

The Quest for the Standard: Global Lung Initiative (GLI) 2012

วันชัย เดชสมภพธิ์ฤทัย พ.บ.

สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

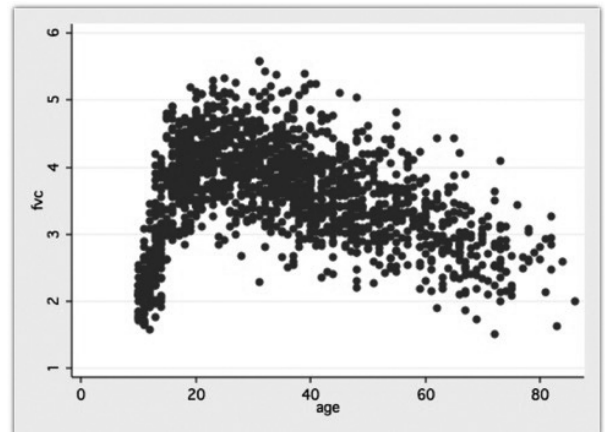
บทนำ

การตรวจสมรรถภาพปอดด้วยเครื่อง spirometry นั้นมีประโยชน์ในการช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยโรค และประเมินความรุนแรงของความผิดปกติของการทำงานของระบบการหายใจ การแปลผลค่าที่ได้จากการตรวจ spirometry ว่าปกติหรือผิดปกตินั้นต้องอาศัยการเปรียบเทียบกับค่าปกติในประชากรทั่วไปเช่นเดียวกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ อย่างไรก็ตาม ค่าปกติหรือค่ามาตรฐานของการตรวจ spirometry นั้นจะแปรผันตามปัจจัยหลายประการ ได้แก่ ชาติพันธุ์ เพศ อายุ และความสูง โดยสามารถคำนวณได้จากสมการที่ได้จากการศึกษาวิจัยที่ได้จากการสำรวจในแต่ละเชื้อชาติ การศึกษาส่วนใหญ่ทำในประชากรทางตะวันตกซึ่งเป็นคอเคเซียน เช่น สมการของ European Community for Steel and Coal (ECCS)¹, Crapo², NHANES III³ เป็นต้น สำหรับการศึกษาในประชากรในแถบอื่นมีน้อย ในทวีปเอเชีย ซึ่งเป็นมองโกลอยด์นั้น มีสมการของ Lam และคณะ⁴ ที่ทำการสำรวจในประชากรชาวฮ่องกงในปี พ.ศ. 2525

Siriraj equations

การแปลผลการตรวจ spirometry ในประเทศไทย ในอดีต เริ่มจากการใช้ค่ามาตรฐานจากสมการของประชากรทางตะวันตกนำมาปรับโดยคูณด้วย correction factor ต่อมา จึงใช้สมการของ Lam⁴ เนื่องจากเป็นสมการเดียวที่ทำการสำรวจในประชากรแถบเอเชีย อย่างไรก็ตาม งานวิจัยของ Lam ไม่ได้คัดประชากรที่มีประวัติสูบบุหรี่หรือออก จึงอาจทำให้ค่าที่คำนวณจากสมการมีความคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง รวมถึงอาจมีความแตกต่างระหว่างชาติพันธุ์อยู่บ้าง แม้ว่าจะเป็นมองโกลอยด์ด้วยกัน ด้วยเหตุนี้ คณะผู้วิจัยจากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลร่วมกับกระทรวงสาธารณสุข จึงได้ทำการสำรวจในประชากรทั่วประเทศ เพื่อหาค่ามาตรฐานของสมรรถภาพปอดสำหรับประชากรไทย โดยกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมในการศึกษา มีอายุตั้งแต่ 10-92 ปี เพศหญิง 2,299 ราย เพศชาย 1,655 ราย ทำการคัดกลุ่มประชากรที่มีประวัติสูบบุหรี่หรือออกก่อน นำค่าสมรรถภาพปอดที่ได้จากการสำรวจมาสร้างสมการด้วยวิธี multiple

regression analysis ทำให้ได้สมการของศิริราช (Siriraj equations)⁵ เป็นสมการรวมที่ใช้ในประชากรตั้งแต่อายุ 10 ปี จนถึง 90 ปี เผยแพร่ในปี พ.ศ. 2543 หลังจากนั้นจึงมีการใช้สมการนี้ในการแปลผลการตรวจสมรรถภาพปอดสำหรับคนไทยในเวลาต่อมา รูปที่ 1 ได้แสดงตัวอย่างการกระจายของค่า forced vital capacity (FVC) ในประชากรเพศชาย



รูปที่ 1. ตัวอย่างการกระจายของค่า forced vital capacity ในประชากรเพศชาย

Problem of the transitional zone

หากเฝ้าติดตามตั้งแต่วัยเด็กจะพบว่าค่าสมรรถภาพปอดโดยเฉพาะค่า FVC จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามอายุที่มากขึ้น จนสูงสุดระหว่างอายุ 20-30 ปี จากนั้นจึงค่อยๆ ลดลงตามอายุที่มากขึ้น การเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วของสมรรถภาพปอดในช่วงวัยรุ่นนั้นเป็นผลจาก growth spurt ที่ทำให้ร่างกายสูงขึ้นเร็ว ในอดีตสมการของค่าสมรรถภาพปอดที่มักใช้ได้กับประชากรวัยเด็กเพียงอย่างเดียว หรือประชากรผู้ใหญ่เพียงอย่างเดียว ดังนั้นจึงเกิดคำถามว่าหากอายุ 18 ปี ควรใช้สมการของเด็กหรือผู้ใหญ่จึงจะถูกต้อง (18th birthday effect) มีผู้ทำการศึกษาว่า หากใช้ต่างสมการกัน อาจทำให้ค่าที่ได้แตกต่างกันได้ถึง -846 ถึง 1,309 มล.⁶ ทั้งนี้เนื่องจากวิธีทางสถิติเดิมที่ใช้ในการสร้างสมการคือ multiple regression analysis นั้นเป็นวิธีที่มีข้อจำกัด ดังนั้นหากมีสมการที่สามารถใช้ได้ต่อเนื่องจากวัยเด็กจนถึงวัยสูงอายุก็จะเป็นการดี

สำหรับ Siriraj equations แม้ว่าจะเป็นสมการที่ต่อเนื่องจากวัยเด็กจนถึงสูงอายุก็ตาม แต่สมรรถภาพปอดที่สูงขึ้นเร็วในช่วงวัยรุ่นอาจมีอิทธิพลต่อสมการรวมทำให้การแปลผลในช่วงสูงอายุมีความคลาดเคลื่อนได้ ซึ่งผลกระทบนี้เกิดขึ้นกับทุกสมการก่อนหน้าที่ยังใช้วิธีทางสถิติแบบเดิมคือ regression analysis

Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape (GAMLSS)

GAMLSS⁶ เป็นวิธีการทางสถิติสมัยใหม่ที่ช่วยทำให้การสร้างสมการค่ามาตรฐานของสมรรถภาพปอดมีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น อาจเรียกวิธีนี้ว่า Lambda-Mu-Sigma (LMS) method เนื่องจากการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการสำรวจจะทำให้ได้ค่า 3 ค่า ได้แก่ Mu (M) คือ mean (ค่ามาตรฐาน หรือ ค่าคาดคะเน), Lambda (L) คือ skewness (ความเบี่ยงเบน) และ Sigma (S) คือ coefficient of variation (สัมประสิทธิ์) ซึ่งทั้ง 3 ค่านี้ สามารถนำไปคำนวณ ค่ามาตรฐาน และ lower limit of normal (LLN) ต่อไปได้

Global equations

จากการที่มีวิธีทางสถิติสมัยใหม่ดังกล่าว จึงมีความพยายามจากแพทย์และนักวิชาการที่สนใจด้านสมรรถภาพปอดที่จะสร้างสมการค่ามาตรฐานที่ใช้ได้ในทุกชาติพันธุ์ทั่วโลก และเป็นสมการที่ใช้ได้ต่อเนื่องจากประชากรวัยเด็กจนถึงผู้สูงอายุ ดังนั้น โดยความคิดริเริ่มของ Philip Quanjer ได้ก่อตั้งเครือข่ายชื่อ The Global Lung Function Initiative (GLI) Network ขึ้นมาและได้เป็นศูนย์กลางในรวบรวมข้อมูลของสมรรถภาพปอดที่ได้จากการสำรวจทั่วโลก นำมาสร้างสมการดังกล่าว และได้เผยแพร่ในปี พ.ศ. 2555 เรียกชื่อว่า GLI 2012⁷ สมการนี้ใช้ได้ประชากรตั้งแต่อายุ 3-95 ปี ทั้งนี้จากข้อมูลที่ได้รับทำให้ได้สมการสำหรับประชากรที่เป็น ชาวคอเคเซียน, อเมริกันเชื้อสายแอฟริกา, เอเชียตะวันออกเฉียงเหนือ และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เท่านั้น สำหรับประชากรนอกเหนือจากนี้ให้ใช้สมการกลาง จนกว่าจะมีข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคต

สำหรับข้อมูลของประชากรในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้อาจมาจากฐานข้อมูลของ 9 การศึกษา มีจำนวนรวมของประชากร 13,247 ราย จากประเทศจีน, ฮองกง, ไต้หวัน, เกาหลี และไทย โดยที่ผู้นิพนธ์ได้เข้าร่วมกับ GLI Network นี้และได้ส่งข้อมูลสมรรถภาพปอดที่ได้จากการสำรวจจำนวน 3,954 ราย ให้เป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลกลางด้วย จากการวิเคราะห์พบว่าค่าสมรรถภาพปอดมีความแตกต่างกันระหว่าง เอเชียตะวันออกเฉียงเหนือ (n=4992) และ เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (n=8255) จึงทำให้ต้องใช้สมการแยกกัน โดยที่เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ หมายรวมถึงประเทศไทย, ไต้หวัน และจีนในพื้นที่ที่อยู่ล่างต่อแม่น้ำฮวงโห (Huaihe) และเทือกเขา Qinling⁷

ข้อดีของ GLI 2012 เมื่อเปรียบเทียบกับ Siriraj Equations ที่สำคัญคือวิธีการทางสถิติสมัยใหม่ทำให้นอกจากจะคำนวณค่ามาตรฐานได้แล้วยังสามารถคำนวณค่า lower limit of normal (LLN) ซึ่งก็คือค่า fifth percentile ได้ด้วย ค่าดังกล่าวมีความแม่นยำสูงเนื่องจากวิธีทางสถิติที่ใช้ไม่มีข้อจำกัดด้านการกระจายของข้อมูล (distribution) นอกจากนี้การรวมข้อมูลทำให้มีจำนวนประชากรมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มประชากรผู้สูงอายุที่มีอยู่จำนวนน้อยใน

ฐานข้อมูลเดิม รวมทั้งยังทำให้สามารถคำนวณค่ามาตรฐาน และ LLN ในประชากรวัยเด็กตั้งแต่ 4 ปีขึ้นไปได้ ซึ่งแต่เดิม จะไม่สามารถคำนวณได้หากอายุต่ำกว่า 10 ปี

“Out of Africa” Theory

คำถามหนึ่งซึ่งมีผู้สนใจมาตั้งแต่อดีตก็คือ มีความแตกต่างของสมรรถภาพปอดในแต่ละชาติพันธุ์หรือไม่ การรวบรวมข้อมูลจากทั่วโลกโดย GLI Network ในครั้งนี้พบว่า มีความแตกต่างกันจริง และความแตกต่างนี้เรียงลำดับจาก คอเคเซียน, เอเชียตะวันออกเฉียงเหนือ, เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และ อเมริกันเชื้อสายแอฟริกา ตามลำดับ (ตารางที่ 1)⁷ ความแตกต่างนี้สอดคล้องกับ “Out of Africa” theory ซึ่งได้ข้อมูลจากการสำรวจด้านพันธุกรรมที่บ่งชี้ว่า เผ่าพันธุ์มนุษย์ถือกำเนิดในทวีปแอฟริกา จากนั้นจึงอพยพผ่านเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ขึ้นไปสู่เอเชียตะวันออกเฉียงเหนือโดยมีวิวัฒนาการในระหว่างการอพยพมาเรื่อยๆ

ตารางที่ 1. ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของสมรรถภาพปอด แยกตามเพศและชาติพันธุ์เทียบกับคอเคเซียน (ดัดแปลงจาก Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. 2012; 40:1324–43.)

	หญิง			ชาย		
	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC
เอเชียตะวันออกเฉียงเหนือ	-0.7	-2.1	1.1	-2.7	-3.6	0.9
เอเชียตะวันออกเฉียงใต้	-13.0	-15.7	2.9	-9.7	-12.3	2.8
อเมริกันเชื้อสายแอฟริกา	-13.8	-14.4	0.6	-14.7	-15.5	0.8

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity

การวิเคราะห์ของ GLI 2012 ยังพบความแตกต่างของสมรรถภาพปอดระหว่างประชากรจีนที่อยู่ตอนเหนือและใต้ โดยพบว่าประชากรตอนเหนือมีค่าสมรรถภาพปอดสูงกว่าประมาณ 12-17% และพบว่าค่าสมรรถภาพปอดของประชากรจีนตอนเหนือมีค่าใกล้เคียงกับคอเคเซียน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Crapo และคณะ⁸ ที่พบว่าชาวมองโกลพื้นเมืองมีค่าเฉลี่ยของสมรรถภาพปอดแตกต่างจากคอเคเซียนเพียง 1-2% เท่านั้น

Fifth percentile v percent predicted

การแปลผลสมรรถภาพปอดแต่ดั้งเดิมใช้ค่า percent predicted ที่ 80% เป็นค่า lower limit of normal (LLN) โดยไม่ปรากฏหลักฐานการอ้างอิงแต่อย่างใด มีเพียงคำแนะนำของ Bates & Christie⁹ ที่กล่าวว่า “ความเบี่ยงเบน (deviation) เกิน 20% จากค่ามาตรฐานน่าจะถือว่าผิดปกติ” หลังจากนั้นจึงมีการใช้ค่า percent predicted ที่ 80% เป็น LLN กันอย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตาม กฎนี้จะใช้ได้ก็ต่อเมื่อสัดส่วนของการกระจายตัวรอบๆ ค่ามาตรฐานนั้นคงที่ตลอด แต่จากหลักฐานที่ปรากฏชัดเจนจากข้อมูลที่รวบรวมมาไม่ได้เป็นเช่นนั้น⁷ ดังนั้นการใช้ค่า percent predicted ที่ 80% เป็น LLN จึงนำไปสู่การแปลผลการตรวจที่คลาดเคลื่อน การใช้ค่า fifth percentile เป็น LLN ซึ่งสามารถคำนวณได้จากสมการของ GLI 2012 จึงน่าจะเป็นวิธีที่ถูกต้องมากกว่า

Fixed ratio v LLN of FEV₁/FVC

เกณฑ์การแปลผลการตรวจสมรรถภาพปอดสำหรับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่กำหนดโดย Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) Guideline ใช้ค่า fixed ratio ของ post-bronchodilator FEV₁/FVC ที่ 70% เป็นเกณฑ์การวินิจฉัย อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลที่รวบรวมพบว่ามีค่า LLN ของ FEV₁/FVC นั้นมีการเปลี่ยนแปลงตามอายุ เช่นเดียวกับค่าสมรรถภาพปอดตัวอื่น การใช้ค่า fixed ratio ที่ 70% ของ FEV₁/FVC เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ airflow obstruction จึงนำไปสู่ความคลาดเคลื่อนในการแปลผล โดยจะเกิด under-diagnosis ในประชากรอายุน้อย และเกิด over-diagnosis ในประชากรสูงอายุ^{7, 10}

Obstacles of GLI 2012

แม้ว่าสมการค่ามาตรฐานของสมรรถภาพปอด GLI 2012 จะมีความแม่นยำ น่าเชื่อถือ และได้รับการยอมรับจากองค์กรวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง แต่เนื่องจากสมการมีความซับซ้อน ต่างจากสมการที่ใช้กันมาในอดีต จึงทำให้การใช้สมการนี้ยังไม่เป็นที่แพร่หลายนัก อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันวารสารต่างประเทศที่น่าเชื่อถือจะกำหนดให้ผู้ส่งผลงานวิจัยที่มีการตรวจสมรรถภาพปอดเพื่อลงตีพิมพ์ให้ใช้สมการ GLI 2012 นี้เป็นมาตรฐาน นอกจากนี้ ได้มีการจัดทำเว็บไซต์ www.lungfunction.org ที่เผยแพร่ข้อมูลความรู้ให้แก่ผู้สนใจสามารถค้นหาข้อมูลเพิ่มเติมได้

สำหรับในประเทศไทย ในสถานพยาบาลที่ยังใช้เครื่องตรวจสมรรถภาพปอดที่ผลิตออกจำหน่ายก่อนปี 2012 อาจพบกับปัญหาที่ไม่สามารถบรรจุสมการ GLI 2012 ลงในเครื่อง สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและวัณโรค ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ได้พัฒนาโปรแกรมคอมพิวเตอร์ "SpiroThai 3.0" (ใช้ร่วมกับโปรแกรม Microsoft Access) เพื่อใช้ในการคำนวณค่ามาตรฐาน GLI 2012 และยังใช้เป็นฐานข้อมูลสำหรับเก็บรวบรวมผลการตรวจสมรรถภาพปอดได้ด้วย โดยโปรแกรมนี้สามารถให้คำแนะนำ (Hint) สำหรับการแปลผลการตรวจเบื้องต้นสำหรับเจ้าหน้าที่เทคนิค และแพทย์ทั่วไปที่อาจไม่ชำนาญในการแปลผล

เอกสารอ้างอิง

1. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5-40.
2. Crapo RO, Morris AH, Clayton PD, Nixon CR. Lung volumes in healthy nonsmoking adults. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1982; 18:419-25.
3. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:179-87.
4. Lam KK, Pang SC, Allan WG, *et al.* A survey of ventilatory capacity in Chinese subjects in Hong Kong. *Ann Hum Biol* 1982; 9:459-72.
5. Dejsomritrutai W, Nana A, Maranetra N, *et al.* Reference spirometric values for healthy lifetime nonsmokers in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2000; 83:457-66.
6. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Automatic smoothing parameter selection in GAMLSS with an application to centile estimation. *Stat Methods Med Res* 2014; 23:318-32.
7. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, *et al.* Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 1982; 40:419-25.
8. Crapo RO, Jensen RL, Oyunchimeg M, Tsh T, DuWayne Schmidt C. Differences in spirometry reference values: a statistical comparison of a Mongolian and a Caucasian study. *Eur Respir J* 1999; 13:606-9.
9. Bates DV, Christie RV. *Respiratory function in disease.* Philadelphia and London: Saunders; 1964.
10. Dejsomritrutai W, Chuaychoo B. Impact of GLI-2012 Spirometric references and lower limit of normal on prevalence of COPD in older urban Thai persons. *J Med Assoc Thai* 2016; 99:276-81.