

## 6

## Chronic Lung Disease of Infancy: Pathogenesis and Clinical Features

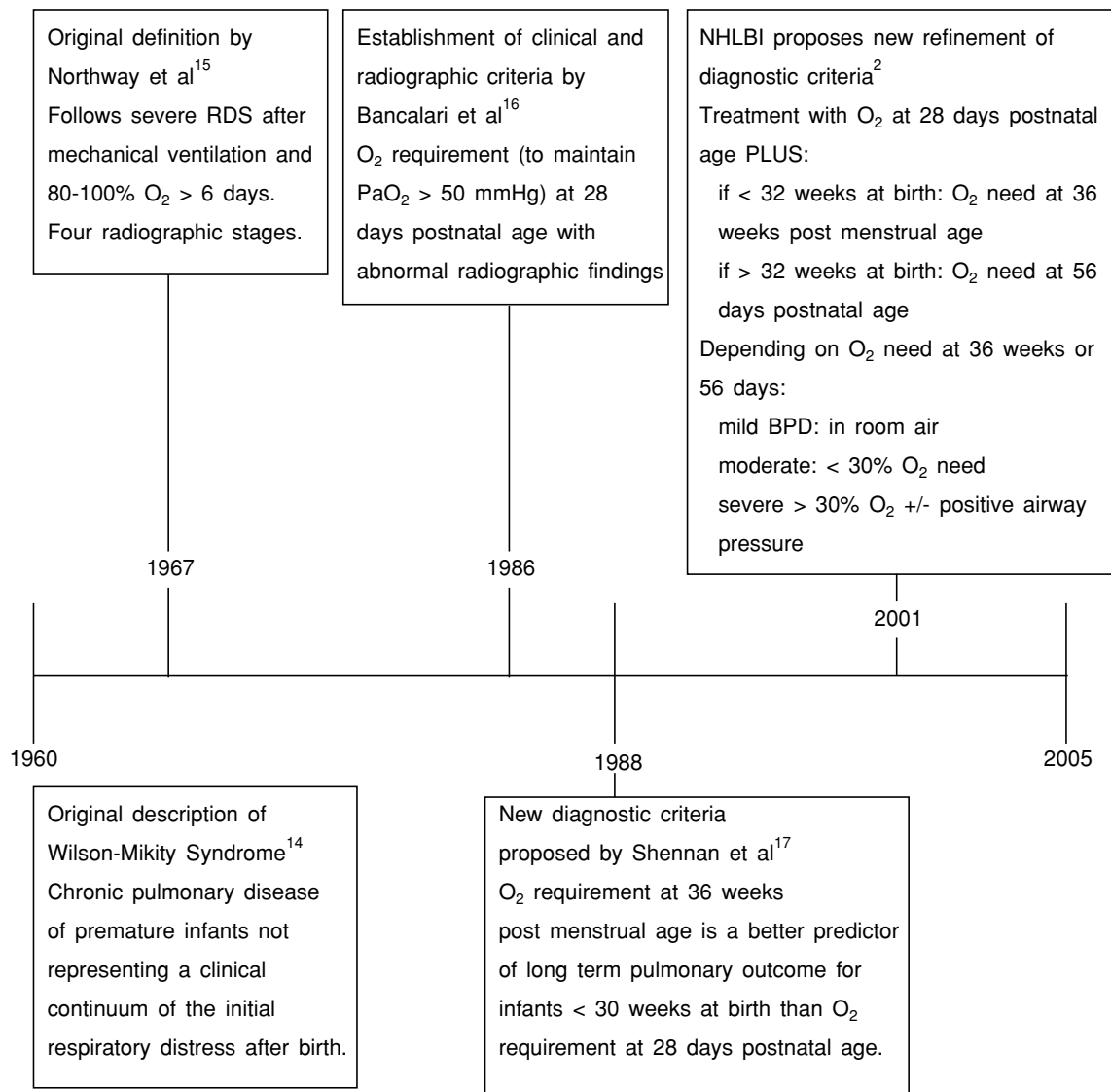
หฤทัย กมลากรณ

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 เมื่อเทียบกับในอดีต<sup>1-5</sup> พยาธิสภาพในปอด และผลกระทบระยะยาวของผู้ป่วยก็แตกต่างไปจากเดิม<sup>4-8</sup> ในบางประเทศพบไม่พบภาวะโรคปอดเรื้อรังในทารกที่มีน้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 1,200 กรัม หรืออายุครรภ์มากกว่า 30 สัปดาห์<sup>1,2,9</sup> 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<sup>1,2,5,9-12</sup> ดังนั้นกุมารแพทย์ควรให้ความสนใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดพยาธิสภาพของโรคนี้ รวมทั้งเกณฑ์การวินิจฉัยโรคที่เปลี่ยนแปลงไปเพื่อที่จะได้รู้ทันโรค พยายามป้องกัน และเข้าใจถึงเหตุผลในการรักษาได้ดียิ่งขึ้น

### วิวัฒนาการของ chronic lung disease of infancy (แผนภูมิที่ 1)<sup>13</sup>

ในปี ค.ศ.1960 ซึ่งเป็นยุคก่อนที่จะมีการใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกในเด็กทารก Wilson และ Mikity<sup>14</sup> 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 และคณะ<sup>14</sup> เป็นผู้ริเริ่มใช้คำว่า Bronchopulmonary dysplasia (BPD) ซึ่งหมายถึงภาวะโรคปอดเรื้อรังในเด็กทารกคลอดก่อนกำหนดที่เป็น severe respiratory distress syndrome (RDS) และได้รับการรักษาด้วยการใช้เครื่องช่วยหายใจที่มีแรงดันบวก รวมทั้งออกซิเจนที่มีความเข้มข้นสูงร้อยละ 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 Dysplasia<sup>13</sup>

ของ "classic" BPD แบ่งได้เป็น 4 stage ดังนี้<sup>6,15</sup>

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)



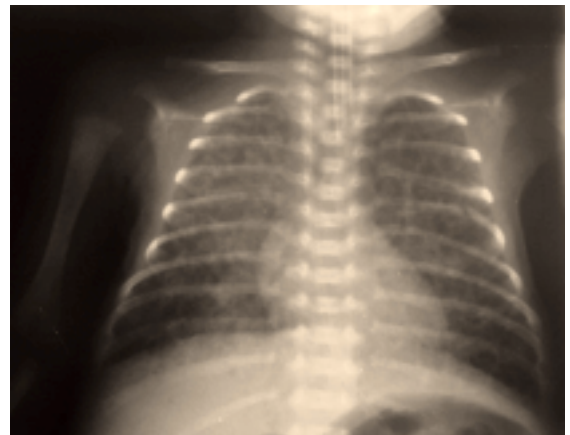
A



B



C



D

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

จากนั้นได้มีผู้พยายามหาหลักเกณฑ์ (criteria) ในการวินิจฉัย BPD ให้แม่นยำมากขึ้น<sup>16,17</sup> ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

แต่หลักเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัย BPD ที่นิยมใช้กันมากที่สุดในอดีต ได้แก่ เกณฑ์ที่เสนอโดย Bureau of Maternal and Child Health and Resources Development ในปี ค.ศ.1989<sup>18</sup> ประกอบด้วย

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

3. จำเป็นต้องใช้ออกซิเจนนานกว่า 28 วัน หลังคลอดเพื่อให้ระดับออกซิเจนในเลือดแดง ( $\text{PaO}_2$ ) > 50 มม.ปรอท

4. ภาพรังสีปอดเข้าได้กับลักษณะเฉพาะของ BPD

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

ทารกกลุ่มนี้สูงถึงร้อยละ 84 และเป็น BPD ประมาณ ร้อยละ 25<sup>10,17</sup>

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

ดังนั้นเพื่อให้คำนิยามของโรคปอดเรื้อรังในทารกมีความหมายครอบคลุมทั้งทารกที่คลอดก่อนและครบกำหนดที่มีปัญหาทางระบบหายใจแบบเรื้อรังผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่มจึงแนะนำให้ใช้คำว่า **chronic lung disease of infancy**<sup>3,5</sup> ขณะเดียวกันให้คงคำว่า BPD ไว้เพื่อให้เป็นที่เข้าใจตามคำนิยามดั้งเดิมสำหรับทารกคลอดก่อนกำหนด 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)<sup>2</sup> ซึ่งสรุปคำนิยามและเกณฑ์การวินิจฉัย **“new BPD”** โดยแบ่งระดับความรุนแรงของโรคดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 ซึ่งจะเห็นได้ว่าครอบคลุมทั้งผู้ป่วยที่เป็นทารกคลอดก่อนอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ และหลัง 32 สัปดาห์ โดยไม่จำเป็นต้องเป็นทารกคลอดก่อนกำหนดหรือมีภาวะ RDS มาก่อน และให้เริ่มสงสัยว่าผู้ป่วยเป็น BPD เมื่อผู้ป่วยอายุได้ 28 วัน หลังคลอดแล้วยังต้องพึ่งพาออกซิเจนอยู่

สำหรับการพิจารณาว่าทารกอายุใดยังต้องพึ่งพาออกซิเจนเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัย BPD นั้น ยังไม่เป็นที่ตกลงกันจึงได้มีการศึกษาของ The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network<sup>19</sup> เกี่ยวกับ physiologic definition ของ BPD ซึ่งทำการศึกษาในทารกจำนวน 1,598

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

- ถ้าทารกยังมีความต้องการออกซิเจนที่มีความเข้มข้นสูงกว่าร้อยละ 30 ( $\text{FiO}_2 > 0.3$ ) หรือยังต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอยู่เพื่อรักษาระดับ  $\text{SpO}_2$  90-96% ให้ถือว่าเป็น BPD

- ทารกรายใดที่ใช้เพียงแค  $\text{FiO}_2 \leq 0.3$  แล้วได้  $\text{SpO}_2$  90-96% หรือ ใช้  $\text{FiO}_2 > 0.3$  แล้ววัด  $\text{SpO}_2$  ได้เกิน 96% ให้ทำการทดสอบ  $\text{O}_2$  reduction test (room air challenge test) ต่อไป

$\text{O}_2$  reduction test นี้ สามารถทำได้โดยค่อยๆ ลดความเข้มข้นของออกซิเจนลงจนเป็น room air (ถ้าใช้  $\text{O}_2$  flow 1-2 LPM ให้ลดลงครั้งละ 0.5 LPM ทุกๆ 5 นาที และถ้าใช้  $\text{O}_2$  flow น้อยกว่า 1 LPM แล้วให้ลดลงครั้งละ 0.1 LPM ทุกๆ 5 นาที) และถ้าลดออกซิเจนลงได้จนเป็น room air แล้วไม่มี desaturation ( $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ ) นาน 30 นาที จึงจะถือว่าไม่เป็น BPD พบว่าถ้าใช้ physiologic definition จากการทำ  $\text{O}_2$  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 BPD<sup>12</sup> 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, LTB<sub>4</sub>, PAF) เพื่อดึงดูดให้ inflammatory cells (neutrophils, alveolar macrophages, monocytes, lymphocytes) เข้ามายังบริเวณที่มี injury และมีการหลั่ง proteolytic enzymes จาก PMN ยิ่งทำให้มีการบาดเจ็บของปอดซ้ำซาก (repetitive damage)<sup>20</sup>

ขณะเดียวกันการใช้ความเข้มข้นของออกซิเจนในขนาดที่สูงก็ทำให้เกิด oxygen free radicals ปอดของทารกที่ยัง immature ไม่สามารถสร้าง antioxidant ได้เพียงพอจึงเกิด oxygen toxicity ทำให้มีการทำลายเนื้อปอดมากขึ้น<sup>2,3,7,12,20</sup>

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<sup>6,21</sup>

นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ pulmonary arteries เช่นเดียวกับที่พบใน hypertensive vascular disease ได้แก่ intimal proliferation, medial hyperplasia และ adventitial thickening<sup>6</sup>

Alveolar septal fibrosis เป็นลักษณะสำคัญที่สุดที่พบใน long-standing healed BPD (ภาพที่ 2) ซึ่ง Stocker และคณะ<sup>6,21</sup> 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)