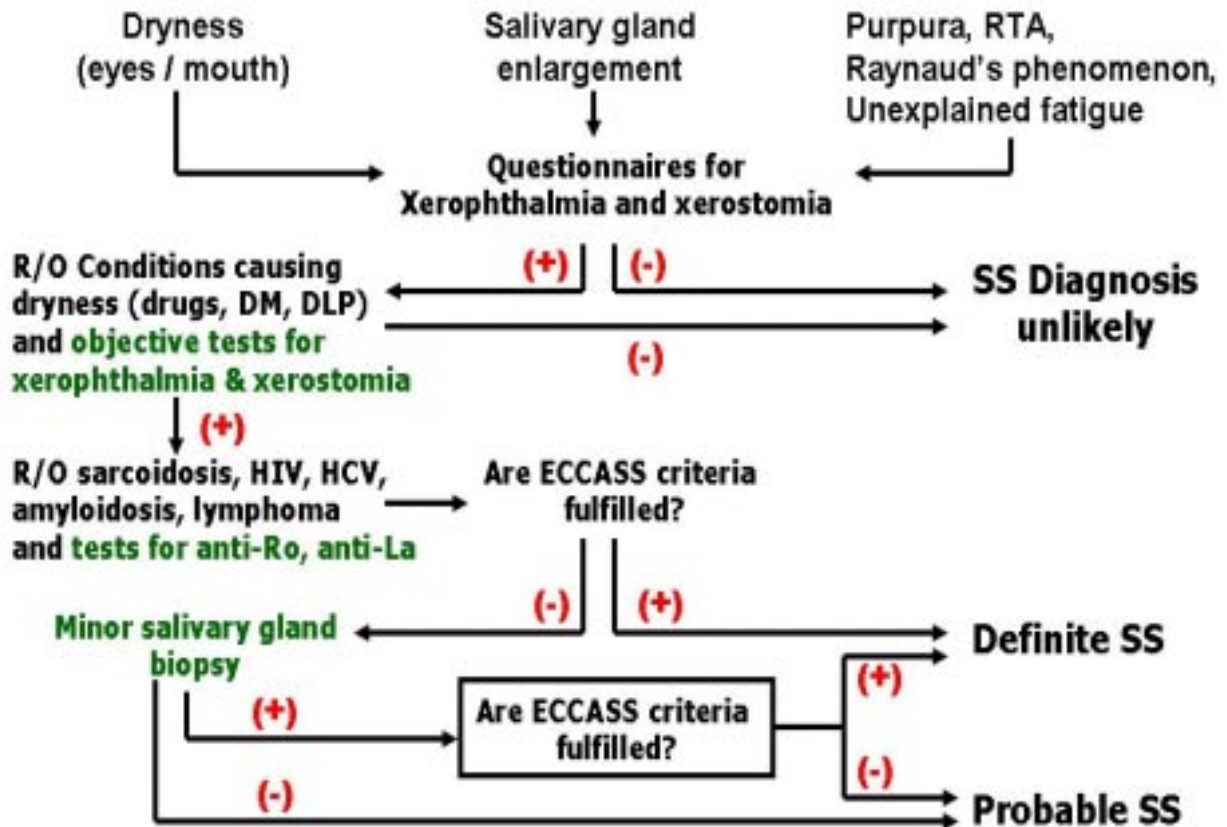
แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการใช้สายตาจ้องหรือเพ่งทำงานนานๆ เนื่องจากความถี่ของการกระพริบตาที่น้อยลงในระหว่างใช้สายตาจะทำให้หน้าตาแห้งเร็วและขาดการกระตุ้นต่อมน้ำตาให้หลั่งน้ำตาออกมา ควรมีการพักสายตาเป็นช่วงๆ นอกจากนั้นควรแนะนำให้หลีกเลี่ยงการอยู่ในที่อากาศเย็นหรือแห้งเป็นเวลานานๆ รวมทั้งป้องกันตาจากการถูกฝุ่น แดด ลมหรือควัน เพราะจะทำให้ตวยิ่งแห้งมากขึ้นและสร้างอาการระคายเคืองต่อตาเป็นอย่างมาก ให้ผู้ป่วยใส่แว่นตากันแดดเมื่อต้องออกไปภายนอกอาคาร และปิดผกาคตาากอนนอน การใส่เลนส์สัมผัสชนิดนิ่มอาจช่วยลดการระเหยของน้ำตาได้บ้างแต่ต้องดูแลรักษาความสะอาดให้ดีเพราะมีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายขึ้น งดการขยี้ตาแรงๆ และรีบปรึกษาจักษุแพทย์เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการตาแดง ระคายเคืองตาอย่างมาก มองภาพไม่ชัด หรือสงสัยว่าจะเกิดการติดเชื้อที่ตาขึ้น

การทดแทนน้ำตา (tear substitutes) ด้วยการใช้น้ำตาเทียม (artificial tears) เป็นการรักษาที่มีความสำคัญสำหรับในผู้ป่วยที่มีอาการตาแห้ง แต่เนื่องจากผลของน้ำตาเทียมมักอยู่ได้ไม่นาน ผู้ป่วยจึงจำเป็นต้องหยอดน้ำตาเทียมบ่อยครั้ง ผลคือทำให้ผู้ป่วยบางรายเกิดการระคายเคืองตาจากสารกันบูด (preservatives) ได้แก่ benzalkonium chloride ที่อยู่ในน้ำตาเทียมเหล่านั้น ดังนั้นน้ำตาเทียมรุ่นใหม่ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา จึงมักปราศจากสารกันบูด และมักบรรจุอยู่ในหลอดเล็กๆ ซึ่งจะต้องใช้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังเปิดหลอด นอกจากนี้วิวัฒนาการปัจจุบันของน้ำตาเทียมยังได้ให้ความสำคัญกับความเข้มข้นของเกลือแร่ที่อยู่ในน้ำตาเทียม เพื่อเพิ่มคุณสมบัติ buffering ของน้ำตาและสามารถซึมผ่านเข้าไปให้ความชุ่มชื้นแก่เซลล์เยื่อของกระจกตาได้ดียิ่งขึ้นกว่าเดิมด้วย การหยอดน้ำตาเทียมจะลองให้ผู้ป่วยหยอดดูทุก 2 ชั่วโมงก่อน แล้วค่อยๆ ทางช่วงเวลาการหยอดให้นานออกไป จนกระทั่งได้ช่วงเวลาการหยอดน้ำตาเทียมที่นานที่สุดที่ผู้ป่วยยังรู้สึกสบายตาอยู่ หากผู้ป่วยต้องการน้ำตาเทียมบ่อยมาก อาจพิจารณาใช้น้ำตาเทียมที่เป็นเจลหรือมีความเหนียวมากขึ้น แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ชอบ เนื่องจากน้ำตาเทียมที่ข้นขึ้นนี้จะทำให้การมองเห็นไม่ชัดและมักไปอุดตันต่อมไขมันที่เปลือกตาเกิดการติดเชื้อตามมาได้บ่อย ส่วนใหญ่น้ำตาเทียมที่มีความข้นหรือ boric acid

แผนภูมิที่ 2

แสดงแนวทางการประเมินและการสืบค้นเพื่อการวินิจฉัย Sjögren's syndrome

Practical Algorithm for Assessment and Diagnosis of Sjögren syndrome (Based on ECCASS criteria)



ointment นี้จะมักใช้ในเวลากลางคืนก่อนนอนมากกว่า
 หัตถการเพื่อครองน้ำตาให้หล่อลื่นอยู่ในตาให้นานที่สุด ได้แก่
 punctual occlusion จะพิจารณาในผู้ป่วยที่ยังมีการสร้างน้ำตา
 อยู่บ้าง วิธีการรักษานี้จะใส่จุก (plug) เพื่ออุดรูเปิดของท่อน้ำตา
 ซึ่งอยู่ที่เปลือกตาบนและล่างบริเวณหัวตา ท่อนี้จะนำน้ำตาไหลเท
 ลงสู่ในรูจมูก โดยจุกที่ใช้จะเป็นวัสดุที่มีขนาดเล็กมากเทียบ
 เท่ากับขนาดของแมลงตุง ทำจากสารพลาสติก คอลลาเจนหรือซิลิ
 โคน ปัจจุบันนิยมใช้ intracannicular plugs เนื่องจาก plugs
 จะไม่ไหลย้อนออกมาภายนอกและทำให้เกิดการระคายเคืองต่อ
 กระดาษตา หากวิธีการนี้ใช้ได้ผลดีก็จะพิจารณาใช้เลเซอร์หรือไฟฟ้า
 จี้ปิดรูออกของน้ำตานี้ต่อไป

การดูแลรักษาเมื่อเกิดการปากแห้งและวิธีการป้องกันภาวะแทรกซ้อน

ให้ผู้ป่วยหมั่นรักษาสุขภาพลักษณะภายในช่องปากอย่างเคร่งครัด
 แปรงฟันทุกวันอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง ใช้ไหมขัดฟันทำความสะอาด
 สะอาดตามซี่ฟันทุกซี่ ถอดฟันปลอมและอุปกรณ์อื่นๆ ที่สามารถ
 ถอดได้ออกมาทำความสะอาดทุกวัน พบทันตแพทย์เพื่อให้ช่วย
 ดูแลสุขภาพฟันและเหงือก รวมทั้งจัดหินปูนน้ำลายเป็นประจำ
 สม่ำเสมออย่างน้อยปีละ 3 - 4 ครั้ง พิจารณาการใช้สารฟลูออ
 ไรด์เคลือบฟัน ซึ่งอาจอยู่ในรูปยาสีฟันผสมฟลูออไรด์หรือผสมอยู่
 ในน้ำยาต้านเชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้หมักล้างปาก (0.12% chlorhexidine
 gluconate oral rinse) ก็ได้

แนะนำให้ผู้ป่วยดื่มหรือจิบน้ำบ่อยๆ ในระหว่างวัน ดื่มนม ไข่ต้มต้มน้ำ โยเกิร์ต และเนยแข็งเนื่องจากมีคุณสมบัติต้านฟันผุได้ อาหารที่รับประทานควรเป็นรสปกติ หลีกเลี่ยงอาหารหวาน เผ็ด และเปรี้ยว งดการใช้สารเทียมเพิ่มความหวานเพราะจะทำให้ห้อง อืด ชนิดของอาหารควรนิ่มหรือเป็นของเหลว งดอาหารแห้งและ กรอบ อาจดื่มน้ำช่วยบางระหว่างกินอาหารแห้ง งดสูบบุหรี่ รวมทั้งเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ชาและกาแฟ เพราะจะทำให้เยื่อของ ปากแห้งและแตกเป็นแผลมากยิ่งขึ้น เคลือบริมฝีปากด้วยวาสลีน เพื่อเพิ่มความชุ่มชื้นและป้องกันปากแตก อาจแนะนำให้ผู้ป่วย เคี้ยวหมากฝรั่งหรือลูกอมที่ไม่มีรสหวานหรือน้ำตาลเพื่อกระตุ้น การทำงานของต่อมน้ำลาย การใช้หมากฝรั่งหรือสารหล่อลื่นใน ช่องปากจะพิจารณาในรายที่มีอาการรุนแรงและไม่สามารถดื่มน้ำ มากๆ ได้ ส่วนใหญ่มักใช้ในเวลากลางคืนก่อนเข้านอน

การติดเชื้อในโพรงไซนัสจะทำให้ผู้ป่วยต้องหายใจทางปากโดย เฉพาะตอนกลางคืน ซึ่งจะทำให้ปากแห้งมาก ควรทำการรักษาด้วย ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ร่วมกับการทำ sinus drainage และยา คอร์ติโคสเตียรอยด์พ่นจมูก การติดเชื้อราในช่องปาก (oral can- didiasis) พบได้บ่อยและมักเป็นๆหายๆในช่องปากที่แห้ง มัก นิยมให้ยา nystatin (2 แอสเมนูนิต วันละ 4-5 ครั้ง) หรือ oral clotrimazole lozenges tablets (10 มิลลิกรัม วันละ 5 ครั้ง) ต่อมน้ำลายที่โตในโรคนี้ส่วนใหญ่มักยุบลงไปได้เอง ในระยะแรก ที่โตขึ้นอาจให้ผ้าชุบน้ำอุ่นประคบภายนอก ร่วมกับให้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ซึ่งมักจะทำให้ขนาดยุบลงและเจ็บน้อยลงได้ แต่ถ้ายาต่อมน้ำลายมีขนาดโตขึ้นและเจ็บมากอาจแสดงถึงการติดเชื้อ แบคทีเรีย พบว่าจะได้ผลดีจากการรักษาด้วย tetracycline hydrochloride 500 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง แต่ถ้ายาต่อมน้ำลาย โตขึ้นเร็วร่วมกับมีอาการเห็นนodule สงสัยว่าจะเป็น lymphoma ก็ จำเป็นต้องตัดชิ้นเนื้อมาพิสูจน์กันต่อไป

การรักษาอาการนอกต่อม (extra-glandular manifestations)

การรักษาขึ้นกับอวัยวะที่เกิดอาการและความรุนแรงของโรค ส่วนใหญ่จะเป็นการรักษาตามอาการ เช่น NSAIDs และยาต้าน มาเลเรีย (anti-malarial drugs) จะใช้ในรายที่มีอาการปวดข้อ ข้ออักเสบ ปวดกล้ามเนื้อ และอาการทั่วไปเช่น ไข้ อ่อนเพลีย เป็นต้น ส่วน nifedipine จะพิจารณาให้เพื่อลดการหดเกร็งของ หลอดเลือดในรายที่มี Raynaud's phenomenon ผู้ป่วยที่มี อาการแห้งในระบบทางเดินหายใจมักรู้สึกสบายขึ้นและนอนหลับ ได้ดีขึ้นจากการให้ hydration, humidifiers ก่อนนอนร่วมกับ

bromhexine ในขนาดสูงคือ 48 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับผู้ป่วย ที่มี distal renal tubular acidosis แล้วก็จะพิจารณาให้ so- dium bicarbonate 0.5 - 2.0 มิลลิโมลต่อกิโลกรัม แบ่งให้ 4 ครั้งต่อวันเพื่อป้องกันภาวะ nephrocalcinosis

คอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันต่างๆ เช่น methotr- exate, azathioprine, cyclosporine A และ cyclophospha- mide จะใช้เฉพาะเมื่อมีการอักเสบปานกลางหรือรุนแรงของ อวัยวะนอกต่อม เช่น severe arthritis, myositis, necrotizing vasculitis, progressive interstitial pneumonitis, mem- branoproliferative glomerulonephritis, mononeuritis mul- tiplex และ inflammatory eye disease เป็นต้น เนื่องจากเป็น ยาที่มีผลข้างเคียงสูง ซึ่งทำให้มีการติดเชื้อได้ง่ายและเพิ่มความ เสี่ยงต่อการเกิด lymphoma ให้แก่ผู้ป่วยโรคนี้มากยิ่งขึ้น ประกอบกับยังไม่มียาต้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพสามารถทำให้ต่อม น้ำตาหรือต่อมน้ำลายทำงานดีขึ้นได้ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาเหล่านี้ รักษาอาการตาแห้งและปากแห้ง⁷ ในระยะหลังได้เริ่มมีการนำกลู- ตาชีวภาพมารักษาผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงบางราย แต่จะเป็นยาที่ มีประสิทธิภาพสำหรับผู้ป่วยโรคนี้หรือไม่นั้นคงต้องรอผลการ ศึกษามากกว่านี้

การรักษาโรคโดยกระตุ้นการทำงานของต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลาย

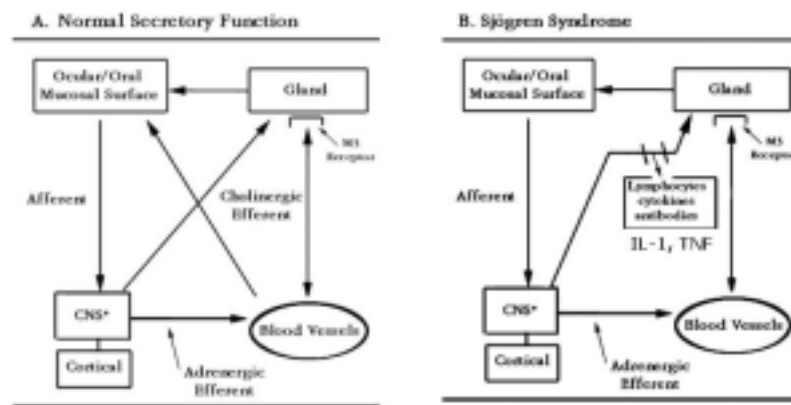
การสร้างน้ำตาหรือน้ำลายจำเป็นต้องอาศัยปฏิกิริยาสัมพันธกัน ระหว่างระบบประสาท เส้นเลือด และต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลาย (รูปที่ 2)

ในคนปกติ เมื่อความแห้งทำให้เกิดการระคายเคืองต่อกระจก ตาหรือเยื่อเมือก ก็จะมีการส่งสัญญาณจากตำแหน่งระคายเคือง ดังกล่าวผ่านทาง afferent nerves ขึ้นไปยังระบบประสาทส่วน กลาง ซึ่งได้แก่ lacrimatory และ salivatory nuclei ใน mid- brain นอกจากนี้ศูนย์รับสัญญาณที่ก้านสมองนี้ยังอาจได้รับ สัญญาณโดยตรงจากสมอง (cerebral cortex) รวมด้วย จึง สันนิษฐานกลไกการเกิดอาการปากแห้งที่มักพบในผู้ป่วยซีมีเคร้า และ fibromyalgia ings ที่ไม่พบความผิดปกติในต่อมน้ำลายของ ผู้ป่วยเหล่านี้ ศูนย์รับสัญญาณบริเวณก้านสมองแห่งนี้จะทำการ ประมวลผลสัญญาณต่างๆ ที่ได้รับเข้ามาทั้งหมดและส่งผลลัพธ์ กลับคืนผ่านทาง efferent cholinergic nerves ลงไปยังอวัยวะ ปลายทางนั่นก็คือต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลาย โดยที่ตำแหน่งปลาย เส้นประสาท (neural end plates) จะมีการหลั่ง neurotrans-

รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของการทำงานระหว่างระบบประสาทเส้นเลือด และต่อมคัดหลัง ซึ่งนำไปสู่การกระตุ้นการทำงานของต่อมมีท่อเพื่อรักษา Sjögren's syndrome

New Approaches to the Stimulation of Glandular Function in Sjögren Syndrome

Interaction of neural, vascular and glandular secretory function



mitters ได้แก่ acetylcholine และ vasoactive intestinal peptide (VIP) ออกมาจับกับ acetylcholine receptors ซึ่งก็คือ muscarinic 3 (M3) receptors ซึ่งมีอยู่มากมายบนผิวเซลล์ของต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลายนั้น ผลของปฏิกิริยานี้จะทำให้เกิดสัญญาณขึ้นที่อวัยวะปลายทางคือต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลายให้มีการตอบสนองโดยทำการหลั่งน้ำตาหรือน้ำลายออกมา ในขณะที่เดียวกันก็มีสัญญาณจากก้านสมองส่งผ่านทาง efferent adrenergic nerves ไปยังเส้นเลือดที่เลี้ยงต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลาย ทำให้ต่อมเหล่านี้ได้รับการหล่อเลี้ยงอย่างเต็มที่และเตรียมพร้อมที่จะทำงานหลังสารนำในทันทีที่ได้รับการกระตุ้น

แต่พยาธิสภาพภายในต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลายของผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกริน จะพบกลุ่มของลิมโฟไซต์จำนวนมากเข้ามาแทนที่เซลล์สร้างน้ำลายและเซลล์ท่อน้ำลายที่ถูกทำลายไป เซลล์เม็ดเลือดขาวเหล่านี้จะสร้าง proinflammatory cytokines ออกมาเป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะ interleukin-1 (IL-1) และ tumor necrosis factor (TNF) ซัยโตไคน์ทั้งสองนี้มีผลยับยั้งการปลดปล่อย acetylcholine ออกจาก nerve end plates และปิดกั้นการรับ neurotransmitters ของ receptors ที่อวัยวะเป้าหมาย จึงทำให้ไม่เกิดสัญญาณให้ต่อมหลั่งน้ำตาหรือน้ำลายออกมา นอกจากนี้จากการศึกษาในระยะหลังยังพบว่า autoantibodies ต่างๆ

ที่พบในกลุ่มอาการไซเกรินอาจมีบทบาทเสริมอีกทางหนึ่งที่ยับยั้งการตอบสนองของ acetylcholine receptors ต่อ neurotransmitters นี้

จากการศึกษาทางจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบ receptors เป็นจำนวนมากที่ผิวเซลล์ของอวัยวะเป้าหมายเมื่อเทียบกับปริมาณของ neurotransmitters ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจาก nerve end plates จึงสันนิษฐานว่าน่าจะมีกลไกของ amplification ของสัญญาณเกิดขึ้น โดยอาจเป็นไปได้ว่า neurotransmitters หนึ่งอาจมีการจับกับ receptors มากกว่า 1 ครั้ง จากหลักฐานการพบ receptors เป็นจำนวนมากที่ผิวเซลล์ของอวัยวะเป้าหมายซึ่งรอการกระตุ้นจาก neurotransmitters จึงเป็นที่มาของการผลิตยาที่เป็น analogs กับ acetylcholine ได้แก่ pilocarpine และ cevimeline โดยมีเป้าหมายให้ช่วยกระตุ้นต่อมน้ำตาหรือต่อมน้ำลายเพื่อรักษาอาการตาแห้งและปากแห้งของผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกริน

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม acetylcholine analogs และผลการรักษา

Pilocarpine hydrochloride (Salagen®)

Pilocarpine เป็น muscarinic alkaloid ซึ่งสกัดมาจากใบ

ไม้ของไม้พุ่มชนิดหนึ่งในทวีปอเมริกาใต้อยู่ในตระกูล pilocarpus japorandi โดยชาวพื้นเมืองในทวีปอเมริกาใต้ทราบกันดีว่าหากเคี้ยวไม้ชนิดนี้จะทำให้มีน้ำลายมากขึ้น ต่อมาตัวยาได้ถูกสกัดมาใช้ในทางการแพทย์ โดยผลิตเป็นยาหยอดตาสำหรับใช้รักษาโรคต้อหินเป็นเวลานานกว่า 100 ปี

Pilocarpine hydrochloride เป็น oral analog ของ acetylcholine ออกฤทธิ์เป็น parasympathomimetic, cholinergic agonist กระตุ้น M3 receptors ซึ่งอยู่บนเซลล์ของ exocrine glands ต่างๆ โดยเฉพาะต่อมน้ำตาและต่อมน้ำลาย และเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบ ในปี ค.ศ.1992 มีรายงานพบว่ายาสามารถทำให้ผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเครีนที่มีอาการปากแห้งรู้สึกดีขึ้นและมีปริมาณน้ำลายมากขึ้น⁸ หลังจากนั้นยังพบว่าใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการปากแห้งหลังได้รับรังสีรักษาที่ศีรษะและคอด้วย ในปี 1994 จึงมีการนำยามาใช้รักษาอาการปากแห้งในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีรักษาที่ศีรษะและคอ จากการศึกษาระบบ double-blind controlled ในเวลาต่อมาพบว่า pilocarpine HCl สามารถเพิ่มอัตราการไหลของน้ำลายในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเครีนที่มีอาการปากแห้ง^{9,10,11} และในปี 1998 ก็ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของอเมริกาให้ใช้รักษาอาการแห้งในกลุ่มอาการไซเครีน

จากการศึกษา multicenter, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled ในปี 1999¹² ในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเครีน 373 คน พบว่าในสัปดาห์ที่ 6 และ 12 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ pilocarpine HCl จะมีอาการไม่สบายต่างๆ ที่เกิดจากภาวะตาแห้งและปากแห้งน้อยกว่าและมีปริมาณของน้ำลายมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งเป็น multicenter, double-blind, dose-escalation, placebo-controlled ในปี 2004¹³ ในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเครีนจำนวน 256 คน พบว่าในสัปดาห์ที่ 6 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ pilocarpine HCl 5 มิลลิกรัมวันละ 4 ครั้งจะมีอาการไม่สบายต่างๆ ที่เกิดจากตาแห้งและปากแห้งน้อยกว่า การศึกษาหลังจาก 6 สัปดาห์ผู้ป่วยที่ได้รับ pilocarpine HCl จะได้รับการปรับขนาดยาเป็น 5 - 7.5 มิลลิกรัมวันละ 4 ครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ pilocarpine HCl จะมีปริมาณของน้ำลายมากกว่าผู้ป่วยที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีปริมาณของน้ำลายเพิ่มขึ้นภายใน 60 นาทีหลังได้ยาทุกครั้ง ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาจนจบการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ จากการศึกษาผลของ pilocarpine HCl ในผู้ป่วย postradiation xerostomia พบว่าผลการรักษาจะเป็น time-dependent โดยให้

ผลการรักษาสูงสุดในเดือนที่ 3 ขนาดของยา pilocarpine HCl 20 และ 30 มิลลิกรัมต่อวันให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่ผลข้างเคียงที่เกิดจากยาในกลุ่มที่ได้ 30 มิลลิกรัมต่อวันจะสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴ จากผลการศึกษาทั้งสองนี้ พบว่า pilocarpine HCl เป็นยาที่มีความปลอดภัย ขนาดของยาที่ใช้รักษาคือ 5 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้งพร้อมอาหารและก่อนนอน ออกฤทธิ์เร็ว ไม่พบผลข้างเคียงของยาที่รุนแรง ผู้ป่วยมีความทนทานต่อการใช้ยาได้ดี ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่มีอาการเล็กน้อย เช่น มีเหงื่อออกมาก ปัสสาวะบ่อย มีน้ิรีษะ และหน้าแดง ซึ่งก็เป็นผลที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ muscarinic (M3) agonist ขอห้ามในการใช้ยานี้ได้แก่ ผู้ป่วยที่ประวัติแพ้ยา pilocarpine ผู้ป่วยโรคหืด (bronchial asthma), acute iritis และ narrow-angle glaucoma

Cevimeline (Evoxac®)

เป็น M3 agonist เช่นเดียวกับ pilocarpine แต่จับกับ M2 receptors น้อยกว่า 40 เท่า ดังนั้นจึงมีผลข้างเคียงกระตุ้นหัวใจน้อยกว่า นอกจากนั้นยังออกฤทธิ์อยู่ได้นานกว่า โดยมีระยะเวลาครึ่งชีวิตนาน 3.7 ชั่วโมง ในขณะที่ pilocarpine HCl มีระยะเวลาครึ่งชีวิตนาน 1 ชั่วโมง ขนาดที่ใช้รับประทานคือ 30 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง จากการศึกษาค้นคว้า ได้ผลดีทั้งอาการตาแห้งและปากแห้ง¹⁵ ยานี้มีผลข้างเคียงและข้อห้ามการใช้เช่นเดียวกับ pilocarpine

สรุป

กลุ่มอาการแห้งหรือกลุ่มอาการไซเครีนเป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองที่พบได้บ่อยเป็นลำดับสอง เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ ทำให้เกิดอาการอักเสบเรื้อรังของต่อมมีท่อและอวัยวะที่สำคัญของร่างกาย อาการสำคัญคือกลุ่มอาการแห้งได้แก่ตาแห้ง กระจกตาและเยื่อตาขาวอักเสบ และปากแห้ง นอกจากนี้ยังทำให้เกิดความผิดปกติในอวัยวะสำคัญของร่างกายและมีโอกาสกลายเป็น lymphoma ได้สูงกว่าคนปกติ หลักการรักษาโรคคือ การให้คำแนะนำในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากความแห้งและให้การรักษาเพื่อบรรเทาภาวะแห้งที่เกิดในอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะที่นัยน์ตาและช่องปาก ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันจะพิจารณาใช้เฉพาะเมื่อมีหลักฐานของการอักเสบในอวัยวะที่มีความสำคัญ จากวิวัฒนาการทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้ทราบพยาธิกำเนิดโรคได้ดีขึ้น จึงได้มีการพัฒนา

ยารักษาโรคที่มีความจำเพาะต่อโรคและผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชนิดใหม่ๆ ขึ้นมาเพื่อที่จะใช้รักษาและบรรเทาความทุกข์ทรมานที่เกิดจากความแห้งในผู้ป่วยกลุ่มอาการไซเกรินซินโดรม

เอกสารอ้างอิง

- Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, Dry eyes or mouth—an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 1989 Aug;2(4):521-7.
- Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis.* 1997 Sep;56(9):521-5.
- Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* 1978 Dec;89(6):888-92.
- Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multi-center, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999 Aug;42(8):1765-72.
- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1996 Feb;55(2):116-21.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jun;61(6):554-8.
- Linardaki G, Moutsopoulos HM. The uncertain role of immunosuppressive agents in Sjogren's syndrome. *Cleve Clin J Med.* 1997 Nov-Dec;64(10):523-6.
- Fox PC, Mandel ID. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 Sep;74(3):315-8.
- Rhodus NL, Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991 Nov;72(5):545-9.
- Rhodus NL. Oral pilocarpine HCl stimulates labial (minor) salivary gland flow in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Dis.* 1997 Jun;3(2):93-8.
- Papas AS, Fernandez MM, Castano RA, Gallagher SC, Trivedi M, Shrotriya RC. Oral pilocarpine for symptomatic relief of dry mouth and dry eyes in patients with Sjogren's syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:973-8.
- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multi-center trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med.* 1999 Jan 25;159(2):174-81.
- Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA Jr, Walsh BT, et al. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjogren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J Clin Rheumatol.* 2004 Aug;10(4):169-177.
- Jonas T, Johnson, Gerald A, Ferretti, W, James Nethery, Ingrid H, Valdez, Philip C, Fox, David Ng. Oral Pilocarpine for Post-Irradiation Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 1993 Aug 5;329(6):390-5.
- Fox R, Pentrone J, Condemi R, Fife P. Randomized placebo trial of SNI-2011, a novel M3 muscarinic receptor agonist, for the treatment of Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatism.* 1998; 41 (supp):S288 (abstract).