

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Heme oxygenase-1 (HO-1) ในเลือดกับสมรรถภาพปอดในคนงานที่สัมผัสฝุ่นซิลิกาจากการทำงานในโรงโม่หิน

อนงค์ศิลป์ ด่านไพบูลย์¹, วิทยา หลิวเสรี¹, โกวิท นามบุญมี^{2*}, เจียรนัย ชันติพงศ์¹, ชาญณรงค์ ชัยสุวรรณ¹,
ศุภกิจ คชอนันต์¹

¹สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่ อ.เมือง จ.เชียงใหม่

²สำนักวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง อ.เมือง จ.เชียงราย

บทคัดย่อ

Heme Oxygenase 1 (HO-1) เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพใหม่ที่พัฒนาขึ้นเพื่อบ่งชี้การอักเสบของปอด และมีศักยภาพในการบ่งชี้พยาธิสภาพของปอดเนื่องจากการสัมผัสฝุ่นหินทรายในสัตว์ทดลอง และผู้ป่วยโรคปอดฝุ่นหินทราย การศึกษาครั้งนี้วัดระดับของ HO-1 ในเลือดคนงานที่สัมผัสฝุ่นหินทราย จากโรงงานโม่หิน จำนวน 272 คน เอกซเรย์ทรวงอกเพื่อตรวจพยาธิสภาพของเนื้อปอด และสมรรถภาพของปอดซึ่งวัดด้วยเครื่อง Spirometer ปริมาณของซิลิกาในบรรยากาศการทำงานตรวจวัดโดยวิธีมาตรฐาน ในขณะที่ระดับ HO-1 ในเลือดตรวจโดยเทคนิค Sandwich Enzyme Immunoassay

ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นฝุ่นซิลิกาเท่ากับ $9.24 \pm 6.14 \text{ mg/m}^3$ ต่ำกว่าค่าอ้างอิงตามกฎหมาย ไม่พบรอยโรคในเนื้อปอดจากผลเอกซเรย์ทรวงอก ประชากรที่สัมผัสฝุ่นหินทรายในปริมาณสูงมีแนวโน้มเกิดความผิดปกติกับสมรรถภาพปอด เช่นเดียวกับระดับ HO-1 ที่เพิ่มมากขึ้น HO-1 มีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับระดับซิลิกาที่เพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นความสัมพันธ์เชิงเส้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวระหว่างค่าสมรรถภาพปอดกับระดับ ซิลิกา ผลการศึกษาในครั้งนี้ชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของ HO-1 ในการบ่งชี้พยาธิสภาพของปอด ในประชากรที่สัมผัสซิลิกาจากการทำงาน และเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพที่มีศักยภาพสามารถนำไปพัฒนาเพื่อใช้บ่งชี้การเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของปอดตั้งแต่เริ่มแรก

คำสำคัญ: ฝุ่นหินทราย Heme Oxygenase โรงโม่หิน สมรรถภาพปอด

*Corresponding author

ดร.โกวิท นามบุญมี

สำนักวิชาวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยแม่ฟ้าหลวง 333 หมู่ 1 ต.ท่าสุค อ.เมือง จ.เชียงราย 57100

E-mail: nunt408@hotmail.com

The Relation Between Blood Hemeoxygenase-1 (HO-1) Levels and Lung Function Test in the Stone Mill Employees Who Are Occupationally Exposed to Silica Dust in Upper North Thailand

Anongsin Danphaiboon¹, Witaya Liewsaree¹, Kowit Nambunmee^{2*}, Jiaranai Khantipongse¹, Channarong Chaisuwan¹, Supakij Khacha-ananda¹

¹The Office of Diseases Prevention and Control region 10, Chiangmai

²School of Health Science, Mae Fah Luang University, Chiang Rai

Abstract

Heme Oxygenase 1 (HO-1) is a new biological marker to indicate lung inflammation with a high accuracy. It has advantage to show a lung pathology caused by silica exposure in rat and silicosis patient. This study was done to determine HO-1 level in 272 stone mill workers. A comparison between HO-1 level and chest x-ray result or lung function was determined. Lung function was determined by Spirometer where as ambient silica was quantified by standard method. Serum HO-1 was measured by Sandwich Enzyme Immunoassay.

Ambient silica mean was $9.24 \pm 6.14 \text{ mg/m}^3$ which was lower than Thai regulation guideline. The lung pathology was not found by chest X-ray result in any worker. Increase silica exposure level showed a relation to a low lung capacity whereas HO-1 was increased as silica levels increased. HO-1 showed significant correlation to silica levels while a significant correlation between pulmonary function test and silica levels was not observed. These results showed the advantage of HO-1 in a lung pathology indication in the stone mill employees who are exposed to silica dust. This marker should be further developed for early changing of lung physiology indication.

Keywords: Silica, Heme Oxygenase, Stone mill, Lung function

***Corresponding author**

Dr. Kowit Nambunmee

School of Health Science, Mae Fah Luang University 333 Moo 1, Tambon Tasud, Muang, Chiang Rai 57100

E-mail: nunt408@hotmail.com

บทนำ

โรคปอดฝุ่นหินทราย (Silicosis) เป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากการได้รับฝุ่นละอองเล็ก ๆ ของซิลิกาบริสุทธิ์หรือซิลิกอนไดออกไซด์เข้าไปสะสมในเนื้อปอดเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรัง เกิดพังผืดในเนื้อปอดจนปอดไม่สามารถทำงานได้อย่างปกติ มีอาการหายใจหอบเหนื่อยง่าย และเพิ่มความเสี่ยงการเกิดมะเร็งปอด¹⁻⁴ การหายใจเอาฝุ่นซิลิกาเข้าไปสะสมในเนื้อปอดเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดโรคดังกล่าวขึ้น โดยเฉพาะคนทำงานเกี่ยวกับการระเบิดหิน ขัดหิน บดหิน ซึ่งมีคนไทยที่ทำงานเกี่ยวกับฝุ่นหิน 217,057 คน และมีรายงานการเกิดโรคปอดฝุ่นหินทราย จำนวน 52 ราย ในปี 2552⁵ โรคปอดฝุ่นหินทราย เป็นโรคที่มีระยะเวลาในการดำเนินของโรคนานก่อนเกิดอาการแสดง เมื่อเกิดพยาธิสภาพกับเนื้อปอดแล้วไม่สามารถทำการรักษาให้หายกลับมาเป็นปกติได้ การป้องกันไม่ให้เกิดโรคและการคัดกรองผู้เริ่มมีอาการตั้งแต่เบื้องต้น เป็นแนวทางสำคัญที่จะช่วยป้องกันอันตรายสำหรับคนที่ต้องทำงานสัมผัสกับฝุ่นหินหรือซิลิกา^{4,6} และช่วยติดตามเฝ้าระวังเพื่อให้การรักษาพยาบาลก่อนที่จะเกิดพยาธิสภาพร้ายแรง

การวินิจฉัยโรคปอดฝุ่นหินทรายในปัจจุบันใช้การเอกซเรย์ปอด เทียบกับฟิล์ม ILO ร่วมกับการวัดสมรรถภาพปอด และประวัติการได้รับสัมผัสซิลิกา ผู้ป่วยโรคปอดฝุ่นหินทรายจะปรากฏรอยโรคใน

เนื้อปอดร่วมกับอาการไอเรื้อรัง สมรรถภาพปอดลดลง⁷ ซึ่งจะสามารถวินิจฉัยโรคได้ก็ต่อเมื่อลักษณะทางสรีรวิทยา และกายวิภาคของปอดผิดปกติไปแล้ว อันยากต่อการให้การรักษาได้

การตรวจวินิจฉัยโรคดังกล่าวแต่เริ่มแรกเพื่อคัดกรองผู้ป่วยและแนะนำวิธีการทำงานที่ถูกต้อง การดูแลสุขภาพที่เหมาะสม จะช่วยป้องกันโรคที่จะเกิดขึ้นรุนแรงจนไม่สามารถรักษาได้ ในปัจจุบันยังไม่มีดัชนีที่มีความไวเพียงพอที่จะคัดกรองผู้ป่วยโรคปอดฝุ่นทรายก่อนมีอาการแสดง จากการศึกษาของ Sato et al. (2006)⁸ และคณะ พบว่า Heme Oxygenase-1 เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในปอด มีความสัมพันธ์กับการได้รับฝุ่นซิลิกาในสัตว์ทดลอง และผู้ป่วยโรคปอดฝุ่นหินทราย ซึ่งสามารถพัฒนา HO-1 เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพเพื่อบ่งถึงความเสี่ยงหรือการเกิดโรคปอดฝุ่นหินทรายได้^{9,10} การศึกษาในครั้งนี้จึงมุ่งศึกษาเปรียบเทียบระดับ HO-1 ตามระดับการได้รับสัมผัส Silica และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ HO-1 ในเลือด กับ สมรรถภาพของปอดในผู้ทำงานเกี่ยวข้องกับฝุ่นหินทรายเพื่อใช้เป็นแนวทางในการวินิจฉัยโรคปอดฝุ่นหินทราย ที่เกิดจากการประกอบอาชีพต่อไปในอนาคต

วิธีการทดลอง

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาภาคตัดขวาง โดย มีประชากรเป็นกลุ่มคนงานที่ทำงานในโรงโม่หินที่กระจายใน 7 จังหวัดภาคเหนือตอนบน ได้แก่ จังหวัด

เชียงใหม่ เชียงราย พะเยา แพร่ น่าน ลำพูนและ เชียงใหม่ ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการได้รับฝุ่นซิลิกาสะสม โดยสุ่มเลือกคนงานคนไทยทั้งเพศชายและหญิงที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป จำนวน 941 คน เนื่องจากการศึกษาสหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างระดับ HO-1 กับค่าสมรรถภาพปอด หรือระดับซิลิกายังไม่มีการรายงาน จึงกำหนดจำนวนตัวอย่างโดยใช้วิธีของ Taro Yamane (1973)¹¹ ที่ระดับความคลาดเคลื่อน $\pm 5\%$ เพื่อลดอคติที่เกิดจากการสุ่มตัวอย่าง ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่าง 281 คน เลือกคนงานโดยวิธีสุ่มเลือกแบบมีระบบ โดยให้หมายเลขคนงานแต่ละคน แล้วสุ่มเลือกหมายเลขทุกๆ 3 คนเอามา 1 คน จนครบจำนวน วิธีการศึกษาได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย กรมควบคุมโรค

เก็บตัวอย่างคนงานทั้งหมด 299 คน และคัดออกจำนวน 27 คน เนื่องจาก 1 คน มีอายุมากกว่า 80 ปี 2 คน ขาดข้อมูลอายุ ส่วนสูง และน้ำหนัก 24 คน ข้อมูลการวัดสมรรถภาพปอดไม่สมบูรณ์ ทำให้เหลือคนงานเข้าสู่การวิเคราะห์ข้อมูลจำนวน 272 คน

การตรวจสมรรถภาพปอด

การทดสอบสมรรถภาพของปอด (Lung function test) ในกลุ่มตัวอย่างทุกคนโดย โดยพยาบาลวิชาชีพ จากกลุ่มโรคจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อม สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10 เชียงใหม่ และยืนยันผลการตรวจและการแปลผลตามมาตรฐานของสมาคมออร์เวชแห่งประเทศไทย

ไทย โดยผู้เชี่ยวชาญ เครื่องตรวจสมรรถภาพปอด เป็น เครื่อง เดียว กัน ตลอด การ ศึกษา (SPIROMETER ยี่ห้อ Sibelmed รุ่น DatoSpir-120 หมายเลข s/n 118F743) ทำการปรับความถูกต้องเครื่องก่อนการดำเนินการทุกครั้ง วัดค่า Force Vital Capacity (FVC), Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV1) โดยคำนวณเป็นค่าร้อยละ (%) เทียบกับค่าปกติของประชากรในกลุ่มอายุเดียวกัน ตรวจสมรรถภาพปอด 3 ชั่วโมง โดยก่อนทำการทดสอบคนงานต้องไม่ออกกำลังกายอย่างน้อย 30 นาทีก่อนตรวจ ไม่สวมเสื้อที่รัดทรงอกและท้อง หลีกเลี่ยงอาหารมื้อใหญ่ อย่างน้อย 2 ชั่วโมงและหยุดยาจำพวกขยายหลอดลม ตรวจสอบคุณภาพการทดสอบให้อยู่ในเกณฑ์ Acceptability & Reproducibility

การตรวจเอกซเรย์ปอด ส่งกลุ่มตัวอย่างทุกคนเข้ารับการเอ็กซเรย์ปอด ณ โรงพยาบาลของรัฐที่อยู่ใกล้โรงโม่หินมากที่สุด และวินิจฉัยผลการเอกซเรย์โดยรังสีแพทย์ที่ผ่านการอบรมการวินิจฉัยโรคปอดฝุ่นหินทรายตาม guideline ของ International Labor Organization (ILO)

การวัดปริมาณเอนไซม์ Heme oxygenase-1 (HO-1) ในซีรัม

ทำการเจาะเลือดคนงานที่เข้าร่วมวิจัยจำนวน 3 มิลลิลิตรลงในหลอดเก็บเลือด ตั้งทิ้งไว้ให้เลือดแข็งตัวจนซีรัมแยกชั้นแล้วนำไปปั่นแยกซีรัมที่ความเร็ว 1000 g เป็นเวลา 10 นาที เพื่อแยกซีรัมออก

จากเม็ดเลือดแดงเก็บใน Cryo tube ตัวอย่างทั้งหมดเก็บไว้ที่ -20 องศาเซลเซียส จนกระทั่งทำการทดลอง การตรวจวัด HO-1 จะใช้ชุดตรวจของบริษัท Cusabio Biotech ของประเทศจีน ซึ่งใช้หลักการ Sandwich Enzyme Immunoassay โดยมี Monoclonal antibody ที่จำเพาะเจาะจงต่อ HO-1 โดยใช้ Ultraviolet Visible Spectrometry ที่ความยาวคลื่น 450 nm

การเก็บอนุภาคฝุ่น

เก็บอนุภาคฝุ่นตามวิธีของ NIOSH¹² โดยใช้เครื่องมือเก็บตัวอย่างอากาศ Personal Air Sampler (SKC Inc.) ใช้อัตราการไหล 2.0-2.2 ลิตรต่อนาที โดยก่อนทำการเก็บอนุภาคฝุ่นทำการซั้ง PVC membrane ด้วยเครื่องซั้งที่มีความละเอียด 5 ตำแหน่ง จดบันทึกน้ำหนักของ PVC membrane แล้วจึงบรรจุลงในเครื่องเก็บอากาศ ทำการเก็บอนุภาคฝุ่นในบรรยากาศ บริเวณที่คนงานทำงานจำนวน 3 จุดต่อ 1 โรงงาน ตลอดระยะเวลาการทำงาน 8 ชั่วโมง โดยใช้เครื่องเก็บอากาศปรับอัตราการไหลของอากาศที่ 2 ลิตรต่อ นาทีมี PVC membrane เป็นตัวดักจับฝุ่นในเครื่องเก็บอากาศ ปริมาณ ฝุ่นซิลิกา วิเคราะห์โดยปรับปรุงวิธีจาก NIOSH Manual of Analytical Methods หมายเลข 7601¹³ เพื่อวิเคราะห์หา Crystalline silica โดยใช้ Ultraviolet Visible Spectrometry ที่ความยาวคลื่น 420 nm

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลประกอบไปด้วย สถิติเชิงพรรณนา เช่น ค่าเฉลี่ย ร้อยละ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation, S.D.) ใช้วิเคราะห์ปริมาณซิลิกาในบรรยากาศทำงาน ค่าสมรรถภาพปอด ผลเอกซเรย์ปอด การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของผลการทดสอบสมรรถภาพปอด ระหว่างกลุ่มระดับซิลิกาใช้สถิติ Analysis of Variance (ANOVA) และใช้ Independent Sample t-test ทดสอบความแตกต่างค่าเฉลี่ยสมรรถภาพปอด และระดับ HO-1 ระหว่างเพศ การกระจายตัวของข้อมูลทดสอบโดยพิจารณาช่วง 2 เท่าของ standard error (S.E.) ของ skewness พบว่าค่า skewness ของตัวแปร มีค่าอยู่นอกช่วง 2 S.E. of skewness จัดเป็นการกระจายตัวแบบ non-normal distribution จึงพิจารณาใช้สถิติแบบ non-parametric ในการวิเคราะห์ผลการศึกษา ความแตกต่างค่าเฉลี่ยสมรรถภาพปอด และ HO-1 ระหว่างกลุ่มซิลิกาทดสอบโดยใช้ Dunnett T3 การหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณ HO-1 ในเลือด และผลการทดสอบสมรรถภาพปอดกับปริมาณซิลิกาในบรรยากาศทำงานโดยใช้สถิติ Spearman rho correlation

ผลการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจภาคตัดขวาง (Cross-sectional survey) ตรวจสอบหาปริมาณ HO-1 ตรวจสอบสมรรถภาพปอด เอกซเรย์ทรวงอกคนงานและเก็บตัวอย่างฝุ่นซิลิกา ในบรรยากาศการทำงานโรงโม่หิน 7 จังหวัดภาคเหนือตอนบน ระดับซิลิกาที่ตรวจวัดได้ในโรงงานเหล่านี้ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ $9.24 \pm 6.14 \text{ mg/m}^3$ (ช่วง 1.10-15.91 mg/m^3) (ตารางที่ 1) โดยค่าอ้างอิงความปลอดภัยระดับซิลิกาคริสตัลลิน ของฝุ่นทุกขนาด ตามประกาศกระทรวงมหาดไทย เรื่อง ความปลอดภัยเกี่ยวกับภาวะแวดล้อม (สารเคมี)¹⁴ ซึ่งประกาศเมื่อวันที่ 12 กรกฎาคม 2520 เท่ากับ 30 mg/m^3 เมื่อแจกแจงระดับซิลิกาออกเป็น Percentile ค่าซิลิกาที่ Percentile 25 มีค่าเท่ากับ 1.98 mg/m^3 และ Percentile ที่ 50 มีค่าเท่ากับ 10.25 mg/m^3 จึงแบ่งกลุ่มระดับซิลิกาออกเป็น

กลุ่มโดยใช้จุดตัดที่ 2 และ 10 mg/m^3 แบ่งกลุ่มคนงานออกเป็น 3 กลุ่ม (<2.00, 2.00-10.00, >10.00 mg/m^3) เพื่อเปรียบเทียบค่าสมรรถภาพปอด และระดับ HO-1 ในการวิเคราะห์ต่อไป

เก็บตัวอย่างทางชีวภาพและสัมภาษณ์ประชากรทั้งหมด 272 คน แยกเป็นเพศชาย 255 คน (93.75 %) (อายุเฉลี่ย 40.51 ± 10.87 ปี) และเพศหญิง 17 คน (6.25 %) (อายุเฉลี่ย 35.35 ± 9.06 ปี) (ตารางที่ 1) มีจำนวนผู้สูบบุหรี่ 124 ราย เป็นเพศชายทั้งหมด มีค่าเฉลี่ยจำนวนบุหรี่ที่สูบต่อวัน 9.35 มวน (S.D.=7.21 มวน) ระดับ (ตารางที่ 2) จากการเอกซเรย์ปอด ไม่พบรอยโรคในเนื้อปอดของคนงานที่ทำการศึกษาทั้งหมด (ไม่ได้แสดงผลการตรวจเอกซเรย์ปอดเนื่องจากผลการตรวจเนื้อปอดของคนงานทุกคนไม่พบความผิดปกติโดย chest x-ray)

ตารางที่ 1 ข้อมูลเบื้องต้นในด้านอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง พฤติกรรมการสูบบุหรี่ของประชากรกลุ่มศึกษา

ประวัติ	ทั้งหมด (272)				ชาย (255)		หญิง (17)	
	ค่าเฉลี่ย	S.D.	ต่ำสุด	สูงสุด	ค่าเฉลี่ย	S.D.	ค่าเฉลี่ย	S.D.
อายุ (ปี)	40.19	10.82	18.00	70.00	40.51	10.87	35.35	9.06
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	65.08	11.44	42.00	106.00	65.36	11.40	60.82	11.67
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	164.43	6.65	145.00	180.00	164.91	6.43	157.26	5.79
ฝุ่นซิลิกา (mg/m^3)	9.24	6.14	1.10	15.91	9.46	6.17	6.59	5.36

ตารางที่ 2 จำนวนบุหรี่และระยะเวลาที่สูบบุหรี่ในคนงานที่สูบบุหรี่

ประวัติการสูบบุหรี่	เพศชาย (124 คน)			
	ค่าเฉลี่ย	S.D.	ต่ำสุด	สูงสุด
จำนวนบุหรี่ที่สูบ (มวน/วัน)	9.35	7.21	1.00	40.00
ระยะเวลาที่สูบบุหรี่ (ปี)	19.52	10.16	2.00	48.00

ระดับสมรรถภาพปอดของคนงานที่เข้าร่วมการศึกษามีค่าเฉลี่ย FVC, FEV1 สูงกว่าระดับที่บ่งชี้การมีพยาธิสภาพของปอด (ค่าเฉลี่ย FVC = 87.29 %, ค่าเฉลี่ย FEV1 = 93.68 %: ค่าบ่งชี้การมีพยาธิสภาพของปอด <80%) (ตารางที่ 3) ค่าเฉลี่ยระดับสมรรถภาพปอดระหว่างเพศชายและเพศหญิงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (FVC ชาย = 87.35 % หญิง = 86.35%, FEV1 ชาย = 93.82% หญิง = 91.65%, p-value>0.05) ค่าเฉลี่ย HO-1 ใน

เลือดของประชากรทั้งหมดเท่ากับ 316.05 ± 209.29 ng/ml และค่าเฉลี่ยของ HO-1 ในเพศชายมีแนวโน้มสูงกว่าในเพศหญิง (ชาย = 319.87 หญิง = 258.88 ng/ml) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3) จึงได้รวมประชากรทั้งเพศชายและเพศหญิง สำหรับการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มสถิติ โดยใช้ ANOVA และทดสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นโดยใช้ Spearman rho'method

ตารางที่ 3 ข้อมูลการตรวจวัดสมรรถภาพปอด (FVC และ FEV1) และระดับ Heme oxygenase-1 (HO-1) ในเลือด จำแนกตามเพศ

ตัวชี้วัดทางชีวภาพ	ประชากรกลุ่มศึกษาทั้งหมด (299 ราย)			เพศชาย (281 ราย)		เพศหญิง (18 ราย)		p-value
	ค่าเฉลี่ย	SD.	Min – Max	ค่าเฉลี่ย	SD.	ค่าเฉลี่ย	SD.	
FVC(%)	87.29	11.61	55 – 118	87.35	11.62	86.35	11.70	N.S.
FEV1(%)	93.68	13.63	55 – 134	93.82	13.77	91.65	11.47	N.S.
HO-1 (ng/ml)	316.05	209.29	2.35 – 953.86	319.87	206.79	258.88	243.55	N.S.

- เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างเพศโดยใช้ Independent sample t-test, N.S. = Not significant
- ค่าปกติของ HO-1 ยังไม่มี ค่าปกติ FEV1>80%ของค่าปกติในประชากรอายุเดียวกัน และ FVC>80% ของค่าปกติในประชากรกลุ่มอายุเดียวกัน

เมื่อจำแนกประชากรออกตามระดับของ
ชิลิกา (ต่ำ: <2.00, ปานกลาง: 2.00-10.00 และ สูง
>10 mg/m³) ค่าเฉลี่ย FVC และ FEV1 ในกลุ่มระดับ
ชิลิกาปานกลาง มีค่าต่ำกว่ากลุ่มระดับชิลิกาต่ำ อย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติ (FVC 83.25 % ต่อ 90.60%, FEV1
87.14% ต่อ 96.73%, Dunnett T3 p<0.05) (ตารางที่ 4)
การจำแนกกลุ่มประชากรตามระดับชิลิกามี
ความสัมพันธ์กับค่าเฉลี่ยสมรรถภาพปอดที่
เปลี่ยนแปลงไป (ANOVA p-value <0.01) ค่าเฉลี่ย
HO-1 มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเมื่อระดับชิลิกาเพิ่มมาก

ขึ้น โดยเฉพาะค่าเฉลี่ย HO-1 ในคนงานที่รับสัมผัส
กับชิลิการะดับปานกลาง และระดับชิลิกาสูง มีค่า
มากกว่ากลุ่มระดับชิลิกาต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
(Dunnett T3 p<0.05)

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเส้น
ระหว่าง อายุ, ระดับชิลิกา, FVC, FEV1, และ HO-1
วิเคราะห์โดยใช้ Spearman rho method (ตารางที่ 5)
พบว่า HO-1 มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับชิลิกา
(r=0.444, p<0.01) FVC (r=0.142, p<0.05), และ
FEV1(r=0.147,p<0.05)

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยสมรรถภาพปอด (FVC, FEV1) ระดับปริมาณ HO-1 ของกลุ่มประชากร
ศึกษาในแต่ละกลุ่มแยกตามระดับปริมาณชิลิกาในบรรยากาศทำงาน

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ	ระดับฝุ่นซิลิกาในบรรยากาศการทำงาน (mg/m ³)						ANOVA p-value
	<2.00		2.00-10.00		>10.00		
	ค่าเฉลี่ย	S.D.	ค่าเฉลี่ย	S.D.	ค่าเฉลี่ย	S.D.	
FVC (%)	90.60	9.29	83.25*	8.54	90.10	12.25	0.009
FEV1 (%)	96.73	10.85	87.14*	8.67	99.96	15.36	<0.001
HO-1 (ng/ml)	206.82	126.21	304.76*	149.76	440.83*	218.42	<0.001

* แตกต่างจากกลุ่มระดับชิลิกา <2.00 mg/m³ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p < 0.05

ตารางที่ 5 ค่าสหสัมพันธ์ระหว่างอายุ ระดับซิลิกาที่ตรวจในบรรยากาศการทำงาน ดัชนีชี้วัดสมรรถภาพปอด และระดับ HO-1 ในเลือด

ตัวแปร	อายุ (ปี)	ระดับซิลิกา (mg/m ³)	FVC (%)	FEV1 (%)	HO-1 (ng/ml)
อายุ	1.000	-0.036	0.027	0.064	0.093
ระดับซิลิกา	-0.036	1.000	-0.035	0.069	0.444**
FVC	0.027	-0.035	1.000	0.875**	0.142*
FEV1	0.064	0.069	0.875**	1.000	0.147*

ค่าที่แสดงเป็น Spearman rho correlation coefficient

* มีความสัมพันธ์ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

** มีความสัมพันธ์ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.01$

อภิปรายผล

โรคปอดฝุ่นหินทรายเป็นโรคเรื้อรังที่มีความสำคัญต่อสาธารณสุข เป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ผู้ป่วยไม่สามารถทำงานหนักได้ มีอาการเหนื่อยหอบ หายใจถี่ขึ้น โดยเฉพาะประเทศไทยมีอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรสดังกล่าวอยู่เป็นจำนวนมาก เช่นการทำเหมืองหิน ในบริเวณหน้าพระลาน จังหวัดสระบุรี ที่มีรายการการเกิดโรคปอดฝุ่นหินทราย ทั้งในคนทำงานโดยตรง และประชาชนที่ดำรงชีวิตอยู่ในบริเวณดังกล่าว การค้นหาประชาชนที่มีความเสี่ยงต่อโรคปอดฝุ่นหินทราย

ก่อนที่จะเกิดโรคจึงมีความสำคัญ เพื่อติดตามเฝ้าระวังการเกิดโรค และให้การรักษาพยาบาลที่เหมาะสมก่อนเกิดพยาธิสภาพแบบถาวร อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยโรคปอดฝุ่นหินทรายในปัจจุบันใช้การเอกซเรย์ปอดร่วมกับ การวัดสมรรถภาพปอด ซึ่งจะพบเมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา และเกิดรอยโรคในเนื้อปอดแบบถาวร จนยากที่จะทำการรักษา ตัวชี้วัดทางชีวภาพใหม่ที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเพื่อใช้คัดกรองประชาชนที่มีแนวโน้มเกิดโรคนี้จึงควรมีการศึกษาและพัฒนาขึ้น

โรคปอดฝุ่นหินทรายเกิดจากการหายใจเอาฝุ่นละอองเล็ก ๆ ของซิลิกาบริสุทธิ์หรือซิลิกอนไดออกไซด์ที่เกิดจากการทำงานเกี่ยวกับการสกัด ตัด เจียร แปรรูปหิน เข้าไปสะสมในปอด ผลึกของซิลิกาเหล่านี้ จะทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง และเกิดเนื้อเยื่อพังผืดเกาะในเนื้อปอด จนปอดไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ จากการศึกษาของ Sato et al. 2006⁸ ในผู้ป่วยโรคปอดฝุ่นหินทราย (silicosis) พบว่าการอักเสบของเนื้อปอด มีความสัมพันธ์กับปริมาณ HO-1 ในซีรัม และยังมีผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยให้ซิลิกากับหนูทางหลอดลมแล้วนำเนื้อเยื่อปอดมาวิเคราะห์หาปริมาณ HO-1 ก็พบว่าหนูที่ได้รับซิลิกามีระดับ HO-1 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹ มีประโยชน์ในการบ่งถึงพยาธิสภาพของปอด เนื่องจากการสัมผัสฝุ่นซิลิกา อย่างไรก็ตามการศึกษาทั้ง 2 การศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคซิลิโคสิส และหนูที่ได้รับซิลิกาเข้าไปในปริมาณสูง ที่มีพยาธิสภาพในเนื้อปอดเกิดขึ้นแล้ว ซึ่งยังมีข้อจำกัดในการแปลผลมาสู่ประชากรที่ได้รับซิลิกาสะสมในปริมาณต่ำ หรือประชากรที่มีความเสี่ยงต่อโรคปอดฝุ่นหินทราย ในการศึกษาครั้งนี้มุ่งค้นหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ HO-1 กับระดับซิลิกาในบริเวณทำงาน และสมรรถภาพปอด ในประชากรที่ทำงานสัมผัสกับฝุ่นซิลิกา ซึ่งยังไม่มีพยาธิสภาพของเนื้อปอดเกิดขึ้นด้วยผลเอกซเรย์ปอด

ในประชากรที่ทำการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยสมรรถภาพปอดบ่งชี้โดยค่าเฉลี่ย FVC และ FEV1 ปกติ มีค่าสูงกว่าระดับที่บ่งความผิดปกติของปอด (ตารางที่ 3) ทั้งในเพศชายและเพศหญิง ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างสมรรถภาพปอดและระดับฝุ่นซิลิกา เมื่อวิเคราะห์โดยจำแนกประชากรออกตามระดับของฝุ่นซิลิกา อย่างไรก็ดีตามค่าเฉลี่ย FVC และ FEV1 ในประชากรที่ทำงานในบริเวณที่มีฝุ่นซิลิกา 2.00-10.00 mg/m³ มีค่าต่ำกว่ากลุ่มระดับซิลิกา <2.00 mg/m³ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (FVC 83.25 และ 90.60, FEV1 87.14 และ 96.73 p<0.05) (ตารางที่ 4) บ่งถึงเมื่อระดับการได้รับซิลิกาเพิ่มมากขึ้น จะเกิดพยาธิสภาพกับเนื้อปอดในระดับสรีรวิทยามากขึ้น ทำให้ค่าสมรรถภาพปอดมีค่าลดลง อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่าง ค่า FVC, FEV1 กับระดับฝุ่นซิลิกา ไม่พบความสัมพันธ์เชิงเส้นซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าพยาธิสภาพในประชากรกลุ่มนี้ยังไม่รุนแรงจนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาแบบถาวร เช่นเดียวกับผลเอกซเรย์ปอดที่ไม่พบความผิดปกติใด ๆ ในประชากรเหล่านี้ จึงไม่ปรากฏความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างค่าสมรรถภาพปอดและระดับซิลิกา

ระดับของ HO-1 มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับซิลิกา เมื่อระดับของซิลิกาเพิ่มมากขึ้น ค่า HO-1 ก็เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ANOVA p<0.01) (ตารางที่ 4) เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย HO-1

ตามระดับชิลิกา พบว่า ค่าเฉลี่ย HO-1 ในกลุ่มระดับชิลิกา $>10.00 \text{ mg/m}^3$ มีค่ามากกว่ากลุ่ม $<2.00 \text{ mg/m}^3$ ถึง 2 เท่า (HO-1 440.83 และ 206.82, Dunnett T3 $p<0.05$) (ตารางที่ 4) ซึ่งให้เห็นว่าการทำงานในบริเวณที่มีฝุ่นชิลิกาแตกต่างกันมีผลต่อค่า HO-1 อย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่าง HO-1 และระดับฝุ่นชิลิกา พบว่า HO-1 มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ ระดับชิลิกา ($r=0.444$, $p<0.01$) (ตารางที่ 5) ผลการศึกษาดังกล่าวชี้ให้เห็นถึงผลกระทบของการได้รับสัมผัสชิลิกาต่อระดับ HO-1 ที่เพิ่มมากขึ้น คนงานที่ได้รับสัมผัสชิลิกามาก เกิดการอักเสบในเนื้อปอดเพิ่มขึ้น ทำให้มีระดับ HO-1 ในเลือดที่เพิ่มมากขึ้น HO-1 จึงเป็นตัวเลือกหนึ่งที่มีประโยชน์ในการบ่งชี้พยาธิสภาพของปอดที่เกิดจากการสัมผัสชิลิกา

Heme oxygenase เป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ในเนื้อปอด ทำหน้าที่ย่อยสลาย Heme สร้าง คาร์บอนมอนอกไซด์ และ biliverdin ซึ่ง คาร์บอนมอนอกไซด์ที่เกิดขึ้นนี้จะมีฤทธิ์เป็น vasorelaxant ป้องกันการเกิด hyperoxic lung injury¹⁰ อันเป็นกลไกที่เกิดขึ้นในช่วงที่มีการอักเสบของเนื้อปอด Heme oxygenase มี 3 isoform ได้แก่ HO-1, HO-2 และ HO-3 ซึ่ง HO-2 และ HO-3 เป็น isoform ที่มีการสร้างเป็นปกติ ในขณะที่ HO-1 เป็น isoform ที่จะถูกกระตุ้นให้มีการสร้างเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีการอักเสบหรือ oxidative stress¹⁵ และ พบว่ามี

ความจำเพาะกับการเกิดการอักเสบและพยาธิสภาพของปอด^{16,17} การเกิดพยาธิสภาพของเนื้อปอด เนื่องจากการได้รับสัมผัสชิลิกาเกี่ยวข้องกับการอักเสบของเนื้อปอด ซึ่งอาจจะมีความสัมพันธ์กับ HO-1 โดยผลการศึกษาในครั้งนี้ก็พบความสัมพันธ์ระหว่าง HO-1 กับพยาธิสภาพของปอด และระดับชิลิกา สนับสนุนสมมติฐานความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นของ HO-1 และโรคปอดฝุ่นหินทราย

ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าแนวโน้มของ HO-1 มีค่าเปลี่ยนแปลงคล้ายกับค่า FEV1 และ FVC โดยค่าเฉลี่ยของ FEV1, FVC, และ HO-1 ในกลุ่มระดับชิลิกา $2.00-10.00 \text{ mg/m}^3$ มีค่าสูงกว่ากลุ่มระดับชิลิกา $<2.00 \text{ mg/m}^3$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4) และ HO-1 มีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับค่า FVC และ FEV1 เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ Spearman rho method (ตารางที่ 5) อันชี้ให้เห็นว่า HO-1 น่าจะเป็นตัวชี้วัดที่สามารถใช้บ่งชี้พยาธิสภาพของปอดได้นอกจากนั้นแล้วระดับชิลิกายังมีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับ HO-1 ในขณะที่ ไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับ FVC และ FEV1 แสดงอย่างมีนัยว่า HO-1 เป็นตัวชี้วัดการสัมผัสฝุ่นชิลิกาที่มีความไว มากกว่า FVC หรือ FEV1

ผลการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับฝุ่นชิลิกาและ HO-1 ในประชากรที่สัมผัสฝุ่นชิลิกาจากการทำงาน ที่ยังไม่ปรากฏอาการของโรคปอดฝุ่นหินทราย ซึ่งควรจะมีการพัฒนา

ตัวชี้วัดดังกล่าวเป็นตัวบ่งชี้การเกิดพยาธิสภาพของปอดตั้งแต่ระยะเริ่มแรก อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้เป็นเพียงการศึกษาแบบภาพตัดขวาง ซึ่งขาดข้อมูลการเปลี่ยนแปลงของ HO-1 อันเกิดจากการสัมผัสฝุ่นซิลิกา ในประชากรแต่ละคน จึงควรมีการติดตามการเกิดพยาธิสภาพของปอดในคนงานที่มีความเสี่ยง โดยการตรวจสุขภาพเป็นประจำทุกปี วิเคราะห์ผลการศึกษาโดยคำนึงถึงระยะเวลาในการทำงาน ปริมาณได้รับสัมผัสซิลิกาสะสม โรคประจำตัวโดยเฉพาะในกลุ่มที่เริ่มเข้ามาทำงาน เพื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการเข้าทำงาน เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของ HO-1 และนำผลการศึกษาไปพัฒนาปรับปรุงการใช้ HO-1 ในระบบการป้องกันการเกิดโรคปอดฝุ่นหินทรายในคนงานที่ได้รับสัมผัสซิลิกาจากการทำงานให้มีประสิทธิภาพต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้มีอาจสำเร็จได้หากปราศจากคำแนะนำจาก นพ.ศุภชัย ฤกษ์งาม ผู้ทรงคุณวุฒิ กรมควบคุมโรค ความร่วมมือจาก สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด โรงพยาบาล ผู้จัดการโรงงาน คนงานที่เกี่ยวข้องทุกท่าน และ ทูสนันสนับสนุนการวิจัยจากกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข จึงขอขอบพระคุณทุกท่านไว้ ณ โอกาสนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Hertzberg, V.S., Rosenman, K.D., Reilly, M.J. & Rice, C.H. Effect of Occupational Silica Exposure on Pulmonary Function. *Chest* 2002; 122: 721-8.
2. Wagner, G.R. Asbestosis and silicosis. *Lancet* 1997; 349:1311-5.
3. Thomas, C.R. & Kelley, T.R. A Brief Review of Silicosis in the United States. *Environ Health Insights*.2010; 4: 21-6.
4. Soutar, C.A., Robertson, A., Miller, B.G., Searl, A. & Bignon, J. Epidemiological Evidence on the Carcinogenicity of Silica: Factors in Scientific Judgement. *Annals of Occupational Hygiene* 2000;44: 3-14.
5. สำนักโรคจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อม. สถานการณ์โรคจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อมปี 53 ภาคอุตสาหกรรม Vol. 2554. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข 2554. กรุงเทพฯ.
6. Churchyard, G., Ehrlich, R., teWaterNaude, J., Pemba, L., Dekker, K., Vermeijs, M., White, N. & Myers, J. Silicosis prevalence and exposure-response relations in South African goldminers. *Occup Environ Med.* 2004; 61: 811-6.
7. Chen, W., Zhuang, Z., Attfield, M., Chen, B., Gao, P., Harrison, J., Fu, C., Chen, J. & Wallace, W. Exposure to silica and silicosis among tin miners in China: exposure-response

- analyses and risk assessment. *Occup Environ Med.* 2001; 58: 31-7.
8. Sato, T., Takeno, M., Honma, K., Yamauchi, H., Saito, Y., Sasaki, T., Morikubo, H., Nagashima, Y., Takagi, S., Yamanaka, K., Kaneko, T. & Ishigatsubo, Y. Heme Oxygenase-1, a Potential Biomarker of Chronic Silicosis, Attenuates Silica-induced Lung Injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 906-14.
 9. Nagatomo, H., Morimoto, Y., Oyabu, T., Hirohashi, M., Ogami, A., Yamato, H., Kuroda, K., Higashi, T. & Tanaka, I. Expression of Heme Oxygenase-1 in the Lungs of Rats Exposed to Crystalline Silica. *Journal of Occupational Health* 2006;48: 124-8.
 10. Donnelly, L.E. & Barnes, P.J. (2001) Expression of Heme Oxygenase in Human Airway Epithelial Cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24: 295-303.
 11. Yamane, T. *Statistics: an introductory analysis.* Harper & Row 1973. New York.
 12. NIOSH. SILICA, CRYSTALLINE, by XRD (filter redeposition) 7500. In: *NIOSH manual of analytical methods* 4edn. National Institute for Occupational Health and Safety, Ohio, 2003. 7601.
 13. NIOSH. Silica, Crystalline, by VIS. In: *NIOSH manual of analytical methods* National Institute for Occupational Health and Safety, Ohio, 2003. 7601.
 14. กระทรวงมหาดไทย. ประกาศกระทรวงมหาดไทย เรื่อง ความปลอดภัยในการทำงานเกี่ยวกับภาวะแวดล้อม (สารเคมี). In: เล่มที่ 94 ตอนที่ 64, ราชกิจจานุเบกษา. 2520.
 15. Choi, A.M. & Alam, J. Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1996; 15: 9-19.
 16. Dennery, P.A., Sridhar, K.J., Lee, C.S., Wong, H.E., Shokoohi, V., Rodgers, P.A. & Spitz, D.R. Heme Oxygenase-mediated Resistance to Oxygen Toxicity in Hamster Fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 14937-42.
 17. Abraham, N., Drummond, G., Lutton, J. & Kappas, A. (1996) The Biological Significance and Physiological Role of Heme Oxygenase. *Cell Physiol Biochem* 1996;6: 129-68.