



บทที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรตัวอย่าง

คัดเลือกผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก แผนกโรคผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคลมพิษจากประวัติและลักษณะทางคลินิก โดยมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้ คือ

1. ผู้ป่วย อายุ 15-70 ปี ไม่จำกัด เพศ, อาชีพ และการศึกษา
2. ผู้ป่วยโรคลมพิษชนิดเรื้อรัง หมายถึง ผู้ป่วยโรคลมพิษที่มีอาการลมพิษอย่างน้อย 2 วัน ต่อสัปดาห์ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์
ผู้ป่วยโรคลมพิษชนิดเฉียบพลัน หมายถึง ผู้ป่วยโรคลมพิษ ที่มีลักษณะอาการนอกเหนือจากลักษณะดังกล่าวข้างต้น ของชนิดเรื้อรัง
3. เป็นผู้ป่วยรายใหม่
4. ไม่เป็นผู้ป่วยที่มีข้อยกวันดังต่อไปนี้ คือ
 - 4.1 ได้รับ systemic corticosteroid ภายใน 4 สัปดาห์ มาก่อน
 - 4.2 ได้รับยา conventional antihistamine ภายใน 72 ชั่วโมง และ long acting antihistamine เช่น astemizole ภายใน 4 สัปดาห์ มาก่อน

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือก จะได้รับการซักประวัติเกี่ยวกับอายุ อาชีพ ลักษณะอาการของโรค เวลาที่มีอาการ ความรุนแรงของอาการ ปัจจัยที่ทำให้มีอาการมากขึ้น และน้อยลง โรคประจำตัว การรักษาในอดีต ประวัติครอบครัว และประวัติอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง จะได้รับการตรวจร่างกายอย่างละเอียด ทั้งทางผิวหนังและระบบอื่น
2. ผู้ป่วยจะได้รับการทดสอบ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งแบ่งเป็น
 - 2.1 การทดสอบและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำในผู้ป่วยทุกราย ดังรายละเอียดในตารางที่ 3,5
 - 2.2 การทดสอบและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำเมื่อมีข้อบ่งชี้ดังรายละเอียดในตารางที่ 4,5

3. ผู้ป่วยที่ยินยอมและให้ความร่วมมือ จะได้รับการตัดชิ้นเนื้อโดยวิธี punch biopsy ขนาด 4 มิลลิเมตร คัดเลือกผื่นลมพิษที่มีลักษณะของผื่นลมพิษชัดเจนแล้ว และเป็นผื่นใหม่ ฉีดยาชา 1% lidocaine ที่ไม่ผสม adrenaline รอบๆผื่น และตัดบริเวณกลางผื่นนั้น ชิ้นเนื้อที่ได้มาจะถูกแบ่งเป็น 2 ส่วน ส่วนหนึ่งจะแช่ใน 10% buffered formalin แล้ว embedded ใน paraffin ตัดด้วย microtome เป็นชิ้นเนื้อหนา 3 ไมครอน ย้อมด้วย hematoxylin-eosin เพื่อดูลักษณะโดยทั่วไปของชิ้นเนื้อ ย้อม giemsa เพื่อดูจำนวน mast cells ย้อม periodic acid-Schiff เพื่อดูความผิดปกติของผนังเส้นเลือดและย้อม alcian blue เพื่อดูว่ามี mucin deposit ในชั้น dermis หรือไม่ ชิ้นเนื้ออีกครึ่งหนึ่ง จะแช่แข็ง (frozen) และตรวจต่อทาง direct immunofluorescence เพื่อศึกษาว่ามี immunoglobulin complement และ fibrin deposit ที่ผนังเส้นเลือด ซึ่งเป็นลักษณะของ leukocytoclastic vasculitis หรือไม่

ปัจจัยที่เป็นสาเหตุ หมายถึง ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการลมพิษและเมื่อกำจัดปัจจัยนี้แล้วอาการลมพิษหายไป

ปัจจัยกระตุ้น หมายถึง ปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการลมพิษมากขึ้น และเมื่อกำจัดปัจจัยนั้นแล้ว อาการลมพิษดีขึ้น แต่ไม่หายไป

หลักการในการแยกระดับความรุนแรงของอาการลมพิษ

ใช้หลักการแยกโดยการให้คะแนน ตามลักษณะดังต่อไปนี้

1. ระดับความลึกของพยาธิสภาพ โดยการดูลักษณะผื่นผิวหนัง
 - 1.1 พยาธิสภาพอยู่ระดับ dermis (wheals และ papules) = 0 คะแนน
 - 1.2 พยาธิสภาพลึกลงไปถึงชั้นไขมัน (angioedema) = 1 คะแนน

2. การกระจายของผื่นลมพิษ โดยใช้ rule of nine ในการประมาณพื้นที่ผิว ซึ่งจะประมาณออกมาเป็นเปอร์เซ็นต์ ต่อพื้นที่ผิวทั้งหมดดังนี้

- 2.1 ผื่นกระจาย < 25% = 1 คะแนน
- 2.2 ผื่นกระจาย 25-75% = 2 คะแนน
- 2.3 ผื่นกระจาย 75-100% = 3 คะแนน

3. อาการของผื่นลมพิษ

- 3.1 ไม่มีอาการคันและรอยเกา = 0 คะแนน
- 3.2 คันเล็กน้อย มักไม่มีรอยเกาและไม่รบกวน
การนอนหลับ = 1 คะแนน
- 3.3 คันปานกลางอาจมีหรือไม่มีรอยเกา รบกวน
การนอนหลับพอสมควร = 2 คะแนน
- 3.4 คันมาก มีรอยเกาชัดเจน รบกวนการนอนหลับมาก
= 3 คะแนน

รวมคะแนนของผู้ป่วยแต่ละราย และแยกระดับความรุนแรงของอาการ
ตามคะแนนรวมดังต่อไปนี้

- อาการรุนแรงมาก = 7 คะแนน
- อาการรุนแรง = 5-6 คะแนน
- อาการปานกลาง = 3-4 คะแนน
- อาการน้อย = 1-2 คะแนน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 วิธีการในการวินิจฉัยที่ทำในผู้ป่วยทุกราย

วิธีการ	ความผิดปกติหรือโรค
1. การซักประวัติ	
2. การตรวจร่างกาย	
3. การทดสอบ physical urticaria	
3.1 Stroking of the skin	symptomatic or delayed dermatographism
3.2 ice cube test	acquired or delayed cold urticaria
3.3 warm water test	localized heat urticaria
3.4 water compression test	aquagenic urticaria
4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
4.1 complete blood count	ความผิดปกติของเลือด,ภาวะติดเชื้อ
4.1.1 white blood cells (wbc)	ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว เช่น leukemia
4.1.2 wbc count	ภาวะการติดเชื้อ
4.1.3 eosinophilia	พยาธิ
4.2 urine analysis (UA)	ภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ
4.3 stool examination	พยาธิ
4.4 erythrocyte sedimentation (ESR)	ภาวะการอักเสบ
4.5 antinuclear antibody (ANA)	ตรวจหา autoantibody
4.6 total hemolytic complement level (CH 50)	ระดับการใช้ complement
4.7 cryoglobulin	secondary acquired cold urticaria
4.8 Venereal Disease	ซิฟิลิส

วิธีการ	ความผิดปกติหรือโรค
Research Laborato- ries (VDRL)	
4.9 hepatitis surface antigen (HBsAg)	ไวรัสตับอักเสบบี
4.10 thyroid function test	ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์
4.10.1 T3	
4.10.2 T4	
4.10.3 TSH	

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 วิธีการในการวินิจฉัยท่าเมื่อมีข้อบ่งชี้

วิธีการ	ความผิดปกติหรือโรค	ข้อบ่งชี้
1. การทดสอบ physical urticaria		
1.1 pressure test	delayed pressure urticaria	1) เกิดผื่นขวมเจ็บ ประมาณ 3-12 ชั่วโมง ภายหลังมีแรงหรือน้ำหนักกระทำบนผิวหนัง เช่น บริเวณไหล่ หลังแบกของหนัก บริเวณก้นหลังนั่งนานๆ เป็นต้น 2) รอยที่ stroking of the skin ให้ผลบวก
1.2 exercise test	cholinergic urticaria	มีประวัติผื่นลมพิษขึ้นเวลาอากาศร้อน ออกกำลังกายและภาวะเครียด
1.3 phototesting	solar urticaria	1) มีผื่นลมพิษขึ้นหลังตากแดด ประมาณ 5-30 นาที 2) ผื่นลมพิษส่วนใหญ่ เป็นที่ sun exposed areas อาจมีส่วนน้อยเป็นที่ nonsun exposed areas 3) ไม่มีเหงื่อออกร่วมด้วย
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ		
2.1 vaginal smear	ตรวจหา candidiasis และ trichomoniasis	ตกขาว, คัน ปวดท้องน้อย
2.2 throat swab culture	ภาวะติดเชื้อของลำคอ (pharyngitis)	เจ็บคอ อาจมีไข้ ไอ ร่วมด้วย
2.3 sinuses x-ray	ไซนัสอักเสบ (sinusitis)	ปวดบริเวณจมูก โหนกแก้ม หรือหน้าผาก ร่วมกับน้ำมูกสีเขียว หรือเหลือง มีกลิ่นเหม็น ไอเรื้อรัง เจ็บหน้าอก, หอบเหนื่อย
2.4 chest x-ray	ภาวะติดเชื้อของปอด	

ตารางที่ 5 การทดสอบ physical urticaria และการแปลผล

การทดสอบ	วิธีทดสอบ	การแปลผล
1. stroking of the skin	ใช้วัตถุปลายแข็ง, ทุ้ม (ยางลบ) ขูดบนผิวหนัง (แขน)	1. symptomatic dermatographism เกิดผื่นนูนแดง, คัน เป็นแนวขาวตามรอยขูด ภาย ใน 2-5 นาที อยู่นาน 30 นาที ถึง 3 ชั่วโมง โดยประมาณ 2. delayed dermatographism อาจเกิดผื่นนูนแดงตามรอย ขูดและหายไปใน 20-30 นาที ต่อมาอีกประมาณ 7-8 ชั่วโมง จะมีผื่นบริเวณที่ขูด มีอาการบวม ลึก (deep swelling) หายใน 24-48 ชั่วโมง
2. ice cube test	ใช้ก้อนน้ำแข็งห่อด้วย พลาสติก วางบนท้อง แขน 10 นาที	1. acquired cold urticaria เกิดผื่นบวมแดง, คัน ภาย ใน 1-2 นาที อยู่นาน 1-2 ชั่วโมง 2. delayed cold urticaria เกิดผื่นบวมแดง, คัน ในเวลา ประมาณ 12-48 ชั่วโมง บริเวณที่ทดสอบ
3. warm water test	ใช้ภาชนะโลหะรูปทรง กระบอกบรรจุน้ำอุณหภูมิ ประมาณ 50°C สัมผัส บริเวณแขน 5 นาที	localized heat urticaria เกิดผื่นนูนแดง คัน ในเวลา 2-5 นาที อยู่นานประมาณ 1 ชั่วโมง
4. pressure test	ให้ผู้ป่วยสะพายกระเป๋า ซึ่งบรรจุน้ำหนัก 8 กิโลกรัม นาน 15 นาที	delayed pressure urticaria เกิดผื่นบวม เจ็บ หลังการทดสอบ ประมาณ 3-12 ชั่วโมง อยู่นาน ประมาณ 5-24 ชั่วโมง

การทดสอบ	วิธีทดสอบ	การแปลผล
5. water compression test	ใช้ผ้าชุบน้ำอุณหภูมิห้องวางบนแขน นานประมาณ 30 นาที	aquagenic urticaria เกิดผื่นนูนแดง, คั้นในเวลา 2-30 นาที อยู่นานประมาณ 30-60 นาที
6. exercise test	ให้ผู้ป่วยขึ้นลงบันไดจนกระทั่งมีเหงื่อออก	cholinergic urticaria เกิดผื่นนูนแดง คั้น ขนาดเล็ก เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1-3 มิลลิเมตร ในเวลา 2-20 นาที อยู่นานประมาณ 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง
7. photo-testing	ฉายแสงจากเครื่องฉาย slides (slide projector) บนหลังผู้ป่วย 30 นาที และให้ผู้ป่วยตากแดด 15 นาที	solar urticaria เกิดผื่นบวมแดงนูน, คั้น บริเวณที่ทดสอบในเวลา 2-5 นาที อยู่นาน 15 นาที - 3 ชั่วโมง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในการเลือกตรวจทางห้องปฏิบัติการและการทดสอบบางอย่างที่ทำในผู้ป่วยทุกราย ดังรายละเอียดในตารางที่ 3 ก็เนื่องจากเป็นการตรวจที่ใช้เป็น screening test และเป็นวิธีการที่มักใช้ในการศึกษาวิจัยโรคลมพิษเรื้อรังที่มีรายงานมา (Illig, 1973; Jacobson et.al., 1980) CBC ใช้ตรวจหาความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว ซึ่งมีรายงานพบ Chronic lymphocytic leukemia ร่วมกับ cold urticaria ได้ (Rawnsley and Shelley, 1968) leukocytosis จะเป็นแนวทางในการหาภาวะติดเชื้อ ซึ่งภาวะติดเชื้อเฉพาะที่ของอวัยวะต่างๆ อาจเป็นสาเหตุของโรคลมพิษเรื้อรังได้ (Monroe and Jones, 1977) eosinophilia จะเป็นแนวทางในการตรวจหาพยาธิ urine analysis เป็นการตรวจหาภาวะติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของโรคลมพิษเรื้อรัง (Jacobson et.al., 1980; Juhlin, 1981) ANA ใช้ตรวจหา autoantibody ซึ่งเป็นแนวทางในการตรวจหาโรค collagen vascular disease ได้แก่ systemic lupus erythematosus ซึ่งอาจมีผื่นลมพิษร่วมด้วยได้ (Braverman and Irwin, 1967) CH50 ใช้เป็น screening test ตรวจดูภาวะการใช้ complement มีรายงานพบ leukocytoclastic vasculitis ในผื่นลมพิษ และมีภาวะ hypocomplementemia ร่วมด้วย (Monroe, 1981; Callen and kalbfleisch, 1982 ; Aboobaker and Greaves, 1986) ESR สูงใช้เป็นแนวทางในการตรวจหาภาวะอักเสบ ซึ่งอาจหมายถึงภาวะติดเชื้อหรืออื่นๆ Cryoglobulin มีรายงานพบร่วมกับ cold urticaria (Costanzi and Coltman, 1967) VDRL ใช้ตรวจหาโรคซิฟิลิส ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของ cold urticaria (Wanderrer et.al., 1983) HBsAg ใช้ตรวจหาโรคไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งมีรายงานสัมพันธ์กับลมพิษ (Vaida, Goldman, and Block, 1983) และมีรายงานพบว่าโรคลมพิษเรื้อรังสัมพันธ์กับโรคของต่อมไทรอยด์ (Issacs and Ertel, 1971; Lanigan, Short, and Moul, 1987) การทดสอบเพื่อช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย physical urticaria ที่ใช้กันโดยทั่วไป ได้แก่ stroking of the skin เพื่อวินิจฉัย dermatographism, ice cube test เพื่อวินิจฉัย cold urticaria, warm water test เพื่อวินิจฉัย localized heat urticaria และ water compression test เพื่อวินิจฉัย aquagenic urticaria (Illig, 1973; Champion et.al., 1985; Thomas et.al., 1987)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการทดสอบบางอย่างทำเฉพาะในผู้ป่วยบางรายที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น ดังรายละเอียดในตารางที่ 4 การตรวจภายในเพื่อทำ vaginal smear เพื่อวินิจฉัย candidiasis และ trichomoniasis

ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของลมพิษได้ (James and Warin, 1971; Monroe and Jones, 1977) แต่การตรวจภายในเป็นวิธีการที่ผู้ป่วยไม่สะดวก จึงเลือกทำเฉพาะรายที่มีอาการเท่านั้น การติดเชื้อในลำคอ (pharyngitis) ไซนัสอักเสบ (sinusitis) และการติดเชื้อของปอด เป็นการติดเชื้อเฉพาะที่เป็นสาเหตุของลมพิษได้ (Monroe and Jones, 1977; Jacobson, 1980) แต่การติดเชื้อเหล่านี้มักมีอาการทางคลินิกร่วมด้วย (Braunwald et.al., 1987) จึงเลือกทำ throat swab culture, sinuses x-ray และ Chest x-ray ในรายที่มีอาการทางคลินิกเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยเป็นรายๆ ไป pressure test เป็นการทดสอบเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย delayed pressure urticaria ซึ่งมีรายงานการศึกษาโดยใช้สายสะพายถ่วงด้วยวัตถุหนัก 15 ปอนด์ แล้วให้ผู้ป่วยสะพายบนไหล่ นาน 15 นาที (Sussman, Harvey and Schocket, 1982) delayed pressure urticaria เป็นลมพิษที่พบบ่อยมาก (น้อยกว่า 1% ของลมพิษทั้งหมด) และจะมีอาการทางคลินิกเป็นตัวชี้นำ (Jorizzo and Smith, 1982; Casale et.al., 1987) จึงเลือกทำการทดสอบในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกทำให้สงสัยเท่านั้น exercise test ใช้สนับสนุนการวินิจฉัย Cholinergic urticaria เป็นลมพิษที่สัมพันธ์กับภาวะที่ทำให้อุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้นจนมีเหงื่อออก เช่น สัมผัสอากาศร้อน และการออกกำลังกาย และเมื่อผู้ป่วยมีภาวะเครียด (Robinson and Warin, 1968; Commens and Greaves, 1978) แต่การทดสอบนี้เป็น การทดสอบที่ผู้ป่วยไม่สะดวก จึงเลือกทดสอบเฉพาะรายที่มีประวัติทำให้สงสัย solar urticaria เป็นลมพิษที่พบบ่อยมาก (น้อยกว่า 1% ของลมพิษทั้งหมด) ผู้ป่วยจะมีประวัติการเกิดผื่นลมพิษ หลังการสัมผัสแสงแดดในเวลาเพียงไม่กี่นาที ส่วนใหญ่ของผื่นลมพิษจะอยู่ที่ sun exposed areas แต่อาจพบในบริเวณ nonsun exposed areas ร่วมด้วยได้ ต้องแยกจาก Cholinergic urticaria ซึ่งเกิดผื่นลมพิษขณะสัมผัสความร้อนจากแสงแดดได้ แต่จะต้องมีเหงื่อออกร่วมด้วย การทดสอบ solar urticaria จะใช้ phototesting และให้ผู้ป่วยสัมผัสแสงแดด (Illig, 1973; Jorizzo and Smith, 1982; Champion et.al., 1985; Casale et.al. 1987) เนื่องจากลมพิษชนิดนี้พบบ่อยมาก และผู้ป่วยจะให้ประวัติชัดเจนว่าเกิดผื่นลมพิษ เวลาสัมผัสแสงแดด จึงเลือกตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติทำให้สงสัยเท่านั้น