
ORIGINAL ARTICLE

**Development of Clinical Prediction Score for Failure of Antithyroid Drug Treatment
in Graves' disease Patients****Suwanna Pitchaprasert, M.D.**

Department of Medicine, Surin Hospital, Surin Province

Received: January 29, 2026 **Revised:** March 17, 2026 **Accepted:** March 31, 2026

ABSTRACT

BACKGROUND: The current modalities for treatment of Graves' disease include antithyroid drugs, radioactive iodine ablation, and total thyroidectomy. The patient's decision depends on clinical characteristics and the patient's needs. Although long-term antithyroid drug treatment is another choice for patients, nearly half of patients experience failure of antithyroid drug treatment and undergo radioiodine ablation or thyroidectomy.

OBJECTIVES: To develop a clinical prediction score using prognostic factors for failure of antithyroid drug treatment in Graves' disease patients.

METHODS: The study was a retrospective observational cohort design. 630 Graves' disease patients at Surin hospital from 2018 to 2025 were reviewed. Important clinical data from multivariable logistic regression were collected to compute the coefficient, which was then transformed into a score.

RESULTS: All 630 Graves' disease patients were divided into two groups: 306 patients with antithyroid drug failure and 324 patients in remission. The clinical prediction score was developed using five significant clinical parameters, including relapse history, thyroid gland size(≥ 45 g), thyroid-related orbitopathy, FT4 >3.5 ng/dL, and MMI dose at 6th month ≥ 10 mg/d. The prediction score ranged from 0-7, with a score of 0-4 denoting a low risk (PPV=38.9%) and a score of 4.5-7 a high risk (PPV=81.3%) for failure of antithyroid drug treatment. The AuROC of the score was 0.78 (95% CI 0.74-0.82)

CONCLUSIONS: Graves' disease patients who have a clinical prediction score of 4.5-7 have a high probability for failure of antithyroid drug treatment. Physicians should recommend these patients be treated with radioactive iodine or thyroidectomy.

KEYWORDS: clinical prediction rule, Graves' disease, antithyroid drug, failure

บทนำ

Graves' disease เป็นสาเหตุของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่พบบ่อยที่สุด การรักษามีทางเลือก 3 วิธี คือ การกินยาต้านไทรอยด์ การกลืนน้ำแร่ไอโอดีน 131 และการผ่าตัดต่อมไทรอยด์¹⁻² ทางเลือกในการรักษา ขึ้นอยู่กับปัจจัยทางคลินิกร่วมกับความต้องการของผู้ป่วย แพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้องให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยเพื่อประกอบการตัดสินใจ จากแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะไทรอยด์เป็นพิษแนะนำว่า หากรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ติดต่อกันเป็นเวลา 18-24 เดือนแล้วยังไม่หายขาดให้พิจารณาการกลืนน้ำแร่ไอโอดีน 131 หรือการผ่าตัดต่อมไทรอยด์เพื่อให้โรคหายขาด² ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยโรคเกรฟที่ไม่มีความรุนแรง ผู้ป่วยมักเลือกการกินยาต้านไทรอยด์มากที่สุด รองลงมา คือ การกลืนน้ำแร่ไอโอดีน 131 และการผ่าตัดต่อมไทรอยด์ ตามลำดับ³ ผู้ป่วยบางรายอาจตัดสินใจเลือกการรักษาแบบกินยาต้านไทรอยด์ในระยะยาว (Long-term antithyroid drug treatment) คือการกินยาต้านไทรอยด์เป็นระยะเวลานานกว่า 5 ปี^{3,4} เนื่องจากพบว่าอัตราการหายขาดสูงขึ้น หรือพบอัตราการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาต้านไทรอยด์ลดลงเป็นร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่หยุดยาภายใน 2 ปี พบมากถึงร้อยละ 53⁵

ข้อเสียของการรักษา Graves' disease ด้วยยาต้านไทรอยด์ คือ การไม่หายขาดจากการกลับเป็นซ้ำ หรือบางรายไม่สามารถหยุดยาต้านไทรอยด์ได้¹ โดยอัตราการกลับเป็นซ้ำของภาวะไทรอยด์เป็นพิษและไม่หายขาดพบร้อยละ 40-50^{4, 6} จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยที่ทำให้ไทรอยด์เป็นพิษกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ อายุที่น้อยกว่า 50 ปี เพศชาย ระดับ FT4 ที่มากกว่า 17 pmol/L ระดับ TSH receptor Ab ที่มากกว่า 1.75 IU/L วันที่หยุดยาต้านไทรอยด์⁷ มีอาการแสดงทางตา (Thyroid related orbitopathy) ขนาดต่อมไทรอยด์ที่ใหญ่เกินไป และระดับ FT3 เมื่อเริ่มวินิจฉัย⁸ ส่วนปัจจัยที่ทำให้ภาวะไทรอยด์เป็นพิษไม่หายจากการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ได้แก่ ระดับ Serum thyroglobulin Ab ต่ำเมื่อเริ่มวินิจฉัย⁹ อายุที่น้อยกว่า 36 ปี มีอาการแสดงทางตา และขนาดของต่อมไทรอยด์ที่มากกว่า 11.5 ลูกบาศก์เซนติเมตร¹⁰ เช่นเดียวกับข้อมูลการศึกษาในคนไทยที่พบว่า การมีประวัติเคย

เป็นไทรอยด์เป็นพิษมาก่อน ขนาดของต่อมไทรอยด์ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 45 กรัม มีอาการแสดงทางตา ระดับ FT4 ที่สูงเมื่อแรกวินิจฉัย และขนาดยา Methimazole ที่ 6 เดือนหลังการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิกรัม¹¹ ในขณะที่เพศชาย และการสูบบุหรี่ ไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการรักษาด้วยยาไม่ได้ผล¹⁰

จากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้พบข้อมูลปัจจัยพยากรณ์การทำนายการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผล แต่ยังไม่สามารถบอกได้ว่าหากผู้ป่วยมีปัจจัยดังกล่าว 1 หรือ มากกว่าเท่ากับ 2 ข้อแล้วจะมีโอกาสรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผลมากน้อยเพียงใด งานวิจัยนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อสร้างคะแนนทางคลินิกเพื่อทำนายผลการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผลในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษ (Graves' disease) เพื่อใช้ทำนายผลการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ในผู้ป่วยแต่ละราย

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นวิจัยแบบ Prognostic prediction research รูปแบบ Cohort design เก็บรวบรวมข้อมูลด้วยวิธี Retrospective data collection โดยการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ องค์การแพทย์ โรงพยาบาลสุรินทร์ (เลขที่หนังสือรับรอง COA No.17/2569) โดย Inclusion criteria คือ ผู้ป่วย Graves' disease ผู้ใหญ่ อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป มีประวัติการรักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ในช่วงปี พ.ศ. 2561 ถึง พ.ศ. 2568 Exclusion criteria ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติ Thyroid storm หรือ Thyroid crisis 2) ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ในช่วงที่รักษาไทรอยด์เป็นพิษ 3) ผู้ป่วยที่ขอเลือกการรักษาโดยการกลืนน้ำแร่ไอโอดีน 131 4) ผู้ป่วย status bed ridden หรือมีโรคร่วมกลุ่มโรคมะเร็งระยะลุกลาม และ 5) ผู้ป่วยที่ขาดการตรวจติดตามนิยามผู้ป่วย Graves' disease ที่รักษาด้วยยาต้านไทรอยด์แล้วหายขาด (Remission) คือ ผู้ป่วย Graves' disease ที่รักษาด้วยยาต้านไทรอยด์แล้วสามารถหยุดยาได้ในระยะเวลา 2-5 ปี โดยไม่พบมีการกลับเป็นซ้ำอีก นิยามผู้ป่วย Graves' disease ที่รักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผล (Failure) ได้แก่ 1 ในข้อต่อไปนี 1) ผู้ป่วย Graves' disease ที่ได้รับยา Methimazole ในขนาดมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน ขึ้นไปในช่วง 6 เดือนแรก

และมีแนวโน้มการปรับยาเพิ่มขึ้นไปเรื่อย ๆ หรือ 2) ผู้ป่วย Graves' disease ที่ยังใช้ยา Methimazole ขนาดตั้งแต่ 2.5-10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป โดยที่ยังไม่สามารถหยุดยาได้ เนื่องจากระดับ FT3 ยังสูง หรือ TSH ต่ำกว่าค่าปกติ 3) ผู้ป่วย Graves' disease ที่มีการกลับเป็นซ้ำตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปภายใน 6 เดือน หลังจากหยุดยาด้านไทรอยด์แล้ว

การคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยอ้างอิงจากข้อมูลของ พิชญ์ชัยประเสริฐ และคณะ¹¹ พบว่าอุบัติการณ์การรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์แล้วไม่ได้ผลเท่ากับร้อยละ 50 C-statistic=0.8169 และมีข้อมูลทางคลินิก 4 อย่างในการทำนายการรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ไม่ได้ผล ได้แก่ การมีประวัติเคยเป็นไทรอยด์เป็นพิษมาก่อน ขนาดของต่อมไทรอยด์มากกว่าหรือเท่ากับ 45 กรัม มีอาการแสดงทางตา และขนาดยา MMI ที่ 6 เดือน มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิกรัมต่อวัน คำนวณโดยใช้ Pmsampsize โปรแกรม Stata ได้จำนวนขนาดตัวอย่างรวม 385 ราย (เป็นกลุ่มที่รักษาด้วยยาด้านไทรอยด์แล้วไม่ได้ผลจำนวน 193 ราย) เพื่อสร้าง prediction model

ตัวแปรต้น คือ ลักษณะทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย เพื่อทำเป็นคะแนน ได้แก่ ปัจจัยทางกายภาพ ปัจจัยที่บ่งถึงความรุนแรงของตัวโรค ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (การตรวจระดับ FT3 FT4 และ TSH ใช้เครื่องยี่ห้อ Beckman Coulter เทคนิคที่ใช้คือ Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ค่าปกติของ FT3 คือ 2.3–4.9 pg/ml, FT4 0.59–1.54 ng/dl และ TSH 0.38–5.33 μ IU/L) และขนาดยาด้านไทรอยด์ที่ใช้รักษา ตัวแปรตาม คือ การรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ไม่ได้ผล โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ไม่ได้ผล และกลุ่มที่รักษาด้วยยาแล้วหายขาด

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูล Clinical characteristics ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive) ข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) ใช้ค่า mean และค่า standard deviation ข้อมูล categorical data แสดงผลจำนวนและร้อยละ (%) การวิเคราะห์หาปัจจัยที่ทำให้การรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ไม่ได้ผล (Failure) วิเคราะห์แบบ flexible parametric regression model ทั้ง univariable และ multivariable

logistic regression โดยมีนัยสำคัญเมื่อ p -value<0.05 และสร้างคะแนนของแต่ละตัวแปรทำนายโดยใช้ Logistic regression coefficient ของตัวแปรที่มีค่าน้อยที่สุด แล้วบดเศษเป็นจำนวนเต็มที่ได้ใกล้เคียงที่สุด เพื่อนำไปสร้าง Clinical prediction score ของตัวแปรทำนายแต่ละตัว และทำเป็นคะแนนรวมทั้งหมด แล้วแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ low risk และ High risk ประเมินค่า positive predictive value (PPV) และค่า likelihood ratio (LR) of positive ในแต่ละกลุ่ม ประเมินความสามารถในการจำแนกกลุ่ม Failure และ Remission ของคะแนน (Discrimination performance) แสดงเป็นภาพ AuROC curve และ calibration ของแต่ละตัวแปรทำนาย และทำ internal validation ของ clinical prediction score โดย Bootstrapping (200 ชุด) การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทั้งหมดใช้โปรแกรม STATA/SE 16.1

ผลการศึกษา

จากการศึกษาเวชระเบียนผู้ป่วยย้อนหลัง 705 รายที่เข้าเกณฑ์ ได้คัดออก 75 ราย ตามเกณฑ์การคัดออก คงเหลือจำนวนทั้งสิ้น 630 รายที่นำมาวิเคราะห์ จำแนกเป็นกลุ่มที่รักษาด้วยยาด้านไทรอยด์แล้วไม่ได้ผล (Failure) 306 ราย และกลุ่มที่รักษาได้ผล (Remission) 324 ราย (Figure 1) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ผู้ป่วยกลุ่ม Failure มีขนาดต่อมไทรอยด์ใหญ่กว่ากลุ่ม Remission (47.0 gram vs. 36.6 gram) (การวัดขนาดต่อมไทรอยด์ทำโดยประเมินจากการตรวจร่างกายของแพทย์ผู้รักษา) ระดับ FT4 ของกลุ่มที่ failure สูงกว่ากลุ่ม Remission (4.2 ng/dl vs. 3.3 ng/dl) รายละเอียดอื่น ๆ ดังสรุปในตารางที่ 1 ปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ไม่ได้ผล (Failure) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ด้วย Univariable logistic regression และมีความสำคัญทางคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ Smoking status มีโรคร่วมกลุ่มโรคหัวใจ ขนาดของต่อมตั้งแต่ 45 กรัมขึ้นไป มีประวัติกลับเป็นซ้ำ มีภาวะหลังคลอดบุตร มีอาการแสดงทางตา มีภาวะ Thyrotoxic periodic paralysis ระดับ FT4>3.5 ng/dl และขนาดยา MMI ที่ 6 เดือน ≥ 10 mg (Table 1)

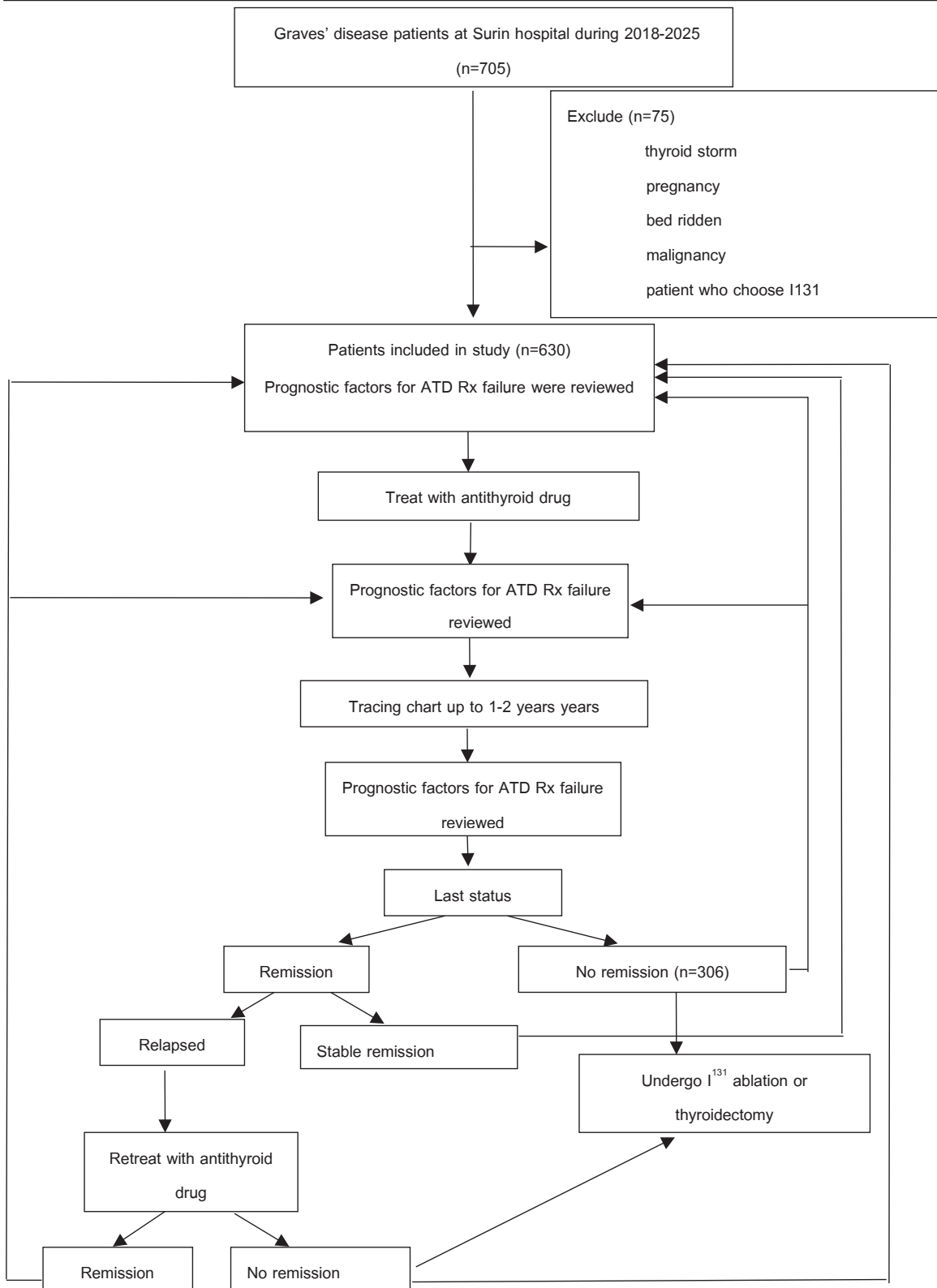


Figure 1 Study Flow Diagram

Table 1 Clinical Characteristics

Characteristics	Failure (n=306)		Remission (n=324)		p-value
	n	%	n	%	
Pretreatment factors					
1.Patient factors					
Gender					
Male	62	20.3	77	23.8	0.29
Female	244	79.7	247	76.2	
Age (years), mean (±SD)	42.0	±15.6	47.0	±15.6	<0.001
Pulse rate at diagnosis (/min)	105.2	±19.8	103.1	±21.5	0.21
Smoking status					
Current smoking	19	6.2	11	3.4	0.27
Ex-smoking	12	3.9	13	4.0	
Never	275	89.9	300	92.6	
2. Factors indicating the severity of the disease					
Cardiovascular disease					
No	275	89.8	293	90.4	0.89
Yes (AF/SVT, CHF, MI)	31	10.1	31	9.6	
Size of thyroid gland	47.0	±15.0	36.6	±11.8	<0.001
15-25 gram	15	4.9	32	9.9	
30 gram	71	23.2	166	51.2	
45 gram	107	35.0	97	29.9	
60 gram	98	32.0	32	7.7	
>60 gram	15	4.9	4	1.2	
History of Relapsed	95	31.1	79	24.4	0.07
Postpartum	19	7.3	13	4.7	0.21
Thyroid related orbitopathy	57	18.6	35	10.8	0.007
Family history of thyroid disease	63	20.6	59	18.2	0.48
Thyrotoxic Periodic Paralysis	6	2.0	11	3.4	0.33
3. Biochemichal factors					
FT3 at diagnosis (pg/ml), mean (±SD)	15.2	±8.4	11.7	±7.4	<0.001
FT4 at diagnosis (ng/dl), mean (±SD)	4.2	±1.7	3.3	±1.6	<0.001
FT3/FT4 ratio, mean (±SD)	3.8	±1.6	3.6	±1.6	0.23
TSHR Ab (IU/L), mean (±SD)	13.3	±14.1	7.7	9.0	0.043

Table 1 Clinical Characteristics (Continue)

Characteristics	Failure		Remission		p-value
	(n=306)		(n=324)		
	n	%	n	%	
Posttreatment factors					
Dose MMI at 6 months					
<10 mg/day	131	42.8	249	78.1	<0.001
≥10 mg/day	175	57.2	70	21.9	
Duration of antithyroid drug (month)	20.7	±21.0	19.2	±12.1	0.26

จากการวิเคราะห์ด้วย Multivariable logistic regression พบปัจจัย 7 อย่าง ที่ใช้ทำนายความเสี่ยงในการรักษาด้วยยาไม่ได้ผล ได้แก่ เพศหญิง, อายุมากกว่า 45 ปี ขนาดของต่อมไทรอยด์มากกว่าหรือเท่ากับ 45 กรัม มีประวัติ Relapse, thyroid related orbitopathy, FT4>3.5 ng/dl, MMI dose≥10 mg/d โดยพิจารณาจากค่า p-value หรือเป็นลักษณะทางคลินิกที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับความรุนแรงของ Graves' disease และนำทั้ง 7 ปัจจัยไปวิเคราะห์ด้วย Logistic regression coefficient ได้ค่า regression coefficient, Odd ratio (OR) และ 95% CI (Table 2) จากนั้นค่อย ๆ ตัดปัจจัยที่ไม่ significant ออก โดยที่ไม่ทำให้ค่า AuROC ลดลง จึงเหลือปัจจัยการทำนายเพียง 5 อย่าง นำมาสร้างคะแนนสำหรับแต่ละตัวแปรโดยใช้ค่า coefficient นำมาหารด้วยค่า coefficient ของตัวแปรที่มีค่าน้อยที่สุด จะได้ค่า transformed coefficient แล้วนำมาแปลงเป็นค่าคะแนนการทำนาย โดยปัดจุดทศนิยมให้เป็นจำนวนใกล้เคียง 0.5 ที่สุด (Table 3) และกำหนดให้คะแนนรวมเท่ากับผลรวม

ของคะแนนของแต่ละตัวแปรทำนายคะแนนรวมมีค่าตั้งแต่ 0-7 คะแนน (Table 4) สามารถจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม low risk คือ กลุ่มที่มีคะแนนรวม 0-4 คะแนน (ป่งถึงผู้ป่วย Graves' disease ที่มีโอกาสหายขาดด้วยยา) และกลุ่ม high risk คือ กลุ่มที่มีคะแนนรวม 4.5-7 คะแนน ด้วยค่า AuROC 0.78 (95% CI 0.74-0.82) (Figure 2) รูป calibration plot มีความเที่ยงในการจำแนกกลุ่มที่ slope=1 (Figure 3) และหลังจากการทำ Internal validation ด้วย Bootstrap พบว่า clinical prediction score ยังสามารถทำนายความเสี่ยงในการรักษาด้วยยาด้านไทรอยด์ไม่ได้ผลด้วย AuROC 0.78 (95% CI 0.74-0.82), Bootstrap shrinkage 1.006 ค่า PPV และ LHR+ ของกลุ่มเสี่ยงสูง และเสี่ยงต่ำ (Table 4) มีผู้ป่วย 54 ราย ที่ไม่มีผล FT4 แรกวินิจฉัย (มีเพียงค่า FT3) เมื่อนำมาวิเคราะห์ multivariable logistic regression และสร้าง clinical prediction score จึงเหลือผู้ป่วยเพียง 576 ราย

Table 2 Regression Coefficient, Odd Ratio (OR), and 95% CI of Selected Parameters from Multiple Logistic Regression

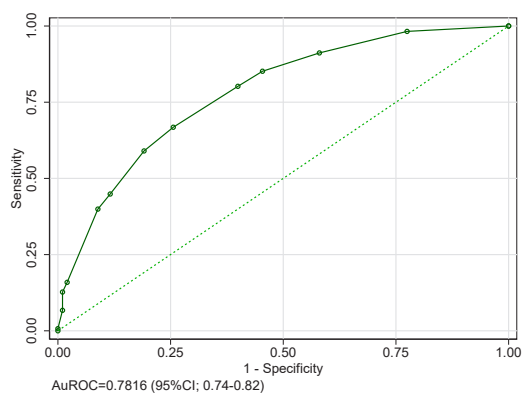
Clinical parameters	Coefficient	OR	95% CI	p-value
Age >45 years	0.16	1.18	0.79-1.76	0.42
Female	0.13	1.14	0.72-1.81	0.59
Thyroid gland size ≥45 grams	1.09	2.98	1.99-4.46	<0.001
History of relapsed	0.72	2.06	1.34-3.15	0.001
Thyroid related orbitopathy	1.00	2.71	1.53-4.81	0.001
FT4 >3.5 ng/dl	0.71	2.03	1.38-3.00	<0.001
MMI dose at 6 th month ≥10 mg/day	1.48	4.39	2.93-6.56	<0.001

Table 3 Item Scoring Scheme for Failure

Predictors	Coefficient	Transformed Coefficient	Assign Score
History of relapsed			
Yes	0.72	1.02	1
No	-	-	0
Thyroid gland size			
≥45 grams	1.05	1.49	1.5
<45 grams	-	-	0
Thyroid related orbitopathy			
Yes	1.0	1.36	1.5
No	-	-	0
FT4			
>3.5 ng/dl	0.71	1.0	1
≤3.5 ng/dl	-	-	0
MMI dose at 6 months			
≥10 mg/day	1.46	2.06	2
<10 mg/day	-	-	0

Table 4 Distribution of Risk Categories for Failure, PPV, Likelihood Ratio of Positive (LHR+), and 95% CI

Risk categories	Failure n (%)	Remission n (%)	PPV (%)	LHR+	95% CI of LHR+	p-value
Low (0-4)	170 (38.9)	267 (61.1)	38.9	0.66	0.60-0.73	<0.001
High (4.5-7)	113 (81.3)	26 (18.7)	81.3	4.5	3.04-6.67	<0.001

**Figure 2** AuROC of Clinical Prediction Score for Failure of Antithyroid Drug Treatment

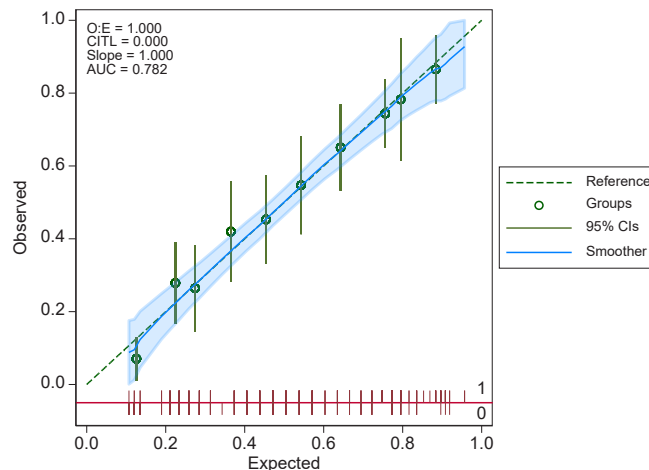


Figure 3 Calibration Plot between Score-Predicted Probability of Failure of Antithyroid Drug Treatment

อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการสร้างคะแนนการทำนายการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผล (Failure) ในผู้ป่วย Graves' disease โดยพบว่ามี 5 ปัจจัย ได้แก่ ประวัติการกลับเป็นซ้ำ ขนาดของต่อมไทรอยด์ Thyroid related orbitopathy ระดับ FT4 และขนาดยา MMI ที่ 6 เดือนหลังการรักษา แม้ว่าประชากรไทย จะพบ T3 toxicosis มากกว่าต่างประเทศ การศึกษานี้ใช้ FT4 เป็นปัจจัยทำนายเนื่องจากจากการวิเคราะห์ด้วย Univariable logistic regression ทั้ง FT4 และ FT3 เป็นปัจจัยที่ Significant แต่ FT4 ให้ค่า odd ratio ที่สูงกว่า จึงเป็นปัจจัยที่มีอำนาจการทำนายมากกว่า FT3 และเมื่อตัดปัจจัย FT3 ออกจากการวิเคราะห์ Multivariable logistic regression แล้วไม่ทำให้ค่า AuROC ลดลง

พบว่าขนาดต่อมไทรอยด์ ระดับ FT4 และ Thyroid related orbitopathy เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคโดยตรง อธิบายจากกลไกการเกิดโรค Graves' disease ซึ่งเป็น Autoimmune disease ที่เกิดจากเม็ดเลือดขาวชนิด B cell สร้าง TSH receptor Ab (ถือเป็น stimulating antibody) เมื่อจับกับ TSH receptor ที่ต่อมไทรอยด์ (ส่งผลให้ต่อมไทรอยด์มีขนาดโตขึ้นและสร้างฮอร์โมน FT4, FT3 ออกมามากขึ้นผิดปกติ) และนอกต่อมไทรอยด์ โดยเฉพาะที่เนื้อเยื่อตา (ทำให้เกิดอาการแสดงทางตา) (Thyroid related orbitopathy) และผิวหนัง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงของภาวะ thyrotoxicosis¹²⁻¹³ และหากตัวโรคมีภาวะ Active disease

สามารถส่งผลให้กลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยาต้านไทรอยด์ได้เช่นกัน¹³⁻¹⁴ ปัจจัยการมีประวัติกลับเป็นซ้ำ จึงเป็นอีก 1 ปัจจัยที่บ่งบอกถึงความรุนแรงของตัวโรค นอกจากนี้การตอบสนองต่อยา antithyroid drug ยังเป็นปัจจัยทางคลินิกที่สำคัญเช่นกัน หากผู้ป่วยที่มีอาการและโรคมีความรุนแรงมาก จำเป็นต้องใช้ยาต้านไทรอยด์ Methimazole ในขนาดสูงเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนลดลงเข้าสู่ระดับปกติ และลดอาการจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษ² การศึกษานี้ไม่ได้วัดระดับ TSH receptor Ab มาอยู่ในคะแนนการทำนาย เนื่องจากในปัจจุบัน การวินิจฉัย Graves' disease ในบริบทประเทศไทยอาศัยประวัติตรวจร่างกาย และการส่งตรวจ FT3 FT4 TSH ไม่ได้ส่งตรวจระดับ TSH receptor Ab ทุกราย (แตกต่างกับต่างประเทศ) เนื่องจากค่าการส่งตรวจมีราคาสูง และส่งตรวจได้ที่โรงพยาบาลบางแห่งเท่านั้น และการศึกษานี้ มีผู้ป่วยเพียง 71 ราย (จาก 630 ราย) ที่ได้ส่งตรวจ TSHR Ab ผู้วิจัยจึงไม่นำตัวแปร TSHR Ab มาวิเคราะห์แบบ Multivariable logistic regression เพื่อให้เหมาะสมกับบริบทในประเทศไทย

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่สร้างคะแนนการทำนายการกลับเป็นซ้ำ ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ในผู้ป่วย Graves' disease¹⁶ พบปัจจัยทำนาย 6 อย่าง ได้แก่ อายุ ระดับ FT4 ระดับ serum thyroglobulin antibody ขนาดของต่อมไทรอยด์ ตรวจพบ HLA polymorphism พบ PTPN22 gene นำมาสร้างเป็นคะแนน risk score แล้วจำแนกผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม

low moderate และ high risk of recurrence ได้ AuROC 0.70 (95% CI, 0.58–0.81) พบว่ามีปัจจัยที่เหมือนกันคือ ระดับ FT4 และขนาดของต่อมไทรอยด์ ส่วนการส่งตรวจ serum thyroglobulin antibody ยังไม่มีคำแนะนำการส่งตรวจในประเทศไทย และการส่งตรวจทาง Genetic ยังทำได้เพียงบางสถาบันในประเทศไทย

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง จึงส่งผลต่อข้อมูลบางอย่าง เช่น Compliance ของผู้ป่วย ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญมากที่ส่งผลให้การรักษา Failure แต่ในบริบทงานวิจัยย้อนหลัง การควบคุมตัวแปรนี้ทำได้ยาก นอกจากนี้ขนาดต่อมไทรอยด์ ข้อมูลมาจากการประเมินจากการตรวจร่างกายโดยแพทย์ และการศึกษานี้เป็น Retrospective ความน่าเชื่อถือของขนาดต่อมจะน้อย และการตรวจระดับ FT4 ในแต่ละโรงพยาบาลอาจใช้เครื่องตรวจต่างยี่ห้อ เทคนิคการตรวจแตกต่างกัน และค่าปกติที่ไม่เท่ากัน และยังต้องคำนึงถึงความแตกต่างของประชากร หากจะนำ clinical prediction score ชุดนี้ไปใช้ จำเป็นต้องทำ external validation กับผู้ป่วยโรงพยาบาลอื่นก่อน เพื่อประเมินความแม่นยำและ

ประสิทธิภาพของ Clinical prediction score ต่อไป

งานวิจัยนี้เป็นการสร้างองค์ความรู้เบื้องต้นเพื่อทำการศึกษาต่อและยังต้องการการศึกษา external validation เพื่อนำไปใช้ต่อไป

ผู้ป่วย Graves' disease ที่มีค่าคะแนนการทำนายการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผลตั้งแต่ 4.5-7 คะแนน มีความเสี่ยงสูงในการรักษาด้วยยาไม่ได้ผล แพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้รักษาโดยการกลืนแร่หรือผ่าตัดต่อมไทรอยด์ เพื่อให้ตัวโรคหายขาด หรือในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ แพทย์สามารถแนะนำการรับประทานยาต้านไทรอยด์ต่อไปได้

ผลประโยชน์ทับซ้อน ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ภาควิชาโรคเบาหวานและโรคต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และคณะ ผศ.(พิเศษ) ดร.นพ.ชาลิต ขยางกู และ ผศ.(พิเศษ) ดร.พญ.สุนีย์ ขยางกู ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลสุรินทร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี ที่ช่วยให้อำนาจการเก็บข้อมูล และช่วยวิเคราะห์ข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

- Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: a review. JAMA 2023;330:1472-83.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid 2016;26:1343-421.
- Villagelin D, Cooper DS, Burch HB. A 2023 international survey of clinical practice patterns in the management of Graves disease: a decade of change. J Clin Endocrinol Metab 2024;109:2956-66.
- Azizi F, Abdi H, Amouzegar A, Habibi Moeini AS. Long-term thionamide antithyroid treatment of Graves' disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2023 [cited 2025 Jan 19];37(2):101631. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X22000185?via%3Dihub>
- Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, et al. Increased remission rates after long-term methimazole therapy in patients with Graves' disease: results of a randomized clinical trial. Thyroid 2019;29:1192-200.
- Hussain YS, Hookham JC, Allahabadia A, Balasubramanian SP. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. Endocrine 2017;56:568-78.
- Azizi F, Amouzegar A, Khalili D, Abdi H, Tohidi M, Hedayati M, et al. Risk of recurrence at the time of withdrawal of short- or long-term methimazole therapy in patients with Graves' hyperthyroidism: a randomized trial and a risk-scoring model. Endocrine 2024;84:577-88.
- Shi H, Sheng R, Hu Y, Liu X, Jiang L, Wang Z, et al. Risk factors for the relapse of Graves' disease treated with antithyroid drugs: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther 2020;42:662-75.e4.
- Katahira M, Ogata H. Thyroglobulin autoantibodies are associated with refractoriness to antithyroid drug treatment for Graves' disease. Intern Med 2016;55:1519-24.

10. Wang X, Li T, Li Y, Wang Q, Cai Y, Wang Z, et al. Enhanced predictive validity of integrative models for refractory hyperthyroidism considering baseline and early therapy characteristics: a prospective cohort study. *J Transl Med* [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 7];22(1):318. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10979605/pdf/12967_2024_Article_5129.pdf
11. Pitchaiprasert S. Prognostic factors for antithyroid drug treatment failure in Graves' disease. *Medical Journal of Srisaket Surin Buriram Hospitals* 2022;37:293-302.
12. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med* 2016;375:1552-65.
13. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2020 [cited 2026 Jan 29];6(1):52. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0184-y>
14. Wiersinga WM. Graves' disease: can it be cured? *Endocrinol Metab* (Seoul) 2019;34:29-38.
15. The Endocrine Society of Thailand. Clinical practice guideline for thyroid disorders 2025. Bangkok: The Endocrine Society of Thailand; 2025.
16. Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, Tijssen JG, Wiersinga WM. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:138

ORIGINAL ARTICLE

การสร้างคะแนนทางคลินิกเพื่อทำนายการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผล ในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษ (Graves' disease)

สุวรรณา พิชญ์ชัยประเสริฐ, พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา : การรักษา Graves' disease มี 3 วิธี ได้แก่ Antithyroid drug, Radioactive iodine และ Thyroidectomy ทางเลือกในการรักษา ขึ้นอยู่กับลักษณะทางคลินิก แม้การให้ยาต้านไทรอยด์ในระยะยาวเป็นอีกหนึ่งทางเลือก แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่หายขาด

วัตถุประสงค์ : เพื่อนำลักษณะทางคลินิกมาสร้างเป็นคะแนนทำนายผลการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผลในผู้ป่วย Graves' disease

วิธีการศึกษา : การศึกษา Prognostic prediction research รูปแบบ Retrospective observational cohort design ในผู้ป่วย Graves' disease ที่โรงพยาบาลสุรินทร์ พ.ศ. 2561-2568 จำนวน 630 ราย ศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก บันทึกข้อมูลลักษณะทางคลินิก และสร้างชุดตัวแปรทำนายการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผลด้วย Multivariable logistic regression โดยกำหนดคะแนนทำนายในแต่ละปัจจัยจากค่า Coefficient ของตัวแปร นำมารวมกันเป็นคะแนนทำนาย

ผลการศึกษา : ผู้ป่วย Graves' disease 630 ราย จำแนกเป็นกลุ่มที่รักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผล 306 ราย และได้ผล 324 ราย ปัจจัยการทำนายที่ Significant 5 อย่าง ได้แก่ ประวัติ Relapse ขนาดต่อมไทรอยด์ ≥ 45 กรัม มีอาการทางตา FT4 > 3.5 ng/dl และ MMI dose ที่ 6 เดือนมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัม นำมาสร้างคะแนนทำนายได้คะแนนตั้งแต่ 0-7 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ ความเสี่ยงต่ำ (0-4 คะแนน) (PPV=38.9%) และความเสี่ยงสูง (4.5-7 คะแนน) (PPV=81.3%) ต่อการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผล คะแนนดังกล่าวใช้ทำนายความเสี่ยงได้ดี (AuROC 0.78, 95% CI 0.74-0.82)

สรุป : ผู้ป่วย Graves' disease ที่มีค่าคะแนนการทำนายการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์ไม่ได้ผลตั้งแต่ 4.5-7 คะแนน มีความเสี่ยงสูงในการรักษาด้วยยาไม่ได้ผล แพทย์ควรแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้รักษาโดยการกลืนแร่หรือผ่าตัด

คำสำคัญ : คะแนนการทำนาย, ไทรอยด์เป็นพิษ, ยาต้านไทรอยด์, ไม่ได้ผล