

ORIGINAL ARTICLE

อัตราการติดเชื้อในผู้ป่วยเอสแอลอีที่ได้รับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ทางหลอดเลือดดำ ในโรงพยาบาลชลบุรี

Infection Rate among SLE Patients who Received Intravenous Cyclophosphamide in Chonburi Hospital

วิมล จังสมบัติศิริ, พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อนุสาขายุทธศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม,
สิทธิกร ศรีวรภัทรกุล, พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อนุสาขายุทธศาสตร์โรคข้อและรูมาติสซั่ม,
หัตสยา ตันติพงศ์, พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อนุสาขายุทธศาสตร์โรคติดเชื้อ

Wimol Jangsombatsiri, M.D., Dip. Thai Board of Internal Medicine, Dip. Thai Subspecialty board of
Rheumatology, Sittikorn Srivorrapattarakul, M.D., Dip. Thai Board of Internal Medicine, Dip. Thai
Subspecialty board of Rheumatology, Hutsaya Tantipong, M.D., Dip. Thai Board of Internal Medicine, Dip.
Thai Subspecialty board of Infectious Disease

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

Department of Internal Medicine, Chonburi Hospital

Received: April 25, 2025 Revised: August 21, 2025 Accepted: August 29, 2025

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: โรคเอสแอลอี (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) เป็นโรคภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง กรณีที่มีอาการรุนแรงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน คือ ไซโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรงได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเอสแอลอีที่ได้รับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ทางหลอดเลือดดำ และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อรุนแรง

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบกลุ่มย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ได้รับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ทางหลอดเลือดดำ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2566 โดยศึกษาลักษณะทางคลินิก รูปแบบยา ขนาดยาที่ใช้ และผลลัพธ์การติดเชื้อรุนแรง การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาและ Cox proportional hazards regression model เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อรุนแรง

ผลการศึกษา: ผู้ป่วย 141 ราย มีอายุเฉลี่ย 29.9 ปี เป็นเพศหญิง ร้อยละ 92.2 มีอัตราการติดเชื้อรุนแรง 15.5 รายต่อ 100 คน-ปี มีสัดส่วนการติดเชื้อ ร้อยละ 25.5 และอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 11.4 โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อรุนแรง ได้แก่ eGFR น้อยกว่า 60 ml/min/1.73m² (HR 4.07, $p < 0.01$) และการได้รับ Pulse Methylprednisolone ร่วมด้วย (HR 2.68, $p < 0.01$)

สรุป: ผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ได้รับยาไซโคลฟอสฟาไมด์ทางหลอดเลือดดำมีโอกาสติดเชื้อรุนแรงเมื่อได้รับ Pulse Methylprednisolone ร่วมด้วย และมีการทำงานไตที่ลดลง ดังนั้นการประเมินความเสี่ยงและวางแผนการดูแลและป้องกันที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจช่วยลดปัญหาการติดเชื้อรุนแรงได้

คำสำคัญ: การติดเชื้อรุนแรง, โรคเอสแอลอี, ไซโคลฟอสฟาไมด์

ABSTRACT

BACKGROUND: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease. In severe cases, treatment with immunosuppressive agents, such as Intravenous Cyclophosphamide (IVCY), is required, which may increase the risk of serious infections.

OBJECTIVE: To determine the incidence rate and associated factors of severe infection in SLE patients receiving Intravenous Cyclophosphamide (IVCY).

METHODS: This study was a retrospective cohort study of SLE patients who received IVCY between January 2015 and July 2023. Data were collected from medical records, including clinical characteristics, dosing regimens, and infection outcomes. Descriptive statistics and Cox proportional hazards regression were used to analyze factors associated with severe infections.

RESULTS: Among the 141 patients (mean age 29.9 years, 92.2% female), the rate of severe infection was 15.5 per 100 person-years, with a proportion of 25.5% and a mortality rate of 11.4%. Independent risk factors for severe infections included reduced renal function ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (HR 4.07, $p < 0.01$) and concomitant administration of Pulse Methylprednisolone (HR 2.68, $p < 0.01$).

CONCLUSIONS: SLE patients receiving Intravenous cyclophosphamide are at increased risk of severe infection, particularly those with impaired renal function or those receiving Pulse Methylprednisolone. Risk stratification and appropriate preventive strategies may help reduce infectious complications in this population.

KEYWORDS: severe infection, systemic lupus erythematosus, cyclophosphamide

Thaiclinicaltrials.org number, TCTR20250428002

บทนำ

โรคเอสแอลอี (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคออโตอิมมูน (Autoimmune disease) ที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำงานผิดปกติ ส่งผลให้เกิดการอักเสบต่ออวัยวะต่างๆ ในร่างกาย ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมหรือได้รับการรักษาล่าช้าอาจส่งผลต่อการทำงานของอวัยวะนั้นๆ จนกระทั่งสูญเสียการทำงานของอวัยวะนั้นไป โดยหากเป็นอวัยวะสำคัญจะส่งผลให้เสียชีวิตได้ การรักษาโรคเอสแอลอีมีเป้าหมายเพื่อลดการอักเสบและควบคุมความรุนแรงของโรค (Disease activity) โดยการใช้ยาต้านการอักเสบสเตียรอยด์ (Glucocorticoid) และยากดภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆ ขึ้นกับความรุนแรงของโรคและอวัยวะที่มีการอักเสบ¹ เช่น ยา Cyclophosphamide, Azathioprine และ Mycophenolate mofetil เป็นต้น ซึ่งการใช้ยาต่างๆ ในการรักษาทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยโรคเอสแอลอีดีขึ้นกว่าในอดีต² ปัจจุบันมีคำแนะนำให้ใช้ยา Cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ (Intravenous Cyclophosphamide, IVCY) สำหรับผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่มีการอักเสบรุนแรงที่มีผลอันตรายต่ออวัยวะ (organ threatening) หรือการเสียชีวิต (life threatening)¹ โดยเฉพาะกลุ่มไตอักเสบลูปัส (Lupus Nephritis) ชนิด Proliferative Lupus Nephritis ที่มีการใช้ยา IVCY ทุก 2 หรือ 4 สัปดาห์ จำนวน 6 ครั้ง ต่อ 1 ช่วงการรักษา (course) ขึ้นกับขนาดของยา IVCY ในระยะเหนี่ยวนำโรค (induction) และใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นเพื่อควบคุมต่อเนื่อง (maintenance) ผู้ระยะโรคสงบ³⁻⁴ อย่างไรก็ตามพบว่าการได้รับยากดภูมิคุ้มกันอาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา คือ การติดเชื้อ⁵ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยา IVCY ขนาดสูง ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่ายากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น⁶ พบได้ทั้งการติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา และวัณโรค⁷⁻⁹ ตำแหน่งของการติดเชื้อพบได้ในหลายระบบของร่างกาย^{8,10} ปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ ได้แก่ การได้สเตียรอยด์ขนาดสูงร่วมด้วย ระดับคอมพลีเมนต์ (Complement C3, C4) ในเลือดต่ำ ระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด และระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ^{5,7,10} ทั้งนี้อัตราการ

ติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยที่ได้รับยา IVCY มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา พบได้ถึงร้อยละ 45¹¹

จากการศึกษาข้อมูลของโรงพยาบาลชลบุรี พบว่าสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยเอสแอลอี ได้แก่ การติดเชื้อ (ร้อยละ 76.6) โดยร้อยละ 44.4 ของการติดเชื้อเกิดหลังจากได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง ผู้วิจัยเห็นว่าการศึกษาอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรงและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อจะนำไปสู่การพัฒนาแนวทางการป้องกันหรือวางแผนการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาอัตราการติดเชื้อรุนแรง และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเอสแอลอี (Systemic Lupus Erythematosus) ที่ได้รับยา Cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2566

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบกลุ่มย้อนหลัง (Retrospective cohort study) ของผู้ป่วยเอสแอลอี โรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2566 การศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย โรงพยาบาลชลบุรี (เลขที่ 108/2566)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอสแอลอีที่ได้รับยา Cyclophosphamide ทางหลอดเลือดดำ และรับการรักษาที่แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลชลบุรี โดยมีเกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ เป็นผู้ป่วยโรคเอสแอลอีที่ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคตาม American College of Rheumatology (ACR) 1997 หรือ Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 มีอายุมากกว่า 15 ปี และมีการติดตามต่อเนื่องอย่างน้อย 12 สัปดาห์ หลังจากให้ยาครั้งสุดท้ายในกรณีที่ไม่มีอาการติดเชื้อ เกณฑ์คัดออก คือ การติดเชื้อรุนแรงหลังจากได้ยาครั้งสุดท้ายนานกว่า 12 สัปดาห์

การดำเนินการวิจัย

ข้อมูลการศึกษาได้จากการสำรวจข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกจาก Electronic

database ด้วยโปรแกรม Binary และ CBH-EPHIS ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2566 โดยใช้รหัสจำแนกโรค (ICD-10) ของผู้ป่วยเอสแอลอี คือ “M321 ถึง M329” ในการค้นหาข้อมูล

ข้อมูลที่รวบรวม ประกอบด้วย 1. ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัวอื่นๆ 2. การใช้ยา IVCY ได้แก่ ประวัติการใช้ยา ขนาดยาต่อครั้ง ขนาดยาสะสม และข้อบ่งชี้การใช้ยา 3. การใช้ยาสเตียรอยด์ ได้แก่ การใช้ Methylprednisolone การใช้ prednisolone รวมถึงขนาดยา 4. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและชนิดของเชื้อก่อโรค จากนั้นบันทึกในแบบบันทึกข้อมูล (case record form) เพื่อนำวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป หากทางผู้วิจัยพบข้อมูลการบันทึกไม่ครบ (missing data) กรณีเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ ทางผู้วิจัยแทนค่าข้อมูลโดยอ้างอิงจากผลก่อนหน้า (last observation carried forward, LOCF) แต่หากเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพบันทึกไม่ครบ ทางผู้วิจัยจะไม่นำมาวิเคราะห์ต่อไป

การนิยาม (Definition) “การติดเชื้อรุนแรง” หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการที่เข้าได้กับการติดเชื้อในระบบต่างๆ ได้แก่ มีไข้ อุณหภูมิร่างกายมากกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส ร่วมกับอาการของระบบใดระบบหนึ่ง หรือมีความผิดปกติจากตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น เพาะเชื้อพบเชื้อจุลชีพ หรือจากการตรวจทางรังสีที่เข้าได้ ซึ่งได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล และได้รับยาต้านเชื้อจุลชีพ (Antimicrobial)

การวิเคราะห์ข้อมูล

จากการทบทวนวรรณกรรมพบอัตราการติดเชื้อรุนแรง ร้อยละ 45¹¹ การศึกษานี้จึงใช้การประมาณค่าสัดส่วนประชากร p เท่ากับ 0.45 จาก Estimating a finite population proportion ของแอฟฟลิเคชั่น n4 studies โดยกำหนดค่าความผิดพลาดที่ยอมรับได้ (α) ร้อยละ 5 และกำหนดค่ามาตรฐานตามตาราง Z เท่ากับ 1.96 เมื่อกำหนดค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และกำหนดค่าความกระชับ d เท่ากับร้อยละ 5 ตามการคำนวณของขนาดตัวอย่าง ได้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 141 คน

การบรรยายข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยตัวแปรหรือข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ โรคประจำตัว การใช้ยา เป็นต้น ข้อมูลแจกแจงนำเสนอเป็นความถี่และร้อยละ ส่วนตัวแปรหรือข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ ซึ่ง

เป็นข้อมูลต่อเนื่องนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลนั้นเป็นการแจกแจงข้อมูลแบบปกติ แต่หากข้อมูลนั้นไม่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอด้วยค่ามัธยฐาน พิสัยควอไทล์ที่ร้อยละ 25 และร้อยละ 75 การเปรียบเทียบใช้สถิติเชิงอนุมาน โดยข้อมูลแจกแจงใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test และข้อมูลต่อเนื่องใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test การศึกษานี้วางแผนวิเคราะห์พหุตัวแปร (Multivariable analysis) กำหนดการติดเชื้อรุนแรงเป็นตัวแปรตาม โดยใช้วิธี Cox proportional hazards regression model ในการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ศึกษา โดยปัจจัยที่ต้องการศึกษาอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้า ได้แก่ 1. อายุมากกว่า 50 ปี¹²⁻¹³ 2. ค่าการทำงานของไต (eGFR) น้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m²¹³ 3. ผู้ป่วยที่มี white blood cell น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3,000 cells/mm³¹¹ 4. ใช้ยาสเตียรอยด์ มากกว่าหรือเท่ากับ 15 mg/day ของยา prednisolone หรือเทียบเท่า (PED)^{10,14} 5. การใช้ยา IVCY high-dose regimen¹⁵⁻¹⁶ หมายถึง การได้รับ IVCY ขนาด 0.5–1 g/m² ต่อครั้งต่อเดือน 6. การใช้ยา Intravenous Methylprednisolone คู่กับการใช้ยา IVCY¹¹ ก่อนวิเคราะห์พหุตัวแปร ผู้วิจัยทดสอบหาการมีสหสัมพันธ์ระหว่างปัจจัย (Multi-collinearity test) โดยการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นหรือระหว่างปัจจัยที่สนใจ (Correlation analysis) และวิเคราะห์พหุตัวแปรต่อไป หากไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นหรือระหว่างปัจจัยที่สนใจ ($r < 0.7$) การศึกษานี้วางแผนการเปรียบเทียบความเสี่ยงการติดเชื้อหลังจากได้ IVCY ตลอดช่วงเวลาการศึกษาระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Log rank test และแสดง Kaplan-Meier curve กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม STATA version 15

ผลการศึกษา

จากการสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยโรคเอสแอลอี พบเวชระเบียนผู้ป่วย จำนวน 222 ราย โดยคัดเลือกจากจำนวนดังกล่าวที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเข้า ทั้งหมด 141 ราย พบกลุ่มที่มีการติดเชื้อรุนแรงจำนวน 36 ราย (ร้อยละ 25.5) และกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อรุนแรงจำนวน 105 ราย (ร้อยละ 74.5)

Table 1 Baseline Characteristics of Patients with SLE Receiving Intravenous Cyclophosphamide

Characteristics	Total (n=141)	Serious infection (n=36)	Non-serious infection (n=105)	p-value
Age (years), mean±SD	29.9±10.9	33.3±13.2	28.7±9.8	0.03 ^a
Female, n (%)	130 (92.2)	33 (91.7)	97 (92.4)	0.89
Comorbidity, n (%)	28 (19.9)	8 (22.2)	20 (19.1)	0.68
Diabetes mellitus	1 (0.7)	0	1 (0.9)	0.56
Chronic kidney disease	3 (2.1)	1 (2.8)	2 (1.9)	0.75
History of in-hospital IVCY, n (%)	57 (40.4)	28 (77.8)	29 (27.6)	<0.01 ^b
Indication for IVCY, n (%)				
Lupus Nephritis	131 (92.9)	35 (97.2)	96 (91.4)	0.24
Medication				
HD-CYC ¹ , n (%)	81 (57.5)	16 (44.4)	44.4 (61.9)	0.67
IVCY dose (g), mean±SD	3.7 (2.2)	1.9 (1.7)	4.3 (1.9)	<0.01 ^a
IVCY dose adjusted to eGFR ² , n (%)	25 (64.1)	13 (72.2)	12 (57.1)	0.96
Total IVCY ≥3 g, n(%)	70 (49.7)	7 (19.4)	63 (60)	<0.01 ^b
IV Methylprednisolone*, n (%)	56 (39.7)	19 (52.8)	37 (35.2)	0.06
Dose Methylprednisolone (g), median (IQR)	0 (0, 2)	1 (0, 3)	0 (0, 2)	0.31
Total oral steroid** dose (mg of PED), mean±SD	3308 (1988)	2264 (1797)	3666 (1930)	<0.01 ^a
Prednisolone ≥15mg/day (PED), n (%)	126 (89.3)	32 (88.9)	94 (89.5)	1.00
Prednisolone ≥60mg/day (PED), n (%)	20 (14.2)	18 (50)	2 (1.9)	<0.01 ^b
Laboratory				
White blood cell (*10 ³ /L), median (IQR)	9.2 (5.6, 11.5)	10.5 (6.6, 11.1)	8.7 (5.3, 11.5)	0.65
Absolute neutrophil count (*10 ³ /L), median (IQR)	6.7 (4.5, 9.4)	7.8 (5.2, 9.6)	6.5 (4.3, 9.0)	0.27
Absolute lymphocyte count (*10 ³ /L), median (IQR)	1.3 (0.8, 1.9)	1.0 (0.6, 1.7)	1.4 (0.9, 2.0)	0.01
eGFR (ml/min/1.73 m ²), mean±SD	79.9 (42.9)	57.1 (40.7)	88.3 (40.7)	<0.01 ^a
eGFR <60 ml/min/1.73 m ² , n (%)	48 (34)	22 (61.1)	26 (24.8)	<0.01 ^b
Serum albumin (mg/dl), mean±SD	2.8 (0.6)	2.7 (0.6)	2.9 (0.6)	0.25
Death***, n (%)	16 (11.4)	16 (44.5)	0	<0.01 ^b

^aIndependent t-test; ^bFisher's exact test; **Abbreviation:** SLE=Systemic Lupus Erythematosus; IVCY=Intravenous Cyclophosphamide; IV=intravenous; PED=prednisolone equivalent dose; *Methylprednisolone include pulse intravenous; **steroids include methylprednisolone, dexamethasone, prednisolone; ***Death, events within 12 weeks after last doses of IVCY; ¹HD-CYC (high dose regimen of Intravenous Cyclophosphamide), received ≥0.5–1 g/m² Cyclophosphamide (CYC) per dose every month. ²IVCY dose adjusted for eGFR <60 mL/min/1.73 m² (NIH regimen; KDIGO 20–30% reduction)

อัตราการติดเชื้อในผู้ป่วยเอสแอลอีที่ได้รับยา IVCY เท่ากับ 15.5 รายต่อ 100 คน-ปี อายุเฉลี่ย 29.9 ± 10.9 ปี โดยกลุ่มที่ติดเชื้อรุนแรงมีอายุเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 92.2) ระยะเวลาที่เป็นโรคก่อนเริ่มการรักษาด้วย IVCY มีค่ามัธยฐาน 24 เดือน (IQR 4.2, 61.2) พบมีโรคร่วมร้อยละ 19.9 ซึ่งไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ติดเชื้อรุนแรงและกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ การที่เคยได้รับยา IVCY ในหอผู้ป่วยและเคยได้รับ pulse MP ร่วม พบในกลุ่มที่ติดเชื้อร้อยละ 77.8 และร้อยละ 52.8 ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองตัวแปร ในด้านของขนาดยา รวมทั้ง IVCY และสเตียรอยด์ที่ได้รับกลับพบว่าในกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อได้รับยาขนาดรวมสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

($p<0.01$) ในขณะที่การได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดรวมเฉลี่ยเทียบเท่ากับ prednisolone มากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิกรัมต่อวัน พบในกลุ่มที่ติดเชื้อมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.01$) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าระดับอัลบูมินในเลือดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม แต่จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์มีจำนวนน้อยกว่าในกลุ่มที่มีการติดเชื้อรุนแรง ส่วนค่าอัตราการกรองไต (eGFR) น้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² พบในกลุ่มที่ติดเชื้อรุนแรงสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) และมีผู้เสียชีวิตจำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.4 ของผู้ป่วยเอสแอลอีที่ได้รับยา IVCY หรือคิดเป็นร้อยละ 44.4 ของกลุ่มที่ติดเชื้อรุนแรง โดยผู้เสียชีวิตทั้งหมดอยู่ในกลุ่มที่ติดเชื้อรุนแรง (Table 1)

Table 2 Characteristics of SLE Patients with Serious Infections After IVCY

Characteristics	Total (n=36)
Onset of serious infection after IVCY (weeks), median (IQR)	2 (1, 2)
Length of stay (days), median (IQR)	14 (6, 29)
Sites of infection, n (%)	
Respiratory system	21 (58.3)
Gastrointestinal tract	8 (22.2)
Urinary tract	14 (38.9)
Skin and soft tissue	4 (11.1)
Blood	18 (50)
Central nervous system	3 (8.3)
More than one-site infections	19 (52.8)
Pathogens, n (%)	
<i>Escherichia coli</i>	10 (27.8)
<i>Klebsiella</i> spp.	9 (25)
<i>Moraxella</i> spp.	1 (2.8)
<i>Pseudomonas</i> spp.	4 (11.1)
<i>Salmonella</i> spp.	5 (13.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8 (22.2)
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (5.6)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 (2.8)
<i>Enterococcus</i> spp.	3 (8.3)
Herpesvirus	3 (8.3)
<i>Candida</i> spp.	7 (19.4)

Table 2 Characteristics of SLE Patients with Serious Infections After IVCY (continue)

Characteristics	Total (n=36)
<i>Strongyloides</i> spp.	1 (2.8)
<i>Cryptococcus</i> spp.	1 (2.8)
More than one organisms	13 (36.1)

Abbreviation: IVCY=Intravenous Cyclophosphamide; SLE=Systemic Lupus Erythematosus

ข้อมูลการติดเชื้อของผู้ป่วยเอสแอลอีรุนแรงหลังได้รับยา IVCY จำนวน 36 ราย พบว่าระยะเวลาในการติดเชื้อหลังได้รับยามีความแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ 1 วัน จนถึง 63 วันหลังได้รับยา ส่วนใหญ่ติดเชื้อ ในระบบทางเดินหายใจ (ร้อยละ 58.3) ติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ 50) ส่วนการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและทางเดินอาหารพบได้ ร้อยละ 38.9 และร้อยละ 22.2 ตามลำดับ อีกทั้งยังพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อมากกว่าหนึ่งระบบ

สูงถึงร้อยละ 52.8 เชื้อจุลินทรีย์ที่ตรวจพบมีทั้งแบคทีเรียไวรัส เชื้อราและพยาธิ เชื้อแบคทีเรียที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ *Escherichia coli* (ร้อยละ 27.8), *Klebsiella* spp. (ร้อยละ 25), *Acinetobacter baumannii* (ร้อยละ 22.2) ส่วนไวรัสที่พบ คือ Herpesvirus (ร้อยละ 8.3) และพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจุลินทรีย์มากกว่า 1 ชนิดถึงร้อยละ 36.1 (Table 2)

Table 3 Factors Associated with Serious Infections in SLE Patients Receiving IVCY

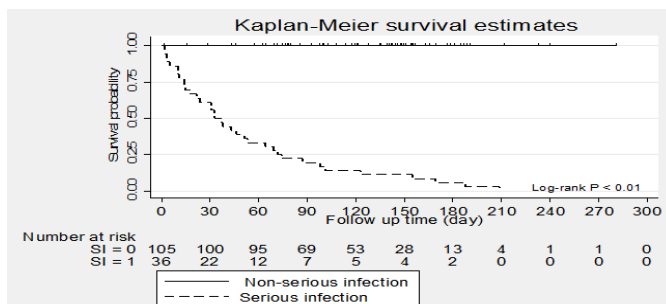
Factor	Multivariable**		
	HR ¹	95% CI	p-value
Age >50 years	1.85	0.60 - 5.62	0.20
eGFR <60 ml/min/1.73m ²	4.07	1.95 - 8.48	<0.01
Pulse IV Methylprednisolone used	2.68	1.35 - 5.30	<0.01
Prednisolone* ≥15 mg/day	0.95	0.30 - 2.95	0.92

** Multivariable analysis with Cox proportional hazards regression model; ¹HR, an adjusted hazard ratio;

Abbreviation: CI=confidence interval; SLE=Systemic Lupus Erythematosus; IVCY=Intravenous Cyclophosphamide; IV=intravenous; *Prednisolone include steroid with prednisolone equivalent dose (PED). All patients have white blood cells >3,000 cell/mm³

เมื่อวิเคราะห์แบบ Cox regression จากการวิเคราะห์เชิงพหุตัวแปร (Multivariable) มีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการติดเชื้อรุนแรงหลังได้รับยา IVCY อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การที่เคยได้รับ Pulse IV Methylprednisolone (HR 2.68, 95% CI: 1.35–5.30, $p<0.01$) และเมื่อ eGFR น้อยกว่า

60 ml/min/1.73m² (HR 4.07, 95% CI: 1.95-8.48, $p<0.01$) ส่วนตัวแปรอื่นๆ ได้แก่ อายุมากกว่า 50 ปี การได้รับ prednisolone มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่แสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาครั้งนี้ (Table 3)

**Figure 1** Kaplan-Meier Survival Curves Comparing Patients with Serious versus Non-serious Infections

จากการวิเคราะห์ Kaplan-Meier พบว่าผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อรุนแรงมีอัตราการรอดชีวิตลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อรุนแรง โดยเส้นโค้งการรอดชีวิตของกลุ่มที่มีการติดเชื้อรุนแรงลดลง

อย่างรวดเร็วตั้งแต่ระยะแรกของการติดตาม และมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Log-rank test; $p < 0.01$) (Figure 1)

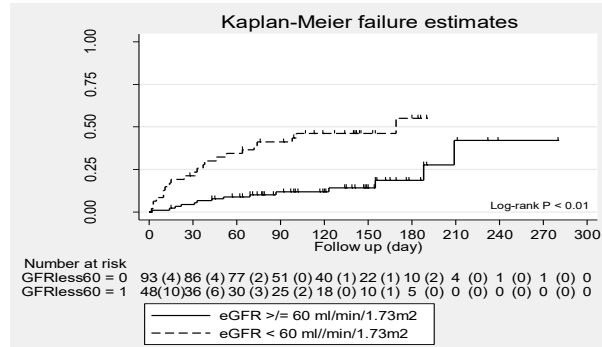


Figure 2 Kaplan-Meier Failure Curve Showing the Cumulative Incidence of Serious Infection Stratified by Renal Function

ผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 60 ml/min/1.73m² มีอุบัติการณ์สะสมของการติดเชื้อรุนแรงสูงกว่าผู้ป่วยที่มี

ค่า eGFR > 60 ml/min/1.73m² อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Log-rank test; $p < 0.01$) (Figure 2)

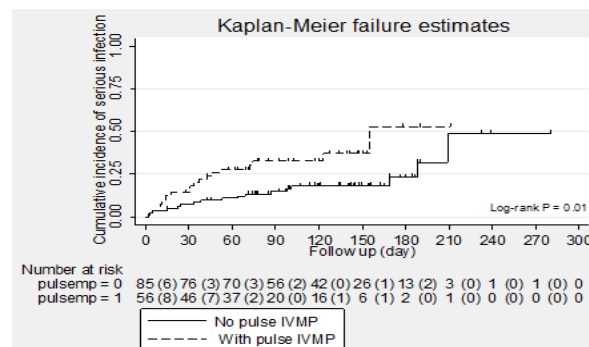


Figure 3 Cumulative Incidence of Serious Infection Comparing Patients who Received versus Did not Receive Pulse Methylprednisolone

แสดงอุบัติการณ์สะสมของการติดเชื้อรุนแรงเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับ Pulse Methylprednisolone โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ Pulse Methylprednisolone มีความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อรุนแรงสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Log-rank test $p < 0.01$) (Figure 3)

อภิปรายผล

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเอสแอลไอที่ได้รับยา IVCY เท่ากับ 15.5 รายต่อ 100 คนต่อปี และมีสัดส่วนการติดเชื้อรุนแรงร้อยละ 25.5 ซึ่งถือว่าไม่สูงมากเมื่อเปรียบเทียบกับกร

ศึกษาก่อนหน้า^{8,10-11} อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบสัดส่วนการติดเชื้อรุนแรงเพียงร้อยละ 18.2¹³ ในทางคลินิกการใช้สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้ออาจสะท้อนผลกระทบต่อผู้ป่วยได้ชัดเจนและเข้าใจง่ายกว่าการใช้อัตราต่อเวลาติดตามรวม อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตที่ลดลงเป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อรุนแรง โดยเฉพาะเมื่อ eGFR ก่อนได้รับยา IVCY < 60 ml/min/1.73m² เพิ่มความเสี่ยงการติดเชื้อ 4.1 เท่า และจากการวิเคราะห์เพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตที่ลดลง และได้รับการรักษาด้วย NIH regimen พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยา IVCY ตามค่าการทำงานของไตไม่มีความแตกต่างอย่าง

มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการติดเชื้อ อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ค่าการทำงานไตลดลงมีขนาดเล็ก ซึ่งทิศทางของผลลัพธ์ไม่สอดคล้องกับสมมติฐานทางคลินิกว่าการให้ขนาดยาสูงในผู้ป่วยไตเสื่อมอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ควรมีการศึกษาขนาดใหญ่หรือการออกแบบการศึกษาเฉพาะเพื่อยืนยันผลนี้ในอนาคต และการได้รับยา Pulse Methylprednisolone ร่วมด้วย จะเพิ่มความเสี่ยง 2.7 เท่า สะท้อนถึงผลกระทบของการใช้สเตียรอยด์ขนาดสูงต่อระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งปัจจัยทั้งสองสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{11,13} ส่วนการได้รับยา IVCY แบบ high dose regimen ไม่แสดงถึงความเสี่ยงที่ชัดเจนต่างกับการศึกษาที่ผ่านมา¹⁵⁻¹⁶ ผู้ป่วยที่ได้รับยา Pulse Methylprednisolone อาจสะท้อนถึงกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรครุนแรงกว่าหรือมีภาวะแทรกซ้อนอื่นร่วมด้วย ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับยาดังกล่าว อีกทั้งผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนหนึ่งจะได้รับยาในขณะที่นอนรักษาตัวโรงพยาบาล และจากข้อมูลชนิดของเชื้อก่อโรคจะเห็นว่าเชื้อที่มักพบในโรงพยาบาลเป็นสาเหตุเช่นกัน แม้ว่า absolute lymphocyte count จะมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มใน baseline อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.013$) แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ Cox regression ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อรุนแรง ทั้งนี้สอดคล้องกับรายงานก่อนหน้า ที่ชี้ว่าปัจจัยทำนายการติดเชื้อในผู้ป่วยเอสแอลอี ที่ได้รับ Cyclophosphamide มักเกี่ยวข้องกับภาวะ cytopenia โดยรวม มากกว่าค่า absolute lymphocyte count เพียงอย่างเดียว¹¹ ส่วนปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุ ขนาดของยา Prednisolone ไม่ได้แสดงความสัมพันธ์ชัดเจน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา^{10,12-14} อาจเป็นเพราะในการใช้ยาสเตียรอยด์รักษาในเวชปฏิบัตินั้นขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาและลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเวลานั้นซึ่งยังมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล อีกทั้งมีข้อมูลสนับสนุนเกี่ยวกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Immune response) ของผู้ป่วยเอสแอลอีเองที่มีผลต่อความเสี่ยงในการติดเชื้อ¹⁴ และยังคงแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ และสิ่งแวดล้อม¹⁷

การศึกษานี้พบว่าผู้ที่มีการติดเชื้อรุนแรงมีโอกาเสียชีวิตสูงตั้งแต่ช่วงแรกของการติดเชื้อ ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ติดเชื้อไม่เสียชีวิตเลย เชื้อจุลินทรีย์ที่พบมากที่สุด คือ เชื้อ

แบคทีเรีย และพบการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจมากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศจีน¹⁰ แต่ต่างกับประเทศแอฟริกาที่พบการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะมากกว่า อาจเป็นเพราะความแออัดของประชากรที่ต่างกัน

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดในการศึกษาถึงระดับคอมพลีเมนต์ เนื่องจากข้อจำกัดในการส่งตรวจ ทำให้มีข้อมูลไม่เพียงพอ ทั้งนี้ควรมีการศึกษาต่อในประชากรขนาดใหญ่ขึ้น และควบคุมปัจจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ดังกล่าวต่อไป

ประโยชน์และการนำไปใช้ มีดังนี้ ในการพิจารณาให้ยา IVCY ในผู้ป่วยเอสแอลอี โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับสเตียรอยด์ขนาดสูง และมีค่าการทำงานของไตลดลง ควรพิจารณาเผื่อระวังการติดเชื้อหรือให้การรักษาที่รวดเร็วและเหมาะสม และลดขนาดการใช้ยาสเตียรอยด์ให้เร็วที่สุดตามแนะนำการรักษาในปัจจุบัน¹⁸ รวมทั้งให้ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยในการเฝ้าระวังและป้องกันการติดเชื้อ เช่น การใส่หน้ากากอนามัยและลดการสัมผัสผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ และการเข้ารับการตรวจรักษาที่รวดเร็วเพื่อลดอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้

สรุปผลการดำเนินการวิจัย ผู้ป่วยเอสแอลอีที่ได้รับยา IVCY มีโอกาสติดเชื้อรุนแรง และมีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ การได้รับสเตียรอยด์ขนาดสูง และมีค่าการทำงานของไตลดลง ดังนั้นการประเมินความเสี่ยงและวางแผนการดูแลที่เหมาะสมในผู้ป่วยเอสแอลอีที่ต้องได้รับ IVCY อาจช่วยลดปัญหาการติดเชื้อรุนแรงและการเสียชีวิตได้

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-45.
2. Singh RR, Yen EY. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. *Lupus* 2018;27:1577-81.
3. Arends S, Berden JH, Grootsholten C, Derksen RH, Berger SP, de Sévaux RG, et al. Induction therapy with short-term high-dose intravenous cyclophosphamide

- followed by mycophenolate mofetil in proliferative lupus nephritis. *Neth J Med* 2014;72:481-90.
4. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the joint European league against rheumatism and European renal association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:713-23.
 5. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* [Inter net]. 2016 [cited 2025 Aug 24];14(1):137. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5022202/pdf/12916_2016_Article_673.pdf
 6. Ko T, Koelmeyer R, Li N, Yap K, Yeo AL, Kent J, et al. Predictors of infection requiring hospitalization in patients with systemic lupus erythematosus: a time-to-event analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 24];57:152099. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017222001500/pdf?md5=2278022664266bcde21c163e179d2c92&pid=1-s2.0-S0049017222001500-main.pdf>
 7. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013;22:1286-94.
 8. Mbengue M, Mezouari M, Diagne S, Niang A. Infectious complications in lupus nephritis and associated factors: a multicenter study. *Open Journal of Nephrology* 2021;11:506-15.
 9. Banerjee S, Biehl A, Ghaderi-Yeganeh M, Manna Z, Hasni S. Low incidence of opportunistic infections in lupus patients treated with cyclophosphamide and steroids in a tertiary care setting. *Med Res Arch* [Internet]. 2017 [cited 2025 Jul 10];5(3):10.18103/mra.v5i3.1084. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5737929/pdf/nihms901350.pdf>
 10. Hou C, Jin O, Zhang X. Clinical characteristics and risk factors of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2018;37:2699-705.
 11. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1475-82.
 12. gnHernández D, Rodríguez A, Rufino M, Lorenzo V, de Bonis E, González-Posada JM, et al. High incidence of steroid complications related to cumulative steroid dose in systemic lupus erythematosus patients over the age of 50. *Geriatr Nephrol Urol* 1997;6:141-7.
 13. Sun YS, Huang DF, Chen WS, Liao HT, Chen MH, Tsai MT, et al. Risk factors and incidence of serious infections in patients with systemic lupus erythematosus undergoing rituximab therapy. *J Rheumatol* 2024;51:160-7.
 14. Kunzler ALF, Tsokos GC. Infections in patients with systemic lupus erythematosus: the contribution of primary immune defects versus treatment-induced immunosuppression. *Eur J Rheumatol* 2023;10:148-58.
 15. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the euro-lupus nephritis trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
 16. Wijayaratne DR, Atukorala IG, Gunawardena NS, Wijesundara DA, Lanerolle RD. Low- versus high-dose cyclophosphamide in class III/IV lupus nephritis: a retrospective study from South Asia. *Indian J Nephrol* 2023;33:40-5.
 17. Lanata CM, Paranjpe I, Nititham J, Taylor KE, Gianfrancesco M, Paranjpe M, et al. A phenotypic and genomics approach in a multi-ethnic cohort to subtype systemic lupus erythematosus. *Nat Commun* [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 24];10(1):3902. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6715644/pdf/41467_2019_Article_11845.pdf
 18. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 2024;83:15-29.