

6

Chronic Lung Disease of Infancy: Pathogenesis and Clinical Features

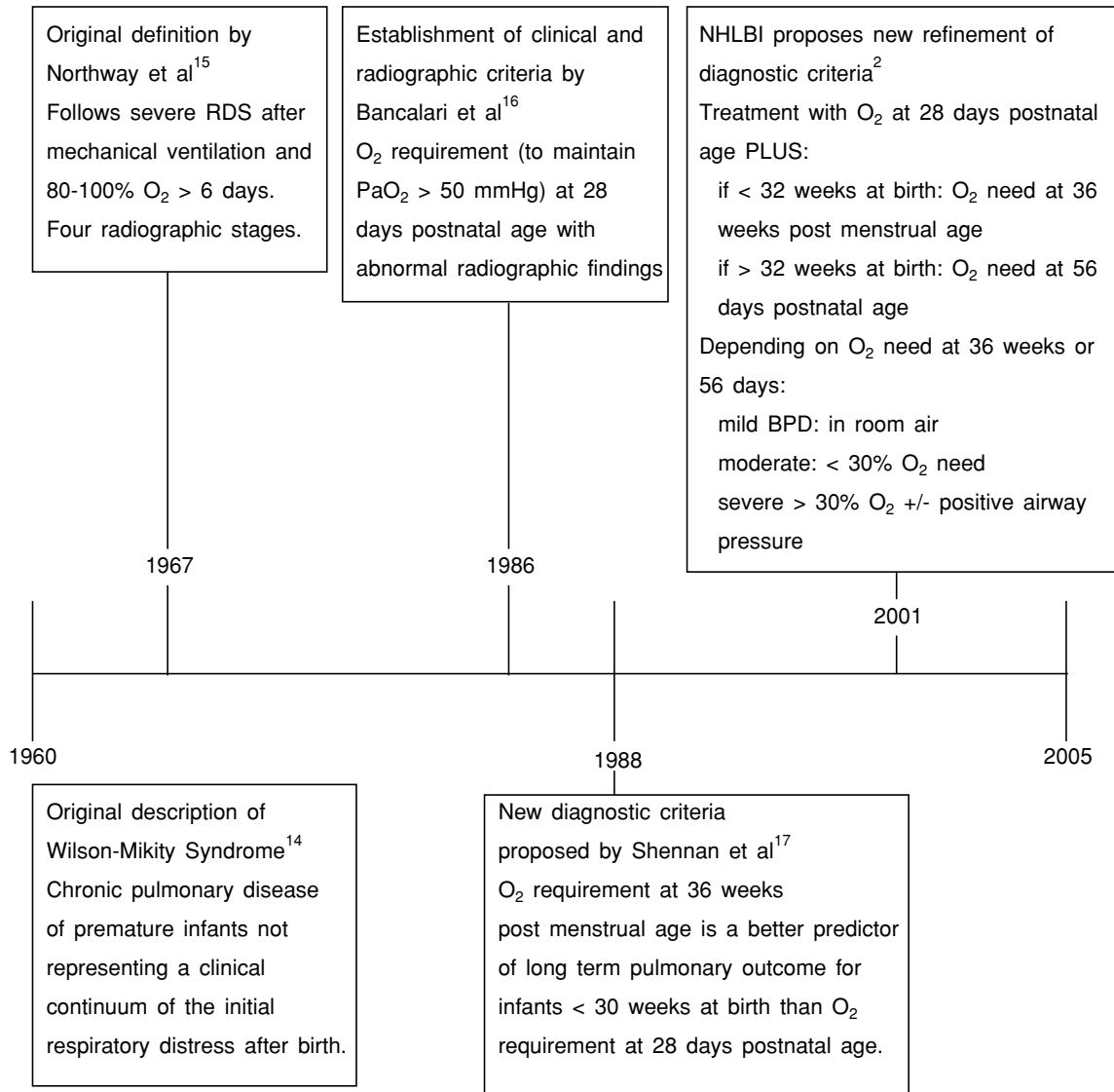
หฤทัย กมลากรณ

ในปัจจุบันการดูแลรักษาทารกแรกเกิดได้มีวิวัฒนาการอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,000 กรัม (extremely low birth weight; ELBW) การใช้ antenatal steroids, exogenous surfactant และความก้าวหน้าของการใช้เครื่องช่วยหายใจ เช่น การใช้ CPAP, gentle ventilation และ permissive hypercapnia เหล่านี้ล้วนทำให้ทารกกลุ่มนี้รอดชีวิตมากขึ้น เมื่อเทียบกับในอดีต¹⁻⁵ พยาธิสภาพในปอด และผลกระทบระยะยาวของผู้ป่วยก็แตกต่างไปจากเดิม⁴⁻⁸ ในบางประเทศแทบไม่พบภาวะโรคปอดเรื้อรังในทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 1,200 กรัม หรืออายุครรภ์มากกว่า 30 สัปดาห์^{1,2,9} แม้ว่าโฉมหน้าของ chronic lung disease of infancy จะเริ่มเปลี่ยนแปลงไปจาก “classic” BPD (**Bronchopulmonary Dysplasia**) เป็น “new” BPD แต่สิ่งเดียวที่ไม่เปลี่ยนแปลงในระยะ 30 กว่าปีที่ผ่านมาคืออุบัติการณ์ของ chronic lung disease of infancy ในทารกกลุ่ม ELBW ยังคงสูงอยู่ (ร้อยละ 23-53) แตกต่างกันไปในแต่ละสถาบัน^{1,2,5,9-12} ดังนั้นกุมารแพทย์ควรให้ความสนใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดพยาธิสภาพของโรคนี้ รวมทั้งเกณฑ์การวินิจฉัยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปเพื่อที่จะได้รู้ทันโรค พยายามป้องกัน และเข้าใจถึงเหตุผลในการรักษาได้ดียิ่งขึ้น

วิวัฒนาการของ chronic lung disease of infancy (แบบฉบับที่ 1)¹³

ในปี ค.ศ.1960 ซึ่งเป็นยุคก่อนที่จะมีการใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกในเด็กทารก Wilson และ Mikity¹⁴ ได้ค้นพบ chronic lung disease of infancy ในทารกคลอดก่อนกำหนด 5 ราย น้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ย 1,342 กรัม และได้รับออกซิเจนความเข้มข้นไม่เกินร้อยละ 40 ซึ่งมีอาการหายใจลำบากและเขียวภายใน 5 สัปดาห์หลังคลอด ภาพรังสีทรวงอกพบว่า มีลักษณะ coarse, streaky infiltration with small areas of emphysema, occasionally appearing cystic ผลการตรวจชิ้นเนื้อปอดพบพยาธิสภาพแบบ alveolar overdistension, septal fibrosis และ interstitial mononuclear infiltration จึงได้ตั้งชื่อว่า Wilson-Mikity syndrome

ต่อมาในปี ค.ศ.1967 Northway และคณะ¹⁴ เป็นผู้ริเริ่มใช้คำว่า Bronchopulmonary dysplasia (BPD) ซึ่งหมายถึงภาวะโรคปอดเรื้อรัง ในเด็กทารกคลอดก่อนกำหนดที่เป็น severe respiratory distress syndrome (RDS) และได้รับการรักษาด้วยการใช้เครื่องช่วยหายใจที่มีแรงดันบวก รวมทั้งออกซิเจนที่มีความเข้มข้นสูง ร้อยละ 80-100 เป็นเวลานานกว่า 6 วัน ผู้ป่วย BPD ในระยะแรกมีอายุครรภ์เฉลี่ย 34 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ย 2,235 กรัม ลักษณะภาพรังสีทรวงอก



NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute

แผนภูมิที่ 1 Evolution of diagnostic criteria for Bronchopulmonary Dysplasia¹³

ของ "classic" BPD แบ่งได้เป็น 4 stage ดังนี้^{6,15}

Stage I (2-3 วันหลังคลอด)-typical diffuse granular opacity of RDS (ภาพที่ 1A)

Stage II (4-10 วัน)-nearly complete opacification of the lungs (ภาพที่ 1B)

Stage III (10-20 วัน)-small round cystic

lucency สลับกับ area ที่มี irregular opacity (ภาพที่ 1C)

Stage IV (1 เดือนขึ้นไป)-hyperlucent cystic lesions (bubbly lungs) สลับกับ thin strands of radiodensity (ภาพที่ 1D)



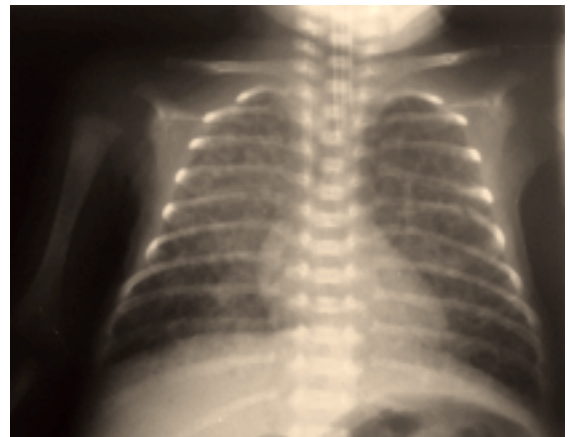
A



B



C



D

ภาพที่ 1 ภาพรังสีทรวงอกของทารกที่เป็น BPD ที่อายุ 2 วัน, 7 วัน, 15 วัน และ 1 เดือน ตามลำดับ

จากนั้นได้มีผู้พยายามหาหลักเกณฑ์ (criteria) ในการวินิจฉัย BPD ให้แม่นยำมากขึ้น^{16,17} ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

แต่หลักเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัย BPD ที่นิยมใช้กันมากที่สุดในอดีต ได้แก่ เกณฑ์ที่เสนอโดย Bureau of Maternal and Child Health and Resources Development ในปี ค.ศ.1989¹⁸ ประกอบด้วย

1. มีการใช้เครื่องช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก (positive pressure ventilation) ในช่วง 2 สัปดาห์แรก ของชีวิต เป็นระยะเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน
2. มีอาการแสดงทางระบบหายใจที่เป็นอยู่นานกว่า 28 วันหลังคลอด

3. จำเป็นต้องใช้ออกซิเจนนานกว่า 28 วัน หลังคลอดเพื่อให้ระดับออกซิเจนในเลือดแดง (PaO_2) > 50 มม.ปรอท

4. ภาพรังสีปอดเข้าได้กับลักษณะเฉพาะของ BPD

ในยุคต่อมาเมื่อมีการใช้ antenatal steroids, exogenous surfactants และการใช้ mechanical ventilation ที่มีประสิทธิภาพดีและเลือกใช้ได้อย่างเหมาะสม ประกอบกับการ monitor ผู้ป่วยได้ดีขึ้น ทำให้ BPD เป็นโรคที่พบเฉพาะในเด็กทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม (very low birth weight; VLBW) เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งในบางประเทศพบว่าอัตราการรอดชีวิตของ

ทารกกลุ่มนี้สูงถึงร้อยละ 84 และเป็น BPD ประมาณ ร้อยละ 25^{10,17}

ขณะเดียวกันยังมีทารกบางรายแม้ไม่ได้คลอดก่อนกำหนด ไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจตั้งแต่แรกเกิดหรือไม่ได้เป็น RDS แต่มีความจำเป็นบางอย่างที่ทำให้ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจในภายหลัง เช่น pneumonia, sepsis และยังคงพึ่งพาออกซิเจน (oxygen dependent) เป็นเวลานาน โดยที่ภาพรังสีทรวงอกอาจไม่ได้เป็น cystic lungs ที่เด่นชัด แต่ก็มีอาการและการดำเนินของโรคคล้ายคลึงกับ BPD และทำให้เกิดความสับสนในการวินิจฉัย

ดังนั้นเพื่อให้คำนิยามของโรคปอดเรื้อรังในทารกมีความหมายครอบคลุมทั้งทารกที่คลอดก่อนและครบกำหนดที่มีปัญหาทางระบบหายใจแบบเรื้อรังผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่มจึงแนะนำให้ใช้คำว่า **chronic lung disease of infancy**^{3,5} ขณะเดียวกันให้คงคำว่า BPD ไว้เพื่อเป็นที่เข้าใจตามคำนิยามดั้งเดิมสำหรับทารกคลอดก่อนกำหนด ซึ่งเรียกว่า **“classic BPD”** ล่าสุดได้มีการประชุมในปี ค.ศ. 2001 โดย National Institute of Child Health and Human Development / National Heart, Lung, and Blood Institute / Office of Rare Diseases (NICHD / NHLBI / ORD)² ซึ่งสรุปคำนิยามและเกณฑ์การวินิจฉัย **“new BPD”** โดยแบ่งระดับความรุนแรงของโรคดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 ซึ่งจะเห็นได้ว่าครอบคลุมทั้งผู้ป่วยที่เป็นทารกคลอดก่อนอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ และหลัง 32 สัปดาห์ โดยไม่จำเป็นต้องเป็นทารกคลอดก่อนกำหนดหรือมีภาวะ RDS มาก่อน และให้เริ่มสงสัยว่าผู้ป่วยเป็น BPD เมื่อผู้ป่วยอายุได้ 28 วัน หลังคลอดแล้วยังต้องพึ่งพาออกซิเจนอยู่

สำหรับการพิจารณาว่าทารกหายใจยังต้องพึ่งพาออกซิเจนเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัย BPD นั้น ยังไม่เป็นที่ตกลงกันจึงได้มีการศึกษาของ The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network¹⁹ เกี่ยวกับ physiologic definition ของ BPD ซึ่งทำการศึกษาในทารกจำนวน 1,598

ราย ซึ่งมีน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 1,250 กรัม ที่อายุ 36 สัปดาห์ post menstrual age

- ถ้าทารกยังมีความต้องการออกซิเจนที่มีความเข้มข้นสูงกว่าร้อยละ 30 ($FiO_2 > 0.3$) หรือยังต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอยู่เพื่อรักษาระดับ SpO_2 90-96% ให้ถือว่าเป็น BPD

- ทารกรายใดที่ใช้เพียงแค่ $FiO_2 \leq 0.3$ แล้วได้ SpO_2 90-96% หรือ ใช้ $FiO_2 > 0.3$ แล้ววัด SpO_2 ได้เกิน 96% ให้ทำการทดสอบ O_2 reduction test (room air challenge test) ต่อไป

O_2 reduction test นี้ สามารถทำได้โดยค่อยๆ ลดความเข้มข้นของออกซิเจนลงจนเป็น room air (ถ้าใช้ O_2 flow 1-2 LPM ให้ลดลงครั้งละ 0.5 LPM ทุกๆ 5 นาที และถ้าใช้ O_2 flow น้อยกว่า 1 LPM แล้วให้ลดลงครั้งละ 0.1 LPM ทุกๆ 5 นาที) และถ้าลดออกซิเจนลงได้จนเป็น room air แล้วไม่มี desaturation ($SpO_2 \geq 90\%$) นาน 30 นาที จึงจะถือว่าไม่เป็น BPD พบว่าถ้าใช้ physiologic definition จากการทำ O_2 reduction test นี้ อุบัติการณ์ของ BPD ในทารกกลุ่มนี้มีเพียงร้อยละ 25 ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการวินิจฉัยโดยใช้ clinical criteria เดิม ซึ่งพบถึงร้อยละ 35 และสามารถลดความแตกต่างในการวินิจฉัยระหว่างแพทย์ 17 สถาบันที่เข้าร่วมการศึกษา อย่างไรก็ตาม การใช้ physiologic definition นี้ ยังอยู่ในระยะเริ่มต้น คงต้องมีการติดตามและปรับปรุงเกณฑ์การวินิจฉัยให้แม่นยำยิ่งขึ้น

Pathogenesis of BPD

“Classic BPD”

ในยุคก่อนที่จะมีการใช้ surfactant กันอย่างแพร่หลาย RDS ถูกมองว่าเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิด BPD¹² การใช้ positive pressure ventilation ในขนาดที่สูงทำให้เกิด barotrauma การช่วยหายใจด้วย tidal volume สูงๆ ตั้งแต่แรกคลอดจะทำให้เกิด overdistension ของปอดเป็น volutrauma และกระตุ้นให้มีการหลั่ง inflammatory mediators และ endothelial damage

ก็จะ increase capillary permeability ทำให้มีการรั่วของสารน้ำที่มีโปรตีนสูงจากหลอดเลือดเข้ามาอยู่ใน interstitium เกิด capillary leak pulmonary edema มีการหลั่ง chemokines (IL-8, LTB₄, PAF) เพื่อดึงดูดให้ inflammatory cells (neutrophils, alveolar macrophages, monocytes, lymphocytes) เข้ามายังบริเวณที่มี injury และมีการหลั่ง proteolytic enzymes จาก PMN ยิ่งทำให้มีการบาดเจ็บของปอดซ้ำซาก (repetitive damage)²⁰

ขณะเดียวกันการใช้ความเข้มข้นของออกซิเจนในขนาดที่สูงก็ทำให้เกิด oxygen free radicals ปอดของทารกที่ยัง immature ไม่สามารถสร้าง antioxidant ได้เพียงพอจึงเกิด oxygen toxicity ทำให้มีการทำลายเนื้อปอดมากขึ้น^{2,3,7,12,20}

การบาดเจ็บดังกล่าวนี้ทำให้เกิด obliterating fibroproliferative bronchiolitis, necrotizing bronchiolitis, alveolar cell hyperplasia, marked squamous metaplasia of large and small airways, peribronchial and peribronchiolar fibrosis และ prominent hypertrophy of peribronchiolar smooth muscle^{6,21}

นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ pulmonary arteries เช่นเดียวกับที่พบใน hypertensive vascular disease ได้แก่ intimal proliferation, medial hyperplasia และ adventitial thickening⁶

Alveolar septal fibrosis เป็นลักษณะสำคัญที่สุดที่พบใน long-standing healed BPD (ภาพที่ 2) ซึ่ง Stocker และคณะ^{6,21} เสนอทฤษฎีที่ว่า acinus บางอัน (a) อาจจะมีการอุดตันของ debris จากภาวะ acute necrotizing bronchiolitis (ลูกศรชี้) ทำให้ปอดบริเวณนั้นรอดพ้นจากการทำลายของ oxygen free radicals และ positive-pressure ventilation ขณะที่ปอดส่วนอื่นถูกทำลายจนเกิด septal fibrosis (b) และ atrophy (c) เมื่อเวลาผ่านไป การอักเสบต่างๆ ลดลง acinus (a) ยังมี alveolarisation ที่ปกติได้ แต่ก็จะมี hyperexpansion

ดังนั้นจึงเห็นว่าใน classic BPD นั้น ลักษณะของภาพรังสีทรวงอกจะเห็นเป็น cystic lung lesions สลับกับ fibrosis ซึ่งสอดคล้องกับพยาธิสภาพที่ได้จากการตรวจชิ้นเนื้อปอด (ภาพที่ 3A) ซึ่งมีบริเวณที่เป็น diffuse alveolar septal fibrosis สลับกับ alveoli ปกติที่เกิดภาวะ hyperexpansion กระจัดกระจายเป็นหย่อมๆ

“New BPD”

กลไกการเกิด new BPD แตกต่างจาก classic BPD เนื่องจากการรักษาในปัจจุบันได้พยายามแก้ไขภาวะ immature lungs โดยการให้ antenatal steroids และ surfactant รวมทั้งการหลีกเลี่ยงปัจจัยต่างๆ ที่จะทำให้เกิด barotrauma หรือ oxygen toxicity ดังที่กล่าวมาแล้ว ผู้ป่วยเหล่านี้มักเป็นกลุ่ม very low birth weight



ภาพที่ 2 Pathogenesis of classic BPD (from reference No. 6 with permission)