



การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิศักดิ์ และความปลอดภัยของการรักษาแบบผสม
ของการรับประทานยาไมโนไซคลิน ร่วมกับการฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีเทียบกับ
การฉายแสงฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคต่างขาที่เกิดขึ้นได้ทั่วตัว

A COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF COMBINATION TREATMENT
WITH ORAL MINOCYCLINE AND NARROWBAND UVB PHOTOTHERAPY

น้ำเพชร เจริญพงษ์พันธุ์

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

2564

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของการรักษาแบบผสม
ของการรับประทานยาไมโนไซคลิน ร่วมกับการฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีเทียบกับ
การฉายแสงฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคต่างขาที่เกิดได้ทั่วตัว



น้ำเพชร เจริญพงษ์พันธุ์

ปริญญานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ปีการศึกษา 2564

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

A COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF COMBINATION TREATMENT
WITH ORAL MINOCYCLINE AND NARROWBAND UVB PHOTOTHERAPY
VERSUS NARROWBAND UVB ALONE IN GENERALIZED VITILIGO



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of MASTER OF SCIENCE
(Dermatology)

Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

2021

Copyright of Srinakharinwirot University

ปริญญานิพนธ์

เรื่อง

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิศักดิ์ และความปลอดภัยของการรักษาแบบผสม
ของการรับประทานยาโมโนไซคลิน ร่วมกับการฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีเทียบกับ
การฉายแสงฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคต่างขาที่เกิดได้ทั่วตัว

ของ

น้ำเพชร เจริญพงษ์พันธุ์

ได้รับอนุมัติจากบัณฑิตวิทยาลัยให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาตจวิทยา

ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์จักรชัย เอกปัญญาสกุล)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบปากเปล่าปริญญานิพนธ์

ที่ปรึกษาหลัก

(แพทย์หญิงศิลดา กนกรัมย์)

ประธาน

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเปรมจิต จันทองจีน)

กรรมการ

(ศาสตราจารย์มนตรี อุดมเพทายกุล)

ชื่อเรื่อง	การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิศักดิ์ และความปลอดภัยของการรักษาแบบผสมของการรับประทานยา มิโนไซคลิน ร่วมกับการฉายแสงอัลตราไวโอเลตบี เทียบกับการฉายแสงฉายแสงอัลตราไวโอเลตบีเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคต่างขาที่เกิดได้ทั่วตัว
ผู้วิจัย	น้ำเพชร เจริญพงษ์พันธุ์
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ปีการศึกษา	2564
อาจารย์ที่ปรึกษา	แพทย์หญิง ศิลดา กนกกรังษ์

โรคต่างขา คือโรคทางผิวหนังที่มีลักษณะเป็นปื้นสีขาวนํ้านมสามารถเกิดได้หลายบริเวณทั่วร่างกาย การฉายแสง Narrowband Ultraviolet B (NB-UVB) เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคต่างขาชนิดทั่วตัว Minocycline เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ปรับระบบภูมิคุ้มกัน และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ มีคุณสมบัติในการหยุดการดำเนินโรคในผู้ป่วยได้ โดยงานวิจัยชิ้นนี้ศึกษาประสิทธิศักดิ์และความปลอดภัยของการรับประทานยา Minocycline มาใช้ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB โดยเปรียบเทียบกับการฉายแสง NB-UVB เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคต่างขาชนิดทั่วตัว การศึกษาชิ้นนี้มีระยะเวลาทั้งสิ้น 12 สัปดาห์ เป็นการทดลองไปข้างหน้าแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมและปกปิดทั้งสองฝ่าย โดยผู้ป่วยกลุ่มแรกจะได้รับประทานยา Minocycline 100 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มที่ 2 รับประทานยาหลอก และผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการฉายแสง NB-UVB ความถี่สองครั้งต่อสัปดาห์ โดยประเมินผลในแง่การกลับมาของเม็ดสีจากเกณฑ์ Vitiligo Area Scoring Index (VASI) Quartile Grading scales การหยุดการดำเนินโรคจากเกณฑ์ Vitiligo disease activity score (VIDA) ผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และผลข้างเคียงจากการรักษา ผลการศึกษาพบว่า การกลับมาของเม็ดสีจากร้อยละการเปลี่ยนแปลงของคะแนน VASI จำนวนผู้ป่วยที่ประเมินจาก Quartile Grading scales คะแนน VIDA ที่เปลี่ยนแปลง และคะแนนผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของทั้งสองกลุ่มที่เปลี่ยนแปลงนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ มีการกลับมาของเม็ดสีที่สีเข้มผิดปกติ 2 ลักษณะ คือ สีน้ำตาลเข้ม และสีฟ้าแกมเทาเข้ม บรรเทาโรคของผู้ป่วยโดยพบร้อยละ 29 และลักษณะสีดังกล่าวค่อยๆจางลงในระยะเวลา 3 เดือน โดยสรุปจากการศึกษานำร่องชิ้นนี้พบว่า การรับประทานยา Minocycline เสริมร่วมกับการฉายแสง NB-UVB ไม่ได้เพิ่มประสิทธิศักดิ์ของการรักษาได้แตกต่างจากการฉายแสงเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคต่างขาชนิดทั่วตัว อีกทั้งยังพบการกลับมาของเม็ดสีบนรอยโรคต่างขาที่มีสีเข้มผิดปกติร้อยละ 29 อย่างไรก็ตามการเพิ่มจำนวนอาสาสมัคร ระยะเวลาการรักษาและติดตามผลที่นานขึ้นอาจจะสามารถเพิ่มความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มได้ให้ชัดเจนยิ่งขึ้นได้

คำสำคัญ : ต่างขา, มิโนไซคลิน, อัลตราไวโอเลตบี, การฉายแสง, ภาวะผิวสีคล้ำจากยา

Title	A COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF COMBINATION TREATMENT WITH ORAL MINOCYCLINE AND NARROWBAND UVB PHOTOTHERAPY VERSUS NARROWBAND UVB ALONE IN GENERALIZED VITILIGO
Author	NAMPHET CHAROENPONGPUN
Degree	MASTER OF SCIENCE
Academic Year	2021
Thesis Advisor	Silada Kanokkrungsee , M.D.

Narrowband ultraviolet (NB-UVB) phototherapy has represented an effective therapeutic option for generalized vitiligo. Minocycline, which has antioxidative, anti-inflammatory and immunomodulating properties, was also reported to be able to stop disease progression among active vitiligo patients. To date, no clinical study assessed the efficacy of combined oral Minocycline and NB-UVB in treating vitiligo. The aim was to compare the efficacy and safety of the combination therapy of NB-UVB, plus oral Minocycline and NB-UVB alone in generalized vitiligo treatment. A 12-week randomized, double-blinded controlled pilot study including fourteen generalized vitiligo patients was conducted. There were seven patients treated with oral minocycline at 100 mg per day plus NB-UVB, the remaining received placebo and NB-UVB. Phototherapy was performed twice weekly for 24 sessions. The outcomes were assessed using the Vitiligo Area Scoring Index score (VASI), Quartile grading scales of Repigmentation, Vitiligo disease activity score (VIDA) for disease activity assessment and the side effects were observed. The results showed that there was no significant difference between the two groups in the aspect of repigmentation (VASI percent improvement and quartile grading scales) or the reduction of VIDA scores. Two patients (29%) receiving oral Minocycline developed abnormal hyperpigmentation, including the dark-brown and blue-grey pigmentation colors. The darkened skin appeared during week 8 of the treatment and only confined to vitiliginous patches. However, both discolorations were gradually faded within 12 weeks without further treatment. None of the subjects reported serious adverse effects. This study showed that adding oral minocycline did not enhance the efficacy of NB-UVB treatment, while one-third of minocycline group developed hyperpigmentation in the vitiliginous lesions.

Keyword : Minocycline, Narrowband-UVB, Phototherapy, Vitiligo, Hyperpigmentation

กิตติกรรมประกาศ

ปริญญานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความสามารถ คำแนะนำแนวทางในการดำเนินงานวิจัยขึ้นนี้จากอาจารย์ แพทย์หญิง ศิลดา กนกรังษี ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาหลัก อีกทั้งยังได้รับความช่วยเหลือในการแก้ไขปัญหาต่างๆ ผู้วิจัยต้องขอขอบคุณอาจารย์เป็นอย่างสูง

นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเปรมจิต จันทองเงิน ประธานกรรมการสอบปากเปล่า และ ศาสตราจารย์ นายแพทย์มนตรี อุดมเพทายกุล ที่ร่วมเป็นคณะกรรมการ ผู้ให้คำแนะนำในการแก้ไขปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ของข้าพเจ้าเป็นอย่างดี

ผู้วิจัยขอขอบคุณ คณาจารย์ทุกท่าน จากศูนย์นิเวศน์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ได้กรุณาให้ความรู้แก่ข้าพเจ้า และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่จากศูนย์นิเวศน์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้ความช่วยเหลือให้งานวิจัยขึ้นนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณศูนย์นิเวศน์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ในการเก็บข้อมูลวิจัย รวมถึงเพื่อนร่วมสาขาคหวิทยา และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคน มา ณ ที่นี้ด้วย

น้ำเพชร เจริญพงษ์พันธุ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
คำถามหลัก (Primary question)	3
คำถามรอง (Secondary question)	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
วัตถุประสงค์หลัก	4
วัตถุประสงค์รอง.....	4
สมมติฐานของการวิจัย.....	4
สมมติฐานหลัก	4
สมมติฐานรอง.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการศึกษา	5
ขอบเขตงานวิจัย	5
กรอบแนวความคิดงานวิจัย (Conceptual framework)	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....	8
1. ลักษณะทางคลินิกและชนิดของโรคต่างชา.....	8
2. สาเหตุของพยาธิกำเนิดของโรคต่างชา (7).....	11

3. แนวทางการรักษาโรคต่างขา.....	13
4. สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) ในการรักษาโรคต่างขา.....	24
5. Minocycline และการศึกษาที่เกี่ยวข้องในโรคต่างขา.....	34
6. Narrowband-UVB และระเบียบการฉายแสง	43
7. การประเมินการตอบสนองของโรคต่างขา	45
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	57
รูปแบบงานวิจัย	57
กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย	57
การคำนวณขนาดตัวอย่าง	57
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	58
เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร	58
อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย	60
ขั้นตอนการวิจัย	61
การประเมิน (Outcomes measurements)	66
สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล.....	71
จรรยาบรรณของงานวิจัย (Ethical Considerations).....	72
ระยะเวลาทำการวิจัยและแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย	74
งบประมาณ.....	75
แหล่งที่มาของเงินทุน	76
บทที่ 4 ผลการศึกษา	77
ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง.....	77
ตอนที่ 2 ผลการศึกษาข้อมูลเปรียบเทียบพื้นที่ผิวรอยโรคและการกลับมาของเม็ดสี ตามเกณฑ์ Vitiligo Area Scoring Index (VASI) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline	

ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo)	
ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB.....	80
ตอนที่ 3 ผลการศึกษาข้อมูลเปรียบเทียบพื้นที่ผิวรอยโรคและการกลับมาของเม็ดสี ตามเกณฑ์	
Quartile Grading Scales ระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉาย	
แสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง	
Narrowband UVB.....	86
ตอนที่ 4 ผลการศึกษาข้อมูลเปรียบเทียบการลดการดำเนินโรค จากเกณฑ์การให้คะแนน	
Vitiligo Disease Activities Score (VIDA) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline	
ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo)	
ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB.....	88
ตอนที่ 5 ผลการประเมินในด้านคำถามเชิงคุณภาพชีวิต Dermatology Life Quality Index	
(DLQI) ของกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB	
และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ..	91
ตอนที่ 6 ผลข้างเคียงจากการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขาที่เข้าร่วมโครงการวิจัยและค่าเฉลี่ย	
พลังงานสะสมของการฉายแสง	92
บทที่ 5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	98
สรุปผลการวิจัย.....	99
ผลการศึกษา	100
อภิปรายผลการวิจัย	102
บรรณานุกรม	110
ประวัติผู้เขียน.....	117

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 แสดงชนิดของโรคต่างขา (6)	9
ตาราง 2 แสดงผลการศึกษา Systematic review และ Meta-analysis ตีพิมพ์ใน ค.ศ. 2017 แสดงผล Repigmentation จากการฉายแสง Narrowband UVB และ PUVA ในผู้ป่วยโรคต่างขา (30)	19
ตาราง 3 แสดงแนวทางการรักษาโรคต่างขา ตามระดับของคำแนะนำของหลักฐาน (20)	22
ตาราง 4 แสดงการศึกษา Narrow-band UVB ร่วมกับ Systemic Adjunctive therapies ในโรค ต่างขา	30
ตาราง 5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องในการรักษาโรคต่างขาของ Minocycline.....	39
ตาราง 6 แสดงผลข้างเคียงของ Minocycline เปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม Tetracyclines ตัวอื่นๆ (10)	41
ตาราง 7 ระเบียบ การฉายแสง Narrowband UVB (59)	43
ตาราง 8 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย	75
ตาราง 9 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบพื้นฐานจากการซักประวัติและตรวจร่างกายของอาสาสมัครกลุ่ม ที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้ รับประทานยาหลอก (Placebo)ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB	78
ตาราง 10 แสดงค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงของค่าคะแนน VASI (Mean VASI percent change) ในแต่ละสัปดาห์ของการตรวจติดตาม ระหว่างกลุ่มที่รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่รับประทานยาหลอกร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB	80
ตาราง 11 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครที่มีการกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation) ในระดับต่างๆ ตามเกณฑ์ Quartile Grading Scales ระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB.....	86

ตาราง 12 แสดงข้อมูลแบบแจกแจงจำนวนอาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB.....	89
ตาราง 13 แสดงคะแนนเฉลี่ยจากแบบสอบถามเชิงคุณภาพชีวิต Dermatology life quality index (DLQI) ที่ Baseline ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย และหลังสิ้นสุดโครงการวิจัย.....	91
ตาราง 14 เปรียบเทียบงานวิจัยชิ้นนี้กับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ใช้ Minocycline ในการรักษาผู้ป่วยโรคต่างชาว	103



สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพประกอบ 1 แสดงกลไกของวิธีการรักษาโรคต่างขา (19)	13
ภาพประกอบ 2 แสดง Algorithm การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคต่างขา (19)	21
ภาพประกอบ 3 แสดงคุณสมบัติของยา minocycline ในด้านต่างๆ (50)	34
ภาพประกอบ 4 แสดงโครงสร้างยา Minocycline และ Tetracycline (50)	40
ภาพประกอบ 5 แสดงการประเมิน Vitiligo Area Scoring index (VASI) (61)	46
ภาพประกอบ 6 ภาพแสดงแบบประเมิน VASI	47
ภาพประกอบ 7 ภาพแสดงแบบประเมินการวัดวิธี Vitiligo European task Force Assessment (VETFa) (63)	49
ภาพประกอบ 8 ภาพแสดงตัวอย่างการวัดวิธี VES จาก www.vitiligo-calculation.com (64)	51
ภาพประกอบ 9 ภาพแสดงวิธีการคำนวณพื้นที่รอยโรค ด้วยวิธี Point counting method	52
ภาพประกอบ 10 (66) แสดงการใช้ 3D imaging ในการประเมินพื้นที่ผิวผู้ป่วยโรคต่างขา (a) Vectra WB360 system แสดงการถ่ายภาพ (b) Whole-body 3D capture (c) รอยโรค 3 บริเวณที่ถูกประเมินโดยผู้ประเมิน (Rater) ทั้ง 3 คน	53
ภาพประกอบ 11 รูปแสดงแบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง รูปแบบภาษาไทย	56
ภาพประกอบ 12 แสดงตัวอย่างแบบประเมิน DLQI Thai version ในงานวิจัย	70
ภาพประกอบ 13 การกลับมาของเม็ดสีในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB บริเวณลำตัวที่ระยะเวลา Baseline(a) 4 สัปดาห์(b) 8 สัปดาห์(c) และ 12 สัปดาห์(d) และบริเวณหน้าแข้งที่ระยะเวลา Baseline(e) 4 สัปดาห์(f) 8 สัปดาห์(g) และ 12 สัปดาห์(h) ตามลำดับ	84
ภาพประกอบ 14 การกลับมาของเม็ดสีในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับการฉายแสง Narrowband UVB เพียงอย่างเดียว บริเวณลำตัว ที่ระยะเวลา Baseline(a) 4 สัปดาห์(b) 8 สัปดาห์(c) และ 12 สัปดาห์(d) ตามลำดับ	85

ภาพประกอบ 15 แสดงกราฟเส้น ระบุค่าเฉลี่ยของคะแนน VIDA ในแต่ละสัปดาห์ เปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB.....	90
ภาพประกอบ 16 แสดงลักษณะการกลับมาของเม็ดสีที่เข้มผิดปกติของรอยโรคต่างขาที่แผ่นหลังของอาสาสมัครรายที่ 1 ที่ได้รับการยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ที่ Baseline(a) สัปดาห์ที่ 4(b) สัปดาห์ที่ 8(c) สัปดาห์ที่ 12(d) และตรวจติดตามหลังสิ้นสุดงานวิจัยอีก 4 สัปดาห์(e).....	94
ภาพประกอบ 17 แสดงลักษณะการกลับมาของเม็ดสีเข้มผิดปกติ ลักษณะสีเทาเข้มแกมฟ้าบนรอยโรคต่างขา ที่ต้นขาด้านขวาของอาสาสมัครรายที่ 1 ที่ได้รับการยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ที่ Baseline(a) สัปดาห์ที่ 4(b) สัปดาห์ที่ 8(c) สัปดาห์ที่ 12(d) และตรวจติดตามหลังสิ้นสุดงานวิจัยอีก 4 สัปดาห์(e).....	95
ภาพประกอบ 18 แสดงลักษณะการกลับมาของเม็ดสีของรอยโรคต่างขาบริเวณใบหน้าของอาสาสมัครรายที่ 2 ที่ได้รับการยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ที่ Baseline(a) สัปดาห์ที่ 4(b) สัปดาห์ที่ 8(c) สัปดาห์ที่ 12(d) ตรวจติดตามหลังสิ้นสุดงานวิจัยอีก 8 สัปดาห์(e) และ 12 สัปดาห์(f) ซึ่งพบว่ารอยโรคสีน้ำตาลเข้มจางลงใกล้เคียงสีผิวข้างเคียง	96
ภาพประกอบ 19 แสดงลักษณะการกลับมาของเม็ดสีที่เข้มผิดปกติ ลักษณะสีเทาเข้มแกมฟ้าบนรอยโรคต่างขาที่บั้นท้ายของอาสาสมัครรายที่ 2 ที่ได้รับการยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ที่ Baseline(a) สัปดาห์ที่ 4(b) สัปดาห์ที่ 8(c) สัปดาห์ที่ 12(d) และตรวจติดตามหลังสิ้นสุดงานวิจัยอีก 8 สัปดาห์(e) และ 12 สัปดาห์(f)	97

บทที่ 1

บทนำ

โรคต่างขาว คือภาวะที่เซลล์สร้างเม็ดสีบริเวณผิวหนังถูกทำลายไปจากระบบภูมิคุ้มกันที่ต่อต้านตนเอง ก่อให้เกิดลักษณะรอยโรค ที่เป็นปื้นสีขาวนูนๆ แตกต่างจากสีผิวรอบนอกของผู้ป่วย รอยโรคมีได้หลายรูปร่าง ขอบเขตชัด สามารถเกิดได้ที่ผิวหนังทั่วร่างกาย รวมทั้งเยื่อ เช่น บริเวณช่องปาก เยื่อหูชั้นใน และดวงตา เป็นต้น⁽¹⁾ โรคต่างขาวเป็นโรคที่พบได้บ่อย มีอุบัติการณ์เกิดได้ทุกเชื้อชาติ และทุกช่วงวัย โดยพบได้ร้อยละ 0.06-2.28 ในกลุ่มประชากรวัยผู้ใหญ่⁽²⁾ มีอัตราการเกิดโรคในเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน แต่ในเพศหญิงจะเกิดโรคเร็วกว่าเพศชาย ประมาณ 10 ปี⁽³⁾

โรคต่างขาวเป็นโรคผิวหนังที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก โดยเฉพาะด้านจิตใจ เนื่องจากรอยโรคมักพบบริเวณที่เห็นได้ชัด เช่น ใบหน้า และหลังมือ เป็นต้น ทำให้ส่งผลกระทบต่อการใช้สังคม การเรียน และการประกอบอาชีพ ผู้ป่วยมักถูกเข้าใจผิดว่าเป็นโรคติดต่อ⁽³⁾ ทำให้สูญเสียความมั่นใจและรู้สึกอับอายได้ มีการศึกษาพบว่าโรคต่างขาวส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตมากกว่าโรคสะเก็ดเงิน⁽⁴⁾ นอกจากนี้ร้อยละ 12 ถึง 25 ของผู้ป่วยโรคต่างขาวมีอาการของโรคซึมเศร้าร่วมด้วย⁽⁵⁾

สาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรคต่างขาวในปัจจุบันยังไม่ชัดเจน แต่พบว่าเกิดจากหลายสาเหตุ ได้แก่ ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายที่ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte) สาเหตุจากพันธุกรรมและยีนส์ที่เกี่ยวข้อง สาเหตุจากสารต้านอนุมูลอิสระในเซลล์สร้างเม็ดสี และปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม

ปัจจุบันมีวิธีการรักษาโรคต่างขาวหลากหลายวิธี ตามพยาธิกำเนิดของโรค ไม่ว่าจะเป็นการใช้ยากกลุ่ม Corticosteroids Calcineurin inhibitor และ Immunosuppressants เพื่อลดการอักเสบและกดระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่เนื่องจากการรักษาโรคต่างขาวนั้นจำเป็นต้องใช้ระยะเวลานาน ทำให้ผู้ป่วยอาจเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ โดยเฉพาะยากกลุ่ม Corticosteroids เช่น ผิวหนังบาง มีสิว และเพิ่มโอกาสการติดเชื้อ เป็นต้น นอกจากการให้ยาแล้ว การฉายแสงก็เป็นวิธีการรักษาหนึ่งที่ได้ผลดี ทั้งการฉายแสง Narrowband Ultraviolet B (UVB), Ultraviolet A (UVA) และการฉายแสงเฉพาะที่ (Excimer laser/ lamp) สามารถลดการอักเสบภายในผิวหนัง และมีฤทธิ์กระตุ้นการเพิ่มจำนวนและการเคลื่อนตัวของเซลล์สร้างเม็ดสีได้ โดยการฉายแสง Narrowband UVB เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคต่างขาวชนิด Non-segmental ที่มี

การกระจายรอยโรคบริเวณกว้าง (Generalized) และการฉายรังสี Narrowband UVB จัดว่ามีความปลอดภัยสูง มีประสิทธิภาพการรักษาดีกว่าการฉายแสงด้วย UVA และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า⁽⁶⁾

จากที่ได้กล่าวไปข้างต้น หนึ่งในพยาธิกำเนิดโรคต่างขา เชื่อว่าเกิดจากการสะสมของสารอนุมูลอิสระ โดยเฉพาะสาร Reactive oxygen species (ROS) ที่ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี⁽⁷⁾ มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะลูกกลม (Active stage) พบว่าระดับ Hydrogen peroxide ที่บริเวณชั้นผิวหนังกำพวด ในเลือด และปัสสาวะสูงกว่าคนปกติและการใช้สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) เพื่อกำจัด Hydrogen peroxide มีผลช่วยให้มีการกลับมาของเม็ดสีได้⁽⁸⁾

มีการนำสารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิด มาใช้ในการรักษาโรคต่างขา เช่น *Ginkgo biloba*, สาร Glycyrrhizin ในชะเอมเทศ, Vitamin C และ Vitamin E เป็นต้น นอกจากนี้การศึกษางานวิจัย Meta-analysis โดย Cohen และคณะ พบประโยชน์ของการรับประทานสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระควบคู่กับการฉายแสง สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้มากกว่าการฉายแสงเพียงอย่างเดียว⁽⁹⁾

Minocycline เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-inflammation) ปรับระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulator) และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) โดย Minocycline สามารถยับยั้งการเกิด Free radical และกลไก Lipid peroxidation จากการศึกษา In vitro พบว่า Minocycline สามารถปกป้องการตายของเซลล์สร้างเม็ดสีจากสาร Hydrogen peroxide ผ่านการยับยั้ง Jun N-terminal kinase (JNK), p38 Mitogen-activated protein kinase (p38-MAPK) และ Caspase 3 ในแง่ของฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) Minocycline สามารถยับยั้งการสร้าง Cytokine ที่เกี่ยวข้องกับโรคต่างขา ได้แก่ IL-6 และ TNF- α จึงช่วยในการปกป้องเซลล์สร้างเม็ดสีอีกทางหนึ่ง⁽⁸⁾ นอกจากนี้ Minocycline เป็นยาที่ไม่มีรายงานเรื่อง Phototoxicity ซึ่งแตกต่างจากยาในกลุ่ม Tetracyclines ตัวอื่นๆ⁽¹⁰⁾

มีการทดลองนำร่อง โดยนำ Minocycline มาใช้ในการรักษาโรคต่างขาในระยะที่มีการดำเนินโรค (Active stage) โดยให้ผู้ป่วยรับประทาน Minocycline วันละ 100 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่าสามารถลดการดำเนินของโรคและลดการเกิดรอยโรคใหม่ได้ในผู้ป่วย 29 คนจาก 32 คน⁽¹¹⁾ และในปี ค.ศ. 2014 มีการตีพิมพ์ผลการศึกษารับประทาน Minocycline เปรียบเทียบกับการรับประทานยา Dexamethasone 2.5 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่า Minocycline ให้ผลการรักษาที่ดี โดยสามารถลดภาวะลูกกลมของโรคได้ ซึ่งประเมินจาก Vitiligo Disease Activity Index (VIDA) ที่ลดลงจากก่อนการทดลอง และ

มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่รับประทาน Dexamethasone ⁽¹²⁾

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา Randomized controlled trial ในผู้ป่วยโรคต่างขาที่ยังมีการดำเนินของโรค โดยเปรียบเทียบการฉายแสง Narrowband UVB กับการรับประทาน Minocycline ระยะเวลา 3 เดือน และมีการติดตามผู้ป่วยต่อที่ 12 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายแสง Narrowband UVB มีจำนวนผู้ป่วยที่มีการดำเนินของโรคน้อยกว่ากลุ่มที่รับประทาน Minocycline และสามารถลดพื้นที่รอยโรคได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ⁽¹³⁾

การฉายแสง Narrowband UVB เป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคต่างขาชนิด Generalized สามารถลดการดำเนินโรคและกระตุ้นให้เกิด Repigmentation ได้ดี นอกจากนี้สามารถนำการรักษาอื่นมาใช้ควบคู่กับการฉายแสง Narrowband UVB เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้ เช่น การทายากลุ่ม Topical anti-inflammatory treatment การรับประทาน Systemic anti-oxidants เป็นต้น

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น การรับประทาน Minocycline มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในเซลล์สร้างเม็ดสี และสามารถลดการดำเนินโรคต่างขาได้ โดยในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการรับประทาน Minocycline เมื่อใช้เป็นวิธีการรักษาเสริมควบคู่กับการฉายแสง Narrowband UVB ในผู้ป่วยโรคต่างขา จึงเกิดเป็นที่มาของหัวข้อวิจัยดังกล่าว

คำถามหลัก (Primary question)

การฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline สามารถลดปริมาณพื้นที่รอยโรคต่างขาได้มากกว่าการฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียวหรือไม่ โดยการพิจารณาจาก Vitiligo Area Scoring Index (VASI)

คำถามรอง (Secondary question)

1. การฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline สามารถลดปริมาณพื้นที่รอยโรคต่างขาได้มากกว่าการฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียวหรือไม่ โดยพิจารณาจาก Quartile grading scales

2. การฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline มีประสิทธิภาพดีกว่าในการลดการดำเนินของโรคต่างขามากกว่าการฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียวหรือไม่ โดยพิจารณาจาก Vitiligo Disease Activity score (VIDA)

3. การฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline มีผลข้างเคียงแตกต่างจากการฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียวหรือไม่

4. การฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคต่างชาวมากกว่าการฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียวหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการลดปริมาณพื้นที่รอยโรคต่างชาจากการฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline โดยพิจารณาจาก Vitiligo Area Scoring Index (VASI)

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการลดปริมาณพื้นที่รอยโรคต่างชาจากการฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline โดยพิจารณาจาก Quartile grading scales

2. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพในการลดการดำเนินโรคของการฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline โดยพิจารณาจาก Vitiligo Disease Activity score (VIDA)

3. เพื่อศึกษาผลข้างเคียงของการรับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ในผู้ป่วยโรคต่างชา

4. เพื่อศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคต่างชาจากการเข้ารับการฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline

สมมติฐานของการวิจัย

สมมติฐานหลัก

การฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline สามารถลดปริมาณพื้นที่ของรอยโรคต่างชาได้มากกว่าการรักษาด้วยการฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียว โดยพิจารณาจาก Vitiligo Area Scoring Index (VASI)

สมมติฐานรอง

1. การฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline สามารถลดปริมาณพื้นที่รอยโรคต่างขาได้มากกว่าการฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียว พิจารณาจาก Quartile grading scales
2. การฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline ในผู้ป่วยโรคต่างขา สามารถลดการดำเนินของโรคมากกว่าการฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียว โดยพิจารณาจาก Vitiligo Disease Activity score (VIDA)
3. การฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline ทำให้ผู้ป่วยโรคต่างขามีคุณภาพชีวิตมากกว่าการรักษาด้วยการฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียว

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา

1. ทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพการรักษาของการรับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ในผู้ป่วยโรคต่างขา
2. ทำให้ทราบถึงผลข้างเคียงของการรับประทานยา Minocycline เมื่อใช้ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ในผู้ป่วยโรคต่างขา
3. เพื่อให้มีข้อมูลเป็นแนวทางการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยโรคต่างขาต่อไปในอนาคต

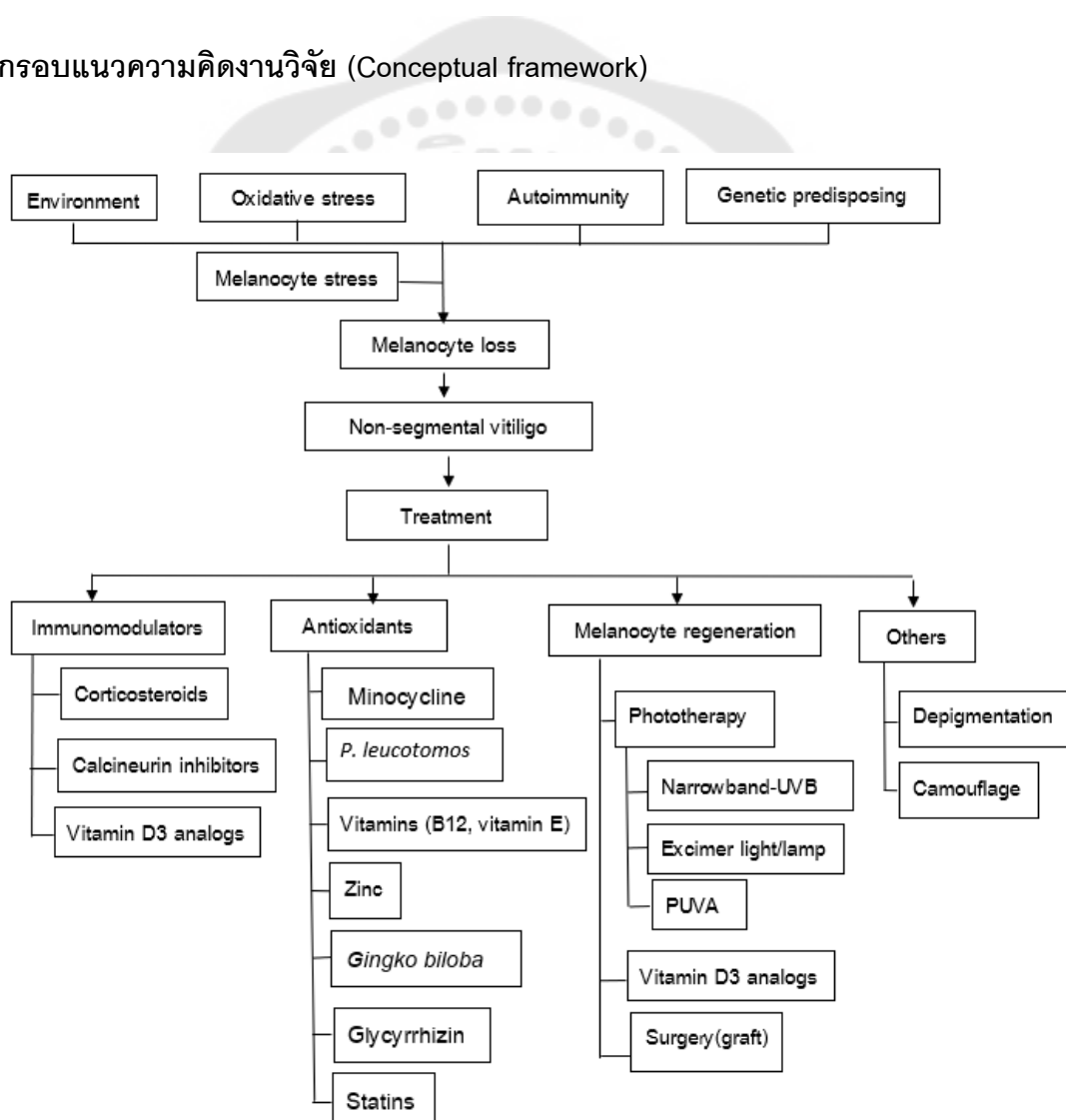
ขอบเขตงานวิจัย

งานวิจัยชิ้นนี้ทำการศึกษาถึงประสิทธิศักดิ์ของการรับประทาน Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB เปรียบเทียบกับการฉายแสง Narrowband UVB เพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยโรคต่างขาชนิด Generalized vitiligo ทั้งหมด 52 คน ระยะเวลาในการศึกษารวม 12 สัปดาห์ โดยแบ่งอาสาสมัครออกเป็นสองกลุ่ม อย่างสุ่ม โดยการสุ่มเลือกอาสาสมัครที่จะได้รับวิธีการรักษาโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งอาสาสมัครจะได้รับการรักษาด้วย Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และอาสาสมัครอีกกลุ่ม จะได้รับการรักษาด้วยการฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับยาหลอก โดยทำการรักษาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ทั้ง 2 กลุ่ม

การวัดประสิทธิภาพที่ดีของการรักษา จะทำการประเมินจากการกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation) โดยใช้ Vitiligo Area Scoring index (VASI) Quartile grading scales และ ประเมินการดำเนินของโรคต่างชาว Vitiligo Disease Activity Index (VIDA) โดยทำการประเมินที่ ก่อนเริ่มการรักษา ติดตามผลที่สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 ตามลำดับ

นอกจากนี้จะประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยด้วยแบบสอบถาม Dermatology Life Quality Index Thai version ที่ก่อนเริ่มการรักษา และหลังสิ้นสุดการรักษา รวมทั้งผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยเช่นกัน

กรอบแนวความคิดงานวิจัย (Conceptual framework)



โรคต่างขา เกิดจากเซลล์สร้างเม็ดสีบริเวณผิวหนังถูกทำลาย ผ่านกลไกต่างๆ สาเหตุหลักเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยมาทำลายตัวเซลล์สร้างเม็ดสี นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคต่างขา เช่น กลุ่มยีนส์ที่ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน กลุ่มยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์สร้างเม็ดสี เป็นต้น ปัจจัยอื่นๆ ที่กระตุ้นการเกิดโรคต่างขา ได้แก่ ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม และการมีสารอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นในเซลล์สร้างเม็ดสี

จากสาเหตุการเกิดโรคดังกล่าว ทำให้มีแนวทางการรักษาโรคต่างขาหลากหลายวิธี ได้แก่ การปรับระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย เช่น การใช้ยากกลุ่ม Corticosteroids หรือกลุ่มยา Calcineurin inhibitors เป็นต้น การกระตุ้นให้เกิดการสร้างเซลล์สร้างเม็ดสี เช่น การฉายแสง (Narrowband-UVB Excimer lamp และ การฉายแสง UVA ร่วมกับการรับประทาน Psoralen (PUVA)) การใช้สารต้านอนุมูลอิสระแก่ผู้ป่วย เช่น *Ginkgo biloba*, Glycyrrhizin, กลุ่มวิตามิน และ Minocycline เป็นต้น การทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีในกรณีที่ผู้ป่วยมีพื้นที่รอยโรคปริมาณมาก หรือการปกปิดรอยโรคโดยการเลือกใส่เครื่องแต่งกายที่เหมาะสม การใช้เครื่องสำอางทาปกปิดรอยโรค จัดเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วยได้

จากกรอบแนวความคิดดังกล่าวข้างต้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการนำ Minocycline ซึ่งเป็นยาที่คุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และการรักษาโดยการฉายแสง Narrowband-UVB มาทำการรักษาควบคู่กันในผู้ป่วยโรคต่างขา

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรม

หัวข้อดังต่อไปนี้

1. ลักษณะทางคลินิกและชนิดของโรคต่างขา
2. สาเหตุของพยาธิกำเนิดของโรคต่างขา
3. แนวทางการรักษาโรคต่างขา
4. สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) ในการรักษาโรคต่างขา
5. Minocycline และการศึกษาที่เกี่ยวข้องในโรคต่างขา
6. ระเบียบการฉายแสง Narrowband-UVB
7. การประเมินการตอบสนองของโรคต่างขา

1. ลักษณะทางคลินิกและชนิดของโรคต่างขา

โรคต่างขาเป็นโรคที่พบได้บ่อย พบได้ทุกเชื้อชาติ และทุกช่วงวัย มีอุบัติการณ์การเกิดเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 0.06-2.28 ในกลุ่มประชากรวัยผู้ใหญ่⁽²⁾ และมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ โดยพบอุบัติการณ์สูงสุดที่รัฐคุชราต ประเทศอินเดียที่ร้อยละ 8.8 ในขณะที่ประเทศจีนและเดนมาร์ก มีอุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 0.093 และ 0.38 ตามลำดับ⁽³⁾ โรคต่างขาสามารถพบได้ในทั้งเพศหญิงและชายใกล้เคียงกัน แต่ในเพศหญิงจะเกิดรอยโรคที่อายุน้อยกว่าเพศชาย โดยเพศหญิงจะพบที่ช่วงอายุผู้ใหญ่ตอนต้น (ก่อนอายุ 30 ปี) ในขณะที่เพศชายจะมีความถี่การเป็นโรคสูงสุดที่ช่วงอายุ 40-49 ปี และถ้าหากมีประวัติโรคต่างขาในครอบครัวจะทำให้ผู้ป่วยเริ่มมีรอยโรคในอายุน้อยลง

ลักษณะของรอยโรคต่างขาโดยทั่วไป มีลักษณะเป็นแผ่นปื้นราบ สีขาวนํ้านมล้อมรอบด้วยผิวหนังสีปกติ รอยโรคมีขอบเขตชัด ขนาดเป็นได้ตั้งแต่จุดเล็ก (Macule) จนถึงปื้นราบขนาดใหญ่ทั่วร่างกายได้ ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ (Asymptomatic) แต่ในบางรายมีอาการคันเล็กน้อยที่รอยโรคได้ สามารถพบร่วมกับ Koebner's phenomenon และพบภาวะสีขนเป็นสีขาว (Leukotrichia) ที่รอยโรคได้เช่นกัน ระยะเริ่มต้นของโรคผู้ป่วยอาจจะมาพบแพทย์ด้วยลักษณะรอยโรคที่มีสีผิวจางลง แต่สีผิวไม่ขาวสนิท แพทย์อาจจำเป็นต้องใช้ Wood's light เพื่อทำให้เห็นรอยโรคชัดเจนมากยิ่งขึ้น

โรคต่างขาแบ่งออกได้หลายชนิด ตามตำแหน่งและการกระจายตัวของโรค ดังนี้

ตาราง 1 แสดงชนิดของโรคต่างขา (6)

Type	Subtype	คำอธิบาย
Non-segmental Vitiligo (NSV)	Acrofacial	รอยโรคจำกัดอยู่ที่ใบหน้าบริเวณรอบปาก รอบดวงตา รอบจมูก ปลายมือ ปลายเท้า
	Generalized	พบรอยโรคบริเวณนอกเหนือจาก Acrofacial เป็นทั้ง 2 ผังของร่างกาย เช่น แขนขา ลำตัว เยื่อหู เป็นต้น
	Mucosal (≥ 2 ตำแหน่ง)	มีรอยโรคอยู่เฉพาะที่บริเวณเยื่อหู เช่น ในช่องปาก อวัยวะเพศ เป็นต้น และไม่พบรอยโรคบริเวณผิวหนังเลย
	Universal	มีรอยโรคต่างขามากกว่าร้อยละ 80-90 ของพื้นที่ผิวร่างกาย (Body surface area)
Segmental Vitiligo (SV)	Uni-segmental	มีรอยโรคเรียงเป็นแถบ ข้างใดข้างหนึ่งของร่างกาย 1 ส่วน
	Bi-segmental	มีรอยโรคเรียงเป็นแถบ 2 แถบ โดยจะอยู่ข้างเดียวกันหรือ 2 ข้างก็ได้
	Pluri-segmental	มีรอยโรคเรียงเป็นแถบหลายแถบ โดยจะอยู่ข้างเดียวกันหรือ 2 ข้างก็ได้
Mixed Vitiligo	NSV+SV	มีทั้ง Non-segmental และ Segmental vitiligo
Unclassified Vitiligo	Focal Vitiligo	มีรอยโรคจุดเดียว ที่ไม่ได้มีการกระจายแบบ Segmental และไม่พัฒนาเป็นรอยโรคNSV นานอย่างน้อย 2 ปี
	Mucosal Vitiligo (1 ตำแหน่ง)	มีรอยโรคที่ตำแหน่งเยื่อหูเพียงตำแหน่งเดียว

กลุ่ม Segmental vitiligo พบน้อยกว่าโรคต่างขาชนิดอื่นๆ ถึง 10 เท่า เชื่อว่าสาเหตุการเกิด Segmental vitiligo เกิดจาก Somatic mutation ในการพัฒนาของเซลล์สร้างเม็ดสีตั้งแต่เริ่มต้น โดยทั่วไปผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเริ่มมีอาการตั้งแต่วัยเด็ก และพบรอยโรคเกิดที่ตำแหน่ง Trigeminal dermatome มากที่สุด พบเส้นขนเป็นสีขาว (Leukotrichia) บนรอยโรค ซึ่งถือว่าเป็นจุดเด่น (Hallmark) ของรอยโรคในกลุ่มนี้ นอกจากนี้การดำเนินโรคของ Segmental vitiligo จะดำเนินอย่างรวดเร็วใน 6 เดือน ถึง 2 ปีแรก จากนั้นรอยโรคจะคงที่และไม่กระจายเพิ่ม

Segmental vitiligo เป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษาน้อยมาก เนื่องจากไม่มีเซลล์สร้างเม็ดสีเหลืออยู่ที่บริเวณรอยโรคทำให้ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิด Repigmentation ได้ ในบางกรณีผู้ป่วยอาจมีรอยโรคต่างขาชนิด Segmental vitiligo นำมาก่อน จากนั้นจะมีรอยโรคที่บริเวณอื่นๆ

ตามมา (จัดว่าเป็นชนิด Mixed vitiligo) รอยโรค Segmental vitiligo จะไม่ค่อยตอบสนองการรักษา แต่รอยโรคบริเวณอื่นจะสามารถตอบสนองการรักษาได้ดีตามปกติ⁽¹⁴⁾

ในขณะที่ผู้ป่วย Generalized vitiligo จะเริ่มมีรอยโรคในช่วงอายุมากกว่า รอยโรคมักเกิดบนตำแหน่งที่มีการกดทับ หรือมีการเสียดสี ก่อนที่จะกระจายไปบริเวณอื่นของร่างกายอย่างช้าๆ โดยมักพบเส้นผมสีขาวในระยะหลังของโรค และ Generalized vitiligo มีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า Segmental vitiligo มาก

กลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคต่างขา: โรคที่พบบ่อยว่ามีความสัมพันธ์กับโรคต่างขา ได้แก่ Autoimmune thyroid disease, Addison disease, Alopecia areata, Atopic dermatitis, Chronic urticaria, Diabetes mellitus, Ichthyosis, Pernicious anemia และ Rheumatoid arthritis โรคกลุ่ม Autoimmune มีความสัมพันธ์กับโรคต่างขามากที่สุด มีงานวิจัยศึกษาผู้ป่วยโรคต่างขา 1,098 คน พบว่าประมาณร้อยละ 20 จะมีโรคกลุ่ม Autoimmune ร่วมด้วยอย่างน้อย 1 โรค⁽¹⁵⁾ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคต่างขาชนิด Generalized vitiligo ที่มีประวัติโรคต่างขาในครอบครัวร่วมด้วย จากการศึกษานี้ผู้ป่วยโรคต่างขา 15,126 ราย พบผู้ป่วยมีโรค Autoimmune thyroid disease ร่วมด้วยอยู่ที่ร้อยละ 18.5 ซึ่งเป็นโรคร่วมที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคต่างขา⁽³⁾

สำหรับการวินิจฉัยและประเมินผู้ป่วยโรคต่างขานั้น จำเป็นต้องซักประวัติและตรวจร่างกายให้ครบถ้วน เช่น อายุที่เริ่มมีรอยโรค ประวัติโรคต่างขาในครอบครัว อาชีพ การรักษาที่ผ่านมาและโรคร่วมของผู้ป่วย ชนิดของโรคต่างขาและรูปแบบการกระจายตัวของรอยโรค เป็นต้น

British Association of Dermatologist ได้ให้คำแนะนำในการวินิจฉัยและประเมินผู้ป่วยโรคต่างขาดังนี้⁽³⁾

- โรคต่างขาสามารถวินิจฉัยได้โดยตรงจากลักษณะของรอยโรค ในกรณีที่รอยโรคไม่ชัดเจนแนะนำให้ส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางผิวหนัง
- ผู้ป่วยโรคต่างขาในวัยผู้ใหญ่ แนะนำให้ตรวจเลือดเพื่อประเมินการทำงานของไตร่วมด้วย
- การใช้ Wood's lamp สามารถช่วยในการวินิจฉัยโรค ประเมินการดำเนินโรค และการตอบสนองการรักษา
- การตอบสนองต่อการรักษาจะแตกต่างกัน โดยขึ้นกับชนิดของโรคต่างขา บางรายสามารถเกิดเม็ดสีกลับมาเองได้ (Spontaneous repigmentation) แต่พบได้น้อย

- แพทย์ควรประเมินสุขภาพจิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทุกราย และในการศึกษาทางคลินิก พบว่าการวัดคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญอย่างหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย

2. สาเหตุของพยาธิกำเนิดของโรคต่างชาว (7)

ในปัจจุบันนี้มีหลายทฤษฎีที่อธิบายกลไกการเกิดโรคต่างชาว แต่อย่างไรก็ตามสาเหตุและพยาธิกำเนิดของโรคนี้ยังไม่ชัดเจน พยาธิกำเนิดของโรคต่างชาวที่ได้รับการอธิบาย ได้แก่

2.1 ปัจจัยทางพันธุกรรมและยีนส์

จากการศึกษาพบว่า โรคต่างชาวมีอุบัติการณ์สูงเพิ่มขึ้นหากมีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรคต่างชาวร่วมด้วย โดยมีอุบัติการณ์ร้อยละ 6 หากมีพี่น้องในครอบครัวเป็นโรคต่างชาว และอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 23 ในกรณีที่มีแฝดคู่เหมือนเป็นโรคดังกล่าว (2)

นอกจากนี้จากการศึกษาทางพันธุกรรมด้วยวิธี Genome-wide association study (GWAS) มีการค้นพบยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคต่างชาวหลายยีนส์ และพบตำแหน่งบนยีนส์มากกว่า 40 ตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค (16) เช่น

- กลุ่ม HLA (Human leukocyte antigen)
- กลุ่มยีนส์ที่ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (Immunoregulatory gene) เช่น PTPN22, IFIH1, CLNK และ BACH2 เป็นต้น
- ยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับเซลล์สร้างเม็ดสี เช่น FGFR1OP และ OCA2 เป็นต้น
- ยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ เช่น GZMB และ SLC29A3 เป็นต้น

และจากการสำรวจพบความสัมพันธ์ของกลุ่มโรค Autoimmune ในผู้ป่วยโรคต่างชาว ซึ่งมีอุบัติการณ์สูงกว่าประชากรทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (17) ช่วยสนับสนุนว่าโรคต่างชาวและกลุ่มโรค Autoimmune มียีนส์ที่เกี่ยวข้องร่วมกัน

2.2 ปัจจัยทางระบบภูมิคุ้มกัน

จากเซลล์สร้างเม็ดสีโดนทำลายจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน

(1) ภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (Innate immunity)

จากที่กล่าวไปข้างต้นถึงการศึกษาทางพันธุกรรมด้วยวิธี Genome-wide association study (GWAS) พบว่ามีหลายยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หากมีความผิดปกติที่ยีนส์เหล่านี้จะส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อเซลล์ในร่างกายผิดปกติ ในผู้ป่วยโรคต่างชาวมักมีการหลั่งสาร Cytokines และสารโปรตีนที่กระตุ้น

การอักเสบ เช่น Heat-shock protein(HSP), IL-1 β , IL-6 และ IL-8 เป็นต้น ทำให้เซลล์ระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดมาทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีของผู้ป่วยเอง

(2) ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Adaptive immunity)

จากการศึกษาพบว่าระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด จะกระตุ้นให้ T-cells ซึ่งเป็นเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีร่วมกับ Cytokines เช่น IFN-gamma, CXCL9 และ CXCL1 เป็นต้น มากระตุ้น CD8 T cells ให้ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีที่ผิวหนัง นอกจากนี้มีการศึกษาระดับ CXCL10 ในเลือด พบการเปลี่ยนแปลงตามการดำเนินโรคของผู้ป่วย โดยจะพบค่าสูงขึ้นหากอยู่ระยะลุกลาม (Active) และเมื่อโรคสงบลง (Stable) ระดับ CXCL10 จะลดลงตามไปด้วย⁽¹⁶⁾

2.3 ปัจจัยจากสารอนุมูลอิสระ (Oxidative stress)

มีการค้นพบว่าสารอนุมูลอิสระมีบทบาททำให้เซลล์สร้างเม็ดสีถูกทำลาย โดยเมื่อผิวหนังของผู้ป่วยได้รับสารอนุมูลอิสระ เช่น แสง Ultraviolet (UV) หรือ สารเคมีต่างๆ ต่อเนื่องเป็นเวลานาน เป็นต้น จะทำให้เกิดการสะสมของ Reactive oxygen species (ROS) ส่งผลให้เซลล์สร้างเม็ดสีเสียหายเพิ่มมากขึ้น จากการศึกษาเซลล์สร้างเม็ดสีบริเวณรอบๆ รอยโรค พบการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะในเซลล์ (Organelle) เช่น มีการขยายตัวของ Endoplasmic reticulum, โครงสร้างของ Mitochondria และ Melanosome เปลี่ยนแปลงไป เป็นต้น⁽⁷⁾

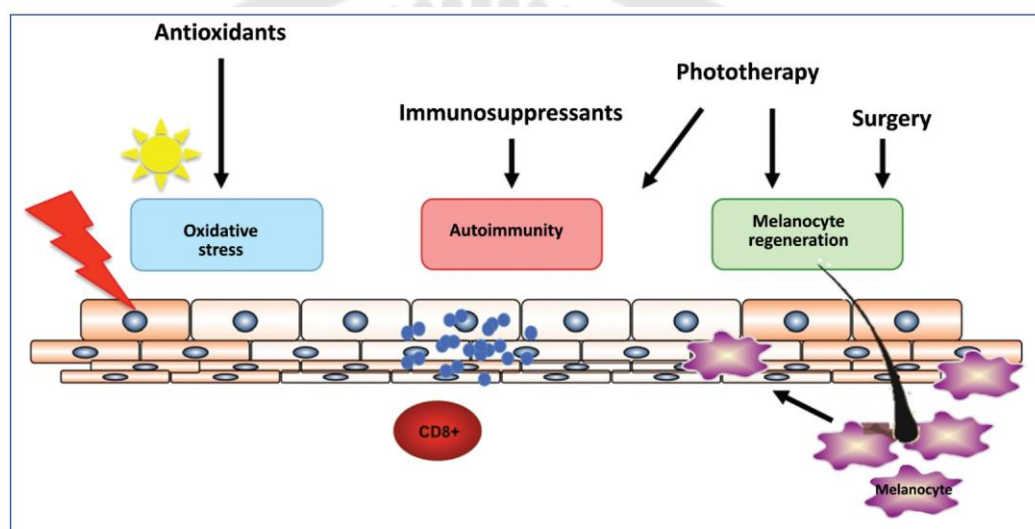
2.4 ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม

จากการศึกษาของ Fisher และคณะ พบว่าสารทางเคมีบางอย่างมีบทบาทต่อการเกิดโรค โดยพบว่าผู้ประกอบอาชีพที่ใส่ถุงมือยาง ที่มีอนุพันธ์ของ Phenol ทำให้เกิดรอยด่างขาวที่มือและแขนได้ และยังพบอนุพันธ์ของ Phenol ในสารหลายชนิด เช่น สีย้อมผ้า สีทาบ้าน น้ำยาย้อมผม กาวยาง น้ำมันสังเคราะห์ ยาฆ่าแมลงและเครื่องหนัง เป็นต้น โดยสาร Phenol จะทำตัวเป็น Tyrosinase analog ในเซลล์สร้างเม็ดสี ทำให้ยับยั้งการสร้างเม็ดสี นอกจากนี้สารสะสมของสารเหล่านี้ในปริมาณมาก จะมีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxic) และเกิดการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีตามมา⁽¹⁸⁾

3. แนวทางการรักษาโรคต่างขา

จากพยาธิกำเนิดการเกิดโรคต่างขา ดังที่กล่าวในหัวข้อก่อนหน้านี้ นำไปสู่วิธีการรักษาหลัก 3 ด้าน ได้แก่

- การควบคุมระบบภูมิคุ้มกันให้มีการตอบสนองอย่างเหมาะสม (Regulation of the autoimmune response)
- การลด Oxidative stress ในเซลล์สร้างเม็ดสี
- การกระตุ้นให้เซลล์สร้างเม็ดสีเพิ่มจำนวน กระตุ้นการทำงานและเพิ่มการกระจายตัวของเม็ดสี (Melanocyte regeneration and repigmentation)



ภาพประกอบ 1 แสดงกลไกของวิธีการรักษาโรคต่างขา⁽¹⁹⁾

โดยมีรายละเอียดของการรักษาแต่ละด้าน ดังต่อไปนี้

3.1 การควบคุมระบบภูมิคุ้มกันให้มีการตอบสนองอย่างเหมาะสม (Regulation of the autoimmune response)

(1) Topical immunomodulation: ได้แก่ Topical corticosteroids (TCS) และ Calcineurin inhibitors (TCIs)

- Topical corticosteroids (TCS): เป็นยาที่ใช้เป็นการรักษาหลัก หรือนำมาใช้เสริมร่วมกับการรักษาวิธีอื่น ใช้รักษารอยโรคที่เป็นเฉพาะที่ (Localized) ด้วยยาให้ผลการรักษาได้ดี โดยเฉพาะรอยโรคบริเวณที่อยู่บนอกร่มผ้า ในผู้ป่วยที่มีผิวสีเข้ม หรือรอยโรคที่

เกิดขึ้นไม่นาน ซึ่ง TCS สามารถใช้เป็นการรักษาเดี่ยว หรือใช้ควบคู่กับการฉายแสงก็ให้ผลการรักษาที่ดีเช่นเดียวกัน

ผลข้างเคียงของ TCS ได้แก่ ผิวหนังบางลง ขนหนาขึ้น เกิดรอยแตกลายและมีรอยโรคคล้ายสิว (Acneiform eruption) โดยพบบ่อยในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยาเป็นระยะเวลานาน อย่างไรก็ตามหากเลือกใช้ความแรงของยาที่เหมาะสม (Momethasone furoate หรือ Methylprednisolone aceponate) จะช่วยลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงลงได้⁽⁶⁾

● Topical calcineurin inhibitors (TCIs): มีคุณสมบัติ Immunomodulatory effects จากการยับยั้งการหลั่ง Cytokines (IL-2, TNF- α) และกระตุ้นการเคลื่อนที่และการ Differentiation ของเซลล์สร้างเม็ดสี มีหลายการศึกษาพบประสิทธิภาพของการใช้ TCIs เป็นระยะเวลา 3 เดือนและ 6 เดือนพบว่าสามารถทำให้เกิด Repigmentation ได้ร้อยละ 63-89 ที่บริเวณใบหน้าและลำคอ โดยค่าเฉลี่ย Repigmentation ของทุกบริเวณอยู่ที่ร้อยละ 26-72.5 อีกทั้งการทำ Occlusion ยังเพิ่มประสิทธิภาพของยาได้⁽²⁰⁾

และจากการศึกษาพบว่า Tacrolimus ให้ผลการรักษาใกล้เคียงกับการทา 0.05% Clobetasol propionate ในผู้ป่วยเด็ก และพบประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยา Pimecrolimus ในการรักษาผู้ป่วยโรคต่างชา⁽⁶⁾

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ TCIs ได้แก่ อาการแดง คัน และแสบร้อน ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานว่าการใช้ TCIs เพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือ มะเร็งผิวหนัง โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาจัดให้การใช้ TCIs เป็น Off-label use ในการรักษาคนไข้โรคต่างชา แต่การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้ยาดังกล่าว มีความปลอดภัยทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยสามารถใช้ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 2 ปี สามารถทาได้ในระยะยาวได้ตั้งแต่ 10 สัปดาห์ จนถึง 18 เดือน และแนะนำวิธีบริหารยาโดยใช้ 2 ครั้งต่อวัน จะมีประสิทธิภาพสูงกว่าการทาวนละครั้ง⁽⁶⁾

(2) กลุ่ม Systemic immunosuppression:

● Systemic corticosteroids:

Systemic corticosteroids สามารถหยุดการดำเนินของโรคต่างชาได้ดี แต่มีผลทำให้ Repigmentation น้อย โดยนิยมให้ Systemic corticosteroids ในรูปแบบ Oral mini-pulse therapy (OMP) คือ รับประทาน Corticosteroids ที่มีความแรงระดับปานกลาง (Betamethasone หรือ Dexamethasone) ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ติดกัน 2 วันต่อสัปดาห์ สามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 7.5 มิลลิกรัมต่อวันถ้ายังมีการดำเนินของโรคอยู่ และเมื่อการดำเนินของ

โรคหยุดลงให้ลดขนาดยาลงเป็น 5 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 89 ที่ได้รับ OMP จะหยุดการดำเนินโรคภายใน 1-3 เดือน ผลข้างเคียงที่พบจากการได้รับ Systemic corticosteroids เช่น สิวขึ้น น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ขนหนา และมีความผิดปกติของรอบเดือน เป็นต้น⁽¹⁹⁾

Rath และคณะ⁽²¹⁾ ได้ทำการศึกษาการให้ OMP ในผู้ป่วยโรคต่างขา โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ได้รับ OMP ร่วมกับ Psoralen photochemotherapy (PUVA) กลุ่มที่ได้รับ OMP ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB, กลุ่มที่ได้รับ OMP ร่วมกับ Broadband UVB และกลุ่มที่รับ OMP อย่างเดียว โดยกลุ่มที่ได้รับ OMP จะรับประทาน Betamethasone 0.1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว รับประทานติดกัน 2 วันต่อสัปดาห์นาน 3 เดือน จากนั้นลดปริมาณลงทีละ 1 มิลลิกรัมต่อเดือนนาน 3 เดือน (รวมทั้งสิ้นระยะเวลา 6 เดือน) และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงทั้ง 3 ชนิดจะได้รับการฉายแสงความถี่ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ผลการศึกษาที่ 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่มี Repigmentation >75% จำนวนสูงที่สุดคือ กลุ่มที่ได้รับ OMP ร่วมกับ Narrowband UVB (ร้อยละ 37.03) รองลงมาคือ กลุ่มที่ได้รับ OMP ร่วมกับ PUVA (ร้อยละ 18.51) โดยค่าทั้ง 2 กลุ่มนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่มที่ได้รับ OMP ร่วมกับ Broadband UVB มี Repigmentation ที่ร้อยละ 8.33 และร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ได้ OMP อย่างเดียว (ตาราง 4)

- Other immunosuppressants and biologics drug

การศึกษาการใช้ยากลุ่มนี้สำหรับโรคต่างขายังมีไม่มากนัก และมีความจำเป็นต้องพิจารณาถึงผลข้างเคียงที่ค่อนข้างรุนแรงของยาร่วมด้วย

ตัวอย่างยาที่ได้รับการศึกษา เช่น

- Systemic cyclosporin: พบว่ามีประสิทธิภาพการรักษาที่ต่ำ และมีผลข้างเคียงต่อไตส่งผลให้เกิดความดันโลหิตสูงจากใช้ยา มีการทดลองให้ยา Cyclosporin 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในผู้ป่วยโรคต่างขาทั้งหมด 6 ราย พบว่า 5 รายมี Repigmentation ในระดับน้อยจนถึงไม่มีเลย⁽²²⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาถัดมาได้ทดลองให้ Cyclosporin ขนาด 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 12 สัปดาห์ในผู้ป่วย Unstable vitiligo 18 ราย พบว่าสามารถหยุดการดำเนินโรคได้ 11 รายจาก 18 ราย (ร้อยละ 61) และค่าเฉลี่ย Vitiligo Area Scoring index (VASI) ลดลง 0.43 คะแนน (จาก 4.56 เป็น 4.13, $p = 0.0016$)⁽²³⁾

- Methotrexate: มีการศึกษาของ Alghamdi และ Khurram⁽²⁴⁾ โดยให้ Methotrexate ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์แก่ผู้ป่วย Generalized vitiligo 6 ราย

เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดตอบสนองต่อการรักษา อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Harsimer Singh และคณะ⁽²⁵⁾ ให้รับประทาน Metrotrexate 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ Oral minipulse therapy (Dexamethasone 5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์) ในผู้ป่วยกลุ่ม Unstable vitiligo ระยะเวลา 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่ายาทั้ง 2 กลุ่มมีประสิทธิภาพการรักษาใกล้เคียงกัน

3.2 การลด Oxidative stress ในเซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocytes)

ผู้เขียนขอกล่าวรายละเอียดในหัวข้อที่ 4

3.3 การกระตุ้นให้เซลล์สร้างเม็ดสีเพิ่มจำนวน กระตุ้นการทำงานและเพิ่มการกระจายตัวของเม็ดสี (Melanocyte regeneration and repigmentation)

● Vitamin D3 analogs⁽²⁰⁾

Calcipotriene มีคุณสมบัติปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory) สามารถกระตุ้นการเติบโตของเซลล์สร้างเม็ดสี และกระบวนการสร้างเม็ดสีเมลานิน สำหรับประสิทธิภาพของ Topical calcipotriene หากใช้เป็นการรักษาเดี่ยวจะด้อยกว่าการใช้ Topical corticosteroids แต่หากนำมาใช้ในการรักษาแบบผสมร่วมกับ Topical corticosteroids จะช่วยเพิ่ม Repigmentation ในกลุ่มคนไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อการทา Topical corticosteroids เป็นยาเดี่ยว

ประโยชน์ของการทา Calcipotriene ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ยังเป็นที่ถกเถียงกัน เนื่องจากบางการศึกษาพบว่าการใช้ Calcipotriene ร่วมด้วยส่งผลให้ Repigmentation ช้ากว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายแสง Narrowband UVB เพียงอย่างเดียว แต่อย่างไรก็ตามบางการศึกษากลับให้ผลในทิศทางตรงกันข้ามโดยพบว่าการทายาดังกล่าวช่วยให้มี Repigmentation มากกว่า และใช้จำนวนครั้งการฉายแสงน้อยกว่า

มีการศึกษาการทา Calcipotriene ควบคู่กับการฉายแสง PUVA จาก Placebo-controlled double-blind study⁽²⁶⁾ พบว่าหากใช้ Topical calcipotriene ทา 1 ชั่วโมงก่อนการฉายแสง PUVA สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้อย่างชัดเจนและใช้ปริมาณพลังงานสะสมของ Ultraviolet A (UVA) น้อยกว่า

Calcipotriene จัดว่าเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูง ผลข้างเคียงน้อยสามารถใช้ได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้ในรูปแบบยาผสม (Calcipotriene 0.005% และ Betamethasone 0.05%) ปริมาณไม่เกิน 100 กรัมต่อสัปดาห์ และไม่แนะนำให้ทามากกว่าร้อยละ 30 ของ Body surface area รวมทั้งไม่ให้ใช้ต่อเนื่องติดกันเกิน 4 สัปดาห์หากตัวยายอยู่ในรูปแบบขี้ผึ้ง หรือเกิน 8 สัปดาห์หากอยู่ในรูปแบบครีม

- การฉายแสง (Phototherapy): ในการรักษาโรคต่างชาว แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

- การฉายแสง UVB ได้แก่ Excimer lamp, Excimer laser และการฉายแสง Narrowband UVB

- Photochemotherapy (PUVA) คือ การรับประทานยา Psoralen ร่วมกับการฉายแสง UVA

การฉายแสง UVB

(1) Excimer laser: เป็นแสงที่มีแหล่งกำเนิดจาก Xenon และ Chlorine gas ให้ความยาวคลื่นชนิด Monochromatic wavelength ที่ 308 นาโนเมตร (เป็นส่วนหนึ่งของความยาวคลื่นของ UVB) จุดเด่นของ Excimer laser คือสามารถปล่อยค่าพลังงานต่อพื้นที่ได้สูง (High power output/unit area) และมี Spot size ที่เล็ก (15-30 มิลลิเมตร) เหมาะกับรอยโรคพื้นที่ขนาดไม่มากและมีความปลอดภัยสูง จุดด้อยคือ Excimer laser ไม่เหมาะกับการรักษาในรอยโรคพื้นที่กว้างและเป็นวิธีการฉายแสงที่มีราคาสูงกว่าการฉายแสงชนิดอื่นๆ

กลไกของ Excimer laser คล้ายกับการฉายแสง Narrowband UVB เนื่องจากความยาวคลื่นที่ปล่อยออกมาเป็นส่วนหนึ่งของความยาวคลื่น Narrowband UVB แต่ Excimer laser มีคุณสมบัติของแสงที่ Coherent และมีพลังงานต่อพื้นที่ที่มีความเข้มข้นสูง จึงมีคุณสมบัติเด่นในการกระตุ้น Apoptosis ของ T-lymphocyte มากกว่าการฉายแสง Narrowband UVB

(2) Monochromatic excimer light/ Excimer lamp: Monochromatic excimer light/ Excimer lamp ปล่อยความยาวคลื่นที่ 308 นาโนเมตร เช่นเดียวกับ Excimer laser แต่สามารถฉายแสงในพื้นที่ที่กว้างขึ้น ทำให้ประหยัดเวลาและมีค่าใช้จ่ายที่ถูกลงกว่า Excimer laser

กลไกของ Excimer light/ Excimer lamp คล้ายกับการฉายแสง Narrowband UVB เช่นเดียวกัน โดยสามารถกระตุ้น Apoptosis ของ T-lymphocyte และกระตุ้นการหลั่ง Endothelin-1 ของ Keratinocyte ได้มากกว่า Narrowband UVB ซึ่ง Endothelin-1 จะกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte proliferation) และกระตุ้น Melanoblast differentiation อีกทางหนึ่ง

การศึกษา Meta-analysis เปรียบเทียบประสิทธิผลการรักษาของ Excimer laser/Excimer light กับ Narrowband UVB พบว่ามีประสิทธิผลการรักษา

ใกล้เคียงกัน⁽²⁷⁾ โดยแนะนำให้ใช้ Excimer laser/excimer light ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคต่างขาเฉพาะที่ และ Narrowband UVB สำหรับผู้ป่วยที่มีพื้นที่รอยโรคบริเวณกว้าง

(3) Narrowband UVB⁽²⁸⁾ คือการฉายแสงชนิด Polychromatic light ที่มีคลื่นความยาวในช่วง 311-313 นาโนเมตร จัดเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วย Generalized vitiligo กลไกการทำงานของ Narrowband UVB มีความแตกต่างกันตามระยะของโรค ดังนี้

- Active stage คือระยะที่เซลล์ระบบภูมิคุ้มกันกำลังทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี Narrowband UVB จะส่งผลในเรื่องการปรับเปลี่ยนระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulator effect) และกระตุ้นให้ Keratinocyte มีการแสดงออกของ Interleukin-10 ส่งผลให้กระตุ้น T-regulatory lymphocyte นำไปสู่การ Apoptosis ของ T-lymphocyte ตามมา

- Stable stage: บทบาทหลักของ Narrowband UVB คือการกระตุ้นเซลล์สร้างเม็ดสีที่อยู่บริเวณรอบรอยโรคและในต่อมรากขนให้เพิ่มจำนวนและทำงานมากขึ้นผ่านกลไกต่าง ๆ ได้แก่ การกระตุ้น Phosphorylated focal adhesion kinase (FAK) expression, Matrix metalloproteinase (MMP)-2 ของเซลล์สร้างเม็ดสี และการฉายแสงดังกล่าวยังไปกระตุ้น Endothelin-1 expression และการหลั่ง Fibroblast growth factor จาก Keratinocyte ซึ่งช่วยเพิ่มจำนวนของเซลล์สร้างเม็ดสีอีกทางหนึ่ง นอกจากนี้ Narrowband UVB ยังช่วยลด Oxidative stress ในเซลล์สร้างเม็ดสีของผู้ป่วยโรคต่างขาด้วย

ผลข้างเคียงของการฉายแสง Narrowband UVB (NB-UVB) แบ่งเป็น ผลข้างเคียงระยะเฉียบพลัน ได้แก่ อาการผิวหนังแสบ แดง แห้ง คัน และผลข้างเคียงต่อดวงตาจากการโดนรังสี UV ดังนั้นผู้เข้ารับการรักษาจำเป็นต้องใส่แว่นตา หรือหลบตาขณะเข้ารับการรักษาทุกครั้ง ส่วนผลข้างเคียงในระยะยาว ได้แก่ สีผิวเข้มขึ้น และผิวหนังเสื่อมสภาพจากแสง (Photoaging)

ในแง่ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งผิวหนัง จากการศึกษาของ Bae และคณะที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.2020⁽²⁹⁾ โดยศึกษาผู้ป่วยโรคต่างขาที่ได้รับการฉายแสง NB-UVB ทั้งหมด 60,321 ราย ติดตามการเกิดมะเร็งผิวหนังและการเกิดรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง (Precancerous lesions) พบว่า NB-UVB ไม่เพิ่มความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งผิวหนังทั้งชนิด Non-melanoma skin cancer และ Melanoma แม้จะได้รับการฉายแสง Narrowband UVB ≥ 500 ครั้งก็ตาม แต่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด Actinic keratosis หากได้รับการฉายแสง Narrowband UVB ≥ 200 ครั้ง โดยมีอัตราส่วนความเสี่ยงอันตราย (Hazard ratio) 2.269 เท่า

(4) PUVA⁽²⁸⁾: PUVA (Psoralen and UVA) เป็นวิธี Photochemo-therapy ที่ผู้เข้ารับการฉายแสงรับประทานสาร Photosensitizer (Methoxsalen, 8-MOP) 2 ชั่วโมง ก่อนเข้ารับการฉายแสง UVA (320–400 นาโนเมตร) โดยเป็นวิธีการฉายแสงในโรคต่างชาชนิต Generalized ในอดีตตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 ก่อนที่จะถูกแทนที่ด้วยการฉายแสง Narrowband UVB

กลไกของ PUVA คือ Methoxsalen (8-MOP) ไปมีผลกับ Covalent bond ของสารพันธุกรรม (DNA) ส่งผลให้ Keratinocyte หลัง Melanocyte growth factors และ MMP-2 มากกระตุ้นกระบวนการ Melanogenesis และลดการแสดงออกของ Vitiligo-associated Antigens ของเซลล์สร้างเม็ดสี อีกทั้งกระตุ้น Apoptosis ของ T-lymphocyte และกระตุ้นการทำงานของ Regulatory T-lymphocyte

ในด้านประสิทธิภาพการรักษาจากศึกษา Systematic review และ Meta-analysis ของการฉายแสง Narrowband UVB และ PUVA พบว่าการฉายแสง Narrowband UVB ให้ Repigmentation มากกว่าการฉายแสง PUVA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³⁰⁾ ให้ผลดังแสดงดังตารางข้างล่างนี้

ตาราง 2 แสดงผลการศึกษา Systematic review และ Meta-analysis ที่พิมพ์ใน ค.ศ. 2017 แสดงผล Repigmentation จากการฉายแสง Narrowband UVB และ PUVA ในผู้ป่วยโรคต่างชา
(30)

Condition	Treatment Response Rate, % (95% CI)		
	≥75% Repigmentation	≥50% Repigmentation	≥25% Repigmentation
NBUBV phototherapy, duration			
3 mo	13.0 (2.1-23.9)	31.1 (14.0-48.1)	62.1 (46.9-77.3)
6 mo	19.2 (11.4-27.0)	37.4 (27.1-47.8)	74.2 (68.5-79.8)
12 mo	35.7 (21.5-49.9)	56.8 (40.9-72.6)	75.0 (60.9-89.2)
PUVA phototherapy, duration			
6 mo	8.5 (0-18.3)	23.5 (9.5-37.4)	51.4 (28.1-74.7)
12 mo	13.6 (4.2-22.9)	34.3 (23.4-45.2)	61.6 (20.2-100)
NBUBV phototherapy, 6-12 mo			
Face and neck	44.2 (24.2-64.2)	60.0 (43.9-76.1)	82.0 (68.2-95.8)
Trunk	26.1 (8.7-43.5)	46.5 (18.6-74.4)	81.7 (70.8-92.6)
Extremities	17.3 (8.2-26.5)	35.5 (14.6-56.5)	79.0 (65.9-92.2)
Hands and feet	0 (NA)	2.30 (NA)	11.0 (5.1-16.9)

ผลข้างเคียงของการฉายแสง PUVA มีมากกว่าการฉายแสง Narrowband UVB โดยผลข้างเคียงเฉียบพลัน ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน จากการรับประทาน Methoxsalen(8-MOP) และผลข้างเคียงจากรังสี UVA ทำให้มีอาการแดง แสบ ตุ่มน้ำที่ผิวหนัง ในบางรายอาจมีไข้ อ่อนเพลีย ร่วมด้วยได้ ผลข้างเคียงในระยะยาว ได้แก่ ผิวหนังเสื่อมสภาพจากแสงแดด ภาวะซีแมลงวันทั่วตัว (Generalized PUVA lentiginosis) เพิ่มความเสี่ยงการเป็นมะเร็งผิวหนังชนิด Squamous cell carcinoma และ Melanoma โดยสัมพันธ์กับปริมาณรังสี UVA ที่ได้รับ แต่ไม่เพิ่มความเสี่ยงของมะเร็งผิวหนังชนิด Basal cell carcinoma

3.4 การรักษาวิธีอื่นๆ

- การรักษาโดยการผ่าตัด

เป็นวิธีการรักษาในผู้ป่วยโรคต่างขาที่ไม่ตอบสนองต่อการฉายแสงและการฉายแสง เป็นการปลูกถ่ายย้ายเซลล์สร้างเม็ดสีมาบริเวณรอยโรคด้วยเทคนิคต่างๆ เช่น วิธี Blister graft, Split-thickness skin graft, Punch graft และ Autologous melanocyte suspension transplant เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ต้องมีการคัดเลือกผู้ป่วยที่มีความเหมาะสมกับวิธีการรักษานี้ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ตัวโรคสงบแล้ว (Stable vitiligo) ไม่มี Koebner phenomenon หรือผู้ป่วยกลุ่ม Segmental vitiligo

- วิธีการ Depigmentation

วิธีการทำลายเม็ดสีบริเวณสีผิวปกติ ให้เหมือนกับรอยโรคต่างขา เป็นวิธีการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีรอยโรคพื้นที่กว้างและไม่ตอบสนองต่อการรักษา ด้วยยารักษาโรคผิวหนังและยาแห่งสหรัฐอเมริกา มีข้อบ่งชี้ให้ใช้ ได้แก่ Hydroquinone และ Monobenzone แม้ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจนของยาดังกล่าว แต่จากการศึกษาพบว่าตัวยาคจะไปกระตุ้นให้เกิด Apoptosis ของเซลล์สร้างเม็ดสี

- วิธีการปกปิดรอยโรค (Camouflage)

วิธีการปกปิดรอยโรคเป็นวิธีการที่แนะนำแก่ผู้ป่วยโรคต่างขาทุกระยะของโรค ถึงแม้ว่าวิธีการดังกล่าวจะไม่มีผลต่อตัวโรคโดยตรง แต่สามารถทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้น วิธีการปกปิดรอยโรคมีหลากหลายวิธี เช่น การใช้เครื่องสำอาง สวมใส่เครื่องแต่งกายที่เหมาะสม หรือวิธีการปกปิดกึ่งถาวรโดยใช้ Dihydroxyacetone (DHA) เป็นต้น ซึ่งองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกามีข้อบ่งชี้ให้ใช้สารดังกล่าวแก่ผู้ป่วยโรคต่างขาได้ โดย DHA มีคุณสมบัติกระตุ้นให้สีผิวเข้มขึ้น (Self-tanning agents) ได้นานประมาณ 10 วัน และการสักที่รอยโรคให้ผลดีในผู้ป่วยต่างขาบริเวณริมฝีปากเช่นกัน เป็นต้น ⁽²⁰⁾

● การให้คำแนะนำทางสุขภาพจิต

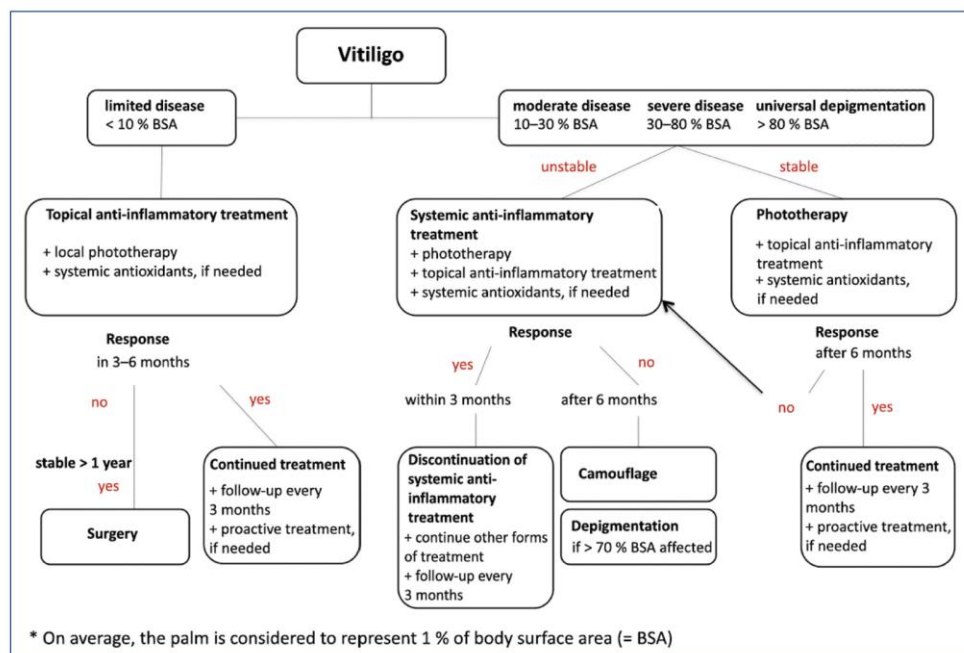
เนื่องจากโรคต่างขามีโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำของโรคได้สูง โรคต่างขาจึงเป็นโรคผิวหนังชนิดหนึ่งที่มีผลกระทบต่อสุขภาพจิตต่อผู้ป่วยได้มาก โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยในช่วงวัยรุ่นถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้นและในผู้ป่วยที่มีผิวสีคล้ำ แพทย์จึงควรให้กำลังใจและให้คำแนะนำที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วย โดยสามารถใช้แบบสอบถามประเมินสุขภาพจิต Dermatology Life Quality Index เป็นส่วนหนึ่งในการติดตามการรักษาผู้ป่วยได้⁽⁶⁾

กล่าวโดยสรุป จะเห็นว่ามีหลายวิธีในการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขาผ่านกลไกต่างๆ ในทางปฏิบัตินั้นการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย จำเป็นต้องประเมินในหลายๆ ด้าน ได้แก่

- ชนิดของโรคต่างขา
- พื้นที่ผิวของรอยโรค
- Disease activity: ตัวโรคอยู่ในระยะคงที่ (Stable vitiligo) หรือมีการดำเนินของโรค (Unstable vitiligo)

- การตอบสนองการรักษาที่ผ่านมา

สรุปตามภาพประกอบ 2 และตาราง 3 ดังนี้



ภาพประกอบ 2 แสดง Algorithm การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคต่างขา⁽¹⁹⁾

จากภาพประกอบ 2 แสดงถึงวิธีการเลือกการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย หากผู้ป่วยมีรอยโรคน้อยกว่าร้อยละ 10 ของ Body surface area แนะนำให้ทายาที่มีคุณสมบัติต่อต้านการอักเสบ (Topical anti-inflammatory) ร่วมกับการฉายแสงเฉพาะที่ (Local phototherapy) และอาจให้ Systemic antioxidants ร่วมด้วย หากผู้ป่วยมีรอยโรคมากกว่าร้อยละ 10 ของ Body surface area และยังมีการดำเนินของรอยโรคอยู่ (Unstable vitiligo) แนะนำวิธีการรักษาแบบ Systemic anti-inflammatory ร่วมกับการฉายแสง หรือ การทายา Topical anti-inflammatory หรือ Systemic antioxidants ร่วมด้วย หากผู้ป่วยไม่มีภาวะลุกลามของโรคแล้ว (Stable) แนะนำให้เข้ารับการฉายแสงเป็นหลัก ร่วมกับการทายา Topical anti-inflammatory หรือ Systemic antioxidants

ตาราง 3 แสดงแนวทางการรักษาโรคต่างขา ตามระดับของคำแนะนำของหลักฐาน⁽²⁰⁾

ระดับของหลักฐาน

IA: หลักฐานจากการวิเคราะห์ Meta-analysis จาก Randomized controlled trial หลายการศึกษา

IB: หลักฐานจากการศึกษา Randomized controlled trial อย่างน้อย 1 การศึกษา

IIA: หลักฐานจากการศึกษาแบบควบคุมที่ไม่ใช้การสุ่ม อย่างน้อย 1 การศึกษา

IIB: หลักฐานจากการศึกษาแบบ Quasi-experimental study อย่างน้อย 1 การศึกษา

III: หลักฐานจาก Non-experimental descriptive studies เช่น Comparative studies, Correlation studies, Case-control studies เป็นต้น

IV: หลักฐานจากการรายงานของคณะผู้เชี่ยวชาญ หรือความเห็นหรือประสบการณ์ทางคลินิกของผู้นำเชื่อถือในสาขาที่เกี่ยวข้องหรือทั้งสองอย่าง

ชนิดการรักษา	ระดับของคำแนะนำ
Topical corticosteroid	IA
308nm Excimer laser + Topical calcineurin inhibitor	

ตาราง 3 (ต่อ)

ชนิดการรักษา	ระดับของคำแนะนำ
Topical corticosteroid + Topical vitamin D3 analog	IB
NBUVB + Topical calcineurin inhibitors	
NBUVB + Oral antioxidants	
NBUVB + Oral <i>Polypodium leucotomos</i>	
308nm Excimer laser + Topical Corticosteroid	
UVA + Topical vitamin D3 analog	
Topical antioxidants	
Autologous melanocyte suspension transplant	
Topical calcineurin inhibitors	IIA
Natural sunlight with oral Khellin	
PUVA	
Systemic steroids	IIB
UVA+ Systemic steroid,	
UVA+ Oral Khellin	
UVA+ Topical/ oral L-phenylalanine	
Blister graft	III
Punch graft	
Split thickness skin graft	
Immunosuppressive agents	IV
Ablative, fractional laser	

4. สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) ในการรักษาโรคต่างขา

สาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคต่างขาคือการมี Oxidative stress ที่มีผลต่อการตายของเซลล์สร้างเม็ดสี ในปัจจุบันมีการศึกษาสารในกลุ่มต้านอนุมูลอิสระหลายชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคต่างขา ทั้งรูปแบบ Topical และ Systemic ดังต่อไปนี้

4.1 Topical antioxidants⁽¹⁹⁾ : กลุ่ม Antioxidant enzyme เช่น Superoxide dismutase Catalase เป็นต้น มีการศึกษาถึงประโยชน์ของการใช้ยา Topical antioxidants ทั้งการทายาแบบเดี่ยวและใช้ควบคู่กับการฉายแสง แต่ปัจจุบันยังเป็นที่โต้แย้ง และยังไม่ได้ระบุเป็นข้อแนะนำในแนวทางการรักษาโรคต่างขา อย่างไรก็ตาม บางการศึกษาพบว่าการทายากลุ่ม Catalase/dismutase superoxide ทำให้มี Repigmentation ใกล้เคียงกับ ยาทา 0.05% Betamethasone⁽³¹⁾ แต่ในแง่ของการทายา Catalase/dismutase superoxide ร่วมกับการฉายแสงยังไม่ได้ข้อสรุปถึงประโยชน์ชัดเจน

4.2 Systemic antioxidants: มีการศึกษา Meta-analysis ของประโยชน์การรับประทานสารต้านอนุมูลอิสระร่วมกับการฉายแสงของผู้ป่วยโรคต่างขาที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ.2018 พบว่าการรับประทานสารต้านอนุมูลอิสระควบคู่กับการฉายแสงสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้มากกว่าการฉายแสงเพียงอย่างเดียว โดยมีค่า Relative risk รวมอยู่ที่ 1.87 (95% Confidence Interval, 1.10; 3.17)⁽³²⁾

สารที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระในการรักษาโรคต่างขา ได้แก่

(1) *Polypodium leucotomos* (*P. leucotomos*)

เป็นเฟินชนิดหนึ่งมีถิ่นกำเนิดจากอเมริกากลาง สารสกัดจาก *P. leucotomos* ได้ถูกนำมาพัฒนาเพื่อใช้ในการรักษาโรคทางผิวหนังหลายชนิด เช่น สะเก็ดเงิน ผื่น และโรคต่างขา เป็นต้น จากการทดลองในหนูพบว่าสารสกัด *P. leucotomos* สามารถลดระดับ Tumor necrosis factor(TNF)- α และ IL-6 ซึ่งสารทั้ง 2 ตัวนี้จะไปรบกวนการทำงานของเซลล์สร้างเม็ดสีและกระตุ้น Lymphocyte chemotaxis ดังนั้นการลดลงของสารดังกล่าวจะส่งผลให้ Reactive oxygen species ลดลงตามมา นอกจากนี้ *P. leucotomos* มีคุณสมบัติเป็น Photoprotective คือช่วยลดอาการแดงหลังการฉายแสงและลด Epidermal proliferation แต่กลไกในแง่ Photoprotective ยังไม่เป็นที่ชัดเจน⁽⁹⁾

Middelkamo-Hup และคณะ⁽³³⁾ ได้ทำการศึกษา นำสารสกัดดังกล่าวมาใช้ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB เทียบกับการฉายแสง Narrowband UVB เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคต่างขาทั้งหมด 50 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับสารสกัด *P. leucotomos* 250

มิลลิกรัม รับประทาน 3 ครั้งต่อวัน และกลุ่มที่ได้ยาหลอกร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ความถี่ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ หลังการทดลองทั้งสิ้น 25-26 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้สารสกัด *P. leucotomos* มี Repigmentation บริเวณใบหน้าและลำคอบอกมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 44% และ ร้อยละ 27 ตามลำดับ p value = 0.06) และไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ Repigmentation ที่บริเวณลำตัวและแขนขา นอกจากนี้พลังงานสะสมของการฉายแสง (Cumulative dose) ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของ *P. leucotomos* ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ของ Pacifico และคณะ⁽³⁴⁾ ในผู้ป่วยโรคผิวหนังชนิด Generalized 57 ราย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่รับประทานสารสกัด *P. leucotomos* 480 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับการฉายแสงนาน 6 เดือน และกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงอย่างเดียว ผลพบว่ากลุ่มที่ได้ *P. leucotomos* ร่วมกับการฉายแสงมีการตอบสนองการรักษาดีกว่าอีกกลุ่ม โดยมี Repigmentation มากกว่าที่ร้อยละ 47.8 เทียบกับร้อยละ 22 ในกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงอย่างเดียว

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา Pilot study ของ Reyes และคณะ⁽³⁵⁾ โดยให้ผู้ป่วยโรคผิวหนังรับประทานสารสกัด *P. leucotomos* ร่วมกับการฉายแสง PUVA เทียบกับการได้รับ PUVA ร่วมกับยาหลอก ผลการทดลองที่ 12 สัปดาห์พบว่า กลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย 5 จาก 10 คน ที่ได้ *P. leucotomos* ตอบสนองการรักษาในระดับปานกลางถึงดี ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอก ทั้งหมด 9 คนตอบสนองในระดับน้อยจนถึงไม่ตอบสนองเลย

(2) *Ginkgo biloba*

Ginkgo biloba หรือแป๊ะก๊วย มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในเซลล์ Macrophage เซลล์ผนังหลอดเลือด จากการลดลงของ Cyclooxygenase activity, IL-8 และ Vascular endothelial growth factor (VEGF) รวมทั้งมีฤทธิ์เป็นยาคลายกังวล ช่วยลดความเครียดของผู้ป่วยได้ จากการศึกษาการให้รับประทาน *Ginkgo biloba* ในผู้ป่วยโรคผิวหนัง 2 การศึกษา การศึกษาแรกเป็น Double-blind study ของ Parsad และคณะ⁽³⁶⁾ ให้รับประทาน *Ginkgo biloba* 40 มิลลิกรัม 3 ครั้งต่อวันเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรคผิวหนังเฉพาะที่ (Localized vitiligo) ที่ยังมีการดำเนินโรคอยู่ทั้งหมด 52 คน พบว่ามีการหยุดการดำเนินของโรคในกลุ่มที่ได้ *Ginkgo biloba* มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 80 และ ร้อยละ 36.6 ตามลำดับ, p value = 0.006) และมีร้อยละการเกิด Repigmentation >75% สูงมากกว่ากลุ่มยาหลอกอยู่ที่ร้อยละ 40 และร้อยละ 9 ตามลำดับ

Szczurko และคณะ⁽³⁷⁾ ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยโรคต่างขา 12 คน โดยให้รับประทาน *Ginkgo biloba* 60 มิลลิกรัม 2 ครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ค่าเฉลี่ย VASI ลดลงร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา (p value = 0.021) โดยผู้ป่วยจำนวน 2 รายมีค่า VASI ดีขึ้นร้อยละ 30 ผู้ป่วย 1 รายดีขึ้นร้อยละ 27 ผู้ป่วย 3 รายดีขึ้นที่ร้อยละ 11-18 และที่เหลือมีค่า VASI เปลี่ยนแปลงระดับน้อยมากถึงไม่มีเลย เมื่อดูค่า Vitiligo European task Force Assessment (VETF) พบค่าลดลงจาก 5.91 เหลือ 5.56 คะแนน แต่ผลดังกล่าวไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับคะแนนก่อนการรักษา ในด้านความปลอดภัยของยาพบว่าการรับประทาน *Ginkgo biloba* ไม่ส่งผลต่อค่าการแข็งตัวของเลือด

4.3 Glycyrrhizin ในชะเอมเทศ

Glycyrrhizin เป็นสารจากต้นชะเอมเทศมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ (Anti-inflammatory) และลดการแพ้ (Anti-allergic) จากการศึกษาของ Mou และคณะ⁽³⁸⁾ ได้แบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่รับประทาน Glycyrrhizin (Glycyrrhizin 20 มิลลิกรัม, Amino-acetic acid 20 มิลลิกรัม และ Methionine 20 มิลลิกรัมต่อเม็ด) รับประทาน 2 เม็ด วันละ 3 ครั้งในคนที่น้ำหนักมากกว่า 60 กิโลกรัม (มีการปรับขนาดยาที่รับประทานตามน้ำหนักในผู้ป่วย) ควบคู่กับการฉายแสง Narrowband UVB เปรียบเทียบกับอีก 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับการรับประทาน Glycyrrhizin และกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงเพียงอย่างเดียว ผลการทดลองพบว่าการรักษาแบบผสมคือรับประทาน Glycyrrhizin ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB สามารถลดคะแนน VASI ได้มากที่สุดและที่เดือนที่ 6 พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบผสม มีจำนวนผู้ป่วยที่มี Repigmentation 42 จาก 48 คน (ร้อยละ 87) เทียบกับในกลุ่มรับประทาน Glycyrrhizin อย่างเดียวและกลุ่มที่ฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียวที่ 37 จาก 48 คน (ร้อยละ 77) และ 36 จาก 48 คน (ร้อยละ 75) ตามลำดับ ซึ่งผลดังกล่าวมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4.4 Vitamin B12 และ Folic acid

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคต่างขามีระดับ Homocysteine ในเลือดสูงมากกว่าคนปกติ และจะเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มที่เป็น Active vitiligo เมื่อเทียบกับกลุ่ม Stable vitiligo โดยเชื่อว่า Homocysteine จะไปทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีผ่านการกระตุ้นปฏิกิริยา Oxidative damage ซึ่ง Vitamin B12 และ Folic acid จะมีผลกับการเปลี่ยน Homocysteine ไปเป็น Methionine จึงมีผลให้ระดับ Homocysteine ในเลือดลดลงได้⁽⁹⁾

Juhlin และ Olsson⁽³⁹⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคต่างขา 100 คน โดยให้รับประทาน Vitamin B12 ขนาด 1,000 ไมโครกรัม และ Folic acid 5 มิลลิกรัมร่วมกับให้ผู้ป่วยได้รับแสงแดด

ตามปกติ ผลพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 52 มี Repigmentation และ ร้อยละ 64 หยุดการดำเนินของโรค ในระยะเวลา 3-6 เดือน

ต่อมาในปีค.ศ 2002 Tjioe และคณะ⁽⁴⁰⁾ ได้ทำการศึกษาเช่นเดียวกันโดยให้ Vitamin B12 และ Folic acid ขนาดยาเท่ากับการศึกษาของ Juhlin และ Olsson ให้รับประทาน วิตามินดังกล่าวควบคู่กับการฉายแสง Narrowband UVB เปรียบเทียบกับการฉายแสงเพียง อย่างเดียว ทำการศึกษาต่อเนื่องนาน 1 ปี แต่ผลการศึกษาพบว่า ร้อยละ Repigmentation ของ ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value =0.175)

4.5 Vitamin E

Vitamin E มีบทบาทในการกำจัด ROS ป้องกัน Membrane oxidation และ ลดความเสียหายของผิวหนังจากแสง UVB มีการศึกษาพบระดับสารต้านอนุมูลอิสระ เช่น Vitamin E, Ubiquinol, Glutathione และ Vitamin C เป็นต้น ลดลงในชั้นผิวหนังกำพร้าของผู้ป่วย โรคต่าง ๆ เมื่อเทียบกับคนปกติ

Elgoweini และคณะ⁽⁴¹⁾ ได้ทำการศึกษาพบประโยชน์ของการรับประทาน Vitamin E ควบคู่กับการฉายแสง Narrowband UVB โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Vitamin E ร่วมด้วยมี ร้อยละ Repigmentation 50-75% มากกว่ากลุ่มฉายแสงเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 72.7 และ ร้อยละ 55.6) อีกทั้งยังใช้จำนวนครั้งการฉายแสงน้อยกว่า โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 16 และ 20 ครั้ง ตามลำดับ รวมทั้งกลุ่มที่ได้รับ Vitamin E ร่วมด้วยมีอาการแดงของผิวหลังฉายแสง (Post-phototherapy erythema) น้อยกว่าที่ร้อยละ 70 เทียบกับร้อยละ 85 ของกลุ่มฉายแสง เพียงอย่างเดียว

อย่างไรก็ตาม Akyol และคณะ⁽⁴²⁾ ทำการศึกษาผลของการให้ Vitamin E ควบคู่ กับการฉายแสง PUVA ในผู้ป่วยโรคต่าง ๆ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ฉายแสง PUVA เพียงอย่าง เดียว ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ Repigmentation แต่ในกลุ่มที่ได้รับ Vitamin E ร่วมด้วยมีระดับ Lipoperoxide ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารอนุมูลอิสระ ชนิดหนึ่ง ในเลือดลดลงมากกว่า

4.6 Antioxidant pool

Dell' Anna และคณะ⁽⁴³⁾ ทำการศึกษาโดยให้สารต้านอนุมูลอิสระหลายชนิด รวมกัน (Antioxidant pool) ซึ่งประกอบด้วย α -Lipoic acid, Vitamin C, Vitamin E และกรดไขมันไม่อิ่มตัว (Polyunsaturated fatty acid) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB เปรียบเทียบกับการฉายแสง Narrowband UVB กับการรับประทานยาหลอก โดยให้เริ่มรับประทาน Antioxidant pool ก่อนการฉายแสงนาน 2 เดือนจากนั้นให้รับประทานต่ออีก 6 เดือนที่มีการฉายแสงร่วมด้วย

ผลการศึกษาที่ 2 เดือน ในกลุ่มที่รับประทาน 'Antioxidant pool' พบการหยุดการดำเนินของโรค และมี Repigmentation ในบางรอยโรค ขณะที่กลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก พบเพียงการหยุดการดำเนินของโรคแต่ไม่พบ Repigmentation และเมื่อวัดผลหลังได้รับการฉายแสงร่วมด้วย พบว่ากลุ่มที่ได้ 'Antioxidant pool' มีร้อยละ Repigmentation >75% ที่ร้อยละ 47 ของผู้ป่วย เทียบกับ ร้อยละ 18 ในกลุ่มยาหลอก (p value <0.05) และกลุ่มที่ได้ 'Antioxidant pool' มีระดับ ROS ในเลือดลดลงเทียบกับก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ ROS ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ⁽⁴³⁾

4.7 สังกะสี (Zinc)

สังกะสี มีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของยีนส์ และเป็น Co-factor ของ Superoxidase dismutase enzyme ที่ผิวหนัง นอกจากนี้การลดลงของค่าสังกะสีในเซลล์สร้างเม็ดสี จะกระตุ้นให้เซลล์เกิด Apoptotic caspases มีการศึกษาพบการขาดสังกะสีในผู้ป่วยโรคต่างขาร้อยละ 21.6 ซึ่งเป็นค่าที่สูงกว่ากลุ่มคนทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value <0.0002) ⁽⁹⁾

Yaghoobi และคณะ ⁽⁴⁴⁾ ได้ทำการศึกษา Randomized control trial โดยให้ผู้ป่วยรับประทาน Zinc sulfate ขนาด 440 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับการทา Topical corticosteroid เปรียบเทียบกับการทา Topical corticosteroid อย่างเดียว ในผู้ป่วยโรคต่างขา 35 คน นาน 4 เดือน ผลที่ได้คือกลุ่มที่ทำ Topical corticosteroid และรับประทาน Zinc sulfate มี Repigmentation มากกว่าอีกกลุ่มเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ที่ร้อยละ 24.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 21.43 ; p value=0.40) และพบอาการระคายเคืองกระเพาะอาหารในกลุ่มที่ได้ Zinc sulfate ร้อยละ 13.3 ^(43, 44)

4.8 กลุ่มยา Statins

มีการศึกษาพบคุณสมบัติของยากกลุ่ม Statins มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) ปรับระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulator) และฤทธิ์ต่อต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant effect) โดยออกฤทธิ์ผ่าน Antibody ส่งผลให้ลดการหลั่ง Chemokine CXCL10 ทำให้ป้องกันการเกิด Depigmentation ในหนูทดลอง และมีการศึกษาพบว่ายา Simvastatin สามารถป้องกันเซลล์สร้างเม็ดสีจาก Oxidative stress ในหนูทดลองได้เช่นกัน

การศึกษา Double-blind, placebo-controlled, Phase-II clinical trial ของ Vanderweil และคณะ ⁽⁴⁵⁾ ในผู้ป่วยโรคต่างขาทั้งหมด 15 คนที่มีรอยโรคอยู่ที่ร้อยละ 3-50 ของ Body surface area ผลการศึกษาพบว่า การรับประทานยา Simvastatin ไม่เกิดประโยชน์ต่อการรักษา โดยกลุ่มที่ได้รับยา กลับมีค่าเฉลี่ยคะแนน VASI เพิ่มขึ้นร้อยละ 26 เทียบกับกลุ่มยาหลอกที่

ค่าเฉลี่ยคะแนน VASI ไม่เปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ระดับ CXCL10 หลังได้รับยาไม่ลดลงเหมือนกับ การศึกษาในหนูทดลอง

มีการศึกษาพบว่า การให้ Atrovastatin สามารถลดระดับ Chemokine CXCL10 ในผู้ป่วย Crohn disease ได้ Nguyen และคณะ⁽⁴⁶⁾ จึงได้ทำการศึกษา Single-blind randomized controlled trial โดยให้ Atrovastatin ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB เทียบกับการฉายแสงเพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วย Active vitiligo 30 คน โดยได้รับประทาน Atrovastatin 40 มิลลิกรัมต่อวันนาน 1 เดือน จากนั้นเพิ่มขนาดยาเป็น 80 มิลลิกรัมต่อวันระยะเวลา 5 เดือน ผลที่ได้คือกลุ่มที่ได้รับ Atrovastatin ร่วมกับการฉายแสง มีค่าเฉลี่ยคะแนน VASI ลดลง -2.95 จากก่อนการรักษา (p value = 0.04) แต่พบค่าคะแนน VASI ลดลงมากกว่าที่ -4.38 ในกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงอย่างเดียว (p value = 0.05) และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระหว่าง 2 กลุ่ม และเมื่อเปรียบเทียบค่า VETF พบค่าลดลงอย่างชัดเจนทั้ง 2 กลุ่ม (-3.21 และ -3.41) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา Atrovastatin 10 จาก 15 ราย มีผลข้างเคียงจากยาเช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะและ ถ่ายเหลว เป็นต้น

ตาราง 4 แสดงการศึกษา Narrow-band UVB ร่วมกับ Systemic Adjunctive therapies ในโรค
ต่าง ๆ

Author	Study design	Patient	Intervention	Control	Measurement	Outcome	Follow up
Zabolinejad et al. (2019) (47)	RCT	N=40	Oral Psoralen+NBUVB	NBUVB (60 sessions)	VASI ผลข้างเคียง	กลุ่ม P-NBUVB มีคะแนน VASI รวมต่ำกว่า NBUVB (p=0.026) โดยเฉพาะคะแนน VASI ส่วน Lower extremities ต่ำกว่ากลุ่ม NBUVB (p=0.003) ผลข้างเคียงของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (p=0.265)	BL, Session ที่ 20, 40, 60
El mofty et al. (2005) (48)	Half-side, comparison study	N=20 (Split side โดยให้ UV proof gown)	Oral Psoralen+NBUVB	NBUVB (60 sessions)	Erythema, Cumulative dose, Degree of response (0-40%, 40-60%, 60-75%, 75-100%) ภาวะแทรกซ้อน	ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิด Perifollicular pigmentation, จำนวน Session, Cumulative dose ของทั้ง 2 ผังและผัง P-UVB มี Phototoxic reaction มากกว่า ผัง NBUVB อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.017)	ทุกสัปดาห์

ตาราง 4 (ต่อ)

Author	Study design	Patient	Intervention	Control	Measurement	Outcome	Follow up
Rath et al. (2008) ⁽²¹⁾	Comparative study	N=86 (Active vitiligo)	NBUVB+OMP	-OMP+PUVA -OMP+BB-UVB -OMP	Repigmentation ผลข้างเคียง	แต่ละกลุ่มมี Repigmentation>75% และ Repigmentation 51-75% ดังต่อไปนี้ -NBUVB+OMP: 37.0%*และ44.4%** -OMP+PUVA:18.51% และ66.66%** -OMP+BBUVB:8.33% และ25% -OMP: 5%*และ10%** ตามลำดับ (*,**คือ ค่าที่p<0.05เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม OMP)	BL, เดือนที่ 3 และ 6
Middlekamp-Hup et al.(2006) ⁽⁴⁹⁾	RCT (double-blinded)	N=50	NBUVB+P.leucotomosis	NBUVB+Placebo (25-26week)	Percentage of repigmentation, Correlation between skin phototype and repigmentation, Quality of life by Skindex-29, 4-point grading scale, Cytokine	กลุ่มที่ได้ P.leucotomosis ร่วมด้วยมี Repigmentation ที่บริเวณใบหน้าและลำคอ มากกว่า กลุ่มได้ ยาหลอก (44% vs 27%; p=0.06) แต่ไม่พบความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ Repigmentation ที่บริเวณลำตัวและแขนขา(p>0.05) โดยในกลุ่ม Light skin(typeII,III) ให้ผลไปในทิศทางเดียวกัน ส่วนกลุ่ม Dark skin ไม่สามารถแปลผลได้ เนื่องจากจำนวน N ไม่เพียงพอ	BL, สัปดาห์ที่ 6,12 และ26

ตาราง 4 (ต่อ)

Author	Study design	Patient	Intervention	Control	Measurement	Outcome	Follow up
Pacifico et al (2013)	RCT	N=57	NBUVB + <i>P.leucotomos</i>	NBUVB for 6 months	Percentage of Repigmentation	กลุ่มที่ได้ <i>P.leucotomos</i> ร่วม ด้วยมี Repigmentation มากกว่า กลุ่มที่ได้ NBUVB เพียงอย่าง เดียว (47.8% และ 22%,p=N/A)	NA
Mou et al (2016) (38)	RCT	N=144 (Active stage vitiligo)	Glycorrhizin + NBUVB (กลุ่มC)	กลุ่ม(A) Glycorrhizin alone กลุ่ม (B)NBUVB alone for 6months	VASI VIDA DLQI	กลุ่ม C สามารถลด ค่า VIDA ได้ มากกว่ากลุ่ม A และ B อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (p<0.05) 77.1%, 75.0% และ 87.5%ของผู้วิจัยใน กลุ่ม A, B และ C ตามลำดับที่มี Repigmentation จนถือว่ารักษาหาย (p<0.05 เมื่อเทียบ กลุ่ม C กับกลุ่ม A และ B)	BL, เดือน ที่ 2, 4 และ 6
Tjioe et al. (2002) (40)	RCT	N=27	NBUVB +B12+folic acid	NBUVB (12 months)	The percentage of Repigmentation	92% (25/27คน) มี Repigmentation แต่ไม่มีความ แตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ของทั้ง 2 กลุ่ม (p=0.175)	BL, ทุก เดือน
Elgoweini and Nour El Din (2009) (41)	RCT	N=24	NBUVB+ Vitamin E	NBUVB (6 months)	Repigmentation rate Blood for lipid peroxidation และ Glutathione assay	Repigmentation >50% ในกลุ่มที่ได้ Vitamin E (8/11คน; 72.7%) เทียบกับ กลุ่ม NBUVB อย่าง เดียว (5/9 คน; 55.6%) กลุ่มที่ได้ Vitamin E พบ Erythema น้อย กว่า (70%vs 85%) ไม่ได้ระบุรายงานว่า มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติหรือไม่	BL, เดือน ที่ 6

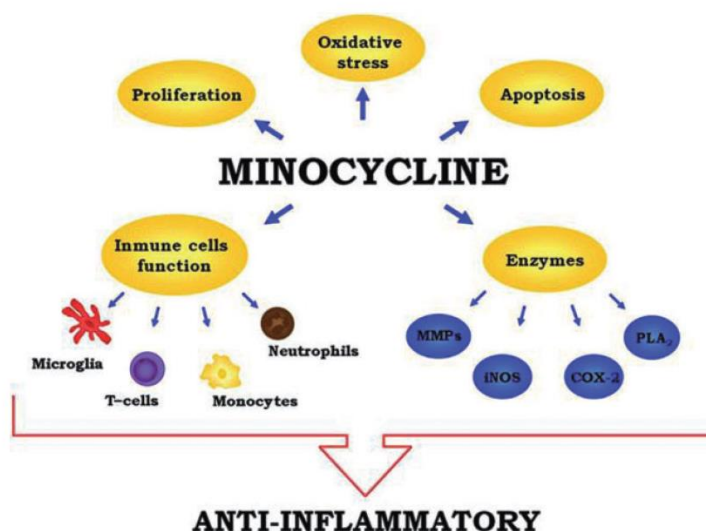
ตาราง 4 (ต่อ)

Author	Study design	Patient	Intervention	Control	Measurement	Outcome	Follow up
Dell' Anna et al. (2006) ⁽⁴³⁾	RCT	N=35	NBUVB+ Antioxidant pool (AP)	NBUVB+ Placebo	Repigmentation grading of each lesion Catalase activity ระดับ ROS	กลุ่ม Antioxidant Pool มี Regimentation >50% ที่ 47% vs 18% ของกลุ่มยา หลอก (p< 0.05) ค่า Catalase activity กลุ่ม AP group สูงกว่ากลุ่ม ยาหลอก (p< 0.05) และ ระดับ ROS ลดลง 60% จาก BL ขณะที่ กลุ่มได้ยาหลอก ระดับ ROS ไม่ เปลี่ยนแปลง	BL, เดือนที่ 2 หลัง รับประทาน AP/Placebo และเดือนที่6
Nguyen et al 2018 ⁽⁴⁶⁾	RCT	N=40	NBUVB+Atorvastatin	NBUVB	Percentage of decrease in VASI VETF DLQI	ค่า VASI และ VETF ที่ลดลงของ ทั้ง 2 กลุ่มไม่ แตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่มที่ได้ Atrovastatin มี ผลข้างเคียงจากยา	BL, เดือน ที่1,3 และ 6

RCT: Randomized controlled trial, BL: Baseline, NBUVB: Narrowband UVB, BBUVB: Broadband UVB OMP: Oral minipulse therapy, VASI: Vitiligo Area Scoring index, VIDA: Vitiligo Disease Activity Index, VETF: Vitiligo European task Force Assessment DLQI: Dermatology Life Quality Index, NA: not addressed, <0.05: ค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5. Minocycline และการศึกษาที่เกี่ยวข้องในโรคต่างชา

Minocycline เป็นยาในกลุ่ม Tetracycline กึ่งสังเคราะห์ ที่ถูกพัฒนาขึ้นเป็นรุ่นที่ 2 โดยพัฒนาให้มี Pharmacokinetic ที่ดีขึ้น มีการใช้ Minocycline มานานกว่า 30 ปี ในแง่ของยาปฏิชีวนะต่อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ ที่นิยมใช้หลักๆ ได้แก่ กลุ่มโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และใช้ในการรักษาสิว นอกเหนือจากคุณสมบัติดังกล่าว Minocycline ยังมีคุณสมบัติหลายอย่างที่น่าสนใจ เช่น ฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบ ต่อต้านการตายของเซลล์ (Anti-apoptotic activities) ยับยั้งการเกิด Proteolysis และ Angiolysis และยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็ง (Tumor metastasis) จากคุณสมบัติข้างต้น ทำให้มีการนำ Minocycline มาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ เพิ่มขึ้น เช่น กลุ่มโรคผิวหนังอักเสบ (Dermatitis), Periodontitis, Atherosclerosis และโรคกลุ่ม Autoimmune เช่น Rheumatoid arthritis, โรคกล้ามเนื้ออักเสบ เป็นต้น นอกจากนี้ Minocycline ยังมีคุณสมบัติปกป้องเซลล์ประสาทในกลุ่มโรค Neurodegenerative diseases เช่น Parkinson's disease, Huntington's disease, Amyotrophic lateral sclerosis และ Alzheimer's disease เป็นต้น



ภาพประกอบ 3 แสดงคุณสมบัติของยา minocycline ในด้านต่างๆ⁽⁵⁰⁾

คุณสมบัติ⁽⁵⁰⁾

คุณสมบัติในแง่ของการลดการอักเสบ (Anti-inflammatory) ปรับระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory) และปกป้องเซลล์ประสาท (Neuroprotective effect) ผ่านกลไกต่างๆ ดังนี้

1. คุณสมบัติยับยั้ง enzyme iNOS, MMPs และ PLA2
2. สามารถลด Protein tyrosine nitration จากการเป็น Peroxynitrite-scavenging
3. คุณสมบัติยับยั้งการกระตุ้น Caspase-1 และ Caspase-3
4. ปกป้องเซลล์จากกระบวนการ Apoptosis จากการกระตุ้นผ่านทาง Bcl-2 derived effect
5. ความสามารถลด MAPK phosphorylation
6. ยับยั้ง PARP-1 activity

ผลต่อโรคกลุ่มผิวหนังอักเสบ(Dermatitis) : จากคุณสมบัติในการลด Neutrophil chemotaxis ลด Protease-activated receptor2-mediated production ของ IL-8 ทำให้ลดกลไกการอักเสบของ Keratinocyte มีการรายงานการใช้ Minocycline ในทางคลินิกเช่น สิว Rosacea โรคตุ่มน้ำ และโรคกลุ่ม Neutrophilic dermatoses เป็นต้น

ผลต่อโรค Rheumatoid arthritis และ โรคกระดูกพรุน : การศึกษา Meta-analysis ช่วยยืนยันประโยชน์การให้ Minocycline ใน Rheumatoid arthritis โดยเฉพาะในช่วงระยะแรกของโรค จากคุณสมบัติ Anti-collagenase activity Anti-inflammatory คุณสมบัติกระตุ้นการทำงานของ Osteoblast และยับยั้งการสร้าง MMPs จาก Osteoclast ส่งผลให้ลดการสลายของกระดูกได้ ในปีค.ศ.1996 มีการทดลองให้ Minocycline ในกลุ่มคนไข้ที่เป็นโรคกระดูกพรุนในช่วงวัยหมดประจำเดือน พบว่าสามารถเพิ่มการหนาตัวของกระดูกและ ลดการสลายของกระดูก Trabecular ได้เทียบเท่ากับการได้รับ Estrogen^(51, 52)

โรคที่มีพยาธิสภาพทางระบบประสาท (Central nervous system pathologies): Minocycline มีความสามารถในการละลายไขมันได้สูงจึงสามารถผ่านเข้าสู่ Blood-brain barrier ได้ ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษานำ Minocycline มาใช้ในโรคทางระบบประสาทต่างๆ ในกลุ่มโรค Neuroinflammatory และ Neurodegenerative เนื่องจากมีคุณสมบัติสามารถยับยั้ง Microglia activation ซึ่งเป็นกระบวนการขัดขวาง Neurogenesis และคุณสมบัติลด Cytokine expression ทำให้ช่วยลดการอักเสบในสมอง การศึกษาพบว่า Minocycline ช่วยลดภาวะ

สมองขาดเลือด (Brain ischemia) โดยลดปริมาตรพื้นที่ขาดเลือด และเพิ่มโอกาสการรอดของ Hippocampus neuron

ผลต่อโรคมะเร็ง : การศึกษาว่า Minocycline สามารถทำลาย Extracellular matrix จากการยับยั้ง MMPs และมีคุณสมบัติ Anti-angiogenic ทำให้ลดการแพร่กระจายของ เซลล์มะเร็งได้หลายชนิด เช่น Melanoma มะเร็งปอด เต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น โดยเฉพาะยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปที่กระดูก นอกจากนี้ Minocycline ยังช่วยลด การทำลายของเซลล์ผนังลำไส้จากการได้รับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็ง ผ่านการลด $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ และ iNOS⁽⁵⁰⁾

คุณสมบัติต่อโรคต่างขา : หนึ่งในสาเหตุการเกิดโรคต่างขา คือ การมีสารอนุมูลอิสระที่ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี มีการศึกษาของ Xiuzu song และคณะ⁽⁸⁾ พบว่าผู้ป่วยโรคต่างขามีค่า Hydrogen peroxide (H_2O_2) สูงกว่าคนปกติทั้งในเลือดและที่บริเวณรอยโรค โดย H_2O_2 จะไปกระตุ้นให้เกิด JNK, p38, MAPK และ Caspase 3 นำไปสู่การ Apoptosis ของเซลล์ต่างๆ ได้ จากการศึกษาเพาะเลี้ยงเซลล์สร้างเม็ดสีของหนู ร่วมกับการให้ Minocycline พบว่า Minocycline สามารถยับยั้งกระบวนการ H_2O_2 -induced apoptosis และปกป้องเซลล์สร้างเม็ดสีได้

คุณสมบัติในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระพบว่า Minocycline มีร้อยละอัตราการกำจัดอนุมูลอิสระ (Scavenging ratio) สูงกว่า Ascorbic acid โดยอยู่ที่ร้อยละ 96.1 เทียบกับร้อยละ 84.2 ของ Ascorbic acid และคุณสมบัติดังกล่าวใกล้เคียงกับวิตามินอี โดยหากเปรียบเทียบกับ Doxycycline พบว่า Minocycline มีคุณสมบัติในการกำจัดสารอนุมูลอิสระ (Radical scavenging potency) สูงกว่า Doxycycline 10 เท่า และจากการศึกษาจากสมบัติทางเคมีและโมเลกุลของตัวยา (Photochemical analysis) พบว่า Minocycline มีคุณสมบัติในการกำจัดสารอนุมูลอิสระ สูงที่สุดจากยาในกลุ่ม Tetracyclines⁽⁵³⁾

Minocycline ยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) ในโรคต่างขาด้วยเช่นกัน โดย Minocycline สามารถยับยั้งการสร้าง Cytokine ที่เกี่ยวข้องกับโรคต่างขา ได้แก่ IL-6 และ $\text{TNF-}\alpha$

จากการศึกษาของ Sushama และคณะ⁽⁵⁴⁾ พบว่า ผู้ป่วยโรคต่างขาทั้งกลุ่มเฉพาะที่ (Localized type) และชนิดทั่วร่าง (Generalized type) มีระดับค่า Serum cytokines ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-2, IL-17 และ IL-22 สูงมากกว่าในประชากรปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่ง $\text{TNF-}\alpha$ จะกระตุ้นให้ Keratinocyte ลดการสร้าง

Melanogenic cytokines ทำให้มีผลยับยั้งการเปลี่ยนแปลง(Differentiation) ของเซลล์ต้นกำเนิดของเซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte stem cells) กระตุ้นให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์ และสามารถไปทำลายเซลล์สร้างเม็ดสีได้โดยตรง นอกจากนี้การศึกษาของ Tu และคณะ⁽⁵⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยโรคต่างขาที่มีการดำเนินโรค (Active stage) จะมีระดับค่า IL-6 ในเลือดสูงมากกว่า ผู้ป่วยโรคต่างขาในระยะสงบ (Stable stage) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากที่กล่าวมาจากการศึกษาข้างต้น Minocycline จึงมีประโยชน์ในการปกป้องเซลล์สร้างเม็ดสีในผู้ป่วยโรคต่างขา เนื่องจากมีคุณสมบัติเด่นนอกเหนือจากการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระแล้วยังมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ และคุณสมบัติในการปรับระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulator) ด้วยเช่นกัน

การศึกษาของ Minocycline ในโรคต่างขา (ตาราง 5)

ปีค.ศ.2010 Parsad และ Kanwar⁽¹¹⁾ ได้ทำการทดลองนำร่อง ในผู้ป่วยโรคต่างขาที่ยังมีการดำเนินโรคอยู่ทั้งหมด 32 คน ให้รับประทาน Minocycline 100 มิลลิกรัมเป็นระยะเวลา 3 เดือน ผลพบว่าผู้ป่วย 29 คนมีการหยุดการดำเนินโรค โดยมี 7 คนที่มี Repigmentation 25-75%

ปีค.ศ. 2014 มีการตีพิมพ์ผลการศึกษา 2 ชิ้น ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ Minocycline ในการรักษาโรคต่างขา การศึกษาแรกเป็น Randomized controlled trial ของ Singh และคณะ⁽¹²⁾ โดยเปรียบเทียบการรับประทาน Minocycline 100 มิลลิกรัมกับการให้รับประทาน Dexamethasone 2.5 มิลลิกรัมติดกัน 2 วันต่อสัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคต่างขาที่ยังมีการดำเนินของโรคอยู่ (Active vitiligo) ทั้งสิ้น 50 คนนาน 6 เดือน พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีค่า Vitiligo Disease Activity Index (VIDA) ลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับก่อนรักษา (p value < 0.001 ทั้ง 2 กลุ่ม) แต่เมื่อเทียบค่า VIDA หลังการรักษาของทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.60) กลุ่มที่ได้รับ Minocycline มีค่า VASI ลดลงจาก 1.71 เป็น 1.52 (p value = 0.06) และกลุ่มที่ได้รับ Dexamethasone มีค่า VASI เปลี่ยนแปลงจาก 1.39 เป็น 1.17 (p value = 0.05) เมื่อเปรียบเทียบกันทั้ง 2 กลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.11) และพบผลข้างเคียงในกลุ่ม Minocycline 5 ราย ได้แก่ ผิวสีเข้มขึ้นที่ใบหน้า เล็บในช่องปากและอาการคลื่นไส้ ส่วนกลุ่มที่ได้รับ Dexamethasone 7 ราย มีผลข้างเคียง เช่น น้ำหนักขึ้น ปวดศีรษะ เป็นต้น

Siadat และคณะ⁽¹³⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาของการรับประทาน Minocycline 100 มิลลิกรัมต่อวัน กับการฉายแสง Narrowband-UVB อย่างเดียว

ที่ความถี่ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ นาน 3 เดือนในผู้ป่วยกลุ่ม Unstable vitiligo 42 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับการฉายแสง มีประสิทธิภาพการรักษามากกว่ากลุ่มที่รับประทานยา Minocycline พื้นที่รอยโรคต่างขาในในกลุ่มที่ได้รับการฉาย NBUVB ลดลงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline (25.68 cm^2 เป็น 14.20 cm^2 เทียบกับ 25.12 cm^2 เป็น 20.82 cm^2 , $p \text{ value} = 0.031$) และกลุ่มที่ได้รับ Narrowband-UVB มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ยังมีการดำเนินของโรคอยู่น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Minocycline ที่ ร้อยละ 23.9 เทียบกับร้อยละ 66.1 ($p \text{ value} = 0.019$)



ตาราง 5 การศึกษาที่เกี่ยวข้องในการรักษาโรคต่างขาวของ Minocycline

Author	Study design	Patient	Intervention	Control	Measurement	Outcome	Follow up
Davinder Parsad and Amrinderjit Kanwar(2010) ⁽¹¹⁾	Pilot study	32 (Slow spreading vitiligo)	Minocycline 100mg daily for 3 months	None	Repigmentation Appearance of new lesion	29 คนหยุดการ ดำเนินของโรค โดยมี 7คนที่มี Repigmentation 25-75% และ 3 คนที่ยังมีการ ดำเนินของโรคอยู่	NA
Akhilendra Singh, et al (2014) ⁽¹²⁾	RCT	50 (VIDA+4, BSA<10%)	Minocycline 100mg daily for 6 months	Oral minipulse therapy (OMP)	VIDA VASI ผลข้างเคียง	ค่า VIDA score ลดลงจากก่อนการ รักษาทั้ง 2 กลุ่ม (p<0.001 ทั้ง 2 กลุ่ม) โดยกลุ่ม Minocycline มีค่า VIDA ลดลง 1.64 คะแนนและกลุ่ม OMP ลดลง 1.68 คะแนน (p=0.6 เมื่อ เทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม)	ทุก 4 สัปดาห์ นาน 6 เดือน
						VASI: ค่าผลต่าง VASI ที่ลดลงจาก BL ของทั้ง 2 กลุ่มแต่ไม่ แตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (p=0.11)	
Amir Hossein Siadat et al (2014) ⁽¹³⁾	RCT	42 (Unstable vitiligo)	Minocycline 100 mg daily for 3 months	NBUVB (3 months)	VIDA Total mean size of lesions Side effect	กลุ่ม NBUVB มี จำนวนผู้ป่วยที่ยังมี การดำเนินของโรค น้อยกว่า และ ผลรวม พื้นที่รอยโรคลดลง มากกว่ากลุ่ม Minocycline อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ	ทุก 4 สัปดาห์ นาน 12 เดือน

RCT: Randomized controlled trial, BL: Baseline, NBUVB: Narrowband UVB, OMP: Oral minipulse therapy, VASI: Vitiligo Area Scoring index, VIDA: Vitiligo Disease

ตาราง 6 แสดงผลข้างเคียงของ Minocycline เปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม Tetracyclines ตัวอื่นๆ
(10)

	Minocycline	Doxycycline	Tetracycline	Erythromycin
Contraindications	Pregnancy, lactation, children aged <8 y, severe liver insufficiency, kidney insufficiency			Cardiac arrhythmias, disturbance of electrolytes, concomitant use of terfenadine or pimozide
Adverse effects				
gastrointestinal symptoms (nausea, diarrhea, flatulence, candidiasis)	+++	+++	+++	+++
vaginal candidiasis	+++	+++	+++	+++
esophagitis		++ ^b	++ ^b	
phototoxicity		++ ^c	+++	
hyperpigmentation	+++			
drug-induced lupus erythematosus	++ ^d			
cholestatic hepatitis, pancreatitis, pseudomembranous colitis				+
exanthema	++	++	++	++
headaches	++	++	++	+

a The adverse-effect profile of lymecycline is comparable to that of tetracycline, with the exception of phototoxicity.

b If taken at bedtime and without sufficient fluid intake.

c Dependent on daily dosage and UVA dose.

d 8.8 cases/100 000 person-years, plus autoimmune hepatitis or hypersensitivity syndrome, mainly in women, after median of 19 mo, relative risk 2.64 (95% CI 1.51, 4.66).

+ indicates single cases; ++ indicates rare; +++ indicates frequent (~4–13%).

จาก Systematic review ของ Smith และ Leyden โดยข้อมูลจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US-FDA Medwatch) ในช่วงเวลาตั้งแต่ปีค.ศ.1998-2003 รายงานผลข้างเคียงของการใช้ยาที่ 72 รายต่อ 1 ล้านคนที่ได้รับยา Minocycline อย่างไรก็ตามในการศึกษา Cochrane Database of Systematic Reviews⁽⁵⁶⁾ ปี ค.ศ.2012 เรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ Minocycline ในการรักษาสิว พบว่าจาก Randomized controlled trial 39 การศึกษารวมผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 1,906 คน มีการรายงานผลข้างเคียงจากยาทั้งหมด 332 ราย (ร้อยละ17.4)

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ และอาการเหล่านี้สามารถหายได้หลังจากหยุดยา มีบางการศึกษารายงานว่าผลข้างเคียงเหล่านี้สัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Minocycline ไม่มีรายงานเรื่อง Phototoxicity ซึ่งแตกต่างจากยา Tetracycline และ Doxycycline ที่สามารถทำให้เกิด Phototoxicity ได้ โดยโอกาสการเกิดจะสัมพันธ์กับขนาดของยา และปริมาณแสง UVA ที่ผู้ป่วยได้รับ

มีการทดลอง In vitro เพื่อศึกษาการเกิด Phototoxicity ของยาในกลุ่ม Tetracyclines โดยประเมินจากการเกิด Hemolysis ของเซลล์เม็ดเลือดแดงเมื่อได้รับรังสี UVA

ร่วมกับยาในกลุ่ม Tetracyclines ผลพบว่ายา Doxycycline พบ Hemolysis ถึงร้อยละ 85 Methacycline พบร้อยละ 36 ของ และ Tetracycline พบร้อยละ 18 แต่สำหรับ Minocycline ไม่พบ Hemolysis ของเม็ดเลือดแดงเลย⁽⁵⁷⁾ และอีกการศึกษาซึ่งเปรียบเทียบการให้ Doxycycline (200 มิลลิกรัมต่อวัน) กับ Minocycline (200 มิลลิกรัมต่อวัน) พบผลข้างเคียงของ Phototoxic reaction ในผู้เข้าร่วมวิจัย 11 จาก 15 คนที่ได้รับยา Doxycycline แต่ไม่มีรายงานผลข้างเคียง Phototoxic reaction ในกลุ่มที่ได้รับ Minocycline จึงจัดได้ว่า Minocycline เป็นยาที่มีความปลอดภัยในแง่ของ Photosensitivity มากที่สุดในกลุ่ม Tetracyclines⁽⁵⁷⁾

ผลข้างเคียงในด้านอื่นๆ ที่สำคัญ ได้แก่

- ปัญหาเรื่องเม็ดสี (Pigmentation) คือก่อให้เกิดสีผิวคล้ำ พบได้บ่อยบริเวณรอยแผลเป็น หรือบริเวณนอกร่มผ้า และในเยื่อช่องปาก มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับ Minocycline เป็นระยะเวลานานและได้รับปริมาณยาสะสมมากกว่า 100 กรัม อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายสามารถมีผลข้างเคียงดังกล่าวโดยไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาหรือขนาดยาที่ได้รับ การสะสมของเม็ดสีจาก Minocycline สามารถคงอยู่ได้หลายปีหลังจากหยุดยา และรักษาได้ด้วยเลเซอร์สำหรับเม็ดสี เช่น Q-switched -Nd:YAG laser หรือการรับประทานยา Isotretinoin เป็นต้น⁽¹⁰⁾

- Lupus-like syndrome: มีรายงานเพิ่มความเสี่ยงการเป็นโรคภูมิต้านทาน มี Absolute risk 52.8 ราย ต่อประชากร 100,000 รายที่ได้รับยา โดยตัวยาสสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันได้โดยตรง (Super-Antigen) จึงเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะในคนไข้เพศหญิง

- ความเสี่ยงต่อการเป็นพิษต่อตับ (Hepatotoxicity) พบที่ 1.04 รายต่อประชากร 10,000 รายต่อเดือนโดย the British National Formulary แนะนำให้ตรวจดูค่าการทำงานของตับหากใช้ยาต่อเนื่องนานเกิน 6 เดือน

- Benign intracranial hypertension ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะและการมองเห็นผิดปกติ มักเกิดใน 1 เดือนแรกที่ได้รับยา แนะนำให้หยุดยาทันทีโดยอาการจะทุเลาลงภายใน 1 เดือนหลังหยุดยา

- อาการทางผิวหนัง เช่น Sweet syndrome, Necrotizing vasculitis และ Lymphomatoid papulosis เป็นต้น⁽⁵⁶⁾

6. Narrowband-UVB และระเบียบการฉายแสง

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยการฉายแสง Narrowband UVB ⁽⁵⁸⁾ ได้แก่

- ระยะเวลาการดำเนินโรค หากผู้ป่วยเริ่มเข้ารับรักษาเร็วจะให้ผลการรักษาดีขึ้น
- ตำแหน่งของรอยโรคต่างขา พบว่าบริเวณใบหน้าจะมีการตอบสนองต่อการฉายแสง Narrowband UVB มากที่สุด รองลงมาคือ บริเวณลำตัว แขนขา และปลายมือปลายเท้า (Acral lesions) ตามลำดับ และ Segmental vitiligo จะตอบสนองต่อการฉายแสงได้น้อยที่สุด
- ความต่อเนื่องในการรักษา กล่าวคือ ผู้ป่วยควรเข้ารับการฉายแสงได้ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือน

The European task force ⁽²⁸⁾ ให้คำแนะนำถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย โดยแนะนำให้หยุดการฉายแสงหากไม่มี Repigmentation ในระยะเวลา 3 เดือน หรือหยุดการฉายแสงหากได้รับการฉายแสงนาน 6 เดือน แต่มี Repigmentation < 25%

ตาราง 7 ระเบียบ การฉายแสง Narrowband UVB ⁽⁵⁹⁾

The Vitiligo Working Group phototherapy recommendations	
ความถี่ของการฉายแสง 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์	ระดับของหลักฐาน (Level of evidence) IIA
ค่าพลังงานการฉายแสง เริ่มต้นที่ 200 mJ/cm ² ทุกสัปดาห์ (Skin type) และเพิ่มทีละร้อยละ 10-20 ต่อครั้ง	IB
ค่าพลังงานสูงสุดที่รับได้ ใบหน้า : 1500 mJ/cm ² ลำตัว: 3000 mJ/cm ²	IV
จำนวนครั้งสูงสุดที่ได้รับการฉายแสง Skin phenotype IV-VI: ไม่จำกัด Skin phenotype I-III: ยังจำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มถึงความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งผิวหนัง	IV
ช่วงเวลาประเมินการรักษาหลังการรักษาแล้ว: 18-36 ครั้ง จำนวนครั้งที่น้อยที่สุดในการประเมินว่าไม่ตอบสนองการฉายแสง: 48 ครั้ง ในบางรายที่ตอบสนองช้ามาก อาจทำการประเมินหลังได้รับการรักษาแล้วที่ ≥ 72 ครั้ง	III

ตาราง 7 (ต่อ)

The Vitiligo Working Group phototherapy recommendations	
การปรับค่าพลังงานตามอาการแดงของผิว	IB
ไม่มีอาการแดง(Erythema): เพิ่มพลังงานร้อยละ 10-20	
ผิวสีชมพู โดยไม่มีอาการอื่นๆ: ใช้พลังงานเท่าเดิม และเพิ่มพลังงานร้อยละ 10-20 เมื่อไม่มีรอยแดง	
ผิวสีแดง(Bright red) โดยไม่มีอาการอื่นๆ: หยุดการฉายแสงจนกว่าผิวจะเป็นสีชมพู และให้เริ่มฉายแสงด้วยพลังงานครั้งล่าสุดที่ทนได้	
ผิวสีแดงร่วมกับมีอาการอื่นๆ เช่น เจ็บ แสบ ตุ่มน้ำ: หยุดการฉายแสงจนกว่าอาการดังกล่าวจะหาย และผิวเปลี่ยนเป็นสีชมพูอ่อน และให้เริ่มกลับมาฉายแสงด้วยพลังงานครั้งล่าสุดที่ทนได้	
การปรับค่าพลังงานหากเว้นการฉายแสง	IV
เว้นการฉายแสง 4-7 วัน: ใช้พลังงานเท่าเดิม	
เว้นการฉายแสง 8-14 วัน: ลดค่าพลังงานลงร้อยละ 25	
เว้นการฉายแสง 15-21 วัน: ลดค่าพลังงานลงร้อยละ 50	
เว้นการฉายแสงมากกว่า 3 สัปดาห์: ให้การรักษาใหม่	
หากมีการเปลี่ยนหลอดไฟ หรือปรับค่าพลังงานของเครื่อง (Calibration)	IV
ให้ลดค่าพลังงานลงร้อยละ 10-20	
การประเมินการตอบสนองต่อการฉายแสง	IB
ถ่ายภาพรอยโรคอย่างต่อเนื่อง เพื่อติดตามการดำเนินโรคและการตอบสนองการรักษา	
ประเมินการตอบสนองการรักษาด้วยเกณฑ์การวัดที่ผ่านการตรวจสอบและมีความน่าเชื่อถือ เช่น VASI หรือ VETF	
คำแนะนำหลังการฉายแสง	IV
แนะนำให้ทาครีมกันแดด (SPF $\geq$ 30) และหลีกเลี่ยงแสงแดด	
ผลิตภัณฑ์ที่ทาาก่อนเข้ารับการฉายแสง	IV
หลีกเลี่ยงการทำผลิตภัณฑ์ทุกชนิดก่อนการฉายแสง 4 ชั่วโมง ยกเว้นน้ำมัน (Mineral oil) สามารถใช้ได้สำหรับผิวที่แห้ง หนา เพื่อเพิ่มความสามารถในการทะลุสู่ชั้นผิว	
การปรับลดค่าพลังงานหากมี Repigmentation อย่างสมบูรณ์	IV
ช่วง 1 เดือนแรกให้ทำการฉายแสง 2 ครั้งต่อสัปดาห์ หลังจากนั้นลดเป็น 1 ครั้งต่อสัปดาห์ในเดือนที่ 2 และ 1 ครั้งต่อสัปดาห์เว้นสัปดาห์ในเดือนที่ 3 จากนั้นให้ทำการหยุดการฉายแสงในเดือนที่ 4	

ตาราง 7 (ต่อ)

The Vitiligo Working Group phototherapy recommendations	
การตรวจติดตาม	IV
Skin phenotype I-III: ตรวจติดตามปีละครั้งโดยแนะนำให้ตรวจผิวหนังทั่วร่างกายว่ามีะเร็งของผิวหนังหรือไม่	
Skin phenotype IV-VI: มีความปลอดภัยค่อนข้างมาก ไม่มีการรายงานการเกิดมะเร็งผิวหนังในผู้ป่วยกลุ่มนี้	
แนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายกลับมาตรวจติดตาม หากมีการดำเนินของโรคกลับมาอีก	
การฉายแสงในเด็ก	III
อายุน้อยที่สุดที่สามารถย่นหลังตาหรือใส่แว่นตาปกป้องดวงตาในผู้ฉายแสงได้ โดยทั่วไปจะอยู่ที่อายุ 7-10 ปีขึ้นกับเด็กแต่ละคน	
บริเวณพิเศษของร่างกาย	III
ดวงตา: จำเป็นต้องปิดตา หรือใส่แว่นปกป้องดวงตา (Goggles) ตลอดช่วงเวลาที่ฉายแสง	
ใบหน้า: ใส่ที่ป้องกันบริเวณใบหน้า ในกรณีที่ไม่มีรอยโรคบริเวณใบหน้า	
อวัยวะเพศ: ปิดบริเวณดังกล่าว	
แนะนำให้ทาครีมกันแดดที่ลานนม (Areola) ก่อนการฉายแสง โดยเฉพาะผู้ป่วย Skin phenotype I-III	
การรักษาอื่นๆ ที่สามารถใช้ร่วมกับการฉายแสง	IB
Oral antioxidants, กลุ่มยา Topical, Oral pulse corticosteroid	
การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังที่สามารถเกิดได้จากการฉายแสง	IV
ผิวแห้ง: แนะนำให้ทาผลิตภัณฑ์ที่ให้ความชุ่มชื้น หรือ Mineral oil	
ผิวหนัง: ทา Topical corticosteroid หรือ ยาที่เร่งการผลัดผิว (Keratolytic)	

7. การประเมินการตอบสนองของโรคต่างชา ⁽⁶⁰⁾

การประเมินการตอบสนองของโรคต่างชา แบ่งเป็นการประเมินหลักๆ 2 ด้าน คือ

1 การกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation)

2 Disease activity

7.1 การกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation): การประเมินจากการดูพื้นที่ของรอยโรค

(1) Vitiligo Area Scoring index (VASI)

เป็นวิธีการวัดที่ได้รับความนิยม พัฒนาขึ้นโดยมีแนวคิดต้นแบบจาก Psoriasis Area Severity Index (PASI) วิธีการวัดคือใช้พื้นที่ฝ่ามือและนิ้วมือกำหนดให้เทียบเท่าพื้นที่ร้อยละ 1 ของ Body surface area (1 unit of Body surface area) และทำการประเมินพื้นที่ที่รอยโรคต่างขาวใน 1 unit เป็นร้อยละ; 0, 10, 25, 50, 75, 90 และ 100 ดังรูป⁽⁶¹⁾

ร้อยละของ	ความหมาย
Depigmentation	
100%	พื้นที่ทั้งหมดเป็นสีขาวล้วน
90%	มีพื้นที่ที่มีเม็ดสีปรากฏเป็นจุดๆ
75%	พื้นที่ที่ไม่มีเม็ดสี (Depigmentation area) มากกว่าพื้นที่ที่มีเม็ดสี (Pigmented area)
50%	พื้นที่ที่ไม่มีเม็ดสี (Depigmentation area) ใกล้เคียงกับพื้นที่ที่มีเม็ดสี (Pigmented area)
25%	พื้นที่ที่ไม่มีเม็ดสี (Depigmentation area) น้อยกว่าพื้นที่ที่มีเม็ดสี (Pigmented area)
10%	พื้นที่ที่ไม่มีเม็ดสีปรากฏเป็นจุดๆ

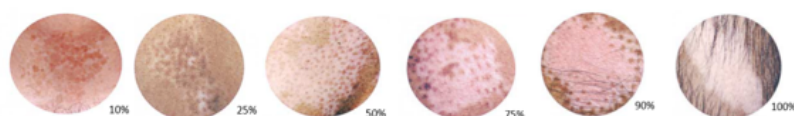
ภาพประกอบ 5 แสดงการประเมิน Vitiligo Area Scoring index (VASI)⁽⁶¹⁾

แบ่งพื้นที่ผิวของร่างกายแยกประเมินเป็น 5 ส่วน ได้แก่ มือ แขน (รวมบริเวณรักแร้) ลำตัว ขา (รวมบริเวณขาหนีบและก้น) เท้า นำค่าผลรวมของ Hand unit ที่คูณกับร้อยละของ Depigmentation ของแต่ละบริเวณมารวมกันจะได้เป็นค่า VASI ซึ่งค่า VASI จะอยู่ในช่วงตั้งแต่ 0-100 โดย 0 คะแนน หมายถึงไม่มีรอยโรคและ 100 คะแนน หมายถึง มีรอยโรคต่างขาวทั่วร่างกาย

$$VASI = \sum_{\text{All Body Sites}} [\text{Hand Units}] \times [\text{Residual Depigmentation}] .$$

บริเวณ	จำนวน Hand Unit	ร้อยละของต่างขาว ในแต่ละ Hand unit	คะแนน ที่ได้	บริเวณ	จำนวน Hand Unit	ร้อยละของต่างขาว ในแต่ละ Hand unit	คะแนน ที่ได้
แขน		10		ลำตัว		10	
		25				25	
		50				50	
		75				75	
		90				90	
		100				100	
	คะแนนรวม =				คะแนนรวม =		
มือ		10		ขา		10	
		25				25	
		50				50	
		75				75	
		90				90	
		100				100	
	คะแนนรวม =				คะแนนรวม =		
เท้า		10					
		25					
		50					
		75					
		90					
		100					
	คะแนนรวม =						

รูปแสดงร้อยละค่าต่างขาวในแต่ละ Hand unit



ภาพประกอบ 6 ภาพแสดงแบบประเมิน VASI

VASI เป็นวิธีการวัดในกลุ่ม Semi-objective มีค่าความเที่ยงตรงของการวัดในระดับดีเยี่ยม โดยมีค่า Inter-observer reliability ที่ 0.93 และ Intra-observer reliability ที่ 0.93 เช่นเดียวกัน⁽⁶²⁾ และเป็นวิธีการวัดที่ไม่ซับซ้อน เข้าใจง่าย และใช้เวลาในการประเมินน้อย (น้อยกว่า 5 นาที) อีกทั้งสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีทรัพยากรจำกัดเนื่องจากไม่จำเป็นต้องใช้อุปกรณ์เสริม อย่างไรก็ตามวิธีการวัดผลแบบ VASI มีค่า Smallest detectable change (SDC) อยู่ที่ร้อยละ 7.1 จึงไม่เหมาะในการใช้วัดผู้ป่วยที่มีพื้นที่ผิวรอยโรคน้อย

(2) Quartile grading scales

เป็นวิธีการประเมินการกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation) ของรอยโรค โดยมีเกณฑ์แบ่งดังนี้

- Repigmentation 0% คือไม่มีการกลับมาของเม็ดสี (None)

- Repigmentation 1-25% จัดว่ามีการกลับมาของเม็ดสีระดับน้อย (Mild)
- Repigmentation 26-50% จัดว่ามีการกลับมาของเม็ดสีระดับปานกลาง (Moderate)
- Repigmentation 51-75% จัดว่ามีการกลับมาของเม็ดสีระดับดี (Good)
- Repigmentation 76-100% จัดว่ามีการกลับมาของเม็ดสีระดับดีมาก (Excellent)

เป็นวิธีการประเมิน Repigmentation ในกลุ่ม Subjective ที่นิยมใช้ เนื่องจากเป็นวิธีการประเมินที่เข้าใจได้ง่ายและประหยัดเวลา

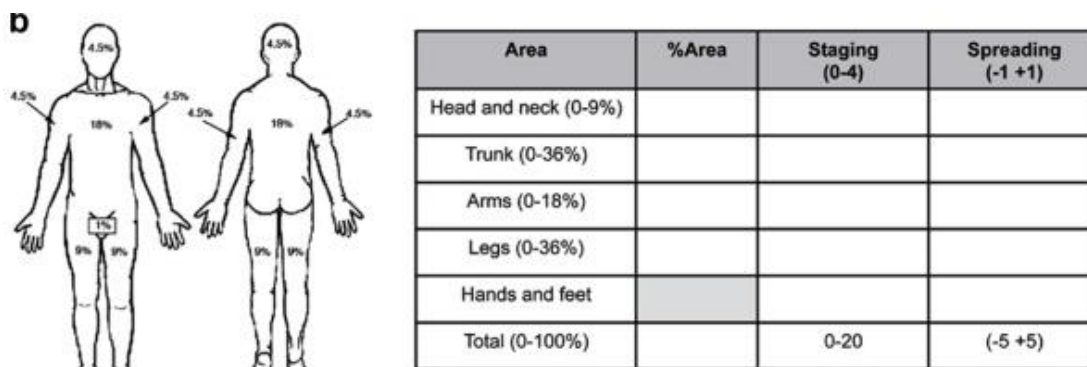
(3) Vitiligo European task Force Assessment (VETFa)

ใช้วิธีการวัดจากหลัก "Rule of nine" คือกำหนดให้พื้นที่แต่ละส่วน ได้แก่ หน้าและคอ แขนและมือแต่ละข้าง ขาและเท้าแต่ละข้าง หน้าอก ท้อง หลังส่วนบน และหลังส่วนล่าง พื้นที่เท่ากับร้อยละ 9 ของ Body surface area และบริเวณอวัยวะเพศ คือร้อยละ 1 ของ Body surface area

ทำการประเมิน Staging และประเมิน Spreading จากการเล็กรอยโรค ขนาดใหญ่ที่สุดของแต่ละส่วนที่กล่าวไปข้างต้นมาทำการประเมิน ดังนี้

ประเมิน Staging ให้คะแนน 0-4 โดยประเมินจากปริมาณพื้นที่รอยโรค ร่วมกับการมีขนสีขาว

ประเมิน Spreading หรือการกระจายของรอยโรค ให้คะแนน
 -1 = รอยโรคลดลง (Regressive) 0 = รอยโรคคงที่ (Stable) +1 = รอยโรคลุกลามมากขึ้น (Progression) โดยบริเวณมือและเท้า 2 ข้างให้ประเมิน Staging และ Spreading แยกจากพื้นที่ แขนและขา



Vitiligo European Task Force Assessment tool (Taieb et al., 2007)

General recommendations

Hands and feet are included in evaluation of extent in arms and legs, but evaluated separately and globally for staging and spreading
Use largest patch in each territory

Recommendations to assess extent

The patient's palm including digits averages Body Surface Area. Draw the patches and mark the evaluated patches on figure (if any indicate halo nevi). If child under 5, head and neck totals(18%), legs 13,5% each. No changes in other parts

Recommendations to assess stage using the Wood's Lamp

Stage 0: normal pigmentation (no depigmentation in area graded)

Stage 1 : incomplete pigmentation (incl. spottly depigmentation, trichome and homogeneous pigmentation)

Stage 2: complete depigmentation; a few white hairs at this stage do not change stage grading

Stage 3: partial hair whitening <30%

Stage 4: complete hair whitening

Recommendations to assess spreading

First look at patch limits using natural light. Then compare with Wood's lamp limits

Score: 0 means similar limits

Score: 1 means progressive vitiligo (ongoing subclinical depigmentation)

Score: -1 means regressive vitiligo (ongoing subclinical repigmentation)

ภาพประกอบ 7 ภาพแสดงแบบประเมินการวัดวิธี Vitiligo European task Force Assessment (VETFa) ⁽⁶³⁾

ลักษณะเด่นของการวัดผล Vitiligo European task Force Assessment (VETFa) คือ มีการนำขนขาว (Leukotrichia) ซึ่งเป็น Prognostic sign อย่างหนึ่งมารวมประเมิน และมีค่า Inter/Intra-observer variability อยู่ในระดับดีเยี่ยมที่ 0.88 และ 0.97 ตามลำดับ ⁽⁶²⁾ แต่มีข้อด้อยคือ มีค่า Smallest detectable change (SDC) อยู่ที่ร้อยละ 10.4 จึงถือว่า VASI มีข้อได้เปรียบมากกว่า

(4) Vitiligo Potential Repigmentation Index (VPRI)

เป็นเครื่องมือชนิดเดียวที่บอกถึง “โอกาส” การกลับมาของเม็ดสี ประเมินจากแนวคิดพื้นฐานว่ามีเซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte) คงเหลือที่ Epidermis และ Hair follicles หรือไม่ โดยแบ่งลักษณะรอยโรคเป็น 4 ชนิดด้วยกัน ดังนี้

ชนิด	รอยโรคจากการใช้ Wood's light examination	แปลผล
Type A	Hypomelanotic lesion ขนสีดำ หรือ สีเทา	Melanocytes ที่ Epidermis หายไปบางส่วน มี Melanocytes อยู่ที่รากขน
Type B	Amelanotic lesion ขนสีดำ ปนกับขนสีขาว(Chalk-white)	Melanocytes ที่ Epidermis หายไปทั้งหมด มี Melanocytes อยู่ที่รากขน
Type C	Amelanotic lesion ขนสีขาว (Chalk-white)	Melanocytes ที่ Epidermis และรากขน หายไปทั้งหมด
Type D	Amelanotic lesion บนผิวหนังที่ไม่มีขน หรือบนเยื่อหู และมีขนสี (Chalk-white)	Melanocytes ที่ Epidermis หายไปทั้งหมด และไม่มีเซลล์รากขนอยู่

คำนวณ VPRI จาก =
$$\frac{(\text{ผลรวมของจำนวน รอยโรค type A} + \text{ผลรวมของจำนวน รอยโรค type B})}{(\text{ผลรวมของจำนวน รอยโรค type C} + \text{ผลรวมของจำนวน รอยโรค type D})}$$

ถ้าผู้ป่วยมีค่า VPRI สูง หมายถึงรอยโรคมีโอกาส Repigmentation มาก การประเมินวิธีนี้สามารถใช้เป็นแนวทางในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยได้ และเป็นวิธีที่สามารถวัดได้เร็ว ไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องมือราคาสูง แต่อย่างไรก็ตาม VPRI ยังเป็นการประเมินแบบ Subjective และไม่ใช่วัด Repigmentation โดยตรง จึงแนะนำให้ใช้วิธีอื่นเช่น VASI มาประเมินร่วมด้วย และยังต้องการงานวิจัยเพิ่มเติมเพื่อประเมินผลลัพธ์การวัดจาก VPRI ต่อไปในอนาคต

(5) Vitiligo Extent Score (VES)

ใช้การเปรียบเทียบกับรูปภาพ 19 รูป แต่ละรูปจะมีความรุนแรงของโรค อยู่ที่ 0-6 คะแนน โดยรูปภาพของ VES ที่นำมาประเมินนั้น จะเลียนแบบการดำเนินโรคต่างขารชนิด Non-segmental สามารถทำการประเมินผ่านเว็บไซต์ www.vitiligo-calculation.com โดยผู้ประเมินจะเลือกรูปภาพที่ใกล้เคียงกับรอยโรคของผู้ป่วยมากที่สุดในแต่ละบริเวณ จากนั้นระบบจะทำการคำนวณเป็นคะแนน Vitiligo Extent Score (VES)

N van Geel et al.
Vitiligo Extent Score

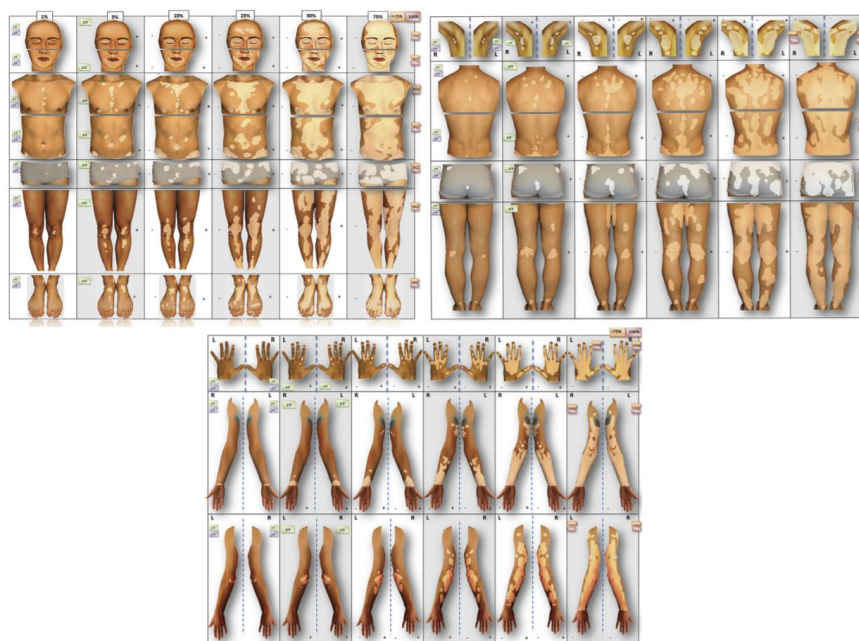


Figure 1. Scoring sheet Vitiligo Extent Score (VES). Example of the new scoring system. The 19 different body areas are scored separately depending on the vitiligo extent (online version available soon: www.vitiligo-calculation.com).

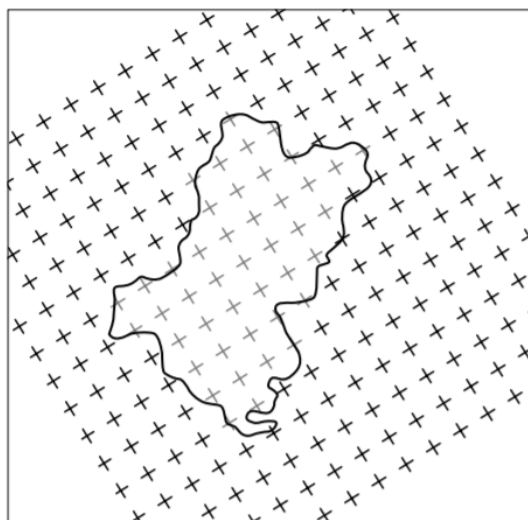
ภาพประกอบ 8 ภาพแสดงตัวอย่างการวัดวิธี VES จาก www.vitiligo-calculation.com⁽⁶⁴⁾

ข้อดีของการวัดผลแบบ Vitiligo Extent score (VES) คือ มีค่าความเที่ยงตรงของการวัดสูง (Validity) มากกว่า VASI โดยค่า Intra-class correlation (ICC) ที่ 0.94 เมื่อเทียบกับ 0.846 ของ VASI⁽⁶⁴⁾

จากงานวิจัยของ Nanja van Geel และคณะ⁽⁶⁴⁾ มีการทดลองเปรียบเทียบ Intra-observer reliability ของการวัด VES และ VASI พบว่า SDC ของ VES ต่ำกว่า VASI อยู่ที่ร้อยละ 4.68 เทียบกับร้อยละ 7.79 ตามลำดับ และเมื่อทดลองใช้ในผู้ป่วยโรคต่างขาที่มีรอยโรคน้อยกว่าร้อยละ 5 ของ Body surface area พบว่าค่า SDC น้อยกว่าเช่นเดียวกัน คืออยู่ที่ร้อยละ 1.3 เทียบกับร้อยละ 1.85 ของการวัดวิธี VASI อย่างไรก็ตามวิธีการวัดผลนี้ยังจัดว่าค่อนข้างใหม่ อาจจำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติม

(6) Point-counting method

วิธีการวัดคือนำกระดาษมาวางทับบนรอยโรคของผู้ป่วยและลากปากกาตามขอบของรอยโรค จากนั้นนำกระดาษโปร่งแสงที่มีจุดตารางมาวางทับและนับจำนวนจุดที่รอยโรคครอบคลุม ดังตัวอย่างภาพ⁽⁶⁵⁾



ภาพประกอบ 9 ภาพแสดงวิธีการคำนวณพื้นที่รอยโรค ด้วยวิธี Point counting method

เป็นวิธีการวัด Semi-objective เหมาะกับรอยโรคที่ขอบไม่เรียบ แต่เป็นวิธีการวัดที่ใช้เวลามากโดยเฉพาะรอยโรคมีพื้นที่กว้าง หรือมีขอบที่รอยโรคเคี้ยวมาก มีจุดกระจาย จะทำให้ผู้ประเมินร่างขอบรอยโรคได้ยาก จากภาพประกอบ 9 นับจำนวนเครื่องหมาย x นำมาคูณด้วย 0.1 cm^2 จะได้พื้นที่ของรอยโรค ยกตัวอย่างจากรูปคือ $44 \times 0.1 = 4.4 \text{ cm}^2$

(7) Digital Image analysis System (DIAS) หรือ Digital planimetry technique

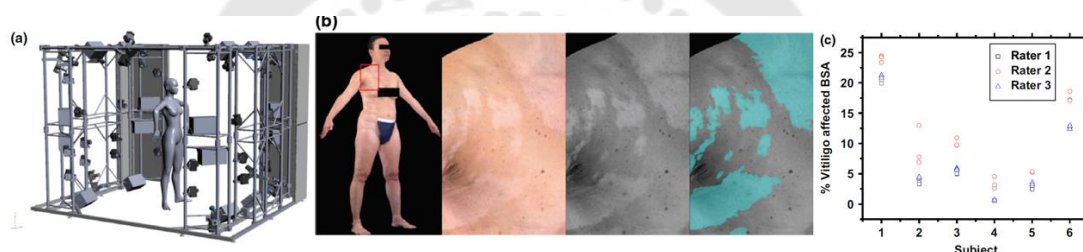
เป็นวิธีการวัดที่พัฒนาต่อจาก Point-counting method โดยการแสกนรูปที่ร่างจากรอยโรคเข้าโปรแกรม เพื่อคำนวณร้อยละการกลับมาของเม็ดสีด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ เพิ่มความละเอียดและรวดเร็วได้การคำนวณมากกว่าวิธี Point-counting Method แต่อย่างไรก็ตาม ทั้ง 2 วิธีนี้ ใช้การประเมินโรครอยที่ขึ้นกับการร่างขอบของผู้ประเมินเช่นเดียวกัน

(8) Computer-based Image Analysis Program

ใช้วิธีการถ่ายรูปจากกล้องดิจิตอลในบริเวณที่มีความสว่างของแสงปกติและเท่าเดิม จากนั้นรูปภาพจะถูกประมวลผลของโปรแกรม เพื่อดูการกลับมาของของเม็ดสี เป็นวิธี Objective อย่างหนึ่ง ข้อดี คือสามารถประเมินสีต่างๆ เช่น แดง เขียว น้ำเงิน บนผิวหนัง ที่อาจสะท้อนถึงการสะสมของเม็ดสีเมลานิน หรือสีของฮีโมโกลบินได้ ทำให้สามารถประเมินรอยโรค แม้มีการเปลี่ยนแปลงการกลับมาของเม็ดสีเพียง 1% ก็ตาม แต่ข้อจำกัดคือ จะประเมินได้ในภาพ 2 มิติเท่านั้น ถ้าหารอยโรคอยู่บนพื้นผิวที่มีความนูนหรือเว้าเข้าจะประมวลผลผิดพลาด

(9) การประเมินรูปภาพแบบ 3 มิติ (3-D Image analysis)

เป็นวิธีที่พัฒนาขึ้นเพื่อลดข้อจำกัดจากวิธี Computer-based Image Analysis Program จึงมีการพัฒนาโปรแกรมเพื่อประเมินรอยโรคแบบสามมิติขึ้น เช่น Canfield Vectra Whole Body 360 (WB360) high-resolution system เป็นต้น โดยการใช้กล้อง 3 มิติ ถ่ายรูปทั้งตัวของผู้ป่วยเพียง 1 ครั้ง รูปดังกล่าวจะถูกนำเข้าโปรแกรมและประมวลรอยโรคได้ทุกบริเวณโดยใช้เวลาทั้งสิ้นเฉลี่ย 15 นาทีต่อรอยโรคทั้งตัวของผู้ป่วย เป็นวิธีที่มีค่า Inter-rater reliability ที่สูง ICC ที่ 0.89 และ Intra-rater reliability มากกว่าร้อยละ 95 แต่มีข้อจำกัดคือ ยังให้ผู้ประเมินทำการเลือกขอบของรอยโรคจากรูป และเป็นเครื่องที่มีราคาสูง ต้องใช้พื้นที่บริเวณกว้าง ในการจัดตั้งอุปกรณ์กล้อง 3 มิติ



ภาพประกอบ 10⁽⁶⁶⁾ แสดงการใช้ 3D imaging ในการประเมินพื้นที่ผิวผู้ป่วยโรคต่างชาว (a) Vectra WB360 system แสดงการถ่ายภาพ (b) Whole-body 3D capture (c) รอยโรค 3 บริเวณ ที่ถูกประเมินโดยผู้ประเมิน (Rater) ทั้ง 3 คน

7.2 Disease activity

เป็นวิธีการประเมินที่สำคัญมากอีกวิธีหนึ่ง เนื่องจากในบางการรักษาสามารถที่หยุดการลุกลามของรอยโรคแต่ไม่ได้ทำให้มีการกลับคืนมาของเม็ดสี ดังนั้นการวัด Disease activity จึงเป็นการวัดผลลัพธ์ที่จำเป็นเช่นกัน โดยเฉพาะนำมาประเมินในผู้ป่วยที่จะเข้ารับการรักษาโดยการผ่าตัดปลูกถ่ายเซลล์สร้างเม็ดสี ที่จะต้องไม่มีการดำเนินของโรคแล้วเท่านั้น

ตัวอย่างของการวัด Disease activity ได้แก่ VIDA และ Koebner's phenomenon

(1) Vitiligo Disease Activity Index (VIDA)

ใช้ประเมินภาวะ Disease activity ซึ่งการมี Disease activity หมายถึง การที่รอยโรคเดิมขยายขนาด หรือ เกิดรอยโรคใหม่ที่บริเวณอื่น โดยมีการ Grading ดังนี้

- +4 คือ มีDisease activity เกิดขึ้นภายใน 6 สัปดาห์ที่ผ่านมา
- +3 คือ มีDisease activity เกิดขึ้นในช่วง 6 สัปดาห์ ถึง 3 เดือนที่ผ่านมา
- +2 คือ มีDisease activity เกิดขึ้นในช่วง 3-6 เดือนที่ผ่านมา
- +1 คือ มีDisease activity เกิดขึ้นในช่วง 6-12 เดือนที่ผ่านมา
- 0 คือ มีรอยโรคคงที่ มากกว่าหรือเท่ากับ1ปี
- 1 คือ ไม่มีDisease activity และมีการกลับมาของเม็ดสี ในช่วงมากกว่าหรือเท่ากับ1ปีที่ผ่านมา

VIDA เป็น Gold standard ในการประเมิน Disease activity ของโรคต่าง ๆ และสามารถนำมาใช้ในการตอบสนองต่อการรักษาได้ ข้อจำกัดคือ เป็นการประเมิน Subjective ที่ใช้ความจำของผู้ป่วย ทำให้มีโอกาสเกิด Recall bias และเป็นวิธีที่ทำให้เกิดความสับสนได้ง่าย เนื่องจากแต่ละส่วนของร่างกายอาจมีค่า VIDA ที่แตกต่างกันทำให้ประเมิน Stability ได้ยาก อีกทั้งโรคต่าง ๆ ยังมีการดำเนินโรคที่เปลี่ยนแปลงได้ในแต่ละปี

(2) Koebner's phenomenon

Koebner's phenomenon คือการเกิดรอยโรคใหม่จากที่ผิวหนังถูกเกา ขูดขีด หรือลักษณะรอยโรค Depigmentation ที่ไม่เป็นไปตามธรรมชาติ เช่น รอบวง เป็นเส้น หรือเป็นลักษณะ Punctiform หรือจากการให้ประวัติโดยตรงจากผู้ป่วยเองว่ามีรอยโรคจาก Physical trauma

Koebner's phenomenon ยังแบ่งออกเป็น 3 ชนิด ตามประวัติและอาการของผู้ป่วย ได้แก่

Type KP1: มีประวัติการเกิด Koebner's phenomenon

Type KP2A: มี Koebner's phenomenon บริเวณที่โดนขูดขีดได้ง่าย (Friction area)

Type KP2B: มี Koebner's phenomenon ลักษณะ Linear หรือลักษณะอื่นๆ ที่ไม่เป็นไปตามการเสียดสีตามธรรมชาติ

Type KP3: มี Koebner's phenomenon จากการทดสอบด้วยการขูดที่ผิวหนัง

โดย Koebner's phenomenon มีความสัมพันธ์กับ VIDA score และ Vitiligo activity เช่น ใน Type KP2A จะมี Disease activity เทียบเท่า VIDA score 3+ เป็นต้น

นอกจากนี้การมี Koebner's phenomenon ยังสัมพันธ์กับผู้ป่วยต่างชาวยุโรปที่อายุน้อย ตอบสนองการรักษาด้วย หรือตอบสนองต่อการทา Corticosteroids มากกว่าการฉายแสง Narrowband-UVB

7.3 การประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

การประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ถือว่าเป็นวิธีหนึ่งที่สำคัญในการประเมินผลการรักษาของผู้ป่วยโรคต่างชาวยุโรป เนื่องจากการมีเม็ดสีที่ผิดปกติทำให้ผู้ป่วยเสียความมั่นใจในตนเอง มีปัญหาต่อการเข้าสังคมและการทำงานได้มาก British Association of Dermatologist ได้ให้คำแนะนำว่าควรทำการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และจัดว่าเป็นข้อบ่งชี้แสดงถึงผลการรักษาผู้ป่วยเช่นเดียวกัน⁽³⁾

แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง Dermatology Life Quality Index (DLQI Thai version)

โดยการให้คะแนนในการตอบแบบสอบถามคุณภาพชีวิต ดังนี้

- มาก = 3 คะแนน
- ปานกลาง = 2 คะแนน
- น้อย = 1 คะแนน
- ไม่มีเลย = 0 คะแนน
- ไม่มีความเกี่ยวข้อง = 0 คะแนน

หลังจากที่อาสาสมัครตอบคำถามครบทุกข้อแล้ว นำคะแนนของแต่ละข้อมารวมเป็นคะแนน DLQI score คะแนนสูงสุดคือ 30 คะแนน และต่ำสุดคือ 0 คะแนน

ตารางแสดงการแปลผลคะแนนระดับคุณภาพชีวิต (DLQI)

คะแนน	ระดับคุณภาพชีวิต
0-1	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วย
2-5	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยเล็กน้อย
6-10	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยปานกลาง
11-20	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยค่อนข้างมาก
21-30	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างมาก

DLQI Thai version

แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง
(ข้อมูลของท่านจะเป็นความลับ ไม่ถูกนำไปเปิดเผยเป็นรายบุคคลต่อผู้ใดทั้งสิ้น)

ชื่อ _____ H.N. ____/____ DLQI Score: _____

เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง อายุ _____ ปี อาชีพ _____

Study No. _____ วันที่ ____ / ____ / ____ Diagnosis _____

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหาของคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา?		
กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาตอบคำถามทุกข้อ)		
1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผิวหนังมากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการประอะเบื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992 (Text)

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบไปข้างหน้าที่มีการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง 2 กลุ่ม และมีการปิดบัง 2 ฝ่าย คือผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้ประเมิน (Experimental, prospective, randomized, controlled, double-blinded study)

กลุ่มเป้าหมายของงานวิจัย (Targeted population)

ผู้ป่วยโรคต่างขาชนิด Generalized จำนวน 44 คน ที่มาเข้ารับการรักษาที่ศูนย์ผิวหนัง มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

ผู้วิจัยเลือกงานวิจัยของ Anbar และคณะ⁽⁶⁷⁾ เพื่อใช้ในการหาค่า VASI ที่เปลี่ยนแปลงจากการที่ผู้ป่วยโรคต่างขาได้เข้ารับการฉายแสงต่อเนื่องนาน 12 สัปดาห์ และเลือกงานวิจัยของ Singh และคณะ⁽¹²⁾ เพื่อดูค่า VASI ที่เปลี่ยนแปลงหลังจากที่ผู้ป่วยโรคต่างขาได้รับประทาน Minocycline ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน

งานวิจัยของ Anbar และคณะ⁽⁶⁷⁾ ทำการศึกษาเปรียบเทียบการฉายแสง Narrowband UVB อย่างต่อเนื่อง กับการฉายแสง Narrowband UVB แบบเดือยเว้นเดือย ในผู้ป่วยโรคต่างขาชนิด Non-segmental โดยรวมผู้ป่วยที่มีภาวะตัวโรคสงบ (Stable) และลุกลาม (Unstable) ผลการทดลองในกลุ่มผู้ป่วยโรคต่างขาที่ได้รับการฉายแสง Narrowband UVB ความถี่ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ ต่อเนื่องนาน 3 เดือน มีค่า VASI ลดลง จาก 0.9 ± 0.1 เป็น 0.6 ± 0.3 คะแนน

การศึกษาของ Singh และคณะ⁽¹²⁾ ในการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโรคต่างขา จากการให้รับประทาน Dexamethasone ขนาด 2.5 มิลลิกรัม ติดต่อกัน 2 วัน ต่อสัปดาห์ และ การรับประทาน Minocycline ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยต่างขาที่อยู่ในภาวะลุกลาม (Active vitiligo) ระยะเวลาทั้งสิ้นนาน 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับประทาน Minocycline มีค่า VASI ลดลงจาก 1.71 คะแนน เป็น 1.52 คะแนน หรือคิดเป็นร้อยละ 11.11

จากข้อมูลจากงานวิจัยดังกล่าว การให้ Minocycline รับประทานร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ในผู้ป่วยโรคต่างขา จะสามารถลดคะแนน VASI ลงได้เพิ่มขึ้น 0.099 คะแนน (Difference = 0.099: ที่มาจาก ร้อยละ 11.11 x 0.9) ผู้วิจัยใช้ Power and Sampling Size

program ในการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างที่จะใช้เป็น กลุ่มที่เป็นอิสระต่อกัน (Independent samples) กำหนดค่า $\alpha = 0.05$ power = 0.8 $\sigma = 0.1$ Difference = 0.099 โดยใช้อัตราส่วน 1:1 ทำการคำนวณผ่านโปรแกรมดังกล่าวได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 17 คน และกำหนดค่า Dropout rate ร้อยละ 30 ได้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 22 คนต่อกลุ่ม รวมทั้งสิ้น 44 คน

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Sampling population)

การเลือกกลุ่มอาสาสมัครนั้นจะใช้วิธีการ Consecutive sampling คือรับอาสาสมัครตามที่อาสาสมัครมาเข้าร่วมโครงการวิจัย แล้วมีคุณสมบัติตรงตามที่กำหนด โดยใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมศึกษา (Inclusion criteria) เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) จำนวนทั้งสิ้น 44 คน

Randomization

ผู้วิจัยจะใช้วิธี Block randomization ในการแจกแจงยาให้แก่อาสาสมัครในโครงการวิจัย เรียงตามลำดับหมายเลขของอาสาสมัคร โดยอาสาสมัครจะได้รับยา 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 22 คน รวมทั้งสิ้น 44 คน โดยจะทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาระหว่างการฉายแสง Narrowband-UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline และ การฉายแสง Narrowband-UVB ร่วมกับการรับประทานยาหลอก โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปจากเว็บไซต์ www.randomization.com แบ่งเป็น 6 block จำนวน 2 คน 5 block จำนวน 4 คน และ 2 block จำนวน 6 คน

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า (Inclusion criteria)

1. อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยโรคต่างขาชนิด Generalized ที่มีรอยโรคกระจายทั่วตัว
3. ผู้ป่วยที่สามารถมาเข้ารับการฉายแสง Narrowband UVB ความถี่ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ได้ เป็นระยะเวลา 3 เดือน
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ และลงลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed consent form)

เกณฑ์การคัดเลือกรับ (Inclusion criteria)

1. มีประวัติได้รับการรักษาด้วยการฉายแสง หรือได้รับประทานยาปรับภูมิคุ้มกัน (Immunomodulator) หรือ กลุ่มยา Corticosteroids หรือสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในระหว่าง 3 เดือนที่ผ่านมา
2. มีประวัติทายากลุ่ม Topical corticosteroids หรือ กลุ่มอนุพันธ์ Vitamin D ที่รอยโรค 2 สัปดาห์ก่อนหน้านี้
3. มีประวัติได้รับการรักษาโดยการฉายแสงรังสี (Radiotherapy) หรือได้รับเคมีบำบัด (Chemotherapy)
4. มีประวัติเป็นโรคมะเร็งผิวหนัง
5. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคแพ้แสง (Photosensitivity) หรือโรคที่กำเริบจากการโดนแสงอื่นๆ (Photomediated disorders)
6. ผู้ป่วยที่มีค่าผลเลือด ANA titer มากกว่าหรือเท่ากับ 1:80 และมีอาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับโรคภูบีส
7. ผู้ป่วยมีประวัติเป็นโรคตับ หรือการทำงานของไตผิดปกติ
8. ผู้ป่วยมีค่าผลเลือด AST, ALT ที่ผิดปกติ หรือค่า eGFR น้อยกว่า 60 ml/min
9. ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคกลัวที่แคบ (Claustrophobia)
10. ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
11. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม Tetracyclines
12. ผู้ป่วยมีประวัติการรับประทานยาในกลุ่มอนุพันธ์ของวิตามินเอภายใน 1 เดือนก่อนเข้าร่วมวิจัย

เกณฑ์การคัดออสมัครออกในระหว่างทำการศึกษา (Discontinuation criteria)

1. มีผลข้างเคียงรุนแรงจากการใช้ยาในโครงการวิจัยระหว่างทำการศึกษา (Serious adverse effects, SAEs) ได้แก่ เสียชีวิต (Death) เป็นอันตรายต่อชีวิต (Life-threatening conditions) ทำให้อาสาสมัครต้องนอนโรงพยาบาล (Require in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization) ทำให้อาสาสมัครเกิดความพิการ (Results in persistent or significant disability/ incapacity) ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดในบุตร (Congenital anomaly/ birth defect)
2. มีผลข้างเคียงจากยา (Adverse drug reaction) ที่จำเป็นต้องหยุดยาที่ใช้ในการวิจัย ได้แก่ มีผื่นผิวหนังที่สงสัยว่าเป็นผื่นภูบีส (Drug-induced lupus erythematosus) เช่น

ผื่นแดงที่หน้าแก้มทั้ง 2 ข้าง และอาการที่ทำให้สงสัย Benign intracranial hypertension (อาการปวดศีรษะร่วมกับมีตาพร่ามัว)

3. เป็นความสมัครใจของผู้ป่วยที่ต้องการออกจากโครงการวิจัย
4. ผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษาเลย หรือ ขาดเข้าร่วมการฉายแสงมากกว่าร้อยละ 20 ของจำนวนครั้งการฉายแสงทั้งหมด
5. ผู้ป่วยที่ขาดการฉายแสงมากกว่า 14 วันติดต่อกัน
6. ผู้ป่วยที่ขาดการรับประทานยามากกว่าร้อยละ 20 ของจำนวนเม็ดยา

อุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย

1. ตู้ฉายแสง Narrowband UVB บริษัท Daavlin รุ่น Neolux หลอดไฟ Philips 48 หลอด T12 100w ความสูง 213 เซนติเมตร
2. ยา Minocycline ชื่อการค้า MINO 50 MG CAPSULES ผู้ผลิต POLIPHARM CO., LTD. จำหน่ายโดยบริษัท ควอลิเมด จำกัด
3. ยาหลอก (Placebo) ซึ่งมีลักษณะเหมือนยา Minocycline ทุกประการ ได้รับการผลิตจากบริษัท ควอลิเมด จำกัด
4. อุปกรณ์ป้องกันดวงตาหรือใบหน้าขณะเข้ารับการฉายแสง
5. แบบประเมิน Vitiligo Area Scoring index (VASI), แบบประเมิน Quartile Grading scales, แบบประเมิน Vitiligo Disease activity (VIDA) ประเมินโดยผู้วิจัยและแบบสอบถามประเมิน Dermatology Life Quality Index ของประเทศไทยสำหรับอาสาสมัคร
6. กล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) รุ่น Nikon P7700
7. เอกสารแบบบันทึกข้อมูลประจำตัวอาสาสมัคร (Case report form, CRF) ซึ่งประกอบด้วย
 - แบบบันทึกข้อมูลวิจัย
 - แบบบันทึกผลข้างเคียงของการรักษา
9. เอกสารอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยและขั้นตอนในการทำวิจัย (Patient information)
10. ใบยินยอมการรักษาและการเข้าร่วมโครงการ (Informed consent form)
11. บัตรนัดหมายและติดตามผล
12. สมุดบันทึกสำหรับบันทึกข้อมูลและผลข้างเคียงของการรักษาของอาสาสมัคร

ขั้นตอนการวิจัย (Treatment protocol)

ขั้นตอนการทำงานวิจัย	Screening	Baseline	Follow-up	Follow-up	Follow-up
	Day -14 – day0	Day 0	Week 4	Week 8	Week 12
1. อธิบายวัตถุประสงค์ และวิธีการทำ วิจัย เซ็นต์ไปยินยอมการเข้าร่วม โครงการ	✓				
2. คัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้างานวิจัย ตามโดยจะมีหมายเลขคัดกรองใน อาสาสมัครแต่ละคน ตาม Inclusion criteria Exclusion criteria โดยจะมี หมายเลขคัดกรองในอาสาสมัครแต่ละ คน	✓				
3. เจาะเลือดและคัดอาสาสมัครออก ตาม Exclusion criteria	✓				
4. ชักประวัติทั่วไป เช่น โรคประจำตัว ระยะเวลาการดำเนินโรคต่างขา ประวัติการรักษาโรคต่างขาที่ผ่านมา ระยะเวลาล่าสุดที่โรคมีการกำเริบ ประวัติการเกิดโรคต่างขาใน ครอบครัว เป็นต้น	✓				
5. ตรวจร่างกายทั่วไปและผิวหนัง	✓				
6. ประเมินรอยโรคต่างขาของผู้ป่วย ตามเกณฑ์ VASI		✓	✓	✓	✓
7. เกณฑ์ Quartile grading scales			✓	✓	✓
8. ประเมินการดำเนินโรค ด้วยเกณฑ์ VIDA		✓	✓	✓	✓
9. ถ่ายภาพรอยโรค		✓	✓	✓	✓
10. การประเมิน DLQI ของ อาสาสมัคร		✓			✓
11. อาสาสมัครได้รับชุดยาของตนเอง สำหรับรับประทานระยะเวลานาน 4 สัปดาห์ และเข้ารับการฉาย Narrowband UVB ตามระเบียบ การณ		✓	✓	✓	
12. ประเมินผลข้างเคียงจากการรักษา โดยแพทย์และอาสาสมัคร			✓	✓	✓

1. วันคัดกรอง (Screening visit, วันที่ -14 ถึงวันที่ 0)

1. คัดอาสาสมัครเข้างานวิจัย โดยใช้เกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าการศึกษา (Inclusion criteria) และเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 3 มิลลิลิตร เพื่อทำการส่งตรวจ ANA titer, AST, ALT และ Creatinine โดยผู้ป่วยจะถูกคัดออกหากมีค่าผลเลือดผิดปกติ

2. ผู้วิจัยจะให้คำอธิบายถึงจุดประสงค์ในการศึกษาและวิธีการศึกษา รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้ระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัย ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับให้อาสาสมัครทราบโดยละเอียด รวมถึงเปิดโอกาสให้ซักถามจนหมดข้อสงสัย

3. เมื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยรับทราบรายละเอียดทั้งหมดแล้ว จะมีใบให้ผู้เข้าร่วมโครงการเซ็นยินยอมการเข้าร่วมงานวิจัย กรณีที่อาสาสมัครยินดีเข้าร่วมโครงการ

4. ผู้ทำวิจัยจะทำการซักประวัติทั่วไป เช่น โรคประจำตัว ระยะเวลาการดำเนินโรคต่างขา ประวัติการรักษาโรคต่างขาที่ผ่านมา ประวัติการเกิดโรคต่างขาในครอบครัว และตรวจร่างกายระบบผิวหนังเพื่อประเมินพื้นที่รอยโรคทั้งหมด

5. กรณีที่อาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดเลือก อาสาสมัครจะได้รับหมายเลขโครงการวิจัย (Study ID number) โดยจะเป็นหมายเลขที่ใช้ตลอดโครงการวิจัย

6. หลังจากได้ข้อมูลแล้วจะบันทึกข้อมูลเก็บไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (Case record form, CRF) ซึ่งเป็นข้อมูลพื้นฐาน (Baseline information) ของอาสาสมัครแต่ละคนตามลำดับเลขที่ตามหมายเลขที่คัดกรอง (Specific screening number)

7. ผู้วิจัยจะให้คำแนะนำแก่อาสาสมัคร ดังนี้

- งดรับประทานยาที่มีผลเกี่ยวข้องกับการรักษาโรคต่างขา ได้แก่ ยากลุ่ม Corticosteroids ยาภูมิคุ้มกัน วิตามินหรืออาหารเสริมอื่นๆ นอกเหนือจากที่ผู้วิจัยมอบหมายให้ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

- หากอาสาสมัครจำเป็นต้องรับประทานยาอื่นๆ ให้ติดต่อแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยทุกครั้ง

- งดยาทาที่บริเวณรอยโรคต่างขานอกจากผลิตภัณฑ์ครีมกันแดดและผลิตภัณฑ์ให้ความชุ่มชื้นแก่ผิว

- อาสาสมัครสามารถแต่งหน้า หรือใช้ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางเพื่อปกปิดรอยโรคได้ โดยเป็นผลิตภัณฑ์การปกปิดชั่วคราวเท่านั้น และให้งดกลุ่มผลิตภัณฑ์ที่เป็นการปกปิดกึ่งถาวร เช่น ครีมทาให้ผิวเปลี่ยนเป็นสีแทน เป็นต้น

- อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำการปฏิบัติตัวก่อนและหลังการฉายแสง ดังนี้

- งดทาผลิตภัณฑ์ใดๆ ที่รอยโรคก่อนมาเข้ารับการฉายแสง 4 ชั่วโมง

- แนะนำให้ทาครีมกันแดดที่มี SPF $\geq$ 30 และหลีกเลี่ยงการโดนแสงแดด 24 ชั่วโมง หลังผู้ป่วยเข้ารับการฉายแสง

8. การคัดกรองอาสาสมัครจะทำไม่เกิน 14 วันก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

9. อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำมาฉายแสง Narrowband-UVB 2 ครั้งต่อสัปดาห์ โดยมีระยะห่างการฉายแสงแต่ละครั้งมากกว่า 1 วัน

2.วันที่เริ่มงานวิจัย (Enrollment visit, วันที่ 0, Baseline visit)

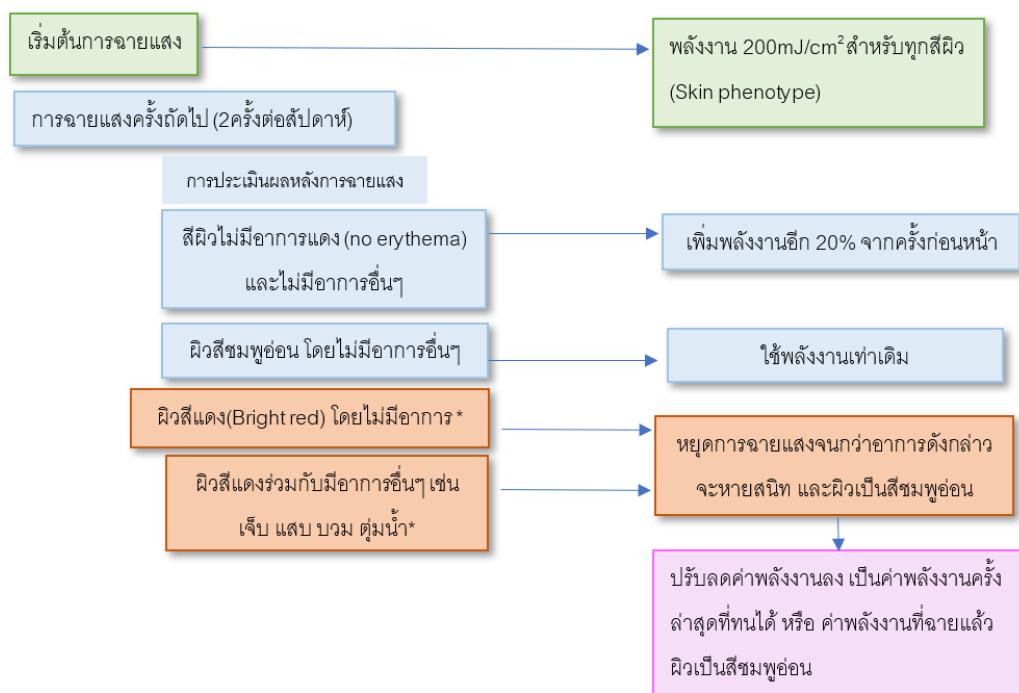
1. เมื่ออาสาสมัครผ่านเกณฑ์การคัดกรองเรียบร้อยแล้ว ผู้วิจัยจะทำการประเมินพื้นที่ผิวของรอยโรค ตาม Vitiligo Area Scoring index (VASI)

2. อาสาสมัครจะได้รับการประเมินการดำเนินของโรคด้วย Vitiligo Disease activity Index (VIDA)

3. ผู้วิจัยจะทำการถ่ายภาพรอยโรคก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) รุ่น Nikon P7700 โดยถ่ายรูปผู้ป่วยภายใต้ห้องที่มีแหล่งกำเนิดแสงแบบเดิม โดยจะมีการใส่รหัสภาพ ลำดับเลขที่ของอาสาสมัคร วันทำการถ่ายภาพเพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนทำการรักษา ถ้าต้องมีการนำเสนอผลงานเป็นรูปถ่ายนั้น ผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากอาสาสมัครก่อน ข้อมูลทั้งหมดของอาสาสมัครจะเก็บไว้เป็นระยะเวลา 10 ปี ก่อนจะถูกทำลาย

4. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับแบบสอบถามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง Dermatology Life Quality Index Thai version (DLQI) โดยให้อาสาสมัครเป็นผู้ประเมิน

5. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะเข้ารับการฉายแสง Narrowband-UVB ตามระเบียบการดังต่อไปนี้ จนครบการฉายแสงทั้งหมด 12 สัปดาห์



*: อาสาสมัครจะได้รับการตรวจร่างกายและประเมินผลของการฉายแสงโดยแพทย์ผู้วิจัย หรือแพทย์ผู้ช่วยวิจัย หากอาสาสมัครมีอาการผิดปกติใดๆ นอกเหนือจากข้อดังกล่าวข้างต้น จะได้รับการตรวจร่างกายและประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย หรือแพทย์ผู้ช่วยวิจัย ก่อนการฉายแสงทุกครั้ง

- เมื่อพลังงานมากกว่า 1000 mJ/cm^2 จะปรับค่าพลังงานเพิ่มทีละร้อยละ 10
- กรณีที่อาสาสมัครขาดการฉายแสง จะมีการปรับค่าพลังงานดังนี้ หากเว้นการฉายแสง 4-7 วัน: ใช้พลังงานเท่าเดิม หากเว้นการฉายแสง 8-14 วัน จะลดค่าพลังงานลงจากเดิมร้อยละ 25

- อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการได้รับแสงแดดรวมทั้งได้แว่นตา หรือสวมที่คลุมศีรษะ (ในกรณีที่ไม่มีรอยโรคที่ใบหน้า) และได้รับที่ปกปิดบริเวณอวัยวะเพศและลานนม

- อาสาสมัครจะได้รับคำแนะนำให้ทาครีมกันแดดที่มี $\text{SPF} \geq 30$ และหลีกเลี่ยงการโดนแสงแดด 24 ชั่วโมง หลังผู้ป่วยเข้ารับการฉายแสง

- อาสาสมัครอาจมีผลข้างเคียงจากการฉายแสงได้ เช่น ผิวแดง แสบ ร้อน หรือมีตุ่มน้ำ อาสาสมัครสามารถบันทึกผลลงสมุดบันทึก (Logbook) ร่วมกับให้อาสาสมัครติดต่อผู้วิจัยได้ตลอดเวลาและสามารถมาก่อนนัดได้โดยไม่ต้องรวันนัด

6. ผู้วิจัยจะทำการเปิด Randomization list ที่ได้ทำเตรียมไว้แล้ว เพื่อดูว่าอาสาสมัครหมายเลขนั้นๆ จะได้รับประทานยาชุดใด แบ่งชุดยาเป็น 2 ชุด คือ ชุดยา A และชุดยา

B โดยจะจ่ายยารั้งละ 70 แคปซูล สำหรับการรับประทานนาน 4 สัปดาห์ โดยมีวิธีการรับประทานยาดังนี้

- ให้อาสาสมัครรับประทานยาดังกล่าวครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 1 ครั้ง พร้อมมื้ออาหารเย็น โดยมีตารางสมุดคู่มือประจำตัว (Logbook) ให้ผู้ป่วยทำเครื่องหมายในแต่ละวัน และมีการส่งข้อความเตือนทาง LINE application ในช่วงเวลา 18.00 น ในกรณีที่อาสาสมัครยินยอม

- หากอาสาสมัครลืมรับประทานยาดังกล่าวในวันก่อนหน้า ให้รับประทานต่อไปขนาดเท่าเดิมตามปกติ ไม่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาที่รับประทาน

- อาสาสมัครจะต้องนำยาที่เหลือมาในวันตรวจติดตามเพื่อทำการตรวจสอบการรับประทานยา

โดยผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ

- กลุ่มที่ได้รับยา Minocycline ขนาดยา 50 มิลลิกรัมต่อแคปซูล
- กลุ่มที่ได้รับยาหลอก (Placebo) โดยจะมีลักษณะรูปลักษณ์ภายนอกเหมือนกับยาจริงทุกประการ

โดยผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้วิจัยจะได้รับการปกปิดว่ารับประทานยาชุดใด โดยชุดเฉลี่ยจะถูกเก็บในซองกระดาษทึบแสงไว้กับเจ้าหน้าที่ที่ไม่มีส่วนร่วมในงานวิจัยและได้รับการเปิดเผยเมื่อสิ้นสุดงานวิจัย

7. กรณีที่เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ผู้วิจัยจะให้อาสาสมัครบันทึกอาการผิดปกติไว้ในสมุดบันทึกของอาสาสมัคร (Logbook) ร่วมกับให้อาสาสมัครติดต่อผู้วิจัยได้ตลอดเวลาผ่านทาง LINE application หรือเบอร์โทรศัพท์ และสามารถมาพบแพทย์ผู้วิจัยหรือแพทย์ผู้ช่วยวิจัยก่อนวันนัดหมายได้

3. วันนัดหมายติดตาม (Follow up ได้แก่ สัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12)

- อาสาสมัครจะต้องมาตรวจติดตามผลในครั้งแรกของการเริ่มเข้าโครงการวิจัย สัปดาห์ที่ 4 (วันที่ 28 +/- 7 วัน) สัปดาห์ที่ 8 (วันที่ 56 +/- 7 วัน) และสัปดาห์ที่ 12 (วันที่ 84 +/- 7 วัน)

ในการติดตามอาสาสมัครจะได้รับการดูแลดังนี้

- อาสาสมัครจะได้รับการประเมินการกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation) ของรอยโรค ตาม Vitiligo Area Scoring index (VASI)

- อาสาสมัครจะได้รับการประเมินการกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation) ของรอยโรค ตามเกณฑ์ Quartile grading scales

- อาสาสมัครจะได้รับการประเมินการดำเนินรอยโรคของ Vitiligo Disease Activity Index (VIDA)

- ได้รับการถ่ายภาพรอยโรคต่างชาวด้วยกล้องดิจิทัลความคมชัดสูง (High resolution digital camera) ทุกครั้งที่อาสาสมัครมาติดตามผล โดยควบคุมให้สภาพแสงและพื้นหลังของฉากที่ใช้ถ่ายภาพเหมือนกันทุกครั้ง

- ทำการนับเม็ดยาที่เหลือเพื่อตรวจสอบการรับประทานยาของอาสาสมัคร

- ซักประวัติและตรวจร่างกาย ด้านผลข้างเคียงของการใช้ยา เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ผื่นผิวหนังอื่นๆ การมีสีผิวเข้มขึ้นที่บริเวณทั่วร่างกาย เล็บ รวมทั้งบริเวณเยื่อเป็นต้น

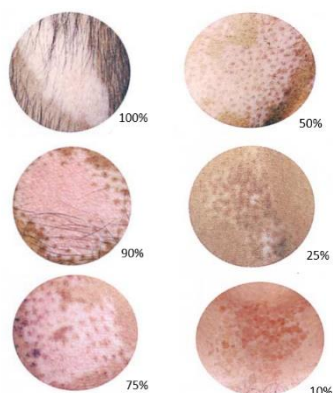
- อาสาสมัครจะได้รับการประเมินจากแบบสอบถามคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง ของ Dermatology Life Quality Index (DLQI) ที่วันนัดติดตามที่สัปดาห์ที่ 12

การประเมิน (Outcomes measurements)

การประเมินผลของงานวิจัย (Study endpoint) จะประเมินโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนังและประเมินโดยอาสาสมัคร

1. การประเมินโดยแพทย์ที่มีผู้เชี่ยวชาญทางด้านโรคผิวหนัง

1.1 ประเมินการกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation) โดยใช้ Vitiligo Area Scoring index (VASI) คือ วิธีการวัดคือใช้พื้นที่ฝ่ามือและนิ้วมือกำหนดให้เทียบเท่าพื้นที่ร้อยละ 1 ของ Body surface area (1 unit of Body surface area) และทำการประเมินพื้นที่รอยโรคต่างชาวนั้น 1unit เป็นร้อยละ 0, 10, 25, 50, 75, 90 และ 100 ดังรูป



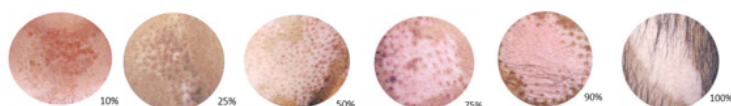
Percentage of Depigmentation	ลักษณะรอยโรค
100%	พื้นที่ทั้งหมดเป็นสีขาวล้วน
90%	มีพื้นที่ที่มีเม็ดสีปรากฏเป็นจุดๆ
75%	พื้นที่ที่ไม่มีเม็ดสี(depigmentation area)มากกว่าพื้นที่ที่มีเม็ดสี(pigmented area)
50%	พื้นที่ที่ไม่มีเม็ดสี(depigmentation area)ใกล้เคียงกับพื้นที่ที่มีเม็ดสี(pigmented area)
25%	พื้นที่ที่ไม่มีเม็ดสี(depigmentation area)น้อยกว่าพื้นที่ที่มีเม็ดสี(pigmented area)
10%	พื้นที่ที่ไม่มีเม็ดสีปรากฏเป็นจุดๆ

โดยทำการประเมินรอยโรคเป็น 5 ส่วน คือ มือ แขน (รวมบริเวณรักแร้) ลำตัว ขา (รวมบริเวณขาหนีบและก้น) และเท้า

บริเวณ	จำนวน Hand Unit	ร้อยละของค่าขาวในแต่ละ Hand unit	คะแนนที่ได้
แขน		10	
		25	
		50	
		75	
		90	
		100	
	คะแนนรวม =		
	มือ		10
		25	
		50	
		75	
		90	
		100	
คะแนนรวม =			
เท้า			10
		25	
		50	
		75	
		90	
		100	
	คะแนนรวม =		

บริเวณ	จำนวน Hand Unit	ร้อยละของค่าขาวในแต่ละ Hand unit	คะแนนที่ได้
ลำตัว		10	
		25	
		50	
		75	
		90	
		100	
	คะแนนรวม =		
	ขา		10
		25	
		50	
		75	
		90	
		100	
คะแนนรวม =			

รูปแสดงร้อยละค่าขาวในแต่ละ Hand unit



$$VASI = \sum_{\text{All Body Sites}} [\text{Hand Units}] \times [\text{Residual Depigmentation}] .$$

คะแนน VASI คำนวณจาก ผลรวมของแต่ละส่วน ของจำนวน Hand unit คูณกับ ร้อยละพื้นที่ที่ไม่มีเม็ดสี โดยคะแนนจะอยู่ในช่วง 0-100 คือ 0 คะแนนหมายถึงไม่มีรอยโรค และ 100 คะแนนหมายถึงมีรอยโรคทั่วตัว

1.2 ประเมินการกลับมาของเม็ดสีด้วยเกณฑ์ Quartile grading scales โดย ประเมินผลรวมทั่วร่างกาย และแยกประเมิน 5 ส่วนของร่างกาย ได้แก่ ลำตัว ulyang คีส่วนบนและล่าง มือและเท้า ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เทียบกับข้อมูลพื้นฐาน (Baseline)

เกณฑ์ประเมิน Quartile grading scales ดังนี้

- Repigmentation 0% คือไม่มีการกลับมาของเม็ดสี (None)
- Repigmentation 1-25% จัดว่ามีการกลับมาของเม็ดสีระดับน้อย (Mild)
- Repigmentation 26-50% จัดว่ามีการกลับมาของเม็ดสีระดับปานกลาง (Moderate)
- Repigmentation 51-75% จัดว่ามีการกลับมาของเม็ดสีระดับดี (Good)
- Repigmentation 76-100% จัดว่ามีการกลับมาของเม็ดสีระดับดีมาก (Excellent)

1.3 การประเมินการดำเนินของโรคต่างขาว Vitiligo Disease Activity Index (VIDA)

ใช้ประเมินภาวะ Disease activity ซึ่งหมายถึง การที่รอยโรคเดิมขยาย ขนาดมากขึ้น หรือ เกิดรอยโรคใหม่ที่บริเวณอื่น มีการใช้คะแนนดังนี้

- +4 คือ มี Disease activity เกิดขึ้นภายใน 6 สัปดาห์ที่ผ่านมา
- +3 คือ มี Disease activity เกิดขึ้นในช่วง 6 สัปดาห์ ถึง 3 เดือนที่ผ่านมา
- +2 คือ มี Disease activity เกิดขึ้นในช่วง 3 -6 เดือนที่ผ่านมา
- +1 คือ มี Disease activity เกิดขึ้นในช่วง 6-12 เดือนที่ผ่านมา
- 0 คือ มีรอยโรคคงที่ มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี
- 1 คือ ไม่มี Disease activity ในช่วงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปีที่ผ่านมา

และมีการกลับมาของเม็ดสี

1.4 บันทึกผลข้างเคียง (Adverse effect) ของอาสาสมัครทุกครั้ง จากการรับประทานยา Minocycline เช่น คลื่นไส้ อาเจียนเวียนศีรษะและมีสีผิวเข้มขึ้นที่ผิวหนัง เล็บ หรือเยื่อเป็นต้น และผลข้างเคียง (Adverse effect) จากการฉายแสง Narrowband-UVB เช่น ผิวแดง แสบ และมีตุ่มน้ำ เป็นต้น

โดยติดตามบันทึกผลข้างเคียง ทุกครั้งที่อาสาสมัครมาติดตามผลหรือระหว่างการนัดติดตาม หากอาสาสมัครเกิดผลข้างเคียงสามารถติดต่อหรือมาพบผู้วิจัยได้ก่อนวันนัดติดตาม ร่วมกับบันทึกผลข้างเคียงไว้ในแบบบันทึกข้อมูลโครงการวิจัย (Case record form, CRF) และอาสาสมัครจะได้รับการดูแลรักษาผลข้างเคียงตามสมควร

ในกรณีที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการรักษา (Serious adverse events, SAE) แพทย์ผู้วิจัยจะอธิบายโดยละเอียดถึงผลการรักษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่น เรื่องผลข้างเคียงจากยาและผลลัพธ์จากผลข้างเคียงจากยาหลังจากที่อาสาสมัครได้หยุดยา และได้รับการรักษาแล้ว และจะต้องรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยา แก่คณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ (The independent ethics committee of SAE) โดยเร็วที่สุดภายใน 24 ชั่วโมง

ผลข้างเคียงรุนแรงจากการรักษา ได้แก่ เสียชีวิต (death) เป็นอันตรายต่อชีวิต (Life-threatening conditions) ทำให้อาสาสมัครต้องนอนโรงพยาบาล (Require in-patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization) ทำให้อาสาสมัครเกิดความพิการ (Results in persistent or significant disability/ incapacity) ทำให้เกิดความพิการแต่กำเนิดในบุตร (Congenital anomaly/ birth defect)

2. การประเมินโดยอาสาสมัคร

2.1 อาสาสมัครจะได้รับแบบสอบถามเพื่อประเมินคุณภาพชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไปของอาสาสมัคร (Quality of life, QOL) ก่อนเริ่มการรักษา และสัปดาห์ที่ 12 ของการวิจัย โดยการแบบสอบถาม Dermatology Life Quality Index Thai version

DLQI Thai version

แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง
(ข้อมูลของท่านจะเป็นความลับ ไม่ถูกนำไปเปิดเผยเป็นรายบุคคลต่อผู้ใดทั้งสิ้น)

ชื่อ _____ H.N. ____ / _____ DLQI Score: _____

เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง อายุ _____ ปี อาชีพ _____

Study No. _____ วันที่ ____ / ____ / ____ Diagnosis _____

จุดประสงค์ของแบบสอบถามนี้ เพื่อประเมินว่า ผื่นผิวหนังทำให้เกิดปัญหาของคุณมากน้อยเพียงใดในช่วงหนึ่งสัปดาห์ที่ผ่านมา?		
กรุณาตอบคำถามโดยทำเครื่องหมาย ☒ ลงในช่องทางขวามือ (ขอความกรุณาตอบคำถามทุกข้อ)		
1. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการคัน, เจ็บ, ปวด, หรือปวดเสียว ที่ผิวหนังมากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
2. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณรู้สึกอับอาย, ขาดความมั่นใจ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
3. ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการออกจากบ้านไปจับจ่ายซื้อสินค้า, ดูแลบ้าน หรือดูแลสวน มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
4. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเลือกเสื้อผ้าที่จะสวมใส่ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
5. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ มีผลกระทบต่อการเข้าสังคม หรือต่อกิจกรรมในยามว่าง มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
6. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลกระทบต่อการเล่นกีฬา การออกกำลังกายของคุณ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
7. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังมีผลทำให้คุณขาดงานหรือขาดเรียนหรือไม่	มี ☐ ไม่มี ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
ถ้า "ไม่มี" ในช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้มีคุณมีปัญหาในการทำงาน หรือ การเรียน มากน้อยเพียงใด	ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	
8. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังของคุณ ได้สร้างปัญหาให้กับคู่ครอง หรือญาติหรือเพื่อนสนิท มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
9. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา ผื่นผิวหนังทำให้คุณมีปัญหาในการมีเพศสัมพันธ์ มากน้อยเพียงใด	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐
10. ช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมา การรักษาผื่นผิวหนังก่อให้เกิดปัญหาแก่คุณ มากน้อยเพียงใด เช่น ทำให้มีการประอะเปื้อนในบ้าน, การรักษาทำให้เสียเวลา เป็นต้น	มาก ☐ ปานกลาง ☐ เล็กน้อย ☐ ไม่มีเลย ☐	ไม่มีความเกี่ยวข้อง ☐

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992 (Text)

ภาพประกอบ 12 แสดงตัวอย่างแบบประเมิน DLQI Thai version ในงานวิจัย

โดยการให้คะแนนในการตอบแบบสอบถามคุณภาพชีวิต ดังนี้

- มาก	=	3 คะแนน
- ปานกลาง	=	2 คะแนน
- น้อย	=	1 คะแนน
- ไม่มีเลย	=	0 คะแนน
- ไม่มีความเกี่ยวข้อง	=	0 คะแนน

หลังจากที่อาสาสมัครตอบคำถามครบทุกข้อแล้ว นำคะแนนของแต่ละข้อมารวมเป็นคะแนน DLQI score คะแนนสูงสุดคือ 30 คะแนน และต่ำสุดคือ 0 คะแนน

ตารางแสดงการแปลผลคะแนนระดับคุณภาพชีวิต (DLQI)

คะแนน	ระดับคุณภาพชีวิต
0-1	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วย
2-5	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยเล็กน้อย
6-10	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยปานกลาง
11-20	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยค่อนข้างมาก
21-30	โรคผิวหนังที่ผู้ป่วยเป็นมีผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างมาก

2.2 ผลข้างเคียงที่ทำให้อาสาสมัครกลับไปสังเกตอาการ โดยจะให้คำแนะนำแก่อาสาสมัครว่ามีอาการใดบ้างที่ถือเป็นผลข้างเคียงชนิดรุนแรง หรือผลข้างเคียงที่เกิดจากการฉายแสงหรือการรับประทานยา โดยอาสาสมัครทำการบันทึกผลข้างเคียงลงในสมุดประจำตัว และแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ทันที ว่าสามารถรับประทานยาต่อได้หรือไม่

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติคือ โปรแกรม IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) version 19 for Windows

1 สถิติเชิงบรรยาย (Descriptive statistics) สำหรับข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร (Baseline characteristics)

1.1 ข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) ได้แก่ เพศ Fitzpatrick skin types ประวัติโรคต่างขาในครอบครัว โรคประจำตัว การรักษาก่อนหน้า รายงานผลเป็น ความถี่ (Frequency) และร้อยละ (Percentage)

1.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ได้แก่ อายุ ระยะเวลาที่เป็นโรคต่างขา พื้นที่ผิวรวมของรอยโรค ค่าพลังงานสะสมที่ใช้ในการฉายแสง เป็นต้น

1.2.1 ในกรณีที่ข้อมูลมีการกระจายตัวแบบปกติ (Normal distribution) รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation, SD)

1.2.2 ในกรณีที่ข้อมูลมีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ (non-normal distribution) รายงานผลเป็นมัธยฐาน (median) และค่าส่วนเบี่ยงเบนควอไทล์ (Inter-quartile range)

2 สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

2.1 Fishers' exact test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) ได้แก่ Quartile grading scales, ผลข้างเคียงจากการรับประทานยา Minocycline ผลข้างเคียงจากการเข้ารับการฉายแสง

2.2 Student t-test ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) 2 กลุ่ม ระหว่างค่าเฉลี่ยต่างๆ (Difference of the mean value between 2 groups) คือ คะแนนประเมินคุณภาพชีวิต Dermatology Life Quality Index Thai version

2.3 Linear mixed models analysis ใช้สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ที่มีระยะเวลาด่าง ๆ กัน ระหว่างที่ Baseline สัปดาห์ที่ 4,8 และ 12 ตามลำดับ ได้แก่ คะแนนการประเมินการกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation) โดยใช้ Vitiligo Area Scoring index (VASI) การประเมินการดำเนินของโรคต่างขาจาก Vitiligo Disease Activity Index (VIDA)

2.4 กำหนดค่า $P\text{-value} \leq 0.05$ ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ (Statistical significance)

จรรยาบรรณของงานวิจัย (Ethical Considerations)

โครงการวิจัยนี้ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขา โดยเปรียบเทียบการฉายแสง Narrowband-UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline และการฉายแสง Narrowband-UVB ร่วมกับการรับประทานยาหลอก ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยในมนุษย์ ผู้วิจัยจึง

ได้ขออนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์เพื่อทำการวิจัยในครั้งนี้ โดยมีแนวปฏิบัติเพื่อให้โครงการวิจัยนี้เป็นไปตามแนวทางจริยธรรมการวิจัยและการทดลองในคน ดังนี้

1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) คือเคารพในศักดิ์ศรีความเป็นมนุษย์ของอาสาสมัคร (Respect for human dignity) โดย ผู้วิจัยจะให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนและเพียงพอเกี่ยวกับโครงการวิจัย รวมถึงเปิดโอกาสให้ซักถามจนหมดข้อสงสัย และให้อิสระในการตัดสินใจเข้าร่วมโครงการหรือไม่เข้าร่วมโครงการก็ได้ แล้วจึงให้อาสาสมัครลงนามในใบยินยอม (Informed consent) โดยไม่มีการบังคับ การให้สินจ้างรางวัล หรือการชักจูง เมื่อเข้าร่วมโครงการแล้ว ผู้วิจัยจะเก็บรักษาข้อมูลต่างๆ ของอาสาสมัครไว้เป็นความลับ ซึ่งรวมไปถึงภาพถ่ายของอาสาสมัคร โดยมีมาตรการในการรักษาความลับ คือ การใช้รหัสแทนการระบุชื่ออาสาสมัคร โดยจะเปิดเผยข้อมูลเฉพาะกับแพทย์ผู้วิจัย แพทย์ผู้ช่วยวิจัย และผู้ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลเท่านั้น หากผู้วิจัยมีความจำเป็นต้องเปิดเผยข้อมูลของอาสาสมัคร ผู้วิจัยจะทำการขออนุญาตอาสาสมัครผู้นั้นก่อน

2. หลักในการให้อาสาสมัครได้รับคุณประโยชน์สูงสุด (Beneficence) โดย ผู้วิจัยจะประเมินว่าการเข้าร่วมโครงการนั้น ก่อให้เกิดคุณประโยชน์ต่ออาสาสมัคร รวมถึงผลลัพธ์ของการวิจัยเมื่อสำเร็จแล้ว จะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยรายอื่นๆ ที่มีอาการของโรคเดียวกันอีกด้วย สามารถเป็นทางเลือกในการรักษาอาการเช่นเดียวกันต่อไปได้

3. หลักการก่ออันตรายแก่อาสาสมัครน้อยที่สุด (non-maleficence) โดย ผู้วิจัยจะประเมินว่าโครงการวิจัยนี้ก่อให้เกิดความเสี่ยงหรืออันตรายต่ออาสาสมัครหรือไม่ มากน้อยเพียงใด โดยผู้วิจัยได้ทำการศึกษาข้อมูลการรักษาที่ได้เคยมีการใช้จริงมาแล้วพบว่าก่อให้เกิดความเสี่ยงน้อย นอกจากนี้หากมีอันตรายเกิดขึ้นจริง ผู้วิจัยมีมาตรการในการรับมือกับอันตรายที่เกิดขึ้น รวมถึงจะดูแลรักษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นตามสมควร

4. ผู้วิจัยยึดหลักความยุติธรรม (Justice) โดย มีเกณฑ์การเลือกอาสาสมัครในการเข้าร่วมโครงการอย่างชัดเจน และมีการสุ่มเลือกการรักษาที่ผู้ป่วยจะได้รับ โดยไม่มีอคติใดๆ

ระยะเวลาทำการวิจัยและแผนการดำเนินงานตลอดโครงการวิจัย

ระยะเวลาดำเนินโครงการ 1 ปี 4 เดือน ระหว่างเดือน พฤษภาคม พ.ศ.2563 ถึง
เดือน กันยายน พ.ศ. 2564

ลำดับ	ขั้นตอนวิธี การดำเนินงาน	เดือน	ช่วงระยะเวลา				
			พ.ค.-กค.	ส.ค. –	ต.ค.-	มี.ค. -	ก.ค.-ก.ย
			2563	ก.ย. 2563	ก.พ 2564	มิ.ย. 2564	2564
1	ทบทวนวรรณกรรม และ เอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง						
2	จัดทำโครงร่างวิจัย						
3	เข้ารับการพิจารณาจริยธรรม การวิจัย และส่งอนุมัติจาก กรรมการแพทย์						
4	จัดเตรียมเครื่องมือและทีมงาน ในการเก็บรวบรวมข้อมูล						
5	การเก็บรวบรวมข้อมูล และ ตรวจสอบความถูกต้องของ ข้อมูล						
6	การวิเคราะห์ข้อมูล และ สรุปผล						
7	การเขียนรูปเล่มรายงานฉบับ สมบูรณ์						

งบประมาณ

ตาราง 8 แสดงงบประมาณที่ใช้ในการวิจัย

รายการงบประมาณ	จำนวนเงิน
หมวดค่าตอบแทน	
1. คณะผู้วิจัย	-
2. ผู้ช่วยวิจัย	14,000 บาท
3. นิสิตช่วยงานวิจัย	-
4. ที่พักพาโครงการวิจัย	-
5. ผู้เชี่ยวชาญตรวจสอบเครื่องมือ	-
6. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย จำนวน 44 คนๆ ละ 200 บาท/วัน จำนวน 4 วัน	35,200 บาท
หมวดค่าใช้สอย	
1. ค่าจ้างบันทึกข้อมูล	-
2. ค่าจ้างพิมพ์แบบสอบถาม/แบบทดสอบ/แบบวัด/รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์	-
3. ค่าจ้างหาวิเคราะห์ข้อมูล	-
4. ค่าจ้างอื่นๆ	5,200 บาท
1.ค่าจ้างเข้าปกเย็บเล่มรายงานฉบับสมบูรณ์ จำนวน 6 เล่มๆ ละ 200 บาท	1,200 บาท
2.ค่าจ้างสำเนาแบบสอบถาม/แบบทดสอบ/แบบวัด/รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ จำนวน 8000 แผ่นๆ ละ 0.5 บาท	4,000 บาท

ตาราง 8 (ต่อ)

รายการงบประมาณ	จำนวนเงิน
หมวดค่าวัสดุและอุปกรณ์	34,370 บาท
1. ค่ายา Minocycline จำนวนประมาณ 4,700 แคปซูล ๆ ละ 4.17 บาท	19,599 บาท
2. ค่ายาหลอก จำนวนประมาณ 4,700 แคปซูล ๆ ละ 1 บาท	4,700 บาท
3. ค่าแผ่นพลาสติก จำนวน 1,100 แผ่น ๆ ละ 5 บาท	5,000 บาท
4. ค่าแอลกอฮอล์ จำนวน 10 ขวด ๆ ละ 70 บาท	700 บาท
5. ค่าถุงมือ (100 คู่/กล่อง) จำนวน 4 กล่อง ๆ ละ 380 บาท	1,520 บาท
6. ค่าสำลีก้อนแบบแห้ง จำนวน 2 ถุงใหญ่ ถุงละ 150 บาท	300 บาท
7. ปากกามาร์คเกอร์หัวเล็กสำหรับร่างรอยโรค จำนวน 10 แท่ง ๆ ละ 40 บาท	400 บาท
8. ค่ายาทา Corticosteroid (0.1%TA lotion ปริมาณ 30 ml) จำนวน 30 ขวด ๆ ละ 50 บาท	1,500 บาท
9. โคมคลุมศีรษะกันรังสี UV จำนวน 2 ชิ้น ๆ ละ 200 บาท	400 บาท
10. ซองยาพลาสติก จำนวน 175 ซอง ๆ ละ 1.43 บาท	251 บาท
หมวดรายจ่ายอื่น	61,230 บาท
1. ค่าใช้เครื่องฉายแสง Narrowband UVB จำนวน 1,056 ครั้ง ๆ ละ 30 บาท	31,680 บาท
2. ค่าเจาะผลเลือด ANA จำนวน 49 คน (โดยรวมร้อยละ 10 ของอัตราการ พบผลบวกของ ANA ในประชากรทั่วไป) จำนวน 49 ครั้ง ๆ ละ 450 บาท	22,050 บาท
3. ค่าเจาะเลือด serum creatinine, AST, ALT จำนวน 50 ครั้ง ๆ ละ 150 บาท	7,500 บาท
รวมงบประมาณทั้งหมด	150,000 บาท

แหล่งที่มาของเงินทุน (Funding source)

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ประสานมิตร

บทที่ 4

ผลการศึกษา

งานวิจัยการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิศักดิ์ และความปลอดภัยของการรักษาแบบผสมของการรับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB กับการฉายแสงเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคต่างขาที่เกิดขึ้นได้ทั่วตัวได้ผ่านการรับรองจริยธรรมงานวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เมื่อวันที่ 14 มกราคม พ.ศ. 2564 ผู้วิจัยได้เริ่มทำวิจัยตั้งแต่วันที่ 15 มกราคม พ.ศ. 2564 จนถึงวันที่ 31 สิงหาคม พ.ศ. 2564

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิศักดิ์ของการฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline โดยดูจากการลดลงของปริมาณพื้นที่รอยโรคต่างขาพิจารณาจากเกณฑ์ Vitiligo Area Scoring Index (VASI) และ Quartile grading scales และคุณสมบัติในการลดการดำเนินโรค (Disease activity) โดยการพิจารณาจาก Vitiligo Disease Activities Score (VIDA) รวมทั้งผลข้างเคียงและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยจากการรับประทานยา Minocycline เมื่อใช้ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการฉายแสงเพียงอย่างเดียว

ตอนที่ 1 ลักษณะโดยทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคต่างขาที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 14 ราย และอาสาสมัครทั้งหมดได้เข้าร่วมโครงการวิจัยจนถึงสิ้นสุดโครงการ อาสาสมัครมีข้อมูลพื้นฐานโดยเปรียบเทียบแยกตามกลุ่มที่ได้รับรับประทานยา Minocycline และยาหลอก แสดงดังต่อไปนี้

ตาราง 9 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบพื้นฐานจากการชักประวัติและตรวจร่างกายของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB

ข้อมูลพื้นฐาน	Minocycline + NB-UVB (n=7)	Placebo + NB-UVB (n=7)	P value
เพศ (จำนวน, ร้อยละ)			
หญิง	4(57.14)	5 (71.43)	1.000
ชาย	3(42.86)	2(28.57)	
อายุ			
Mean $\pm$ SD (ปี)	33.43 $\pm$ 10.78	43.57 $\pm$ 15.65	0.1834
ระยะเวลาที่เป็นโรค			
Mean $\pm$ SD (ปี)	15.43 $\pm$ 13.67	6.31 $\pm$ 7.93	0.1528
มีประวัติครอบครัวเป็นโรคต่างขา			
จำนวน, ร้อยละ	3(42.68)	3(42.86)	1.000
ประวัติการรักษาก่อนหน้านี้(จำนวน, ร้อยละ)			
ทายา Corticosteroid	6(85.71)	5(71.43)	1.000
ฉายแสง Narrowband UVB	2(28.57)	2(28.57)	1.000
รับประทานยา Corticosteroid	1(14.29)	0	1.000
Fitzpatrick skin type (จำนวน)			
III	3 (42.86)	5 (71.43)	0.592
IV	4 (57.14)	2 (28.57)	
ร้อยละพื้นที่รอยโรคทั่วร่างกาย			
Mean $\pm$ SD (ร้อยละ)	14.02 $\pm$ 10.21	7.66 $\pm$ 3.95	0.1498
จำนวนผู้ป่วยที่มีรอยโรคในแต่ละส่วน (จำนวน, ร้อยละ)			
ศีรษะและลำคอ	6 (85.71)	4 (57.14)	0.559
รยางค์ส่วนบน	7 (100)	5 (71.43)	0.462
ลำตัว	7 (100)	7 (100)	1.000
รยางค์ส่วนล่าง	7 (100)	6 (85.71)	1.000
มือ	5 (71.43)	4 (57.14)	1.000
เท้า	6 (85.71)	6 (85.71)	1.000
ค่าเฉลี่ยพลังงานฉายแสงสะสม			
Mean $\pm$ SD (mJ/cm ²)	23,461 $\pm$ 2880	23,025 $\pm$ 5074	0.847
ค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งการฉายแสง			
Mean $\pm$ SD	23.9 $\pm$ 0.38	23.4 $\pm$ 1.13	0.48

Note: * P < .05, statistically significant.

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้น 14 ราย โดยที่อาสาสมัครทุกรายอยู่ในภาวะโรคตุ่มกลม กล่าวคือมีรอยโรคขยายหรือปรากฏภายในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline และกลุ่มยาหลอก กลุ่มละ 7 ราย เท่ากันทั้งสองกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ Minocycline มีอาสาสมัครเพศหญิง 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.14 และ กลุ่มยาหลอกมีอาสาสมัครเพศหญิง 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.43 อาสาสมัครในกลุ่ม Minocycline มีค่าเฉลี่ยอายุที่ 33.43 ± 10.78 ปี และกลุ่มยาหลอกมีค่าเฉลี่ยอายุอยู่ที่ 43.57 ± 15.65 ปี เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลาการเป็นโรคต่างขาของทั้งสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Minocycline มีระยะเวลาการเป็นโรคต่างขาสูงกว่ากลุ่มยาหลอก โดยมีค่าอยู่ที่ 15.43 ± 13.67 ปี และ 6.31 ± 7.93 ปีสำหรับกลุ่มยาหลอก โดยค่าข้อมูลพื้นฐานดังกล่าวทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้นของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีบุคคลในครอบครัวที่เป็นโรคต่างขาาร่วมด้วยเท่ากัน คือกลุ่มละ 3 ราย (ร้อยละ 42.86) อาสาสมัครส่วนใหญ่มีประวัติได้รับการรักษาโรคต่างขามาก่อนเข้าร่วมโครงการ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาโดยการทายากลุ่ม Corticosteroids โดยมีทั้งสิ้น 6 ราย (ร้อยละ 85.71) ในกลุ่ม Minocycline และ 5 ราย (ร้อยละ 71.43) ในกลุ่มยาหลอก ในขณะที่การรักษาโดยการรับประทานยา Corticosteroid มีเพียง 1 ราย (ร้อยละ 14.29) ในกลุ่ม Minocycline เท่านั้น และมีอาสาสมัครที่เคยเข้ารับการรักษาโรคต่างขาโดยการฉายแสง Narrowband UVB กลุ่มละ 2 ราย (ร้อยละ 28.57) เท่ากันทั้งสองกลุ่ม

เมื่อแบ่งอาสาสมัครตามจำนวนเม็ดสีเมลานินและการตอบสนองของผิวหนังต่อแสงแดดตาม Fitzpatrick skin type พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยทุกรายอยู่ในช่วง Fitzpatrick skin type ที่ III และ IV โดยกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline มี Fitzpatrick skin type ที่ III และ IV อยู่ที่ 3 และ 4 ราย ตามลำดับและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอยู่ที่ 5 และ 2 ราย ซึ่งค่าดังกล่าวของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการตรวจร่างกายเพื่อประเมินรอยโรคต่างขาของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม พบว่ากลุ่ม Minocycline มีค่าเฉลี่ยร้อยละพื้นที่ผิวหนังรอยโรคอยู่ที่ 14.02 ± 10.21 และกลุ่มยาหลอกอยู่ที่ร้อยละ 7.66 ± 3.95 และเมื่อแยกรอยโรคในแต่ละส่วนของร่างกาย 6 บริเวณ ได้แก่ หน้าและคอ รยางค์ส่วนบน รยางค์ส่วนล่าง ลำตัว มือ และเท้า พบว่าจำนวนอาสาสมัครที่มีรอยโรคในแต่ละบริเวณไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการเข้าร่วมโครงการในตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มได้รับค่าพลังงานการฉายแสงสะสมใกล้เคียงกัน โดยกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline เข้าร่วมการฉายแสงเฉลี่ย 23.9 ± 0.38 ครั้ง ได้รับค่าพลังงานสะสมที่ $23,461 \pm 2880$ mJ/cm² และกลุ่มที่ได้รับ

ยาหลอกเข้าร่วมการฉายแสงเฉลี่ย 23.4 ± 1.13 ครั้ง และได้รับค่าพลังงานสะสมที่ $23,025 \pm 5074$ mJ/cm² ซึ่งข้อมูลของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตอนที่ 2 ผลการศึกษาข้อมูลเปรียบเทียบพื้นที่ผิวรอยโรคและการกลับมาของเม็ดสี ตามเกณฑ์ Vitiligo Area Scoring Index (VASI) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB

ในการประเมินผลการรักษาในแง่การกลับมาของเม็ดสีของรอยโรค ผู้วิจัยได้ใช้เกณฑ์ประเมิน Vitiligo Area Scoring Index (VASI) นำเสนอข้อมูลดังต่อไปนี้

ค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงของคะแนน VASI (Mean VASI percent change) เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างสองกลุ่มการทดลอง

ค่าเฉลี่ยคะแนน VASI ของทุกๆ 4 สัปดาห์ที่ตรวจติดตาม เพื่อดูค่าเฉลี่ยคะแนนที่ลดลงเมื่อได้รับการรักษาเปรียบเทียบกับค่าคะแนน VASI ที่สัปดาห์เริ่มต้น

ตาราง 10 แสดงค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงของค่าคะแนน VASI (Mean VASI percent change) ในแต่ละสัปดาห์ของการตรวจติดตาม ระหว่างกลุ่มที่รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่รับประทานยาหลอกร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB

	Mean VASI percent change			P
	Week 4	Week 8	Week 12	
	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD	
Upper extremities				
M+NBUVB	2.5±3.82	8.51±6.45	30.94±17.85	0.733
P+NBUVB	3.81±4.88	14.64±13.95	18.57±18.81	
Trunk				
M+NBUVB	8.35±8.78	29.45±28.89	42.26±25.58	0.221
P+NBUVB	1.71±3.73	19.67±7.25	30.90±12.57	
Lower extremities				
M+NBUVB	2.07±3.66	16.13±16.78	30.13±23.36	0.745
P+NBUVB	2.38±4.18	15.02±10.18	24.60±21.84	
Hands				
M+NBUVB	0±0	2.86±3.56	4.90±7.52	0.232
P+NBUVB	0±0	10.71±20.09	14.29±20.09	

ตาราง 10 (ต่อ)

	Mean VASI percent change			P
	Week 4	Week 8	Week 12	
	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD	
Feet				
M+NBUVB	0±0	0±0	3.38±3.95	0.078
P+NBUVB	0±0	4.29±5.35	5.71±5.35	
Overall				
M+NBUVB	3.36±5.62	17.57±22.60	28.87±24.15	0.886
P+NBUVB	1.29±2.31	18.60±2.60	27.26±7.98	

Note: P comparison between the two groups, via linear mixed model, * P <0.05, statistically significant.

Face&neck were not included in the overall evaluation.

M+NBUVB, Minocycline+Narrowband-UVB; P+NBUVB, Placebo+Narrowband-UVB; VASI, Vitiligo Area Scoring Index

ค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงของค่าคะแนน VASI (Mean VASI percent change) คำนวณจาก ผลต่างของคะแนน VASI ที่สัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ต้องการ ส่วนด้วยคะแนน VASI ที่สัปดาห์ที่ 0 นำมาคูณ 100 เพื่อแปลงเป็นร้อยละและนำค่าดังกล่าวมาคำนวณค่าเฉลี่ยอีกครั้ง

ผลพบว่าที่สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษา ผู้ป่วยในกลุ่ม Minocycline มีค่า Mean VASI percent change ที่ร้อยละ 3.36 $\pm$ 5.62 และในกลุ่มยาหลอกมีค่าอยู่ที่ร้อยละ 1.29 $\pm$ 2.31 ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ของการรักษาผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มตอบสนองต่อการรักษามากขึ้น โดยมีค่า Mean VASI percent change รวม (overall) เพิ่มขึ้น โดยกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline มีค่าเปลี่ยนแปลงอยู่ที่ร้อยละ 17.57 $\pm$ 22.60 ในสัปดาห์ที่ 8 และ เพิ่มขึ้นร้อยละ 28.87 $\pm$ 24.15 ในสัปดาห์ที่ 12 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า Mean VASI percent change รวมอยู่ที่ร้อยละ 18.60 $\pm$ 2.60 และ ร้อยละ 27.26 $\pm$ 7.98 ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ตามลำดับ โดยค่าดังกล่าวของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P value= 0.886)

เมื่อเปรียบเทียบในแต่ละส่วนของร่างกาย พบว่าหลังสิ้นสุดงานวิจัยในสัปดาห์ที่ 12 กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Minocycline มีแนวโน้มเพิ่มค่า Mean VASI percent change ที่บริเวณลำตัว รยางค์ส่วนบนและส่วนล่าง ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่

ที่บริเวณมือและเท้าตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่า 3 บริเวณข้างต้นและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่า Mean VASI percent change ของบริเวณมือและเท้ามากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Minocycline อย่างไรก็ตามค่าดังกล่าวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน

ตาราง 11 แสดงค่าเฉลี่ยคะแนน VASI เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB (M+NBUVB) และกลุ่มที่รับประทานยาหลอกร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB (P+NBUVB) ของการนัดตรวจติดตาม

	Mean VASI						
	Week 0	Week 4		Week 8		Week 12	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	P	Mean $\pm$ SD	P	Mean $\pm$ SD	P
Upper extremities							
M+NBUVB	1.76 $\pm$ 1.41	1.72 $\pm$ 1.39	0.825	1.6 $\pm$ 1.23	0.363	1.14 $\pm$ 0.74	<0.001*
P+NBUVB	0.75 $\pm$ 0.69	0.72 $\pm$ 0.69	0.694	0.58 $\pm$ 0.50	0.016*	0.52 $\pm$ 0.44	0.002*
Trunk							
M+NBUVB	3.34 $\pm$ 3.47	3.17 $\pm$ 3.50	0.570	2.48 $\pm$ 3.41	0.004*	2.05 $\pm$ 2.74	<0.001*
P+NBUVB	3.29 $\pm$ 3.09	3.26 $\pm$ 3.11	0.936	2.69 $\pm$ 2.69	0.027*	2.23 $\pm$ 2.03	<0.001*
Lower extremities							
M+NBUVB	6.54 $\pm$ 6.35	6.42 $\pm$ 6.26	0.837	5.52 $\pm$ 5.26	0.067	4.54 $\pm$ 4.29	<0.001*
P+NBUVB	2.68 $\pm$ 2.82	2.64 $\pm$ 2.83	0.792	2.25 $\pm$ 2.43	0.001*	2.04 $\pm$ 2.40	<0.001*
Hands							
M+NBUVB	0.89 $\pm$ 0.65	0.89 $\pm$ 0.65	1.000	0.85 $\pm$ 0.63	0.114	0.82 $\pm$ 0.61	0.006*
P+NBUVB	0.19 $\pm$ 0.23	0.19 $\pm$ 0.23	1.000	0.15 $\pm$ 0.18	0.127	0.14 $\pm$ 0.17	0.050
Feet							
M+NBUVB	1.01 $\pm$ 1.00	1.01 $\pm$ 1.00	1.000	1.01 $\pm$ 1.00	1.000	0.97 $\pm$ 0.96	0.001*
P+NBUVB	0.24 $\pm$ 0.20	0.24 $\pm$ 0.20	1.000	0.22 $\pm$ 0.19	0.024*	0.22 $\pm$ 0.19	0.012*
Overall							
M+NBUVB	13.53 $\pm$ 9.89	13.2 $\pm$ 9.87	0.714	11.45 $\pm$ 8.95	0.019*	9.51 $\pm$ 6.97	<0.001*
P+NBUVB	7.14 $\pm$ 3.58	7.06 $\pm$ 3.56	0.800	5.89 $\pm$ 3.09	<0.001*	5.15 $\pm$ 2.48	<0.001*

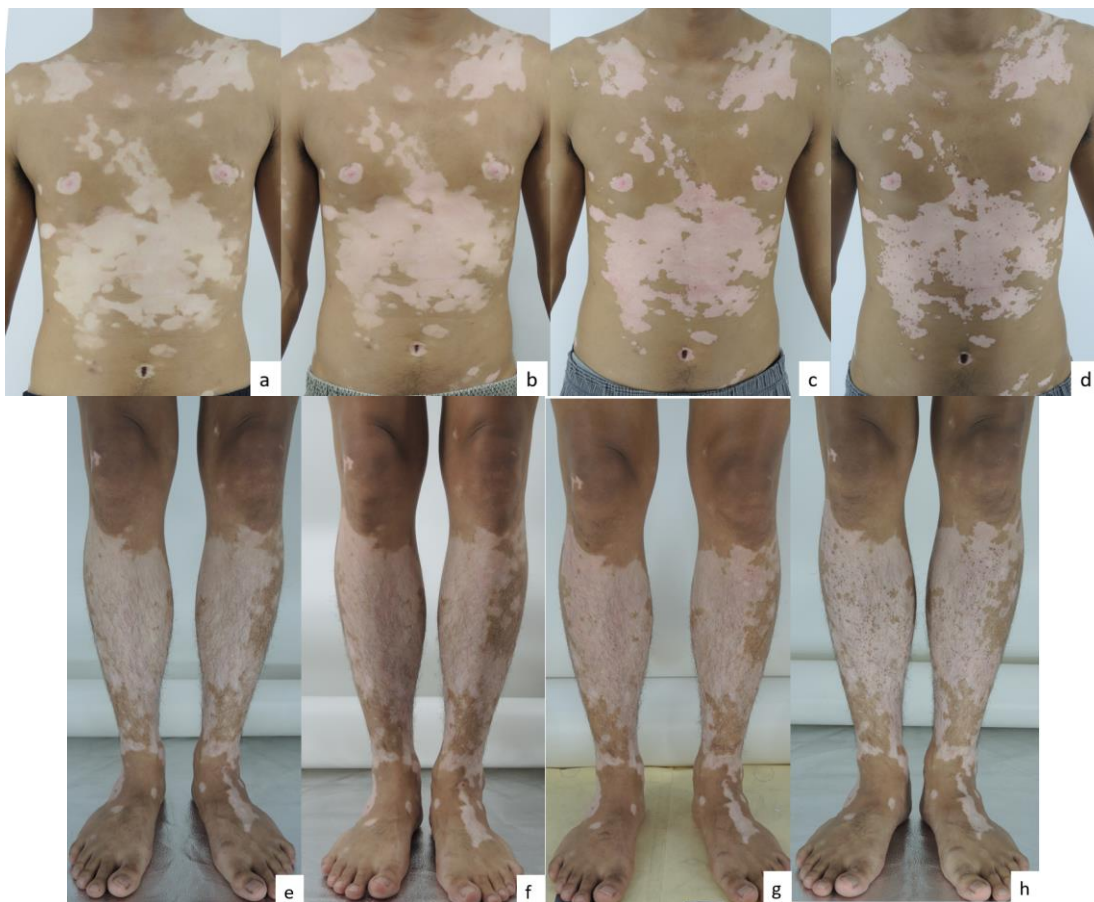
Note: P comparison to Week 0, * P < .05, statistically significant.

Face&neck were not included in the overall evaluation.

M+NBUVB, Minocycline+Narrowband UVB; P+NBUVB, Placebo+Narrowband UVB; VASI, Vitiligo Area Scoring Index

ค่าเฉลี่ยคะแนน VASI ก่อนการรักษาของกลุ่มที่ได้รับ Minocycline อยู่ที่ 13.53 ± 9.89 คะแนน และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคะแนนอยู่ที่ 7.14 ± 3.58 หลังจากอาสาสมัครเข้าร่วมการรักษา คะแนน VASI ทั้งสองกลุ่มมีแนวโน้มลดลง ที่สัปดาห์ที่ 8 ของการรักษา คะแนน VASI รวม (Overall) ของทั้งสองกลุ่มลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มยาหลอกมีค่าคะแนน VASI ในแต่ละส่วนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งสิ้น 4 บริเวณ ได้แก่ รยางค์ส่วนบน และล่าง ลำตัว และเท้า ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา Minocycline มีเฉพาะบริเวณลำตัวที่คะแนน VASI ลดลงจากก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในสัปดาห์ที่ 12 ของการตรวจติดตาม พบว่าทั้งสองกลุ่มมีคะแนน VASI ทุกส่วนของร่างกาย (Overall) ลดลงจากก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอย่างชัดเจน (P value < 0.001 ทั้งสองกลุ่ม) กลุ่มที่ได้รับ Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband-UVB มีคะแนนเฉลี่ย VASI รวมลดลงคือจาก 13.53 ± 9.89 คะแนน เหลือ 9.51 ± 6.97 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ร่วมกับการฉายแสง Narrowband-UVB มีคะแนน VASI จาก 7.14 ± 3.58 เหลือ 5.15 ± 2.48 โดยกลุ่มที่ได้รับ Minocycline มีค่าคะแนน VASI ลดลงในทุกส่วนของร่างกายที่สัปดาห์ที่ 12 ในขณะเดียวกันกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคะแนน VASI ในแต่ละส่วนของร่างกายลดลงจากก่อนการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นส่วนมือ



ภาพประกอบ 13 การกลับมาของเม็ดสีในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB บริเวณลำตัวที่ระยะเวลา Baseline(a) 4 สัปดาห์(b) 8 สัปดาห์(c) และ 12 สัปดาห์(d) และบริเวณหน้าแข้งที่ระยะเวลา Baseline(e) 4 สัปดาห์(f) 8 สัปดาห์(g) และ 12 สัปดาห์(h) ตามลำดับ

โดยที่อาสาสมัครดังกล่าวมีคะแนน VASI รวม ที่ Baseline อยู่ที่ 26.2 คะแนน สัปดาห์ที่ 4 26.2 คะแนน สัปดาห์ที่ 8 25.15 และ 19.72 คะแนนในสัปดาห์ที่ 12



ภาพประกอบ 14 การกลับมาของเม็ดสีในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับการฉายแสง Narrowband UVB เพียงอย่างเดียว บริเวณลำตัว ที่ระยะเวลา Baseline(a) 4 สัปดาห์(b) 8 สัปดาห์(c) และ 12 สัปดาห์(d) ตามลำดับ

ภาพประกอบที่ 14 อาสาสมัครมีคะแนน VASI รวม ที่ Baseline อยู่ที่ 12.35 คะแนน สัปดาห์ที่ 4 12.1 คะแนน สัปดาห์ที่ 8 10.34 และ 7.68 คะแนนในสัปดาห์ที่ 12

ตอนที่ 3 ผลการศึกษาข้อมูลเปรียบเทียบพื้นที่ผิวรอยโรคและการกลับมาของเม็ดสี ตามเกณฑ์ Quartile Grading Scales ระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB

ตาราง 11 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบจำนวนอาสาสมัครที่มีการกลับมาของเม็ดสี (Repigmentation) ในระดับต่างๆ ตามเกณฑ์ Quartile Grading Scales ระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB

Anatomical site		Quartile Grading Scales at week 12					P-value
		Absent	Poor	Moderate	Good	Excellent	
		Repigmentation	Repigmentation	Repigmentation	Repigmentation	Repigmentation	
		0%	1-25%	26-50%	51-75%	76-100%	
Extremities, n(%)							
M +	n=7	0	3(43)	2(29)	2(29)	0	1.000
NBUVB							
P +	n=6	0	3(50)	2(33)	1(17)	0	
NBUVB							
Trunk, n(%)							
M +	n=7	0	2(29)	2(29)	1(14)	2(29)	0.72
NBUVB							
P +	n=7	0	4(57)	2(29)	1(14)	0	
NBUVB							

ตาราง 12 (ต่อ)

Anatomical site		Quartile Grading Scales at week 12					P-value
		Absent	Poor	Moderate	Good	Excellent	
		Repigmentation 0%	Repigmentation 1-25%	Repigmentation 26-50%	Repigmentation 51-75%	Repigmentation 76-100%	
Hands & feet, n(%)							
M +	n=6	1(17)	5(83)	0	0	0	1.000
NBUVB							
P +	n=6	1(17)	5(83)	0	0	0	
NBUVB							
Overall, n(%)							
M +	n=7	0	3(43)	2(29)	1(14)	1(14)	1.000
NBUVB							
P +	n=7	0	4(57)	2(29)	1(14)	0	
NBUVB							

Note: P comparison between the two groups, * P <0.05 statistically significant,

Fisher's exact test

M+NBUVB, Minocycline+Narrowband-UVB; P+NBUVB, Placebo+Narrowband-UVB

จากตารางข้างต้น แสดงจำนวนอาสาสมัครที่มีการกลับมาของเม็ดสีในระดับต่างๆ ตามเกณฑ์ Quartile Grading Scales โดยอาสาสมัครสมักรทุกรายมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีขึ้น โดยส่วนใหญ่จะมีการกลับมาของเม็ดสีที่บริเวณส่วน ลำตัวและรยางค์ ในระดับน้อยถึงปานกลาง (Repigmentation 1-50%) โดยจำนวนอาสาสมัครใกล้เคียงกันทั้งกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline และกลุ่มยาหลอก อย่างไรก็ตามมีอาสาสมัครที่มีการกลับมาของเม็ดสีในเกณฑ์ระดับดีมากเช่นกัน (Repigmentation 76-100%) ที่บริเวณลำตัว 2 ราย (ร้อยละ 29) ซึ่งล้วนเป็นอาสาสมัครในกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline ควบคู่กับการฉายแสง ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่มีอาสาสมัครที่มีการตอบสนองต่อการรักษาในระดับดีมากดังกล่าว และบริเวณมือและเท้า ซึ่งเป็นส่วนของร่างกายที่ตอบสนองต่อการรักษาได้แย่ที่สุด โดยมีอาสาสมัครกลุ่มละ 1 ราย

(ร้อยละ 17) ที่ไม่มีการกลับมาของเม็ดสี และอาสาสมัครกลุ่มละ 5 ราย (ร้อยละ 83) เท่ากัน ทั้งสองกลุ่ม ที่มีการกลับมาของเม็ดสีในระดับต่ำ (Repigmentation 1-25%)

เมื่อประเมินรอยโรคทั่วตัว (Overall) ของผู้ป่วย กลุ่มที่ได้รับยา Minocycline มีการกลับมาของเม็ดสีตามเกณฑ์ Quartile Grading Scales ดังนี้ 3 ราย (ร้อยละ 43) มีการกลับมาของเม็ดสีในระดับต่ำ 2 ราย (ร้อยละ 29) ในระดับปานกลาง ส่วนในระดับดีและระดับดีมากอย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 14) ในอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีการกลับมาของเม็ดสีในระดับต่ำ 4 ราย (ร้อยละ 57) ในระดับปานกลาง 2 ราย (ร้อยละ 29) และในระดับดี 1 ราย (ร้อยละ 14) โดยที่จำนวนอาสาสมัครที่มีการกลับมาของเม็ดสีในระดับต่างๆกันของทั้งสองกลุ่มนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย ไม่มีรายใดเลยที่มีรอยโรคลามหรือขยายมากขึ้น

ตอนที่ 4 ผลการศึกษาข้อมูลเปรียบเทียบการลดการดำเนินโรค จากเกณฑ์การให้คะแนน Vitiligo Disease Activities Score (VIDA) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB

Vitiligo Disease Activities Score (VIDA) เป็น Gold standard ในการประเมิน Disease activity ของโรคต่าง ๆ ซึ่งการมี Disease activity หมายถึงการที่รอยโรคเดิมขยายขนาด หรือ เกิดรอยโรคใหม่ที่บริเวณอื่น โดยมีการ Grading ดังนี้

+4 คือ มีDisease activity เกิดขึ้นภายใน 6 สัปดาห์ที่ผ่านมา

+3 คือ มีDisease activity เกิดขึ้นในช่วง 6 สัปดาห์ ถึง 3 เดือนที่ผ่านมา

+2 คือ มีDisease activity เกิดขึ้นในช่วง 3 -6 เดือนที่ผ่านมา

+1 คือ มีDisease activity เกิดขึ้นในช่วง 6-12 เดือนที่ผ่านมา

0 คือ มีรอยโรคคงที่ มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี

-1 คือ ไม่มีDisease activity และมีการกลับมาของเม็ดสี ในช่วงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปีที่ผ่านมา

ตาราง 12 แสดงข้อมูลแบบแจกแจงจำนวนอาสาสมัครของกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB

VIDA scores	Minocycline + NB-UVB (n,%)		Placebo + NB-UVB (n,%)		P-value between each group at	
	Baseline	End of the treatment	Baseline	End of the treatment	Baseline	End of the treatment
4	3(43)		6(86)			
3	3(43)				0.192	1.000
2	1(14)	5(71)	1(14)	6(68)		
1		2(29)		1(14)		
0						
-1						

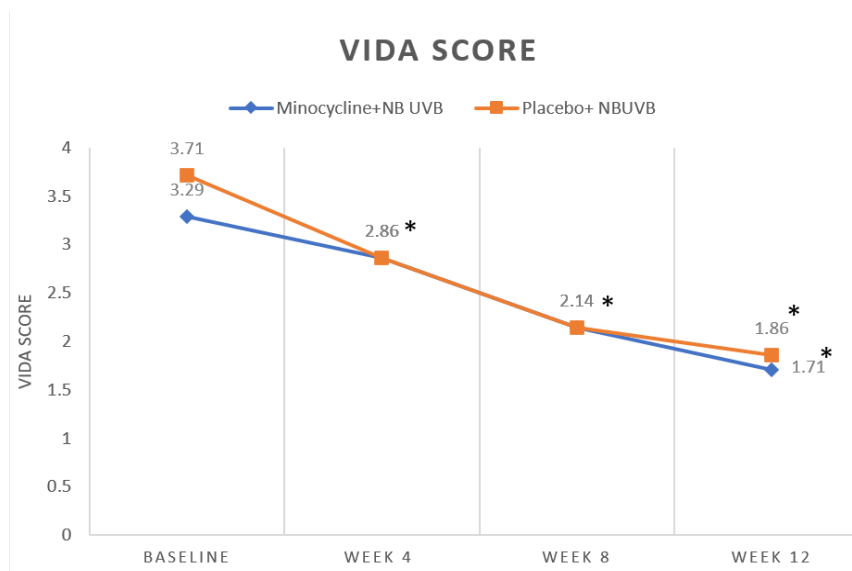
Note: * $P < .05$, statistically significant.

NB-UVB, Narrowband-UVB; VIDA, Vitiligo Disease Activities Score

อาสาสมัครทุกรายที่เข้าร่วมโครงการวิจัยมี Disease activity ทุกราย กล่าวคือมีการดำเนินของโรคอยู่ภายในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา โดยอาสาสมัครส่วนใหญ่มีรอยโรคเกิดขึ้นภายใน 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยรวมกันถึง 9 รายจากจำนวน 14 รายของอาสาสมัครทั้งหมด (ร้อยละ 64) แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline มีอาสาสมัคร 3 ราย (ร้อยละ 43) และกลุ่มยาหลอกมี 6 ราย (ร้อยละ 86) ที่มีการดำเนินโรคเกิดขึ้นใน 6 สัปดาห์ที่ผ่านมา ซึ่งจำนวนอาสาสมัครที่มีคะแนน VIDA ที่เวลาเริ่มต้นของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P \text{ value} = 0.192$)

เมื่อสิ้นสุดโครงการวิจัยพบว่าอาสาสมัครทุกรายมีค่าคะแนน VIDA ที่ลดลงอย่างชัดเจน โดยที่อาสาสมัครส่วนมากมีคะแนน VIDA ลดลงเหลือ 2 คะแนน (หมายถึง มีการดำเนินโรคในช่วงเวลา 3-6 เดือนที่ผ่านมา) ได้แก่ กลุ่มที่รับ Minocycline มีอาสาสมัคร 5 ราย (ร้อยละ 71) และกลุ่มยาหลอกมี 6 ราย (ร้อยละ 68) และคะแนน VASI ลดลงเหลือ 1 คะแนน พบในกลุ่ม Minocycline 2 ราย (ร้อยละ 29) และกลุ่มยาหลอก 1 ราย (ร้อยละ 14) เมื่อเปรียบเทียบกัน

ระหว่างสองกลุ่ม พบว่าจำนวนอาสาสมัครที่มีค่าคะแนน VIDA ที่ลดลงหลังสิ้นสุดโครงการวิจัยนั้น ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



P comparison to Baseline, *P <0.05, statistically significant.

ภาพประกอบ 15 แสดงกราฟเส้น ระบุค่าเฉลี่ยของคะแนน VIDA ในแต่ละสัปดาห์ เปรียบเทียบกัน ระหว่างกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB

จากภาพประกอบที่ 15 แสดงกราฟเส้นระบุค่าเฉลี่ยของคะแนน VIDA ในแต่ละสัปดาห์ พบว่าค่าคะแนนเฉลี่ย VIDA เริ่มต้นของทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่ออาสาสมัครได้เข้าร่วมโครงการวิจัยและได้รับการตรวจติดตามทุกๆ 4 สัปดาห์ พบว่าค่าคะแนนเฉลี่ย VIDA ลดลงอย่างต่อเนื่อง โดยในสัปดาห์ที่ 4 พบว่าค่าคะแนน VIDA เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ในสัปดาห์ที่ 12 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Minocycline มีค่าเฉลี่ยคะแนน VIDA ที่ 1.71 และกลุ่มยาหลอกอยู่ที่ 1.86 คะแนน ซึ่งลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบคะแนนเฉลี่ย VIDA ทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า P value = 0.478

ตอนที่ 5 ผลการประเมินในด้านคำถามเชิงคุณภาพชีวิต Dermatology Life Quality Index (DLQI) ของกลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอก (Placebo) ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB

อาสาสมัครจะทำแบบประเมินในด้านคำถามเชิงคุณภาพชีวิต Dermatology life quality index (DLQI) ก่อนการรักษาและหลังสิ้นสุดการรักษาที่สัปดาห์ที่ 12 ของการเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยการแปลผลจะดูคะแนนรวมจากทุกข้อเพื่อแปลผล ดังนี้

- คะแนน 0-1 หมายถึง ไม่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (no effect on patients' life)
- คะแนน 2-5 หมายถึง มีผลกระทบเล็กน้อยต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (small effect on patients' life)
- คะแนน 6-10 หมายถึง มีผลกระทบปานกลางต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (moderate effect on patients' life)
- คะแนน 11-20 หมายถึง มีผลกระทบมากต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (very large effect on patients' life)
- คะแนน 21-30 หมายถึง มีผลกระทบอย่าง มากมายต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (extremely large effect on patients' life)

ตาราง 13 แสดงคะแนนเฉลี่ยจากแบบสอบถามเชิงคุณภาพชีวิต Dermatology life quality index (DLQI) ที่ Baseline ก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย และหลังสิ้นสุดโครงการวิจัย

DLQI Mean± SD	Baseline	End of the treatment	P-value between both groups
Minocycline + NBUVB	9.86±6.44	6.86±4.30	0.489
Placebo + NBUVB	7.29±4.89	6.28±3.35	

Note: * P < .05, statistically significant.

จากตารางที่ 14 อาสาสมัครผู้ป่วยโรคต่างขาทั้งสองกลุ่ม มีคะแนนเฉลี่ยอยู่ในช่วง 6-10 คะแนน หมายถึงตัวโรคต่างขาส่งผลกระทบปานกลางต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยค่าคะแนน DLQI ก่อนการรักษาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(P value=0.393) และหลังสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย ที่สัปดาห์ที่ 12 อาสาสมัครมีค่าคะแนนลดลงจากค่าเริ่มต้น โดยกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline มีคะแนนเริ่มต้นอยู่ที่ 9.86 ± 6.44 ลดลงเหลือ 6.86 ± 4.30 คะแนน ซึ่งลดลงแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value=0.013) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีคะแนนลดลงจาก 7.29 ± 4.89 ลดลงเหลือ 6.28 ± 3.35 คะแนน โดยไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value=0.350) แต่อย่างไรก็ตามค่าคะแนนหลังสิ้นสุดโครงการวิจัย ยังอยู่ในช่วงคะแนนที่ตัวโรคส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครอยู่เท่าเดิม และเมื่อเปรียบเทียบค่าคะแนนเฉลี่ยระหว่างสองกลุ่ม พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value=0.489)

ตอนที่ 6 ผลข้างเคียงจากการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขาที่เข้าร่วมโครงการวิจัยและค่าเฉลี่ยพลังงานสะสมของการฉายแสง

หลังสิ้นสุดการวิจัยพบว่าค่าเฉลี่ยพลังงานสะสมของการฉายแสงของทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกันโดยมีค่าอยู่ที่ 23461 ± 2880 mJ/cm² ของกลุ่ม Minocycline และ 23025 ± 5074 mJ/cm² ของกลุ่มยาหลอก (P value = 0.847 เมื่อเปรียบเทียบกันทั้งสองกลุ่ม)

ตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมอาสาสมัครมีผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ อาการแสบแดงที่ผิวหนังหลังการฉายแสง อาการเวียนศีรษะ และมีการกลับมาบริเวณรอยโรคที่มีสีเข้มผิดปกติ โดยอาการดังที่กล่าวมา มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

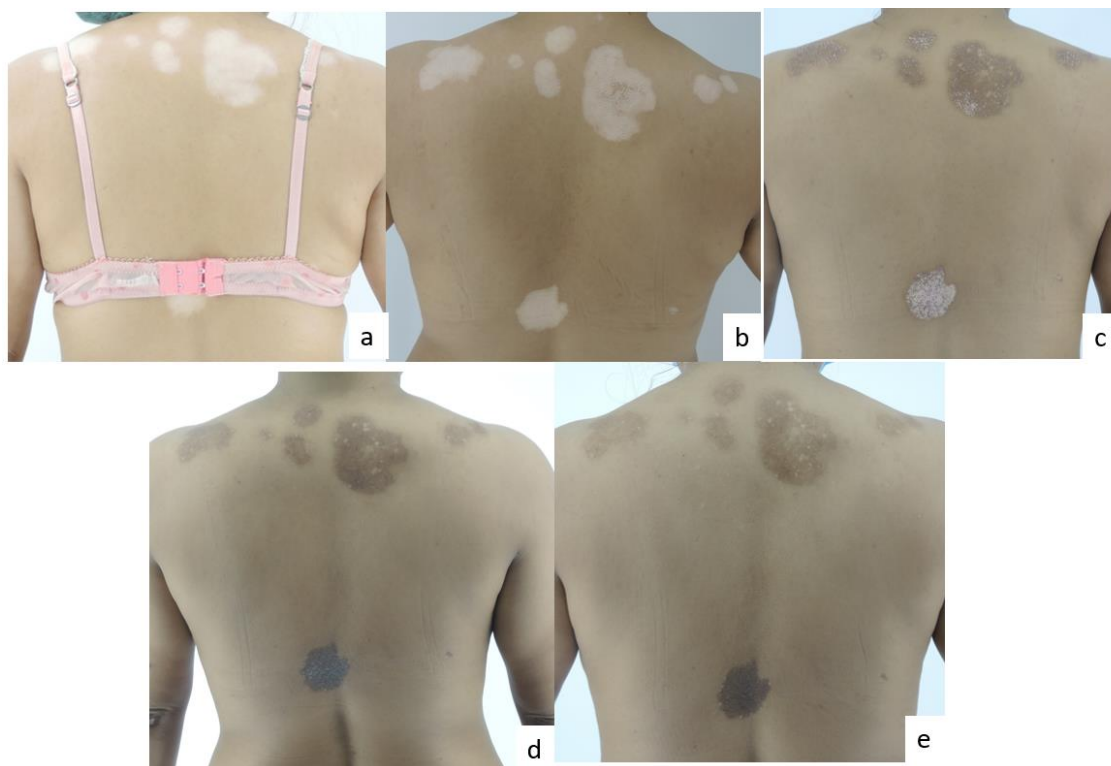
อาการผิวแดงแสบจากการฉายแสง พบทั้งสิ้น 8 ราย (ร้อยละ 57 ของจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด) แบ่งเป็นกลุ่มยาหลอก 5 ราย และกลุ่มที่ได้รับ Minocycline 3 ราย (P value= 0.592 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม) โดยอาสาสมัครจะมีอาการผิวแดง แสบร้อน เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากการฉายแสง Narrowband UVB โดยอาสาสมัครทุกรายไม่มีอาการผิวหนังลอกหรือเป็นตุ่มน้ำ และอาการแสบแดงค่อยๆทุเลาและหายสนิทภายใน 2-4 วัน โดยมีอาสาสมัคร 4 ราย (กลุ่มยาหลอก 3 ราย และกลุ่มที่ได้รับ Minocycline 1 ราย) ที่มีอาการดังกล่าวหายสนิทก่อนที่จะถึงวันนัดฉายแสงครั้งถัดไป จะได้รับการฉายแสงด้วยค่าพลังงานก่อนหน้าที่ทนได้โดยไม่มีผลข้างเคียงและคงที่ที่ค่าพลังงานดังกล่าว และอาสาสมัคร 4 ราย (กลุ่มยาหลอก 2 ราย และกลุ่ม Minocycline 2 ราย) ที่ยังมีอาการเหลืออยู่จนถึงนัดฉายแสงครั้งถัดไป จะได้รับการหยุดการฉายแสงจนกว่าอาการจะหายสนิท และกลับมาฉายแสงอีกครั้งด้วยค่าพลังงานก่อนหน้าที่ทนได้โดยไม่มีผลข้างเคียงเช่นกัน โดยอาสาสมัครที่มีอาการทุกรายจะได้รับการอนุญาตให้สามารถทายากลุ่ม Topical corticosteroid ในช่วงที่มีอาการและให้หยุดยาดังกล่าวเมื่ออาการแดงแสบผิวหายสนิท โดยมีอาสาสมัคร 5 ราย (กลุ่มยาหลอก 4 ราย และกลุ่ม Minocycline 1 ราย) ที่ได้ทายากลุ่ม

Topical corticosteroid ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวส่วนมากจะเกิดในช่วงการฉายแสงครั้งที่ 12-18 โดยจะเป็นช่วงมีการปรับค่าพลังงานเพื่อหาค่าพลังงานมากที่สุดที่อาสาสมัครสามารถทนได้โดยไม่เกิดผลข้างเคียง

อาการเวียนศีรษะมีรายงาน 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับการฉายแสง โดยอาสาสมัครมีอาการวิงเวียนศีรษะ ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และอาการทูเลาใน 1 วันหลังอาสาสมัครได้รับการพักผ่อนที่มากขึ้น

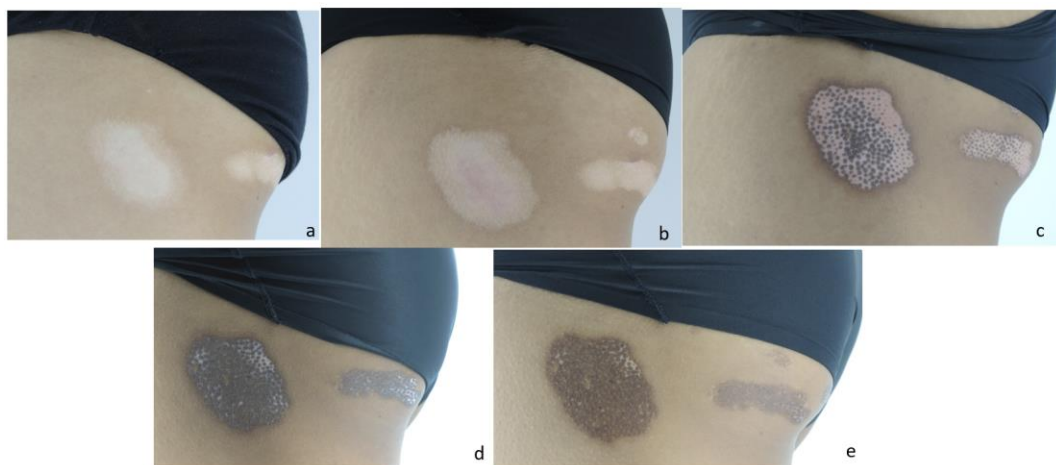
การกลับมาของเม็ดสีบนรอยโรคต่างขาวมีสีเข้มผิดปกติ 2 ราย หรือร้อยละ 28.6 พบเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB โดยมีลักษณะเริ่มจากการกลับมาของเม็ดสีตามแนวรูขุมขน และที่บริเวณขอบของรอยโรค เริ่มพบลักษณะดังกล่าวชัดเจนหลังจากการฉายแสงที่สัปดาห์ที่ 8 เป็นต้นไป และในสัปดาห์ที่ 12 จะพบการกลับมาของเม็ดสีที่มีสีเข้มในลักษณะดังกล่าวมากขึ้น

ลักษณะการกลับมาของเม็ดสีมี 2 ลักษณะ คือ ลักษณะสีน้ำตาลเข้ม และลักษณะสีเทาเข้มแกมฟ้า ซึ่งอาสาสมัครทั้ง 2 ราย พบรอยโรคทั้งสองลักษณะทั้งคู่ ดังนี้



ภาพประกอบ 16 แสดงลักษณะการกลับมาของเม็ดสีที่เข้มผิดปกติของรอยโรคต่างขาที่แผ่นหลังของอาสาสมัครรายที่ 1 ที่ได้รับการยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ที่ Baseline(a) สัปดาห์ที่ 4(b) สัปดาห์ที่ 8(c) สัปดาห์ที่ 12(d) และตรวจติดตามหลังสิ้นสุดงานวิจัยอีก 4 สัปดาห์(e)

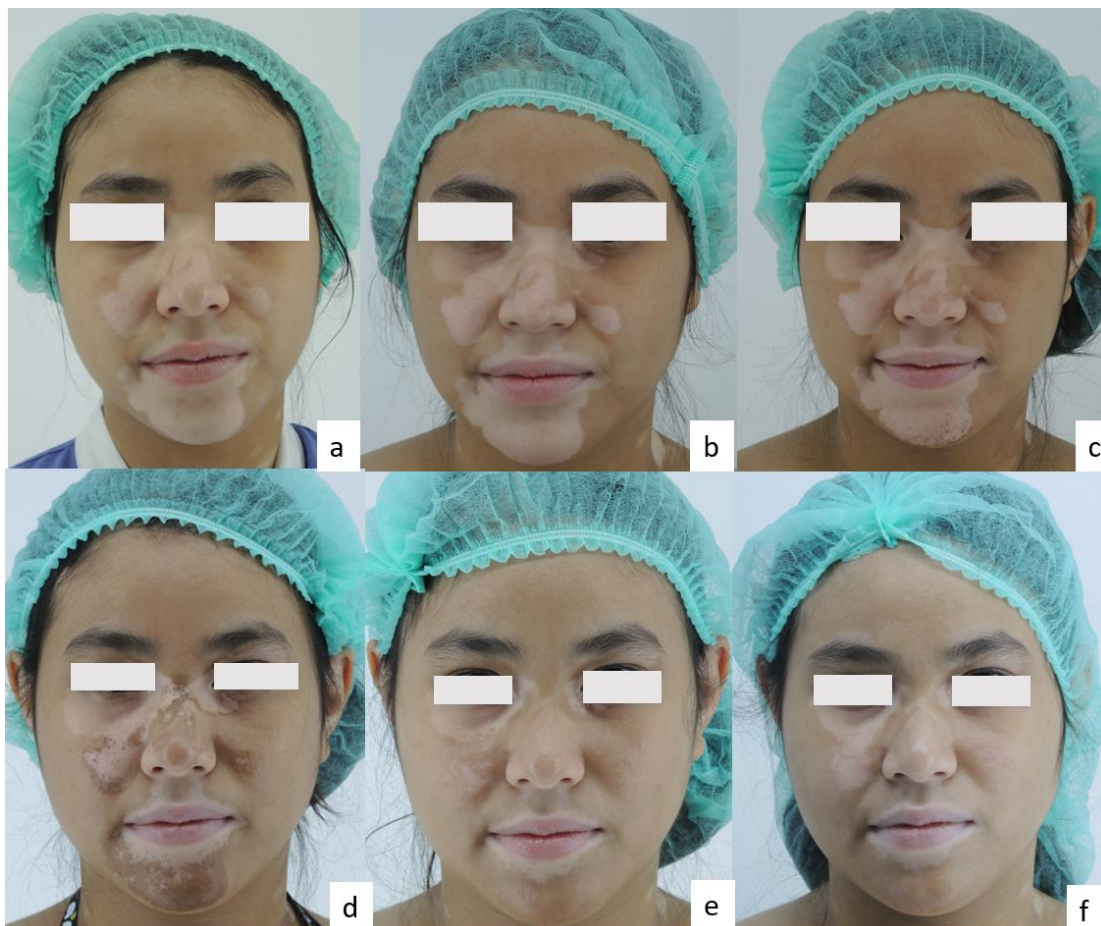
ภาพประกอบ 16 พบการกลับมาของเม็ดสีใน 2 ลักษณะ คือ ลักษณะแรกที่ยอยโรคบนแผ่นหลังส่วนบนจะเป็นสีน้ำตาลเข้ม ในขณะที่รอยโรคที่อยู่บริเวณกลางแผ่นหลังจะมีสีออกลักษณะฟ้าเทาเข้ม และเมื่อหยุดการรักษาและตรวจติดตามซ้ำที่ 1 เดือน(e) พบว่ารอยโรคสีน้ำตาลเข้มจางลงเล็กน้อย และรอยโรคสีฟ้าเทาเข้มที่อยู่ต่ำลงมามีสีเทาเข้มจางลงเหลือรอยโรคสีน้ำตาลเข้มเหลืออยู่แทน โดยอาสาสมัครรายนี้หลังสิ้นสุดการเข้าร่วมวิจัยไม่ได้ทาครีมหรือทายาใดบริเวณรอยโรคที่แผ่นหลังและต้นขา



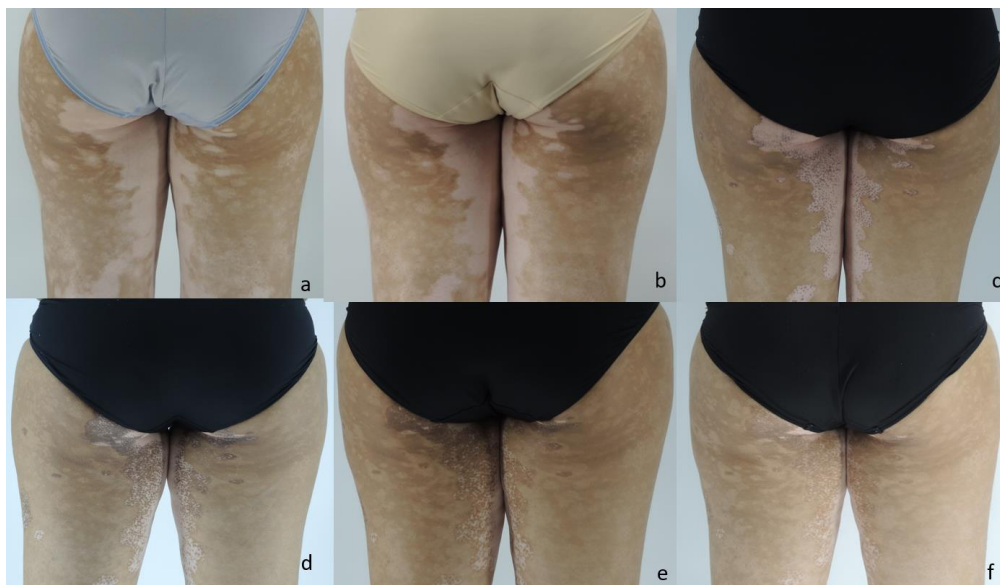
ภาพประกอบ 17 แสดงลักษณะการกลับมาของเม็ดสีเข้มผิดปกติ ลักษณะสีเทาเข้มแกมฟ้าบนรอยโรคต่างขา ที่ต้นขาด้านขวาของอาสาสมัครรายที่ 1 ที่ได้รับการยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ที่ Baseline(a) สัปดาห์ที่ 4(b) สัปดาห์ที่ 8(c) สัปดาห์ที่ 12(d) และตรวจติดตามหลังสิ้นสุดงานวิจัยอีก 4 สัปดาห์(e)

อาสาสมัครที่ 1 มีรอยโรคต่างขาหลายบริเวณ ได้แก่ ใบหน้า หน้าอก หน้าท้อง ต้นขา และขาล่าง ทั้งสองข้าง อาสาสมัครรายนี้พบการกลับมาของเม็ดสีทุกรอยโรค แต่ในบางรอยโรคมีการกลับมาของเม็ดสีที่เข้มกว่าปกติ คือ สีน้ำตาลเข้มที่บริเวณหลังส่วนบน (รูปที่ 16) หน้าท้อง ขาล่าง เมื่อติดตามที่สัปดาห์ที่ 4 หลังสิ้นสุดงานวิจัย พบว่ารอยโรคสีน้ำตาลมีแนวโน้มสีอ่อนลง และพบการกลับมาของเม็ดสี สีเทาเข้มที่ต้นขาด้านขวา ต้นขาด้านซ้าย (รูปที่ 17) และที่รอยโรคบริเวณหลังส่วนล่าง (รูปที่ 16) อย่างไรก็ตามรอยโรคสีเทาเข้มยังไม่จางลงชัดเจนมากนักในสัปดาห์ที่ 4 หลังสิ้นสุดงานวิจัย (รูปภาพที่ 16(e), 17(e)) และสีเทาเข้มได้เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเข้ม อย่างไรก็ตามอาสาสมัครรายนี้ไม่สามารถติดต่อกลับมาตรวจติดตามภายหลังได้อีก

อาสาสมัครที่ 2 มีรอยโรคหลายบริเวณเช่นเดียวกัน คือ ที่ใบหน้า หน้าอก ลำตัว ข้อศอก และต้นขาทั้งสองข้าง มือและเท้า และพบการกลับมาของเม็ดสี สีน้ำตาลเข้มที่บริเวณใบหน้า (รูปที่ 18) เข้า ข้อศอกทั้ง 2 ข้าง และพบสีเทาเข้มที่ก้นด้านหลัง (รูปที่ 19) เมื่อติดตามที่สัปดาห์ที่ 8 และที่ 12 หลังสิ้นสุดงานวิจัยพบว่ารอยโรคทั้งสีน้ำตาลเข้ม และสีเทาเข้มจางลงใกล้เคียงสีผิวปกติโดยจะเห็นได้ชัดในสัปดาห์ที่ 12 หลังสิ้นสุดงานวิจัย



ภาพประกอบ 18 แสดงลักษณะการกลับมาของเม็ดสีของรอยโรคต่างขาวบริเวณใบหน้าของอาสาสมัครรายที่ 2 ที่ได้รับการยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ที่ Baseline(a) สัปดาห์ที่ 4(b) สัปดาห์ที่ 8(c) สัปดาห์ที่ 12(d) ตรวจติดตามหลังสิ้นสุดงานวิจัยอีก 8 สัปดาห์(e) และ 12 สัปดาห์(f) ซึ่งพบว่ารอยโรคสีน้ำตาลเข้มจางลงใกล้เคียงสีผิวข้างเคียง



ภาพประกอบ 19 แสดงลักษณะการกลับมาของเม็ดสีที่เข้มผิดปกติ ลักษณะสีเทาเข้มแกมฟ้าบนรอยโรคต่างขาที่บันทึกทำของอาสาสมัครรายที่ 2 ที่ได้รับการยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ที่ Baseline(a) สัปดาห์ที่ 4(b) สัปดาห์ที่ 8(c) สัปดาห์ที่ 12(d) และตรวจติดตามหลังสิ้นสุดงานวิจัยอีก 8 สัปดาห์(e) และ 12 สัปดาห์(f)

ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบภาวะผิวดำเข้มผิดปกติที่บริเวณอื่นๆเช่น เล็บ เยื่อบุผิว ดวงตา หรือในช่องปากและที่ฟันในอาสาสมัครรายใดเลยที่ได้รับยา Minocycline รวมทั้งไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่นๆในอาสาสมัครทั้งหมด

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปจุดมุ่งหมายของงานวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย

โรคต่างขาว คือภาวะที่เซลล์สร้างเม็ดสีบริเวณผิวหนังถูกทำลายไปจากระบบภูมิคุ้มกันที่ต่อต้านตนเอง มีอุบัติการณ์การเกิดได้ทุกเชื้อชาติและทุกช่วงวัย โดยพบได้ร้อยละ 0.06-2.28 ในกลุ่มประชากรวัยผู้ใหญ่⁽²⁾ และรอยโรคที่มีลักษณะปื้นขาวเห็นได้ชัดเจน จึงเป็นโรคผิวหนังหนึ่งที่เกิดผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตในด้านจิตใจ ทำให้สูญเสียความมั่นใจและรู้สึกอับอายได้ ปัจจุบันมีวิธีการรักษาโรคต่างขาวหลากหลายวิธีตามพยาธิกำเนิดของโรค โดยการฉายแสง Narrowband UVB เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยโรคต่างขาวชนิด Non-segmental ที่มีการกระจายรอยโรคบริเวณกว้าง (Generalized) สามารถลดการอักเสบภายในผิวหนัง และมีฤทธิ์กระตุ้นการเพิ่มจำนวนและการเคลื่อนตัวของเซลล์สร้างเม็ดสีได้

หนึ่งในพยาธิกำเนิดโรคต่างขาว เชื่อว่าเกิดจากการสะสมของสารอนุมูลอิสระ ที่ทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี การศึกษางานวิจัย Meta-analysis โดย Cohen และคณะ⁽⁹⁾ พบประโยชน์ของการรับประทานสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระควบคู่กับการฉายแสง สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาได้มากกว่าการฉายแสงเพียงอย่างเดียว

Minocycline เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-inflammation) ปรับระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulator) และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) มีการทดลองนำร่องโดยนำ Minocycline มาใช้ในการรักษาโรคต่างขาวระยะที่มีการดำเนินโรค (Active stage) พบว่าสามารถลดการดำเนินของโรคและลดการเกิดรอยโรคใหม่ได้⁽¹¹⁾ และในปี ค.ศ. 2014 มีการตีพิมพ์ผลการศึกษาการรับประทาน Minocycline เปรียบเทียบกับการรับประทานยา Dexamethasone พบว่า Minocycline มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่รับประทาน Dexamethasone ในการลดภาวะลุกลามของโรคได้ (ประเมินจาก Vitiligo Disease Activity Index)⁽¹²⁾

จากการศึกษาดังกล่าวข้างต้น การรับประทาน Minocycline มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระในเซลล์สร้างเม็ดสี และสามารถลดการดำเนินโรคต่างขาวได้ การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาทางคลินิกชิ้นแรกที่ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรับประทาน Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ในผู้ป่วยโรคต่างขาวชนิดทั่วตัวเปรียบเทียบกับ การฉายแสง Narrowband UVB อย่างเดียว

สรุปผลการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

งานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกชนิดนำร่อง (Pilot study) แบบไปข้างหน้าที่มีการเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง 2 กลุ่ม และมีการปิดบัง 2 ฝ่าย คือผู้เข้าร่วมวิจัยและผู้ประเมิน (Experimental, prospective, randomized, controlled, double-blinded study)

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

อาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้มีจำนวนทั้งสิ้น 14 ราย แบ่งเป็นกลุ่มละ 7 รายเท่ากัน ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มในแต่ละหัวข้อไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยปัจจัยที่ควรคำนึงถึงที่จะมีผลต่อการตอบสนองการรักษาด้วยการฉายแสง Narrowband UVB ที่อาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาได้แก่

- ระยะเวลาที่เป็นโรคต่างขา: กลุ่มที่ได้ Minocycline 15.43 ± 13.67 ปี (Range : 2-44 ปี) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอยู่ที่ 6.31 ± 7.93 ปี (Range 2 เดือน -19 ปี) แม้ปัจจุบันจะไม่มีค่าคะแนนจุดตัดชัดเจนถึงระยะเวลาที่เป็นโรคที่จะตอบสนองหรือไม่ตอบสนองต่อการฉายแสง แต่จากการเก็บข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่มีรอยโรคปรากฏน้อยกว่า 6 เดือนจะตอบสนองต่อการฉายแสงได้ดีกว่าผู้ป่วยที่เป็นระยะเวลานาน⁽²⁸⁾ และมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีระยะเวลาดำเนินโรคที่ยาวนานมีการกลับมาของเม็ดสีหลังการฉายแสงได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีระยะเวลาดำเนินโรคสั้นกว่า⁽⁶⁸⁾

- Fitzpatrick skin type: ผู้ป่วยที่มี Fitzpatrick skin type $\geq$ III จะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่าในการรักษาด้วยการฉายแสงได้ดี⁽²⁸⁾ โดยอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการนี้ทุกรายมี Fitzpatrick skin type III-IV โดยกลุ่ม Minocycline มีจำนวนอาสาสมัคร Skin type III 3 ราย และ Skin type IV 4 ราย ในขณะที่กลุ่มยาหลอก มีจำนวนอาสาสมัครอยู่ที่ 5 และ 2 รายตามลำดับ ซึ่งอาสาสมัครทุกรายมีปัจจัยทาง Skin type ที่จะทำให้มีแนวโน้มตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกัน

- ตำแหน่งของรอยโรค: ตำแหน่งของรอยโรคของแต่ละส่วนของร่างกายจะมีปริมาณ Hair follicles แตกต่างกัน โดยเซลล์สร้างเม็ดสี (Melanocyte) ที่ยังหลงเหลืออยู่จะพบมากที่ Hair follicles ดังนั้นความแตกต่างของปริมาณ Hair follicles ในแต่ละบริเวณจึงเป็นปัจจัยที่มีผลกับการตอบสนองต่อการฉายแสง⁽²⁸⁾ ในการศึกษาอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มมีรอยโรคกระจายในแต่ละส่วนของร่างกาย ได้แก่ ใบหน้าและลำคอ ลำตัว รยางค์ส่วนบนและล่าง มือและเท้าใกล้เคียงกันทั้งสองกลุ่ม

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครในด้านอื่นๆ ได้แก่ อาสาสมัครในโครงการมีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรคต่างชาวมาร่วมด้วยร้อยละ 42.68 สอดคล้องกับพยาธิกำเนิดของโรคต่างชาวด้านปัจจัยทางพันธุกรรมและยีนส์ที่พบอุบัติการณ์โรคสูงขึ้นมากมีประวัติบุคคลในครอบครัวเป็นโรคร่วมด้วย⁽⁷⁾ และอาสาสมัครทุกรายในการศึกษานี้ปฏิเสธโรคประจำตัวทางภูมิคุ้มกันตนเอง(Auto-immune) อาสาสมัครมีร้อยละพื้นที่รอยโรคเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline มากกว่ากลุ่มยาหลอก อยู่ที่ร้อยละ 14.02 ± 10.21 (Range 3.5-29.75%) และร้อยละ 7.66 ± 3.95 (Range 2.6-14.35%) ตามลำดับซึ่งค่าดังกล่าวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องไปกับค่าคะแนนจากคำถามเชิงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคผิวหนัง (DLQI) ของอาสาสมัครพบว่า กลุ่มที่มีพื้นที่รอยโรคมากกว่ามีค่าคะแนนสูงกว่าที่ 9.86 ± 6.44 และ 7.29 ± 4.89 คะแนนตามลำดับ อย่างไรก็ตามค่าดังกล่าวอยู่ในช่วงคะแนนที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ในการประเมินผลการรักษาในแง่การกลับมาของเม็ดสีของรอยโรค ผู้วิจัยได้ใช้เกณฑ์ประเมิน Vitiligo Area Scoring Index (VASI) โดยดูค่าเฉลี่ยคะแนน VASI ที่ลดลงเมื่อได้รับการรักษา เปรียบเทียบกับค่าคะแนน VASI เริ่มต้น พบว่า คะแนน VASI มีแนวโน้มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่สัปดาห์ที่ 8 ของการรักษาทั้งสองกลุ่ม และในสัปดาห์ที่ 12 ค่าคะแนน VASI Overall ของทั้งสองกลุ่ม และในแต่ละส่วนของร่างกายลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม ยกเว้นบริเวณส่วนมือของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

เมื่อเปรียบเทียบคะแนนทุกส่วนของร่างกาย(Overall) พบว่า Mean VASI percent change ทั้งสองกลุ่มใกล้เคียงกันในแต่ละสัปดาห์ที่ตรวจติดตาม โดยเมื่อจบการรักษา กลุ่ม Minocycline มี Mean VASI percent change ใกล้เคียงกับยาหลอก คือ ค่าร้อยละ 28.87 ± 24.15 และร้อยละ 27.26 ± 7.98 ตามลำดับ หากประเมินแยกตามแต่ละส่วนของร่างกาย บริเวณส่วนลำตัว ulyang ส่วนบนและล่างเป็นส่วนที่มีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดี ในขณะที่ส่วนมือและเท้าเป็นตำแหน่งที่ตอบสนองต่อการรักษาน้อย และผลรักษาด้วยสองวิธีนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อเปรียบเทียบการรักษาตามเกณฑ์ Quartile Grading Scales ให้ผลสอดคล้องกับ VASI score พบว่า โดยรวมอาสาสมัครที่มีการกลับมาของเม็ดสีในระดับดีมาก (Repigmentation 76-100%) มี 1 รายเท่านั้น (ร้อยละ 14) ซึ่งอยู่ในกลุ่มที่ได้รับ Minocycline และการกลับมาของ

เม็ดสีในระดับดีขึ้น (Repigmentation >50%) ในกลุ่มที่ได้รับ Minocycline มี 2 ราย (ร้อยละ 28) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมี 1 ราย (ร้อยละ 14)

ส่วนลำตัวและรยางค์จะตอบสนองต่อการรักษาได้มากกว่าบริเวณอื่นๆ โดยเฉพาะบริเวณลำตัวมีผู้ป่วยที่มีการกลับมาของเม็ดสีในระดับดีขึ้น (Repigmentation >50%) ในกลุ่ม Minocycline 3 ราย (ร้อยละ 43) และกลุ่มยาหลอก 1 ราย (ร้อยละ 14) ในขณะที่บริเวณมือและเท้าจะเป็นส่วนที่ตอบสนองต่อการรักษาได้แย่ที่สุด โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีการกลับมาของเม็ดสีในระดับดีขึ้น

ผลการศึกษาในการหยุดการดำเนินของโรค โดยประเมินจากคะแนน Vitiligo Disease Activity (VIDA) โดยก่อนเริ่มงานวิจัยอาสาสมัครทุกรายอยู่ในภาวะโรคลุกลาม และเมื่อสิ้นสุดงานวิจัยพบว่าอาสาสมัครทุกรายมีคะแนน VIDA ที่ลดลง แต่อย่างไรก็ตามคะแนนเฉลี่ย VIDA ทั้งสองกลุ่มหลังสิ้นสุดงานวิจัยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเนื่องจากเป็นการศึกษาในระยะเวลา 3 เดือน ทำให้ประเมินคะแนน VIDA ได้เพียงช่วงระยะหนึ่งเท่านั้น โดยถ้าหากมีระยะเวลาติดตามนานมากขึ้นถึง 1 ปีจะสามารถประเมินค่า VIDA ได้ครบถ้วนมากยิ่งขึ้น

ในด้านคำถามเชิงคุณภาพชีวิต Dermatology life quality index (DLQI) ก่อนและสิ้นสุดโครงการวิจัย พบว่าโรคต่างข้างผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของอาสาสมัครในระดับปานกลางทั้งสองกลุ่ม และเมื่อสิ้นสุดโครงการพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสงมีคะแนน DLQI ที่ลดลงไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก อย่างไรก็ตามคะแนนที่ลดลงภายหลังของทั้งสองกลุ่มยังอยู่ในช่วงคะแนนในระดับการส่งผลกระทบของผู้ป่วยในระดับปานกลางเช่นเดิม

อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ผิวแดงแสบเกิดขึ้นภายหลังการฉายแสงใน 24 ชั่วโมง ทั้งหมด 8 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline 3 ราย และยาหลอก 5 ราย ซึ่งจะพบในช่วงที่เพิ่มค่าพลังงานเพื่อหาค่า Minimal erythema dose (MED) ของแต่ละราย และอาสาสมัครทุกรายอาการดีขึ้นใน 2-4 วัน ไม่มีรายใดมีผลแทรกซ้อนรุนแรง และได้รับการรักษาและทำการปรับลดค่าพลังงานตามแนวทางของ The European task force ⁽²⁸⁾

พบการกลับมาของเม็ดสีที่สัมผัสปกตินรอยโรค 2 ราย (ร้อยละ 28) ในกลุ่มที่ได้รับ Minocycline โดยมีการกลับมาของเม็ดสี 2 ลักษณะ คือ สีน้ำตาลเข้ม และ สีเทาเข้มแกมฟ้า โดยอาสาสมัครทั้ง 2 รายมีรอยโรคทั้งสองลักษณะในคนๆ เดียวกัน เริ่มปรากฏที่สัปดาห์ที่ 8 และพบชัดเจนมากขึ้นที่สัปดาห์ที่ 12 และลักษณะสีเข้มทั้งสองลักษณะดังกล่าวนี้มีแนวโน้มจางลง โดยคนไข้ 1 ราย หายหลังการหยุดการรับประทานยาและการฉายแสงในระยะเวลา 3 เดือน

อภิปรายผลการวิจัย

วิจัยชิ้นนี้เป็นการทดลองนำร่องทางคลินิกเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการนำ Minocycline มาใช้ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB โดยเปรียบเทียบกับการฉายแสง Narrowband UVB เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วยโรคต่างขาชนิดทั่วตัว

Minocycline เป็นยาในกลุ่ม Tetracycline มีการศึกษาพบคุณสมบัติของการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ สารต้านการอักเสบ และสามารถปกป้องเซลล์ประสาทได้ (Neuroprotection) มีการนำ Minocycline มารักษาทั้งโรคทางระบบประสาท โรคทางข้อ และโรคผิวหนังหลายชนิด รวมทั้งการนำมาใช้รักษาโรคต่างขา ที่มีพยาธิกำเนิดที่เกี่ยวข้องกับการที่สารอนุมูลอิสระมีส่วนในการทำลายเซลล์สร้างเม็ดสี โดยการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ผิวหนังกำพร้าของผู้ป่วยโรคต่างขา มีการทำหน้าที่ของ Antioxidant Enzyme ลดลง รวมทั้งมีปริมาณสะสมของระดับ Hydrogen peroxide ที่สูงกว่าประชากรปกติ ⁽⁸⁾ ในการศึกษา Meta-analysis ของ Jung และคณะ ⁽³²⁾ อย่างเดียว นอกจากนี้ ในแง่ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) พบว่า Minocycline สามารถยับยั้งการสร้าง Cytokine ที่เกี่ยวข้องกับโรคต่างขา ได้แก่ IL-6 และ TNF- α ได้เช่นกัน

การศึกษาของ Song และคณะ ในปีค.ศ.2008 ที่พบความสามารถของ Minocycline ในการปกป้องเซลล์สร้างเม็ดสี โดยพบว่าเมื่อให้ยา Minocycline แก่ Melanocytes ของหนูทดลอง ร่วมกับสารอนุมูลอิสระ Hydrogen peroxide พบว่า Minocycline สามารถปกป้องเซลล์สร้างเม็ดสีของหนูผ่าน การยับยั้ง JNK activation และ Caspase 3

ในการศึกษาทางคลินิกมีการใช้ยา Minocycline ให้ผู้ป่วยโรคต่างขาโดยให้รับประทาน วันละ 100 มิลลิกรัม นาน 3 เดือน พบว่าสามารถหยุดการดำเนินโรคของผู้ป่วยได้ 29 จาก 32 ราย และมี 3 รายที่มีการกลับของเม็ดสีมากกว่าร้อยละ 25 ขึ้นไป ⁽¹¹⁾ และการศึกษาของ Singh และคณะ ⁽¹²⁾ พบว่าการรับประทานยา Minocycline ปริมาณดังกล่าว นาน 3 เดือน ทำให้ผู้ป่วยสามารถหยุดการดำเนินของโรค (โดยประเมินจากคะแนน VIDA) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษาและไม่แตกต่างจากการรับประทานยา Corticosteroid แต่อย่างไรก็ตาม การรับประทาน Minocycline ยังให้ผลการรักษาได้น้อยกว่าการรักษามาตรฐานอย่าง การฉายแสง Narrowband UVB ที่สามารถหยุดการดำเนินโรคได้มากกว่า ⁽¹³⁾

ในงานศึกษานำร่องชิ้นนี้ ให้ผู้ป่วยโรคต่างขารับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ฉายแสงเพียงอย่างเดียว ผลพบว่ากลุ่มที่ได้รับประทานยา Minocycline มีการกลับมาของเม็ดสีไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยผลการศึกษาจากการรับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ใน

ระยะเวลา 3 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 14 ที่มีการกลับมาของเม็ดสีในระดับดีมาก (Repigmentation >75%) และ ร้อยละ 28 ที่มีการกลับมาของเม็ดสีในระดับดีขึ้น (Repigmentation >50%) ซึ่งผลการรักษาที่ได้ใกล้เคียงกับ Meta-analysis ของการฉายแสง Narrowband UVB⁽³⁰⁾ ในระยะเวลา 3 เดือน ที่ให้ผลการรักษาในระดับดีมาก (Repigmentation >75%) และระดับดีขึ้น (Repigmentation >50%) ที่ร้อยละ 13 (95%CI; 2.1-23.9) และร้อยละ 31.1 (95%CI; 14.0-48.1) ตามลำดับ

นอกจากนี้การศึกษานี้พบว่าคะแนน VASI โดยรวมของทั้งสองกลุ่ม จะลดลงเฉลี่ยประมาณร้อยละ 30 หลังได้รับการรักษาเป็นเวลานาน 3 เดือน และบริเวณที่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีในกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสงคือบริเวณลำตัว โดยมีค่าเฉลี่ยร้อยละที่เปลี่ยนแปลงของ VASI ที่ร้อยละ 40 และบริเวณรอยโรคทั้งส่วนบนและส่วนล่าง มีค่าใกล้เคียงกันที่ร้อยละ 30 ผู้ทำวิจัยตั้งข้อสังเกตว่า การพิจารณาให้ Minocycline เสริมร่วมกับการฉายแสง อาจช่วยเพิ่มการกลับมาของเม็ดสีในผู้ป่วยที่มีรอยโรคเด่นบริเวณลำตัวและรอยโรค

ตาราง 14 เปรียบเทียบงานวิจัยชิ้นนี้กับงานวิจัยก่อนหน้าที่ใช้ Minocycline ในการรักษาผู้ป่วยโรคต่าง ๆ

Author	Davinder Parsad and Amrinderjit Kanwar	Akhilendra Singh, et al	Amir Hossein Siadat et al	Our study
Year	2010	2014	2014	2021
Study design	Pilot study	RCT	RCT	RCT, Double blinded, Pilot study
Sample size	N=32	N=50	N=42	N=14
Type of vitiligo	Focal, Acrofacial, Generalized	Generalized (<10%BSA)	Generalized	Generalized
Disease activity	Unstable	Unstable	Unstable	Unstable
Duration	12 weeks	24 weeks	52weeks, 12 weeks (treatment period)	12 weeks
Intervention	Minocycline 100mg daily	Minocycline 100mg daily	Minocycline 100mg daily	Minocycline 100mg daily + NB-UVB (twice a week)

ตาราง 14 (ต่อ)

Author	Davinder Parsad and Amrinderjit Kanwar	Akhilendra Singh, et al	Amir Hossein Siadat et al	Our study
	-	Oral minipulse therapy (OMP)	NB-UVB (twice a week)	Placebo+NB-UVB (twice a week)
Interval	1 time (12 th week)	8 times (2 nd 4 th 6 th 8 th 12 th 16 th 20 th 24 th weeks)	6 times (4 th 8 th 12 th 16 th 20 th 24 th weeks)	3 times (4 th 8 th 12 th week)
Measurement				
Number of patients with arrest of the disease	+	-	-	-
VIDA	-	+	+	+
VASI	-	+	-	+
Grading	+	+	-	+
Repigmentation				
Total mean size of lesion	-	-	+	-
DLQI	-	-	-	+
Adverse event	-		+	+
Result efficacy	29/32 patients showed an arrest in the progression of disease. 7/32 patients with Repigmentation>25%	Both groups showed a significant decrease in VIDA from Baseline. The mean VIDA scores and VIDA in the two groups was not statistically significant Repigmentation >75% ;12%in minocycline group vs 4% in OMP group	Disease stabilization is more frequent in the NB-UVB group compared with the minocycline group ($P = 0.019$) The diameter changes were statistically significant at the end of treatment in the NB-UVB group compared to the minocycline group ($P =$ 0.031)	The difference in the mean VASI changes, mean VIDA, Quartile grading scales between the 2 groups was not statistically significant. M+NBUBV showed a significant decrease in DLQI from baseline.

ตาราง 14 (ต่อ)

Author	Davinder Parsad and Amrinderjit Kanwar	Akhilendra Singh, et al	Amir Hossein Siadat et al	Our study
Conclusion	Minocycline was a new effective drug in the treatment of unstable vitiligo	Both dexamethasone OMP and oral minocycline are effective drugs for managing the arrest of disease activity in vitiligo	NB-UVB was statistically more advantageous than oral minocycline in unstable vitiligo in terms of efficacy and the resulting stability.	Oral minocycline and NB-UVB combination therapy showed no significant clinical improvement compared to NB-UVB alone.
Adverse event of Minocycline	N/A	Facial Hyperpigmentation (8%), Nail hyperpigmentation (4%), Oral mucosa pigmentation (4%) Gastrointestinal complaint (4%)	Oral mucosa pigmentation, Gastrointestinal complaint, Headache (Total 14.2%)	Slate-grey hyperpigmentation on the lesion (28.6%)

ในเดือนกุมภาพันธ์และเมษายน ค.ศ. 2021 Jakub Rok^(53, 69) และคณะตีพิมพ์งานศึกษา In vitro 2 ชิ้นที่กล่าวถึงคุณสมบัติของ Minocycline เพิ่มเติมที่น่าสนใจ โดยพบว่า Minocycline สามารถมีคุณสมบัติเป็นทั้งสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) และ Pro-Oxidant (กระตุ้นให้เกิด Oxidative stress) ในแง่ของการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระคือ Minocycline กระตุ้นให้ระดับ Enzyme ต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ Superoxide dismutase และ Catalase เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนตามความเข้มข้นของยาที่ให้ และเมื่อให้ยาแก่ Melanocytes พร้อมกับ Hydrogen peroxide พบว่าตัวยา Minocycline ช่วยลดระดับ Reactive oxygen species (ROS) ในเซลล์ได้ และ Minocycline ส่งผลให้มีระดับปริมาณเมลานินมากขึ้นใน Human melanocytes ผ่านการกระตุ้น Tyrosinase และ MITF transcription factor ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสี และเหตุการณ์ดังกล่าวจะเกิดเพิ่มขึ้นหากมีการฉายรังสีแสง UVA หรือ UVB โดยเฉพาะรังสี UVB จะเกิด Synergistic effect กระตุ้นให้เกิดการสร้างเมลานินเพิ่มขึ้นมากกว่ารังสี UVA ซึ่งการสร้าง

เม็ดสีเมลานินเป็นกระบวนการหนึ่งในการปกป้องตนเองของเซลล์ เนื่องจากเมลานินมีคุณสมบัติในการเป็น Redox buffer สามารถกำจัด Free radicals และช่วยดูดซับแสง UV แต่อย่างไรก็ตาม กลไกการสร้างเม็ดสีเมลานินนี้เป็นกระบวนการหนึ่งที่ทำให้เกิดการใช้พลังงานในเซลล์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิด ROS ระดับสูงขึ้นใน Mitochondria ของเซลล์ตามมาได้เช่นกัน

ในงานศึกษาของ Rok ดังกล่าว ยังช่วยยืนยันคุณสมบัติของ Minocycline ในแง่ของการไม่มีฤทธิ์ Phototoxicity อีกทางหนึ่ง เนื่องจากผลการศึกษาพบว่า การให้ตัวยา Minocycline แก่ Human melanocytes ร่วมกับการฉายรังสี UVA หรือ UVB นั้น ไม่ได้เพิ่มอัตราการตายของเซลล์ และการฉายรังสีไม่ได้ส่งผลต่อการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ Human melanocyte ที่ได้รับ Minocycline อยู่เดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาชิ้นนี้เป็นงานศึกษาในทางคลินิกนำร่องชิ้นแรกที่น่าผู้ป่วยโรคต่างชาวยุโรปเข้ารับการรักษาโดยการฉายแสง Narrowband UVB ร่วมกับการรับประทานยา Minocycline ซึ่งผลการรักษาที่ได้จากงานวิจัยชิ้นนี้ยังไม่พบประสิทธิภาพที่ดีของยา Minocycline เมื่อให้เสริมในการรักษา ผู้วิจัยเชื่อว่าสาเหตุหนึ่งมาจากคุณสมบัติของ Minocycline ที่มีความซับซ้อน โดยสามารถเป็น Antioxidant และ Pro-oxidant effect พร้อมๆกันดังที่กล่าวข้างต้น แต่อย่างไรก็ตามผู้ทำวิจัยมีความเห็นว่าการให้ยา Minocycline แก่ผู้ป่วยโรคต่างชาวยุโรปอาจจะยังมีประโยชน์ในทางคลินิก ตามการศึกษาทางคลินิกของ Parsad และ Kanwar และของ Singh และคณะ และโดยเฉพาะคุณสมบัติของตัวยาที่น่าสนใจจากการทดลอง In vitro ในการกระตุ้นการสร้างเม็ดสีเมลานินของ Melanocytes และเมื่อฉายรังสี UVB จะยิ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมกลไกดังกล่าว ซึ่งกลไกนี้อาจเป็นประโยชน์ในทางคลินิกแก่ผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากฤทธิ์ Pro-oxidant ของ Minocycline การนำยาดังกล่าวมาใช้ในการรักษาโรคต่างชาวยุโรปจึงอาจจำเป็นต้องมีการศึกษาทั้ง In vitro และ In vivo เพิ่มเติม

การศึกษาชิ้นนี้ให้ผลการศึกษาใกล้เคียงกับการให้สารต้านอนุมูลอิสระชนิดอื่นๆที่ให้ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB เช่น วิตามิน B12 folic acid วิตามิน E Glycyrhizin และสารจาก *P. leucotomos* ในบางการศึกษา โดยงานศึกษาส่วนใหญ่พบว่าในแง่การกลับมาของเม็ดสีการให้สารต้านอนุมูลอิสระเพิ่มด้วยนั้น จะช่วยให้มีการกลับมาของเม็ดสีมากขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลข้างเคียงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ต้องให้ความสำคัญ จากการศึกษาพบผลข้างเคียงหนึ่งที่ น่าสนใจคือ ผู้ป่วยโรคต่างชาวยุโรปที่ได้รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง พบการ

กลับมาของเม็ดสีที่มีลักษณะเม็ดสีที่เข้มผิดปกติ (พบ 2 ใน 7 ราย ;ร้อยละ 28.6) โดยปกติพยาธิ การเกิดของการเกิดสีผิวเข้มขึ้นจากรับประทานยา Minocycline มี 4 ชนิด ⁽⁷⁰⁾ คือ

I ลักษณะสีฟ้าดำ (Blue-black hyperpigmentation) จากการสะสมจาก ส่วนประกอบธาตุเหล็กของตัวยาที่ชั้นผิวหนังแท้พบในบริเวณที่เป็นแผลเป็นหรือมีการอักเสบมา ก่อน เป็นชนิดที่ไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาการรับประทานยา สามารถเกิดได้เร็วภายใน 3 เดือนหลัง เริ่มรับประทานยา ลักษณะทางพยาธิจะพบเม็ดสีย้อมติดสีของธาตุเหล็กอยู่ใน Macrophages

II ลักษณะสีฟ้าเทา (Blue-grey hyperpigmentation) การสะสมของสารเมแทบอล ไลต์ (Metabolites) ของตัวยาในบริเวณผิวหนังปกติ พบมากที่บริเวณหน้าแข้ง แขน หรือใบหน้า สัมพันธ์กับการรับประทานยาเป็นระยะเวลานานประมาณ 11-35 เดือน และมีปริมาณยาสะสมอยู่ ที่ 22-104 กรัม ผลทางพยาธิพบการย้อมติดสีธาตุเหล็กและทำปฏิกิริยากับ Fontana-Masson

III สีน้ำตาลเข้ม (Muddy Brown hyperpigmentation) สัมพันธ์กับการเพิ่มปริมาณ ของเม็ดสีเมลานิน พบในบริเวณที่โดนแสงแดดได้ทั่วตัวเป็นบริเวณกว้าง เป็นชนิดที่พบในผู้ป่วยที่ รับประทานยาเป็นระยะเวลานานมากที่สุด เฉลี่ยที่ระยะเวลา 3 ปี และมีปริมาณยาสะสมอยู่ที่ 130-144 กรัม ผลทางพยาธิพบการเพิ่มขึ้นของเม็ดสีเมลานินสีน้ำตาลเข้มที่ชั้น Basilar ไม่พบ เม็ดสีใน Macrophages แต่ยังทำปฏิกิริยาผลเป็นบวกกับ Fontana-Masson

IV) รูปแบบเดียวกับชนิดที่ III) แต่มีรอยโรคเฉพาะบริเวณที่เป็นแผลเป็นมาก่อน ชนิดที่ I และ II เป็นชนิดที่มีแนวโน้มจะจางลงได้เองหลังจากหยุดยาในระยะเวลาหลัก เดือน แต่ในชนิดที่ III เป็นชนิดที่จางลงเองได้ยาก สามารถจะคงที่เป็นระยะเวลานานได้หลายปี

ในอาสาสมัครของงานวิจัยนี้พบว่าอาสาสมัครรับประทานยา Minocycline ในระยะเวลา สั้นและมีปริมาณยาสะสมเฉลี่ยอยู่ที่ 8.7 กรัม โดยลักษณะการกลับมาของเม็ดสีที่สีเข้มผิดปกติ ผู้ทำวิจัยขอแยกเป็น 2 ลักษณะที่พบ คือ

ลักษณะที่ 1 การกลับมาของเม็ดสี สีน้ำตาลที่เข้มขึ้นกว่าสีผิวปกติ จากรูปที่ 17 รอยโรคบริเวณหลังส่วนบน ในอาสาสมัครรายที่ 1 และบริเวณใบหน้าของอาสาสมัครรายที่ 2 (รูปที่ 18) ผู้วิจัยนึกถึงลักษณะที่สัมพันธ์กับการเพิ่มของปริมาณเม็ดสีเมลานินเป็นหลัก ที่เกิดได้ทั้ง จากการรับประทานยาร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ที่ส่งเสริมกลไกดังกล่าว ตาม การศึกษาของ Jakub Rok และคณะ ⁽⁵³⁾ ที่ตีพิมพ์ในเดือนเมษายน ค.ศ.2021 ที่ยา Minocycline จะกระตุ้นให้ Human-Melanocytes สร้างเม็ดสีมากขึ้น ผ่านการกระตุ้น MITF (ซึ่งเป็น Transcription regulator หลักในกระบวนการสร้างเม็ดสี) และกระตุ้น Tyrosinase enzyme และ พบว่าเมื่อฉายแสงความยาวคลื่นรังสี UVB แก่เซลล์ที่ได้รับ Minocycline จะยิ่งไปกระตุ้นการ

ทำงานกระบวนการดังกล่าวส่งผลให้ระดับเม็ดสีเมลานินเพิ่มมากยิ่งขึ้น และเมื่อหยุดการรักษา และตรวจติดตามพบว่ารอยโรคสีน้ำตาลมีแนวโน้มจางลงใกล้เคียงสีผิวปกติในระยะเวลา 4 เดือน (รูป 18) ผลข้างเคียงดังกล่าวมีความใกล้เคียงกับพยาธีกาเนดชนิดที่ III ของการเกิดภาวะ Minocycline induced Hyperpigmentation ที่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของเมลานิน แต่ข้อแตกต่างจากของอาสาสมัครในงานวิจัยชิ้นนี้คือ ปริมาณยาสะสมเฉลี่ยอยู่ที่ 8.7 กรัม และรับประทานยา เพียงระยะ 3 เดือน อีกทั้งเมื่อผู้ป่วยหยุดการรักษาพบว่ารอยโรคที่สีเข้มจางภายในระยะเวลาเพียง 3 เดือน ผู้ทำวิจัยตั้งข้อสังเกตว่า หากรับประทานยา Minocycline ในปริมาณยาสะสมที่ไม่สูงมาก แต่หากได้รับแสงกระตุ้นจาก UVB ในระดับที่สูงอย่างต่อเนื่องอาจกระตุ้นให้เกิด ภาวะ Minocycline induced Hyperpigmentation ชนิดที่ III ได้ ในระยะเวลาไม่นานได้เช่นเดียวกัน

ลักษณะที่ 2 คือลักษณะการกลับมาของเม็ดสี สีเทาเข้มแกมฟ้าบนรอยโรค ในอาสาสมัครรายแรกพบบริเวณต้นขา (รูปที่ 17) และส่วนรอยโรคที่บริเวณกลางหลังส่วนล่าง (รูปที่ 16) ในอาสาสมัครที่ 2 พบที่บริเวณก้น(รูปภาพที่ 19) เนื่องจากเม็ดสีที่กลับมามีลักษณะออก สีฟ้าเทาเข้ม ผู้ทำวิจัยนึกถึงลักษณะที่ใกล้เคียงกับชนิดที่ I ของการเกิด Minocycline induced hyperpigmentation ซึ่งเป็นชนิดที่พบได้ในบริเวณที่มีการอักเสบของผิวหนัง ซึ่งบริเวณรอยโรค ต่างขาวเป็นบริเวณที่มีการอักเสบเช่นเดียวกัน และเป็นชนิดที่สามารถเกิดขึ้นในช่วงระยะเวลา รับประทานยาเพียงสั้นๆ ได้ อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามซ้ำอีกครั้งหลังสิ้นสุดงานวิจัย พบว่าในอาสาสมัครรายที่ 2 (รูปภาพที่ 19) รอยโรคสีที่ออกฟ้าเทาเข้ม จางลงใกล้เคียงสีผิวปกติ ในระยะเวลา 3เดือน ในขณะที่อาสาสมัครรายที่ 1 (รูปที่ 16,17) หลังจากตรวจติดตามซ้ำที่ 1 เดือน รอยโรคที่ออกสีเทาเข้มดูลดลงเหลือสีน้ำตาลเข้มอยู่ อย่างไรก็ตามอาสาสมัครรายนี้ ไม่สามารถติดต่อให้มาตรวจติดตามซ้ำอีกครั้งได้

ผลข้างเคียงอื่นๆ คือ ภาวะผิวแดงแสบจากการฉายแสง พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีผลข้างเคียงดังกล่าว 5 ราย และกลุ่มที่ได้รับยา Minocycline 3 ราย พบในช่วงที่ปรับเพิ่ม พลังงานเพื่อหาค่าพลังงานที่เหมาะสมที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ และพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าพลังงาน รวมสะสมไม่แตกต่างกันทางสถิติ งานวิจัยทางคลินิกชิ้นนี้ช่วยยืนยันผลการทดลอง In vitro ของ Rok และคณะอีกทางหนึ่งถึงคุณสมบัติของ Minocycline ที่ไม่มีภาวะ Phototoxicity

ดังนั้นในด้านความปลอดภัยของการนำ Minocycline มาใช้ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ในผู้ป่วยต่างขา พบว่ายา Minocycline มีความปลอดภัย แต่มีผลข้างเคียงใน ด้านการกลับมาของเม็ดสีที่มีสีเข้มผิดปกติ ซึ่งพบถึง 2 ราย จาก 7 ราย (ร้อยละ 28.6) ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวอาจส่งผลในด้านความสวยงามแก่ผู้ป่วยได้

สรุป

การศึกษานำร่อง (Pilot study) ทางคลินิกของการรับประทานยา Minocycline ขนาด 100 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ในผู้ป่วยต่างขาชนิดทั่วตัว ระยะเวลา 12 สัปดาห์ ให้ผลการรักษาการกลับมาของเม็ดสี การหยุดการดำเนินโรค และคุณภาพชีวิต ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB และพบผลข้างเคียง คือ การกลับมาของเม็ดสีบนรอยโรคต่างขา ที่มีสีเข้มผิดปกติร้อยละ 29 ในกลุ่มที่รับประทานยา Minocycline ร่วมกับการฉายแสง

ข้อดีของการศึกษาวิจัย

เป็นการศึกษาครั้งแรกที่นำการรับประทานยา Minocycline มาใช้ร่วมกับการฉายแสง Narrowband UVB ในการรักษาผู้ป่วยโรคต่างขา และเป็นการศึกษาโดยใช้การสุ่ม (Randomization) และมีการอำพรางทั้งสองฝั่ง (double-blinded) จึงช่วยลดอคติจากการประเมินผล เพื่อให้ผลที่ได้จากการศึกษามีความน่าเชื่อถือมากที่สุด

อาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัยทุกราย สามารถเข้าร่วมโครงการจนถึงสิ้นสุดโครงการ (มีอัตราการออกกลางคันร้อยละ 0)

ข้อจำกัดของการศึกษา

จากสถานการณ์การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสโควิด-19 ทำให้ผู้ป่วยโรคต่างขาหลายรายไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ส่งผลให้มีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการน้อย

จำนวนอาสาสมัครที่น้อยและเป็นการศึกษานำร่อง ซึ่งหากเพิ่มกลุ่มตัวอย่าง อาจจะทำให้เห็นความแตกต่างของข้อมูลระหว่างการรักษาทั้งสองชนิดได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

ระยะเวลาการติดตามผลและจำนวนครั้งการฉายแสงไม่มาก หากเพิ่มระยะเวลาในการทำวิจัยที่เพิ่มขึ้นอาจจะสามารถเพิ่มความแตกต่างของทั้งการศึกษาของสองกลุ่มในการกลับมาของเม็ดสีและสามารถเก็บข้อมูลของการหยุดการดำเนินโรค (Vitiligo Disease Activity Scores) ได้ครบถ้วนมากขึ้น

โครงการวิจัยชิ้นนี้ไม่ได้มีการติดตามอาสาสมัครหลังสิ้นสุดโครงการวิจัย

บรรณานุกรม

1. Iannella G, Greco A, Didona D, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15(4): 335-43.
2. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *International Journal of Dermatology*. 2012(10): 1206-12.
3. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, et al. Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 65(3): 473-91.
4. Morrison B, Burden-Teh E, Batchelor JM, et al. Quality of life in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2017; 177(6): e338-e9.
5. Lai YC, Yew YW, Kennedy C, et al. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*. 2017 Sep; 177(3): 708-18.
6. Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *British Journal of Dermatology*. 2013; 168(1): 5-19.
7. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. *Dermatologic clinics*. 2017; 35(2): 257-65.
8. Song X, Xu A, Pan W, et al. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med*. 2008; 22(1): 9-16.
9. Cohen BE, Elbuluk N, Mu EW, et al. Alternative Systemic Treatments for Vitiligo: A Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2015; 16(6): 463-74.
10. Ochsendorf F. Minocycline in Acne Vulgaris. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2010; 11(5): 327-41.
11. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo--a preliminary study. *Dermatol Ther*. 2010; 23(3): 305-7.

12. Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, et al. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014; 80(1): 29-35.
13. Siadat AH, Zeinali N, Iraj F, et al. Narrow-Band Ultraviolet B versus Oral Minocycline in Treatment of Unstable Vitiligo: A Prospective Comparative Trial. *Dermatology research and practice*. 2014; 2014: 240856-.
14. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(1): 1-13.
15. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 74(2): 295-302.
16. Wang XX, Wang QQ, Wu JQ, et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2016; 174(6): 1318-26.
17. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(2): 295-302.
18. Boissy RE, Manga P. On the Etiology of Contact/Occupational Vitiligo. *Pigment Cell Research*. 2004; 17(3): 208-14.
19. Bleuel R, Eberlein B. Therapeutic management of vitiligo. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2018; 16(11): 1309-13.
20. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(3): 493-514.
21. Rath N, Kar H, Sabhnani S. An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad / narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2008; 74(4): 357-60.
22. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol*. 1990; 126(3): 339-50.

23. Taneja A, Kumari A, Vyas K, et al. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2019 September 1, 2019; 85(5): 528-31.
24. Alghamdi K, Khurram H. Methotrexate for the treatment of generalized vitiligo. *Saudi Pharm J*. 2013; 21(4): 423-4.
25. Singh H, Kumaran MS, Bains A, et al. A Randomized Comparative Study of Oral Corticosteroid Minipulse and Low-Dose Oral Methotrexate in the Treatment of Unstable Vitiligo. *Dermatology*. 2015; 231(3): 286-90.
26. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, et al. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol*. 2001; 145(3): 472-5.
27. Lopes C, Trevisani VF, Melnik T. Efficacy and Safety of 308-nm Monochromatic Excimer Lamp Versus Other Phototherapy Devices for Vitiligo: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2016; 17(1): 23-32.
28. Esmat S, Hegazy RA, Shalaby S, et al. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo. *Dermatologic Clinics*. 2017; 35(2): 171-92.
29. Bae JM, Ju HJ, Lee RW, et al. Evaluation for Skin Cancer and Precancer in Patients With Vitiligo Treated With Long-term Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatology*. 2020.
30. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2017; 153(7): 666-74.
31. Sanclemente G, Garcia JJ, Zuleta JJ, et al. A double-blind, randomized trial of 0.05% betamethasone vs. topical catalase/dismutase superoxide in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22(11): 1359-64.
32. Jung HM, Jung YS, Lee JH, et al. Antioxidant supplements in combination with phototherapy for vitiligo: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 85(2): 506-8.
33. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, et al. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind

placebo-controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007; 21(7): 942-50.

34. Pacifico A. Combined treatment of narrowband ultraviolet B light (NBUVB) phototherapy and oral polypodium leucotomos extract versus NB UVB phototherapy alone in the treatment of patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60(3): AB154.

35. Reyes E, Jaén P, Heras Edl, et al. Systemic immunomodulatory effects of *Polypodium leucotomos* as an adjuvant to PUVA therapy in generalized vitiligo: A pilot study. *Journal of Dermatological Science*. 2006; 41(3): 213-6.

36. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2003; 28(3): 285-7.

37. Szczurko O, Shear N, Taddio A, et al. Ginkgo biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2011; 11: 21-.

38. Mou KH, Han D, Liu WL, et al. Combination therapy of orally administered glycyrrhizin and UVB improved active-stage generalized vitiligo. *Braz J Med Biol Res*. 2016; 49(8).

39. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol*. 1997; 77(6): 460-2.

40. Tjioe M, Gerritsen MJ, Juhlin L, et al. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12. *Acta Derm Venereol*. 2002; 82(5): 369-72.

41. Elgoweini M, Din NNE. Response of Vitiligo to Narrowband Ultraviolet B and Oral Antioxidants. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2009; 49(7): 852-5.

42. Akyol M, Celik VK, Ozcelik S, et al. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol*. 2002; 12(1): 24-6.

43. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clinical and*

Experimental Dermatology. 2007; 32(6): 631-6.

44. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Original article title: "Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in the treatment of vitiligo patients: a clinical trial". BMC Dermatol. 2011; 11: 7-.

45. Vanderweil SG, Amano S, Ko W-C, et al. A double-blind, placebo-controlled, phase-II clinical trial to evaluate oral simvastatin as a treatment for vitiligo. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017; 76(1): 150-1.e3.

46. Nguyen S, Chuah SY, Fontas E, et al. Atorvastatin in Combination With Narrowband UV-B in Adult Patients With Active Vitiligo: A Randomized Clinical Trial. JAMA dermatology. 2018; 154(6): 725-6.

47. Zabolinejad N, Maleki M, Salehi M, et al. Psoralen and narrowband UVB combination provides higher efficacy in treating vitiligo compared with narrowband UVB alone: A randomised clinical trial. Australasian Journal of Dermatology. 2020; 61(1): e65-e9.

48. El Mofty M, Mostafa W, Esmat S, et al. Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2006; 22(1): 6-11.

49. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, et al. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21(7): 942-50.

50. Garrido-Mesa N, Zarzuelo A, Gálvez J. Minocycline: far beyond an antibiotic. British journal of pharmacology. 2013; 169(2): 337-52.

51. Stone M, Fortin PR, Pacheco-Tena C, et al. Should tetracycline treatment be used more extensively for rheumatoid arthritis? Metaanalysis demonstrates clinical benefit with reduction in disease activity. J Rheumatol. 2003; 30(10): 2112-22.

52. Williams S, Wakisaka A, Zeng QQ, et al. Effect of minocycline on osteoporosis. Adv Dent Res. 1998; 12(2): 71-5.

53. Rok J, Rzepka Z, Maszczyk M, et al. Minocycline Impact on Redox Homeostasis of

Normal Human Melanocytes HEMn-LP Exposed to UVA Radiation and Hydrogen Peroxide. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(4): 1642.

54. Sushama S, Dixit N, Gautam RK, et al. Cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, and TNF- α) in vitiligo—New insight into pathogenesis of disease. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2019; 18(1): 337-41.

55. Tu CX, Gu JS, Lin XR. Increased interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor levels in the sera of patients with non-segmental vitiligo. *J Dermatol Sci*. 2003; 31(1): 73-8.

56. Garner SE, Eady A, Bennett C, et al. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8): CD002086-CD.

57. Vassileva SG, Mateev G, Parish LC. Antimicrobial Photosensitive Reactions. *Archives of Internal Medicine*. 1998; 158(18): 1993-2000.

58. Arora A, Dogra S. Narrowband ultraviolet B and beyond: Evolving role of phototherapy in vitiligo. *Pigment International*. 2015 January 1, 2015; 2(1): 9-20.

59. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 76(5): 879-88.

60. Clinton B, Eleftheriadou V, van Geel N, et al. Outcome Measures for Vitiligo. *Vitiligo2018*. p. 49-59.

61. Hamzavi I, Jain H, McLean D, et al. Parametric Modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool: The Vitiligo Area Scoring Index. *Archives of Dermatology*. 2004; 140(6): 677-83.

62. Komen L, da Graça V, Wolkerstorfer A, et al. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2015; 172(2): 437-43.

63. Taïeb A, Picardo M, on behalf of the other Vm. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Research*. 2007; 20(1): 27-35.

64. van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016; 136(5): 978-84.
65. Aydin F, Sentürk N, Şahin B, et al. A practical method for the estimation of vitiligo surface area: A comparison between the point counting and digital planimetry techniques. *European journal of dermatology : EJD*. 2007; 17: 30-2.
66. Kohli I, Isedeh P, Al-Jamal M, et al. Three-dimensional Imaging of Vitiligo. *Experimental dermatology*. 2015; 24.
67. Anbar TS, Mohammed SS, Mohamed DM, et al. Clinical evaluation of interrupted versus continuous narrowband ultraviolet B phototherapy in nonsegmental vitiligo treatment: A prospective randomized comparative study. *Dermatologic Therapy*. 2019; 32(6): e13117.
68. Hallaji Z, Ghiasi M, Eisazadeh A, et al. Evaluation of the effect of disease duration in generalized vitiligo on its clinical response to narrowband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012; 28(3): 115-9.
69. Rok J, Rzepka Z, Kowalska J, et al. Molecular and Biochemical Basis of Minocycline-Induced Hyperpigmentation—The Study on Normal Human Melanocytes Exposed to UVA and UVB Radiation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(7): 3755.
70. Patterson JW, Wilson B, Wick MR, et al. Hyperpigmented scar due to minocycline therapy. *Cutis*. 2004; 74(5): 293-8.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	น้ำเพชร เจริญพงษ์พันธุ์
วัน เดือน ปี เกิด	10 มกราคม 2536
สถานที่เกิด	สมุทรปราการ
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2559 ปริญญาตรี คณะแพทยศาสตร์ จาก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	37/17 ม.4 ถ.ปู่เจ้าสมิงพราย ต.บางหญ้าแพรก อ.พระประแดง จ. สมุทรปราการ 10130

