

## ปัจจัยทำนายผลลัพธ์ของการรักษาในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease

ชนะชัย จันทระคิด พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพุทธโสธร

### บทคัดย่อ

**ที่มาของปัญหา :** โรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease เป็น autoimmune disease เกิดจากมีการสร้าง TSH receptor antibodies (TRAb) ไปจับและกระตุ้น TSH receptor ที่ต่อมไทรอยด์ ส่งผลให้ต่อมไทรอยด์สร้างฮอร์โมนไทรอยด์มากผิดปกติ ซึ่งการรักษามีหลายวิธีประกอบด้วยการใช้ยาต้านไทรอยด์ รังสีไอโอดีน และการผ่าตัด การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์นิยมให้เป็นอันดับแรกเป็นวิธีที่สะดวกแต่ผลลัพธ์ของการรักษาในการควบคุมโรคในระยะยาวมีประสิทธิภาพต่ำประมาณร้อยละ 30 ถึง 50

**วัตถุประสงค์ :** การศึกษานี้ต้องการศึกษาปัจจัยทำนายผลลัพธ์ของการรักษาในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease โดยวิเคราะห์จากปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ เพศ อายุ ระดับไทรอยด์ฮอร์โมน FreeT3 FreeT4 และอัตราส่วน FreeT3/FreeT4

**วิธีการศึกษา :** การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ที่ได้รับการรักษาหายในช่วงระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2565

**ผลการศึกษา :** ผู้ป่วยจำนวน 201 คนที่ได้รับการรักษาหาย พบว่าอายุผู้ป่วยที่น้อยกว่า 40 ปีจะประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์มากกว่าผู้ป่วยที่อายุ 40 ปีขึ้นไป  $p < 0.028$  และขนาดของไอโอดีน 131 ในการรักษาผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีจะใช้ขนาดไอโอดีน 131 อยู่ที่  $17.24 \pm 1.06$  mci และผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไปจะใช้ขนาดไอโอดีน 131 อยู่ที่  $14.90 \pm 0.85$  mci ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ  $p < 0.036$  สำหรับเมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่มี Free T3/Free T4 ratio  $\leq 4.4$  จะประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยไอโอดีน 131 มากกว่าผู้ป่วยที่มี Free T3/Free T4 ratio  $> 4.4$  ซึ่งจะต้องได้รับขนาดของ I131 มากกว่า 1 ครั้งในการรักษา  $p < 0.062$  , ผู้ป่วยที่จะประสบความสำเร็จในการรักษานั้นจะได้รับขนาดรังสีไอโอดีนในการรักษาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดรังสีไอโอดีนมากกว่า  $p < 0.006$  ในขณะที่ปัจจัยเรื่องเพศ อายุ ระดับ Free T4 เมื่อแรกวินิจฉัยและค่า Free T3/Free T4 ratio  $\leq 4.4$  ไม่ได้เป็นปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จของการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease

**สรุป :** จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่จะประสบความสำเร็จในการรักษานั้นคือผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี เมื่อเทียบกับผู้ที่มีอายุมากกว่า แต่ไม่สามารถนำมาทำนายผลลัพธ์ของการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ได้ อาจจะต้องใช้การตรวจเพิ่มเติมเช่น ระดับของ TSH receptor antibody หรือการวัดระดับ radioactive iodine uptake เป็นต้น

**คำสำคัญ :** โรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease, อายุ, เพศ, การรักษาด้วยรังสีไอโอดีน, อัตราส่วนของ Free T3 ต่อ Free T4

## Factor predicting the outcome of treatment for Graves' disease

Chanachai Chanthrakhit M.D. , Dip. Thai Board of Internal Medicine

Medical Doctor (Senior Professional Level), Medicine Department, Buddhasothorn

### Abstract

**Background :** Graves' disease is an autoimmune disorder that leads to an overactive thyroid gland. The treatments available are antithyroid drugs, radioiodine, and surgery. Opinions vary as to the optimal form of therapy, as no single treatment regularly results in permanent euthyroidism. Antithyroid drugs are effective in controlling hyperthyroidism, but long term remission rates are low, varying between 30–50%.

**Methods :** A retrospective study of 201 patients with Graves' hyperthyroidism to examined the hypothesis that simple clinical features, such as gender, age, thyroid hormone level free T3, free T4 and freeT3 freeT4 ratio at diagnosis to predict response to treatment.

**Results:** The study showed that among 201 patients, patients younger than 40 years success to treatment with antithyroid drug than older patients  $p = 0.028$  The dose of iodine 131 for the treatment of patients younger than 40 years will use the iodine 131 dose at  $17.24 \pm 1.06$  mci, patients older than 40 years used the iodine 131 dose at  $14.90 \pm 0.85$  mci,  $p = 0.036$  when considering patients with a Free T3/Free T4 ratio  $\leq 4.4$ , indicating that they will be more successful in the treatment with iodine 131 compared to patients with a Free T3/Free T4 ratio  $> 4.4$ . more than one dose of I131 was required for treatment  $p = 0.062$  and patients who achieved treatment

received fewer doses of radioiodine than patients treated with higher doses ( $p < 0.006$ ). However, factors such as gender, age, Free T4 level at first diagnosis, and Free T3/Free T4 ratio  $\leq 4.4$  were not found to be significant factors affecting the success of treatment for Graves' hyperthyroidism.

**Conclusion:** The study's findings indicated that patients younger than 40 years were more successful in treatment with antithyroid drug compared to older patients. However, it cannot be used to predict the outcome of treatment for Graves' disease. Additional tests, such as TSH receptor antibody levels or radioactive iodine uptake, might be necessary.

**Keywords :** Graves' disease, Age, Gender, Radioactive iodine therapy, Free T3/Free T4 ratio

## บทนำ

โรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease เป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษที่พบได้บ่อยมากที่สุด คือมากกว่า ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษทั้งหมด โดยพบบ่อยในช่วงอายุ 30 ถึง 60 ปี ในเพศหญิงมากกว่าชายถึง 5 ถึง 10 เท่า<sup>1</sup> Graves' disease เป็น autoimmune disease เกิดจากการสร้าง TSH receptor antibodies (TRAb) ไปจับและกระตุ้น TSH receptor ที่ต่อมไทรอยด์ ส่งผลให้ต่อมไทรอยด์สร้างฮอร์โมนไทรอยด์มากผิดปกติ<sup>2,3</sup> นอกจากนี้ TRAb ยังสามารถจับกับ TSH receptor บน orbital fibroblast และ pretibial tissue เป็นสาเหตุของ Graves' ophthalmopathy และ pretibial myxedema การวินิจฉัยโรคนี้สามารถทำได้จากอาการและอาการแสดงที่มาพบแพทย์ได้แก่ อาการของภาวะไทรอยด์เป็นพิษที่มักเป็นมานานกว่า 2 เดือน ตรวจร่างกายมีต่อมไทรอยด์โตทั่วไปทั้งสองข้าง (diffusely enlarged goiter) ฟังได้เสียงฟูที่ไทรอยด์ (bruit) ร่วมกับมีอาการทางตาและหรืออาการ localized myxedema ที่ผิวหนัง<sup>4,5</sup> พบมีรายงานในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ได้ถึงร้อยละ 10-30 ที่ไม่มีต่อมไทรอยด์โต<sup>6</sup> กรณีที่ไม่มีอาการทางตาหรืออาการผื่นที่ผิวหนังแนะนำยืนยันการวินิจฉัยโรคนี้ได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>4</sup> ได้แก่การตรวจ Thyroid function test โดยตรวจ total T3, total T4, free T3, free T4 และ TSH ควรตรวจระดับ free form มากกว่า total form โดยเฉพาะในกรณีที่มีการรบกวนระดับ thyroid binding globulin (TBG) เช่น ถ้า TBG สูง จะทำให้ระดับ total form สูง แต่ free form ปกติ แต่ถ้า TBG ต่ำ จะทำให้ total form ต่ำแต่ free form ปกติ ซึ่งจะพบระดับ TSH ต่ำ และ free T3 หรือ free T4 สูง มีการศึกษาการวิเคราะห์ผลตรวจไทรอยด์โดยใช้อัตราส่วน total T3 ต่อ total T4 อาจช่วยแยกสาเหตุของไทรอยด์เป็นพิษได้ เนื่องจากภาวะ hyperthyroidism จะสร้าง total T3 มากกว่า total T4 ดังนั้นถ้าพบ total T3 ต่อ total T4 มีค่ามากกว่า 20 ขึ้นไปหรือค่า free T3 ต่อ free T4 มีค่ามากกว่า 4.4 (102 pg/ng)<sup>8</sup> บ่งชี้ว่าสาเหตุไทรอยด์เป็นพิษเกิดจาก hyperthyroidism เช่น

Graves' disease นอกจากนี้ หากทำการตรวจ radioactive iodine uptake จะพบค่า radioactive iodine uptake สูงกว่าปกติ และมี homogenous uptake จาก thyroid scan หรือพบ thyroid blood flow เพิ่มขึ้นจากการตรวจด้วย color-flow doppler ultrasound

การรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease มีแนวทางในการรักษาอยู่ 3 แนวทางหลัก<sup>9</sup> ได้แก่ ยาต้านไทรอยด์ (antithyroid drugs) การกลืนแร่ไอโอดีน 131 (radioactive iodine) และการผ่าตัด (near-total/total thyroidectomy) ในผู้ป่วยบางรายอาจจะได้รับการรักษาหลายวิธีจึงจะสามารถทำให้เกิดภาวะไทรอยด์ทำงานปกติได้<sup>10,11</sup> ซึ่งการเลือกแนวทางในการรักษาขึ้นกับปัจจัยของผู้ป่วยและความนิยมของแพทย์ในแต่ละภูมิภาค การรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์นิยมให้เป็นการรักษาอันดับแรกเนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวก มักให้ยานาน 12-18 เดือนแต่ผลของการรักษาในการควบคุมโรคในระยะยาวมีประสิทธิภาพต่ำประมาณร้อยละ 30 ถึง 50<sup>12,13</sup>

โรคอาจหายขาดได้ถึงร้อยละ 80 ในรายที่เป็นเล็กน้อยแต่ในกรณีที่เป็นรุนแรงจะหายขาดได้เพียงร้อยละ 15<sup>14,15</sup> เท่านั้น ผลข้างเคียงของยาพบได้น้อยมากแต่รุนแรงได้แก่ agranulocytosis และ hepatotoxicity ส่วนการรักษาด้วยไอโอดีน 131 และการผ่าตัดเป็นการรักษาที่ทำให้หายขาด (definitive therapy) แต่มักทำให้เกิดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ตามมาและต้องให้ฮอร์โมนไทรอยด์ทดแทนตลอดชีวิต การผ่าตัดไทรอยด์มักเลือกในผู้ป่วยที่มีคอพอกขนาดใหญ่ มีก้อนที่สงสัยมะเร็งร่วมด้วย ผลภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังผ่าตัดได้แก่ hypoparathyroidism และ recurrent laryngeal nerve injury ซึ่งปัจจุบันทำกันค่อนข้างน้อยสำหรับผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease เนื่องจากการรักษาด้วยไอโอดีน 131 มีประสิทธิภาพค่อนข้างดี

การรักษาด้วยไอโอดีน 131 เป็นวิธีที่สะดวก ได้ผลดี ราคาถูก และปลอดภัย จุดประสงค์ของการใช้ Radioactive iodine therapy คือ เพื่อทำลายต่อมไทรอยด์ให้หายจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษ ผู้ป่วยอาจจะมีการทำงานของต่อมไทรอยด์ปกติ (euthyroid) หรือภาวะ

พร้อมการทำงานของไทรอยด์ (hypothyroidism) ตามมา ได้ขึ้นกับขนาดของ radioactive iodine ที่ใช้ ปริมาณของ radioactive iodine ที่เหมาะสม ควรเพียงพอที่จะทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่กลับมาเป็นไทรอยด์ปกติ (euthyroid) ใน 2-3 เดือน โดยมีอัตราการเกิดภาวะพร่องการทำงานของไทรอยด์ (hypothyroidism) ไม่มาก

ผู้ป่วยหายจากการรักษาไทรอยด์เป็นพิษ (remission) หมายถึง ผู้ที่มีระดับ T3, FT4 และ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้นานถึง 1 ปีหลังหยุดยา ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 50-60 จากรายงานของยุโรปและญี่ปุ่น<sup>16</sup> และประมาณร้อยละ 20-30 จากรายงานของสหรัฐอเมริกา<sup>17</sup> ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีโอกาสหายจากภาวะไทรอยด์เป็นพิษระยะยาว หลังหยุดยาด้านไทรอยด์ ได้แก่ อาการไม่รุนแรง ต่อมไทรอยด์ไม่โตหรือโตเพียงเล็กน้อย ผลตรวจ TRAb เป็นลบ เป็นต้น ส่วนลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่มีโอกาสกลับเป็นใหม่หลังหยุดยาด้านไทรอยด์ ได้แก่ เพศชาย สูบบุหรี่ ต่อมไทรอยด์โตมากกว่า 80 กรัม มีระดับ TRAb สูงอยู่ตลอด ผลการตรวจ Doppler ultrasound พบมี high thyroid blood flow เป็นต้น<sup>18,19,20,21,22</sup> จากการศึกษาของ Carella และคณะพบว่า ร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วยที่ค่า TRAb ปกติจะมีการกลับเป็นซ้ำ ในระยะเวลาเฉลี่ย 52 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับผู้ที่ยังมีค่า TRAb สูง จะมีการกลับเป็นซ้ำในระยะ 8 สัปดาห์<sup>23</sup> ล่าสุดมีการศึกษาของ Liu X และคณะในปี 2015<sup>24</sup> พบว่า ผู้ป่วยที่สามารถคง euthyroid ได้ด้วยยา antithyroid agents ในขนาดต่ำ เช่น ยา methimazole 2.5 มิลลิกรัมวันเว้นวัน จะมีโอกาสประสบความสำเร็จในการหยุดยาได้มากกว่า

ที่ผ่านมา มีหลายการศึกษาได้พยายามศึกษาหาปัจจัยที่จะทำนายผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยด้วยยาด้านไทรอยด์และการรักษาด้วยไอโอดีน 131 เช่น ระดับของ TSH receptor antibody ขนาดของต่อมไทรอยด์ การวัดระดับ radioactive iodine uptake<sup>25</sup> แต่เป็นการตรวจที่ไม่สามารถทำได้ในหลายสถานพยาบาลทางการแพทย์

และในทางปฏิบัติไม่ได้เป็นการตรวจในผู้ป่วยทุกรายตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย

การศึกษานี้ได้ศึกษาลักษณะทางคลินิกเบื้องต้นที่เป็นปัจจัยที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease เช่น เพศ อายุ ขนาดต่อมไทรอยด์ ขนาดของไอโอดีน 131 ที่ใช้รักษา ที่จะมีผลต่อความสัมพันธ์ผลในการรักษาโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease โดยอาศัยแบบบันทึกข้อมูลที่จัดทำขึ้นและบันทึกคัดลอกข้อมูลจากเวชระเบียนซึ่งประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ค่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผู้ป่วยมารับการตรวจในช่วงระยะเวลาตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2565

### วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective comparison cohort Study) แบบเก็บข้อมูลจากประวัติการเข้ารับการรักษาของผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ที่รักษาหายที่คลินิกโรคต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึมที่โรงพยาบาลพุทธโสธร จังหวัดฉะเชิงเทรา โดยศึกษาปัจจัยเบื้องต้นที่มีผลต่อการรักษาโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษ ได้แก่ อายุ เพศ ขนาดของต่อมไทรอยด์ ระดับของไทรอยด์ฮอร์โมนเมื่อเริ่มต้นรักษา ขนาดของไอโอดีนรังสี-131 ที่ใช้ในการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease และระยะเวลาในการรักษา

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ใช้สถิติวิเคราะห์เปรียบเทียบตัวแปรของแต่ละกลุ่มและหาความสัมพันธ์ของตัวแปรด้วยการทดสอบไคสแควร์ (Chi-square test) และวิเคราะห์ปัจจัยพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ Free T4 ที่มีผลต่อความสำเร็จของการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ด้วยไอโอดีน 131 1 ครั้งของผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease โดยใช้ Logistic regression analysis โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่  $p < 0.05$

## ผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ที่ได้รับการรักษาหายในช่วงระยะเวลา ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2565 มีผู้ป่วยจำนวน 201 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 157 คน (78.10%) และชาย 44 คน (21.90%) อายุเฉลี่ย (+/-SD) 43.82 (+/-0.92) ปี มีผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี 86 คน (42.78%) และผู้ป่วยที่อายุ 40 ปีขึ้นไป 115 คน (57.22%) ส่วนใหญ่มีขนาดของต่อมไทรอยด์ 30 กรัม (42.29%) และ 45 กรัม (29.85%) จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบฮอร์โมนไทรอยด์ Free T4 ที่แรกเริ่มวินิจฉัยอยู่ที่ 4.45 +/- 0.16 ng/dl และ Free T3/Free T4 ratio 3.00 +/-0.07 pg/ng

เมื่อศึกษาปัจจัยเพศ อายุ และระดับ Free T3/Free T4 ratio กับผลสำเร็จของการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease (ตารางที่ 2) พบว่าเพศไม่

มีความแตกต่างในเรื่องขนาดของไอโอดีน 131 dose แรกที่ได้รับ และเพศไม่ได้เป็นปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดผลสำเร็จของการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์และการรักษาหายด้วยไอโอดีน 131 เพียงครั้งเดียว จากการศึกษาพบว่าอายุผู้ป่วยที่น้อยกว่า 40 ปีจะประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์มากกว่าผู้ป่วยที่อายุ 40 ปี  $p < 0.029$  และขนาดของไอโอดีน 131 ในการรักษาผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี จะใช้ขนาดไอโอดีน 131 อยู่ที่  $17.24 \pm 1.06$  mci และอายุมากกว่า 40 ปีจะใช้ขนาดไอโอดีน 131 อยู่ที่  $14.90 \pm 0.85$  mci ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.036$  สำหรับเมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่มี Free T3/Free T4 ratio  $\leq 4.4$  จะประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยไอโอดีน 131 มากกว่าผู้ป่วยที่มี Free T3/Free T4 ratio  $> 4.4$  ซึ่งจะต้องได้รับขนาดของ I131 มากกว่า 1 ครั้งในการรักษาแต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ  $p < 0.062$

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่หายจากโรคไทรอยด์เป็นพิษ Graves'

Parameters	No (%)
Total no. of patients	201
Age of onset (yrs)	
• Mean $\pm$ SEM	43.82 +/- 0.92
• Patient < 40 yr	86 (42.78)
• Patient $\geq$ 40 yr	115 (57.22)
Gender	
• Female	157 (78.10)
• Male	44 (21.90)
Goiter size	
• 30 gm	85 (42.29)
• 45 gm	60 (29.85)
• 60 gm	37 (18.40)
• 75 gm	1 (0.50)
• 90 gm	16 (7.96)
• > 100 gm	2 (1.00)
	0 (0)

Parameters	No (%)
Free T4 at diagnosis (ng/dl)	
● Mean ± SEM	4.45 +/- 0.16
FT3/FT4 ratio mean ± SEM (pg/ng)	3.00 +/-0.07

SEM: standard error of the mean

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของเพศ อายุและอัตราส่วนของ FreeT3/FreeT4 กับผลสัมฤทธิ์ของการรักษา ไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease โดยใช้การวิเคราะห์แบบ univariable regression analysis

	Gender				Age				FT3FT4 ratio			
	Male (n=44)	Female (n=157)	OR and 95% CI	P- value	Age < 40 (n=86)	Age ≥ 40 (n=115)	OR and 95% CI	P	FT3FT4 ratio ≤4.4 (n=150)	FT3FT4 ratio >4.4 (n=51)	OR and 95% CI	P- value
Successful medical treatment	14	62	1.40(0.69- 2.85)	0.355	40	36	0.52(0.29- 0.93)	0.029	59	17	0.77 (0.19- 3.20)	0.721
Failed med treatment	30	95	0.72(0.35- 1.46)		46	79	1.91(1.07- 3.40)		91	34	1.30 (0.31- 5.39)	
Cure with 1 dose of l131	25	87	2.32(0.61- 8.87)	0.219	41	71	1.15(0.31- 4.33)	0.831	83	4	0.12 (0.02- 0.82)	0.062
Cure with > 1 dose of l131	4	6	0.43(0.11- 1.65)		4	6	0.87(0.23- 3.52)		5	2	8.3 (1.21- 56.75)	
Mean first dose l131 (mci) ± SEM	15.7+/- 1.21	15.77+/- 0.88		0.688	17.24+/- 1.06	14.90+/- 0.85		0.036	15.37+/- 0.69	24.17+/- 6.88		0.352

เมื่อศึกษาปัจจัยพื้นฐานได้แก่ อายุ เพศ ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ Free T4 ที่จะประสบความสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease โดยวิธี logistic regression analysis (ตารางที่ 3) พบว่าผู้ป่วยที่จะประสบความสำเร็จในการรักษานั้นได้รับขนาด

รังสีไอโอดีนในการรักษาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดรังสีไอโอดีนมากกว่า p 0.006 ในขณะที่ปัจจัยเรื่องเพศ อายุ ระดับ Free T4 เมื่อแรกวินิจฉัยและค่า Free T3/Free T4 ratio ≤ 4.4 ไม่ได้เป็นปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จของการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาปัจจัยพื้นฐานได้แก่ อายุ เพศ ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ Free T4 ที่มีผลต่อความสำเร็จของการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ด้วยไอโอดีน 131 โดยใช้ logistic regression analysis

N=201	Adjusted odds ratio of successful response	95% confidence interval	p-value
Male sex	0.14	0.01-1.31	0.085
Female sex	7.11	0.74-68.83	0.090
Free T4 at presentation	0.82	0.54-1.23	0.334
FT3/FT4 ratio $\leq 4.4$	1.34	0.02-73.46	0.886
Radioiodine dose	0.80	0.69-0.94	0.006
Age $\geq 40$	0.67	0.09-5.15	0.704

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังถึงปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จในผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ทั้งจากยาต้านไทรอยด์และการรักษาด้วยไอโอดีน 131 โดยพิจารณาจากลักษณะทางคลินิกเบื้องต้น ได้แก่ เพศ อายุ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่น ระดับ Free T4 เมื่อแรกวินิจฉัย Free T3/Free T4 ratio และขนาดของไอโอดีน 131 ที่ใช้ในการรักษาครั้งแรก เนื่องจากผลลัพธ์ของการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ไม่สามารถพยากรณ์ได้ การค้นหาปัจจัยที่คาดการณ์การรักษาได้จึงเป็นประโยชน์ในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย มีหลายการศึกษาพยายามค้นหาปัจจัยที่บ่งบอกพยากรณ์โรคไม่ดีเช่นการกลับเป็นซ้ำของผู้ป่วยหลังจากรักษาแล้ว ส่วนใหญ่ใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่น TSH receptor antibody หรือการทำ radioactive iodine uptake แต่มีข้อจำกัดเนื่องจากไม่สามารถตรวจได้ทุกสถานพยาบาล มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าอายุมีผลต่อการแสดงของโรคโดยอายุที่มากขึ้นจะมีอาการของไทรอยด์เป็นพิษที่ลดลง<sup>26</sup> ความรุนแรงของ

โรคและระดับ TSH receptor antibody จะลดลงตามอายุ<sup>27,28</sup> ขณะที่อาการทางตาจะเพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น<sup>29</sup> จากการศึกษาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ univariable regression analysis ในการศึกษาพบว่าเพศหญิงมีแนวโน้มรักษาหายด้วยยาต้านไทรอยด์มากกว่าเพศชาย แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p 0.355 สอดคล้องจากการศึกษาของ Vitti P และคณะ<sup>30</sup> ที่พบว่าเพศชายมีโอกาสกลับเป็นซ้ำมากกว่าเพศหญิง แต่ไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีมีโอกาสที่จะรักษาหายด้วยวิธีรับประทานยาต้านไทรอยด์ (successful medical treatment) มากกว่าผู้ที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไปล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ odds ratio 1.91 p 0.028 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าอายุน้อยจะกลับเป็นซ้ำมากกว่าแต่ยังไม่มีการศึกษาในเรื่องของอายุกับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยรังสีไอโอดีน<sup>30,31</sup> ซึ่งการศึกษานี้ได้ศึกษาปัจจัย อายุ กับความสำเร็จในการ

รักษาผู้ป่วยด้วยรังสีไอโอดีนพบว่า อายุมากมีแนวโน้มสำเร็จในการรักษาด้วยรังสีไอโอดีนมากกว่าแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ odds ratio 0.87 p 0.831 และจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าปัจจัยที่จะมีผลให้เกิดความสำเร็จในการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่จะประสบความสำเร็จในการรักษานั้นคือผู้ป่วยที่ได้รับขนาดรังสีไอโอดีนในการรักษาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดรังสีไอโอดีนมากกว่า p 0.006 เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับขนาดของรังสีไอโอดีนมากเป็นผู้ป่วยที่สำเร็จในรักษา มากกว่าต้องได้รับขนาดรังสีไอโอดีนที่มากกว่าหรือหลายครั้ง ในขณะที่ปัจจัยพื้นฐานเบื้องต้นเช่น เพศ อายุ ระดับฮอร์โมนไทรอยด์ Free T4 เมื่อแรกวินิจฉัยและระดับ FreeT3/FreeT4 ratio ไม่ได้ช่วยแสดงถึงการทำนายผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ A Allahabadia และคณะ<sup>32</sup>

### บทสรุป

ไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease เป็นไทรอยด์เป็นพิษที่พบบ่อย ถึงแม้ว่าจะพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชายแต่จากการศึกษานี้พบว่าผลลัพธ์ของการรักษาไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศ จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่มีโอกาสล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์คือผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป แนวทางในการรักษาเพิ่มเติมนอกจากการใช้ยาต้านไทรอยด์ (antithyroid drugs) คือ การกลืนแร่ไอโอดีน 131 (radioactive iodine) และการผ่าตัด (near-total/total thyroidectomy) ในผู้ป่วยบางรายอาจจะได้รับการรักษาหลายวิธีจึงจะสามารถทำให้เกิดภาวะไทรอยด์ทำงานปกติได้ ซึ่งปัจจุบันนิยมใช้การรักษาด้วยไอโอดีน 131 เนื่องจากเป็นวิธีที่สะดวกและได้ผลดีแต่ในเวชปฏิบัติ การรักษาด้วยไอโอดีน 131 ได้ไม่ได้มีอยู่ครอบคลุมทุกโรงพยาบาลการรักษาด้วยไอโอดีน 131 ผู้ป่วยจะต้องเดินทางไปสถานพยาบาลที่สามารถให้การรักษาได้ซึ่งอาจจะอยู่ห่างไกลและไปหลายครั้งจึงจะรักษาให้หายขาด

ได้ ผู้ป่วยซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในวัยทำงานอาจจะต้องเสียเวลาในสถานหลายครั้ง ความสำเร็จของการรักษาด้วยไอโอดีน 131 เพียง 1 ครั้ง เป็นสิ่งที่พึงปรารถนาในการรักษา ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่จะประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยยาต้านไทรอยด์นั้นคือผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปีและผู้ป่วยที่ได้รับขนาดรังสีไอโอดีนในการรักษาน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยขนาดรังสีไอโอดีนมากกว่า แต่ผลที่ได้จากการศึกษานี้พบว่าข้อมูลที่เป็นพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแรกวินิจฉัยไม่สามารถนำมาทำนายผลลัพธ์ของการรักษาไทรอยด์เป็นพิษชนิด Graves' disease ได้ อาจจะต้องใช้การตรวจเพิ่มเติมเช่น ระดับของ TSH receptor antibody หรือการวัดระดับ radioactive iodine uptake เป็นต้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Tunbridge W, Evered DC, Hall R. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickam survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1977;7:481-93.
2. Terry F, Davies PL, Bahn RS. Hyperthyroid disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. William Textbook of Endocrinology. Philadelphia, PA: Elsevier; p. 369-415.
3. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. N Engl J Med [Internet]. 2016;375(16):1552-65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
4. Lewis E, Braverman D. Werner & Ingbar's The Thyroid a Fundamental and Clinical Text. Wolters Kluwer; 2013.
5. Sridama V. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาภาวะต่อมไทรอยด์เป็นพิษ Clinical Practice Guideline 2010 1 : ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2010. :216-9.

6. Nordyke RA, Fl G. Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. Arch Intern Med. 1988;148(3):626–31.
7. Shigemasa C, Abe K, Taniguchi S, Mitani Y, Ueda Y, Adachi T. Lower serum free thyroxine(T4) levels in painless thyroiditis compared with Graves' disease despite similar serum total T4 levels. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65(2):359–63.
8. Sriphrapadang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. Ann Med Surg(Lond). 2016;10:69–72.
9. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. N Engl J Med. 1994;330:1731–8.
10. Wartofsky L, Glinioer D, Solomon B. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. Thyroid. 1991;2:129–35.
11. Glinioer D, Hesch D, Lagasse R, Laurberg P. The management of hyperthyroidism due to Graves' disease in Europe in 1986. Results of an international survey. Acta Endocrinol (Copenh). 1987;115:1–23.
12. Vitti P, Rago T, Chiovato L. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid. 1997;7:369–75.
13. Schleusener H, Schwander J, Fischer C. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. Acta Endocrinol (Copenh). 1989;120:689–701.
14. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL. American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26:1343–421.
15. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018;7:167–86.
16. Massa E, Carlini M, Flecchia D, Blatto A, Zuccarrini O, Gamba S. long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses : a retrospective study. J Endocrinol Invest. 2008;31(10):866–72.
17. Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. Ann Intern Med. 1994;121(4):281–8.
18. Laurberg P. Graves' disease. Acta Endocrinol (Copenh). 1986;111(1):39–43.
19. Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, Johnston C, Farid NR. Dose smoking increase relapse rates in Graves' disease? J Endocrinol Invest. 2002;25(2):152–7.
20. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn JA. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(3):1038–42.

21. Orgiazzi J, Madec AM. Reduction of risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid*. 2002;12(10):849–53.
22. Glinoe D, De Nayer P, Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' Hansen B, Iversen PE, Jensen E, Weeke S. Goiter size and outcome of medical treatment of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(5):475–83.
23. Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Pilla P. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before at the end of methimazole treatment and after drug withdrawal: evidence that the Activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. *Thyroid*. 2006;16(3):295–302.
24. Liu X, Qiang W, Liu L, Liu S, Gao A. A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(3):321–6.
25. Xing YZ, Zhang K. Predictive factors for the outcomes of Graves' disease patients with radioactive iodine (<sup>131</sup>I) treatment. *Biosci Rep*. 2020;40.
26. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada AS. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med*. 1988;148(3):626–31.
27. Aizawa T, Ishihara M, Hashizume K, Takasu N, Yamada T. Age-related changes of thyroid function and immunologic abnormalities in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(10):944–8.
28. Kawabe T, Komiya I, Endo T, Koizumi Y, Yamada T. Hyperthyroidism in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1979;27(4):152–5.
29. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(4):367–72.
30. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid*. 1997;7(3):369–75.
31. Yamada T, Aizawa T, Koizumi Y, Komiya I, Ichikawa K, Hashizume K. Age-related therapeutic response to antithyroid drug in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42(5):513–6.
32. Allahabadia A, Daykin J, Holder RL, Sheppard MC, Gough SCL, Franklyn JA. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000 Mar 1;85(3):1038–42.