

Myasthenia Gravis ที่ดื้อยาและรักษาด้วยการตัดต่อมไทมัส

วีรศักดิ์ เกียรติผดุงกุล, พ.บ.*

สุรินทร์ แซ่ตั้ง, พ.บ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการผลทางคลินิกในผู้ป่วยโรค Myasthenia gravis (MG) ที่รักษาด้วยยาแล้วโรคไม่สงบ แล้วรักษาด้วยการตัดต่อมไทมัส (Thymectomy) **ผู้ป่วยและวิธีการ:** ศึกษาย้อนหลัง 3 ปี ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551 จากเวชระเบียนผู้ป่วยโรค MG ในคลินิกประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ที่ได้รับการรักษาด้วยยาแล้วโรคไม่สงบแล้วส่งต่อศัลยแพทย์ทรวงอก ผ่าตัดต่อมไทมัส โดยศึกษาอาการทางคลินิกเปรียบเทียบก่อนและหลังผ่าตัด **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยโรค MG ที่มีลักษณะอาการตาม Osserman classification I ถึง III รักษาโดยประสาทแพทย์จำนวน 12 ราย ได้ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกทั้ง 12 ราย มีต่อมไทมัสโต 1 ราย ทั้งหมดรักษาด้วยยาแล้วโรคไม่สงบ จึงส่งผ่าตัดต่อมไทมัส หลังผ่าตัด 10 ราย (ร้อยละ 83.3) มีอาการทางคลินิกเช่น แขนขาไม่มีแรง หนังตาตก กลืนลำบาก หายใจไม่สะดวกดีขึ้นและผู้ป่วยได้ยา pyridostigmine น้อยลง อีก 2 รายอาการไม่เปลี่ยนแปลง ต้องได้ยา pyridostigmine เท่าเดิม ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเป็น hyperplasia ทั้ง 12 ราย **สรุป:** การผ่าตัดต่อมไทมัสได้ผลดี สำหรับผู้ป่วย MG ที่การรักษาด้วยยาแล้วโรคไม่สงบ

Abstract: The Medical Resistance Myasthenia Gravis and Thymectomy

Weerasak Kiatphadungkul, M.D.*

Surin Saetang, M.D.*

*Medical Staff, Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000

Nakhon Ratch Med Bull 2009; 33: 93-7.

* รองผู้อำนวยการฝ่ายแพทย์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

** กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จ.นครราชสีมา 30000

Objective: To study the clinical improvement after thymectomy in the Myasthenia gravis (MG) patients who cannot archive in remission by medical treatment alone. **Patients & Method:** Three years retrospective study (Budget year 2006-2008) from medical records of the MG patients in neurological clinic of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital who had fluctuation of weakness while use medical treatment, were thymectomized by thoracic surgeon. The data were comparing clinical signs and symptoms before and after thymectomy. **Results:** Twelve recruiting MG patients who failed medical treatment were conducted to thymectomy. All 12 patients were classified according to Osserman's classification I to III. The computerized tomography of chest investigation, only one patient showed thymus gland enlargement. After thymectomy, 10 of 12 (83.3%) had positive result. Only 2 of 12 were not improved. The improvement consisted of no ptosis, increased proximal muscle strength, no respiratory problem and no dysphagia. All surgically removed thymic tissues were hyperplasia. **Conclusion:** Thymectomy was the good treatment for the MG patients, who failed from medical treatment.

ภูมิหลัง

การรักษาโรค Myasthenia gravis (MG) ประกอบด้วย^(1, 2) การใช้ยาเพื่อลดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง (acetylcholine esterase inhibitor) เช่น pyridostigmine หรือ neostigmine ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น prednisolone, azathiopine, cyclosporine ซึ่งโดยรวมได้ผลเพียงร้อยละ 15 เท่านั้นเพื่อที่จะทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบ (remission)

การผ่าตัดต่อมไทมัส(thymectomy) เป็นการรักษาเพื่อลดภูมิต้านทาน โดยหวังผลเช่นเดียวกับการใช้ยากดภูมิคุ้มกันโดยพิจารณาผ่าตัดทั้งในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี thymoma และให้ผ่าตัดภายใน 8 เดือนหลังจากผู้ป่วยเริ่มมีอาการหนังตาตก กลืนลำบาก หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง จึงจะได้ผลมีอาการสงบทางคลินิก (complete clinical remission) ร้อยละ 45.0, 36.0 และ 15.0 ใน 5 ปี, 3 ปีและ 0.5 ปีตามลำดับ⁽³⁾ การผ่าตัดให้ตัดเนื้อของต่อมไทมัสออกให้มากที่สุด ด้วยการทำ extended thymectomy^(4,5) ส่วนการรักษาอื่นๆ ได้แก่ plasmapheresis หรือ การให้ immune globulin ทางหลอดเลือดดำ เพื่อการใช้เครื่องช่วยหายใจ

การรักษาผู้ป่วย MG ที่คลินิกโรคประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ยังใช้ยาเป็นหลัก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ทราบว่ามีการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมไทมัสอาจได้ผลดีกว่า ผู้ป่วยมักมาขอรับยาเม็ดเคลือบสีฟ้า (mestinon, 60 มิลลิกรัม) และนับจำนวนเม็ดยาให้ได้ครบตามแพทย์สั่ง เพราะผู้ป่วยรู้ว่าถ้าขาดยา จะไม่มีแรง ผู้ป่วยหลายรายใช้ยาเป็นเวลานานมาก ก่อนจะยอมรับการผ่าตัด

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการรักษาผู้ป่วย MG ที่ล้มเหลวจาก pyridostigmine และได้รับการผ่าตัดต่อมไทมัสในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาว่าผู้ป่วยมีอาการสงบทางคลินิกเป็นอย่างไร

ผู้ป่วยและวิธีการ

ทำการรวบรวมเวชระเบียนผู้ป่วย MG ที่ถูกตัดต่อมไทมัสย้อนหลัง 3 ปี ระหว่างปีงบประมาณ 2549-2551 ในคลินิกโรคประสาทวิทยา กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา รวบรวมอาการ อาการแสดงทางคลินิก (โดยแบ่งความรุนแรงของโรคตาม classification ของ Osserman) และผลการตรวจเอกซเรย์

คอมพิวเตอร์ทรวงอก เปรียบเทียบอาการทางคลินิก และปริมาณการใช้ยา pyridostigmine ทั้งก่อนและหลังผ่าตัดต่อมไทมัส รวมทั้งศึกษาผลขึ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาของต่อมไทมัสที่ได้จากการผ่าตัด

ผลการศึกษา

ในระยะเวลาที่ศึกษาดังกล่าวพบผู้ป่วย MG ที่ได้ผ่าตัดต่อมไทมัสทั้งหมด 12 ราย เป็นเพศหญิง 10 ราย เพศชาย 2 ราย อายุเฉลี่ย 33 ปี พิสัย 20-49 ปี ภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดนครราชสีมา 5 ราย จังหวัดบุรีรัมย์ 6 ราย จังหวัดชัยภูมิ 1 ราย ดังตารางที่ 1

อาการผู้ป่วยตาม Osserman classification มีตั้งแต่ class I-III โดย class I มี 1 ราย มาับการรักษาอาการหนังตาตก (ptosis) นานครึ่งปี โดยจักษุแพทย์ ในที่สุดให้ pyridostigmine เพื่อเป็น therapeutic diagnosis และพบว่าอาการดีขึ้น ผู้ป่วยได้ทั้งยา pyridostigmine และยา prednisolone นาน 3 ปี จึงยอมผ่าตัด หลังผ่าตัดผู้ป่วยได้ยาน้อยลง

ผู้ป่วย class IIa มี 3 ราย ประวัติเป็นนาน 8 เดือน ถึง 7 ปี มีอาการกล้ามเนื้อไม่มีแรงบริเวณต้นแขนต้นขา รายที่ 1 รักษา 3 เดือน และอีก 5 ปี หลังผ่าตัดพบว่าอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงดีขึ้นอย่างรวดเร็ว, 1 รายดีขึ้นหลังผ่าตัด 3 เดือน, อีก 1 รายที่เป็นนาน 8 เดือนรับประทานยา 8 เดือน หลังผ่าตัดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงไม่ดีขึ้นต้องกินยาเท่าเดิม

ผู้ป่วย class IIb มี 6 ราย 3 รายมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมกับกลืนลำบาก อีก 3 รายมีหายใจลำบากร่วมด้วยในเวลาต่อมา สำหรับ 3 รายแรกหลังผ่าตัดดีขึ้นทั้ง 3 ราย หยุดยาได้ 1 ราย, โดยผู้ป่วย 1 ราย สามารถหยุดยาได้ภายใน 1 เดือน แต่ต้องเริ่มยาใหม่, ส่วนผู้ป่วยอีก 1 รายหลังผ่าตัด 7 วันสามารถลดปริมาณยา pyridostigmine ลงได้สำหรับผู้ป่วย 3 ราย ที่เริ่มมีอาการหายใจลำบากในเวลาต่อมา หลังผ่าตัด 1 รายมีอาการดีขึ้นมาก กลับไปรักษาที่บุรีรัมย์ได้, 1 รายที่เคยมีอาการมองเห็นภาพซ้อนหายใจลำบากดีขึ้นแต่ยังต้องกินยาเหมือนเดิม อีก 1 รายไม่ดีขึ้น ต้องกินยาเหมือนเดิม

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย

รายที่	เพศ	อายุ (ปี)	ภูมิลำเนา	วันที่เริ่มรักษา	วันที่ทำผ่าตัดไทมัส
1	หญิง	36	จ.บุรีรัมย์	03/10/2544	02/07/2549
2	หญิง	36	จ.ชัยภูมิ	24/05/2549	22/08/2549
3	หญิง	49	จ.บุรีรัมย์	26/09/2548	16/10/2549
4	หญิง	20	จ.บุรีรัมย์	04/10/2550	22/11/2550
5	ชาย	44	จ.บุรีรัมย์	06/10/2548	02/06/2549
6	หญิง	20	จ.บุรีรัมย์	15/12/2549	26/02/2550
7	หญิง	35	จ.นครราชสีมา	21/07/2550	24/10/2550
8	หญิง	34	จ.นครราชสีมา	18/12/2546	09/03/2549
9	หญิง	40	จ.นครราชสีมา	25/08/2550	15/10/2550
10	หญิง	22	จ.นครราชสีมา	23/02/2549	16/01/2551
11	หญิง	26	จ.บุรีรัมย์	22/08/2545	23/11/2549
12	ชาย	34	จ.นครราชสีมา	08/05/2550	11/05/2550

ผู้ป่วย class III มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและการหายใจล้มเหลว (respiratory failure) 2 ราย รายที่ส่งมาจากบุรีรัมย์ได้รับการเจาะคอมาแล้ว หลังผ่าตัดมีอาการดีขึ้นมาก ส่งกลับบุรีรัมย์อีกครั้งมีประวัติหายใจลำบากมานาน 4 ปี ขณะส่งตัวมารักษาต้องใส่ท่อช่วยหายใจและระหว่างอยู่โรงพยาบาลต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ หลังผ่าตัดยังคงต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ จนอาการดีขึ้น หยุดใช้เครื่องช่วยหายใจและกลับบ้านได้ แต่ยังคงใช้ยา pyridostigmine โดยลดลงจากเดิมก่อนผ่าตัด จากวันละ 8 เม็ดลดเหลือ 4 เม็ดต่อวัน

ผู้ป่วย MG ทั้ง 12 ราย ได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก พบต่อมไทมัสโตเพียง 1 ราย ผลขึ้นเนื่องจากการผ่าตัดเป็น hyperplasia ทั้งหมด

วิจารณ์

ผู้ป่วย MG มักถูกเริ่มรักษาด้วยยา pyridostigmine และ prednisolone มีหลายรายที่โรคไม่สงบ คือไม่สามารถหยุดยาได้และหลายรายต้องเพิ่มปริมาณยา จำเป็นต้องใช้ยาเป็นเวลานาน ผู้ป่วยทุกรายจะรู้จักยา pyridostigmine อย่างดีและรู้ว่าเป็นยาที่ราคาแพง หาซื้อ

ตารางที่ 2 อาการแสดงของผู้ป่วยตาม Osserman classification ก่อนผ่าตัดและผลหลังผ่าตัด

รายที่	Osserman classification	ระยะเวลารักษาก่อนผ่าตัด	ผลหลังผ่าตัด
1	I รักษาหนังตาตกครึ่งปี ปฏิเสธผ่าตัด 2 ครั้ง	3 ปี	อาการดีขึ้น กินยาน้อยลง pyridostigmine จาก 6 เม็ดต่อวัน เหลือ 3 เม็ดต่อวันและลด prednisolone จาก 6 เม็ดต่อวันเป็น 2 เม็ดต่อวัน
2	IIa นาน 7 ปี	5 ปี	หลังผ่าตัด 3 เดือน สบายดี ส่งกลับบุรีรัมย์
3	IIa นาน 1 ปี	3 เดือน	หลังผ่าตัดสบายดี ส่งกลับชัยภูมิ
4	IIa นาน 8 เดือน	8 เดือน	หลังผ่าตัดไม่ดีขึ้น ต้องกิน pyridostigmine 8 เม็ดต่อวัน prednisolone 6 เม็ดต่อวัน เหมือนก่อนผ่าตัด
5	IIb นาน 2 เดือน	1 เดือนครึ่ง	หลังผ่าตัด 3 เดือนทำงานหนักได้ อีก 3 เดือนหยุดยา pyridostigmine ได้ ต่อมาเกิดอ่อนแรงอีก ต้องกินยา pyridostigmine ต่อ 3 เม็ดต่อวัน
6	IIb นาน 1 ปี	3 วัน	ติดตามหลังผ่าตัดนาน 2 ปี อาการดีขึ้น ไม่มีอ่อนแรง
7	IIb นาน 3 เดือน ได้ยา pyridostigmine 7 เม็ดต่อวัน นานปีครึ่ง	3 ปี	อาการดีขึ้น ลด pyridostigmine จาก 7 เม็ดต่อวันเหลือ 3 เม็ดต่อวันได้หลังผ่าตัด 7 วัน
8	IIb นาน 2 ปี	1 เดือน	หลังผ่าตัด 1 ปี อาการไม่ดีขึ้น ได้ยาเท่าเดิม ลดยาไม่ได้
9	IIb มีภาพซ้อน เอกซเรย์ทรวงอกมีต่อมไทมัสโต	3 เดือน	หลังผ่าตัด 1 ปียังต้องได้ pyridostigmine 3 เม็ดต่อวัน prednisolone 4 เม็ดต่อวัน azathioprine 1 เม็ดต่อวัน เหมือนก่อนผ่าตัด ไม่มีภาพซ้อน
10	IIb นาน 8 ปี สู่ III มีการหายใจล้มเหลว	4 ปี	หลังผ่าตัด 3 เดือน ผู้ป่วยสบายดี มีแรง ส่งกลับบุรีรัมย์
11	III ระบบการหายใจล้มเหลวนาน	1 เดือน	เจาะคอจากบุรีรัมย์ 2 เดือน หลังผ่าตัด 3 เดือน มีแรงดีขึ้น ส่งกลับบุรีรัมย์
12	III นาน 4 ปี ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ	1 ปี	หลังผ่าตัดยังต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ นัดติดตาม 1 ปี ลดยา pyridostigmine จาก 8 เม็ดต่อวัน เหลือ 4 เม็ดต่อวัน

ยาก หลายปีก่อนหน้านี้เกิดการขาดแคลนยานี้ เกษักรของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาต้องแบ่งยาให้ผู้ป่วยคนละ 1 สัปดาห์ รวมทั้งได้ปรับเปลี่ยนไปใช้ยา neostigmine ซึ่งเป็นยาฉีด ทำให้ผู้ป่วยไม่สะดวกเนื่องจากต้องฉีดยา 2-4 ครั้งต่อวัน ปัจจุบัน โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีศัลยแพทย์ทรวงอกสามารถผ่าตัดต่อมไทมัสได้อย่างปลอดภัย ไม่มีภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด จึงควรการปรับรูปแบบการรักษาโรคนี้เป็นการผ่าตัดต่อมไทมัสในรายที่มีข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัด

การศึกษานี้พบว่าการรักษาผู้ป่วย MG ด้วยการตัดต่อมไทมัสทั้ง 12 ราย มีอาการทางคลินิกดีขึ้น 10 ราย (ร้อยละ 83.3) ไม่มีเสียชีวิต 2 ราย ถ้าได้ติดตามรักษาต่อเนื่องต่อไปถึง 5 ปีหลังผ่าตัดผู้ป่วยอาจจะมีภาวะสงบของโรคได้ ดังนั้นการผ่าตัดต่อมไทมัสจึงสามารถใช้ในการรักษา ผู้ป่วยที่อายุเกิน 12 ปี ที่ไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด ไม่เลือกว่า thymoma หรือไม่อาจไม่จำกัดเวลาที่ป่วยก่อนได้รับการรักษาขอเพียงแค่ยังมีอาการอ่อนแรงเล็กน้อย (fluctuation of weakness) ส่วนระยะของโรคที่ได้คือระยะที่ 1 และ 2 (แต่ระยะที่ 1 อาจไม่คุ้ม)

สรุป

ผลการผ่าตัดต่อมไทมัสเพื่อรักษาผู้ป่วย MG ที่โรคไม่สงบจากการใช้ยา ในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ร้อยละ 83.3 ของผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างเห็นชัดเจน

เอกสารอ้างอิง

1. Wiederholt WC. Neurology for Non-Neurologists. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1982.
2. Swain J A. Myasthenia Gravis. Ann. Thorac. Surg. 1995; 60(1): 223-4.
3. Blossom B G, Ernstoff M R, Howells A G, Bendick J P, and Glover L J. Thymectomy for Myasthenia Gravis. Arch Surg, 1993; 128(8): 855-862.
4. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, et al. Extended Thymectomy for Myasthenia Gravis Patients: A 20-Year Review. Ann Thorac Surg 1996; 62: 853-9.
5. Nieto IP, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes JA, Giron JG, Alonso JG, et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. Ann Thorac Surg 1999; 67: 1568-71.