

## การรักษาผู้ป่วยเด็กโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง

สุริดา กาญจน์ศิริวัฒนา พ.บ.\*

วินัย สุวดี พ.บ., Ph.D.\*

จุฬารัตน์ มหาสันทนะ พ.บ.\*

วรวรรณ ต้นไพจิตร พ.บ., M.S.\*

กวิวัฒน์ วีระกุล พ.บ.\*

วิปร วิประกษิต พ.บ.\*

เรื่องย่อ : ได้ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงที่มารับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
โรงพยาบาลศิริราช ในระหว่างปีพ.ศ. 2515 - 2541 มีผู้ป่วย 31 ราย เป็นเพศชาย 17 ราย เพศหญิง 14 ราย ทุกรายไม่พบ  
สาเหตุการเกิดโรค การรักษาจำเพาะที่ผู้ป่วยได้รับแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ การรักษาด้วยยา steroid และ androgen compounds  
(20 ราย) การให้สารกดภูมิคุ้มกัน (5 ราย) และการปลูกถ่ายไขกระดูก (6 ราย) ผลการรักษาพบว่า กลุ่มที่ให้การรักษาทางยา  
จำนวน 17 ราย ที่มีระยะการติดตามผลนานพอที่จะประเมินได้ (1 ปี - 19 ปี 3 เดือน) มีอัตราการหายจากโรคแบบ complete  
response 11 ราย (ร้อยละ 64.7), partial response 2 ราย (ร้อยละ 11.8) และเสียชีวิต 4 ราย (ร้อยละ 23.5) โดยมี  
ระยะเวลาการรักษานานเฉลี่ย 10 เดือน (5 เดือน - 2 ปี 1 เดือน) ในกลุ่มที่ให้การรักษาด้วยสารกดภูมิคุ้มกัน มีระยะเวลา  
ติดตามผลตั้งแต่ 3 เดือน - 2 ปี มีอัตราการหายจากโรคนิด complete response 1 ราย (ร้อยละ 20), partial response 1 ราย  
(ร้อยละ 20), no response 1 ราย (ร้อยละ 20) และเสียชีวิต 2 ราย (ร้อยละ 40) กลุ่มที่ให้การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก  
มีอัตราการหายขาดจากโรคสูงที่สุด คือมี bone marrow engraftment หลังทำทุกราย (ร้อยละ 100) ในระหว่างติดตามผล  
มีผู้ป่วย 1 ราย relapse หลังการรักษาและหายจากโรคไปนาน 1 ปี ซึ่งได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกใหม่เป็นครั้งที่ 2 และ  
หายจากโรค คิดเป็นอัตราการรอดชีวิตและหายขาดจากโรคร้อยละ 100 โดยมีระยะติดตามผล 1 ปี 6 เดือน - 10 ปี นอกจากนี้  
การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นและหายจากโรคเร็วที่สุด คือ เมื่อมี bone marrow engraft-  
ment (เฉลี่ยภายในระยะเวลา 29.8 วัน, 19-42 วัน หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก) เป็นการรักษาที่ใช้เวลานานที่สุด และได้ผล  
ดีที่สุด แต่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมากที่สุด

\*ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10700.

**Abstract :** Treatments of Severe Aplastic Anemia in Children

Suthida Kankirawatana, M.D.\*\* Vinai Suvatte, M.D., Ph.D.,\*\* Chularatana Mahasandana, M.D.,\*\* Voravarn S. Tanphaichitr, M.D., M.S.,\*\* Gavivann Veerakul, M.D.,\*\* Vip Viprakasit, M.D.\*\*

\*\*Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700.

*Siriraj Hosp Gaz* 1999; 51: 180-191.

We carried out a retrospective analysis of the outcome of treatment in patients with severe aplastic anemia who attended the Department of Pediatrics, Siriraj Hospital, during 1972- 1998. There were 31 patients, 17 boys and 14 girls, by Camitta's criteria for severe aplastic anemia. All of them were idiopathic. Twenty patients were treated conventionally with steroid and androgen compounds, 5 with immunosuppressive therapy and 6 with bone marrow transplantation. In the conventional treatment group, after 1 year to 19 years of follow up, 64.7% achieved complete response, 11.8% achieved partial response and 23.5% died. The response rate in the immunosuppressive therapy group was only 40% after 3 months to 2 years of follow up. In the bone marrow transplantation group, bone marrow engraftment was achieved in all cases (means 29.8, range 19 - 42 days), and the patients yielded the highest complete response rate (100%). However, 1 case relapsed after complete response for 1 year, but he was successfully cured after second transplantation. The overall survival rate and cure rate were also 100% after 1 year and a half to 10 years of follow up. Bone marrow transplantation, when compared to other treatments, resulted in the highest response or cure rate with the shortest treatment duration. The only disadvantages of bone marrow transplantation are the high cost and the limited availability of HLA compatible donors.

## บทนำ

โรคไขกระดูกฝ่อ หรือ aplastic anemia เป็นโรคที่เกิดจากไขกระดูกปกติลดจำนวนลงมาก และถูกแทนที่ด้วยเซลล์ไขมัน ทำให้การทำหน้าที่ของไขกระดูกบกพร่อง ตรวจพบความผิดปกติในเลือด คือมีการลดจำนวนลงของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ทำให้เกิดอาการซีด เลือดออกตามอวัยวะต่างๆ และติดเชื้อง่าย ซึ่งจะเป็นอาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์

การศึกษาทางระบาดวิทยาในยุโรปพบว่า อุบัติการณ์การเกิดโรคไขกระดูกฝ่อต่อปีเท่ากับ 2 คนต่อประชากรล้านคน<sup>1</sup> ส่วนการศึกษาในประเทศทางตะวันออกพบว่ามีอุบัติการณ์สูงกว่า โดยศ.นพ.สุรพล อิศรไกรศิลป์ ศึกษาอุบัติการณ์ของโรคนี้ในประเทศไทย ในพ.ศ. 2534 พบว่าอุบัติการณ์ในกรุงเทพมหานครเท่ากับ 4 คนต่อประชากรล้านคนต่อปี และในพ.ศ. 2538 พบว่าอุบัติการณ์ในชนบทสูงกว่า คือประมาณ 6 คนต่อประชากรล้านคนต่อปี<sup>2</sup>

สาเหตุการเกิดโรค ส่วนใหญ่มากกว่าครึ่งหนึ่งไม่สามารถหาสาเหตุได้ จัดเป็นกลุ่ม Idiopathic สาเหตุที่เคยมีรายงานว่าสัมพันธ์กับการเกิดโรคได้แก่ การใช้ยา เช่น chloramphenicol, anticonvulsants, NSAIDS, สารเคมี เช่น สารกลุ่ม benzene, chlorophenothane, parathion<sup>3</sup> หรือพบตามหลังการติดเชื้อไวรัสบางชนิด ได้แก่ hepatitis B virus, EBV, CMV, HSV-6<sup>4</sup> นอกจากนี้ยังมีปัจจัยทางพันธุกรรมมาเกี่ยวข้องด้วย ในบางรายจัดเป็น hereditary aplastic anemia ได้แก่ Fanconi's anemia, Dyskeratosis congenita, Schwachman - Diamond syndrome เป็นต้น<sup>5</sup>

พยาธิกำเนิดหรือปัจจัยที่เกี่ยวข้องในการเกิดโรคมียหลายสมมติฐาน และแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 (type I defect) เกิดจากมีการทำลาย DNA ของเซลล์ต้นกำเนิด หรือ primitive (pluripotent) stem cell โดยตรง ได้แก่ ได้รับ radiation, chemotoxic substances บาง



อย่างเช่น alkylating agents ส่วนกลุ่มที่ 2 (type II defect) เกิดจากการทำลาย proliferating stem cell และ progenitor cell โดย non-proliferating primitive stem cell ยังคงเหลืออยู่ ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน การติดเชื้อไวรัสบางชนิด หรือ การได้ chemotoxic substance เช่น ยาในกลุ่ม antimetabolites เป็นต้น

สาเหตุจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันมีหลายการทดลองสนับสนุน ได้แก่ การตรวจพบว่ามี cytotoxic T cell เพิ่มขึ้นในไขกระดูก และมี cytotoxic activity สูงกว่าในเลือดมาก<sup>8</sup> นอกจากนี้ยังตรวจพบว่ามีเลือดของผู้ป่วยมีระดับ cytotoxic lymphocytes, cytokines บางชนิด ได้แก่ IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  สูงขึ้นมาก<sup>9</sup> ซึ่งมี inhibitory effect คือสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ progenitor cell ได้แก่ CFU-GM, BFU-E ได้ในการทำ bone marrow coculture study<sup>10</sup>

การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อในปัจจุบันมีหลายวิธี โดยการประยุกต์ใช้ความรู้เกี่ยวกับพยาธิกำเนิด อาการทางคลินิก การดำเนินโรค และความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย<sup>11</sup> ในกลุ่มที่เป็น moderate aplastic anemia หรือ hypoplastic anemia พบว่ามี spontaneous recovery ได้ถึงร้อยละ 50<sup>12</sup> แต่กลุ่มที่เป็น severe aplastic anemia ไม่พบว่ามี spontaneous recovery ได้เลย<sup>13</sup> แม้เมื่อให้การรักษาจำเพาะแล้วผลก็ยังไม่ดีนัก การรักษาจำเพาะที่ควรพิจารณาเป็นวิธีแรกคือการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งเป็นการให้เซลล์ต้นกำเนิดหรือ stem cell ซึ่งผู้ป่วยขาดเข้าไปเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด มีอัตราการรอดชีวิตประมาณร้อยละ 60-90<sup>6</sup> แต่ถ้าไม่สามารถทำได้หรือไม่มี donor ที่ HLA เข้ากันได้ จะเลือกใช้ immunosuppressive therapy ด้วย antilymphocyte หรือ antithymocyte globulin (ALG หรือ ATG) ร่วมกับ cyclosporin A แก่ผู้ป่วย โดยหวังผลยับยั้ง cytotoxic T cell ซึ่งเป็นตัวทำให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันชนิด cell-mediated และมีผลยับยั้งการเจริญและการแบ่งตัวของ proliferating cell ซึ่งการตอบสนองต่อการรักษาวิธีนี้ก็ช่วยสนับสนุนพยาธิกำเนิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันดังกล่าวมาแล้ว ในการ

ศึกษาทั่วไปพบว่าอัตราการรอดชีวิตประมาณร้อยละ 60<sup>14,15</sup> ส่วนการรักษาด้วยยา steroid และ androgen โดยหวังผลกระตุ้น erythropoiesis<sup>16</sup> นั้นจะใช้เมื่อทำ 2 วิธีแรกไม่ได้ เนื่องจากให้ผลการรักษาไม่ต่างกับการรักษาประคับประคองเพียงอย่างเดียวเท่าใดนัก (อัตราการรอดชีวิตประมาณร้อยละ 39<sup>13</sup>) และมีผลข้างเคียงจากยามาก ที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราชได้ให้การรักษาผู้ป่วยเด็กโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงทั้ง 3 วิธีจึงได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยวิธีทั้งสามในรายงานนี้

#### วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยการทบทวนรายงานผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง ที่มารับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ รพ.ศิริราช ตั้งแต่ พ.ศ.2515-2541 โดยอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงของ Camitta และคณะ<sup>17</sup> คือผลการตรวจเลือดพบมีลักษณะต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ได้แก่ absolute neutrophil count < 500/mm<sup>3</sup>, platelet < 20,000/mm<sup>3</sup>, corrected reticulocyte count < 20,000/mm<sup>3</sup> ร่วมกับผลการตรวจไขกระดูกโดยการทำ bone marrow biopsy เป็น severe hypo-cellularity หรือมีเนื้อไขกระดูกน้อยกว่าร้อยละ 25

การรักษาโดยการให้ยา (conventional treatment) คือ androgen compounds ร่วมกับ prednisolone ขนาดต่ำ (0.5 - 1 mg/kg/day) ปรับลดขนาดและหยุดยาตามการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย

การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกจาก donor ที่มี HLA compatible ซึ่งเป็นพี่น้องพ่อแม่เดียวกันกับผู้ป่วย (HLA compatible allogeneic BMT) โดยให้ conditioning treatment ด้วย cyclophosphamide 200 mg/kg แบ่งให้ 4 วัน และป้องกันการเกิด graft versus host disease ด้วย methotrexate ในวันที่ 1,3,6,11 หลัง BMT ให้ granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) ติดตามวันจนมี engraftment และรับประทาน cyclosporin A ติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน



การรักษาโดยวิธี immunosuppressive therapy จะให้ antilymphocyte globulin 20 mg/kg/day หรือ antithymocyte globulin 2.5-5 mg/kg/day เป็นเวลา 4 วัน ร่วมกับให้ hydrocortisone เพื่อป้องกันการแพ้และการเกิด serum sickness และให้รับประทาน cyclosporin A ต่ออีกเป็นเวลา 3 เดือน

เกณฑ์การพิจารณาผลการรักษาจะแบ่งเป็น

1. Complete response คือผู้ป่วยมีผลการตรวจเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ( $Hb > 12 \text{ gm/dl}$ ,  $granulocyte \text{ count} > 1,000 /\text{mm}^3$ ,  $platelet > 100,000 /\text{mm}^3$ )
2. Partial response คือผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ไม่จำเป็นต้องรับส่วนประกอบของเลือด (transfusion independence) แม้ว่าผลการตรวจเลือดจะยังไม่ปกติ
3. No response หมายถึง ไม่ดีขึ้นเลยทั้งอาการทางคลินิกและผลการตรวจเลือด
4. Relapse หมายถึงผู้ป่วยมีอาการกลับเป็นใหม่ของโรคหลังจากอาการดีขึ้นแล้ว โดยผลการตรวจเลือดเลวลงกว่าเดิมมากกว่าร้อยละ 50 หรือเป็นไปตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อรุนแรงอีกครั้งหนึ่ง

5. Bone marrow engraftment คือเมื่อผลการตรวจเลือดพบว่า  $absolute \text{ neutrophil count} > 1,000 /\text{mm}^3$   $platelet \text{ count} > 100,000 /\text{mm}^3$  ไม่ต้องให้เลือดหรือเกล็ดเลือดอีก และหยุดการให้ G-CSF ได้โดยผลเลือดยังคงดีอยู่

วิเคราะห์เปรียบเทียบผลการรักษาแต่ละวิธีตามอัตราการตอบสนองต่อการรักษาระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ค่าใช้จ่ายของการรักษา โดยสถิติเชิงพรรณนาของข้อมูลปริมาณจะแสดงค่าเฉลี่ย (means) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) สำหรับข้อมูลคุณภาพ แสดงเป็นสัดส่วนร้อยละ สำหรับสถิติวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลปริมาณใช้ Student t-test หรือ ANOVA และใช้ Chi-square ( $\chi^2$ , Yates corrected) สำหรับข้อมูลคุณภาพ นอกจากนี้จะได้แสดงกราฟการรอดชีวิต หรือ survival curve ของการรักษาทั้งสามวิธี และ

เปรียบเทียบกันทางสถิติด้วย Kaplan-Meier method และ Log-rank test

## ผล

ในระหว่าง พ.ศ.2515 - 2541 มีผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อมารับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ รพ.ศิริราช จำนวนทั้งสิ้น 55 ราย ในจำนวนนี้มี 31 ราย ที่มีผลการตรวจเลือดและการตรวจไขกระดูกเข้าได้ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง คิดเป็นร้อยละ 56.4 พบเป็นเพศชาย 17 ราย (ร้อยละ 54.8) เพศหญิง 14 ราย (ร้อยละ 45.2) อัตราส่วนเพศชาย : หญิงเท่ากับ 1.2 : 1 มีอายุตั้งแต่ 1 ปี 1 เดือน ถึง 11 ปี (เฉลี่ย 7 ปี 8 เดือน) ทุกรายมาพบแพทย์ด้วยอาการของการสร้างเม็ดเลือดน้อยกว่าปกติ ที่พบบ่อยที่สุดคือ มีจ้ำเลือดออกตามร่างกาย ซึ่งมีทั้งพบอย่างเดียวหรือพบร่วมกับอาการอื่นๆ ได้แก่ ชีดหรือไข้ ซึ่งอาจเป็นเพราะว่าผู้ป่วยกรองสังเกตุเห็นจ้ำเลือดหรืออาการเลือดออกได้ง่ายกว่าอาการอื่นๆ ดังตารางที่ 1

หลังจากให้การวินิจฉัยแล้ว ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการรักษาประคับประคองและการรักษาจำเพาะ โดยผู้ป่วยในระยะพ.ศ.2515-2530 ทุกรายจะได้รับการรักษาจำเพาะด้วยยา prednisolone ร่วมกับ androgen ในระยะต่อมาตั้งแต่ พ.ศ.2531 เมื่อทางรพ.ศิริราชเริ่มทำการปลูกถ่ายไขกระดูกได้จะเลือกทำการปลูกถ่ายไขกระดูกเป็นวิธีแรกในผู้ป่วยทุกรายที่สามารถทำได้ โดยพิจารณาจากความเป็นไปได้ในการหา sibling donor ที่มี HLA เข้ากันได้เป็นสำคัญ ถ้าไม่มี donor จะพิจารณาให้การรักษาด้วย immunosuppressive therapy เป็นวิธีต่อไป โดยพิจารณาจากความเหมาะสมทางเศรษฐกิจด้วย ถ้าทำไม่ได้จึงจะให้การรักษาด้วยยา จากการรวบรวมพบว่ามีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา 20 ราย (ร้อยละ 64.5), ทำการปลูกถ่ายไขกระดูก 6 ราย (ร้อยละ 19.4) และให้ immunosuppressive therapy 5 ราย (ร้อยละ 16.1) ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มนี้ ได้รับการวิเคราะห์เปรียบเทียบกัน ในลักษณะพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ ผลการตรวจเลือดแรกรับ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ยกเว้นในกลุ่ม immuno-

ตารางที่ 1. จำแนกผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง ตามอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์

อาการสำคัญ	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
ซีด	2 (6.5)
ซีด, ไข้	1 (3.2)
ซีด, จำเลือดตามร่างกาย	9 (29.0)
จำเลือดตามร่างกาย	13 (41.9)
จำเลือดตามร่างกาย, ไข้	2 (6.5)
เลือดออกในอวัยวะอื่นๆ เช่นเลือดกำเดา	3 (9.7)
ไข้	1 (3.2)
รวม	31 (100)

ตารางที่ 2. เปรียบเทียบอายุเพศ ผลการตรวจเลือดแรกรับของผู้ป่วย 3 กลุ่ม จำแนกตามการรักษา

ลักษณะพื้นฐาน	การรักษาทางยา	การปลูกถ่ายไขกระดูก	Immunosuppressive Therapy	Statistical Values
เพศ ชาย : หญิง	14 : 6	3:3	0:5	$X^2=7.98, P=0.02$
อายุเฉลี่ย	8 ปี 2 เดือน	7 ปี 7 เดือน	4 ปี 1 เดือน	$F=2.9, P=0.06$
Hemoglobin (gm/dl)	$7.8 \pm 3.5$	$7.5 \pm 2.9$	$7.7 \pm 2.2$	$F=0.01, P=0.9$
Hematocrit (%)	$18 \pm 6$	$23 \pm 7$	$22 \pm 6$	$F=1.67, P=0.2$
Reticulocyte count (%)	$1 \pm 1.2$	$0.6 \pm 0.8$	$0.3 \pm 0.4$	$F=0.58, P=0.5$
WBC (/mm <sup>3</sup> )	$3625 \pm 1444$	$4233 \pm 2290$	$4280 \pm 2001$	$F=0.48, P=0.6$
ANC (/mm <sup>3</sup> )	$701 \pm 621$	$408 \pm 187$	$226 \pm 194$	$F=1.99, P=0.15$
Platelet (/mm <sup>3</sup> )	$7025 \pm 7790$	$15000 \pm 12747$	$5800 \pm 4324$	$F=2.00, P=0.15$

ANC = absolute neutrophil count.

ตารางที่ 3. ผลการตรวจเลือดผู้ป่วยเมื่อมี bone marrow engraftment หลังทำการปลูกถ่ายไขกระดูก

ผู้ป่วยรายที่	วันที่หลังทำการ การปลูกถ่ายไขกระดูก	Hct (%)	Hb (gm/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	ANC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet (/mm <sup>3</sup> )	RC (%)
1	26	31.3	10.1	4600	3082	103,000	4.0
2	32	26.1	8.7	3300	1155	150,000	4.0
3	31	31.0	9.2	4600	2530	295,000	0.8
4	27	32.0	11.7	3700	1628	111,000	0.8
5	32	29.0	9.7	3400	2380	120,000	5.0
6 ครั้งที่ 1	19	35.9	11.4	3100	992	398,000	1.4
6 ครั้งที่ 2	42	31.6	11.6	3200	2144	106,000	1.5

ANC = absolute neutrophil count; RC = Reticulocyte count

ตารางที่ 4. ผลการรักษาผู้ป่วยจำแนกตามวิธีการรักษา

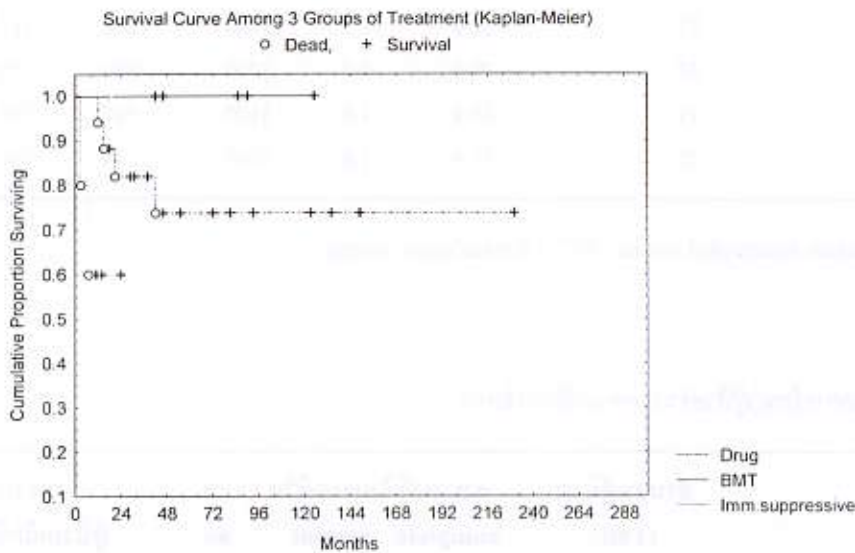
วิธีการรักษา	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	จำนวนผู้ป่วยรอดชีวิต (ราย)			จำนวน ผู้ป่วยเสียชีวิต (ราย)	ระยะเวลา ติดตามผล
		complete response	partial response	no response		ติดตามผล
การรักษาทางยา	17	11 (64.7%)	2 (11.8%)	-	4 (23.5%)	1 ปี - 19 ปี
การปลูกถ่ายไขกระดูก	6	6* (100.0%)	-	-	-	1 ปี 6 เดือน - 10 ปี
การให้สารกดภูมิคุ้มกัน	5	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (40.0%)	3 เดือน - 2 ปี

\*มีผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก 2 ครั้ง เนื่องจาก relapse หลังปลูกถ่ายไขกระดูกครั้งแรก 1 ปี

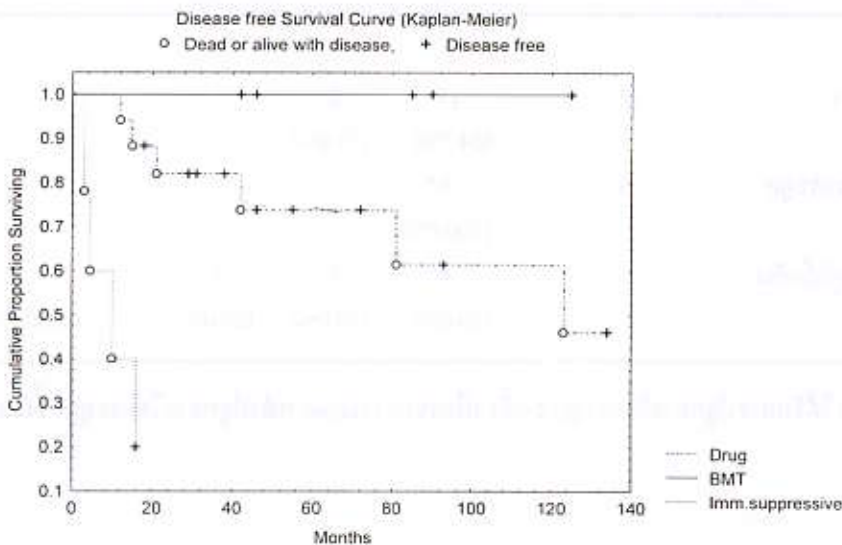


ตารางที่ 5. แสดงระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาจำแนกตามวิธีการรักษา ในผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษา

วิธีการรักษา	ระยะเวลาที่เริ่มมี recovery	ระยะเวลาที่รับการรักษาทั้งหมด
การรักษาทางยา	10 เดือน (5 เดือน - 2 ปี 1 เดือน)	2 ปี 8 เดือน (1 - 9 ปี)
การปลูกถ่ายไขกระดูก	29.8 วัน (19 - 42 วัน)	6 เดือน
การให้สารกดภูมิคุ้มกัน	4 เดือนครึ่ง (2 เดือน และ 7 เดือน)	3 เดือน
ANOVA test, p-value	< 0.05	< 0.05



รูปที่ 1. ภาพแสดงการรอดชีวิต (survival curve) เปรียบเทียบระหว่างการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม



รูปที่ 2. ภาพแสดงการรอดชีวิตโดยหายขาดจากโรค (complete response) เปรียบเทียบระหว่างการรักษาทั้ง 3 กลุ่ม

suppressive therapy มีแต่ผู้ป่วยเป็นเพศหญิงล้วน (ตารางที่ 2)

**การรักษาทางยา**

มีผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย แต่มีผู้ป่วย 3 รายขาดการติดต่อหลังรักษานาน 1 เดือน จึงมีผู้ป่วยเพียง 17 ราย ที่มารับการติดตามนานพอที่จะประเมินผลได้ ตั้งแต่ 1 ปี - 19 ปี พบว่ามี

1. Complete response 11 ราย (ร้อยละ 64.7) มีระยะตั้งแต่เริ่มรักษาจนอาการดีขึ้น (transfusion independence) เฉลี่ย 10 เดือน (5 เดือน - 2 ปี 1 เดือน) ระยะเวลาที่ได้รับยานานทั้งสิ้นเฉลี่ย 2 ปี 8 เดือน (1 ปี - 9 ปี) โดยมีผู้ป่วย 2 ราย มี relapse หลังลดยาต้องให้ยาใหม่ แต่ก็สามารถลดและหยุดยาได้ในที่สุด แม้ว่าจะใช้เวลาในการรักษานานมาก คือ 9 ปี 1 ราย และ 4 ปี 4 เดือน 1 ราย

2. Partial response 2 ราย (ร้อยละ 11.8) ได้ยานาน 10 เดือน และ 4 ปี 10 เดือน ผลเลือดยังไม่เป็นปกติ แต่ไม่ต้องรับ transfusion และยาอีก

3. เสียชีวิต 4 ราย (ร้อยละ 23.5) ทุกรายไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเลย เสียชีวิตเมื่อให้การรักษา 1 ปี, 1 ปี 3 เดือน, 1 ปี 6 เดือน และ 1 ปี 9 เดือน ทุกรายมีภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยา androgen คือมี cholestatic jaundice ต้องหยุดยา ต้องให้ transfusion supports เป็นระยะๆ จนเสียชีวิต และทุกรายเสียชีวิตจากการติดเชื้อที่รุนแรง ได้แก่ sepsis และ disseminated fungal infection

**การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูก**

มีจำนวน 6 ราย ทุกรายเคยได้รับการรักษาทางยามาแล้วตั้งแต่ 1 เดือน - 6 เดือน (เฉลี่ย 3 เดือน) และยังไม่ตอบสนองต่อการรักษา ทุกรายได้รับการทำ HLA-matched allogeneic bone marrow transplantation จากพี่น้องหรือมี 1 รายได้จากคู่แฝดชนิด dizygotic twins พบว่าผู้ป่วยทั้ง 6 ราย (ร้อยละ 100) มี bone marrow engraftment ภายในระยะเวลาเฉลี่ย 29.8 วัน (19 - 42 วัน)

หลังทำการปลูกถ่ายไขกระดูก ผลการตรวจเลือดเมื่อมี engraftment แสดงในตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น มี oral ulcer และ mucositis 1 ราย, มีไข้ในช่วง pre-engraftment 5 ราย (ร้อยละ 83.3) ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น febrile neutropenia ต้องให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ พบสาเหตุของการติดเชื้อ 2 ราย คือ herpetic oral ulcer และ ear pinna folliculitis อีก 3 ราย ไม่พบแหล่งการติดเชื้อ ทุกรายไข้นลดลงและหยุดยาปฏิชีวนะได้ในเวลาประมาณ 2 - 3 สัปดาห์ (เฉลี่ย 19 วัน)

ผู้ป่วยทั้ง 6 ราย ได้รับการติดตามประเมินผลการรักษาระยะยาวเป็นเวลาตั้งแต่ 1 ปี 6 เดือน - 10 ปี ทุกรายยังมีชีวิตอยู่และพบว่า 5 ราย (ร้อยละ 83.3) มี complete response เป็นปกติทุกประการตลอดการติดตามผล มี 1 ราย คือ ผู้ป่วยรายที่ 6 มี relapse หลังจากที่มีอาการปรกติดี รวมทั้งผลการตรวจเลือดเป็นปรกติอยู่ตลอด 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก ซึ่งได้รับไว้ ณ โรงพยาบาล และทำการปลูกถ่ายไขกระดูกอีกครั้งหนึ่ง ในครั้งนี้ผู้ป่วยได้รับการตรวจหาสาเหตุการเกิดโรคทางอิมมูน โดยการทำ bone marrow co-culture study พบว่า T lymphocytes ของผู้ป่วยสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ไขกระดูกของตนเอง ในการปลูกถ่ายไขกระดูกครั้งที่ 2 จึงได้ให้สารกดภูมิคุ้มกันคือ antithymocyte globulin เป็นเวลา 3 วันก่อนทำการปลูกถ่ายไขกระดูก และปรากฏว่ามี engraftment ผลการตรวจเลือดเป็นปรกติหายจากโรค ในวันที่ 42 หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก คิดเป็นอัตรารอดชีวิตและหายจากโรคโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกรวมทั้งสิ้น ร้อยละ 100

**การรักษาโดยสารกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive therapy)**

มีผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 5 ราย ทั้ง 5 รายเคยได้รับการรักษาทางยามาก่อนเป็นเวลาตั้งแต่ 1 - 5 เดือน (เฉลี่ย 2 เดือนครึ่ง) ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเลย จึงได้พิจารณาให้ antilymphocyte globulin (3 ราย) หรือ antithymocyte globulin (2 ราย) ร่วมกับรับประทาน cyclosporin A



พบว่าหลังจากติดตามผลการรักษานานตั้งแต่ 3 เดือน - 2 ปี มี complete response 1 ราย (ร้อยละ 20) โดยอาการเริ่มดีขึ้น ไม่ต้องรับ blood components หลังให้ยาได้ 2 เดือน และมีผลการตรวจเลือดเป็นปกติเมื่อ 6 เดือนหลังให้ยามี partial response 1 ราย (ร้อยละ 20) หลังจากติดตามนาน 11 เดือน โดยเริ่มดีขึ้นภายใน 7 เดือนหลังให้ยา (transfusion independence) แม้ว่าผลการตรวจเลือดยังไม่เป็นปกติ ไม่ตอบสนองต่อการรักษา 1 ราย (ร้อยละ 20) โดยติดตามมานาน 1 ปี และเสียชีวิต 2 ราย จากเลือดออกในระบบทางเดินอาหารและไตวาย หลังได้ cyclosporin A โดยเสียชีวิตหลังจากรักษานาน 5 - 7 เดือน

การให้สารกดภูมิคุ้มกัน พบว่ามีอันตรายและมีภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างสูง โดยทุกรายมี febrile reaction หลังให้ยา มี hypotension 1 ราย แต่หลังให้ adrenaline แล้วสามารถให้ยาต่อได้จนครบ มีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร 3 ราย และมีตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันร่วมกับภาวะช็อค ต้องรับไว้ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยรายนี้หายจากโรคหลังการรักษา

#### ผลการรักษาเปรียบเทียบ

จากผลการรักษาทั้ง 3 กลุ่มดังกล่าว พบว่าการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกมีอัตราการรอดชีวิตสูงที่สุด (ร้อยละ 100) รองลงมาเป็นการรักษาทางยา ร้อยละ 76.5 และการรักษาด้วยสารกดภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 60

ส่วนอัตราการรอดชีวิตและตอบสนองต่อการรักษา (ทั้ง complete และ partial response) พบว่าการปลูกถ่ายไขกระดูกให้ผลสูงที่สุดเช่นเดียวกัน โดยไม่ engraftment ร้อยละ 100 ขณะนี้ทุกรายยังมีชีวิตอยู่ และหายขาดจากโรค คิดเป็นอัตราการหายขาดจากโรคร้อยละ 100 (มีผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก 2 ครั้ง เนื่องจาก relapse) รองลงมาเป็นการรักษาทางยา (complete response ร้อยละ 64.7 และ partial response ร้อยละ 11.8) และการรักษาโดยการให้สารกดภูมิคุ้มกัน (complete response ร้อยละ 20 และ partial response

ร้อยละ 20) ดังตารางที่ 4

ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยพบว่าการรักษาทางยาใช้เวลานานที่สุด คือต้องให้ยาและปรับลดตามการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละรายเฉลี่ยใช้เวลานานประมาณ 2 ปี 8 เดือน โดยให้การรักษาไปนานเฉลี่ยประมาณ 10 เดือน ผู้ป่วยจึงมีอาการดีขึ้น การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกมีระยะเวลารักษานานประมาณ 6 เดือน เนื่องจากต้องรับประทาน cyclosporin A หลังการปลูกถ่ายไขกระดูกต่ออีก 6 เดือน เพื่อป้องกัน graft versus host disease แต่ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นและหายขาดจากโรคเร็วที่สุดคือ ตั้งแต่หลังจากมี bone marrow engraftment ซึ่งใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 29.8 วัน ส่วนการรักษาโดยการให้สารกดภูมิคุ้มกันนั้นมีระยะเวลาการรักษาประมาณ 3 เดือนต่อการรักษา 1 ชุด แต่ผลการรักษายังไม่ดีนัก (ตารางที่ 5)

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบผลและระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยจนได้ผลสรุปของการรักษา คือหายจากโรค ทั้ง complete และ partial response, no response หรือเสียชีวิต โดยการทำ survival curve (รูปที่ 1) พบว่าทั้งสามกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $\chi^2 = 6.32, p < 0.05$ ; Log-rank test) โดยการรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ผลดีที่สุด มีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 100 ไม่มีผู้ใดเสียชีวิตเลย รองลงมาเป็นการรักษาทางยา และการให้สารกดภูมิคุ้มกัน และเมื่อเปรียบเทียบการรอดชีวิตโดยหายขาดจากโรค (disease free survival curve) (รูปที่ 2) ก็พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ( $\chi^2 = 20.0, p < 0.005$ ; Log-rank test) โดยกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหายขาดจากโรคร้อยละ 100 หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก (แม้ว่ามีผู้ป่วย 1 ราย relapse ต้องปลูกถ่ายไขกระดูก 2 ครั้งแต่ก็ได้ผลดี หายขาดจากโรคในขณะนี้) รองลงมาเป็นการรักษาทางยาและการให้สารกดภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้เมื่อพิจารณาระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาแต่ละวิธีเปรียบเทียบกัน ก็พบว่าการปลูกถ่ายไขกระดูกใช้ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาจนหายขาดจากโรคสั้นที่สุด เมื่อเทียบกับการรักษาวิธีอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ; ANOVA) (ตารางที่ 5)



วิจารณ์

การรักษาโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรง ประกอบด้วยการรักษาจำเพาะและการรักษาประคับประคอง (supportive care) ซึ่งมีความสำคัญเท่าเทียมกัน การรักษาประคับประคองประกอบด้วยการให้ส่วนประกอบของเลือดเมื่อผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนจากโรค ไม่ว่าจะเป็นภาวะเลือดออกหรือซีดก็ตาม ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมเมื่อผู้ป่วยมีการติดเชื้อซึ่งมีความสำคัญมากต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ในปัจจุบันการรักษาประคับประคองโดยเฉพาะการให้ส่วนประกอบของเลือดมีประสิทธิภาพและเหมาะสมมากกว่าในอดีตมาก ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีชีวิตรอดยืนยาวมากขึ้น เทียบกับในอดีตซึ่งพบว่ามีประมาทครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงจะเสียชีวิตภายใน 6 เดือนแรก<sup>15</sup> และสาเหตุการตายของผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็เปลี่ยนจากการมีเลือดออกรุนแรงมาเป็นการติดเชื้อ<sup>16</sup>

โรคไขกระดูกฝ่อชนิดที่มีความรุนแรงปานกลาง (moderate หรือ hypoplastic anemia) มีโอกาสหายเอง (spontaneous recovery) ได้ในบางราย แต่ถ้าเป็นชนิดที่รุนแรงมาก (severe) จะไม่มีโอกาสหายเองเลย จำเป็นต้องให้การรักษาประคับประคองร่วมกับการรักษาจำเพาะอย่างเต็มที่ ซึ่งผลการรักษาที่ยังไม่ดีมากนัก

การรักษาจำเพาะที่ใช้กันทั่วไปมีหลายวิธี ได้แก่ การปลูกถ่ายไขกระดูก การให้สารกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive therapy) การให้สารกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด (hematopoietic growth factor) และการให้ยา androgen ร่วมกับ steroid ซึ่งเป็นการรักษาดั้งเดิม (conventional therapy) จากหลาย ๆ รายงานการรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกมีประสิทธิภาพสูงสุด คือมีอัตราการรอดชีวิตตั้งแต่ร้อยละ 60-90<sup>16</sup> ซึ่งในการศึกษานี้ก็พบเช่นเดียวกัน โดยมีอัตราการรอดชีวิตและอัตราการหายขาดจากโรคร้อยละ 100 แม้ว่าจะมีผู้ป่วย 1 ราย กลับเป็นโรคใหม่หลังจากรักษาหายแล้ว 1 ปี แต่ก็ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกครั้งที่ 2 และได้ผลดีหายขาดจากโรค และการรักษาวิธีนี้ใช้เวลาในการรักษาสั้นที่สุด คือเมื่อมี engraft-

ment โดยใช้เวลาเฉลี่ยเพียง 29.8 วัน ส่วนการรักษาด้วยสารกดภูมิคุ้มกันนั้น ในต่างประเทศมีรายงานว่า มีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 50-80 และมีอัตราการหายขาดจากโรคร้อยละ 33-79<sup>6</sup> โดยมีระยะเวลาติดตามผลตั้งแต่ 1-6 ปี ซึ่งในการศึกษานี้พบว่ายังได้ผลไม่ดีมากนัก โดยมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 60 และมีอัตราการตอบสนองต่อโรคร้อยละ 40 และหลังจากให้การรักษาด้วยวิธีนี้พบว่าภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างมากและอันตราย ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะว่ายังขาดประสบการณ์ในการให้การรักษาด้วยวิธีนี้ และจำนวนผู้ป่วยที่มีน้อยเกินไป สำหรับการรักษาวิธีเก่าด้วย androgen compound ร่วมกับการให้ steroid ในการศึกษานี้พบว่าได้ผลค่อนข้างดี โดยมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาร้อยละ 76.5 และหายขาดจากโรคถึงร้อยละ 64.7 เทียบกับที่เคยมีรายงาน คือร้อยละ 39<sup>10</sup> แต่การรักษาวิธีนี้ใช้เวลาในการรักษานานที่สุด เมื่อเทียบกับอีก 2 วิธีคือเฉลี่ยประมาณ 10 เดือน ก่อนจะเริ่มมีการตอบสนอง และใช้เวลาในการให้ยานานทั้งหมดเฉลี่ยประมาณ 2 ปี 8 เดือน

จะเห็นได้ว่าการรักษาแต่ละชนิดมีข้อดีข้อเสีย และข้อจำกัดแตกต่างกัน การรักษาโดยการปลูกถ่ายไขกระดูกแม้ว่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาดีมาก มีอัตราการหายขาดจากโรคสูงภายในระยะเวลาอันสั้น ช่วยลดความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยที่จะเกิดขึ้นจากภาวะแทรกซ้อนของโรคที่อาจเป็นอันตรายต่อชีวิต ไม่ว่าจะเป็นปัญหาเลือดออก ไข้จากการติดเชื้อ ซีด หรือการติดเชื้อจากการรับเลือด นอกจากนี้ยังลดผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยาลงได้มาก อัตราการหายขาดและการรอดชีวิตสูงกว่าการรักษาวิธีอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ<sup>12,13</sup> แต่ก็ไม่สามารถทำได้กับผู้ป่วยทุกราย ทำให้เฉพาะรายที่มี HLA - identical donor เท่านั้น ซึ่งต้องได้มาจากพี่น้องพ่อแม่เดียวกัน ซึ่งมีโอกาสเข้ากันได้เพียงร้อยละ 25 หรือหนึ่งในสี่เท่านั้น ผู้ป่วยบางรายที่ไม่มีพี่น้องพ่อแม่เดียวกัน หรือตรวจแล้ว HLA ไม่เข้ากันก็ไม่สามารถให้การรักษาวิธีนี้ได้ นอกจากนี้การรักษาวิธีนี้ยังทำได้จำกัดในบางสถาบันเท่านั้น เนื่องจากต้องมีการเตรียมผู้ป่วยและป้องกันการติดเชื้อใน



ระหว่างการทำเป็นอย่างดี ต้องมีห้องแยกพิเศษ และต้องมีธนาคารเลือดที่สามารถเตรียม blood components ต่างๆ ให้ได้อย่างพอเพียงและทันเวลา เนื่องจากในระหว่างการรักษาจำเป็นต้องให้ transfusion support เป็นอย่างดี และการรักษาวิธีนี้มีค่าใช้จ่ายสูงกว่าวิธีอื่นๆ มาก ในการศึกษานี้ได้วิเคราะห์ค่าใช้จ่ายโดยเฉลี่ยอย่างน้อย 2 แสน - 4 แสนบาท ในรายที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเลย ถ้ามีจะสูงกว่านี้มาก

สำหรับการรักษาโดยสารกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive therapy) นั้น ผลการรักษาใน รายงานนี้ยังไม่ดีนัก เพราะมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 40 แต่ผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้ง 2 รายนี้ เป็นผู้ป่วยรายแรกๆ ที่ได้รับการรักษาวิธีนี้ ประสิทธิภาพและการรักษาประคับประคองด้วยส่วนประกอบของเลือดอาจจะยังไม่ดีนัก ส่วนอัตราการหายจากโรคก็ยังค่อนข้างต่ำ คือประมาณร้อยละ 40 ซึ่งไม่ต่างจากในต่างประเทศมากนัก (ร้อยละ 33-79<sup>6</sup>) น่าจะเป็นเพราะว่าโรคไขกระดูกฝ่อในผู้ป่วยเด็ก มีสาเหตุจากปฏิกิริยาทางอิมมูนน้อย ผู้ป่วยรายที่เหมาะสมต่อการรักษาวิธีนี้น่าจะเป็นผู้ที่ได้รับการตรวจค้นแล้วว่าเกิดจากปฏิกิริยาทางอิมมูน นอกจากนี้การรักษาวินัยยังมีค่าใช้จ่ายสูง (antilymphocyte globulin ขวดละ 100 mg. ราคา 3,030 บาท antithymocyte globulin ขวดละ 25 mg. ราคา 3,540 บาท) และยาที่ใช้มีอันตราย เพราะทำให้เกิดปฏิกิริยารุนแรงได้ในผู้ป่วย การให้ยาจำเป็นต้องเตรียมพร้อมเพื่อแก้ปัญหาต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นการรักษาแบบ conventional therapy ด้วยยา androgen และ steroid นั้น แม้จะมีรายงานในต่างประเทศว่ามีอัตราหายต่ำไม่ต่างจากการรักษาประคับประคองเท่าใดนัก แต่ในการศึกษานี้

พบว่าได้ผลค่อนข้างดี คือมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาถึงร้อยละ 76.5 และหายขาดจากโรค (complete response) ร้อยละ 64.7 ภาวะแทรกซ้อนจากการให้ androgen ได้แก่ cholestatic jaundice ซึ่งทำให้ต้องหยุดการให้ยาไปพบในรายที่โรครุนแรงมาก ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและผู้ป่วยเสียชีวิตในที่สุด ส่วนผู้ที่ไม่มีปัญหาจากการใช้ยามักจะตอบสนองค่อนข้างดี สำหรับภาวะแทรกซ้อนจากการให้ steroid พบในทุกรายแต่จะหายไปเมื่อหยุดยา ดังนั้นการรักษาวินัยหากติดตามดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และปรับลดขนาดยาตามการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย เผื่อภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ยังคงเป็นการรักษาที่ให้ผลดีพอสมควร และทำได้ในสถานที่ไม่แพงนัก เหมาะสมกับสภาวะทางเศรษฐกิจของผู้ป่วยส่วนใหญ่ แม้ว่าจะมีข้อเสียคือใช้เวลาในการรักษานานกว่าวิธีอื่นๆ ผู้ป่วยต้องมารับยาและติดตามผลนาน มีระยะเวลาที่จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ หรือรับเลือด ยาวนานกว่าวิธีอื่นๆ คือ ประมาณ 10 เดือน แต่ก็เป็นการรักษาที่ควรพิจารณาใช้ในรายที่ไม่สามารถทำการปลูกถ่ายไขกระดูกได้ ไม่ว่าจะด้วยปัญหาในการหา donor หรือปัญหาทางเศรษฐกิจ

#### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ แพทย์หญิงสมศรี รัตนวิจิตราศิลป์ และอาจารย์สุทธิพล อุดมพันธุ์รัก ที่ให้คำปรึกษาในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ และคุณเกลอลักษณ์ สุวรรณชล ที่ช่วยในการเก็บรวบรวมประวัติผู้ป่วย และคุณดาริกา สีสื่อม ที่ช่วยในการพิมพ์รายงานฉบับนี้

#### REFERENCES

1. Alter BP, Potter NU, Li FP. Classification and etiology of the aplastic anemias. Clin Haematol 1978; 7: 431 - 65.
2. Issaragrisil S, Sriratanasatavorn C, Piankijagum A, et al. Aplastic Anemia Study Group. Incidence of aplastic anemia in Bangkok. Blood 1991; 77: 2166 - 8.
3. Issaragrisil S, Kaufman D, Young NS. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. Blood 1995; 86 (Suppl 1): 478a.
4. Kaufman DW, Kelly JP. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. New York, Oxford University Press, 1991: 259 - 69.
5. Kurtzman G, Young N. Virus - associated bone marrow failure. Clin Haematol 1989; 2: 51 - 67.

6. Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1998: 238 - 43.
7. Lanzkowsky P. Bone marrow failure. In: Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone Inc., 1995: 89 - 91.
8. Morikawa K, Nakano A, Oseko F, Morikawa S. High cytotoxic cell activity in the marrow from patients with aplastic anemia. J Med 1989; **28**: 585 - 92.
9. Miura A, Endo K, Suganara T, et al. T-cell mediated inhibition of erythropoiesis in aplastic anemia: the possible role of IFN-  $\gamma$  and TNF- $\alpha$ . Br J Haematol 1991; **78**: 442-9.
10. Issaragrisil S, Tang-naitrisorana Y, Chinprasertsuk S, Suvatte V, Piankijagum A. Studies on the pathogenesis of aplastic anemia in Thailand. Asian Pac J Allergy Immunol 1988; **6**: 33 - 7.
11. Young NS, Barrett AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. Blood 1995; **85**: 3367-77.
12. Khatib Z, Wiliams J, Wang W. Outcome of moderate aplastic anemia in children. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994; **80** - 5.
13. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: An acute mortality. Blood 1976; **48**: 63-70.
14. Marsh JCW, Hows LM, Bryett KA, et al. Survival after antilymphocyte globulin therapy for aplastic anemia depends on disease severity. Blood 1987; **70**: 1046-52.
15. Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. A prospective randomized trial. N Engl J Med 1983; **308**: 113 - 8.
16. Piedras J, Hernandez O, Lopez-karporitch X. Effect of androgen therapy and anemia on serum erythropoietin levels in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Am J Haematol 1998; **57**: 113 - 8.