นิพนธ์ต้นฉบับ . Original Article

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่าความแข็งของตับในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยาเมโทเทรกเซต

มนัสลักษ์ อริยะชัยพาณิชย์
อายุรแพทย์โรคผิวหนัง กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ อำเภอเมือง จังหวัดสุรินทร์ 32000

Received date: March 1, 2026
Revised date: May 29, 2026
Accepted date: June 26, 2026

Associated Factors of Liver Stiffness in Psoriatic Patients Receiving Methotrexate

Manasalak Ariyachaipanich
Dermatologist, Department of Medicine, Surin Hospital,
Mueang District, Surin Province, Thailand 3200

DOI: https://doi.org/10.64960/srimedj.v41i5.271032

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่าความแข็งของตับ (Liver Stiffness Measurement, LSM) ด้วยวิธี Transient Elastography ของผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยา methotrexate (MTX) ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบ retrospective cross-sectional study ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 26 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยา MTX และเข้ารับการตรวจ Transient Elastography ช่วงปี พ.ศ. 2563-2568 ข้อมูลถูกวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะพื้นฐาน และใช้สถิติการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณ (multiple linear regression) เพื่อระบุปัจจัยพยากรณ์ที่มีสัมพันธ์อิสระต่อความแข็งของตับ โดยควบคุมปัจจัยกวนทางคลินิก (น้ำหนักตัว) และกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ < 0.05

ผลการศึกษา: กลุ่มตัวอย่าง 26 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 57.7) มีค่ามัธยฐานอายุอยู่ที่ 49 ปี และมีค่ามัธยฐานน้ำหนักตัว 72 กิโลกรัม กลุ่มที่ได้รับยาสะสมไม่เกิน 1.5 กรัมมีสัดส่วนมากที่สุด (ร้อยละ 61.5) ค่ามัธยฐานความแข็งของตับอยู่ที่ 5.8 kPa (IQR: 4.6–6.6) ผลการวิเคราะห์พหุตัวแปรพบว่า ระดับ total bilirubin มีความสัมพันธ์เชิงบวกสูงสุด (beta = 24.6, 95% CI: 17.8–31.5, $p < 0.001$) ตามด้วยระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) (beta = 0.3, 95% CI: 0.1–0.5, $p = 0.004$) ซึ่งแบบจำลองนี้มีอำนาจในการอธิบายความผันแปรของระดับพังผืดได้ถึงร้อยละ 91.9 (adjusted $R^2 = 0.919$) อย่างไรก็ตามปริมาณยาสะสมรวมและระยะเวลาการได้รับยายังไม่พบความสัมพันธ์กับค่าความแข็งของตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย ($p = 0.738$ และ 0.381 ตามลำดับ)

สรุป: ระดับบิลิรูบินและเอนไซม์ AST เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่าความแข็งของตับในการศึกษานี้มากกว่าปริมาณยาสะสม อย่างไรก็ตาม เนื่องจากแบบจำลองมีค่า adjusted R^2 สูงมากในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ผู้อ่านควรระมัดระวังในการนำผลลัพธ์ไปอ้างอิงใช้ทั่วไป และควรมีการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้นเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ดังกล่าวต่อไป

คำสำคัญ: โรคสะเก็ดเงิน, ยาเมโทเทรกเซต, ความแข็งของตับ, ปัจจัยสัมพันธ์

Citation example: Ariyachaipanich A. Associated factors of liver stiffness in psoriatic patients receiving methotrexate. Srinagarind Med J 2026;41(5):587-93. doi:10.64960/srimedj.v41i5.271032

*Corresponding author: Manasalak Ariyachaipanich, E-mail: manasalak.ariya@gmail.com

Abstract

Objective: To study the clinical factors independently associated with Liver Stiffness Measurement (LSM) by Transient Elastography among psoriatic patients receiving Methotrexate at tertiary care hospital.

Methods: A retrospective cross-sectional study was conducted among 26 patients treated with MTX who underwent Transient Elastography examination between 2020-2026. Descriptive statistics were used to characterize the baseline data, and Multiple Linear Regression was employed to identify independent predictors of liver stiffness. Clinical confounders were controlled, with statistical significance set at < 0.05.

Results: The majority of the sample was male (57.7%), with a median age of 49 years and a median weight of 74 kg. Most patients (61.5%) had a cumulative dose ≤ 1.5 g. The median liver stiffness was 5.8 kPa (IQR: 4.6–6.6). Multivariable analysis revealed that total bilirubin showed the strongest positive association (beta = 24.6, 95% CI: 17.8–31.5, p < 0.001), followed by aspartate aminotransferase (AST) levels (beta = 0.3, 95% CI: 0.1–0.5, p = 0.004). This model explained 91.9% of the variance in LSM (adjusted R^2 = 0.919). However, total cumulative dose and duration of treatment showed no statistically significant association with liver stiffness (p = 0.738 and 0.381, respectively).

Conclusion: Serum total bilirubin and AST levels showed stronger association with liver stiffness than cumulative MTX dose in this study. However, given the high adjusted R^2 in a small sample, these findings should be interpreted with caution and confirmed in larger prospective studies.

Keywords: psoriasis, methotrexate, liver stiffness, associated factors

บทนำ

โรคสะเก็ดเงิน (Psoriasis) เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อประชากรทั่วโลก โดยมีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่องในปัจจุบัน การรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมากคือการใช้ยา methotrexate (MTX) เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงและราคาประหยัด [1] อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงที่สำคัญและเป็นข้อจำกัดในการใช้ยาในระยะยาว คือความเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ซึ่งอาจนำไปสู่ความแข็งของตับ (liver stiffness) และตับแข็งได้ [2] ในอดีตแนวทางการรักษาดั้งเดิมมักให้ความสำคัญกับปริมาณยาสะสม (cumulative dose) โดยกำหนดเกณฑ์ที่ 1.5 กรัม เป็นจุดที่ควรพิจารณาเจาะเนื้อตับ (liver biopsy) เพื่อประเมินความเสียหาย [3] แต่ในระยะหลังเริ่มมีการตั้งคำถามถึงความแม่นยำของเกณฑ์ดังกล่าว เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยหลายรายที่มีปริมาณยาสะสมสูงกลับไม่พบพังผืดที่รุนแรง ในขณะที่บางรายเกิดพังผืดได้แม้ได้รับยาในปริมาณน้อย [4]

ปัจจุบันการพัฒนาเทคโนโลยีการตรวจความแข็งของตับด้วยวิธี Transient Elastography หรือ FibroScan® (Echosens, Paris, France) ได้กลายเป็นเครื่องมือสำคัญที่ไม่ต้องเจาะเนื้อตับ (non-invasive) และมีความแม่นยำสูงในการประเมินระดับพังผืด [5] อย่างไรก็ตาม การแปลผลความแข็งของตับ (Liver Stiffness Measurement: LSM) ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่ได้รับยา MTX ยังมีความซับซ้อน เนื่องจากปัจจัยร่วมทางเมตาบอลิซึม (metabolic co-factors) เช่น น้ำหนักตัว ภาวะอ้วน เบาหวาน และโรคตับไขมันเกาะตับ (Non-alcoholic Fatty Liver Disease: NAFLD) อาจส่งผลกระทบต่อความแข็งของตับและเร่งการเกิดพังผืดได้มากกว่าตัวยาเพียงอย่างเดียว [6-8] นอกจากนี้ สภาวะตับอักเสบเฉียบพลันหรือภาวะน้ำดีคั่งยังสามารถทำให้ค่า LSM สูงขึ้นเกินจริง ซึ่งนำไปสู่การวินิจฉัยพังผืดที่ผิดพลาดได้ [9-11]

แม้ว่าจะมีการศึกษาในต่างประเทศรายงานถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อ LSM ในผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่ได้รับยา MTX [11-13] แต่ข้อมูลในบริบทของประเทศไทยยังมีอยู่อย่างจำกัด การศึกษานี้จึงมีสมมุติฐานว่า ปัจจัยทางชีวเคมีที่สะท้อนสภาวะการอักเสบหรือน้ำดีคั่ง ได้แก่ total bilirubin และ AST อาจมีความสัมพันธ์กับค่า LSM มากกว่าปริมาณยาสะสม MTX ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีสัมพันธ์อิสระต่อค่าความแข็งของตับ (LSM) ด้วยวิธี Transient Elastography ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยา MTX

วิธีการศึกษา

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการศึกษาและประชากรในการศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective cross-sectional study) เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความแข็งของตับในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยา methotrexate (MTX) ณ โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ช่วงเดือนมกราคม พ.ศ. 2563 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2568 เกณฑ์การคัดเข้าคือผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคสะเก็ดเงิน (ICD-10: L40.0, L40.5) และได้รับยา MTX ต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน โดยมีผลตรวจความแข็งของตับ (Liver Stiffness Measurement: LSM) ด้วยวิธี Transient Elastography (Fibroscan) ที่ดำเนินการโดยแพทย์อายุรกรรมทางเดินอาหาร ด้วย Machine model 530 compact ซึ่งมีเกณฑ์ความน่าเชื่อถือ (reliability criteria) ที่ค่า IQR/Median < 30% การตรวจ Transient Elastography ดำเนินการเมื่อผู้ป่วยได้รับยา MTX สะสมมากกว่า 1 ปี โดยมี fasting status NPO 3 ชั่วโมง ตามข้อบ่งชี้ทางคลินิก และหากมีการตรวจมากกว่า 1 ครั้ง ผู้วิจัยใช้ค่า LSM ครั้งล่าสุด ที่ยังได้รับยา MTX อยู่

เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคตับเรื้อรังจากสาเหตุอื่น เช่น สภาวะตับอักเสบเฉียบพลันหรือภาวะน้ำดีคั่ง โรคตับอักเสบจากไวรัสชนิด B หรือ C และผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ ผู้วิจัยคำนวณขนาดตัวอย่างโดยอิงจากการศึกษาเบื้องต้น (internal pilot study) ในกลุ่มตัวอย่าง 17 ราย ที่เก็บข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2566 ถึง 2568 จากการวิเคราะห์ความถดถอยพหุคูณพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความแข็งของตับและระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase (ALP) มีค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R^2) เท่ากับ 0.5171 ซึ่งคิดเป็นค่าขนาดอิทธิพล (effect size, f^2) เท่ากับ 1.07 เมื่อคำนวณด้วยโปรแกรม G*Power โดยกำหนดระดับนัยสำคัญ (alpha) < 0.05 และอำนาจการทดสอบ (power) 0.80 สำหรับตัวแปรพยากรณ์ 5 ตัวแปร พบว่าขนาดตัวอย่างขั้นต่ำที่ต้องการคือ 15 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS version 26.0 โดยสถิติเชิงพรรณนาใช้เพื่ออธิบายลักษณะทั่วไปของประชากรศึกษา รายงานข้อมูลเชิงกลุ่ม ได้แก่ เพศ และกลุ่มปริมาณยาสะสมของ methotrexate ด้วยจำนวนและร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณซึ่งตรวจสอบพบการกระจายตัวของข้อมูลไม่ปกติ (non-normal distribution)

จะรายงานด้วยค่ามัธยฐานร่วมกับพิสัยควอไทล์ (median, IQR) สถิติเชิงอนุมานเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่าความแข็งของตับ ดำเนินการโดยการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เบื้องต้น (univariate analysis) ด้วยสถิติ simple linear regression ทั้งนี้ เพื่อจัดการกับอิทธิพลของค่าสุดโต่ง (outliers) และกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ผู้วิจัยได้ใช้การวิเคราะห์ถดถอยร่วมกับเทคนิค bootstrapping หรือ robust standard errors จากนั้นจึงวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์อิสระ (multivariable analysis) ด้วยสถิติ multiple linear regression โดยคัดเลือกตัวแปรที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและตัวแปรที่มีนัยสำคัญ $p < 0.1$ จากการวิเคราะห์เบื้องต้นเข้าสู่แบบจำลอง ทั้งนี้ก่อนการวิเคราะห์ได้มีการตรวจสอบข้อตกลงเบื้องต้นเรื่องภาวะพหุสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ (multicollinearity) และการกระจายตัวของค่าความคลาดเคลื่อน โดยนำเสนอผลการวิเคราะห์ด้วยค่าสัมประสิทธิ์การถดถอย (coefficient: beta) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% CI) โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p < 0.05$

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสุรินทร์ หมายเลขสำคัญของเอกสารเลขที่ 06/2569 ลงวันที่ 30 มกราคม 2568

ผลการศึกษา

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยา methotrexate (MTX) จำนวน 26 ราย ซึ่งเข้ารับการตรวจพังผืดในตับด้วยเครื่อง Transient Elastography ณ โรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ผลการศึกษาสรุปได้ดังนี้

ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างแสดงในตารางที่ 1 พบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศชายจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 57.7) มีค่ามัธยฐานอายุที่ 49 ปี (IQR: 39.0-64.0) และมีค่ามัธยฐานน้ำหนักตัว 72 กิโลกรัม (IQR: 59-82) เมื่อจำแนกตามปริมาณยาสะสมของ MTX พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสะสมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 กรัม มีสัดส่วนสูงที่สุดคือ 16 ราย (ร้อยละ 61.5) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาปริมาณสะสมสูงสุดตั้งแต่ 3.5 กรัมขึ้นไป มีจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 11.5) สำหรับความแข็งของตับ (LSM) มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 5.8 kPa (IQR: 4.6–6.6)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกและผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความแข็งของตับ พ.ศ. 2566-2568 (n=26)

ปัจจัย (Factors)	ข้อมูลพื้นฐาน Median (IQR) หรือ จำนวน (ร้อยละ)	Univariate Analysis Coef. (95% CI)	p-values
LSM score (kPa) — Outcome	**5.8 (4.6 – 6.6)**	-	-
เพศชาย	15 (57.7)	-0.9 (-15.8, 14.0)	0.907
อายุ (ปี)	49.0 (39.0 – 64.0)	-0.4 (-0.9, 0.2)	0.204
Weight (kg)	72.0 (59.0 - 82)	-0.3 (-0.6, -0.0)	0.048
กลุ่มปริมาณยาสะสม (กรัม)			
- กลุ่ม 1: ≤ 1.5	16 (61.5)	Ref.	-
- กลุ่ม 2: > 1.5 – 2.5	4 (15.4)	-8.7 (-20.9, 3.4)	0.151
- กลุ่ม 3: > 2.5 – 3.5	3 (11.5)	-8.4 (-20.7, 3.8)	0.169
- กลุ่ม 4: > 3.5	3 (11.5)	-7.7 (-19.9, 4.4)	0.202
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)	4,229.0 (917.0 – 16054.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.225
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ			
AST (U/L)	30.7 (25.2 – 42.6)	0.7 (0.5, 1.0)	**<0.001**
ALT (U/L)	26.5 (15.0 – 37.0)	-0.0(-.1, 0.0)	**0.726**
ALP (U/L)	67.5 (60.1 – 91.7)	0.1 (-0.1, 0.2)	0.302
Albumin (g/dL)	4.2 (4.0 – 4.2)	0.4 (0.2, 0.6)	**0.002**
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.5 – 0.7)	35.1 (24.3, 45.8)	**<0.001**
Platelet (10^3 µL)	261.8 (239.5 – 322.4)	0.0 (0.0, 0.0)	0.073

AST = Aspartate aminotransferase; ALP = Alkaline phosphatase; LSM = Liver Stiffness Measurement; MTX = Methotrexate; IQR = Interquartile Range

สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีสัมพันธ์อิสระกับความแข็งของตับในตารางที่ 2 ด้วยสถิติ multivariable linear regression โดยปรับแก้ปัจจัยกวนทางคลินิก ได้แก่ น้ำหนักตัว ค่า albumin และค่าเกล็ดเลือด พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับความแข็งของตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับ total bilirubin โดยทุก 1 mg/dL ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความแข็งของตับถึง 24.6 kPa (beta = 24.6, 95% CI: 17.8–31.5, p < 0.001) และระดับเอนไซม์ AST โดยทุก 1 unit/L ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของความแข็งของตับ 0.3 kPa (beta = 0.3, 95% CI: 0.1–0.5, p = 0.004) ในส่วนของปัจจัยอื่นๆ พบว่าน้ำหนักตัวมีแนวโน้มในทิศทางลบต่อความแข็งของตับแต่ยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ (beta = -0.1, p = 0.078) เช่นเดียวกับค่า albumin และจำนวนเกล็ดเลือดที่ไม่พบความสัมพันธ์เชิงสถิติในแบบจำลองนี้ ทั้งนี้แบบจำลองดังกล่าวมีค่า adjusted R2 เท่ากับ 0.919 ซึ่งสามารถอธิบายความผันแปรของค่าความแข็งของตับได้ถึงร้อยละ 91.9 โดยที่ปัจจัยด้านปริมาณยาสะสม (cumulative dose) และระยะเวลาการใช้ยา MTX ไม่พบความสัมพันธ์กับค่าความแข็งของตับอย่างมีนัยสำคัญจากการศึกษาครั้งนี้ (p > 0.05)

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีสัมพันธ์กับความแข็งของตับ ปี พ.ศ. 2566-2568 (n = 26)

ปัจจัย (Factors)	Coefficient (β)	95% Confidence Interval	p-value
ระดับ total bilirubin (mg/dL)	24.6	(17.8 – 31.5)	<0.001
ระดับเอนไซม์ AST (U/L)	0.3	(0.1 – 0.5)	0.004
ระดับ albumin (g/dL)	-6.2	(-18.3 – 5.8)	0.295
น้ำหนักตัว (กก.)	-0.1	(-0.2 – 0.0)	0.078
จำนวนเกล็ดเลือด (10^3 µL)	0.0	(0.0 – 0.0)	0.932

Adjusted R^2 = 0.919; AST = aspartate aminotransferase; LSM = Liver Stiffness Measurement

วิจารณ์

ผลการศึกษานี้พบว่าระดับ total bilirubin และเอนไซม์ AST มีความสัมพันธ์เชิงบวกอย่างมีนัยสำคัญกับความแข็งของตับ (LSM) ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยา MTX ซึ่งสอดคล้องกับหลักฐานทางระบาดวิทยาที่ระบุว่าภาวะตับอักเสบเฉียบพลันหรือภาวะน้ำดีคั่งสามารถส่งผลให้ค่า LSM พุ่งสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว แม้จะยังไม่มีพังผืดที่แท้จริงเกิดขึ้นก็ตาม [9,10] ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า inflammation-associated stiffness หรือ cholestasis-associated stiffness ซึ่งเป็นข้อจำกัดสำคัญของเทคโนโลยี Transient Elastography ในการประเมินพังผืด [11] อย่างไรก็ตาม การที่ total bilirubin มีค่าสัมประสิทธิ์ถึง 24.6 kPa ต่อ 1 mg/dL ที่เพิ่มขึ้นนั้น ไม่สอดคล้องกับความสมเหตุสมผลทางคลินิก และน่าจะเป็นผลจาก overfitting ของแบบจำลองในกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็ก ซึ่งทำให้ coefficient ขยายเกินจริง จึงไม่ควรนำไปใช้ในทางคลินิกโดยตรง แต่อาจใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับการตั้งสมมุติฐานในการศึกษาขนาดใหญ่ต่อไป ปรากฏการณ์นี้ตอกย้ำว่าการแปลผลในเวชปฏิบัติจำเป็นต้องพิจารณาค่าทางชีวเคมีเหล่านี้ร่วมด้วยเสมอเพื่อความถูกต้องในการวินิจฉัย [7,13]

ในทางตรงกันข้าม การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาสะสมของ MTX (cumulative dose) กับความแข็งของตับ (p = 0.738) ซึ่งข้อมูลนี้ช่วยสนับสนุนงานวิจัยในระยะหลังที่เริ่มตั้งคำถามต่อเกณฑ์ดั้งเดิม 1.5 กรัม [1,2,14] โดยผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าปัจจัยร่วมทางเมตาบอลิซึม โดยเฉพาะโรคตับไขมันเกาะตับ (NAFLD) ซึ่งมักพบร่วมกับโรคสะเก็ดเงิน อาจเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาให้เกิดพังผืดได้รุนแรงกว่าตัวยาเพียงอย่างเดียว [9,10] สอดคล้องกับแนวโน้มของน้ำหนักตัวในการศึกษานี้ที่มีทิศทางสัมพันธ์กับค่า LSM ซึ่งการจัดการปัจจัยร่วมเหล่านี้อาจมีความสำคัญมากกว่าการพิจารณาเพียงปริมาณยาสะสมในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา[4,6]

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการที่สำคัญ ประการแรก กลุ่มตัวอย่างมีขนาดเล็ก (n = 26) ทำให้ statistical power ต่ำและมีความเสี่ยงสูงต่อ overfitting ของแบบจำลองพหุตัวแปร ค่า adjusted R^2 ที่สูงถึง 0.919 และลักษณะข้อมูลที่มีความเบ้ขวาถึง 3.17 เป็นข้อควรระวังว่าการประเมินในระยะยาวต้องอาศัยการติดตามอย่างเป็นระบบ [3] เพื่อให้มั่นใจว่าการบริหารยา MTX ในโรงพยาบาลระดับศูนย์มีความปลอดภัยสูงสุดต่อผู้ป่วย [12] จึงไม่ควรตีความว่าสะท้อนความแม่นยำของแบบจำลองในประชากรทั่วไป ประการที่สอง

อาจเกิดความคลาดเคลื่อนจาก selection bias เนื่องด้วยเป็นข้อมูลจากโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติยภูมิเพียงแห่งเดียว ซึ่งผู้ป่วยมักมีอาการรุนแรงหรือมีโรคร่วมซับซ้อนกว่าปกติ ผู้วิจัยจึงได้พยายามป้องกันโดยการเก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างแบบต่อเนื่อง (consecutive sampling) ที่ครอบคลุมช่วงระดับการได้รับยาสะสมที่หลากหลายเพื่อลดการกระจุกตัวของข้อมูล รวมถึง selection bias จาก criteria ในการส่งตรวจ Fibroscan เมื่อผู้ป่วยได้รับยา MTX ต่อเนื่องมากกว่า 1 ปี

นอกจากนี้ ยังมีประเด็น measurement bias จากการแปลผลความแข็งของตับ (LSM) ที่อาจสูงเกินจริงจากสภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งผู้วิจัยได้แก้ไขโดยการนำค่า AST และ total bilirubin เข้ามาเป็นตัวแปรปรับแก้ (adjusted variables) ในแบบจำลอง multivariable linear regression เพื่อควบคุมอิทธิพลของการอักเสบต่อพังผืดที่แท้จริง ยังมีประเด็น confounding bias จากปัจจัยที่ไม่ได้เก็บข้อมูล เช่น พฤติกรรมการดื่มสุราหรือการใช้ยาสมุนไพร ซึ่งอาจเป็นปัจจัยกวนที่ส่งผลต่อความแข็งของตับร่วมกับการใช้ยา methotrexate ดังนั้นการนำผลการศึกษาที่มีค่า adjusted R^2 สูงถึง 0.919 ไปปรับใช้ จึงควรพิจารณาภายใต้บริบททางคลินิกที่มีความใกล้เคียงกับกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษานี้เป็นสำคัญ

สรุป

การศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่า ในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินที่ได้รับยาเมโทเทรกเซต (MTX) ปัจจัยทางชีวเคมีได้แก่ ระดับ total bilirubin และเอนไซม์ AST มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับค่าความแข็งของตับ (LSM) ที่วัดด้วย Transient Elastography อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาสะสมของ MTX กับระดับความแข็งของตับในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา ผลลัพธ์ดังกล่าวสะท้อนให้เห็นว่าสภาวะตับอักเสบเฉียบพลันและภาวะน้ำดีคั่งเป็นปัจจัยรบกวน (interference factors) ที่สำคัญซึ่งส่งผลให้ค่า LSM สูงขึ้นเกินความเป็นจริง (false stiffness) มากกว่าที่จะบ่งบอกถึงพังผืดที่แท้จริง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากขนาดตัวอย่างที่จำกัด (n=26) นำไปสู่ภาวะ overfitting ของแบบจำลองและค่าสัมประสิทธิ์ที่สูงเกินความสมเหตุสมผลทางคลินิก ผลการศึกษานี้จึงถือเป็นการศึกษาเบื้องต้น (preliminary study) ที่เน้นการนำเสนอรูปแบบปรากฏการณ์ที่พบในเวชปฏิบัติ มากกว่าการสรุปความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลในระดับประชากรทั่วไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ กลุ่มงานอายุรกรรม และกลุ่มงานสุขภาพดิจิทัลโรงพยาบาลสุรินทร์ ที่ให้ความร่วมมือในการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษาครั้งนี้

การขัดกันแห่งผลประโยชน์

ผู้วิจัยขอยืนยันว่าไม่มีการขัดกันแห่งผลประโยชน์ใดๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. J Am Acad Dermatol 1988;19(1 Pt 1):145-56. doi:10.1016/S0190-9622(88)80237-8
2. Carneiro SC, Cássia FF, Lamy F, Chagas VL, Ramos-e-Silva M. Methotrexate and liver function: a study of 13 psoriasis cases treated with different cumulative dosages. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22(1):25-9. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02322.x
3. Lynch M, Higgins E, McCormick PA, Kirby B. The use of transient elastography to test for methotrexate-induced liver fibrosis: a review of the current evidence. Br J Dermatol 2014; 170(5):1034-42. doi:10.1111/bjd.12621
4. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. Psoriasis (Auckl) 2018;8:21-9. doi:10.2147/PTT.S141629
5. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. Hepat Med 2010;2:49-67. doi:10.2147/HMER.S7394
6. Montaudié H, Sbidian E, Paul C, Maza A Gallini A, Aractingi S, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25(Suppl 2):12-8. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.03991.x
7. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HLY, Bail BL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010;51(2):454-62. doi:10.1002/hep.23312

8. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. J Hepatol 2017;66(5):1022-30. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.022
9. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology 2008;47(2):380-4. doi:10.1002/hep.22007
10. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of fibrosis in patients with cholestasis. Hepatology 2008;47(2):592-5. doi:10.1002/hep.22056
11. Uzlova N, Mnozil Stridova K, Merta D, Rychlik I, Frankova S. Transient elastography as the first-line assessment of liver fibrosis and its correlation with serum markers. Medicina (Kaunas) 2023;59(4):752. doi:10.3390/medicina59040752
12. Berends MA, Snoek J, de Jong EMGJ, van Krieken JH, de Knegt RJ, van Oijen MGH, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. Liver Int 2007;27(5):639-45. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01489.x
13. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. J Hepatol 2008;48(5):835-47. doi:10.1016/j.jhep.2008.02.008
14. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Davis DM Elewski BE, Gordon KB, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. J Am Acad Dermatol 2020;82(6):1445-86. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.044

SMJ