ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท ระยะที่ 4 : สู่ระบบการดูแลผู้ป่วยโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ

Addressing neurodegenerative diseases with biomarker-based personalized prevention and care (phase 4)

ผู้วิจัย

ผศ. พิเศษ. นพ. ภูษณุ ธนาพรสังสุทธิ์

Assist. Prof. POOSANU THANAPORNSANGSUTH, MD

สถานที่: ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ คณะแพทยศาสตร์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)” ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

สิงหาคม 2568

กิตติกรรมประกาศ

รายงานโครงการยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท ระยะที่ 4: สู่ระบบการดูแลผู้ป่วยโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ ฉบับนี้ได้ดำเนินการสำเร็จลุล่วงด้วยความเรียบร้อย อันเกิดจากความอนุเคราะห์และการสนับสนุนด้านงบประมาณทุนวิจัยจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) ที่ได้ให้การสนับสนุนอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาการดำเนินโครงการเป็นเวลา 4 ปีเต็ม คณะผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณมา ณ โอกาสนี้ด้วยความซาบซึ้งเป็นอย่างยิ่ง

คณะผู้วิจัยขอแสดงความขอบพระคุณเป็นอย่างสูงต่ออาสาสมัครและญาติของผู้ป่วยทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือและตอบรับเข้าร่วมโครงการวิจัยด้วยความสมัครใจ อันเป็นการเอื้อเฟื้อวิทยาทานเชิงวิชาการด้านวิทยาศาสตร์และการแพทย์ เพื่อการศึกษาและพัฒนาการประยุกต์ใช้ข้อมูลตัวชี้วัดทางชีวภาพในเชิงคลินิกอย่างเป็นรูปธรรม

นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ

คุณนาตยา รวมทรัพย์ และคุณอุทัยวรรณ ศรีชัยรัตนกูล จากสถาบันวิจัยการแพทย์ทางการทหาร หน่วยงานแบคทีเรียและพยาธิวิทยา ที่ให้การสนับสนุนทั้งด้านวิชาการและเอื้อเฟื้อสถานที่ รวมถึงการใช้งานเครื่องมือ Meso QuickPlex SQ120MM (MSD)

อาจารย์ ดร.จันทรกานต์ พิภพมงคล และทีมงานจากสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำและอำนวยความสะดวกในการใช้งานเครื่องมือ timsTOF Pro 2 (BRUKER)

ท้ายที่สุดนี้ คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า รายงานฉบับนี้จะเป็นประโยชน์ต่อหน่วยงานที่เกี่ยวข้องตลอดจนผู้สนใจในงานวิจัยด้านระบบประสาทและชีวสารสนเทศในอนาคตต่อไป

คณะผู้วิจัย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์

ประเทศไทยกำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างสมบูรณ์ ทำให้ความชุกของโรคในกลุ่มความเสื่อมของระบบประสาท (Neurodegenerative Diseases: NDDs) เพิ่มขึ้นอย่างมาก นำมาสู่ภาระทางเศรษฐกิจสังคมอย่างใหญ่หลวง โดยเฉพาะในประเทศที่มีรายได้ปานกลาง การรับมือจึงจำเป็นต้องใช้มาตรการหลายด้าน ทั้งการรณรงค์ลดปัจจัยเสี่ยง การวางระบบดูแลผู้ป่วย และการส่งเสริมงานวิจัยเพื่อบรรเทาผลกระทบ

หนึ่งในแนวทางสำคัญคือการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพ (biomarkers) เพื่อวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะก่อนมีอาการ ทำให้สามารถดำเนินมาตรการป้องกันแบบแม่นยำเฉพาะบุคคล ไม่ว่าจะด้วยยาที่มีเป้าหมายเพื่อเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค (disease modifying therapies, DMTs) ซึ่งเริ่มมีใช้แล้วในบางโรค หรือเน้นย้ำการกำจัดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างศักยภาพในการตรวจ biomarker ในคนไข้ไทย เตรียมตัวสำหรับการดูแลผู้ป่วย NDDs ด้วย biomarkers อย่างเต็มรูปแบบ

วัสดุและวิธีการ

โครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ ผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยโรคพริออนได้รับการประเมินแบบสอบถามและเก็บน้ำไขสันหลังเพื่อตรวจตัวชี้วัดชีวภาพโรคพริออนต่าง ๆ รวมถึงการอ่านแปลผลเอ็มอาร์ไอจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โครงการที่พัฒนาการตรวจหา α-synuclein ด้วยวิธี RT-QuIC ได้มีการทดลองตรวจ α-synuclein RT-QuIC สามแบบจากตัวอย่างน้ำไขสันหลังผู้ป่วยที่มีอาการพาร์กินสัน ในโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (NCT06375213) อาสาสมัครถูกรวบรวมมาจากผู้ที่สนใจผ่านการประชาสัมพันธ์และติดต่อเข้ามา หรือผู้ป่วยที่มาใช้บริการคลินิกความจำที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดตัวชี้วัดชีวภาพ ได้แก่ phosphorylated tau217 (p-tau217) และตัวชี้วัดอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้รับการตรวจแบบทดสอบทางปริชานปัญญาและแยกอาสาสมัครเป็นระยะต่าง ๆ ตามความรุนแรงของอาการ อาสาสมัครบางส่วนจะได้รับการตรวจเพทแสกน (positron emission tomography, PET) หลังจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการนัดติดตามทุกหนึ่งปี (กลุ่มที่ตรวจพบความผิดปกติทางปริชานปัญญา) หรือสองปี (กลุ่มที่ปกติ) สำหรับการวิเคราะห์ผลในปีที่ 4 นี้ ผู้วิจัยวิเคราะห์ผลในอาสาสมัครที่มีความผิดปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) และสมองเสื่อมระยะต้น (mild dementia) ที่มีผลการติดตามอย่างน้อยสองปี การศึกษานี้จะใช้ค่าตัวชี้วัดชีวภาพตั้งต้นเป็นตัวทำนายแยกอาสาสมัครเกิดความเสื่อมถอยของปริชานปัญญาเมื่อติดตามไปสองปี โดยใช้สถิติ receiver operating characteristics (ROC) นอกจากนี้ อาสาสมัครจะถูกแยกเป็นสองกลุ่มตามค่าตัวชี้วัดชีวภาพแต่ละตัวที่ศึกษา (Q1-Q3 vs Q4) และผู้วิจัยจะอาศัย linear mixed effect model ปรับตามอายุ เพศและระดับการศึกษา เพื่อคำนวณอัตราการเสื่อมถอยของคะแนนแบบทดสอบทางปริชานปัญญาเฉลี่ยในอาสาสมัครแต่ละกลุ่ม ในโครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ neurofilament light chain (NFL) ในเลือดคนไทย ตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครสุขภาพดีในช่วงอายุต่าง ๆ ถูกนำมาวัดค่า NFL เพื่อหาค่าอ้างอิงโดยอาศัยค่าเปอร์เซนไทล์ที่ 95 ในแต่ละกลุ่มอายุ

ผลการศึกษา

โครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมแล้ว 65 คน จากทั่วทุกภูมิภาค ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคพริออนทั้งหมด 37 คน (มี RT-QuIC ได้ผลบวก 33 คน) ทุกคนไม่มีลักษณะของโรคพริออนที่เกิดจากการติดเชื้อ โครงการ α-synuclein ใช้โปรตีนที่สังเคราะห์เองตรวจได้สอดคล้องกับโปรตีนสำเร็จรูปที่มีมาตรฐานมากกว่า 80% โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญามีอาสาสมัครเข้าร่วมแล้ว 391 คน โดยเป็นอาสาสมัครกลุ่มปริชานปัญญาปกติ 235 คน กลุ่ม MCI 131 คน และกลุ่มสมองเสื่อม 25 คน จากอาสาสมัครทั้งหมด มีคนที่มีการติดตามแล้วอย่างน้อย 1 ครั้งจำนวน 116 คน การวิเคราะห์ผลจากอาสาสมัคร MCI และ mild dementia ที่มีการติดตามเกินสองปีทั้งหมด 47 คน พบว่ามีอาสาสมัครที่มีคะแนน Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ลดลงมากกว่า 3 คะแนนต่อปี 8 คน (18.18%) และมีคะแนน Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes (CDR-SOB) เพิ่มขึ้นมากกว่า 1 คะแนนต่อปี 15 คน (31.91%) และกลุ่มที่มีความเปลี่ยนแปลงอย่างใดอย่างหนึ่งรวม 19 คน (40.43%) ตัวชี้วัดชีวภาพที่ทำนายการเปลี่ยนแปลงของ MoCA ได้ดีที่สุดคือ tau-PET (AUC = 0.91; 95%CI: 0.83–1.0) รองลงมาคือระดับ p-tau217 ในพลาสมา (AUC = 0.84; 95%CI: 0.72–0.96) ตัวชี้วัดชีวภาพที่ทำนายการเปลี่ยนแปลงของ CDR-SOB ได้ดีที่สุดคือ tau-PET (AUC = 0.86, 95%CI: 0.73–0.98) รองลงมาคือระดับ p-tau217 ในพลาสมา (AUC = 0.79, 95%CI: 0.66–0.93) ตัวชี้วัดชีวภาพที่ทำนายการเปลี่ยนแปลงของ MoCA หรือ CDR-SOB ได้ดีที่สุดคือ tau-PET (0.94; 95%CI: 0.86–1.0) รองลงมาคือระดับ p-tau217 ในพลาสมา (AUC = 0.83, 95%CI: 0.71–0.95) การวิเคราะห์โดยใช้ linear mixed-effects model พบว่า ภายในเวลา 3 ปี ผู้ป่วยในกลุ่มที่มี p-tau217$_{MSD}$ มากกว่า 15.9 mg/mL (Q4) จะมีคะแนน MoCA ลดลงเฉลี่ย 6.98 และคะแนน CDR-SOB เพิ่มขึ้น 4.25 เทียบกับคนที่ได้ค่าต่ำกว่า 15.9 mg/mL (Q1–Q3) ที่จะมีคะแนน MoCA ลดลงเฉลี่ย 1.92 และคะแนน CDR-SOB เพิ่มขึ้นเพียง 0.88 ในโครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในเลือดคนไทย รวบรวมอาสาสมัครได้ 543 คน มีอายุตั้งแต่ 19-89 ปี เมื่อแบ่งอาสาสมัครตามกลุ่มอายุพบว่าค่า NFL ในกลุ่มอายุ 19-30 ปี ไม่แตกต่างจากกลุ่ม 31-40 ปี กลุ่มอายุ 31-40 ปี ไม่แตกต่างจากกลุ่ม 41-50 ปีและกลุ่มอายุ 71-80 ปี ไม่แตกต่างจากกลุ่ม 81-89 ปีอย่างมีนัยสำคัญ ค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในคนไทยอายุกลุ่มอายุ 19-50 ปี, กลุ่มอายุ 51-60 ปี, กลุ่มอายุ 61-70 ปี และ กลุ่มอายุ 71-90 ปี ได้แก่ 11.6, 16.1, 22.0 และ 37.0 pg/mL ตามลำดับ และโครงการประเมินการป้องกันและดูแลภาวะสมองเสื่อมโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ ผู้วิจัยได้เตรียมการเพื่อรับตัวอย่างส่งตรวจจากทั่วประเทศ คาดว่าจะพร้อมเริ่มเก็บข้อมูลได้ในปีที่ 5 ตามกำหนด

สรุป

จากการศึกษาในปีที่ 4 โครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาตคำ ยังไม่พบโรคพริออนที่น่าสังสัยว่าเกิดจากการระบาด โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญาสามารถรวบรวมอาสาสมัครได้ตามเกณฑ์ ผลการวิเคราะห์พบว่า ผู้ที่มี MCI และสมองเสื่อมระยะต้น ตัวชี้วัดชีวภาพที่ทำนายการเสื่อมถอยทางปริชานปัญญาได้ดีที่สุดคือ tau-PET อย่างไรก็ดีการตรวจตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในเลือดสามารถทำนายได้ดีเป็นอันดับที่สองโดยมีความแม่นยำใกล้เคียง tau-PET ทำให้มีศักยภาพในการนำไปใช้คัดกรองผู้ป่วยที่จะเกิดการเสื่อมถอยทางปริชานปัญญาได้ ค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในเลือดของคนไทยใกล้เคียงกับของต่างประเทศ

คำสำคัญ สังคมผู้สูงอายุ, ภาวะสมองเสื่อม, โรคความเสื่อมของระบบประสาท, ตัวชี้วัดชีวภาพ, ชุดตรวจวินิจฉัย, อาร์ที-ควิ้ค, โรคอัลไซเมอร์, โรคพริออน, โปรตีนอัลฟาซินนิวคลิอิน, โปรตีนทาว, นิวโรฟิลาเมนท์ไลท์เชน

Abstract

Objectives

Thailand is entering a super-aged society, resulting in a significant increase in the prevalence of neurodegenerative diseases (NDDs) that leads to a growing socioeconomic burden. Addressing this challenge requires a comprehensive approach that includes public health campaigns to reduce risk factors, the development of care systems, and the promotion of research to alleviate long-term impact. One promising strategy is the use of biomarkers for early diagnosis—prior to symptom onset—enabling precision prevention either through emerging disease-modifying therapies (DMTs) or through intensified management of individual risk profiles. This research program aims to build national capacity for biomarker testing in Thai patients and prepare the healthcare system for the implementation of biomarker-guided care in NDDs.

Material and Methods

The National Prion Disease Surveillance Program evaluated patients with suspected prion disease through clinical assessments, cerebrospinal fluid (CSF) collection for biomarker testing, and MRI interpretation by expert neuroradiologists. A related project on α-synuclein detection using RT-QuIC tested three assay protocols on CSF samples from patients with Parkinsonian syndromes. In the prospective cohort study Investigating Neurocognitive Disorders Epidemiology (NCT06375213), participants were recruited from both a hospital memory clinic and the general public. All participants underwent blood sampling for biomarkers—particularly plasma phosphorylated tau217 (p-tau217)—cognitive testing, and staging by clinical severity. A subset received PET scans, and participants are being followed annually if cognitively impaired or every two years if cognitively normal. In year four, analysis focused on participants with mild cognitive impairment (MCI) and mild dementia who had at least two years of follow-up. Baseline biomarkers were assessed as predictors of cognitive decline using receiver operating characteristics (ROC). Participants were divided into quartiles based on biomarker levels, and linear mixed-effects models adjusted for age, sex, and education were used to estimate average rates of cognitive decline. In a separate study to establish reference values for plasma neurofilament light chain (NFL), 543 healthy individuals aged 19–89 were enrolled and analyzed using the 95th percentile stratified by age group.

Results

The Prion Surveillance Project enrolled 65 patients from across Thailand, of whom 37 were diagnosed with prion disease (33 RT-QuIC positive). None exhibited signs of transmissible prion disease. The in-house synthesized α-synuclein RT-QuIC assay demonstrated over 80% concordance with commercial standards. The cognitive cohort enrolled 391 participants: 235 cognitively normal, 131 with MCI, and 25 with dementia and now has 116 participants with follow-up data. Of the 47 MCI and mild dementia participants who had at least two years of observation, 8 participants (18.18%) declined more than 3 points per year on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), 15 (31.91%) increased more than 1 point per year on the Clinical Dementia Rating Scale – Sum of Boxes (CDR-SOB), and 19 (40.43%) showed significant decline on either metric. The best predictor of MoCA decline was tau-PET (AUC = 0.91, 95% CI: 0.83–

1.0), followed by plasma p-tau217 (AUC = 0.84, 95% CI: 0.72–0.96). Similarly, tau-PET best predicted worsening of CDR-SOB (AUC = 0.86, 95% CI: 0.73–0.98), followed by p-tau217 (AUC = 0.79, 95% CI: 0.66–0.93). When considering either cognitive measure, tau-PET showed the highest overall predictive value (AUC = 0.94, 95% CI: 0.86–1.0), followed by p-tau217 (AUC = 0.83, 95% CI: 0.71–0.95). In mixed-effects models, participants in the highest quartile of plasma p-tau217 (≥15.9 pg/mL) showed an average MoCA decline of 6.98 points and CDR-SOB increase of 4.25 over three years, compared with declines of 1.92 and 0.88, respectively, in those with lower levels. In the NFL reference study, plasma NFL concentrations were found to increase with age, although differences between some adjacent age groups were not statistically significant. The 95th percentile values for plasma NFL in individuals aged 19–50, 51–60, 61–70, and 71–90 were 11.6, 16.1, 22.0, and 37.0 pg/mL, respectively. Preparations are currently underway for a nationwide implementation of biomarker-based dementia prevention and care, with sample collection expected to begin in year five.

Conclusion

In conclusion, by the fourth year of this initiative, no suspected outbreaks of transmissible prion disease were detected. The Investigating Neurocognitive Disorders Epidemiology cohort successfully enrolled participants as planned. Among those with MCI and early dementia, tau-PET was the most accurate predictor of cognitive decline, though plasma p-tau217 performed nearly as well and shows strong potential as a scalable screening tool. Reference values for plasma NFL in the Thai population were consistent with international findings, supporting their use in clinical and research settings.

Keywords: Aging society, dementia, neurodegenerative diseases, biomarkers, diagnostic assays, RT-QuIC, Alzheimer’s disease, prion disease, alpha-synuclein, tau protein, neurofilament light chain (NFL)

บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ

ประเทศไทยกำลังจะเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างสมบูรณ์ ผลจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวคือจำนวนผู้ป่วยโรคเรื้อรังจะเพิ่มขึ้นตาม โดยเฉพาะภาวะสมองเสื่อม ซึ่งพบได้บ่อยและมีแนวโน้มว่าอุบัติการจะพุ่งทะยานเรื่อย ๆ อาการของภาวะสมองเสื่อมส่งผลต่อชีวิตของตัวผู้ป่วยและผู้ดูแลอย่างมาก ต้องใช้ทรัพยากรมหาศาลในการดูแล และปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใด ๆ ที่สามารถยับยั้งหรือแม้แต่ชะลอการดำเนินของโรคได้ นับเป็นภัยคุกคามสำคัญต่อความมั่นคงของระบบสุขภาพ หากไม่มีมาตรการรองรับ

ภาวะสมองเสื่อมกว่ากว่าร้อยละ 70 มีสาเหตุมาจาก**โรคความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative diseases)** ซึ่งกลไกการเกิดโรคมีความซับซ้อนและยังไม่เป็นที่ทราบอย่างชัดเจน อย่างไรก็ดี ทุก ๆ โรคมีลักษณะบางประการที่คล้ายกัน เช่น มีต้นกำเนิดจากการสะสมของโปรตีนที่ถูกม้วนพับอย่างผิดปกติ (misfolded) และกระจุกเป็นโครงสร้างที่มีเสถียรภาพสูงที่เรียกว่า aggregates ชนิดต่าง ๆ ในสมอง ผลที่ตามมาหลาย ๆ ขั้นตอนทำให้เซลล์ประสาทค่อย ๆ ตายในบริเวณต่าง ๆ เกิดอาการของโรคความเสื่อมของระบบประสาท อาทิเช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน ฯลฯ โปรตีนเหล่านี้มักเริ่มสะสมในสมองนานกว่าสิบปีก่อนจะมีอาการ และสามารถตรวจพบโปรตีนเหล่านั้นได้จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ เช่นเลือดหรือน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) จึงสามารถใช้เป็น**ตัวชี้วัดชีวภาพ (biomarker)** ของการเริ่มสะสมพยาธิสภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาทได้

บทสรุปผู้บริหาร

ประเทศไทยกำลังจะเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างสมบูรณ์ ผลจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวคือจำนวนผู้ป่วยโรคเรื้อรังจะเพิ่มขึ้นตาม โดยเฉพาะภาวะสมองเสื่อม ซึ่งพบได้บ่อยและมีแนวโน้มว่าอุบัติการจะพุ่งทะยานเรื่อย ๆ อาการของภาวะสมองเสื่อมส่งผลต่อชีวิตของตัวผู้ป่วยและผู้ดูแลอย่างมาก ต้องใช้ทรัพยากรมหาศาลในการดูแล และปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใด ๆ ที่สามารถยับยั้งหรือแม้แต่ชะลอการดำเนินของโรคได้ นับเป็นภัยคุกคามสำคัญต่อความมั่นคงของระบบสุขภาพ หากไม่มีมาตรการรองรับ

ภาวะสมองเสื่อมกว่ากว่าร้อยละ 70 มีสาเหตุมาจากโรคความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative diseases) ซึ่งกลไกการเกิดโรคมีความซับซ้อนและยังไม่เป็นที่ทราบอย่างชัดเจน อย่างไรก็ดี ทุก ๆ โรคมีลักษณะบางประการที่คล้ายกัน เช่น มีต้นกำเนิดจากการสะสมของโปรตีนที่ถูกม้วนพับอย่างผิดปกติ (misfolded) และกระจุกเป็นโครงสร้างที่มีเสถียรภาพสูงที่เรียกว่า aggregates ชนิดต่าง ๆ ในสมอง ผลที่ตามมาหลาย ๆ ขั้นตอนทำให้เซลล์ประสาทค่อย ๆ ตายในบริเวณต่าง ๆ เกิดอาการของโรคความเสื่อมของระบบประสาท อาทิเช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน ฯลฯ โปรตีนเหล่านี้มักเริ่มสะสมในสมองนานกว่าสิบปีก่อนจะมีอาการ และสามารถตรวจพบโปรตีนเหล่านั้นได้จากสิ่งส่งตรวจต่าง ๆ เช่นเลือดหรือน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) จึงสามารถใช้เป็นตัวชี้วัดชีวภาพ (biomarker) ของการเริ่มสะสมพยาธิสภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาทได้

บทบาทของการวินิจฉัยโรคด้วยตัวชี้วัดชีวภาพเหล่านี้ในการดูแลผู้ป่วยปรากฏชัดเจนมากขึ้นทุกวัน หลังจากยา lecanemab และ donanemab ได้รับการรับรองแบบเต็ม (full approval) จาก US FDA ในช่วง 1-2 ปีที่ผ่านมา นับเป็นสองยาแรกที่มีประโยชน์ในการ **เปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค (disease modifying therapies, DMTs)** โดยการออกฤทธิ์ที่พยาธิสภาพของโรค แตกต่างจากยากในกลุ่ม cholinesterase inhibitors (เช่น donepezil) ซึ่งมีเพียงประสิทธิภาพเล็กน้อยในการบรรเทาอาการและไม่มีผลต่อการดำเนินโรค ทั้งนี้ ผู้ที่จะรับการรักษาด้วย DMT จำเป็นต้องยืนยันพยาธิสภาพด้วยตัวชี้วัดชีวภาพก่อนเสมอ นอกจากนี้ ในคนที่ยังไม่มีอาการหรือยังไม่สามารถใช้ DMT ที่มีในปัจจุบันได้ การใช้ตัวชี้วัดชีวภาพยังมีประโยชน์ กล่าวคือตัวชี้วัดชีวภาพเหล่านี้สามารถใช้ทำนายการเกิดโรคได้หลายปีก่อนจะมีอาการ ฉะนั้น หากมีวิธีการตรวจที่เป็นมาตรฐาน มีข้อมูลค่าอ้างอิงในคนไทย และสามารถใช้ได้อย่างแพร่หลาย จะทำให้เกิดประโยชน์ในหลาย ๆ ระดับ ดังนี้

1) **ระดับตัวบุคคล** หากทราบว่าตนหรือสมาชิกในครอบครัวเริ่มมีการสะสมของโปรตีนผิดปกติในสมองและอาจเป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาทในอนาคต จะทำให้เกิดแรงผลักดันในการดูและสุขภาพ ควบคุมปัจจัยเสี่ยง ทำให้เริ่มวางแผนทางการเงิน สร้างเสริมความเข้าใจเกี่ยวกับโรคแก่สมาชิกครอบครัว เข้ารับการดูและโดยผู้เชี่ยวชาญตั้งแต่เนิ่น ๆ และเตรียมความพร้อมรับมือในด้านต่าง ๆ หากมีอาการในระยะที่เหมาะสมกับยา DMTs การตรวจตัวชี้วัดชีวภาพนอกจากจะจำเป็นต่อการระบุพยาธิสภาพที่เป็นเป้าหมายของยา ยังให้ข้อมูลสำคัญต่อการพิจารณาข้อดีข้อเสียเพื่อตัดสินใจรับการรักษาต่อไป
2) **ระดับการบริการทางการแพทย์** แพทย์ทั้งในระดับปฐมภูมิไปจนถึงตติยภูมิ ที่ดูแลผู้ป่วยที่มีอาการต่าง ๆ มีเครื่องมือในการวินิจฉัยแยกโรคตั้งแต่ตอนที่อาการยังไม่ชัดเจน ทำให้สามารถจัดกลุ่มและแยกแยะผู้ป่วยส่งไปยังสถานบริการที่มีความพร้อมและให้การดูแลได้อย่างเหมาะสมกับตัวผู้ป่วย เป็นการลดภาระไม่ให้

โรงพยาบาลขนาดเล็กต้องดูแลผู้ป่วยที่ซับซ้อนเกินไป และในขณะเดียวกันโรงพยาบาลขนาดใหญ่ที่มีความชำนาญไม่ต้องดูแลผู้ป่วยจำนวนมากเกินไป แพทย์เฉพาะทางสามารถมีทางเลือกได้มากขึ้นในการตรวจวินิจฉัย และแนะนำการรักษาที่เหมาะสมจำเพาะเจาะจงแก่ผู้ป่วยแต่ละคน

3) **ระดับสาธารณสุขของประเทศ** ตัวชี้วัดชีวภาพจะทำให้มีข้อมูลที่ใช้ทำนายอุบัติการณ์ของโรคได้ในอีกหลาย ๆ ปีข้างหน้า เป็นข้อมูลสำคัญในการกำหนดนโยบาย เตรียมสร้างบุคคลการและโครงสร้างพื้นฐานที่จำเป็นในการรองรับผู้ป่วยเหล่านั้น รวมถึงลงทุนส่งเสริมสุขภาพดังที่จะกล่าวต่อไป ตัวชี้วัดชีวภาพจากเลือดที่แม่นยำ ยังสามารถรองรับภาระการวินิจฉัย ซึ่งจะมีความจำเป็นเมื่อยาผู้ป่วยมี DMT ใช้ในประเทศไทย

ทั้งนี้ แม้ว่ายา DMTs ที่ผ่านการรับรองแล้วทั้งสองตัวยังไม่เข้าประเทศไทย และราคายังสูงมาก ๆ ทำให้อาจมีข้อกังขาเรื่องความคุ้มค่า มีความเป็นไปได้อย่างยิ่งว่านักวิจัยทั่วโลกจะค้นพบยารักษาโรคที่มีประสิทธิภาพและคนไทยจะเข้าถึงยาดังกล่าวได้ในอนาคตอันใกล้ ณ **เดือนมีนาคม พ.ศ. 2568 มียา DMTs ที่กำลังอยู่ใน pipeline การพัฒนาอยู่ 102 ตัว มี 20 ตัวอยู่ในเฟสสุดท้าย 60 ตัวอยู่ในเฟสที่ 2 และ 33 ชนิดอยู่ในเฟสแรก** ยาดังกล่าวจะใช้ได้ผลเมื่อรักษาตั้งแต่เนิ่น ๆ ตอนที่ยังเหลือเซลล์ประสาทมากพอ และมีความจำเพาะเจาะจงสำหรับโรคสมองเสื่อมแต่ละชนิด หมายความว่าก่อนที่คนไทยจะมีสิทธิ์ใช้ยาเหล่านั้น จำเป็นจะต้องยืนยันโรคความเสื่อมของระบบประสาทไปถึงระดับพยาธิสภาพเสียก่อน และตรวจยืนยันได้ในระยะที่ไม่มีอาการหรืออาการน้อยด้วย ตัวชี้วัดชีวภาพที่มีประสิทธิภาพสูง แม่นยำเมื่อใช้กับคนไทย มีความปลอดภัย ราคาถูก ทุกคนสามมารถเข้าถึงได้อย่างเสมอภาค จะมีความจำเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อวันนั้นมาถึง

นอกจากนี้ สำหรับคนที่ยังไม่มีอาการ สามารถป้องกันภาวะสมองเสื่อมได้มากถึงร้อยละ 45 โดยการลดปัจจัยเสี่ยงทั้ง 14 อย่าง ได้แก่ การศึกษาต่ำ หูหนวก อุบัติเหตุศีรษะกระแทก โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง การดื่มแอลกอฮอล์มากเกิน โรคอ้วน สูบบุหรี่ โรคซึมเศร้า ความเปล่าเปลี่ยวทางสังคม การไม่ออกกำลังกาย มลพิษทางอากาศ เบาหวาน และความผิดปกติด้านสายตา ซึ่งเป็นโอกาสที่ดีที่ผู้ดูแลระบบสุขภาพของประเทศจะลงทุนเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ ทั้งนี้การดำเนินการดังกล่าวย่อมอาศัยทรัพยากรมากพอสมควร ข้อมูลที่สามารถทำนายอุบัติการณ์ของโรคความเสื่อมของระบบประสาทหรือภาวะสมองเสื่อมจึงความสำคัญในการใช้ประกอบการตัดสินใจและกำหนดนโยบายเพื่อป้องกันภัยคุกคามนี้

ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ฯ เล็งเห็นถึงความสำคัญของการตรวจโปรตีนผิดปกติเพื่อใช้เป็นตัวชีวัดชีวภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาท จึงดำเนินโครงการวิจัย “**ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคสมองเสื่อม: การวิจัยและพัฒนาครบวงจร**” ในปีพ.ศ. 2564 และในขณะนี้ได้ดำเนินการมาถึงปีที่ 4 โดยมุ่งเน้นการศึกษาค้นหาวิธีตรวจที่เหมาะสมกับคนไทย ซึ่งครอบคลุมเรื่องประสิทธิภาพ ความแม่นยำ ความปลอดภัย ความเสมอภาคในการเข้าถึง ราคา ไปจนถึงศักยภาพในการใช้ประโยชน์ด้านอื่น ๆ เช่นการวิจัยตอบคำถามเรื่องกลไกการเกิดโรค ฯลฯ

โครงการที่ดำเนินการในปีที่ 4 แบ่งออกเป็นโครงการย่อย ๆ จำนวน 5 โครงการ ดังนี้

1) **ศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ** โรคพริออนเป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาทที่พบไม่บ่อยแต่มีความรุนแรงที่สุด และมีศักยภาพในการเป็นโรคระบาด (อาทิเช่น โรควัวบ้า ซึ่งเป็นโรคติดเชื้อที่มีอัตราตาย

100% มากกว่าพิษสุนัขบ้าและอีโบลา) การเฝ้าระวังโรคพริออนจึงมีความสำคัญต่อความมั่นคงทางสุขภาพ โครงการนี้ต่อยอดมาจากความสำเร็จในการพัฒนาวิธีการตรวจโรคพริออน โดยการตรวจหาโปรตีนก่อโรคที่เรียกว่า “พริออน” ด้วยวิธี Real-Time Quaking-Induced Conversion Assay (RT-QuIC) ในสองปีแรก การตรวจนี้มีความแม่นยำสูงและเป็นนับเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคในปัจจุบัน ในโครงการนี้ ผู้วิจัยเปิดรับปรึกษาจากแพทย์อายุรกรรมประสาททั่วประเทศที่มีผู้ป่วยที่สงสัยโรคพริออน และตรวจ RT-QuIC ให้โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย แพทย์และเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญของศูนย์ฯ ศึกษาข้อมูลทางคลินิก อ่านภาพวินิจฉัยระบบประสาท และให้คำแนะนำกับแพทย์และครอบครัวผู้ป่วย

ผลการดำเนินงานปี 2568 เป็นไปด้วยดี มีแพทย์ส่งผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการจากทั่วทุกภูมิภาคของประเทศ จำนวนเฉลี่ย 4.5 คนต่อเดือน ให้บริการการวินิจฉัยโรคพริออนได้ 151 คน ตั้งแต่เริ่มโครงการยังไม่พบผู้ป่วยที่มีลักษณะสงสัยโรคพริออนที่มาจากการระบาด

ความสำคัญของโครงการนี้ การเฝ้าระวังการแพร่ระบาดของโรคพริออน เช่น จากสัตว์สู่คน สามารถทำให้ตรวจพบการระบาดได้ตั้งแต่เนิ่น ๆ และมีเครื่องมือในการรับมือกับการระบาด เช่น RT-QuIC สามารถนำมาประยุกต์มาใช้ตรวจโรคอื่น ๆ เช่นโรควัวบ้าที่เคยระบาดในยุโรปเมื่อหลายปีก่อน (ซึ่งเกิดจากโปรตีน PrP อีกสายพันธุ์หนึ่ง) ทั้งยังทำให้เกิดความร่วมมือกับกับหน่วยงานนานาชาติ อาจช่วยตอบโต้การระบาดได้อย่างทันถ้วงที

2) **โครงการการตรวจหา การพัฒนาการตรวจหาโปรตีน α-synuclein ด้วยเทคนิค RT-QuIC** เป็นโครงการพัฒนาวิธีการตรวจโรคในกลุ่ม synucleinopathies (อาทิเช่นโรคพาร์กินสันและโรคพาร์กินสันเทียมบางชนิด) โดยวิธีนี้นับเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้เช่นกัน แต่ยังไม่สามารถทำได้ในประเทศไทย ทั้งนี้ผู้วิจัยดำเนินโครงการจากปีก่อน ที่สามารถสังเคราะห์โปรตีน α-synuclein สำเร็จแต่ยังไม่สามารถหาตัวอย่างผู้ป่วยจริงมาทดสอบความแม่นยำ ผู้วิจัยจึงหันมาเปรียบเทียบผลกับโปรตีนเชิงพาณิชย์สำเร็จรูป ซึ่งมีการเผยแพร่โปรโตคอลอย่างแพร่หลาย ผลการทดลองเปรียบเทียบระหว่างโปรตีนที่ผลิตในประเทศแบบต่าง ๆ และโปรโตคอลมาตรฐาน (โปรตีนเชิงพาณิชย์สำเร็จรูป) พบความสอดคล้องกัน 91% ถึง 100%

ความสำคัญของโครงการนี้ คือการตรวจพยาธิสภาพ โปรตีน α-synuclein ของโรคพาร์กินสันได้ จะทำให้สามารถยืนยันการวินิจฉัยในผู้ที่มีอาการแล้วและทำนายว่าใครจะเป็นโรคพาร์กินสันได้แม่นยำมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีเริ่มอาการที่เป็นสัญญาณเตือนของโรคพาร์กินสันเช่น อาการนอนละเมอ (rapid eye movement sleep behaviour disorder) จมูกไม่ได้กลิ่น ฯลฯ ซึ่งถือเป็นระยะที่อาจมีการรักษาเพื่อป้องกันโรคได้ สำหรับการดำเนินการในลำดับถัดไป ผู้วิจัยจะสังเคราะห์โปรตีน α-synuclein ในขั้นตอนต่อไป คือการพยายามหาตัวอย่างจากผู้ป่วยจริง ๆ ที่มีการยืนยันในระดับพยาธิวิทยาว่าเป็นโรคในกลุ่ม synucleinopathies เพื่อให้มั่นใจว่าสามารถใช้ชุดตรวจที่พัฒนาขึ้นมาวินิจฉัยผู้ป่วยได้จริง

3) **โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา** เป็นโครงการระยะยาวเพื่อศึกษาว่าปัจจัยใดมีความเกี่ยวข้อง หรือสามารถทำนายการเสื่อมถอยของปริชานปัญญาได้ในคนไทย (Investigating Neurocognitive Disorders Epidemiology (INDE), ClinicalTrials.gov ID: NCT06375213) โดยเก็บข้อมูลอาการ ปัจจัยเสี่ยง ผลตรวจแบบทดสอบทางปริชานปัญญา และตัวอย่างชีวภาพแรกเข้า และติดตามอาสาสมัคร/ผู้ป่วยไปข้างหน้าเพื่อวัดผล ในขณะเดียวกัน ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้ทราบผลตรวจ

แบบทดสอบทางปริชานปัญญา และตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ ไม่ว่าจะจากการตรวจเลือด p-tau217 ซึ่งได้รับการทดสอบแล้วว่าสามารถใช้วินิจฉัยพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ได้จริงจากการศึกษาในปีก่อน ๆ หรือการตรวจเพทสแกน (positron emission tomography, PET) ซึ่งแม้ว่าการศึกษานี้จะเพิ่งเริ่มเก็บข้อมูลได้ไม่กี่ปี ผลการศึกษาในปีที่ 4 สามารถนำมาวิเคราะห์สรุปผลได้ในผู้ป่วยกลุ่มปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment) และสมองเสื่อมระยะต้น พบว่าตัวชี้วัดชีวภาพที่ประสิทธิภาพสูงที่สุดในการพยากรณ์ความเสื่อมถอยของปริชานปัญญาในอีก 2-3 ปีข้างหน้าคือ เพทสแกนชนิดจับกับโปรตีนทาว (tau-PET) และตัวชี้วัดชีวภาพที่มีคำแม่นยำอันดับ 2 คือตรวจเลือด p-tau217 ซึ่งมีความสามารถในการพยากรณ์โรคใกล้เคียงกับ tau-PET แม้ว่าจะราคาต่ำกว่าและตรวจง่ายกว่า tau-PET มาก

ความสำคัญของโครงการนี้ คือการพัฒนาเครื่องมือที่จะสามารถทำนายและคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการเสื่อมถอยทางปริชานปัญญา ข้อมูลที่เก็บมาจากอาสาสมัครคนไทยนี้ สามารถใช้พยากรณ์ความเสี่ยงภายในระยะเวลาทำกำหนด จึงมีศักยภาพที่จะนำมาการระบุผู้ป่วยที่เหมาะสมจะใช้ยา DMTs ซึ่งควรจะมีคุณสมบัติไม่เพียงแค่ตรงข้อบ่งชี้ตามฉลากยาเท่านั้น แต่ยังมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการเสื่อมถอย เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเป็นกลุ่มเดียวที่การใช้ DMTs จะคุ้มค่า ตลอดจนการเข้าถึงการดูแลระดับสูงอื่น เช่นส่งตัวไปยังผู้เชี่ยวชาญซึ่งยังค่อนข้างจำกัดในบริบทของประเทศไทย ตลอดจนเป็นกลุ่มเป้าหมายที่จะดำเนินมาตรการป้องกันด้วยลดปัจจัยเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อม 14 ข้อ ซึ่งมีผลป้องกันภาวะสมองเสื่อมได้ถึงร้อยละ 45 ในระดับประชากร

4) **โครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ neurofilament light chain (NFL) ในเลือดคนไทย** มีเป้าหมายเพื่อนำระดับ NFL ในเลือดมาใช้ในทางคลินิกในผู้ป่วยคนไทย โดยตัวชี้วัดชีวภาพนี้บ่งถึงความเสียหายต่อระบบประสาทและเป็นที่นิยมใช้ในงานวิจัย ทั้งนี้ มีข้อมูลว่าตัวชี้วัดชีวภาพเหล่านี้มีประโยชน์ในทางคลินิก เช่นใช้ติดตามผลการรักษาโรคปลอกประสาทอักเสบ หรือวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีอาการต่างทางจิตว่าเกิดจากโรคทางจิตเวชหรือโรคความเสื่อมของสมองส่วนหน้า (frontotemporal dementia) อย่างไรก็ดี ปัจจัยที่มีผลอย่างมากต่อระดับ NFL คืออายุ กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ระดับ NFL จะมีค่าเพิ่มขึ้นมาก แม้ไม่มีโรคทางระบบประสาท ผู้วิจัยได้รวบรวมตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีไม่มีโรคทางระบบประสาท ในช่วงอายุต่าง ๆ ตั้งแต่อายุ 18-90 ปี จำนวน 543 คน แล้วคิดค่าอ้างอิงที่เปอร์เซนไทล์ที่ 95 พบว่า ค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในคนไทยอายุ 19-50, 51-60, 61-70 และ 71-90 ได้แก่ ≤11.6, ≤16.1, ≤22.0 และ ≤37.0 pg/mL ตามลำดับ

ความสำคัญของโครงการนี้ เมื่อมีค่าอ้างอิงของคนไทยและสามารถใช้ตัวชี้วัดชีวภาพนี้ในทางคลินิก จะช่วยวินิจฉัยแยกโรคผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางปริชานปัญญา ว่าเกิดจากโรคความเสื่อมของระบบประสาทจริง ๆ หรือเกิดจากโรคที่ไม่มีความเสียหายต่อระบบประสาทเช่นโรคซึมเศร้า นอกจากนี้จะสามารถช่วยบ่งถึงโรคความเสื่อมของระบบประสาทอื่น ๆ ที่ไม่ใช่โรคอัลไซเมอร์ ซึ่งยังไม่มีตัวชี้วัดชีวภาพที่จำเพาะเจาะจงและพบได้เป็นสัดส่วน 20-30% ของผู้ที่มีอาการสมองเสื่อมทั้งหมด ฉะนั้น หากควบรวมการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพ NFL กับ p-tau217 ในทางคลินิกแล้ว จะสามารถตรวจประเมินผู้ป่วยได้อย่างครอบบคลุม

5) **โครงการประเมินการป้องกันและดูแลภาวะสมองเสื่อมโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ** เป็นโครงการที่พยายามเตรียมทดสอบระบบที่จะใช้รองรับความต้องการการส่งตัวชี้วัดชีวภาพจากทั่วประเทศ และศึกษา

พฤติกรรมการส่งตรวจของแพทย์ โดยในปีแรกของโครงการย่อยนี้ ผู้วิจัยได้ประชุมงานและหารือเรื่องความเป็นไปได้กับฝ่ายต่าง ๆ และดำเนินการสร้างระบบออนไลน์ ร่างข้อเสนอเตรียมยื่นคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

ความสำคัญของโครงการนี้ เมื่อมี DMTs ใช้ในประเทศไทย การตรวจวินิจฉัยตัวชี้วัดชีวภาพจะมีความสำคัญมากและเป็นข้อบังคับก่อนใช้ยา แต่ในปัจจุบันผู้ป่วยยังสามารถเข้าถึงการตรวจได้ยาก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่อยู่นอกเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล นับเป็นอุปสรรคในการดูแลผู้ป่วย ซึ่งหากไม่การเร่งพัฒนาข้อจำกัดนี้ การเข้ามาของ DMT อาจทำให้เกิดผลกระทบได้น้อย ในขณะเดียวกัน อุปสรรคสำคัญอีกอย่างหนึ่งได้แก่ การตะหนักรู้ของแพทย์ในระดับต่าง ๆ ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาพฤติกรรมการส่งตรวจเพื่อวางมาตรการเผยแพร่ความรู้และแนวทางปฏิบัติต่อไป

แม้โครงการจะได้รับการสนับสนุนในลักษณะปีต่อปี แต่ในทางปฏิบัติโครงการ “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท ระยะที่ 4: สู่ระบบการดูแลผู้ป่วยโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ” ได้วางแผนพัฒนาในระยะยาวตลอด 5 ปี และการดำเนินงานในช่วง 4 ปีที่ผ่านมาได้แสดงให้เห็นถึงความก้าวหน้าอย่างเป็นรูปธรรม ทั้งในด้านการสร้างองค์ความรู้ พัฒนาเครื่องมือที่ใช้ได้จริง และการขับเคลื่อนสู่ระบบบริการสุขภาพที่ทันสมัยและมีความเท่าเทียม โดยผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในหลายมิติไม่เพียงแต่ตอบโจทย์การวิจัยและตาม **กรอบแผนแม่บทหรือแนวทางการดำเนินงานด้านสมองเสื่อม (พ.ศ.2560 - 2569)** ซึ่งวางไว้โดยกระทรวงสาธารณะสุข แต่ยังวางรากฐานสำคัญสำหรับระบบการคัดกรอง วินิจฉัย และวางแผนการดูแลผู้ป่วยในอนาคต

โครงการได้บรรลุเป้าหมายสำคัญหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นการพัฒนาศักยภาพการตรวจโปรตีนก่อโรคในระดับห้องปฏิบัติการ การสร้างฐานข้อมูลของอาสาสมัครไทยที่มีการติดตามในระยะยาว การกำหนดค่ามาตรฐานอ้างอิงของตัวชี้วัดชีวภาพที่ใช้ในทางคลินิก รวมถึงการพัฒนากลไกเฝ้าระวังโรคที่อาจเป็นภัยคุกคามในระดับประเทศ ผลลัพธ์เหล่านี้ไม่เพียงตอบสนองต่อความจำเป็นเร่งด่วนในปัจจุบัน แต่ยังมีศักยภาพที่จะต่อยอดไปสู่ประโยชน์ระยะยาวต่อระบบสุขภาพไทย ภายใต้บริบทของสังคมผู้สูงอายุและความท้าทายด้านโรคสมองเสื่อมที่กำลังจะมาถึง

ในปีถัดไป โครงการจะเดินหน้าการเก็บข้อมูลในโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา ซึ่งเป็นหัวใจสำคัญในการพัฒนา**เครื่องมือทำนายความเสี่ยงการเกิดภาวะสมองเสื่อมในระดับประชากร** และจะเริ่มโครงการใหม่ที่ศึกษาลักษณะและทดสอบการใช้งานของตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในสถานพยาบาลในประเทศไทย เพื่อประเมินความเป็นไปได้ใน**การให้บริการตรวจตัวชี้วัดชีวภาพในระบบจริง** ซึ่งนับเป็นก้าวต่อไปในการเปลี่ยนผ่านจากงานวิจัยเชิงทดลองสู่การใช้จริงในระบบบริการสุขภาพไทยอย่างเป็นรูปธรรมและยั่งยืน

สารบัญ

กิตติกรรมประกาศ I

บทคัดย่อ II

บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ II

บทสรุปผู้บริหาร VII

I. **โครงการที่** 1 **ศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออน** 1

หลักการและเหตุผล รวมทั้งกระบวนการทางนโยบายที่เกี่ยวข้อง 1

เป้าหมายและวัตถุประสงค์ 1

ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล 2

ผลการศึกษา 5

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม 16

II. **โครงการที่ 2: การพัฒนาการตรวจหาโปรตีน α-synuclein ด้วยเทคนิค RT-QuIC** 19

หลักการและเหตุผล รวมทั้งกระบวนการทางนโยบายที่เกี่ยวข้อง 19

เป้าหมายและวัตถุประสงค์ 19

ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล 19

ผลการศึกษา 31

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม 37

III. **โครงการที่** 3 **โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา** 39

หลักการและเหตุผล รวมทั้งกระบวนการทางนโยบายที่เกี่ยวข้อง 39

เป้าหมายและวัตถุประสงค์ 40

ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล 40

ผลการศึกษา 47

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม 53

การพัฒนาการวิเคราะห์โปรตีน Tau ด้วยวิธี immunoprecipitation liquid chromatography-tandem mass spectrometry (IP-LCMS/MS) ในตัวอย่างน้ำไขสันหลัง (CSF) 56

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม 67

IV. **โครงการที่ 4 โครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ neurofilament light chain (NFL) ในเลือดคนไทย** 68

เป้าหมายและวัตถุประสงค์ 68
ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล 68
ผลการศึกษา 71
สรุปผลการศึกษาและอภิปรายผล 76
สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม 77
V. **โครงการที่ 5 ประเมินการป้องกันและดูแลภาวะสมองเสื่อมโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ** 79
เป้าหมายและวัตถุประสงค์ 79
ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล 79
ผลการศึกษา 80
สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม 85
เอกสารอ้างอิง 86
การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ 88

I. โครงการที่ 1 ศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออน

หลักการและเหตุผล รวมทั้งกระบวนการทางนโยบายที่เกี่ยวข้อง

โรคพริออนเป็นภาวะสมองเสื่อมที่ดำเนินไปอย่างรวดเร็วและร้ายแรง การเข้าถึงการวินิจฉัยที่แม่นยำจึงเป็นสิ่งสำคัญยิ่งสำหรับผู้ป่วย ครอบครัว และความมั่นคงทางสุขภาพของประเทศ (หากเกิดการระบาด)

ในกรณีที่ยังไม่มีการระบาด โรค Sporadic Creutzfeldt-Jakob (sCJD) จะเป็นโรคพริออนที่พบบ่อยที่สุด เกิดประปรายคล้ายโรคความเสื่อมของระบบประสาทอื่น ๆ ในอัตรา 1-2 รายต่อล้านประชากรต่อปี (แสดงว่าประเทศไทยน่าจะมีประมาณ 100 คนต่อปี) เป็นโรคสมองเสื่อมที่เกิดจากความผิดปกติของโปรตีนพริออน โดยจัดอยู่ในกลุ่มโรคสมองฝ่อจากพริออน (Prion Disease) ความผิดปกตินี้เกิดขึ้นเมื่อโปรตีนพริออนในรูปแบบปกติที่ละลายได้ในเซลล์ (PrP^{C}) เปลี่ยนโครงสร้างไปเป็นรูปแบบที่ผิดปกติ (PrP^{Sc}) ซึ่งมีคุณสมบัติทนทานต่อเอนไซม์โปรติเนส K และความร้อนสูง ทำให้ยากต่อการทำลายและยังสามารถแพร่กระจายเชื้อได้ การพัฒนาเครื่องมือวินิจฉัยในประเทศไทยจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง

ในระดับสากล ประเทศที่พัฒนาแล้วหลายแห่งได้จัดตั้งศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนเพื่อรองรับการวินิจฉัยในมนุษย์และปศุสัตว์ รวมถึงติดตามการกลายพันธุ์หรือการแพร่ระบาดที่อาจข้ามสู่มนุษย์ได้ สำหรับประเทศไทย การพัฒนาเครื่องมือในการวินิจฉัยโรคพริออนเป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในยุคที่เทคโนโลยีทางการแพทย์ก้าวหน้าไปมาก

ปัจจุบัน เทคนิค Real-Time Quaking-Induced Conversion Assay (RT-QuIC) เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงในการตรวจวินิจฉัยโรคพริออน โดยมีความไวในการตรวจมากกว่า 90% อย่างไรก็ตาม หัวใจสำคัญของการตรวจด้วยวิธีนี้คือการใช้ Protein Substrate ที่มีคุณภาพสูง ซึ่งต้องอาศัยกระบวนการผลิตที่ซับซ้อนและการควบคุมสภาวะการทำปฏิกิริยาอย่างเหมาะสมเพื่อให้ได้ผลตรวจที่แม่นยำและเชื่อถือได้ โครงการนี้ได้นำวิธีการผลิต Protein Substrate แบบใหม่ที่ง่ายขึ้นและลดต้นทุนการผลิตลงมากกว่า 50% มาใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งเป็นก้าวสำคัญในการพัฒนาการวินิจฉัยโรคพริออนในประเทศไทย

เป้าหมายและวัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่มีอาการดำเนินอย่างรวดเร็ว เข้าถึงการตรวจทางชีวเคมีได้อย่างเท่าเทียมทุกระดับเศรษฐานะ เป็นประโยชน์ต่อกระบวนการรักษา คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว
2. เพื่อช่วยเหลือ แนะนำ และอำนวยความสะดวกแก่แพทย์ในการวินิจฉัยโรคพริออน
3. เพื่อเก็บข้อมูลทางระบาดวิทยาเชิงลึกของโรคพริออนในประเทศไทย
4. เพื่อเฝ้าระวังการระบาดของโรคพริออน โดยติดตามการเปลี่ยนแปลงของระบาดวิทยา

ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive study)

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยที่แพทย์ผู้ดูแลสงสัยว่าอาจเป็นโรคพริออน
2. ครอบครัวของผู้ป่วยให้ความยินยอมในการสัมภาษณ์ประวัติความเสี่ยงอย่างเป็นระบบ และการติดตามการดำเนินโรคในระยะยาว

เกณฑ์การคัดออก

ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการเจาะตรวจน้ำไขสันหลังหรือการถ่ายภาพสมอง (MRI)

ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. จัดทำระบบ electronic data management ซึ่งใช้ง่ายคือ internet-based (สามารถเข้าไปกรอกข้อมูลผ่าน web browser) ใช้เลขบัตรประชาชนเป็นตัวระบุ สามารถจดจำข้อมูลได้ ไม่ต้องกรอกซ้ำ ๆ และมีข้อมูลขั้นตอนการดำเนินงานภายในตัว โดยข้อมูลที่ต้องกรอกจะมีตาม**ตารางที่ 1** ทั้งนี้ การเก็บรวบรวม ใช้ หรือเผยแพร่ข้อมูลส่วนบุคคล เป็นไปด้วยความปลอดภัย เหมาะสม และสอดคล้องตามบทบัญญัติแห่งกฎหมายที่เกี่ยวข้องว่าด้วยการคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลผู้เข้าร่วมวิจัย โดยใช้ ระบบ Laboratory Control Systems (LCS) ซึ่งอยู่ภายใต้มาตรการรักษาความปลอดภัยของระบบฐานข้อมูลสารสนเทศ สำนักบริหารเทคโนโลยีสารสนเทศ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (https://www.it.chula.ac.th/security_personal/)

ตารางที่ 1 แบบเก็บข้อมูล ของศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ

หน้าที่	**ข้อมูลที่ต้องกรอก/ติดตาม**
1 - ระบุตัวผู้ป่วย	เลขประจำตัวประชาชนผู้ป่วย
2 - ข้อมูลเบื้องต้น	ชื่อ-นามสกุล อายุ เพศ เชื้อชาติ ของผู้ป่วย โรงพยาบาล และเลขโรงพยาบาลของผู้ป่วย เบอร์โทรศัพท์ญาติ 2 คน ชื่อแพทย์ผู้ให้ข้อมูล เบอร์โทรศัพท์แพทย์เพื่อติดต่อ และ LINE ID ชื่อแพทย์อายุรกรรมประสาท และเบอร์โทรศัพท์แพทย์เพื่อติดต่อ อีเมลและเบอร์ติดต่อเพื่อแจ้งผล
3 - ข้อมูลปัจจัยเสี่ยง	อาชีพในอดีต เป็นบุคคากรทางการแพทย์หรือเป็นนักวิทยาศาสตร์หรือเจ้าหน้าที่ที่ต้องสัมผัสเนื้อสมอง ประวัติภาวะสมองเสื่อมในครอบครัว

หน้าที่	ข้อมูลที่ต้องกรอก/ติดตาม
	ประวัติการผ่าตัดสมอง ผ่าตัดปลูกถ่ายกระจกตา ประวัติได้รับการรักษาด้วยการฉีด growth hormone ประวัติการเดินทางไปสหราชอาณาจักรในช่วงที่มีการระบาดของโรควัวบ้า ประวัติการเดินทางไปสหภาพยุโรปในช่วงที่มีการระบาดของโรควัวบ้า
4 - อาการ	อาการแรก และระยะเวลาที่มีอาการ วันที่ที่มาตรวจพบแพทย์วันแรก อาการที่นับเป็นลักษณะของ sCJD ได้แก่: rapidly progressive cognitive impairment, myoclonus, visual disturbance, cerebellar dysfunction, extrapyramidal or pyramidal signs, akinetic mutism และ focal cortical signs คะแนน MRC Prion Disease Rating Scale
5 - การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม	การเจาะน้ำไขสันหลังมี traumatic tap หรือไม่ ผลตรวจน้ำไขสันหลังเบื้องต้น (ตรวจนับ/แยกเซลล์ ระดับโปรตีน ระดับกลูโคส) ผลคลื่นไฟฟ้าสมอง (ถ้ามี) วันที่ที่ทำ MRI ผลเลือดเบื้องต้น (ระดับเอนไซม์ตับ ระดับการทำงานของไต)
6 – ผลลัพธ์	การวินิจฉัยที่เป็นไปได้มากที่สุด และวินิจฉัยด้วยอะไร แจ้งผลตัวชี้วัดชีวภาพอะไรแก่แพทย์และวันที่เท่าไหร่ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิหรือไม่ (แบ่งเป็นก่อน/หลังทราบผล) คะแนน MRC Prion Disease Rating Scale ก่อนกลับบ้าน และหลังกลับทุก 3 เดือน) ค่าใช้จ่ายต่อเดือนที่เพิ่มขึ้นในการดูแลผู้ป่วย รายได้ที่สูญเสียไปในการดูแลผู้ป่วย ผู้ป่วยมีชีวิตต่ออีกนานถึงสองปีหรือไม่ (สอบถามทุกเดือน) วันที่เสียชีวิต

ตัวย่อ: MRC, Medical Research Council; MRI, magnetic resonance imaging; sCJD, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

2. ประชาสัมพันธ์โครงการ ผ่านช่องทางต่าง ๆ เช่น เว็บไซต์ trceid.org ซึ่งเป็นเว็บไซต์เผยแพร่ความรู้ของศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย (EIDHS) ผ่านไลน์กรุป ผ่านงานประชุมต่าง ๆ ของสมาคมประสาทวิทยา เน้นให้เห็นถึงประโยชน์ของการตรวจโดยแพทย์สามารถลงทะเบียนผู้ป่วยผ่านแอปพลิเคชันที่ใช้งานง่าย ตาม**รูปภาพที่ 1**

รูปภาพที่ 1 แอปพลิเคชันของศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในส่วนของศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ

3. เมื่อมีการส่งตัวอย่างเข้ามา ผู้วิจัยจะตรวจตัวชี้วัดชีวภาพให้สามารถรายงานผลได้ภายในหนึ่งเดือน โดยตัวชี้วัดชีวภาพที่จะตรวจได้แก่ CSF RT-QuIC for PrP^{Sc}, CSF ELISA for total tau (t-tau) และ tau phosphorylated at threonine 181 (p-tau) และ *PRNP* gene sequencing (เมื่อได้ดำเนินการ pretest counseling อย่างเหมาะสม)
4. วิเคราะห์ข้อมูล
5. ผู้วิจัยจะติดตามอาการของผู้ป่วยไปสองปีหรือจนถึงเสียชีวิตด้วยโทรศัพท์ เพื่อให้ทราบการวินิจฉัยสุดท้าย

วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

โดยการวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้สถิติสำหรับพรรณนา (descriptive statistics) กล่าวคือ median and interquartile range สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ และ proportion with confidence intervals using Wilson's method สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และผู้วิจัยจะใช้ข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม sCJD และกลุ่มที่ไม่ใช่ sCJD และเปรียบเทียบลักษณะต่าง ๆ ของทั้งสองกลุ่มโดยอาศัย Mann Whitney U, Chi-square หรือ Fisher's exact tests ตามความเหมาะสม สำหรับข้อมูลการติดตามผู้ป่วยในระยะยาว ผู้วิจัยจะวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอัตราการดำเนินโรคโดยอาศัย linear mixed effect model เพื่อทำนายคะแนน Medical Research Council Prion Disease Rating Scale (MRC prion scale) ปรับอายุ เพศ และคะแนน

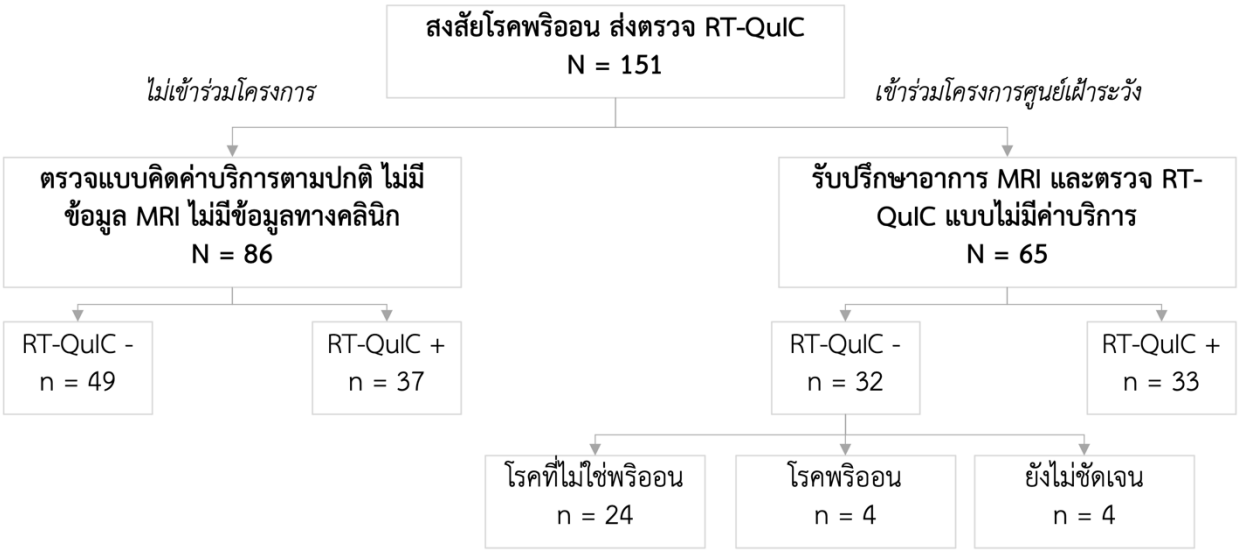
MRC เริ่มต้น ณ จุดที่เข้าร่วมโครงการ โดยสถิติที่ใช้วัดความเกี่ยวข้องดังกล่าวคือ interaction term ของปัจจัยนั้น ๆ กับตัวแปรเวลา

ผลการศึกษา

โครงการให้บริการตรวจวินิจฉัยโรคพริออนในประเทศไทยได้เปิดให้บริการตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม พ.ศ. 2565 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2568 รวมระยะเวลาดำเนินงานทั้งสิ้น 3 ปี ซึ่งอาศัยการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค RT-QuIC ซึ่งเป็นหัวใจของการวินิจฉัยโรคนี้ และตรวจได้ที่เดียวในภูมิภาค ASEAN ตลอดช่วงเวลาดังกล่าว **(ตารางที่ 2)** มีผู้ป่วยที่สงสัยโรคพริออน รวมทั้งสิ้น 151 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ส่งตรวจแบบบริการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการปกติ และเข้าร่วมโครงการ*ศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ* ทำให้ผู้วิจัยสามารถเพื่อช่วยเหลือแนะนำ และอำนวยความสะดวกแก่แพทย์ในการวินิจฉัยโรคพริออน และนำข้อมูลผู้ป่วยมาวิเคราะห์ลักษณะทางคลินิกของโรคพริออนในประเทศไทยได้ดัง**รูปภาพที่ 2** ทั้งนี้ ผู้ป่วยโรคพริออนที่โครงการมีข้อมูลด้านต่าง ๆ มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับ sCJD ทั้งหมด

ตารางที่ 2 แบบเก็บข้อมูล ของศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ

ภูมิภาค	สถาบันที่ส่งตัวอย่างมาบ่อยที่สุด
กรุงเทพมหานคร (n=107)	สถาบันประสาทวิทยา, โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และ โรงพยาบาลรามาธิบดี
ภาคกลาง (n=9)	โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร, โรงพยาบาลนครปฐม, โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี (รพ.มศว.), โรงพยาบาลพิจิตร, โรงพยาบาลธรรมศาสตร์, ศูนย์การแพทย์ปัญญานันทภิกขุ ชลประทาน มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ, โรงพยาบาลสมเด็จพระพุทธเลิศหล้า, โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช และ ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก
ภาคเหนือ (n = 6)	โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และ ศูนย์ศรีพัฒน์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ (n= 2)	โรงพยาบาลศรีสะเกษ และ โรงพยาบาลค่ายสุรนารี
ภาคตะวันออก (n=2)	โรงพยาบาลชลบุรี
ภาคใต้ (n= 5)	โรงพยาบาลสงขลา, โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี และ โรงพยาบาลพัทลุง
ต่างประเทศ (n=2)	Cardinal Santos Medical Center, The Philippines และ University of Santo Tomas Hospital, The Philippines
หมายเหตุ: มีการรับตัวอย่างสงสัย CJD จากบริษัทขนส่งเอกชนอีกจำนวน 20 ตัวอย่าง ไม่ทราบสถาบันที่ส่ง (n=20) และไม่เคยมีการรับตัวอย่างจากภาคตะวันตก (n=0)	



รูปภาพที่ 2 แผนภาพรวมของจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในแต่ละขั้นตอนของดำเนินโครงการ รวมถึงจำนวนที่ได้รับการวินิจฉัยในกลุ่มต่าง ๆ ทั้งนั้น กลุ่มที่ได้ผล RT-QuIC+ สามารถวินิจฉัยว่าเป็นโรคพริออนได้ เนื่องจากมีความจำเพาะเจาะจง 99% แต่กลุ่มที่ได้ผลลบ ยังต้องอาศัยอาการทางคลินิกและภาพถ่าย MRI เพื่อประกอบการวินิจฉัย รวมถึงบางรายการวินิจฉัยยังไม่ชัดเจน ยังต้องติดตามการดำเนินโรคต่อไป

ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมโครงการ

โครงการนี้รับเข้าผู้ป่วยที่สงสัยโรคพริออนจากโรงพยาบาลทั่วประเทศตั้งแต่สิงหาคม 2566 ถึงมิถุนายน 2568 โดยลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ ตั้งแต่เริ่มโครงการแบ่งตามการวินิจฉัยสุดท้าย สรุปไว้ตาม**ตารางที่ 3** โดยผู้ป่วยโรคพริออนทั้ง 37 คน จัดอยู่ในกลุ่ม sCJD ทั้งหมด และผู้ป่วยที่การวินิจฉัยยังไม่ชัดเจน 4 คน จัดอยู่ในกลุ่ม non-prion จนกว่าจะพิสูจน์ได้

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่ม sCJD กับผู้ป่วย non-prion พบว่า มีอายุและเพศใกล้เคียงกัน ผู้ป่วย sCJD ใช้ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงแพทย์ส่งเข้าร่วมโครงการสั้นกว่ากลุ่ม non-prion (52 vs 109 วัน, $p = 0.01$) และมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เสียชีวิตมากกว่า (59% vs 11%, $p < 0.001$) ลักษณะทางคลินิกใกล้เคียงกัน ยกเว้นอาการกล้ามเนื้อกระตุก (myoclonus) ซึ่งพบบ่อยกว่าในผู้ป่วย sCJD

ตารางที่ 3 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ โดยค่า P เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Non-prionและกลุ่มยังไม่ชัดเจน เทียบกับกลุ่ม Sporadic CJD

	รวมทั้งหมด	**Non-prion และกลุ่มยังไม่ชัดเจน**	Sporadic CJD	*P*
N	65	28	37	
อายุ, ปี	67 (61, 74)	69 (61, 75)	67 (61, 73)	0.59
เพศหญิง	34 (52%)	16 (57%)	18 (49%)	0.62
ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนเข้าโครงการ, วัน	62 (37, 115)	109 (37, 153)	52 (37, 73)	0.01*
อาการของโรคพริออน ณ วันที่เข้าโครงการ				
สมองเสื่อมที่มีอาการดำเนินอย่างรวดเร็ว	62 (95%)	27 (96%)	35 (95%)	1.0
Myoclonus	38 (58%)	12 (43%)	26 (70%)	0.042*
Visual disturbance	22 (34%)	9 (32%)	13 (35%)	1.0
Cerebellopathy	27 (42%)	10 (36%)	17 (46%)	0.45
Pyramidal/EPS	42 (65%)	15 (54%)	27 (73%)	0.12
Akinetic mutism	22 (34%)	6 (21%)	16 (43%)	0.11
เสียชีวิตแล้ว	25 (38%)	3 (11%)	22 (59%)	<0.001*
รายงานค่ามัธยฐาน (interquartile range) หรือ จำนวน (ร้อยละ) CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; EPS, extrapyramidal symptoms.				

ปัจจัยเสี่ยงของการระบาด

เมื่อพิจารณาดูปัจจัยเสี่ยงที่อาจทำให้สงสัยว่าผู้ป่วยโรคพริออนรายนี้อาจจะไม่ใช่ผู้ป่วย sCJD แต่เป็นโรคพริออนชนิดอื่น ได้แก่ ประวัติสมองเสื่อมในครอบครัว (ปัจจัยเสี่ยงของ genetic prion disease, gPrDs) อาชีพที่ต้องทำงานกับเนื้อสมองมนุษย์ (occupationally acquired prion disease) ประวัติผ่าตัดสมอง ประวัติปลูกถ่ายกระจกตา ประวัติได้รับ growth hormone (iatrogenic prion disease) เคยอาศัยในประเทศที่มีการระบาดของวัวบ้า ในช่วงที่มีการระบาดของโรควัวบ้า (variant CJD, vCJD) ทั้งนี้ ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมโรงการ ผู้วิจัยยังไม่พบปัจจัยที่น่าสงสัยดังกล่าว **(**

ตารางที่ *4)* ทั้งนี้ ปัจจัยเสี่ยงของ gPrDs ได้แก่การมีประวัติสมองเสื่อมในครอบครัว เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยในคนทั่วไป และพบในสัดส่วนเดียวกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคพริออน (22% vs 21%, p = 1.0) และไม่พบผู้ใดที่มีสมองเสื่อมในครอบครัวมากกว่า 1 คน (การถ่ายทอดของ gPrDs มีลักษณะเป็น autosomal dominant ทำให้มักมีสมาชิกในครอบครัวเป็นได้หลายคน)

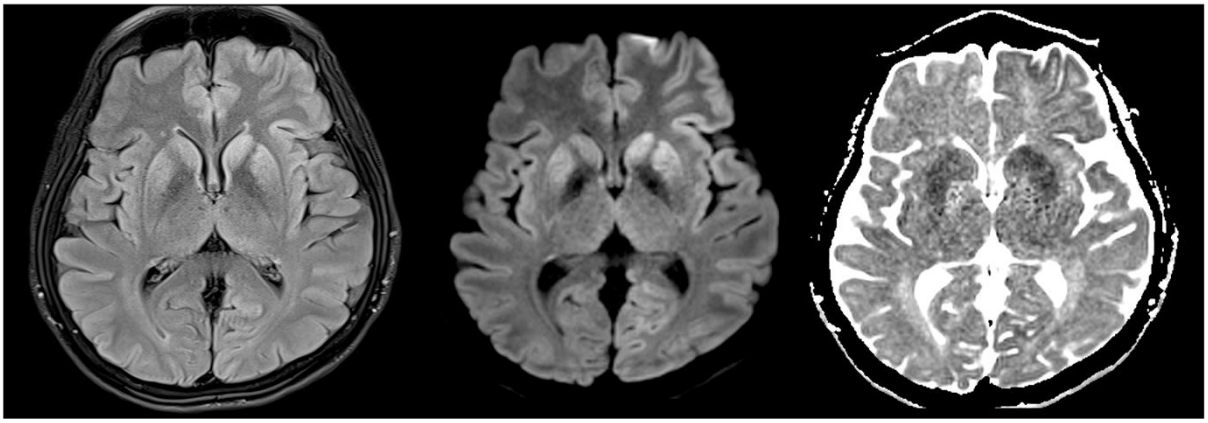
ตารางที่ 4 ข้อมูลทางระบาดวิทยาเรื่องปัจจัยเสี่ยงของโรคพริออนชนิดอื่น ๆ

	รวมทั้งหมด	Non-prion	Sporadic CJD	*P*
N	65	28	37	
เคยเป็นบุคลากรทางการแพทย์ที่ต้องสัมผัสผู้ป่วยหรือเป็นนักวิทยาศาสตร์หรือเจ้าหน้าที่ที่ต้องสัมผัสเนื้อสมอง	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
มีประวัติสมองเสื่อมในครอบครัว 1 คน	14 (22%)	6 (21%)	8 (22%)	1
ประวัติสมองเสื่อมในครอบครัว>1 คน	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
เคยรับการผ่าตัดสมอง	2 (3.1%)	1 (3.6%)	1 (2.7%)	1
เคยรับปลูกถ่ายกระจกตา	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
เคยรับการรักษาด้วย growth hormone	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
เคยพำนักอาศัยอยู่ในประเทศ อังกฤษ ไอร์แลนด์เหนือ สก๊อตแลนด์ เวลส์ เป็นเวลาสะสมมากกว่า 3 เดือนช่วง พ.ศ. 2523 - 2539	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
เคยพำนักอาศัยอยู่ในประเทศฝรั่งเศสและไอร์แลนด์ เป็นระยะเวลาสะสมมากกว่า 3 เดือนช่วง พ.ศ. 2523 – 2544	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
รายงานจำนวน (ร้อยละ) CJD, Creutzfeldt-Jakob disease.				

ทั้งนี้ มีผู้ป่วย sCJD หนึ่งคนที่มีประวัติผ่าตัดสมอง เป็นผู้หญิงอายุ 56 ปี ที่เคยรับการผ่าตัด meningioma resection เมื่อ 9 ปีก่อนมีอาการ ทำให้มีความเป็นไปได้ว่าอาจเป็น iatrogenic CJD ซึ่งมีระยะฟักตัวได้หลากหลาย ตั้งแต่ 1.3 ถึง 30 ปี (เฉลี่ย 12 ปี) ทั้งนี้ ผู้วิจัยได้สอบถามศัลยแพทย์ที่ได้ทำการผ่าตัดผู้ป่วยรายนี้เมื่อ 9 ปีที่แล้ว แพทย์ยืนยันว่าไม่ได้ใช้วัสดุ cadaveric dura mater graft ซึ่งเป็นแหล่งของเชื้อที่สำคัญและเคยมีการระบาด (วัสดุดังกล่าวถูกสั่งห้ามใช้แล้วตั้ง พ.ศ. 2540) ทั้งนี้ ยังมีความเป็นไปได้ว่าการปนเปื้อนของเชื้อพริออนบนอุปกรณ์ผ่าตัดเมื่อ 9 ปีที่แล้ว *ซึ่งเป็นกรณีที่ไม่สามารถพิสูจน์ได้* เพราะไม่มีการบันทึกว่าอุปกรณ์ชิ้นไหน ได้ถูกใช้ในการผ่าตัดผู้ป่วยท่านใดบ้าง และแต่ละคนเกิดโรคอะไรบ้างในภายหลัง **จึงมีความจำเป็นต้องศึกษาข้อมูลทางระบาดวิทยาในปัจจุบันต่อไป** โดยในข้อมูลปัจจุบัน ยังไม่ได้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มโรคพริออนมีประวัติผ่าตัดสมองมากกว่ากลุ่มควบคุม (2.7% vs 3.6%, p = 1.0)

การประเมินด้วย MRI

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ มีข้อมูลภาพถ่าย MRI ที่สามารถประเมินได้รวมทั้งสิ้น 51 ราย (บางรายที่ไม่สามารถติดตามได้ หรือมีข้อจำกัดในการตรวจ MRI) เป็นของผู้ป่วยโรคพริออนทั้งหมด 29 ราย ผู้ป่วยทุกคนมีลักษณะทาง MRI ที่เข้าได้กับ sCJD กล่าวคือ มีลักษณะตามเกณฑ์ของ University of California San Francisco [cite: Staffaroni AM, et. al. Semin Neurol. 2017. PMID: 29207412] อาทิ เช่น 1.) Classic pathognomonic **(รูปภาพที่ 3**) หรือ 2.) Cortex only (> 3 gyri) ซึ่งทำให้มั่นใจได้มากว่าผู้ป่วยเป็นโรค sCJD (“MRI definitely CJD”) หรือ 1.) Unilateral striatum or cortex (< 3 gyri) 2.) DWI > FLAIR hyperintensities only in limbic areas หรือ 3.) Bilateral striatum or posteromedial thalamus ซึ่งทำให้มั่นใจได้ปานกลางว่าผู้ป่วยมีโรค sCJD (“MRI probably CJD”) โดยผล MRI ของผู้ป่วยในโครงการที่ได้รับการอ่านและแปลผลโดยผู้เชี่ยวชาญของศูนย์ สรุปไว้ตาม**ตารางที่ 5** และ**รูปภาพที่ 4**



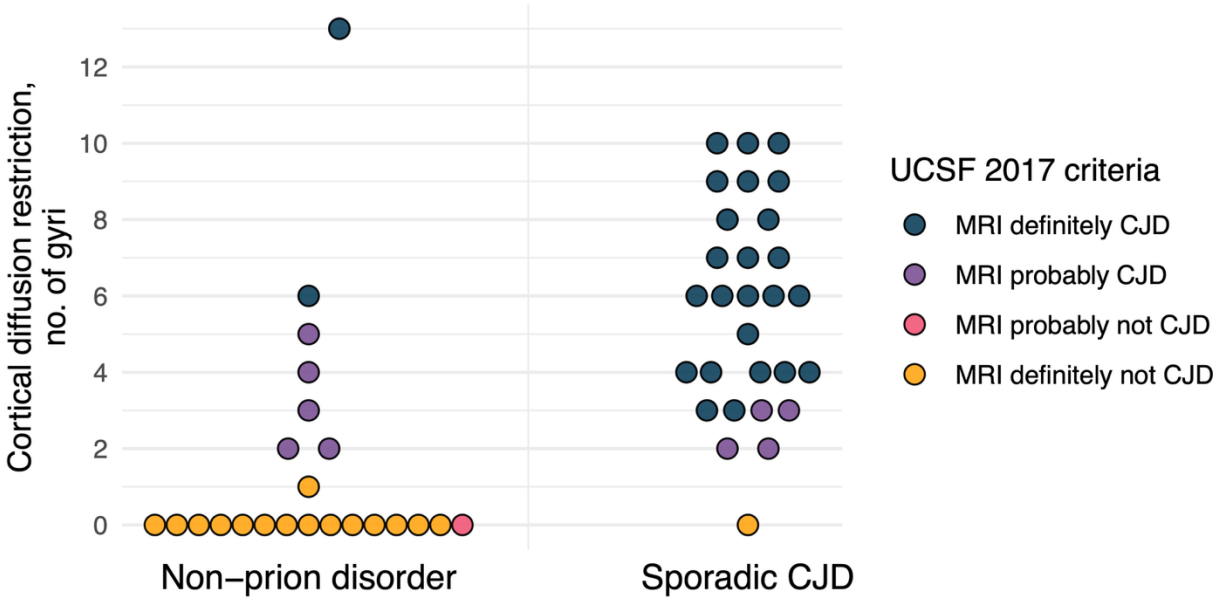
รูปภาพที่ 3 ภาพ magnetic resonance imaging เทคนิค fluid attenuated inversion recovery, diffusion weighted imaging และ apparent diffusion coefficient (เรียงจากซ้ายไปขวาตามลำดับ) ของผู้ป่วยโรคพริออนในโครงการรายหนึ่งที่แสดงลักษณะคลาสสิก “classic pathognomonic” กล่าวคือ พบความผิดปกติ true diffusion restriction ของ cingulate, striatum, and > 1 neocortical gyrus

ตารางที่ 5 แสดงผลอ่าน MRI ตามเกณฑ์ UCSF criteria ของผู้ป่วยในโครงการที่มีข้อมูล แบ่งตามการวินิจฉัย

Characteristic	Non-prion	Sporadic CJD
N	22	29
จำนวนที่ไม่ได้ข้อมูล MRI	6	8
สรุปผล MRI ตาม UCSF criteria (Staffaroni, 2017)		
MRI definitely CJD	2 (9.1%)	23 (79%)
MRI probably CJD	5 (23%)	5 (17%)
MRI definitely not CJD	15 (68%)	1 (3.4%)
ลักษณะทาง MRI ของผู้ป่วยตาม UCSF criteria โดยเกณฑ์นี้เน้นเรื่องตำแหน่งและจำนวนของ restricted diffusion		
Classic pathognomonic: cingulate, striatum, and > 1 neocortical gyrus	0 (0%)	7 (24%)
Cortex only (> 3 gyri)	1 (4.5%)	15 (52%)
Unilateral striatum or cortex (< 3 gyri)	4 (18%)	3 (10%)
DWI > FLAIR hyperintensities only in limbic areas	1 (4.5%)	1 (3.4%)
Bilateral striatum or posteromedial thalamus	0 (0%)	1 (3.4%)
Abnormalities not consistent with CJD	9 (41%)	0 (0%)
Normal	6 (27%)	1 (3.4%)

รายงานจำนวน (ร้อยละ)

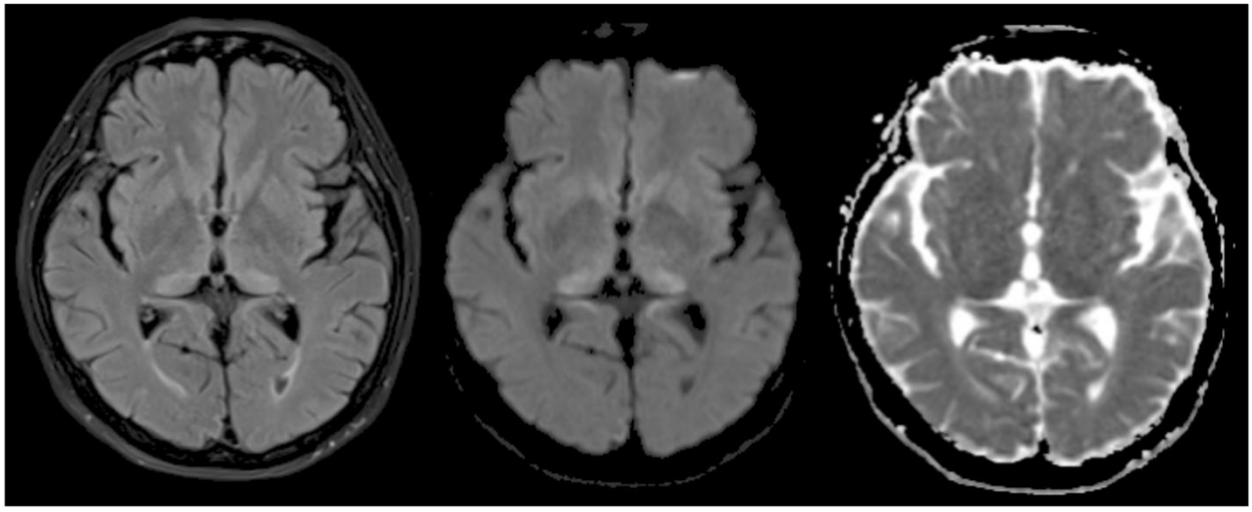
CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; DWI, diffusion weighted imaging; FLAIR, fluid attenuated inversion recovery; MRI, magnetic resonance imaging; UCSF, University of California San Francisco.



รูปภาพที่ 4 แสดงผลอ่าน magnetic resonance imaging ของผู้ป่วยในโครงการทั้งหมดที่มีข้อมูล โดยแกนตั้งแสดงถึงจำนวนกลีบสมองที่พบความผิดปกติ diffusion restriction เมื่อพิจารณาเทคนิค diffusion weighted imaging และ apparent diffusion coefficient ซึ่งเป็นความผิดปกติที่นับเป็นลักษณะเฉพาะตัวของโรค sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

จากข้อมูลใน**ตารางที่ 5** พบว่า ผลอ่าน MRI ของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยใช้ UCSF criteria มีความไว (sensitivity) ในการวินิจฉัยโรค sCJD อยู่ที่ 96.5% และมีความจำเพาะ (specificity) อยู่ที่ 68.1% (เมื่อเทียบกับมาตรฐานอ้างอิงได้แก่ ผลรวมของ ข้อมูลทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภาพวินิจฉัยสมอง และการติดตามผู้ป่วยระยะยาว ประเมินโดยผู้เชี่ยวชาญ)

นอกจากนี้ ยังพบผู้ป่วยในโครงการหนึ่งรายที่มีลักษณะพิเศษใน MRI ที่เรียกว่า “Pulvinar sign” คือมีความผิดปกติใน T2/FLAIR ในตำแหน่ง pulvinar nucleus **(รูปภาพที่ 5)** ลักณะทาง MRI ที่มักเจอในผู้ป่วยโรควัวบ้า (vCJD) อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยรายนี้ไม่น่าใช้ผู้ป่วย vCJD และน่าจะเป็น sCJD ธรรมดาด้วยเหตุผลต่าง ๆ ดังนี้ 1.) เป็นผู้ป่วยอายุ 71 ปี ซึ่งค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับผู้ป่วย vCJD ทั่ว ๆ ไปที่มักพบในช่วง 25-40 ปี โดยเกณฑ์การวินิจฉัยโรค vCJD ให้วินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 55 ปี 2.) มีอาการแรกเป็นอาการด้านการเคลื่อนไหว กล่าวคือ เดินลำบาก ซึ่งเกิดขึ้นในระยะ 6 เดือนแรก ตามมาด้วยอาการสมองเสื่อม ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วย vCJD ซึ่งจะมีอาการทางจิตเวชในช่วง 6 เดือนแรก แล้วจึงมีอาการสมองเสื่อมและการเคลื่อนไหวผิดปกติตามมาภายหลัง 3.) ตรวจทางพันธุศาสตร์ *PRNP* sequencing พบว่า ที่ตำแหน่ง codon 129 เป็น methionine-valine heterozygote (129MV) ซึ่งเป็น polymorphism ที่พบน้อยมากใน vCJD และเชื่อว่าป้องกันการติดเชื้อ (129MV/VV พบได้ 30% ในประชากรตะวันตก แต่ <1% ในผู้ป่วย vCJD) และ 4.) จากลักษณะทางคลินิกและผลตรวจทางพันธุศาสตร์พบว่า**ผู้ป่วยมีลักษณะตรงกับ sCJD ชนิด MV2K subtype** อย่างมาก ทั้งยังเป็น sCJD ชนิดเดียวที่ทราบกันว่าสามารถพบ pulvinar sign ได้



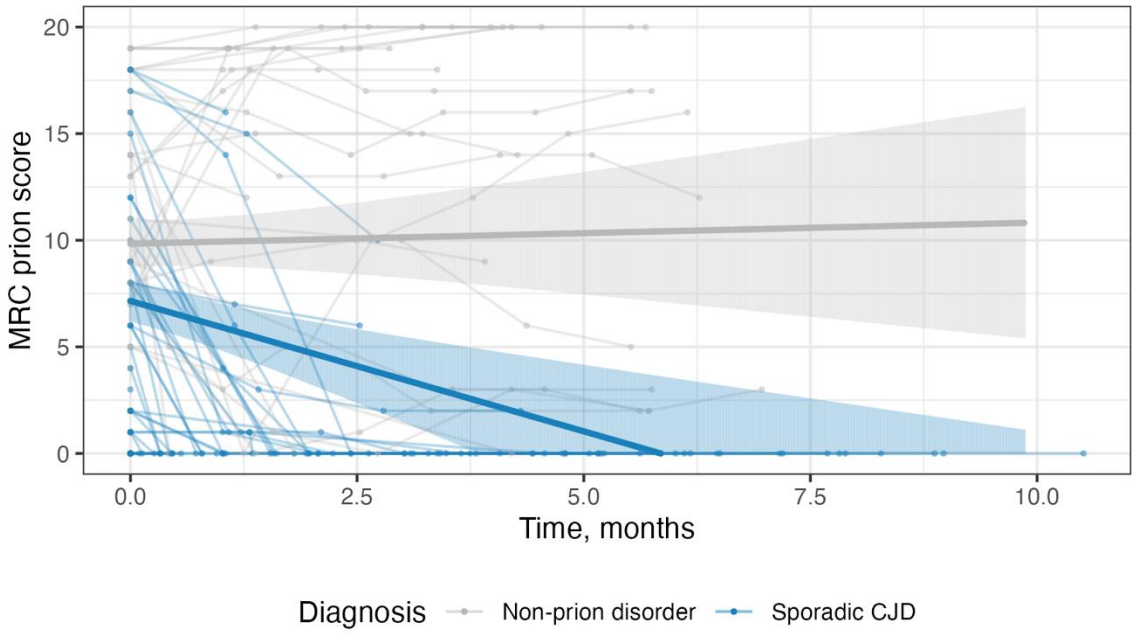
รูปภาพที่ 5 ภาพ magnetic resonance imaging เทคนิค fluid attenuated inversion recovery, diffusion weighted imaging และ apparent diffusion coefficient (เรียงจากซ้ายไปขวาตามลำดับ) ของผู้ป่วยโรคพริออนในโครงการรายหนึ่งที่แสดงลักษณะ “pulvinar sign” คล้ายโรค variant Creutzfeldt-Jakob disease

การติดตามอัตราการดำเนินของโรค

จากผู้ป่วยพริออนที่เสียชีวิตแล้ว จำนวน 22 ราย พบว่า อายุขัยเฉลี่ยหลังจากการวินิจฉัยอยู่ที่ 2.6 เดือน โดยรายที่มีอายุขัยยาวนานที่สุดมีชีวิตอยู่ได้ถึง 11 เดือน โครงการได้ทำการติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องรายเดือนโดยใช้การโทรศัพท์สอบถามญาติ รวมทั้งสิ้น 233 ครั้ง และประเมินด้วย MRC prion scale ซึ่งเป็นเครื่องมือประเมินการดำเนินโรคพริออนที่พัฒนาจากการผสมผสานดัชนีการทำกิจวัตรประจำวัน (Modified Barthel Index), การประเมินภาวะสมองเสื่อม (Clinical Dementia Rating Sum of Boxes) และการประเมินระดับความรู้สึกตัว (Glasgow Coma Score) โดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์เชิงสถิติแบบ Rasch modelling เพื่อสร้างเป็นสเกลเชิงเส้นจำนวน 20 คะแนน ที่สามารถใช้ได้ทั้งโดยแพทย์และพยาบาล รวมถึงใช้ในการประเมินผ่านทางโทรศัพท์ได้ภายในเวลา 3 นาที โดยคะแนน 20 หมายถึงอาการน้อยที่สุดและ 0 หมายถึงอาการรุนแรงที่สุด ผลการติดตาม และนำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วย linear mixed effect model ปรับอายุ เพศ และคะแนน MRC เริ่มต้น ณ จุดที่เข้าร่วมโครงการ พบว่าผู้ป่วยโรคพริออนมีคะแนน MRC เฉลี่ยตลอดการดำเนินโรคมากกว่ากลุ่มที่ไม่ใช่โรคพริออน (sCJD diagnosis simple effect β = -2.69, p < 0.001) และการดำเนินของโรคที่ทรุดลงอย่างรวดเร็วมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มไม่ใช่โรคพริออน (interaction term β = -0.043, p = 0.002) ดังแสดงใน**ตารางที่ 6** และใน**รูปภาพที่ 6** แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยสมองเสื่อมทั้งสองกลุ่มมีการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน

ตารางที่ 6 ผลการจำลอง linear mixed effect model เพื่อทำนายคะแนน MRC ณ ระยะเวลาต่าง ๆ ปรับอายุ เพศ และคะแนน MRC เริ่มต้น ณ จุดที่เข้าร่วมโครงการ โดย interaction term ของ ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัย และ วินิจฉัย แสดงถึงผลของการวินิจฉัย

	β	Standard error	t-value	p-value
(Intercept)	0.32	2.92	0.109	0.91
ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัย, วัน	0.003	0.01	0.379	0.71
วินิจฉัย sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	-2.69	0.75	-3.57	< 0.001
อายุ, ปี	0.023	0.041	0.56	0.58
เพศชาย	0.44	0.64	0.69	0.49
คะแนน MRC ตอนเข้าโครงการ	0.80	0.059	13.462	< 0.001
ระยะเวลาตั้งแต่วินิจฉัย : วินิจฉัย	-0.043	0.013	29.92	0.002
จำนวน observations: 232, จำนวนผู้ป่วย: 65				



รูปภาพที่ 6 แสดงการดำเนินโรคของผู้ป่วยในโครงการแต่ละคน (เส้นบางและจุด) ที่ได้รับการวินิจฉัย sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (สีน้ำเงิน) และได้รับการวินิจฉัยโรคอื่น (สีเทา) รวมถึงแนวโน้มการดำเนินโรคเฉลี่ยของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่ม (เส้นหนาและเฉดสี) อาศัยการคำนวณจากแบบจำลอง linear mixed effect model

การวิเคราะห์ดัชนีชีวภาพ (Biomarker)

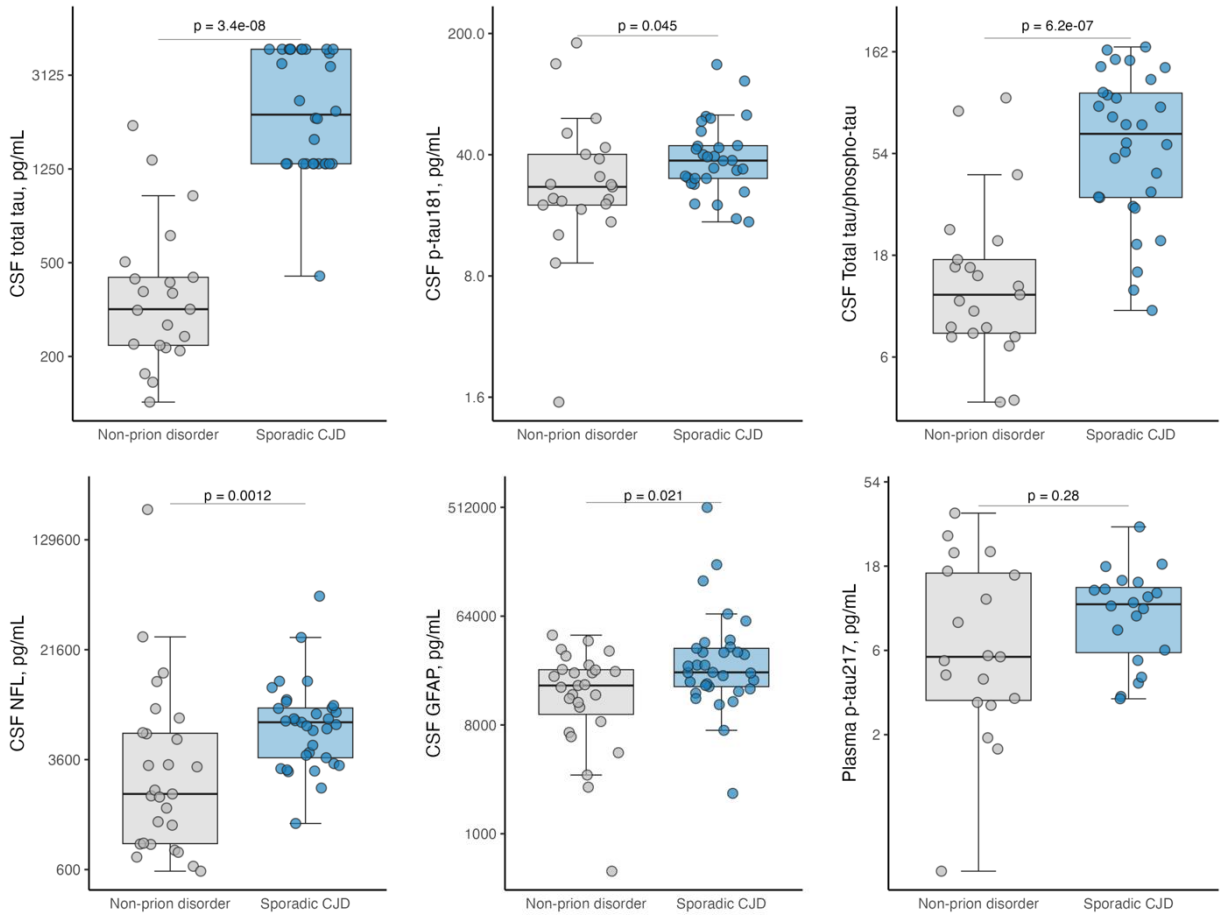
ผู้วิจัยได้นำ CSF ของผู้ป่วยในโครงการบางส่วน มาวิเคราะห์ระดับตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาท ได้แก่ total tau (Euroimmun, EQ6531-9601-L) และ phosphorylated tau 181 (p-tau 181) (Euroimmun, EQ6591-9601-L), GFAP และ NfL (Quantarix) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีโรคพริออนและกลุ่มที่ไม่มีโรคพริออน และเปรียบเทียบสองกลุ่มโดยใช้ Mann-Whitney U test **(ตารางที่ 7 และรูปภาพที่ 7)**

ตารางที่ 7 แสดงผลวิเคราะห์ระดับตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทของผู้ป่วยในโครงการ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีโรคพริออนและกลุ่มที่ไม่มีโรคพริออน และจำนวนตัวอย่างของแต่ละตัวชี้วัดชีวภาพ

	N	Non-prion	N	Sporadic CJD	p-value
CSF RT-QuIC บวก	28	0 (0%)	37	34 (91.9%)	< 0.001
CSF total tau	21	317 (223, 434)	30	2,126 (1,315, 4,027)	< 0.001
CSF p-tau181	21	26 (21, 40)	30	37 (29, 45)	0.046
CSF tau/p-tau181 ratio	21	12 (8, 17)	30	67 (34, 104)	< 0.001
CSF Aβ42/p-tau181 ratio	15	0.03 (0.02, 0.06)	18	0.05 (0.05, 0.08)	0.057
CSF NFL	27	2,058 (909, 5,587)	33	6,618 (3,711, 8,355)	0.001
CSF GFAP	27	17,001 (8,541, 23,110)	33	21,868 (16,633, 34,609)	0.021
Plasma p-tau217	19	6 (3, 17)	20	11 (6, 14)	0.28

รายงานค่ามัธยฐาน (interquartile range) หรือ จำนวน (ร้อยละ)

Aβ, amyloid-beta; CSF, cerebrospinal fluid; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; GFAP, glial fibrillary acidic protein; NFL, neurofilament light chain; p-tau, phosphorylated tau; RT-QuIC, Real-Time Quaking-Induced Conversion Assay.



รูปภาพที่ 7 ผลวิเคราะห์ระดับตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทของผู้ป่วยในโครงการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีโรคพริออนและกลุ่มที่ไม่มีโรคพริออน

อภิปราย

การศึกษานี้เป็นรายงานเชิงระบบครั้งแรกของการเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยโรคพริออนในประเทศไทย ซึ่งดำเนินการโดยศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ และเก็บข้อมูลเชิงคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการติดตามการดำเนินโรคอย่างเป็นระบบ ผลการดำเนินงานตลอดสองปีแรกให้ข้อมูลเชิงลึกที่ไม่เคยมีการรายงานในประเทศมาก่อน

จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าสู่โครงการมาจากกรุงเทพมหานคร สาเหตุหนึ่งอาจมาจากความสะดวกด้านการเดินทางและระบบลอจิสติกส์ รวมถึงการที่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญซึ่งรู้จักโครงการมีฐานการทำงานอยู่ในพื้นที่นี้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยจากภูมิภาคอื่นยังมีจำนวนจำกัด จึงเป็นไปได้ว่ามีการรายงานต่ำกว่าความเป็นจริง (under-ascertainment) **แสดงถึงข้อจำกัดที่สำคัญของการดำเนินโครงการและความจำเป็นในการขยายระบบการบริการให้ผู้ป่วยและแพทย์ในพื้นที่อื่น ๆ เข้าถึงได้ง่ายขึ้น**

ในบรรดาผู้ป่วยทั้งหมด 65 ราย พบว่ามีการวินิจฉัยโรคพริออนจำนวน 37 ราย (คิดเป็น 56%) โดยผู้ป่วยทั้งกลุ่มโรคพริออนและกลุ่มที่ไม่ได้เป็นโรคพริออนมีอาการหลัก (core symptoms) ใกล้เคียงกัน

สะท้อนว่าแพทย์ผู้ส่งต่อมีการคัดกรองเบื้องต้นได้อย่างเหมาะสมและมีความสงสัยโรคในระดับที่สมเหตุสมผล การสอบสวนปัจจัยเสี่ยงที่ต้องเฝ้าระวังในผู้ป่วยทุกราย รวมถึงการสอบสวนเชิงลึกใน 1 ราย ไม่พบหลักฐานที่บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อจากภายนอก (acquired prion disease)

การประเมินภาพถ่ายสมองด้วยเกณฑ์ UCSF criteria ซึ่งพัฒนามาสำหรับโรคพริออนชนิด sCJD พบว่าผู้ป่วยโรคพริออนทุกรายมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่สอดคล้องกับ sCJD ทั้งสิ้น ผลนี้สอดคล้องกับงานวิจัยจากต่างประเทศที่ยืนยันว่าการตรวจ MRI โดยใช้เกณฑ์ดังกล่าวมีความไวสูง (high sensitivity) ต่อการตรวจพบโรคพริออน โดยเฉพาะในระยะต้นของโรค

การติดตามผู้ป่วยพบว่าโรคพริออนในประเทศไทยมีการดำเนินโรคที่ทรุดลงอย่างรวดเร็ว โดยอายุขัยเฉลี่ยหลังวินิจฉัยเพียงไม่กี่เดือน ซึ่งสอดคล้องกับลักษณะของ sCJD ที่มีรายงานในยุโรปและอเมริกาเหนือ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่ไม่ได้เป็นโรคพริออนมีความหลากหลายของการดำเนินโรค ทั้งอาการทรุดลง คงที่ หรือดีขึ้น ทั้งนี้ยังไม่พบผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคช้าจนทำให้สงสัยว่าเป็นโรคพริออนชนิดอื่น

การตรวจตัวชี้วัดชีวภาพพบว่า CSF RT-QuIC, CSF tau และ CSF tau/p-tau ratio สามารถแยกผู้ป่วยโรคพริออนได้ดี ขณะที่ CSF neurofilament light chain (NFL) มีประสิทธิภาพปานกลาง ส่วน GFAP, p-tau181, Aβ42/p-tau181 ratio และ plasma p-tau217 มีความสามารถจำแนกต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับวรรณกรรมเดิมที่ชี้ว่าตัวชี้วัดหลังเหล่านี้มีความจำเพาะต่อโรคอัลไซเมอร์มากกว่าโรคพริออน

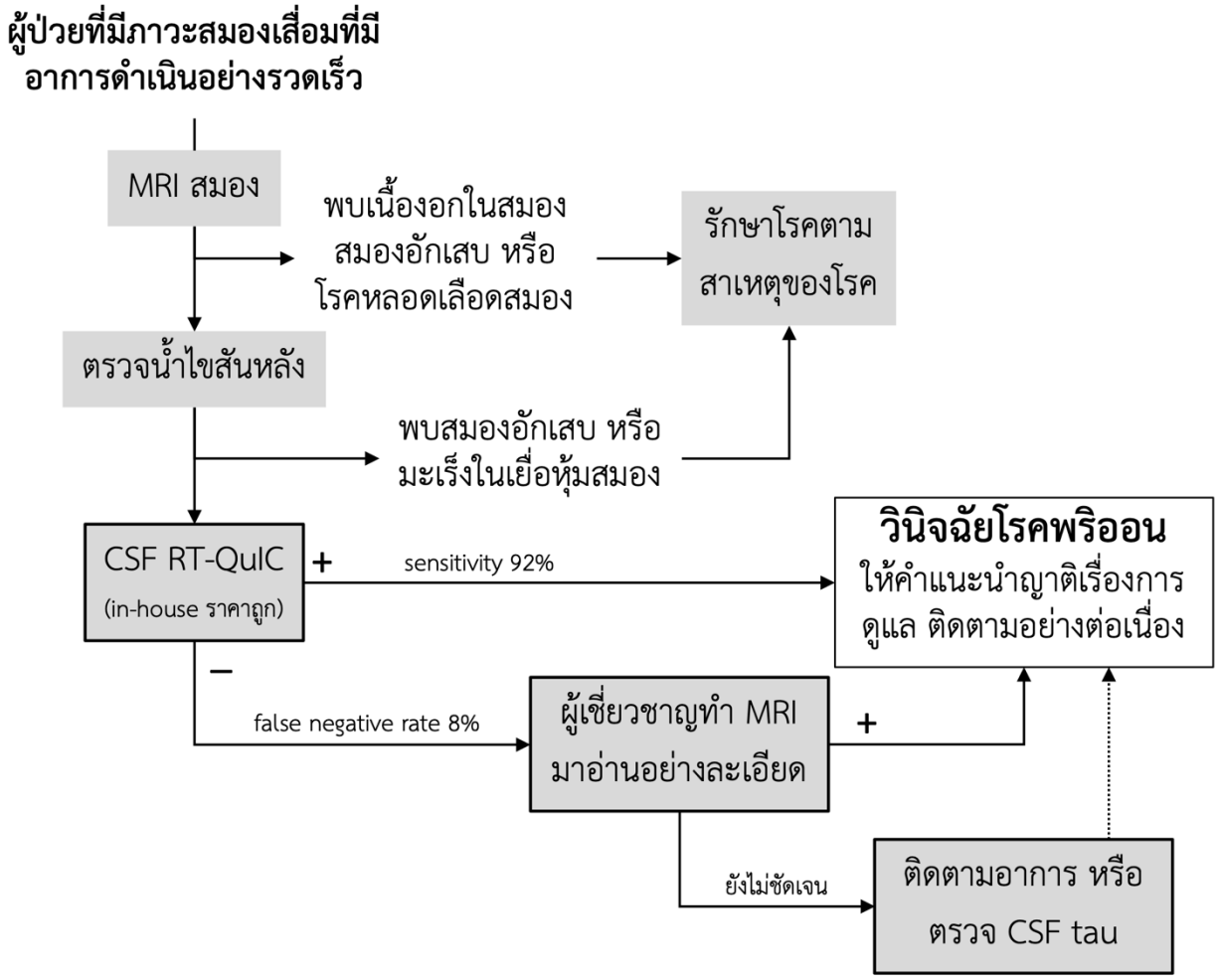
โดยสรุป การดำเนินการเฝ้าระวังในช่วงสองปีแรกไม่เพียงช่วยให้เข้าใจลักษณะผู้ป่วยโรคพริออนในประเทศไทย แต่ยังยืนยันว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายสมองสอดคล้องกับ sCJD ตามที่มีรายงานในต่างประเทศ ผลเหล่านี้ชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของการบูรณาการการวินิจฉัยด้วย MRI และตัวชี้วัดชีวภาพที่มีความจำเพาะสูง เพื่อยกระดับการวินิจฉัยโรคพริออนในระบบสาธารณสุขไทย และควรขยายการเข้าถึงบริการนี้ไปสู่ภูมิภาคอื่นเพื่อลดปัญหาการวินิจฉัยที่ล่าช้า

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

แนวทางการวินิจฉัยและการจัดการโรค CJD ในระดับประเทศ

เราได้จัดทำสรุปแนวทางการวินิจฉัยโรคพริออนในประเทศไทยในรูปแบบผังลำดับขั้นตอน **(รูปภาพที่ 8)** เพื่อให้ผู้ปฏิบัติสามารถนำไปใช้ในเวชปฏิบัติได้อย่างเป็นระบบ โดยเริ่มจากการตรวจ MRI สมองในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมซึ่งดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว หากพบโรคอื่นที่เป็นสาเหตุชัดเจน เช่น เนื้องอก สมองอักเสบ หรือโรคหลอดเลือดสมอง ให้รักษาตามโรคนั้น แต่หากไม่พบสาเหตุ ให้ทำการตรวจน้ำไขสันหลังเพื่อหาสัญญาณของการอักเสบหรือมะเร็งแพร่กระจาย ในกรณีที่ไม่พบสาเหตุ ให้ทำการตรวจ CSF RT-QuIC ซึ่งเป็นการตรวจที่มีความไวสูง (92%) หากผล RT-QuIC เป็นบวก สามารถวินิจฉัยโรคพริออนได้ทันที แต่หากผลเป็นลบและยังมีข้อสงสัยทางคลินิก ให้ผู้เชี่ยวชาญทบทวนภาพ MRI อย่างละเอียดและติดตามอาการหรือทำการตรวจ CSF tau เพิ่มเติม

แนวทางนี้เน้นการใช้ MRI (ซึ่งจำเป็นต้องทำให้ผู้ป่วยสมองเสื่อมทุกรายอยู่แล้ว) และ RT-QuIC (ซึ่งสามารถทำได้ด้วยต้นทุนต่ำ) เป็นขั้นตอนหลัก เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงและมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพ โดยการตรวจ Biomarker อื่นนอกเหนือจาก RT-QuIC และ tau ไม่ได้ใช้จริงในเวชปฏิบัติทั่วไป แต่ใช้ในงานวิจัยเท่านั้นเพื่อตอบคำถามเชิงกลไกหรือการจำแนกชนิดโรคที่ซับซ้อน การจำกัดการใช้ Biomarker เฉพาะที่จำเป็นช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ไม่จำเป็นในระบบสาธารณสุข ขณะเดียวกันยังคงประสิทธิภาพในการวินิจฉัยในระดับสูง เหมาะสมกับบริบททรัพยากรของประเทศไทย



รูปภาพที่ 8 แนวทางการวินิจฉัยโรคพริออนในประเทศไทย โดยขั้นตอนที่อยู่ในกรอบดำคือขั้นตอนที่ดำเนินงานในศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ

การเสริมสร้างศักยภาพแก่บุคลากรทางการแพทย์

มีการจัดให้ความรู้ทางการแพทย์ และให้คำปรึกษา รวมถึงการสนับสนุนเสริมสร้างความเชี่ยวชาญที่จำเป็นแก่แพทย์ทั้งในระดับภูมิภาคและระดับประเทศ เพื่อยกระดับความสามารถในการวินิจฉัยโรค CJD ขั้นสูง

การจัดการระบบการขนส่งตัวอย่างที่เป็นมาตรฐาน

กำหนดแนวทางและโปรโตคอลที่ชัดเจนทั่วประเทศในการเก็บ รักษา และขนส่งตัวอย่างทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับโรค CJD โดยเน้นย้ำความปลอดภัยทางชีวภาพ และมาตรฐานการควบคุมคุณภาพตัวอย่างอย่างเข้มงวด

การสร้างความตระหนักรู้ของประชาชน

มีการพัฒนาอินโฟกราฟิกและสื่อประชาสัมพันธ์ที่เรียบง่าย เข้าใจง่าย และเข้าถึงได้ เพื่อให้ความรู้แก่ประชาชนเกี่ยวกับโรค CJD ทั้งในด้านข้อมูลพื้นฐานของโรค ความหายากของโรค การยืนยันว่าโรค vCJD จากวัวบ้ายังไม่เคยพบในประเทศไทย และการเกิดโรค sCJD เป็นไปตามธรรมชาติ พร้อมทั้งให้คำแนะนำในการดูแลผู้ป่วยเพื่อลดความตื่นตระหนกในสังคม

ความสำเร็จในการพัฒนาระบบเฝ้าระวังระดับชาติ

การดำเนินงานเพื่อจัดตั้งศูนย์เฝ้าระวังโรค CJD ระดับชาติประสบผลสำเร็จอย่างมาก ผ่านการแจ้งรายงานอย่างเป็นระบบ การเก็บข้อมูลแบบรวมศูนย์ และการวินิจฉัยตามมาตรฐานสากล พร้อมทั้งมีการสื่อสารที่มีประสิทธิภาพกับแพทย์เฉพาะทางระบบประสาททั่วประเทศ ตลอดจนการให้ข้อมูลและความร่วมมือกับญาติผู้ป่วย ซึ่งล้วนมีบทบาทสำคัญในการกำหนดนโยบายสาธารณสุข และพัฒนาการจัดการโรคหายากในประเทศไทยต่อไปอย่างยั่งยืน

II. โครงการที่ 2: การพัฒนาการตรวจหาโปรตีน α-synuclein ด้วยเทคนิค RT-QuIC

หลักการและเหตุผล รวมทั้งกระบวนการทางนโยบายที่เกี่ยวข้อง

ปัจจุบันโรคในกลุ่ม synucleinopathies เช่น Parkinson's disease (PD) และ Lewy body dementia (LBD) เป็นโรคระบบประสาทเสื่อมที่พบได้บ่อย และมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการพัฒนาวิธีการตรวจวินิจฉัยที่มีความแม่นยำและเชื่อถือได้ การตรวจหาโปรตีน α-synuclein ที่ผิดปกติในน้ำไขสันหลังด้วยเทคนิค Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC) หรือชื่อใหม่ว่า Seeding Amplification Assay (SAA) เป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับในระดับสากล โดยสามารถช่วยตรวจโรคในกลุ่มนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โครงการนี้จึงมีเป้าหมายเพื่อพัฒนาศักยภาพของห้องปฏิบัติการภายในประเทศให้สามารถดำเนินการตรวจวินิจฉัยโรค synucleinopathies ด้วยเทคนิค SAA ได้ทัดเทียมมาตรฐานสากล

เป้าหมายและวัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาวิธีการตรวจหาโปรตีน α-synuclein ในตัวอย่างน้ำไขสันหลังผู้ป่วยโรค synucleinopathies โดยใช้เทคนิค RT-QuIC หรือ SAA เพื่อยกระดับศักยภาพห้องปฏิบัติการของประเทศไทยให้สามารถรองรับการตรวจวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้ได้ในอนาคต รวมถึงการใช้ชุดตรวจนี้ในการตรวจสอบพยาธิสภาพร่วมกับผู้ป่วยอัลไซเมอร์

ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

คณะวิจัยได้ทำการทดสอบประสิทธิภาพของโปรตีนซับสเตรต α-synuclein ชนิด human full-length จาก 3 แหล่งที่มีลักษณะโครงสร้างต่างกัน ดังนี้:

1. โปรตีนผลิตตาม Rocky Mountain Laboratories (RML), สหรัฐอเมริกา (N-terminal His tag)
2. โปรตีนผลิตตามบริษัท Amprion Inc. (C-terminal His tag)
3. โปรตีนเชิงพาณิชย์จากบริษัท rPeptide

โดยใช้โปรตีนเหล่านี้ในปฏิกิริยา SAA กับตัวอย่างน้ำไขสันหลังเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการตรวจหาโปรตีน α-synuclein ที่ผิดปกติ

รูปแบบการศึกษา

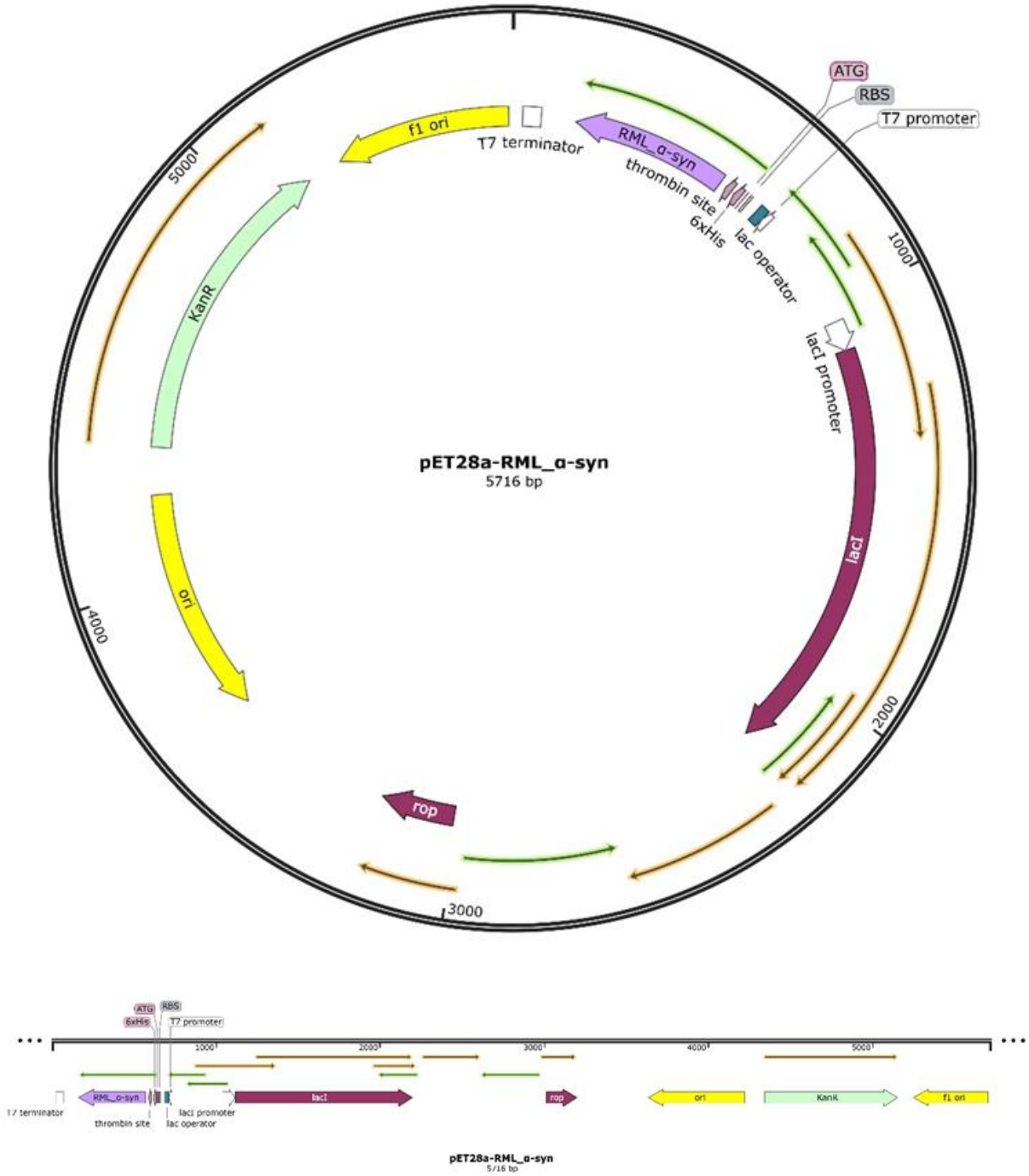
การตรวจ α-synuclein RT-QuIC

คณะผู้วิจัยได้ทดลองใช้โปรตีนซับสเตรททั้งหมด 3 ประเภท โดยทั้งหมดเป็นโปรตีน full-length α-synuclein โดยทำการสังเคราะห์ตามแบบ Rocky Mountain Laboratories (RML) the National Institute of Allergy and Infectious Diseases ประเทศสหรัฐอเมริกา , Amprion Inc. และทำการสั่งซื้อ Commercial Substrate จากบริษัท rPeptide

การออกแบบโปรตีนซับสเตรท human α-synuclein (rec-humαSN) แบบ RML
สั่งทำ plasmid vector ให้มีสารพันธุกรรมของการสร้างโปรตีน α-synuclein ของมนุษย์ human α-synuclein sequence (Accession No. NM_000345.3) amino acid residues 1–140 (wild type) มีรายละเอียดของลำดับเบสและลำดับอะมิโนดัง**ตารางที่ 8** โดย Ligation เข้าสู่ตำแหน่ง NdeI และ XhoI ใน plasmid ของ pET28a โดย His-tag จะติดทางฝั่ง N-terminal ตามแสดงใน**รูปภาพที่ 9** ก่อนนำเข้าสู่แบคทีเรีย BL21(DE3) Escherichia coli ในการนี้ได้สั่งทำกับบริษัท Genscript

ตารางที่ 8 ลำดับเบสและลำดับอะมิโนของ insert sequence ของ rec-humαSN ตามแบบ Rocky Mountain Laboratories

Rocky Mountain Laboratory α-synuclein characteristic
Molecular weight: 16736.64 Theoretical pI: 5.45 Ext. coefficient: 5960 Abs 0.1% (=1 g/l): 0.36
DNA Sequence ATGGATGTATTCATGAAAGGACTTTCAAAGGCCAAGGAGGGAGTTGTGGCTGCTGCTGAGAAAACCAAAC AGGGTGTGGCAGAAGCAGCAGGAAAGACAAAAGAGGGTGTTCTCTATGTAGGCTCCAAAACCAAGGAGG GAGTGGTGCATGGTGTGGCAACAGTGGCTGAGAAGACCAAAGAGCAAGTGACAAATGTTGGAGGAGCAG TGGTGACGGGTGTGACAGCAGTAGCCCAGAAGACAGTGGAGGGAGCAGGGAGCATTGCAGCAGCCACTG GCTTTGTCAAAAAGGACCAGTTGGGCAAGAATGAAGAAGGAGCCCCACAGGAAGGAATTCTGGAAGATAT GCCTGTGGATCCTGACAATGAGGCTTATGAAATGCCTTCTGAGGAAGGGTATCAAGACTACGAACCTGAA GCCTAA
Amino Sequence: MGSSHHHHHHSSGLLVPRGSHMDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAEAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVH GVATVAEKTKEQVTNVGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAPQEGILEDMPVDPDN EAYEMPSEEGYQDYEPEA-



รูปภาพที่ 9 ดีเอ็นเอของ human full length α-syn ถูกโคลนเข้าสู่พลาสมิด pET28a ในตำแหน่ง NdeI และ XhoI ตามแบบ Rocky Mountain Laboratories

การผลิต rec-humαSN ตามแบบ RML

1. การเตรียม mini-culture
   ปลูกแบคทีเรียที่มี DNA pET28-α-syn เริ่มต้นโดยการเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย Luria-Bertani (LB) ปริมาตร 5 มิลลิลิตร แล้วผสม antibiotics ให้ได้ความเข้มข้น 50 μg/mL kanamycin และให้เขย่ารอบหมุน 225 rpm ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลา 4-5 ชั่วโมง
2. การเตรียม main culture
   ปลูกแบคทีเรียจากหลอดเลี้ยงเชื้อที่ได้จากการปลูก mini-culture ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ในอาหารเลี้ยงเชื้อ LB ปริมาตร 250 mL ทำการผสม antibiotics ให้ได้ความเข้มข้น 50 μg/mL kanamycin และผสม Overnight Express™ Autoinduction System 1 - Novagen (Cat. No. 71300) การปลูกให้เขย่ารอบหมุน 225 rpm ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลาข้ามคืน ในบางวรรณกรรมสามารถใช้ 0.1mM isopropyl b-D-1-thiogalactopyranoside (IPTG) ใส่แทนในช่วง OD_{600nm} มีค่า 0.3–0.4 ได้
3. การเก็บเซลล์ *E. coli*
   ปั่นเก็บเซลล์แบคทีเรียจากอาหารเลี้ยงเชื้อ ที่ 3273×g อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 10 นาที
4. การแตกผนังเซลล์และดึงโปรตีนออกจากเซลล์
   ก. การแตกของผนังเซลล์: โดยแช่เซลล์ใน osmotic shock buffer (40% sucrose, 30 mM Tris, pH 7.2) โดยมีอัตราการผสมที่ 25 มิลลิตรของ buffer ต่อ ปริมาตร cell culture 250 มิลลิตร (25 ml osmotic shock buffer: 250 mL cell culture) ใช้ serological pipette 25mL ดูดขึ้นลง บ่มส่วนผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นปั่นตกด้วยแรง 9000×g อุณหภูมิ 20 °C เป็นเวลา 20 นาที เก็บ pellet ไว้
   ข. ดึงโปรตีนออกจากเซลล์: เติมน้ำเย็นปริมาตร 10 มิลลิลิตรลงเพื่อผสมเซลล์แบคทีเรียในน้ำเย็น ใช้ serological pipette 25mL ดูดขึ้นลง และแช่หลอดบนน้ำแข็งเพื่อให้สามารถแยกโปรตีนออกจาก periplasmic space ทำการแบ่งส่วนผสมลงในหลอดขนาด 50 มิลลิตรเป็นจำนวน 2 หลอด
   ค. เติมสารละลายเกลือ $MgCl_2$ ที่มีความอิ่มตัวปริมาตร 20 μL ลงในแต่ละสารละลาย 20 มิลลิลิตรข้างต้น แล้วบ่มส่วนด้วยการเขย่าเบา ๆ บนน้ำแข็งเป็นเวลา 3 นาที ทำการปั่นตกด้วยแรง 9000×g อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 30 นาที เก็บส่วน supernatant ไว้ (ในขั้นตอนนี้โปรตีน α-syn อยู่ในน้ำแล้ว ไม่ได้อยู่ภายใน *E. coli* อีกต่อไป)
   ง. นำ supernatant ที่ได้มาใส่บีกเกอร์ขนาด 100 มิลลิลิตร ที่มี magnetic stirrer ทำการปรับระดับ pH ให้เป็น 3.5 โดยทำการเติมกรด HCl ความเข้มข้น 1 M ปริมาตร 800 μL ลงในส่วนผสม แล้วหยดกรดลงอีกประมาณ 35 μL จากนั้นจะเริ่มเห็นตะกอนสีขาวตกลงมา จากนั้นให้ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องบน magnetic stirrer อีก 10 นาที ทำการปั่นตกด้วยแรงหมุน 9000×g อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 30 นาที
   จ. ปรับ pH ให้เป็นกลาง: นำ supernatant ข้างต้นที่ได้มาใส่บีกเกอร์ขนาด 100 มิลลิลิตรที่มี magnetic stirrer ทำการปรับระดับ pH ให้เป็น 7.5 โดยทำการเติมกรด NaOH ความเข้มข้น 1

M ปริมาตร 800 μL ลงในส่วนผสมแล้วหยดเบสลงอีกประมาณ 25 μL ทำการกรองส่วนผสมทั้งหมดด้วย filter 0.45 μm เมื่อถึงขั้นนี้ crude extract สามารถเก็บพักที่ อุณหภูมิ 4 ℃ ได้

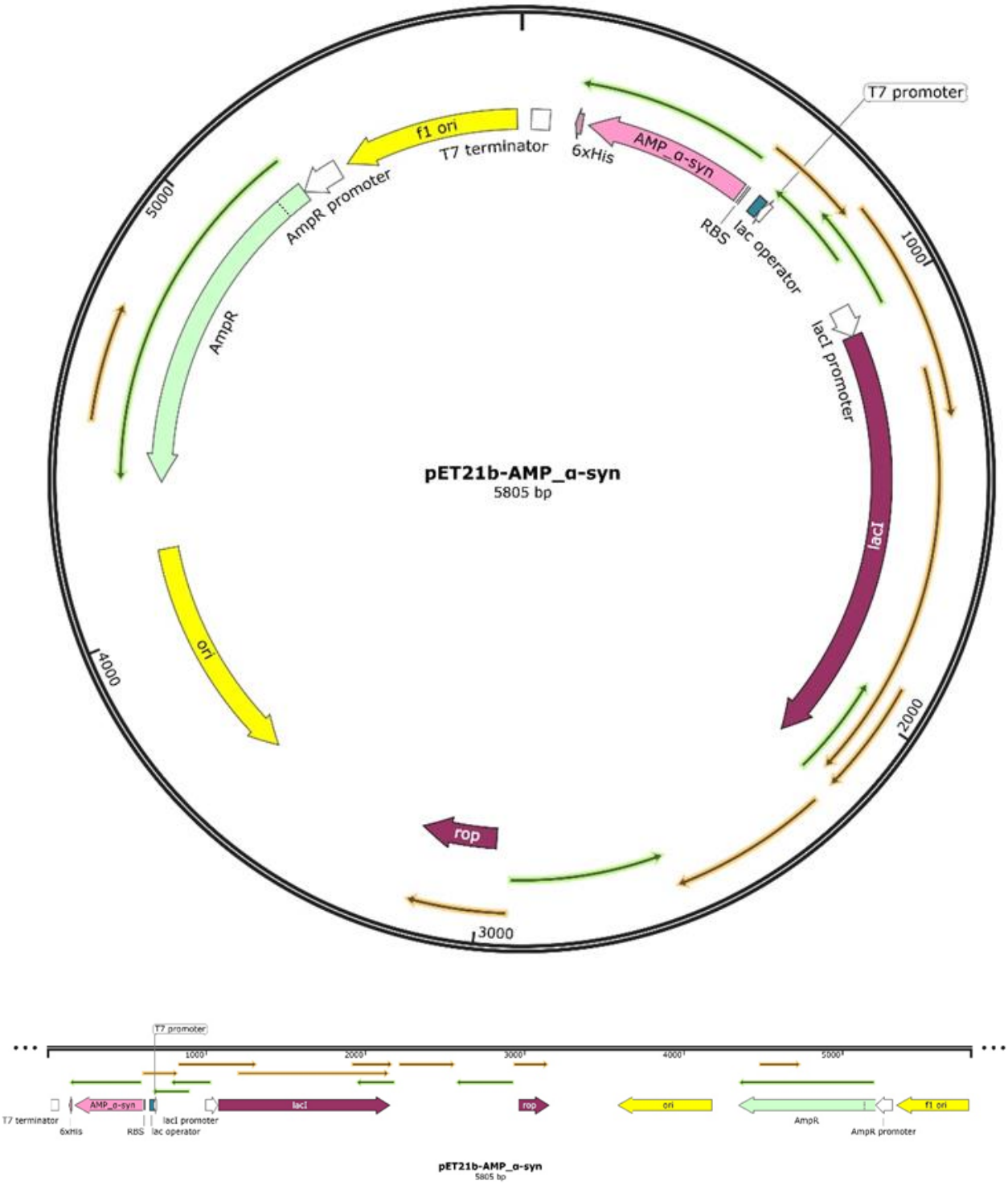
5. แยกโปรตีน α-syn ด้วยเครื่อง FPLC แบบ RML
   ก. ใช้ Akta pure 150 โหลดตัวอย่างผ่าน nickel column ขนาด 5 mL (HisTrap FF) ผ่านเครื่อง FPLC และล้างด้วย Buffer 20 mM Tris, pH 7.5 จากนั้นจึงล้างต่อด้วย 50 mM Immidazole, 20 mM Tris, pH 7.5 ซึ่งระหว่างนั้นจะมี peak หลุดออกมาซึ่งถือว่าเป็น contaminated peak จึง ไม่ต้องทำการเก็บ จากนั้นจึงตั้งค่า gradient ให้ imidazole ครบ 500 mM แล้วจึงทำการเก็บ peak ในช่วงความเข้มข้น imidazole 150-375 (สามารถพัก eluant ได้ที่อุณหภูมิ 4 ℃)
   ข. นำ peak ที่เก็บได้โหลดลงสู่ Q-HP column ขนาด 5 mL (Hi Trap Q HP) แล้วทำการล้างด้วย 20 mM Tris, pH7.5 จากนั้นจึงล้างคอลัมน์ต่อด้วย 100 mM NaCl, 20 mM Tris, pH 7.5 แล้วจึงทำเก็บ Peak ในช่วง NaCl ความเข้มข้น 300-350 mM
   ค. ทำการกรองผ่านฟิลเตอร์ขนาดรู 0.22 micron แล้วนำไปทำ dialysis โดยใช้ 3 kDa MWCO ในถังน้ำที่อุณหภูมิ 4 ℃ เป็นเวลาข้ามคืน (40mM sodium phosphate buffer pH 8) เช้าวันรุ่งขึ้นเปลี่ยนถัง Dialysis ใหม่เป็นเวลา 4 ชั่วโมง
   ง. จัดเก็บโปรตีน โดยเวลานำออกมาใช้ให้แบ่งไว้โดยได้หลอดละ 500 μL ที่ความเข้มข้น 1 mg/mL ต่อหลอด ที่อุณหภูมิ -80 ℃

การออกแบบโปรตีนซับสเตรท human α-synuclein (rec-hum αSN) แบบ Amprion Inc.

สั่งทำ plasmid vector ให้มีสารพันธุกรรมของการสร้างโปรตีน α -synuclein ของมนุษย์ human α -synuclein sequence (Accession No. NM_000345.3) amino acid residues 1–140 (wild type) มีรายละเอียดของลำดับเบสและลำดับอะมิโนดัง**ตารางที่ 9** โดย Ligation เข้าสู่ตำแหน่ง *Nde*I และ *Hind*III ใน plasmid ของ pET-21b(+) โดย His-tag จะติดทางฝั่ง C-terminal ก่อนนำเข้าสู่แบคทีเรีย BL21(DE3) *Escherichia coli* ในการนี้ได้สั่งทำกับบริษัท Genscript ดังแสดงใน**รูปภาพที่ 10**

ตารางที่ 9 ลำดับเบสและลำดับอะมิโนของ insert sequence ตามแบบ Amprion Inc. ของ rec-humαSN

Amprion Inc. α-synuclein characteristic
Molecular weight: 15851.67 Theoretical pI: 5.12 Ext. coefficient: 5960 Abs 0.1% (=1 g/l): 0.38
DNA Sequence ATGGATGTATTCATGAAAGGACTTTCAAAGGCCAAGGAGGGAGTTGTGGCTGCTGCTGAGAAAACCAAAC AGGGTGTGGCAGAAGCAGCAGGAAAGACAAAAGAGGGTGTTCTCTATGTAGGCTCCAAAACCAAGGAGG GAGTGGTGCATGGTGTGGCAACAGTGGCTGAGAAGACCAAAGAGCAAGTGACAAATGTTGGAGGAGCAG TGGTGACGGGTGTGACAGCAGTAGCCCAGAAGACAGTGGAGGGAGCAGGGAGCATTGCAGCAGCCACTG GCTTTGTCAAAAAGGACCAGTTGGGCAAGAATGAAGAAGGAGCCCCACAGGAAGGAATTCTGGAAGATAT GCCTGTGGATCCTGACAATGAGGCTTATGAAATGCCTTCTGAGGAAGGGTATCAAGACTATGAACCTGAA GCCCTTGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCACTGA
Amino Sequence: MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAEAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVATVAEKTKEQVTNVGGAVV TGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAPQEGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEPEALAA ALEHHHHHH-



รูปภาพที่ 10 ดีเอ็นเอของ human full length α-syn ถูกโคลนเข้าสู่พลาสมิด pET21b ในตำแหน่ง NdeI และ HindIII ตามแบบบริษัท Amprion Inc.

การผลิต rec-humαSN ตามแบบ Amprion Inc.

1. การเตรียม mxini-culture
   ปลูกแบคทีเรียที่มี DNA pET21b(+)-α-syn เริ่มต้นโดยการเตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อแบคทีเรีย Luria-Bertani (LB) ปริมาตร 50 มิลลิลิตร แล้วผสม antibiotics ให้ได้ความเข้มข้น 100 μg/mL Carbenicillin และให้เขย่ารอบหมุน 200 rpm ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลาข้ามคืน
2. การเตรียม main culture
   ปลูกแบคทีเรียเริ่มต้นจากเชื้อที่ได้จากการปลูก mini-culture ปริมาตร 50 มิลลิลิตร ในอาหาร เลี้ยงเชื้อ LB ปริมาตร 500 mL ทำการผสม antibiotics ให้ได้ความเข้มข้น 100 μg/mL Carbenicillin ใน flask ขนาด 2 ลิตร ใช้เขย่ารอบหมุน 200 rpm ที่อุณหภูมิ 37 °C จนกระทั้งเมื่อ OD_{600nm} มีค่า 0.6–0.7 ให้ใส่ ปริมาตร 52.5 µL ของสาร 1M isopropyl b-D-1-thiogalactopyranoside (IPTG) หลังการเติม IPTG การปลูกใช้เขย่ารอบหมุน 150 rpm ที่อุณหภูมิ 25 °C เป็นเวลา 6 ชั่วโมง
3. การเก็บเซลล์ *E. coli*
   ปั่นเก็บเซลล์แบคทีเรียจากอาหารเลี้ยงเชื้อ ที่ 3000×g อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 30 นาที จากนั้นทำการล้างตะกอนแบคทีเรียด้วยบัฟเฟอร์ที่ประกอบไปด้วยส่วนผสม 10 mM Tris, pH 7.5, 100 mM NaCl และ 1 mM EDTA ด้วยอัตราส่วน 15 mL buffer ต่อ 1 ลิตร E. coli culture โดยที่ตะกอนเซลล์สามารถเก็บไว้ที่ -80 °C เป็นเวลา 1 ปี
4. การแตกผนังเซลล์และดึงโปรตีนออกจากเซลล์
   ก. การแตกของผนังเซลล์: นำตะกอนเซลล์ออกมาละลายจากที่อุณหภูมิ -80 °C ในสารละลาย Lysis Buffer ปริมาตร 20 mL ซึ่ง Lysis Buffer ประกอบไปด้วย 50 mM Phosphate buffer, pH 8.0, 300 mM NaCl, 10 mM Imidazole, 0.1 EDTA,
   1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) และ 0.1 mM Tris(2-carboxyethyl)phosphine (TCEP) สำหรับ TCEP จะใส่ก่อนใช้
   ข. ดึงโปรตีนออกจากเซลล์: ทำการ Sonicate ส่วนผสมข้างต้นที่ 60% intensity บนน้ำแข็ง เป็นเวลา 5 นาที (30-s pulse on, 30-s pulse off)
   ค. นำส่วนผสมที่ผ่านจาก Sonicate แล้วไปปั่นด้วยแรงเหวี่ยง 12,000 x g เป็นเวลา 15 นาที ที่อุณหภูมิ 4 °C ก่อนนำน้ำใสส่วนบนไปปั่นซ้ำด้วยเครื่อง Ultracentrifuge ที่แรงเหวี่ยง 100,000 x g เป็นเวลา 30 นาที ที่อุณหภูมิ 4 °C จากนั้นนำน้ำใสที่ผ่านการปั่นด้วยเครื่อง Ultracentrifuge ไปกรองผ่าน ตัวกรองSyringe ขนาด 0.22 micron
5. แยกโปรตีน α-syn ด้วยเครื่อง FPLC (ดัดแปลงจากโปรโตคอลของบริษัท Amprion)
   ก. ใช้ Akta pure 150 โหลดตัวอย่างผ่านคอลัมน์ที่นำมาใช้ในการทำบริสุทธิ์โปรตีน nickel column ขนาด 5 mL (HisTrap FF) ผ่านเครื่อง FPLC เริ่มต้นทำการล้างคอลัมน์ด้วย Elution Buffer (50 mM NaH_2PO_4, pH 7.4, 250 mM Imidazole, 300 mM NaCl, 0.1mM TCEP) ปริมาตร 1 CV

ข. ล้างคอลัมน์อีกครั้งด้วย Equilibrium Buffer (50 mM NaH_2PO4, pH 7.4, 10 mM Imidazole, 300 mM NaCl, 0.1mM TCEP) ปริมาตร 5 CV

ค. โหลดส่วนน้ำใสของแบคทีเรียที่ผ่านการ Sonicate และปั่นตกแล้วผ่านเข้าไปในคอลัมน์ จากนั้นทำการล้างคอลัมน์ด้วย Washing Buffer (50 mM NaH_2PO_4, pH 7.4, 20 mM Imidazole, 300 mM NaCl, 0.1mM TCEP) ปริมาตร 5 CV

ง. ทำกระบวนการ elution โดยใช้ Elution Buffer (50 mM NaH2PO4, pH 7.4, 250 mM Imidazole, 300 mM NaCl, 0.1mM TCEP) เก็บ Fraction ทั้งหมดบนน้ำแข็ง

จ. ตรวจสอบ Fraction ทั้งหมดด้วย SDS-PAGE ก่อนนำมา Pool รวมกันแล้วทำการ Dialysis ด้วย Buffer (10mM NaH_2PO_4, pH 7.4, 300 mM NaCl)

ฉ. ทำการกรองผ่านฟิลเตอร์ขนาดรู 0.22 micron ก่อนทำการจัดเก็บโปรตีน โดยเวลานำออกมาใช้ให้แบ่งไว้โดยได้หลอดละ 500 μL ที่ความเข้มข้น 1 mg/mL ต่อหลอด ที่อุณหภูมิ -80 ℃

Human full-length α-synuclein สำเร็จรูป

สั่งซื้อ recombinant human α-synuclein (rec-humαSN) แบบ Human Full-length จากบริษัท rPeptide (Cat.No. S-1001) ซึ่งมีคุณสมบัติตาม**ตารางที่ 10**

ตารางที่ 10 ลำดับอะมิโนของ rec-humαSN ที่มาจากรายละเอียดในการขายของบริษัท rPeptide

rPeptide α-synuclein characteristic
Molecular weight: 14460.16 Theoretical pI: 4.67 Ext. coefficient: 5960 Abs 0.1% (=1 g/l): 0.41
Amino Sequence: MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAEAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVATVAEKTKEQVTNVGGAVV TGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAPQEGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEPEA

ขั้นตอนการทำ western blot (WB)

1. เตรียม 12% SDS-PAGE (Separating gel + Stacking gel) ใน glass plate แล้วประกอบเข้ากับ Mini-PROTEAN® Tetra system (BIO-RAD) SDS-PAGE chamber
2. เท 1X Running buffer ลงไปตามขีดปริมาตรที่กำหนดไว้
3. ผสมโปรตีนจากกระบวนการผลิตกับ 5X loading dye 5 μL
4. บ่มที่ 95 °C เป็นเวลา 5 นาที

5. จากนั้นโหลดตัวอย่างลงในหลุมของ SDS-PAGE ที่ชุ่มไปด้วย 1X Running buffer
6. เสียบสายไฟเข้ากับเครื่อง PowerPac™ รันเจลที่กระแสไฟฟ้า 100 V เป็นเวลา 60 นาที
7. จากนั้นถ้าหากแถบ protein ladder ยังไม่ห่างกันพอสมควร ให้รันต่ออีกที่ 150 V – 200 V เป็นเวลา 20-30 นาทีตามต้องการ แต่ระวังอย่าให้แถบ protein ladder ตกขอบเจล
8. จากนั้นแกะเจลออกอย่างระมัดระวังแล้วแช่ใน 1X Transfer buffer พร้อมนำไป blot ลง nitrocellulose membrane
9. นำไป blot ผ่านเครื่อง Trans-Blot® SD Semi-Dry Electrophoretic Transfer Cell (BIO-RAD) ด้วยการวางแผ่น Blot paper ก่อน 2 ชั้น จากนั้นวาง nitrocellulose membrane, SDS-PAGE และปิดทับด้วย Blot paper อีก 2 ชั้น
10. เสียบสายไฟเข้ากับเครื่อง PowerPac™ รัน WB ที่ 20 V เป็นเวลา 60 นาที
11. หลังจาก blot เสร็จแล้ว แถบโปรตีนจะถูกย้ายจากเจลมาสู่ nitrocellulose membrane ให้นำไปแช่ใน PBST หรือ TBST (เทให้พอท่วม membrane) เพื่อไม่ให้ membrane แห้ง เป็นเวลา 5-10 นาที
12. บ่ม Blocking buffer ด้วย Rocking shaker เป็นเวลา 60 นาที
13. จากนั้นล้างด้วย PBST หรือ TBST 3 รอบ รอบละ 15 นาที
14. บ่มด้วย 1:1000 α Synuclein (E4U2F) XP ® Rabbit mAb #51510 (Cell Signaling) as a primary antibody ใน blocking buffer ด้วย Rocking shaker ที่ 4 °C overnight
15. ล้างด้วย PBST หรือ TBST 3 รอบ รอบละ 15 นาที
16. บ่มด้วย 1:2000 antibody = Anti rabbit IgG, HRP linked Antibody 7074 (Cell Signaling) as a secondary antibody ใน blocking buffer ด้วย Rocking shaker ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง
17. ล้างด้วย PBST หรือ TBST 3 รอบ รอบละ 15 นาที
18. ใส่ ECL substrate (ผสม Horseradish substrate กับ luminol ในอัตราส่วน 1:1 ปริมาตร 7 mL) เพื่อตรวจวัดแถบโปรตีนใน membrane
19. บ่ม 5 นาทีที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำไป membrane ตรวจวัดเครื่อง Imager GelDOC

ตารางที่ 11 โปรโตคอลการตรวจ SAA ของ substrate ทั้ง 3 ชนิดในการทดลองนี้

แบบการทดลอง	**The National CJD Research & Surveillance Unit, UK (commercial protein from rPeptide)**	**Rocky Mountain (in house produced RML styled protein)**	**Iowa State University (in house produced Amprion Inc. styled protein)**
CSF Volume	15 % v/v	15 % v/v	15 % v/v
Reaction Volume	100 µL	100 µL	100 µL
Reaction Time	120 h	48 h	70 h
Reaction Mixture	100 NaH_2PO_4/Na_2HPO_4, pH8.2, 10 µmol/L Th-T	170 mM NaCl 40 mM NaH_2PO_4/Na_2HPO_4, pH8 0.0015% SDS 10 µmol/L Th-T	170 mM NaCl 40 mM NaH_2PO_4/Na_2HPO_4, pH8 0.0015% SDS 10 µmol/L Th-T
Beads (actual protocol)	37±3 mg ของเม็ดแก้ว 0.8 mm Silica beads, OPS	6 เม็ด ของเม็ดแก้ว 0.8 mm silica, OPS	6 เม็ด ของเม็ดแก้ว 0.8 mm silica, OPS
Temperature	30°C	42°C	42°C
Shaking	200 rpm double orbital shaking for 60 s and rest 14 mins	400 rpm double orbital shaking for 60 s and rest 60 s	300 rpm double orbital shaking for 60 s and rest 14 mins
No. of replicates	4	4	4
Threshold (RFU)	Initial 10 h incubation, plus 10 SD	Initial 10 h incubation, plus 10 SD	Initial 10 first cycle incubation, plus 10 SD

ตัวอย่างที่ใช้ในงานวิจัยนี้มีจำนวนทั้งสิ้น 34 ตัวอย่าง

การสรรหาอาสาสมัคร

แหล่งที่มาของผู้ป่วยตัวอย่างคือ

1. คลินิกศัลยกรรมประสาท โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. คลินิกอายุรกรรมประสาท โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคพาร์กินสัน และกลุ่มโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โดยมีกลุ่มผู้ป่วยดังนี้

1. กลุ่มผู้ป่วยที่ต้องสงสัยโรคในกลุ่ม Synuclenopathy โดยพิจารณาจากการตรวจติดตามอาการในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และคณะผู้วิจัยเข้าถึงน้ำไขสันหลัง จำนวน 6 คน

   ผู้ป่วยสงสัยโรค Parkinson's disease จำนวน 3 คน

   ผู้ป่วยสงสัยโรค Dementia with Lewy bodies 2 คน

   ผู้ป่วยสงสัยโรค Multiple system atrophy 1 คน

2. กลุ่มผู้ป่วยที่สงสัย idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) จำนวน 15 ตัวอย่าง

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ต้องการศึกษาได้แก่ผู้ป่วย NPH ในประเทศไทย โดยจะศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเข้า

ก. เข้าได้กับ possible idiopathic NPH ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus ค.ศ. 2012

ข. กำลังจะทำการทดลองระบาย CSF เพื่อทำนายการตอบสนองต่อการทำ VPS (ส่วนมากทำโดย tap test หรือ infusion test)

ค. ผู้ป่วยอายุไม่ต่ำกว่า 18

เกณฑ์การคัดออก

- ผู้ป่วยมีข้อห้ามของการเจาะระบาย CSF
- ไม่มียินยอมผ่าตัดใส่ท่อระบายน้ำแต่แรก

3. กลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดตามภายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการวินิจฉัยโรคที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกับโรคในกลุ่ม Synuclenopathy และคณะผู้วิจัยเข้าถึงน้ำไขสันหลัง จำนวน 13 คน ดังนี้

- ผู้ป่วยที่สงสัย psychotic disorder จำนวน 5 คน
- ผู้ป่วยติดเชื้อ (syphilis และ HIV) จำนวน 2 คน
- ผู้ป่วยโรคพันธุกรรม Wilson's disease จำนวน 1 คน
- ผู้ป่วยสงสัยโรค Alzheimer's disease จำนวน 1 คน
- ผู้ป่วยสงสัยโรค iNPH จำนวน 1 คน
- ผู้ป่วยสงสัยโรคหลอดเลือดสมอง Vascular Dementia 1 คน
- ผู้ป่วยสงสัยโรค Corticobasal degeneration 1 คน
- ผู้ป่วยที่พกพร่องทางพุทธิปัญญาเล็กน้อย โดยที่การตรวจวัดทางคลินิกอาจยังไม่พบความผิดปกติ (Mild Cognitive Impairment Subjective Cognitive Decline, MCI SCD) จำนวน 1 คน

ผลการศึกษา

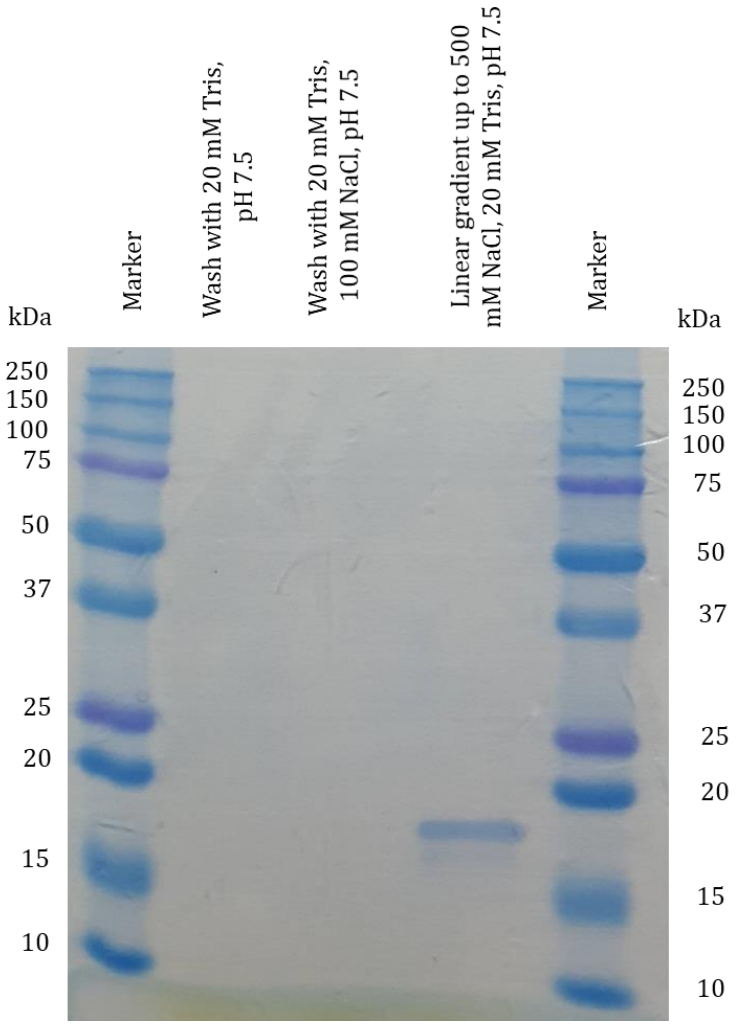
ทางคณะผู้วิจัย ได้ประสบความสำเร็จในการทำ protein purification ของ α-synuclein ได้สำเร็จเป็นอย่างดีแล้ว ได้มีการตรวจสอบโปรตีนที่ผลิตได้ ผ่านวิธีการ SDS-PAGE และ Western Blot ตามแสดงใน**รูปภาพที่ 11 และรูปภาพที่ 12** จึงพิจารณาวางแผนนำโปรตีนที่ผลิตได้ไปใช้ ตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีการ SAA ต่อไปตามโปรโตคอลแสดงใน**ตารางที่ 11**

ผลการทดลองพบว่า ปฏิกิริยา SAA ที่ดำเนินการโดยศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ให้ผลตรวจที่มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับห้องปฏิบัติการต่างประเทศ และสามารถใช้โปรตีนซับสเตรตที่ผลิตขึ้นภายในประเทศได้อย่างมีประสิทธิผลเช่นเดียวกับโปรตีนที่จัดซื้อจากต่างประเทศ ผลการทดลองระหว่างโปรตีนที่ผลิตในประเทศและที่จัดซื้อจาก rPeptide พบความสอดคล้องกันสูง ผลการประเมินแสดงให้เห็นว่าโปรโตคอล Rocky Mountain มีความสอดคล้องกับสารตั้งต้นเชิงพาณิชย์ 91% จากตัวอย่างที่เปรียบเทียบได้ 12 ตัวอย่าง ในขณะที่โปรโตคอล Iowa State University แสดงความสอดคล้องที่โดดเด่นถึง 100% จากตัวอย่างที่เปรียบเทียบได้ 22 ตัวอย่าง

โปรโตคอล Rocky Mountain แสดงผลลัพธ์ที่สอดคล้องกับสารตั้งต้นเชิงพาณิชย์สำหรับตัวอย่างจำนวนมาก เช่น NAD22010 (4/4 POSITIVE) และ PT23023 (4/4 POSITIVE) รวมถึงตัวอย่าง 0/4 อีกหลายรายการ. อย่างไรก็ตาม มีตัวอย่างที่ Rocky Mountain แตกต่างจากสารตั้งต้นเชิงพาณิชย์ ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ความสอดคล้องอยู่ที่ 91% และ cohen's kappa = 0.75 ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดที่สุดคือ NAD22013 ซึ่งเป็น 2/4 (POSITIVE) สำหรับสารตั้งต้นเชิงพาณิชย์ แต่เป็น 0/4 สำหรับ Rocky Mountain ซึ่งบ่งชี้ถึงศักยภาพในการลดความไวหรือตรวจหลุดสำหรับตัวอย่างนี้. นอกจากนี้ ยังมีข้อมูล "N/A" สำหรับตัวอย่างจำนวนมาก (เช่น JR22010, JR23001, ตัวอย่างกลุ่ม NPH) ซึ่งทำให้ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการคำนวณความสอดคล้องลดลงเหลือ 12 ตัวอย่าง.

โปรโตคอล Iowa State University แสดงความสอดคล้อง 100% กับสารตั้งต้นเชิงพาณิชย์ในตัวอย่าง 22 ตัวอย่าง. ซึ่งหมายความว่าสำหรับตัวอย่างทั้งหมดที่ทดสอบในทั้งสองโปรโตคอล การจำแนก (บวก/ลบ) เหมือนกันทุกประการ ตัวอย่างที่แสดงผลบวกในโปรโตคอลเชิงพาณิชย์ก็แสดงผลบวกในโปรโตคอล Iowa State University ด้วย เช่น NAD22010 (4/4 POSITIVE), PT23023 (3/4 POSITIVE), NPH22003 (4/4 POSITIVE), NPH23001 (4/4 POSITIVE), NPH23003 (3/4 POSITIVE), และ NPH23004 (4/4 POSITIVE). แม้ว่าความสอดคล้องจะอยู่ที่ 100% แต่ผลบวกบางรายการอาจมีจำนวน replicates ที่เป็นบวกน้อยกว่าเล็กน้อย (เช่น PT23023: เชิงพาณิชย์ 4/4, Iowa 3/4) ซึ่งอาจบ่งชี้ถึงความแตกต่างเล็กน้อย

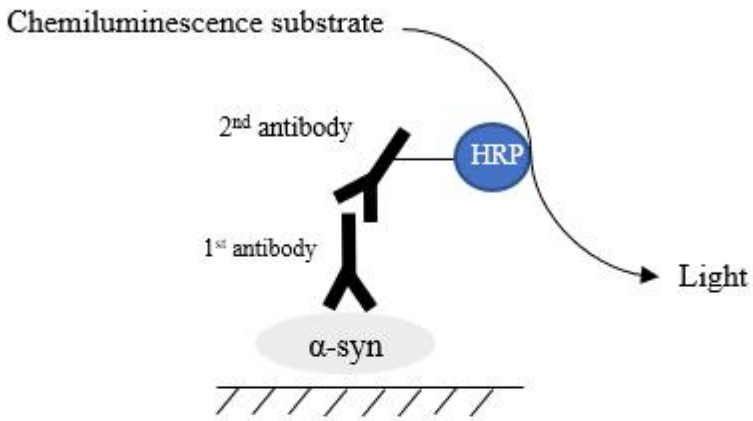
นอกจากนี้ ยังมีการนำตัวอย่างน้ำไขสันหลังจากผู้ป่วยโรค Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) จำนวน 15 รายมาทดสอบ พบผลบวก 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 27 ซึ่งสอดคล้องกับรายงานในวรรณกรรมวิชาการต่างประเทศดัง**ตารางที่ 12**

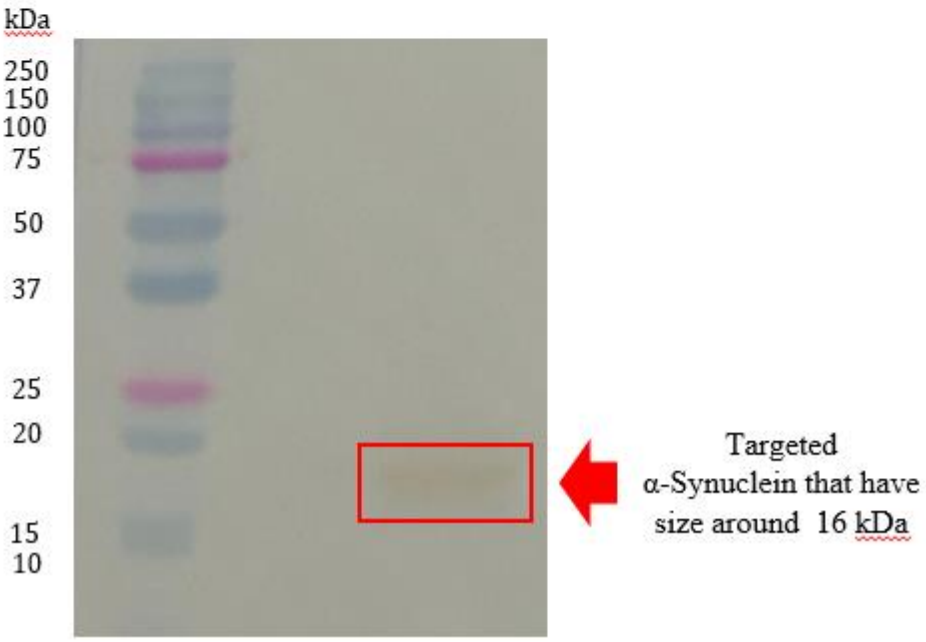


รูปภาพที่ 11 ผลการวิเคราะห์ด้วย sodium dodecyl sulphate–polyacrylamide gel electrophoresis ของโปรตีน α-synuclein ที่ทำ purification มีผลิตความบริสุทธิ์ที่สูงมาก (Rocky mountain styled alpha-synuclein protein)

1st antibody = α-Synuclein (E4U2F) XP® Rabbit mAb #51510 (Cell Signaling)

2nd antibody = Anti-rabbit IgG, HRP-linked Antibody 7074 (Cell Signaling)





รูปภาพที่ 12 ผลการตรวจสอบคุณภาพโปรตีน Substrate ผ่านประบวนการ Western Blot ยืนยันว่าโปรตีนที่ผลิตได้คือ α-synuclein จริง

ตารางที่ 12 ตารางสรุปผลการทดลองเปรียบเทียบการทดลอง Seeding Amplification Assay เปรียบเทียบระหว่างโปรตีนมาตรฐานที่ซื้อมาออกผล กับโปรตีนที่ผลิตภายในศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่

รหัสตัวอย่าง (คำวินิจฉัยสุดท้าย)	**ผล SAA**		
แบบการทดลอง	**Commercial Substrate** (purchased from rPeptide) + The National CJD Research & Surveillance Unit, Western General Hospital, University of Edinburgh	**In house protein (Rocky Mountain)**	**Inhouse Protein (Iowa State University protocol + Amprion Inc. protein)**
NO21048 (Epilepsy, Unspecified dementia, Parkinson's disease)	0/4	0/4	N/A
NAD22010 (Parkinson's disease)	4/4 (POSITIVE)	4/4 (POSITIVE)	4/4 (POSITIVE)
ND22003 (Multiple system atrophy)	0/4	0/4 (NEGATIVE)	0/4
NAD22013 (Dementia with Lewy bodies)	2/4 (POSITIVE)	0/4	N/A
ND20001 (Alzheimer’s disease)	0/4	0/4	0/4
ND21005 (Dementia, iNPH)	0/4	0/4	0/4
NO21068 (psychotic disorder)	0/4	0/4	0/4
NO21055 (psychotic disorder)	0/4	0/4	0/4
NO21013 (psychotic disorder)	0/4	0/4	0/4
NO21043	0/4	0/4	0/4

รหัสตัวอย่าง (คำวินิจฉัยสุดท้าย)	**ผล SAA**		
แบบการทดลอง	**Commercial Substrate** (purchased from rPeptide) + The National CJD Research & Surveillance Unit, Western General Hospital, University of Edinburgh	**In house protein (Rocky Mountain)**	**Inhouse Protein (Iowa State University protocol + Amprion Inc. protein)**
(psychotic disorder)			
NAD22005 (Wilson's disease)	0/4	0/4	0/4
JR22010 (Atypical parkinsonism from neuro syphilis)	0/4	N/A	1/4 (NEGATIVE)
JR23001 (psychotic disorder)	0/4	N/A	N/A
JR23018 (SCD, MCI)	0/4	N/A	0/4
JR23002 (HIV with Pneumocystis pneumonia)	0/4	N/A	N/A
PT23004 (Dementia with Lewy bodies)	N/A	N/A	0/4
PT23023 (Parkinson's disease)	4/4 (POSITIVE)	4/4 (POSITIVE)	3/4 (POSITIVE)
NPH22001 (iNPH)	0/4	N/A	N/A
NPH22002 (iNPH)	0/4	N/A	0/4
NPH22003 (iNPH)	4/4 (POSITIVE)	N/A	4/4 (POSITIVE)
NPH22004 (iNPH)	0/4	N/A	N/A
NPH22005 (iNPH)	0/4	N/A	N/A
NPH22006 (iNPH)	0/4	N/A	0/4

รหัสตัวอย่าง (คำวินิจฉัยสุดท้าย)	**ผล SAA**		
แบบการทดลอง	**Commercial Substrate** (purchased from rPeptide) + The National CJD Research & Surveillance Unit, Western General Hospital, University of Edinburgh	**In house protein (Rocky Mountain)**	**Inhouse Protein (Iowa State University protocol + Amprion Inc. protein)**
NPH23001 (iNPH)	4/4 (POSITIVE)	N/A	4/4 (POSITIVE)
NPH23002 (iNPH)	0/4	N/A	N/A
NPH23003 (iNPH)	3/4 (POSITIVE)	N/A	3/4 (POSITIVE)
NPH23004 (iNPH)	4/4 (POSITIVE)	N/A	4/4 (POSITIVE)
NPH23005 (iNPH)	0/4	N/A	0/4
NPH23006 (iNPH)	1/4	N/A	N/A
NPH23007 (iNPH)	0/4	N/A	N/A
NPH23008 (iNPH)	0/4	N/A	N/A
NPH23009 (iNPH)	0/4	N/A	N/A
NPDSC23008 (Corticobasal degeneration)	N/A	N/A	0/4
NPDSC24004 (Vascular Dementia)	N/A	N/A	0/4
ความสอดคล้อง กับ Commercial Substrate	-	cohen's kappa = 0.75 (12 ตัวอย่าง)	cohen's kappa = 1 (22 ตัวอย่าง)
ความสอดคล้อง กับ Commercial Substrate	-	91% (12 ตัวอย่าง)	100% (22 ตัวอย่าง)

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

โครงการสามารถพัฒนาขีดความสามารถในการตรวจหาโปรตีน α-synuclein ด้วยเทคนิค SAA จากน้ำไขสันหลังได้สำเร็จในระดับหนึ่ง ถือเป็นการวางรากฐานที่มั่นคงสำหรับการประยุกต์ใช้ในระบบบริการทางการแพทย์ของประเทศในอนาคต เมื่อสามารถใช้ α-synuclein SAA ในการตรวจโรคความเสื่อมของระบบประสาท ไม่เพียงแต่จะ*สามารถตรวจยืนยันโรค dementia with Lewy bodies และ Parkinson disease dementia ได้ ซึ่งคิดเป็นสัดส่วนประมาณ 15% ของภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด แต่ยังใช้ตรวจโรคพาร์กินสันได้อีกอีกด้วย ซึ่งเป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาทที่พบบ่อยรองจากโรคอัลไซเมอร์ (3% ของผู้สูงอายุไทย = ประมาณ 360,000 คนในประเทศไทย)*

การพัฒนาวิธีการ Seeding Amplification Assay (SAA) เป็นความก้าวหน้าครั้งสำคัญในการวินิจฉัยโรคกลุ่ม synucleinopathies โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคพาร์กินสันและภาวะสมองเสื่อมจาก Lewy bodies ด้วยความไวและความจำเพาะที่สูง SAA มีศักยภาพในการปฏิวัติการวินิจฉัยโรคเหล่านี้ให้รวดเร็วขึ้น แม้กระทั่งในระยะก่อนมีอาการ ซึ่งจะเปิดโอกาสสำหรับการแทรกแซงทางการแพทย์ที่เร็วขึ้นและอาจส่งผลดีต่อผลลัพธ์ของผู้ป่วยในระยะยาว อย่างไรก็ตาม เพื่อให้ SAA สามารถนำมาใช้ในทางคลินิกได้อย่างกว้างขวางและมีประสิทธิภาพสูงสุด จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อสร้างมาตรฐานของวิธีการ พัฒนาเทคนิคให้มีความง่ายขึ้น และนำไปสู่การพัฒนากลยุทธ์การรักษาที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นในอนาคต

ข้อเสนอแนะทั่วไปสำหรับการพัฒนา SAA ภายในองค์กร:

การสร้างมาตรฐาน: พัฒนาขั้นตอนการปฏิบัติงานมาตรฐาน (SOPs) ภายในองค์กรที่เข้มงวดสำหรับการผลิตโปรตีน การทำให้บริสุทธิ์ และการดำเนินการ SAA เพื่อลดความแปรปรวน

การควบคุมคุณภาพ: ใช้มาตรการควบคุมคุณภาพที่ครอบคลุมสำหรับโปรตีน α-synuclein ที่ผลิตภายในองค์กรแต่ละชุด รวมถึงการประเมินความบริสุทธิ์ (เช่น SDS-PAGE, mass spectrometry) การประเมินการพับตัว (เช่น CD spectroscopy) และการทดสอบการทำงานใน SAA ด้วยตัวควบคุมบวกและลบที่ทราบ สร้างมาตรฐาน (Standardization): ปัจจุบันยังขาดการสร้างมาตรฐานที่ชัดเจนสำหรับ SAA ในแต่ละห้องปฏิบัติการ ซึ่งส่งผลต่อความสามารถในการเปรียบเทียบผลและนำไปใช้ในทางคลินิกในวงกว้าง กระบวนการของ SAA ยังคงมีความซับซ้อนและต้องใช้ความเชี่ยวชาญ ทำให้การนำไปใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไปยังเป็นข้อจำกัดกัดและความพยายามเพิ่มเติม

โครงการวิจัยประสบปัญหาสำคัญในการดำเนินงาน เนื่องจากไม่สามารถเข้าถึงตัวอย่างมาตรฐานของผู้ป่วยในกลุ่มโรค Synucleinopathy ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การจัดเก็บตัวอย่างน้ำไขสันหลังใหม่เป็นไปได้ยาก เนื่องจากผู้ป่วยโรคความเคลื่อนไหวผิดปกติโดยทั่วไปไม่นิยมการเจาะหลังเพื่อนำน้ำไขสันหลังไปตรวจเพิ่มเติม ส่งผลให้สามารถเข้าถึงตัวอย่างได้เฉพาะในบางกรณีที่มีน้ำไขสันหลังหลงเหลือจากการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการอื่นเท่านั้นทั้งนี้ คณะผู้วิจัยได้ดำเนินการยื่นคำขอรับตัวอย่างน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (PD) จากโครงการ Parkinson’s Progression Markers Initiative (PPMI) ภายใต้การสนับสนุนของ The Michael J. Fox Foundation เพื่อใช้ในการศึกษาความแม่นยำของการตรวจวิเคราะห์แบบ Seed

Amplification Assay (SAA) อย่างไรก็ตาม คำขอรับตัวอย่างดังกล่าวไม่ได้รับการอนุมัติ ส่งผลให้ไม่สามารถเข้าถึงตัวอย่างจากแหล่งข้อมูลนี้ได้ตามที่วางแผนไว้

III. โครงการที่ 3 โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา

หลักการและเหตุผล รวมทั้งกระบวนการทางนโยบายที่เกี่ยวข้อง

ภาวะสมองเสื่อมนับเป็นภาระทางเศรษฐกิจและสังคมที่มาพร้อมกับการที่ประชากรมีอายุยืนขึ้นมี การคาดคะเนว่าจำนวนประชากรที่มีภาวะสมองเสื่อมทั่วโลกจะเพิ่มขึ้น 3 เท่าในระยะเวลา 30 ปี ในปีพ.ศ. 2562 มีคนไทยเป็นเป็นสมองเสื่อมประมาณ 670,000 คน หมายความว่าในปี 2592 จะมีคนไทยเป็นสมองเสื่อม 2 ล้านคน (1 ใน 35 คน) หากไม่มีมาตรการรองรับ หากคิดค่าใช้จ่ายในการดูแลเฉลี่ย 806,000 บาทต่อคนต่อปี เท่ากับค่าใช้จ่ายในการดูแล 1.6 ล้านล้านบาทในปีนั้น การมุ่งเน้นหามาตรการในการป้องกันจึงมีความสำคัญอย่างมาก

สาเหตุสำคัญที่สุดของภาวะสมองเสื่อมคือโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease หรือ AD) ซึ่งคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยทั้งหมด ทั้งยังเป็นโรคที่มีการศึกษามากมาย และมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพและกลไกการเกิดโรคอย่างดี จึงเป็นโรคควรให้ความสำคัญ หากต้องการป้องกันภาวะสมองเสื่อม

นอกจากนี้ AD ยังเป็นโรคที่ตรวจพบได้นาน 10-15 ปีก่อนแสดงอาการ หากตรวจพบโรคได้ในระยะดังกล่าว หรือในระยะที่ยังไม่เป็นสมองเสื่อมก็ทำให้มีเวลาดำเนินมาตรการในการป้องกัน ไม่ให้เกิดภาวะสมองเสื่อม โดยแนวทางการรักษาด้วย**ยาที่มีเป้าหมายเพื่อเปลี่ยนแปลงการดำเนินโรค (Disease-modifying therapies หรือ DMTs)** สำหรับ AD ได้เริ่มมีให้บริการในบางประเทศที่มีรายได้สูง และในไม่ช้าจะเริ่มเข้าถึงในประเทศที่มีรายได้ต่ำและปานกลางเช่นประเทศไทย และแม้ว่าประสิทธิภาพของ DMTs ในการชะลอการดำเนินโรคและป้องกันภาวะสมองเสื่อมจะเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วแล้ว แต่ยังมีข้อจำกัดเรื่องราคาและการเข้าถึงยา

ฉะนั้น การระบุผู้ป่วยที่ไม่เพียงมีคุณสมบัติตรงข้อบ่งชี้ตามฉลากยาเท่านั้น แต่ยังมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการเสื่อมถอย ถือเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจเป็นกลุ่มเดียวที่การใช้ DMTs จะคุ้มค่า การมีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) ที่เชื่อถือได้ในการพยากรณ์การดำเนินของโรคจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อสนับสนุนการใช้ DMTs อย่างมีประสิทธิภาพในประเทศไทย หลักการนี้ยังสามารถนำไปใช้คัดแยกผู้ป่วยให้เข้าถึงการดูแลระดับสูงอื่น เช่น ส่งตัวไปยังผู้เชี่ยวชาญซึ่งยังค่อนข้างจำกัดในบริบทของประเทศไทย ตลอดจนเป็นกลุ่มเป้าหมายที่จะดำเนินมาตรการป้องกันด้วยลดปัจจัยเสี่ยงของภาวะสมองเสื่อม 14 ข้อ ซึ่งมีผลป้องกันภาวะสมองเสื่อมได้ถึงร้อยละ 45 ในระดับประชากร

บททบทวนวรรณกรรม

มีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพหลายชนิดแสดงประสิทธิภาพสูงในการทำนายว่าบุคคลจะเปลี่ยนผ่านระหว่างระยะของโรคหรือจะเกิดการเสื่อมถอยเมื่อเวลาผ่านไป ภาพถ่ายสมองด้วยสารกัมมันตรังสีเปล่งโปสิตรอนสำหรับโปรตีน tau (Tau PET) ซึ่งสะท้อนทั้งปริมาณและการกระจายเชิงพื้นที่ของพยาธิสภาพ tau นับว่าเป็นหนึ่งในตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่แม่นยำมากที่สุดในบริบทนี้ ในทำนองเดียวกัน ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในพลาสมา (น้ำเลือด) ก็แสดงศักยภาพในการพยากรณ์โรค โดยเฉพาะอย่างยิ่ง phosphorylated tau (p-tau) ซึ่งสะท้อนปฏิกิริยาต่อพยาธิสภาพ amyloid-β (Aβ) และพยาธิสภาพ tau ระยะเริ่มต้น

อย่างไรก็ตาม การศึกษาก่อน ๆ ยังมีข้อจำกัด การแบ่งระยะของโรคในทางคลินิกในความเป็นจริงมักไม่ชัดเจน การศึกษาใดที่ใช้ภาวะสมองเสื่อมเป็นจุดสิ้นสุดของผลลัพธ์จะไม่สามารถให้ข้อมูลเชิงลึกในการพยากรณ์

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมในระดับเล็กน้อยได้ การระบุผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเสื่อมถอยในระยะสั้นจึงมีความสำคัญต่อการคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมสำหรับ DMTs นอกจากนี้ บางการศึกษาประเมินเพียงวิธีการเดียว ไม่ว่าจะเป็นภาพถ่ายสมองหรือพลาสมาเท่านั้น แม้แต่ในการศึกษาที่รวมทั้งสองวิธี จำนวนตัวบ่งชี้ที่ใช้ในแต่ละกลุ่มยังค่อนข้างจำกัด ทำให้เปรียบเทียบประสิทธิภาพได้ยาก และท้ายที่สุด การศึกษาทั้งหมดเหล่านี้เกิดขึ้นในบริบทของประเทศที่มีรายได้สูงเท่านั้น ดังนั้นจึงมีความจำเป็นเร่งด่วนในการประเมินตัวบ่งชี้ทางชีวภาพอย่างหลากหลาย เพื่อใช้ทำนายการเสื่อมถอยในกลุ่มผู้ป่วยในประเทศไทย

เป้าหมายและวัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ คือการประเมินประสิทธิภาพความแม่นยำในการพยากรณ์โรคของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพจากพลาสมา และตัวชี้วัดอื่น ๆ หรือตัวแปรใดที่เกี่ยวข้อง เมื่อใช้แบบเดี่ยวหรือแบบผสมผสาน ในการระบุผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเสื่อมถอย และในการทำนายอัตราการเสื่อมถอยของความสามารถทางสติปัญญาเมื่อเวลาผ่านไปในบริบทของประเทศไทย จึงมีวัตถุประสงค์ดังนี้

1. เพื่อหาแนวทางในการทำนายการเสื่อมถอยของปริชานปัญญาอย่างแม่นยำ โดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ
2. เพื่อศึกษาการดำเนินโรคทั่วไป (natural history) ของโรคทางปริชานปัญญา ในบริบทของประเทศไทย และปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการดำเนินโรคดังกล่าว
3. เพื่อก่อตั้งคลังข้อมูลและตัวอย่างทางชีวภาพคุณภาพสูงและสามารถใช้ศึกษาวิจัยต่อได้ในอนาคต
4. เพื่อศึกษาแนวทางการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพในการทำนายพยาธิสภาพของโรคความเสื่อมของระบบประสาท ซึ่งจะมีความสำคัญเมื่อมียารักษาที่มีประสิทธิภาพ

ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

การรับรองตามระเบียบปฏิบัติมาตรฐาน

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้อนุมัติการเก็บรวบรวมและการใช้ข้อมูลจากอาสาสมัครในงานวิจัยนี้ โดยวิธีการทั้งหมดดำเนินการตามแนวทางปฏิญญาเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) รวมถึงมีการลงทะเบียนการศึกษาใน ClinicalTrials.gov ID: NCT06375213

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ต้องการศึกษาได้แก่คนไทยที่มีความเสี่ยงหรือมีโรคทางปริชานปัญญา ไม่ว่าจะเป็น AD หรือโรคที่เกี่ยวข้อง โดยจะเก็บจากตัวอย่างคนไทยอายุ 35 ปีขึ้นไป ผ่านการประชาสัมพันธ์ต่าง ๆ ผู้ที่เข้ามาใช้บริการตรวจที่คลินิกสูงวัยสุขภาพดี หรือผู้ป่วยที่เข้ามาตรวจที่คลินิกความจำ

รูปแบบการศึกษา

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้า (Prospective cohort study)

การสรรหาอาสาสมัคร

1. ประชาสัมพันธ์ให้บุคคลทั่วไปที่สนใจ มีช่องทางติดต่อกับผู้ประสานงานโครงการวิจัย
2. ผู้วิจัยแจ้งให้แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยในคลินิกสูงวัยสุขภาพดี คลินิกความจำ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รวมถึงนักจิตวิทยาคลินิก เกี่ยวกับโครงการนี้
3. เมื่อพบผู้ที่มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์คัดเข้าของโครงการนี้ แพทย์จะแจ้งผู้ประสานงานโครงการวิจัยให้ทราบ เพื่อทำนัดวันเวลาเพื่อมาเก็บข้อมูลที่ศูนย์ประสาทศาสตร์ ชั้น 11 ตึกส.ธ. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย

เกณฑ์การคัดเข้า/คัดออก

แบ่งอาสาสมัครเป็นกลุ่มย่อย 4 cohort

A. กลุ่มปริชานปัญญาปกติ (cognitively unimpaired)

   เกณฑ์การคัดเข้า

   - อายุมากกว่า 35 ปี
   - ได้รับการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องภาวะสมองเสื่อมแล้วว่าไม่มีอาการทางปริชานปัญญา รวมถึงต้องไม่เข้าเกณฑ์ของ MCI ตาม NIA-AA (1)
   - สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริชานปัญญา

   เกณฑ์การคัดออก

   - มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่นตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
   - ใช้สารเสพติดหรือติดสุราเรื้อรัง
   - มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

B. กลุ่มปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (MCI/ subjective cognitive decline (SCD))

   เกณฑ์การคัดเข้า

   - อายุมากกว่า 35 ปี
   - ส่งตัวมาจากคลินิกความจำหรือคลินิกอายุรกรรมประสาท ด้วยเรื่องอาการทางปริชานปัญญา
   - ไม่เข้าเกณฑ์ของภาวะสมองเสื่อมตาม NIA-AA (1)
   - สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริชานปัญญา

เกณฑ์การคัดออก

- มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่นตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
- ใช้สารเสพติดหรือติดสุราเรื้อรัง
- มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

C. กลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อมที่เริ่มช้า (late onset dementia (LOD))

เกณฑ์การคัดเข้า

- อายุมากกว่า 65 ปี
- ส่งตัวมาจากคลินิกความจำหรือคลินิกอายุรกรรมประสาท ด้วยเรื่องอาการทางปริชานปัญญา
- ตรวจ MoCA ได้คะแนนน้อยกว่า 25
- เข้าเกณฑ์ของภาวะสมองเสื่อมตาม NIA-AA (1)
- สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริชานปัญญา

เกณฑ์การคัดออก

- มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่นตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
- ใช้สารเสพติดหรือติดสุราเรื้อรัง
- มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

D. กลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อมที่เริ่มเร็ว (early onset dementia (EOD))

เกณฑ์การคัดเข้า

- อายุ 35-65 ปี
- ส่งตัวมาจากคลินิกความจำหรือคลินิกอายุรกรรมประสาท ด้วยเรื่องอาการทางปริชานปัญญา
- ตรวจ MoCA ได้คะแนนน้อยกว่า 25
- เข้าเกณฑ์ของภาวะสมองเสื่อมตาม NIA-AA (1)
- สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริชานปัญญา

เกณฑ์การคัดออก

- มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่นตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
- ใช้สารเสพติดหรือติดสุราเรื้อรัง
- มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

สำหรับเทคนิคในการสุ่มตัวอย่างจะใช้แบบเลือกทุกคน (consecutive sampling)

การติดตามอาสาสมัคร

หลังจากที่คณะผู้วิจัยได้นัดหมายอาสาสมัครเข้ามาประเมินสุขภาพสมองแล้ว คณะผู้วิจัยจะแบ่งกลุ่มอาสาสมัครออกเป็น 4 กลุ่ม ดังที่กล่าวไปข้างต้นตามเกณฑ์การคัดเข้า/คัดออก จากนั้นคณะผู้วิจัยจะติดตามอาสาสมัครทั้งหมดเป็นระยะเวลา 6-8 ปีด้วยกัน โดยจะแบ่งเกณฑ์การติดตามตามกลุ่มของอาสาสมัคร ดังนี้

กลุ่มที่ A กลุ่มปริชานปัญญาปกติ (cognitively unimpaired)

อาสาสมัครจะได้รับการติดตามอาการต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 8 ปี และนัดเข้ามาพบแพทย์ประเมินสุขภาพสมองกับนักจิตวิทยาคลินิก และเจาะเลือดทุก ๆ 2 ปี

กลุ่มที่ B กลุ่มปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (MCI/ subjective cognitive decline (SCD))

อาสาสมัครจะได้รับการติดตามอาการต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 8 ปี และนัดเข้ามาพบแพทย์ประเมินสุขภาพสมองกับนักจิตวิทยาคลินิก และเจาะเลือดทุก ๆ 1 ปี

กลุ่มที่ C กลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อมที่เริ่มช้า (late onset dementia (LOD))

อาสาสมัครจะได้รับการติดตามอาการต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 2 ปี และนัดเข้ามาพบแพทย์ประเมินสุขภาพสมองกับนักจิตวิทยาคลินิก และเจาะเลือดทุก ๆ 1 ปี

กลุ่มที่ D กลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อมที่เริ่มเร็ว (early onset dementia (LOD))

อาสาสมัครจะได้รับการติดตามอาการต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 ปี และนัดเข้ามาพบแพทย์ประเมินสุขภาพสมองกับนักจิตวิทยาคลินิก และเจาะเลือดทุก ๆ 1 ปี

การสังเกตและการวัด

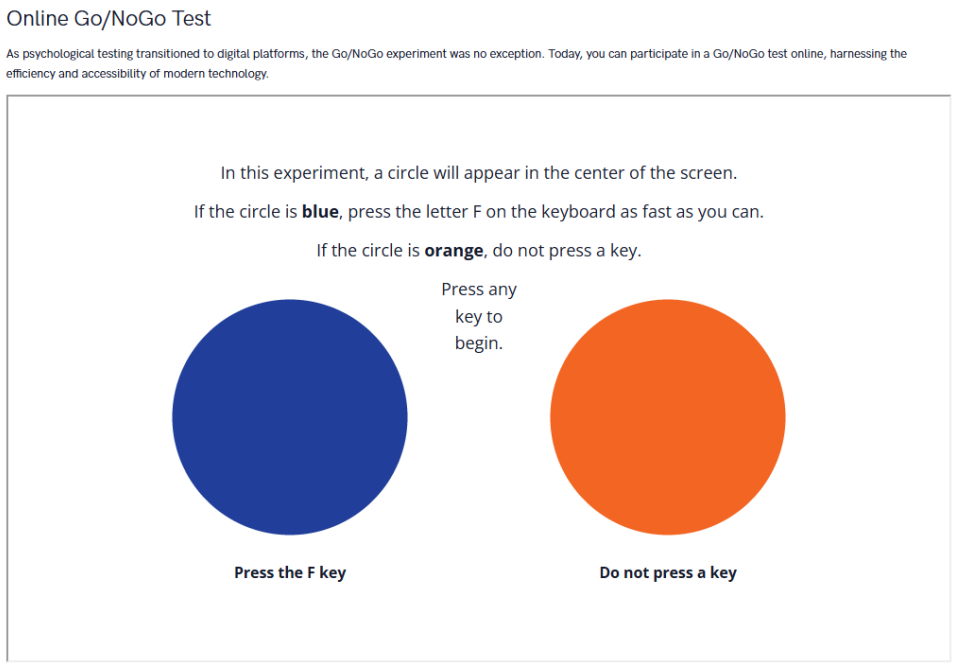
จากการดำเนินงานในปีงบประมาณ 2568 ตั้งแต่เดือน กรกฎาคม 2567 ถึง มิถุนายน 2568 นั้น มีอาสาสมัครมาเข้าร่วมโครงการทั้งที่เป็นอาสาสมัครใหม่ และอาสาสมัครที่มาตรวจติดตามทั้งหมด 244 คน จากจำนวนอาสาสมัครสะสมทั้งหมด 388 คน โดยในจำนวนนี้มีผู้ที่ได้รับการตรวจติดตาม ซึ่งอยู่ในโครงการวิจัยมามากกว่า 1 ปี ทั้งสิ้น 114 คน และขณะนี้อยู่ในระหว่างการดำเนินการคัดเลือกอาสาสมัครเข้ามาเรื่อย ๆ เพื่อให้ได้ครบตามเป้าหมายรวมที่ 990 คน รวมทั้งการตรวจติดตามในระยะยาวตั้งแต่ไม่มีอาการไปเป็นระยะเวลาสูงสุด 8 ปี อย่างไรก็ตามผลการศึกษาในปีนี้ได้บรรลุตามเป้าหมายแล้วที่ 240 คนต่อปี และตรวจวิเคราะห์ผลเลือด plasma p-tau217 แล้วทั้งหมด ซึ่งเกินกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้ที่ 70% เนื่องจากโครงการนี้ดำเนินการมาอย่างต่อเนื่องเป็นปีที่ 2 แล้ว ทางคณะผู้วิจัยได้วางแผน และปรับเปลี่ยนวิธีการเก็บข้อมูลอาสาสมัครให้ไหลลื่นมากขึ้น โดยปรับให้ผู้วิจัยแต่ละคนสลับกันเก็บข้อมูลอาสาสมัครให้

เป็นระเบียบยิ่งขึ้น และสลับคิวอาสาสมัครแต่ละท่านไปเข้าในแต่ละฐาน ยกตัวอย่างเช่น อาสาสมัครคนที่ 1 ให้เริ่มเก็บข้อมูลที่ฐานที่ 1 อาสาสมัครคนที่ 2 ให้เริ่มเก็บข้อมูลที่ฐานที่ 2 ไปเรื่อย ๆ จนครบ โดยมีฐานเก็บข้อมูล ดังนี้

ฐานที่ 1. ฐานเก็บข้อมูลซักประวัติสุขภาพ ได้แก่ แบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิต (EQ-5D-5L), แบบคัดกรองสุขภาพจิต โรควิตกกังวลทั่วไป (GAD-7), แบบสอบถามภาวะซึมเศร้า (PHQ-9), แบบประเมินคุณภาพการนอนหลับ (PSQI) และ แบบประเมินคัดกรองโรคหยุดหายใจขณะหลับ (STOP-BANG) โดยอาสาสมัครเป็นผู้ตอบเองผ่าน smart phone หรือซักถามโดยคณะผู้วิจัย

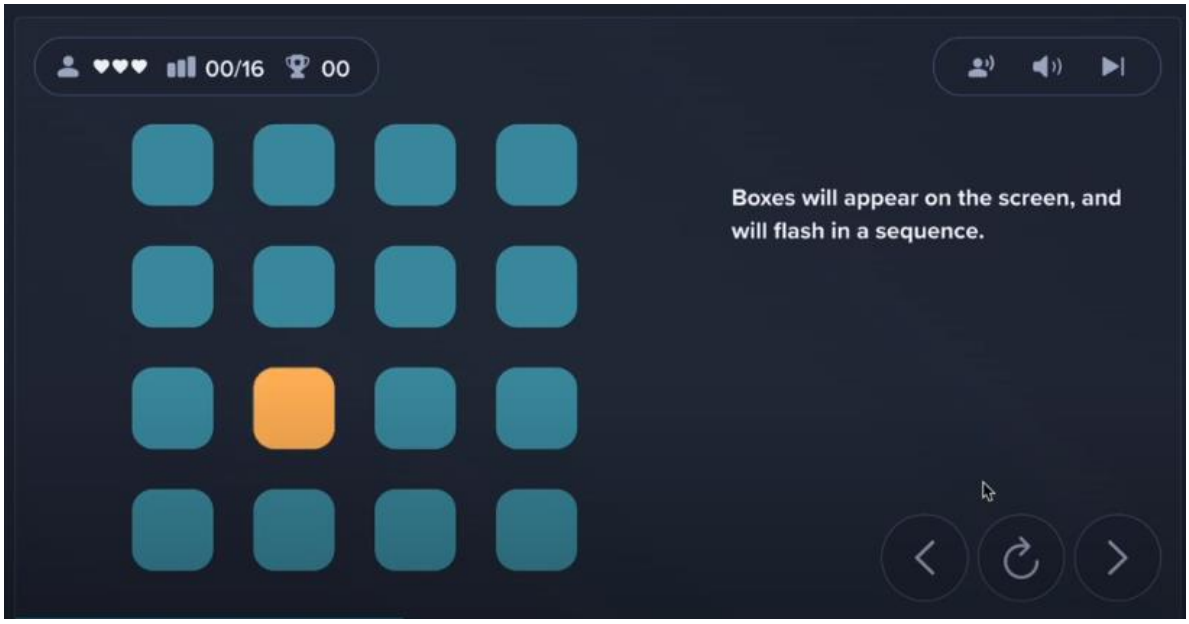
ฐานที่ 2 ฐานประเมินความสามารถในการรับรู้และการตัดสินใจ (Cognitive function) ด้วยการเล่นเกมดิจิตอลโดยมีทั้งหมด 3 เกม ได้แก่

- Go/No-Go ประเมินการรับรู้ และการตอบสนอง/ ไม่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นอย่างถูกต้อง ดังแสดงเป็นตัวอย่างใน**รูปภาพที่ 13**



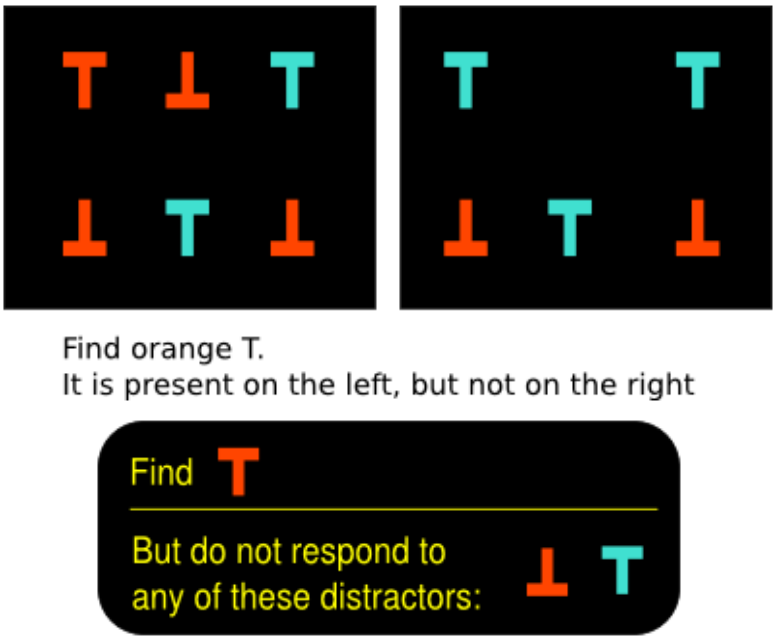
รูปภาพที่ 13 แบบทดสอบ Go/No-Go เพื่อประเมินทักษะความเข้าใจ การรับรู้ และตอบสนอง/ ไม่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น (www.cognition.run/online-gonogo-experiment)

- Spatial span (SSP) ประเมินความตั้งใจ และทักษะการจดจำระยะสั้น โดยให้จดจำกล่องกะพริบขึ้นมาจนครบ และให้กดเลือกกล่องที่กะพริบขึ้นมาตามลำดับ ดังแสดงเป็นตัวอย่างใน**รูปภาพที่ 14**



รูปภาพที่ 14 แบบทดสอบ Spatial span (SSP) เพื่อประเมินความตั้งใจ และทักษะการจดจำระยะสั้น (Creyos.com)

- Conjunction search ประเมินการรับรู้ด้านการมองเห็น และการแยกแยะสิ่งของ เช่นในกรณีที่เราหากุญแจบ้านบนโต๊ะรก ๆ ดังแสดงเป็นตัวอย่างใน**รูปภาพที่ 15**



รูปภาพที่ 15 แบบทดสอบ Conjunction search เพื่อประเมินทักษะการมองเห็น และการแยกแยะ (https://www.psytoolkit.org/lessons/visualsearch.html)

ฐานที่ 3 ฐานทดสอบและประเมินทางจิตวิทยาระบบประสาท (Neuropsychological Assessment Battery test)

และฐานที่ 4 ซักประวัติอาการ การรักษา และการใช้ยาโรคประจำตัวของอาสาสมัครโดยแพทย์ทางอายุรศาสตร์ระบบประสาท

จากการรวบรวมข้อมูลทั้งหมดที่กล่าวมา ยังไม่รวมผลการวิเคราะห์ตัวบ่งชี้ชีวภาพ สามารถอนุมานเอาได้ว่าข้อมูลที่รวบรวมมาจากอาสาสมัครตลอดระยะเวลา 3 ปีนั้นไม่ว่าจะเป็นประวัติส่วนตัว แบบทดสอบทางจิตวิทยาไปจนถึงประวัติทางด้านการแพทย์มีข้อมูลจำนวนมาก และกระจัดกระจาย เพื่อเป็นการจัดระเบียบข้อมูลที่รวบรวมมาจากอาสาสมัคร ทางผู้วิจัยหลักจึงสร้างฐานข้อมูลออนไลน์ขึ้นมา โดยมีการจำกัดการเข้าถึงเฉพาะคณะผู้วิจัย และไม่สามารถดาวน์โหลดผลออกมาได้ เพื่อป้องกันข้อมูลของอาสาสมัครรั่วไหล

ขั้นตอนทางชีวเคมี

พลาสมาเก็บตัวอย่างโดยใช้หลอด EDTA ในวันที่อาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษา และดำเนินการตามขั้นตอนที่ได้มาตรฐาน โดยสรุป เลือดถูกปั่นด้วยความเร็ว 2000 × g เป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นแยกพลาสมา แบ่งตัวอย่างย่อย และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ −80°C ภายใน 2 ชั่วโมงหลังการเจาะเลือด เพื่อรอการวิเคราะห์ทางชีวเคมีเพิ่มเติม ระดับ plasma p-tau217 ถูกวัดโดยใช้สองวิธี ได้แก่ S-PLEX Human Tau (pT217) Kit บนแพลตฟอร์ม Mesoscale Discovery (MSD) และ ALZpath p-tau217 Advantage PLUS kit บนแพลตฟอร์ม Simoa (Quanterix) ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในพลาสมาอื่น ๆ ได้แก่ Aβ42, Aβ40, neurofilament light chain (NFL), glial fibrillary acidic protein (GFAP) และ p-tau181 ถูกวัดโดยใช้แพลตฟอร์ม Simoa ด้วยชุดตรวจ Neurology 3-PLEX A, Neurology 2-PLEX B และ pTau-181 Advantage V2.1 (Quanterix) ระดับของ Aβ ที่จับตัวเป็นกลุ่ม (OAβ) ในพลาสมาวัดโดยวิธี AlzOn+ ELISA-based IVD assay (PeopleBio) ตัวอย่างทั้งหมดถูกวิเคราะห์ซ้ำสองครั้งโดยเจ้าหน้าที่เทคนิคที่ไม่ทราบข้อมูลผู้เข้าร่วม ยกเว้นการวัด p-tau217 โดยวิธี MSD ซึ่งดำเนินการที่กรมโรคแบคทีเรียและปรสิต สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์กองทัพบกสหรัฐอเมริกา (AFRIMS) ประเทศไทย ส่วนการวิเคราะห์ทางชีวเคมีอื่น ๆ ทั้งหมดดำเนินการที่ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ สภากาชาดไทย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผลลัพธ์ที่ใช้วัด

การศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะยาว และจำเป็นจะต้องติดตามผลต่อไปในอนาคตโดยการศึกษานี้ตั้งใจศึกษาการติดตามผู้ป่วยนาน 8 ปี โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ที่เข้าการศึกษาในระยะที่ยังไม่มีความบกพร่องทางปริชาญปัญญามักจะยังไม่มีการเสื่อมถอยหลังติดตามไปเพียง 2-3 ปี อย่างไรก็ดี ผลที่จะรายงานดังต่อไปนี้ เป็นกลุ่มประชากรที่เข้าการศึกษาในระยะปริชาญปัญญาบกพร่องเล็กน้อยและสมองเสื่อมระยะต้น ซึ่งตรงกับกลุ่มที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยา DMT (ยา DMT ทั้งสองชนิด ที่ได้รับการรับรองแล้วในปัจจุบันไม่สามารถใช้ในประชากรที่ยังไม่มีความบกพร่องทางปริชาญปัญญา หรือผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมระยะปานกลางถึงรุนแรงได้)

ในกลุ่มนี้ ผลลัพธ์หลักของการศึกษาย่อยนี้คือการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามการเปลี่ยนแปลงของคะแนน MoCA และ CDR-SOB ในช่วงเวลา 24 เดือน อัตราการเปลี่ยนแปลงถูกคำนวณโดยใช่จำนวนวันเป็นตัวหาร (1 ปี = 365.25 วัน) ผู้เข้าร่วมจะถูกจัดเป็นกลุ่ม MoCA decliners หากคะแนน MoCA ลดลงเกินกว่า 3 คะแนนต่อปี และจัดเป็นกลุ่ม CDR-SOB decliners หากคะแนน CDR-SOB เพิ่มขึ้นเกินกว่า 1 คะแนนต่อปี ผู้ที่ตรงตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งจะจัดเป็น global decliners

ผลลัพธ์รองคือ การเปลี่ยนแปลงของคะแนน MoCA และ CDR แบบต่อเนื่องตลอดเวลา ซึ่งสะท้อนแนวโน้มของการเสื่อมถอยของปริชานปัญญา โดยวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพกับการเสื่อมทางสติปัญญาในอนาคต การประเมินในช่วงเวลา 36 เดือนมีข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมบางราย

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ลักษณะประชากรและข้อมูลคลินิกสรุปโดยใช้ค่ามัธยฐาน (ช่วง IQR) และจำนวน (ร้อยละ) การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้การทดสอบ Mann-Whitney U, chi-squared หรือ Fisher exact ตามความเหมาะสม ประสิทธิภาพของตัวบ่งชี้แต่ละตัวในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วย (decliners กับ non-decliners) ถูกประเมินโดยการวิเคราะห์ ROC โมเดลพื้นฐานถูกสร้างโดยใช้ logistic regression ที่รวมอายุและสถานะ *APOE* เป็นตัวแปรพยากรณ์

เปรียบเทียบระหว่างตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใช้การทดสอบของ DeLong ในการวิเคราะห์รอง ใช้ linear mixed-effects models (LMMs) โดยปรับอายุ เพศ ระดับการศึกษา และคะแนนทางปัญญาที่วัดได้ครั้งแรก โมเดลมี random intercepts และ slopes สำหรับผู้เข้าร่วมแต่ละคน ระดับของ biomarker ถูกแบ่งเป็นสี่ควอไทล์ โดยควอไทล์ที่แย่ที่สุด (Q4) ถูกเปรียบเทียบกับควอไทล์ที่เหลือ (Q1–Q3) เช่นเดียวกับแนวทางของ Ossenkoppele et al. สำหรับตัวบ่งชี้ที่ค่าต่ำถือว่าแย่ (เช่น cortical thickness หรืออัตราส่วน Aβ42/40) ใช้ Q1 เปรียบเทียบกับ Q2–Q4 โมเดลรวมตัวแปรปฏิสัมพันธ์ระหว่างเวลาและระดับของ biomarker เพื่อตรวจสอบความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของคะแนนทางปัญญาตลอดเวลา ขนาดผลมาตรฐาน (standardized effect sizes) ได้มาจากโมเดล LMM และแสดงเป็นการคาดการณ์การลดลงของคะแนนในช่วงสามปีระหว่างกลุ่มที่แย่ที่สุดกับกลุ่มที่เหลือ การวิเคราะห์ทั้งหมดดำเนินการด้วยโปรแกรม R (ใช้แพ็คเกจ pROC และ emmeans)

ผลการศึกษา

ลักษณะประชากรและข้อมูลทางคลินิก

จากผู้เข้าร่วมในระยะปริชาญปัญญาบกพร่องเล็กน้อยและสมองเสื่อมระยะต้นทั้งหมด 47 คนที่มีการติดตามเกินสองปี โดย 32 คน (68.1%) เป็นเพศหญิง อายุมัธยฐานอยู่ที่ 71 ปี (ช่วง IQR 64–76 ปี) และระดับการศึกษามัธยฐานอยู่ที่ 16 ปี (ช่วง IQR 10.5–16 ปี) ผู้ป่วยถูกจัดกลุ่มตามระยะทางคลินิกเป็น SCD 4 คน (8.5%), MCI 30 คน (63.8%) และภาวะสมองเสื่อมระยะแรก 13 คน (27.7%) โรคร่วมที่พบได้แก่ ความดันโลหิตสูง 17 คน (36.2%), เบาหวาน 11 คน (23.4%), ไขมันในเลือดผิดปกติ 18 คน (38.3%), เคยเกิดโรคหลอดเลือดสมอง 3 คน (6.4%) และโรคไตเรื้อรัง 4 คน (8.5%) ผู้ป่วยที่มีอาการแย่

ลงตามเกณฑ์ของ MoCA มี 8 คน (18.18%), CDR-SOB มี 15 คน (31.91%) และกลุ่มที่จัดเป็น global decliners รวม 19 คน (40.43%) ข้อมูลประชากรของผู้เข้าร่วมวิจัยดังแสดงใน**ตารางที่ 13**

ตารางที่ 13 แสดงข้อมูลประชากรของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

	All (n = 47)	**Global decliners (n = 19)**	**Non-global decliners (n = 28)**	**p-value**
Baseline age, years	71 (64-76)	67 (64-76)	72 (62-78.5)	0.6
Female (%)	32 (68.1)	13 (68.4)	19 (67.9)	>0.9
Education, years	16 (9-16)	12 (9-16)	16 (12-16)	0.2
Clinical staging[a] (%)				0.015
SCD	4 (8.5)	0 (0)	4 (14.3)	
MCI	30 (63.8)	10 (52.6)	20 (71.4)	
Mild dementia	13 (27.7)	9 (47.4)	4 (14.3)	
Comorbidities (%)				
Hypertension	17 (36.2)	8 (42.1)	9 (32.1)	0.5
Diabetes	11 (23.4)	3 (15.8)	8 (28.6)	0.5
Dyslipidemia	18 (38.3)	7 (36.8)	11 (39.3)	0.9
Previous stroke	3 (6.4)	0 (0)	3 (10.7)	0.3
Chronic kidney disease	4 (8.5)	3 (15.8)	1 (3.6)	0.3
APOE e4 carrier (%)	23 (48.9)	11 (57.9)	12 (42.9)	0.3
Baseline MoCA	20 (15-24)	16 (13-21)	23 (19.5-26.5)	<0.001
Overall CDR (%)				0.033
0	5 (10.6)	0 (0.0)	5 (17.9)	
0.5	32 (68.1)	12 (63.2)	20 (71.4)	
1	9 (19.1)	6 (31.6)	3 (10.7)	
2	1 (2.1)	1 (5.3)	0 (0)	
CDR-SOB	3 (1–4)	4 (3-5)	2 (0-3)	<0.001
Follow-up duration, months	25.3 (23.9-32.3)	25.3 (23.9-35.7)	25.2 (23.9-28.7)	0.3

Note: Unless specified, values are presented as median (interquartile range).

Abbreviations: CDR, clinical dementia rating scale; MCI, mild cognitive impairment; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; SCD, subjective cognitive decline; SOB, sum of boxes.

[a]Based on clinical evaluation by neurologists specializing in neurocognitive disorders rather than the CDR

ผลลัพธ์

ประสิทธิภาพของตัวชี้วัดชีวภาพในการแยกผู้มีอาการแย่ลงและไม่แย่ลง

สำหรับกลุ่มที่ MoCA แย่ลง ค่า tau-PET uptake ในบริเวณ Braak stage IV ให้ผลแยกกลุ่มได้ดีที่สุด (AUC = 0.91; 95%CI: 0.83–1.0) ตามด้วยบริเวณ Braak stage V และ III (AUC = 0.91 และ 0.88 ตามลำดับ) ส่วน Aβ-PET ในหน่วย Centiloid มี AUC อยู่ที่ 0.74 (95%CI: 0.58–0.90) ในบรรดาตัวชี้วัด

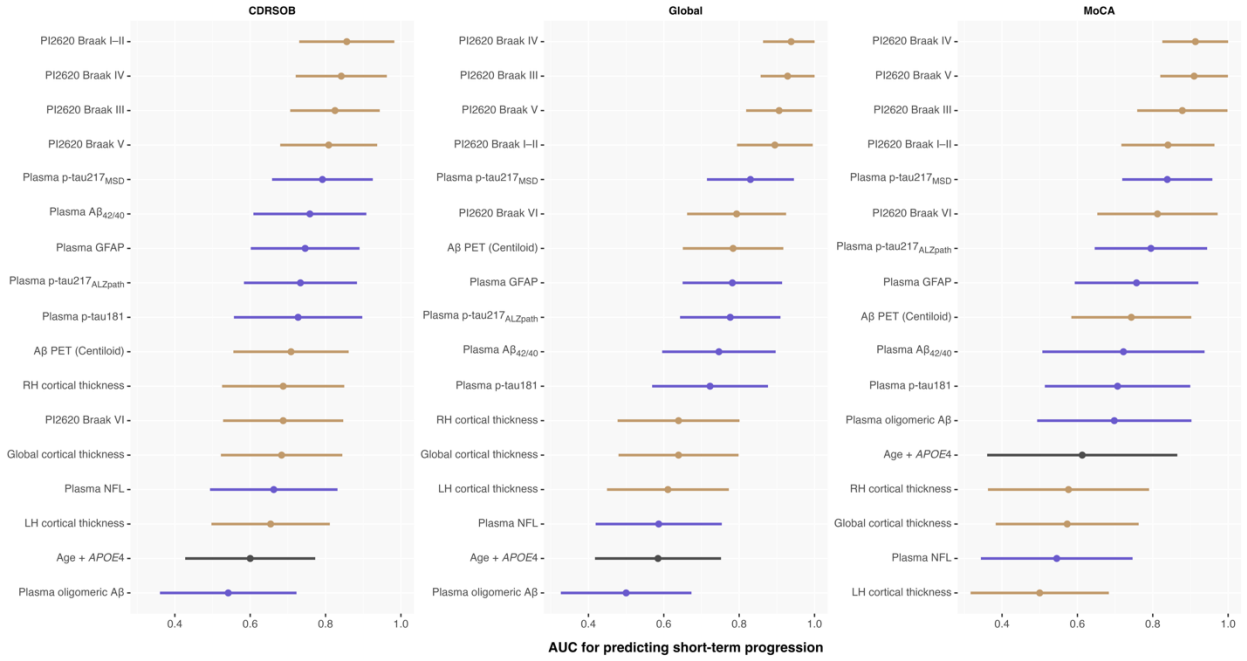
ชีวภาพในพลาสมา p-tau217 MSD มีผลดีที่สุด (AUC = 0.84; 95%CI: 0.72–0.96) รองลงมาคือ GFAP (AUC = 0.76; 95%CI: 0.59–0.92)

ในกลุ่มที่ CDR-SOB แย่ลง tau-PET uptake ใน Braak I–II ให้ AUC สูงสุดที่ 0.86 (95%CI: 0.73–0.98) ตามด้วย Braak IV และ III (AUC = 0.84 และ 0.83 ตามลำดับ) ส่วน Centiloid มี AUC = 0.71 (95%CI: 0.56–0.86) ในพลาสมา p-tau217MSD มี AUC = 0.79 (95%CI: 0.66–0.93) รองลงมาคือ Aβ42/40 (AUC = 0.76) และ GFAP (AUC = 0.75)

สำหรับกลุ่ม global decliners ค่า tau-PET uptake ใน Braak IV มี AUC สูงสุด (0.94; 95%CI: 0.86–1.0) ตามด้วย Braak III และ V (AUC = 0.93 และ 0.91 ตามลำดับ) ส่วน Aβ-PET Centiloid มี AUC = 0.78 (95%CI: 0.65–0.92) และในพลาสมา p-tau217MSD มี AUC = 0.83 (95%CI: 0.71–0.95) รองลงมาคือ GFAP (AUC = 0.78)

เปรียบเทียบ AUC ของตัวชี้วัดชีวภาพที่ได้ผลดีที่สุดโดยใช้ DeLong's test พบว่า สำหรับกลุ่ม MoCA decliners ค่า AUC ของ tau-PET (Braak IV) และ plasma p-tau217MSD ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.17) เช่นเดียวกับกลุ่ม CDR-SOB (p = 0.28) อย่างไรก็ตาม ในกลุ่ม global decliners ค่า AUC ของ tau-PET (Braak IV) และ plasma p-tau217MSD แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.034)

ค่า AUC ของตัวชี้วัดชีวภาพต่าง ๆ แสดงผลลัพธ์แสดงใน**รูปภาพที่ 16**

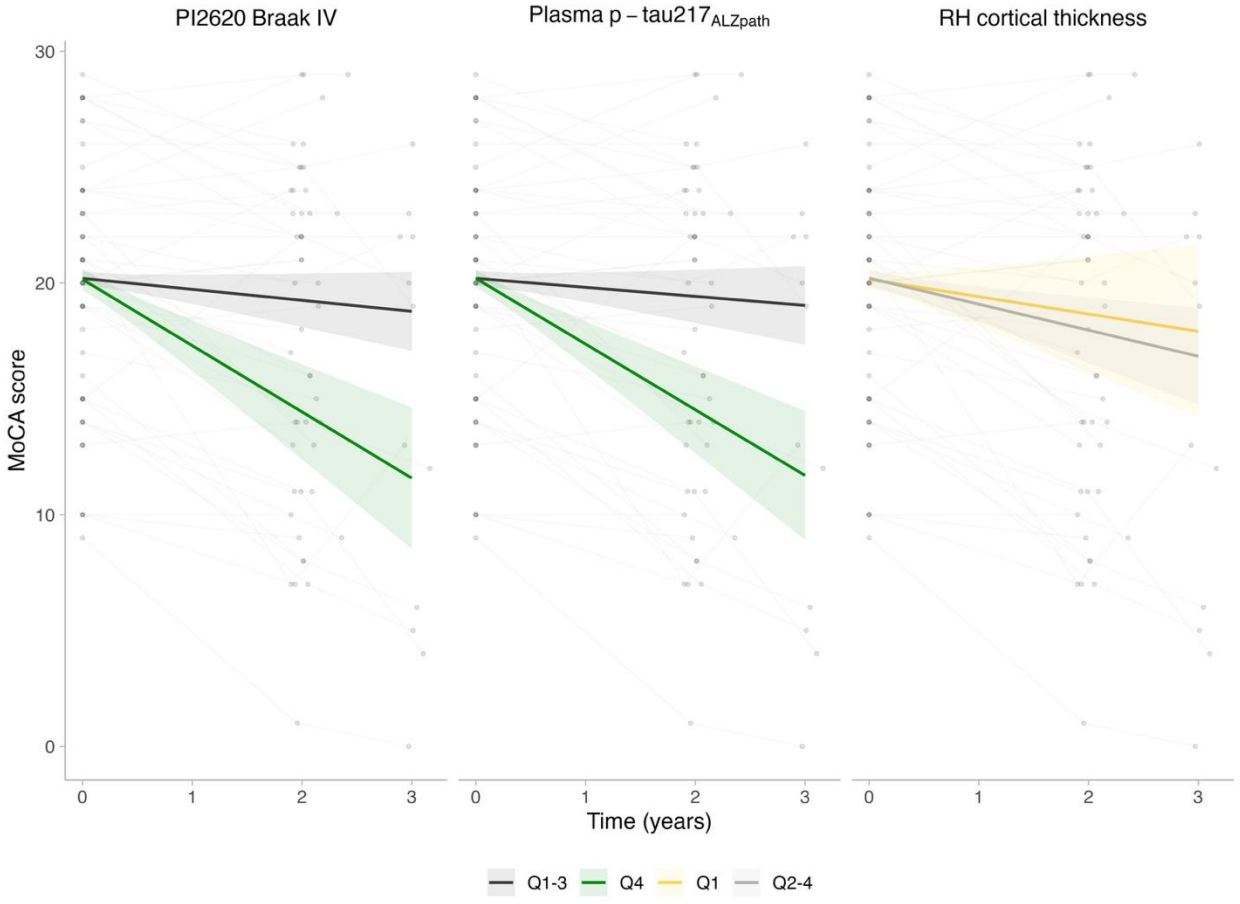


รูปภาพที่ 16 ค่าความแม่นยำ AUC ของตัวชี้วัดชีวภาพชนิดต่าง ๆ ในการแยกกลุ่มที่มีอาการแย่ลงและไม่แย่ลง โดยใช้ค่า CDR-SOB, global CDR และ MoCA เป็นตัวแยกกลุ่มอาการแย่ลงและไม่แย่ลง

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับตัวชี้วัดชีวภาพกับอัตราการเสื่อม

การวิเคราะห์โดยใช้ linear mixed-effects model (ปรับอายุ เพศ การศึกษา และคะแนนเริ่มต้น) พบว่าในกลุ่มที่มี Tau-PET (Braak IV) อยู่ในควอไทล์สูงสุด (Q4) MoCA ลดลงเฉลี่ย -8.58 (95%CI: -5.40 ถึง -11.76) เทียบกับ Q1–Q3 ที่ลดลงเพียง -1.42 (95%CI: 0.34 ถึง 3.19) ในตัวชี้วัดชีวภาพพลาสมา p-tau217 ALZpath มีความสัมพันธ์มากที่สุด โดย Q4 ลดลง -8.50 เทียบกับ Q1–Q3 ที่ลดลง -1.17 ทั้งสองมี interaction กับเวลาอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) **(รูปภาพที่ 17 และตารางที่ 14)**

สำหรับ CDR-SOB ผู้ที่อยู่ใน Q4 ของ tau-PET (Braak IV) มีค่าเพิ่มขึ้น 5.36 (95%CI: 3.60–7.12) เทียบกับ Q1–Q3 ที่เพิ่มขึ้นเพียง 0.51 p-tau217MSD ในพลาสมามีค่าเพิ่มขึ้น 4.25 ใน Q4 เทียบกับ 0.88 ใน Q1–Q3 (p-interaction = 0.004) ไม่พบความแตกต่างในตัวชี้วัดชีวภาพ MRI สมองทั่วไป **(รูปภาพที่ 18 และตารางที่ 15)**



รูปภาพที่ 17 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพกับอัตราการเสื่อมของสมอง โดยเปรียบเทียบระหว่างคะแนน MoCA กับ ผล Tau-PET, plasma p-tau217 และผล MRI

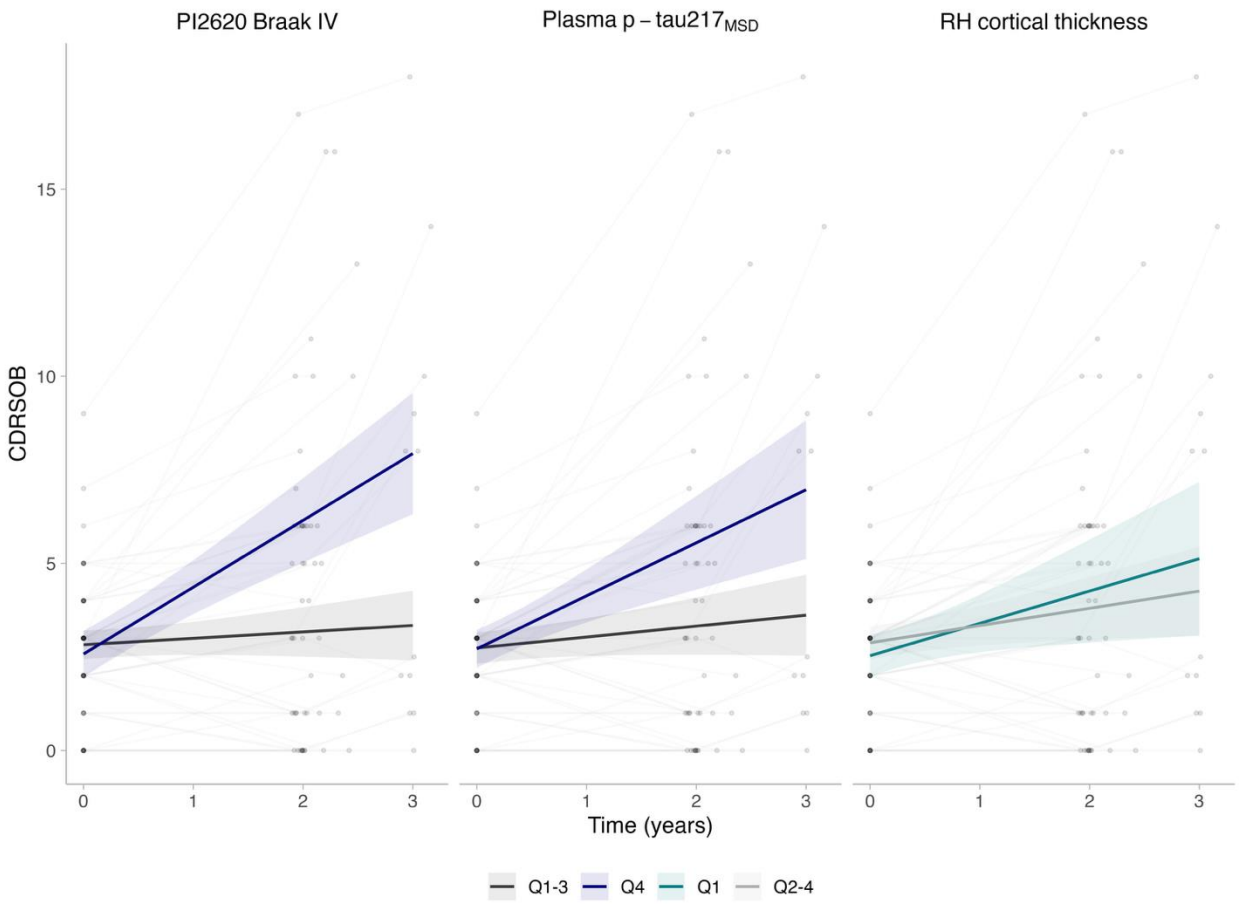
ตารางที่ 14 ตารางแสดงความสัมพันธ์ของตัวชี้วัดชีวภาพกับอัตราความเสื่อมของสมอง

Biomarker	**β**	**Estimate (Higher quartile)**	**95% CI (Higher quartile)**	**Estimate (Lower quartile)**	**95% CI (Lower quartile)**	**Cut-off value**	**p-interaction**
PET imaging							
PI2620 Braak I-II	-1.04	-5.30	-8.66 to -1.94	-2.19	-4.36 to -0.02	1.68	0.113
PI2620 Braak III	-1.31	-6.11	-9.8 to -2.42	-2.18	-4.23 to -0.13	1.49	0.06
PI2620 Braak IV	-2.39	-8.58	-11.8 to -5.4	-1.42	-3.19 to 0.34	1.38	<0.001
PI2620 Braak V	-1.98	-7.47	-10.7 to -4.28	-1.54	-3.45 to 0.38	1.17	0.002
PI2620 Braak VI	-1.47	-6.22	-9.44 to -3.0	-1.81	-3.89 to 0.27	1.02	0.022
Aβ PET (Centiloid)	-1.01	-5.33	-8.88 to -1.77	-2.31	-4.44 to -0.17	74.4	0.138
Structural imaging							
LH cortical thickness	-0.88	-3.65	-5.72 to -1.57	-1.01	-5.10 to 3.08	2.21	0.237
RH cortical thickness	-0.37	-3.37	-5.52 to -1.21	-2.25	-6.13 to 1.63	2.21	0.601
Global cortical thickness	-0.45	-3.42	-5.57 to -1.27	-2.08	-5.95 to 1.80	2.20	0.53
Plasma							
p-tau217$_{MSD}$	-1.69	-6.98	-10.6 to -3.41	-1.92	-3.89 to 0.06	15.9	0.014
p-tau217$_{ALZpath}$	-2.45	-8.50	-11.4 to -5.6	-1.17	-2.91 to 0.57	0.77	<0.001
p-tau181	-1.09	-5.51	-9.05 to -1.97	-2.24	-4.36 to -0.12	43.2	0.107
GFAP	-1.77	-7.02	-10.3 to -3.72	-1.70	-3.68 to 0.28	269	0.007
NFL	0.52	-1.95	-4.27 to 0.37	-3.52	-5.50 to -1.55	21.5	0.045
Aβ$_{42/40}$	1.24	-2.35	-4.38 to -0.31	-6.05	-10.1 to -2.05	0.04	0.094
Oligomeric Aβ	0.73	-1.44	-5.28 to 2.41	-3.62	-5.75 to -1.49	2.30	0.306

Beta coefficients (β) were derived from multivariable linear mixed-effects models assessing the association between each biomarker and the rate of cognitive decline over time. All models were adjusted for age, sex, education, and baseline cognitive scores.

Comparisons were based on quartiles. For most biomarkers, the higher quartile (Q4) was compared with the reference group (Q1–Q3). For cortical thickness and plasma Aβ$_{42/40}$, the lower quartile (Q1) was compared with the refernce group (Q2–Q4). Cut-off values between the higher and lower quartiles are shown in the table.

Abbreviations: Aβ, amyloid beta; ALZpath, Simoa® ALZpath assay; CI, confidence interval; GFAP, glial fibrillary acidic protein; LH, left hemisphere; MSD, Meso Scale Discovery assay; NFL, neurofilament light chain; PET, positron emission tomography; p-tau217, phosphorylated tau at threonine 217; Q, quartile; RH, right hemisphere



รูปภาพที่ 18 ความสัมพันธ์ระหว่างตัวชี้วัดชีวภาพกับอัตราการเสื่อมของสมอง โดยเปรียบเทียบระหว่างคะแนน CDR-SOB กับ ผล Tau-PET, plasma p-tau217 และผล MRI

ตารางที่ 15 ตารางแสดงความสัมพันธ์ของตัวชี้วัดชีวภาพกับอัตราความเสื่อมของสมอง

Biomarker	β	Estimate (Higher quartile)	95% CI (Higher quartile)	Estimate (Lower quartile)	95% CI (Lower quartile)	Cut-off value	p-interaction
PET imaging							
PI2620 Braak I-II	1.47	4.77	3.17 to 6.38	0.37	-0.66 to 1.41	1.68	<0.001
PI2620 Braak III	1.25	4.52	2.55 to 6.49	0.76	-0.35 to 1.87	1.49	0.001
PI2620 Braak IV	1.61	5.36	3.6 to 7.12	0.51	-0.47 to 1.5	1.38	<0.001
PI2620 Braak V	1.41	4.78	3.03 to 6.53	0.54	-0.52 to 1.59	1.17	<0.001
PI2620 Braak VI	0.97	3.71	1.86 to 5.57	0.81	-0.39 to 2.01	1.02	0.009
Aβ PET (Centiloid)	0.31	2.35	0.21 to 4.49	1.42	0.14 to 2.71	74.4	0.446
Structural imaging							
LH cortical thickness	0.09	1.72	0.48 to 2.97	1.45	-1.02 to 3.93	2.21	0.84
RH cortical thickness	-0.40	1.38	0.13 to 2.63	2.59	0.34 to 4.84	2.21	0.331
Global cortical thickness	-0.38	1.40	0.15 to 2.65	2.54	0.28 to 4.80	2.20	0.365
Plasma							
p-tau217$_{MSD}$	1.13	4.25	2.23 to 6.27	0.88	-0.25 to 2	15.9	0.004
p-tau217$_{ALZpath}$	0.82	3.49	1.45 to 5.53	1.01	-0.21 to 2.24	0.77	0.036
p-tau181	0.87	3.60	1.6 to 5.59	0.98	-0.22 to 2.17	43.2	0.025
GFAP	0.56	2.91	0.8 to 5.03	1.22	-0.04 to 2.48	269	0.158
NFL	0.31	2.35	0.48 to 4.22	1.41	0.19 to 2.17	21.5	0.286
Aβ$_{42/40}$	-1.01	1.06	-0.08 to 2.19	4.08	1.83 to 6.34	0.04	0.018
Oligomeric Aβ	0.07	1.82	-0.49 to 4.13	1.62	0.35 to 2.89	2.30	0.873

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

ผลการศึกษาของโครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญาในปีที่ 4 แสดงให้เห็นถึงความสามารถของตัวชี้วัดชีวภาพในเลือดในการทำนายการเสื่อมถอยของปริชานปัญญา ของผู้ป่วยในระยะ ปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (MCI หรือ SCD) และสมองเสื่อมระยะต้น ความสำคัญคือผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มการรักษาด้วย DMT พบว่ามีประสิทธิภาพป้องกันการเสื่อมถอยได้ ในขณะที่ยังไม่มีการรักษาในกลุ่มอื่น ๆ

จากการดำเนินโครงการศึกษาค้นหาตัวชี้วัดชีวภาพของโรค AD ในปีก่อน ๆ ผู้วิจัยแสดงให้เห็นว่า ค่าตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในเลือดด้วยวิธี S-PLEX Human Tau (pT217) Kit บนแพลตฟอร์ม Mesoscale Discovery (MSD) เกิน 7.46 pg/mL สามารถวินิจฉัยโรค AD ได้อย่างแม่นยำด้วย AUC 0.94 และ ALZpath p-tau217 Advantage PLUS kit บนแพลตฟอร์ม Simoa (Quanterix) เกิน 0.42 pg/mL สามารถวินิจฉัยโรค AD ได้อย่างแม่นยำด้วย AUC 0.91 ซึ่งหากผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันพยาธิสภาพของ AD ด้วยตัวชี้วัดชีวภาพแล้ว และมี

อาการอยู่ในระยะที่เหมาะสม (ปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อยหรือสมองเสื่อมระยะต้น) ถือว่าตรงข้อบ่งชี้ในการให้ยา DMTs

อย่างไรก็ดี เนื่องจากราคายาที่สูงและการบริการจัดการยาที่มีความซับซ้อน การให้ยาในคนไข้ทุกคนที่ตรงข้อบ่งชี้อาจไม่เหมาะสมในบริบทของประเทศไทย **จึงควรมีวิธีเลือกผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงที่สุดที่จะเสื่อมถอยเพื่อนำมารักษา และไม่รักษาคนที่แนวโน้มอาการจะคงที่ด้วยตนเองอยู่แล้ว** ซึ่งจากผลการศึกษาข้างต้นพบว่า ผู้ที่มีค่าตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในเลือดด้วยวิธี S-PLEX Human Tau (pT217) Kit บนแพลตฟอร์ม Mesoscale Discovery (MSD) เกิน 15.9 pg/mL หรือ ค่าตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในเลือดด้วยวิธี ALZpath p-tau217 Advantage PLUS kit บนแพลตฟอร์ม Simoa (Quanterix) เกิน 0.77 pg/mL จะมีความเสี่ยงสูงมาก ๆ ที่อาการจะเสื่อมถอย โดยพบว่า คะแนน MoCA ตกลงเฉลี่ย 7.0-8.5 คะแนน (จากคนแนนเต็ม 30 คะแนน) ในระยะเวลาสามปี เทียบกับกลุ่มที่มีค่า p-tau217 ต่ำกว่าค่าดังกล่าว คะแนน MoCA จะตกเพียง 1.2-1.9 คะแนนในสามปี

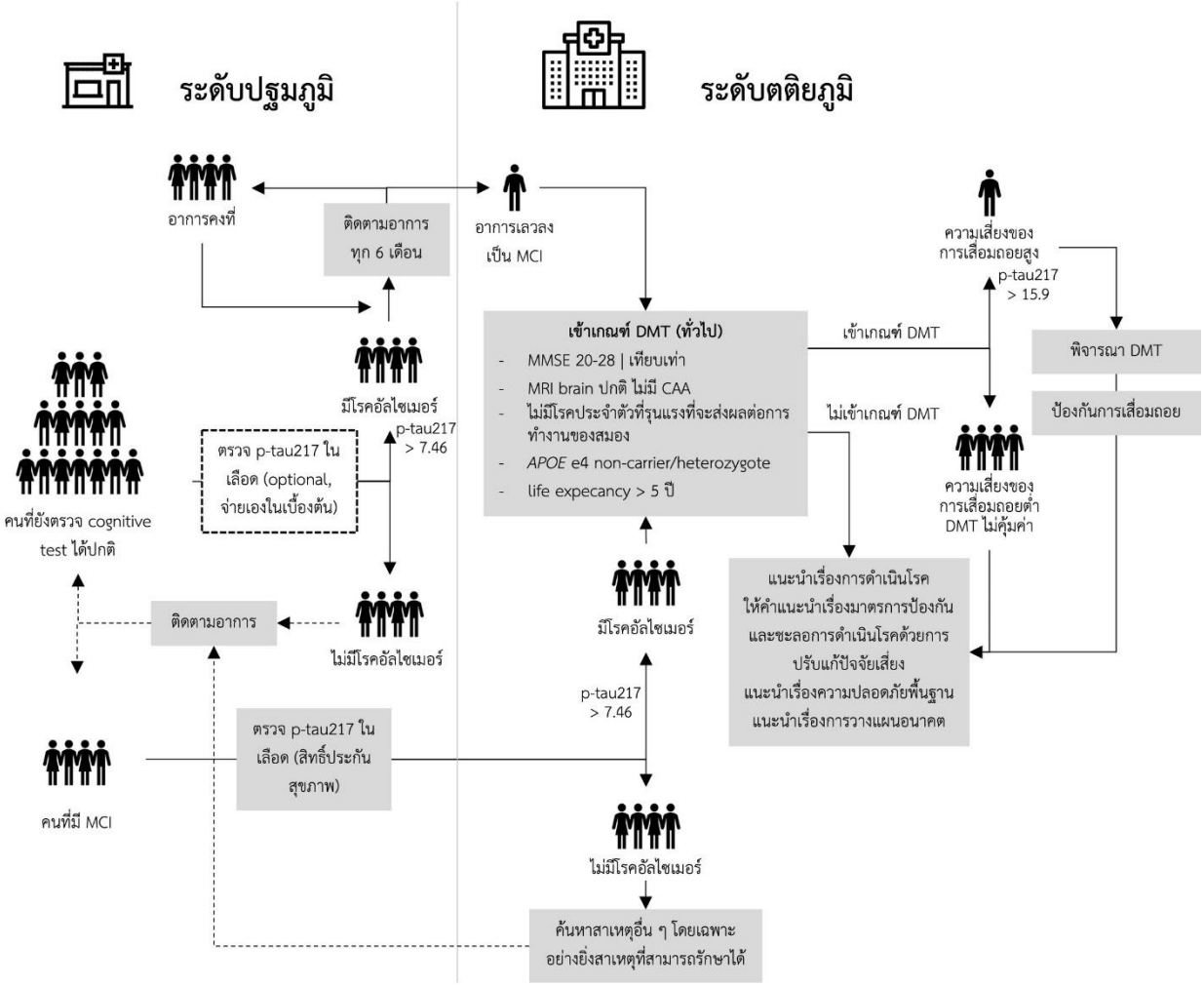
ระดับค่า p-tau217 ดังกล่าวยังเป็นตัวแยกผู้ป่วยที่จะมีการเพิ่มขึ้นของดรรชนี CDR-SOB ซึ่งใช้วัดความสามารถในหารดำรงชีวิตในแต่ละวัน (daily function) โดยกลุ่มผู้ป่วยไทยที่มีระดับค่า p-tau217 มากกว่าค่าดังกล่าว จะมีดรรชนี CDR-SOB เพิ่มขึ้น 3.5-4.3 (ค่า 0 คือปกติ 18 คือสมองเสื่อมรุนแรงที่สุด) ในเวลาสามปี ในขณะที่คนไข้ที่มีค่า p-tau217 ต่ำกว่า 15.9 pg/mL (หรือ 0.77 pg/mL) จะมี CDR-SOB เพิ่มเพียง 0.9-1.0 ในเวลา 3 ปี

ทั้งนี้ การวัด p-tau217 จากเลือดยังมีความแม่ยำในการพยากรณ์โรคใกล้เคียงกับ tau-PET เหนือกว่า Aβ-PET เหนือกว่า MRI ทั่วไปอย่างมาก และเหนือกว่าตัวชี้วัดชีวภาพในเลือดตัวอื่น ๆ ในการเปรียบเทียบกันแบบ head-to-head บวกกับข้อได้เปรียบในเรื่องราคาและความเป็นไปได้ในการขยายอัตราการบริการ (scalability) แสดงถึงศักยภาพของการตรวจระดับ plasma p-tau217 ในเลือด เพื่อคัดเลือกผู้ที่เหมาะสมกับการรักษาด้วย DMTs ที่สามารถขยายอัตรากำลังให้สามารถใช้ได้อย่างแพร่หลาย

แนวทางเชิงนโยบายที่นำเสนอ

ในเบื้องต้น สิทธิประกันสุขภาพควรครอบคลุมการคัดกรองในคนที่มีความเสี่ยงมากและเข้าเกณฑ์การใช้ยา DMT ก่อน ได้แก่*ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามี cognitive test ผิดปกติแล้ว* กล่าวคือผู้ป่วยเหล่านี้เรียกว่าอยู่ในระยะ *MCI* ซึ่งมีความชุกของโรคอัลไซเมอร์มากถึง (42-68% แล้วแต่ช่วงอายุ) ซึ่งมากกว่าผู้ที่ cognitive test ปกติประมาณสองเท่า (6-35% แล้วแต่ช่วงอายุ) และเป็นกลุ่มที่มีผล ApoE4 เป็น non-carrier หรือ heterozygous อีกทั้งยังเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงของการเกิดอาการสมองเสื่อมมากกว่าเมื่อติดตามไปข้างหน้า และเป็นกลุ่มที่มีหลักฐานว่ายา DMT ได้ผลในปัจจุบัน ในทางกลับกัน กลุ่มประชากรส่วนใหญ่ที่ยังตรวจ cognitive test แล้วปกติ มีความเสี่ยงต่ำกว่า ทั้งในแง่ของการมีโรคอัลไซเมอร์ และการเกิดอาการสมองเสื่อมในอนาคต ในเบื้องต้น อาจให้ประชากรเหล่านี้เสียค่าใช้จ่ายด้วยตนเอง หากต้องการทราบแนวโน้มสุขภาพตนเองเพื่อประโยชน์ในการป้องกัน (ผู้วิจัยได้แสดงให้เห็นในโครงการแผนพัฒนาเชิงรุกสบายสมองอินิชิเอทีฟ ซึ่งขณะนี้มีผู้ใช้บริการเสียค่าใช้จ่ายเองแล้ว 956 คนในเวลา 3 ปี) และอาจพิจารณาขยายความครอบคลุม เมื่อมีข้อมูลมากกว่านี้ มีการรักษาที่ชัดเจนกว่านี้

ทั้งนี้ ผู้วิจัยขอเสนอแนวทางในการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพจากเลือด ได้แก่ p-tau217 ในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ บ่งชี้ความเสี่ยงของการเกิดสมองเสื่อม ช่วยเหลือบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแล รวมถึงวางแผนมาตรการณ์ต่าง ๆ ในการป้องกัน และรักษาไว้ซึ่งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว ดังแผนภาพนี้



โดย จากแผนภาพดังกล่าว จะเห็นได้ว่า ข้อเสนอแนะเชิงนโยบายนี้มีจุดเด่นดังนี้:

1) ไม่อาศัยการตรวจ PET scan เลย ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงการแนะนำ ดูแล โดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ (รวมถึง DMTs) ได้อย่างทั่วถึง

2) มีการคัดกรองผู้ป่วยที่ยา DMT จะมีความคุ้มค่า ได้แก่ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะมีการเสื่อมถอยของปริชานปัญญา มาใช้ยา โดยไม่ลงทุนกับผู้ป่วยกลุ่มที่ความเสี่ยงต่ำอยู่แล้วและอาจไม่ได้ประโยชน์จากยา ทั้งหมดอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพตัวเดิม

หัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

1) ค้นคว้าหาตัวชี้วัดชีวภาพในเลือดที่ไม่เพียงแต่ทำนายการเสื่อมถอยของปริชานปัญญา แต่สามารถทำนายการตอบสนองต่อยา DMT ชนิดต่าง ๆ ได้ ยกตัวอย่างเช่นตัวชี้วัดชีวภาพที่สัมพันธ์กับปริมาณ tau-PET uptake ในบริเวณต่าง ๆ ของสมอง เช่น p-tau205 และ MTBR tau-243 ซึ่งผู้วิจัยจะกล่าวต่อไป

2) ทดสอบการวัดตัวชี้วัดชีวภาพจากผู้ผลิตอื่น ๆ จากประเทศอื่น ๆ ที่อาจจะมีราคาถูกกว่า โดยในปัจจุบัน ผู้วิจัยใช้ระบบการวัดตัวชี้วัดชีวภาพจากประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นผู้ผลิตรายแรกที่มีขายในท้องตลาด ทำให้มีต้นทุนสูง ทำให้ต้องคิดค่าบริการที่ 6,500 บาท อย่างไรก็ดี ในช่วงปีที่ผ่านมา มีผลิตภัณฑ์การตรวจวัดตัวชี้วัดชีวภาพดังกล่าวที่มีราคาถูกกว่าวางขายในท้องตลาด เช่นผลิตภัณฑ์ Vazyme จากประเทศจีน ทั้งนี้ ควรมีการศึกษาประสิทธิภาพในการวินิจฉัยและการพยากรณ์โรค และเทียบกันแบบ head to head เพื่อโอกาสในการลดต้นทุน และเพิ่มการเข้าถึงตัวชี้วัดชีวภาพ

3) ศึกษาว่าการตรวจตัวชี้วัดชีวภาพในคนที่ยังไม่มีอาการ และ/หรือ ตรวจประเมินทางปริชานปัญญาได้ผลปกติ การตรวจตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 มีประโยชน์ (อาทิเช่น ผลักดันให้เกิดการดูแลสุขภาพ) หรือมีโทษ (ทำให้เกิดความวิตกกังวล) อย่างไร

การพัฒนาการวิเคราะห์โปรตีน Tau ด้วยวิธี immunoprecipitation liquid chromatography-tandem mass spectrometry (IP-LCMS/MS) ในตัวอย่างน้ำไขสันหลัง (CSF)

ที่มาและเหตุผล

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ในหลายๆ การศึกษาบ่งชี้ว่า การวิเคราะห์ตัวชี้วัดชีวภาพของโรคสมองเสื่อมนั้น ไม่ว่าจะเป็นในตัวอย่างน้ำไขสันหลัง หรือเลือดก็ตาม ด้วยวิธี Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LCMS/MS) จะมีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคมากกว่า immunoassay ต่าง ๆ เสมอ อีกทั้งการใช้ MS เข้ามามีบทบาทในการเป็นตัววัดระดับนี้ยังสามารถวัดระดับ tau และ p-tau ที่ตำแหน่งอื่น ๆ ได้อีกด้วยในเวลาเดียวกัน กล่าวคือสามารถตรวจวัดเปปไทด์ที่สนใจได้ในการวิเคราะห์ครั้งเดียว (5, 14) หากแต่วิธี LCMS/MS นั้นก็มีข้อเสียหลัก ๆ คือในการวิเคราะห์จะต้องมีการเตรียมตัวอย่างให้สะอาดเสียก่อน ซึ่งจำเป็นต้องผ่านกระบวนการหลายขั้นตอนเพื่อให้ได้โปรตีนที่สนใจมีความบริสุทธิ์ที่สุด หรือปนเปื้อนโปรตีนที่ไม่เกี่ยวข้องให้น้อยที่สุด รวมถึงยังไม่มีวิธีมาตรฐานในการเตรียมโปรตีนเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ LCMS/MS เนื่องจากคุณสมบัติของโปรตีนที่แตกต่างกัน และความสามารถของเครื่องมือในการวิเคราะห์ กล่าวคือ หากไม่มีการเตรียมตัวอย่างที่ดีนั้น การวิเคราะห์ biomarkers ทางสมองในตัวอย่างชีวภาพที่มีความเข้มข้นในระดับ sub picogram นั้น แทบจะเป็นไปไม่ได้เลย อีกทั้งความสามารถในการวิเคราะห์ของเครื่องก็เป็นอีกหนึ่งความท้าทายหลักของงานวิจัยนี้ เนื่องจากความสะอาดของการเตรียมตัวอย่างทำให้โปรตีนต้องผ่านกระบวนการหลายขั้นตอน และกระบวนการเหล่านั้นก็มีส่วนที่จะทำให้เกิดการสูญเสียโปรตีนไปก่อนการวิเคราะห์ ด้วยเหตุนี้เองที่คอลัมน์ที่ใช้ในการวิเคราะห์จะต้องมีขนาดเล็กพร้อมกับการใช้ flow ต่ำเพื่อให้มีความสามารถในการจับโปรตีนที่มี

ความเข้มข้นน้อยนี้ได้ หรือเรียกว่า Nano column และคอลัมน์เหล่านี้ส่วนใหญ่มีเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 100 µm และ pore size ไม่เกิน 100 angstroms จึงต้องใช้การตัดสายโปรตีนด้วยเอนไซม์ให้เป็นเปปไทด์ในการวิเคราะห์ หรือเรียกการศึกษาในลักษณะนี้ว่า Bottom-up proteomics ซึ่งเป็นการศึกษาเปปไทด์สายสั้น ๆ ที่เกิดจากการตัดด้วยเอนไซม์ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนนั้น ๆ

สำหรับการวิเคราะห์โปรตีน Tau นี้ ทางทีมผู้วิจัยจะเน้นไปที่การศึกษา post-translational modification เพื่อการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ ด้วยเหตุผลที่ว่าการเกิด hyperphosphorylation ในสายโปรตีน Tau จะทำให้โปรตีนเกิดการม้วนพับอย่างผิดปกติ จนเกิดเป็น Neurofibrillary tangles แล้วตกตะกอนในสมองจนทำให้เกิดพยาธิสภาพในสมอง และโรคอัลไซเมอร์ในที่สุด (7, 9) และในปัจจุบัน biomarkers ของโปรตีน Tau ที่สำคัญในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ก็เป็นการตรวจ phosphorylated-tau ที่เกิดขึ้นในตำแหน่งต่าง ๆ ทั้งสิ้น เช่น p-tau 231, p-tau205, p-tau217 และ p-tau181เป็นต้น รวมถึงตำแหน่ง Microtubule binding region ที่ตำแหน่ง 243 (MTBR tau-243) ซึ่งเปปไทด์เหล่านี้มีความสอดคล้องเทียบเท่ากับการวินิจฉัยด้วย Amyloid PET หรือ Tau PET นอกจากนี้ p-tau205 และ MTBR tau-243 ยังไม่มีน้ำยาที่ตรวจได้วางขายในท้องตลาด แต่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมากกับ Tau PET เพื่อการวินิจฉัยร่วมกับการตัดสินใจให้ยา immunotherapy ในอนาคต (11)

จากการศึกษาที่ผ่านมา คณะผู้วิจัยได้ทำการพิสูจน์ถึงความเป็นไปได้ในการตรวจวัดระดับเปปไทด์มาตรฐาน tau และ p-tau ด้วยเครื่อง TimsTOF PRO (BRUKER) ณ สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้ คณะผู้วิจัยได้คัดตัวอย่างน้ำไขสันหลัง (CSF) ของอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ จำนวน 6 ราย และไม่มีพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์จำนวน 4 ราย รวม 10 ราย ซึ่งได้รับยืนยันพยาธิสภาพจากการตรวจวิเคราะห์ตัวบ่งชี้ชีวภาพ CSF p-tau181 โดยนำมาทำการสกัดด้วยวิธี Immunoprecipitation (IP) เพื่อนำร่องการพิสูจน์ถึงวิธีวิจัยเบื้องต้น และนำผลการวิเคราะห์ที่ได้มาเทียบกับผลการตรวจ CSF p-tau217 ที่ตรวจด้วยวิธี Electrochemiluminescence (MSD, S-plex) เพื่อดูความสอดคล้องของผลการตรวจและวิเคราะห์ผลทางสถิติต่อไป โดยในจำนวนทั้งหมด 10 รายมีผลการตรวจ CSF p-tau217 เบื้องต้นที่ 9 ราย

เป้าหมายและวัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาการตรวจใน LCMS/MS ที่แม่นยำขึ้นจากวิธี immunoassay และสามารถวัดระดับเปปไทด์ชนิดต่าง ๆ ได้ในการวิเคราะห์เพียงครั้งเดียวเพื่อนำมาคำนวณเป็นค่า %p-tau/tau ratio
2. เพื่อวิเคราะห์เชิงสถิติถึงความแม่นยำในการตรวจวัดตัวบ่งชี้ชีวภาพนี้เทียบกับ immunoassay และระยะการแสดงอาการของโรคอัลไซเมอร์ในอาสาสมัคร

ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

ขั้นตอนการทดสอบ IPMS ในตัวอย่าง CSF

1. นำ Dynabeads™ epoxy M-270 (14301, Thermo Fisher Scientific) มาเชื่อมติดกับ monoclonal antibody, Tau-12 (MAB2241, Merck), HT7 (MN1000, Thermo Fisher

Scientific), BT2 (MN1010, Thermo Fisher Scientific) โดยใช้ปริมาณ 5 mg beads ต่อ 20 µg antibody โดยทำตามขั้นตอนของผู้ผลิต

2. จากนั้นนำไปบ่มที่ 37 °C, rotation, เป็นเวลา 18-20 ชั่วโมง
3. นำ CSF ที่แช่ไว้ในตู้ freezer -80 °C จากการปั่น 2,000g, 10 นาที มาละลายที่ 4 °C
4. เมื่อละลายแล้ว นำ CSF ที่ปริมาตร 450 µL มา treat ด้วย 10X NP-40, Guanidine hydrochloride (GuHCl) และ protease and phosphatase inhibitor ที่ปริมาตร 50 µL พร้อมกับเติม 0.2 ng/µL, 15^{N} Uniformly labelled-Tau441 ที่ปริมาตร 10 µL ลงไปเพื่อเทียบเป็น internal standard และบ่ม rotation เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
5. ระหว่างนี้ทำการล้าง antibody ส่วนเกินออกจาก beads ด้วย 1 mL, PBS ทั้งหมด 3 รอบ
6. จากนั้นละลายบีดกลับด้วย 1X PBS ปริมาตร 350 µL
7. เติม beads solution ลงใน treated CSF ที่ปริมาตร 50 µL แล้วบ่มที่อุณหภูมิห้อง rotation เป็นเวลา 2 ชั่วโมง
8. จากนั้นนำมาล้างด้วย 50 mM, triethylammonium bicarbonate (TEABC) buffer จำนวน 3 รอบ
9. Elute ด้วย 0.5% formic acid ปริมาตร 50 µL
10. นำไประเหยแห้งด้วย Speedvac
11. นำไปละลายกลับด้วย 50 mM, ammonium bicarbonate (ABC) พร้อมกับ spike AQUA (Absolute QUAntitaion grade) เปปไทด์ (^{13}C ^{15}N) ที่สนใจลงไป ซึ่งมีลำดับกรดอะมิโน ดังนี้

pT217: TPSLP**pT***PPT**R**

T217: TPSLPTPPT**R**

pT205: SGYSSPGSPG**pT**PGS**R**

T205 SGYSSPGSPGTPGS**R**

MTBR tau-243: LQTAPVPMPDLK

*pT คือ Phosphorylation ที่ตำแหน่งกรดอะมิโน threonine

โดย spike non-phosphorylated เปปไทด์ ที่ 100 pg และ phosphorylated เปปไทด์ ที่ 20 pg

12. จากนั้นเติม trypsin ลงไปเพื่อย่อยโปรตีนที่ปริมาณ 400 ng และนำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37 °C, 500 rpm บน Thermomixer (Eppendorf) เป็นเวลา 16-18 ชั่วโมง
13. หลังจากบ่มเสร็จเรียบร้อย เติม formic acid เข้าไปเพื่อให้ในสารละลายตัวอย่างมีความเข้มข้นของกรดอยู่ที่ 1% FA

14. จากนั้นนำไปผ่านกระบวนการ solid phase extraction (SPE) ด้วย C18 SPE tip โดยการ equilibrate C18 tip ด้วย 50% ACN (LCMS grade) และ 0.1% formic acid ใน water (LCMS grade) และล้างด้วย 0.1% formic acid ใน water (LCMS grade) เช่นกัน
15. จากนั้น elute เปปไทด์ ที่คาดว่าจะติดอยู่ที่ C18 absorbent ด้วย 0.1% FA ใน 60% ACN (LCMS grade)
16. แล้วนำไปปั่นระเหยแห้ง evaporation ที่อุณหูมิห้องจนกว่าจะแห้ง แล้วนำไปแช่ -80 ℃ จนกว่าจะพร้อมทำการทดสอบใน LCMS/MS
17. ละลายกลับด้วย 0.1% FA ใน 2% ACN ปริมาตร 25 µL
18. ดูดใส่ vial แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วย LCMS/MS with Parallel Reaction Monitoring (PRM) analysis
19. นำ raw ไฟล์ (.d) มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Skyline
20. นำข้อมูลที่ได้ไปวิเคราะห์ทางสถิติ Mann Whitney U unpaired t-test และ Spearman rank correlation ด้วยโปรแกรม GraphPad

ผลการศึกษา CSF IPMS analysis ด้วย timsTOF

Precursor ion ของเปปไทด์ที่สนใจจากการวิเคราะห์ด้วย LCMS/MS มีดังนี้

i. T205: R.SGYSSPGSPGTPGSR.S [195, 209]

Precursor ion = 697.3208++

ii. pT205: R.SGYSSPGSPG**pT**PGSR.S [195, 209]

Precursor ion = 736.8009++

iii. T217: R.TPSLPTPPTR.E [212, 221]

Precursor ion = 533.7982++

iv. pT217: R.TPSLP**pT**PPTR.E [212, 221]

Precursor ion = 573.7814++

v. MTBR tau-243: R.LQTAPVPMPDLK.N [243, 254]

Precursor ion = 655.3629++

vi. ^{15}N-T217: R.**TPSLPTPPTR**.E [212, 221]

Precursor ion = 540.2789++

vii. ^{15}N-T205: R.**SGYSSPGSPGTPGSR**.S [195, 209]

Precursor ion = 706.2941++

viii. ^{15}N-MTBR tau-243: R.LQTAPVPMPDLK.N [243, 254]

Precursor ion = 662.3421++

ix. $^{13}C^{15}$N-T217: R.TPSLPTPPT**R**.E [212, 221]

Precursor ion = 538.8023++

x. $^{13}C^{15}$N-pT217: R.TPSLP**pT**PPT**R**.E [212, 221]

Precursor ion = 578.7855++

xi. $^{13}C^{15}$N-T205: R.SGYSSPGSPGTPGS**R**.S [195, 209]

Precursor ion = 702.3249++

xii. $^{13}C^{15}$N-pT205: R.SGYSSPGSPG**pT**PGS**R**.S [195, 209]

Precursor ion = 742.3081++

xiii. $^{13}C^{15}$N-MTBR tau-243: R.LQTAPVPMPDLK.N [243, 254]

Precursor ion = 659.3700++

ในการวิเคราะห์เพื่อหาปริมาณที่อยู่ในตัวอย่างน้ำไขสันหลังนั้น จะถูกนำมาคำนวณด้วยสูตรคำนวณ เทียบกับปริมาณ AQUA เปปไทด์ที่ spike ลงไป แสดงดังสมการ

$$\frac{Peak\ area\ of\ endogenous\ peptide}{Peak\ area\ of\ AQUA\ peptide} = \frac{X}{AQUA\ peptide\ spiked\ amount}$$

โดย endogenous เปปไทด์ คือ เปปไทด์ ที่พบในตัวอย่างน้ำไขสันหลัง และ AQUA เปปไทด์ คือ $^{13}C^{15}$N เปปไทด์

สำหรับ ^{15}N-Tau ถูกนำมาใช้เป็น internal standard เพื่อควบคุมกระบวนการ IP และ digestion เท่านั้น ไม่ได้นำมาร่วมคำนวณเพื่อหาปริมาณเปปไทด์

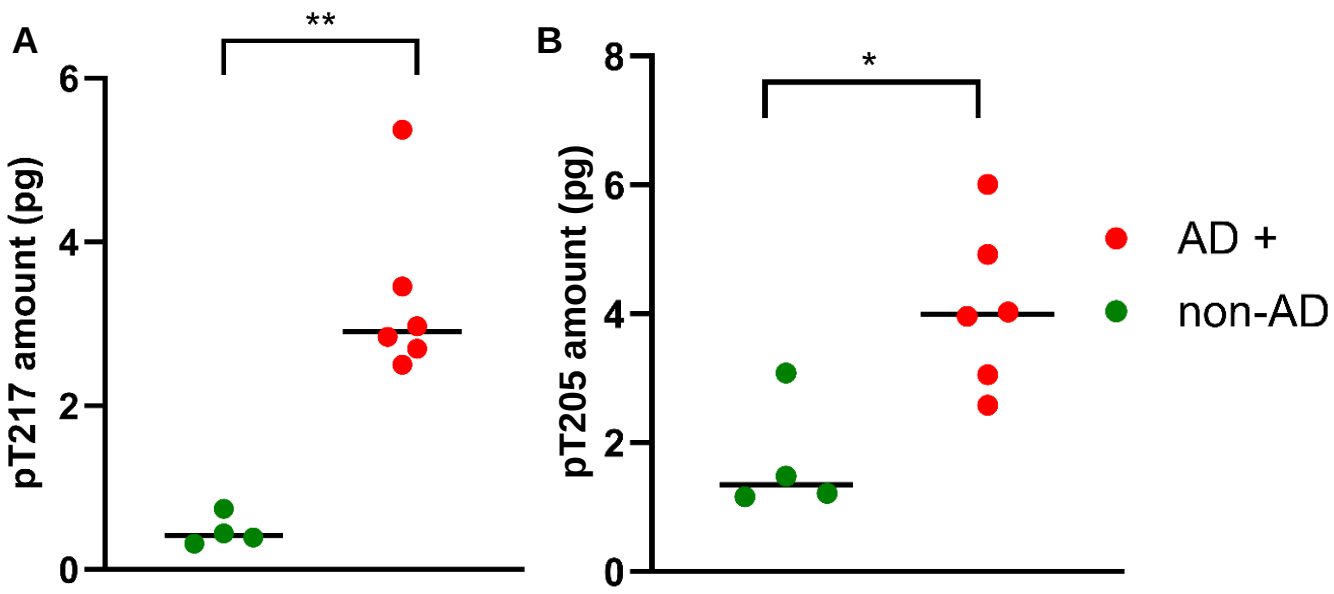
ผลการวิเคราะห์เชิงปริมาณของเปปไทด์ที่สนใจจาก LCMS/MS ใน 2 กลุ่ม คือ AD (จำนวน 6 ตัวอย่าง) และ non-AD (จำนวน 4 ตัวอย่าง) ดังแสดงใน**ตารางที่ 16** และนำมาเปรียบเทียบกันเชิงสถิติ Mann-Whitney U unpaired t-test ของเปปไทด์ pT217, pT205, MTBR tau-243 และค่า ratio ของ %pT217/T217, %pT205/T205 โดยการวิเคราะห์เชิงสถิติของเปปไทด์ทั้ง 5 ตัวนี้แตกต่างระหว่างกลุ่ม AD และ non-AD กันอย่างมีนัยสำคัญทั้งหมด 4 ตัวคือ pT217 ($P < 0.01$), pT205 ($P < 0.05$), MTBR

tau-243 ($P < 0.01$) และ %pT217/T217 ($P < 0.01$) ยกเว้น %pT205/T205 ($P = 0.6095$) ที่ไม่แสดงออกถึงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม ดังแสดงใน**รูปภาพที่ 19-รูปภาพที่ 21**

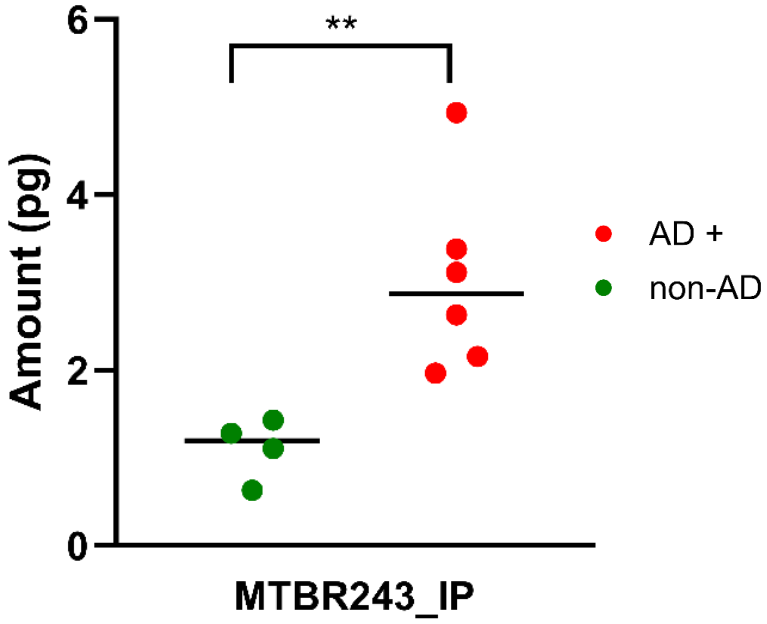
นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้เปรียบเทียบกับชุดตรวจ CSF p-tau217 (Meso Scale Discovery, MSD) ซึ่งใช้หลักการ electrochemiluminescence (ECL) ในการทดสอบ โดยมีผลการทดสอบทั้งหมด 9 เคส ด้วยกัน โดยเป็นเคสในกลุ่ม AD จำนวน 5 เคส และกลุ่ม non-AD จำนวน 4 เคส ด้วยวิธีการทดสอบความสัมพันธ์เชิงสถิติ Spearman rank correlation เมื่อเทียบความสัมพันธ์ระหว่าง CSF p-tau217 (MSD) กับ %pT217/T217 พบว่าสอดคล้องกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$, r = 0.9167), pT205 ($P < 0.05$, r = 0.7667) และ MTBR tau-243 ($P < 0.05$, r = 0.7833) ดังแสดงใน**รูปภาพที่ 22-รูปภาพที่ *24*** ทั้งนี้เมื่อเทียบความสัมพันธ์ระหว่าง CSF p-tau217 (MSD) กับ %pT205/T205 ผลการทดสอบทางสถิติแสดงออกถึงความไม่สัมพันธ์กันของการทดสอบทั้งสอง เนื่องด้วย %pT205/T205 นั้นไม่สามารถแยกแยะความแตกต่างระหว่างกลุ่มได้ ดังแสดงใน**รูปภาพที่ 21B**

ตารางที่ 16 แสดงปริมาณของเปปไทด์ pT217, pT205, MTBR tau-243 และ ratio %pT217/T217, %pT205/T205 ในตัวอย่างน้ำไขสันหลังของกลุ่มที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ (AD) และไม่เป็นโรคอัลไซเมอร์ (non-AD)

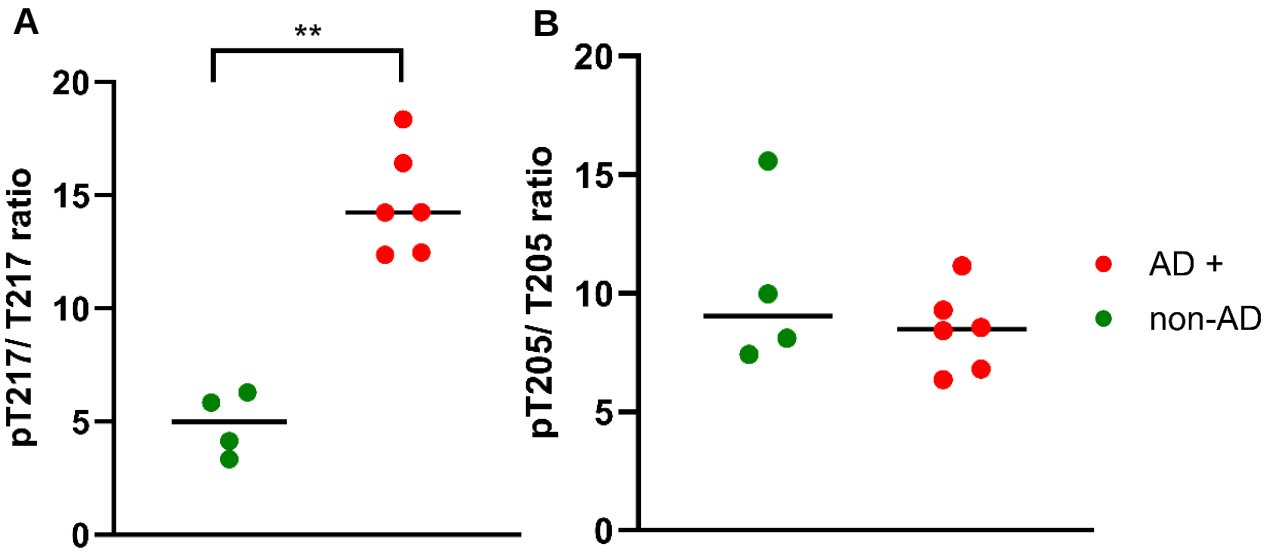
กลุ่ม AD	**pT217 (pg)**	**pT205 (pg)**	**MTBR tau-243 (pg)**	**%pT217/ T217**	**%pT205/ T205**
ตัวอย่างที่ 1	2.8433	3.0576	1.9656	18.3558	8.5511
ตัวอย่างที่ 2	2.9748	4.9383	1.9155	12.9019	10.1208
ตัวอย่างที่ 3	5.3749	6.0071	4.9375	16.4203	8.4202
ตัวอย่างที่ 4	3.4571	3.9662	3.3839	12.3695	6.8138
ตัวอย่างที่ 5	2.5010	2.5854	3.1176	12.4781	6.3552
ตัวอย่างที่ 6	2.6977	4.0304	2.6320	14.2344	9.2929
กลุ่ม Non-AD	**pT217 (pg)**	**pT205 (pg)**	**MTBR tau-243 (pg)**	**%pT217/ T217**	**%pT205/ T205**
ตัวอย่างที่ 1	0.3194	1.2182	0.6300	5.8340	9.9728
ตัวอย่างที่ 2	0.3908	1.4808	1.2848	3.3492	7.4173
ตัวอย่างที่ 3	0.4438	1.1614	1.1084	6.2995	8.1099
ตัวอย่างที่ 4	0.7448	3.0809	1.4326	4.1445	15.5671



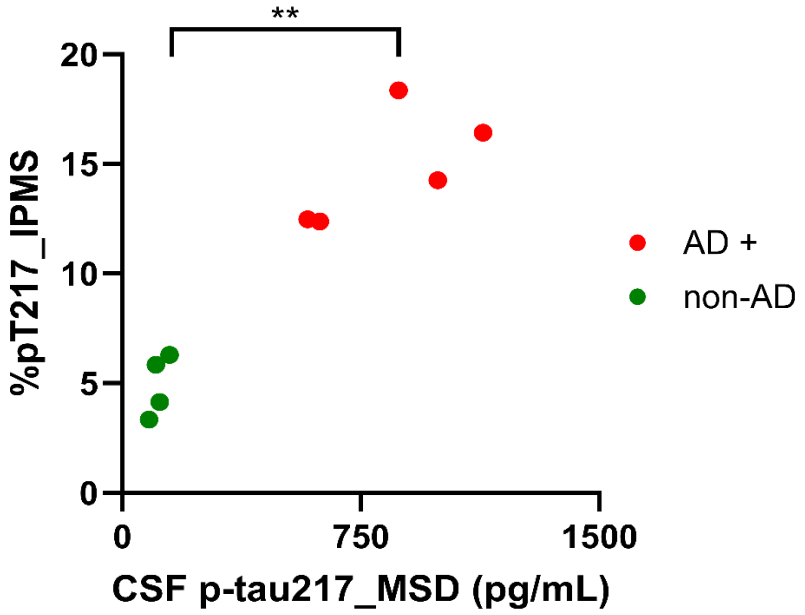
รูปภาพที่ 19 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า pT217 (A) และ pT205 (B) จากการวิเคราะห์ด้วยCSF IPMS ระหว่างกลุ่ม AD และ non-AD โดยการทดสอบทางสถิติ Mann Whitney U unpaired t-test



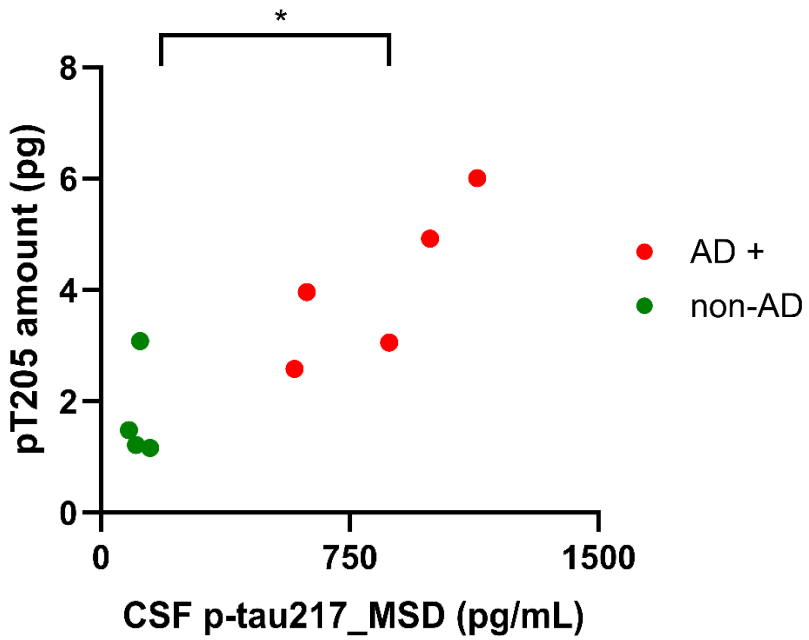
รูปภาพที่ 20 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า pT217 (A) และ pT205 (B) จากการวิเคราะห์ด้วยCSF IPMS ระหว่างกลุ่ม AD และ non-AD โดยการทดสอบทางสถิติ Mann Whitney U unpaired t-test



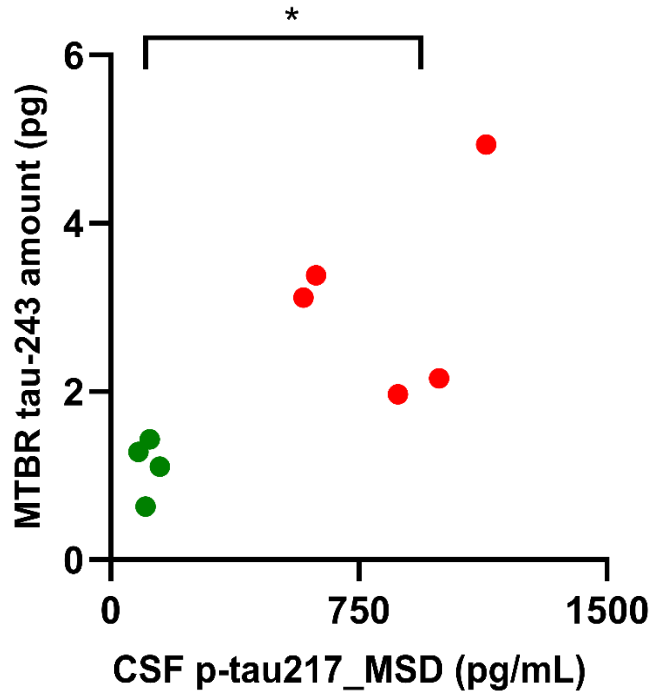
รูปภาพที่ 21 แสดงการเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า %pT217 (A) และ %pT205 (B) จากการวิเคราะห์ด้วย CSF IPMS ระหว่างกลุ่ม AD และ non-AD โดยการทดสอบทางสถิติ Mann Whitney U unpaired t-test



รูปภาพที่ 22 แสดงการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของค่า CSF p-tau217 (MSD) และ %pT217/T217 (IPMS) ระหว่างกลุ่ม AD และ non-AD โดยการทดสอบทางสถิติ Spearman rank correlation



รูปภาพที่ 23 แสดงการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของค่า CSF p-tau217 (MSD) และ pT205 (IPMS) ระหว่างกลุ่ม AD และ non-AD โดยการทดสอบทางสถิติ Spearman rank correlation



รูปภาพที่ 24 แสดงการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของค่า CSF p-tau217 (MSD) และ MTBR tau-243 (IPMS) ระหว่างกลุ่ม AD และ non-AD โดยการทดสอบทางสถิติ Spearman rank correlation

สรุปผลการศึกษา และอภิปรายผล

ในการพัฒนาการทดสอบนี้เพื่อเป็นการวิเคราะห์ phosphorylated tau ชนิดอื่น ๆ รวมถึงชนิดที่มีหลักฐานบ่งบอกถึงการเป็นตัวชี้วัดชีวภาพที่จำเพาะต่อระยะของโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ p-tau205 และ Microtubule binding region (MTBR) tau-243 ซึ่งจำเพาะต่อระยะที่มีการตกตะกอนของโปรตีน tau ในสมอง เกิดเป็น Neurofibrillary Tangles (NFT) หรือถูกนิยามตามเกณฑ์ NIA-AA ปี 2024 ว่าเป็นตัวบ่งชี้ชีวภาพ T_2 ซึ่ง ณ ปัจจุบันสามารถวิเคราะห์ได้ด้วยเพียง Tau PET เท่านั้น (11) เพื่อเป็นการลดค่าใช้จ่าย และระยะเวลาในการตรวจที่เกิดขึ้นด้วย PET scan จึงมีการพัฒนาวิธีการตรวจเหล่านี้ขึ้น ทั้งนี้ tau species เหล่านี้สามารถนำมาผนวกรวมเพื่อเป็นเกณฑ์ในการให้ยา anti-amyloid immunotherapy ให้กับผู้ป่วยได้อีกด้วย

จากการวิเคราะห์ตัวบ่งชี้ชีวภาพทั้งหลาย ได้แก่ p-tau217, tau217, p-tau205, tau205 และ MTBR tau-243 ในการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม AD และ non-AD พบว่า p-tau217 และ %pT217/T217 สามารถแยกความแตกต่างระหว่างกลุ่มได้ดีที่สุด รองลงมาคือ MTBR tau-243 และ p-tau205 โดยที่ %pT205/T205 นั้นไม่สามารถแยกแยะความแตกต่างระหว่างกลุ่มได้เลย หากแต่การแบ่งกลุ่มระหว่าง AD และ non-AD ในครั้งนี้ใช้ CSF p-tau217 จากการวิเคราะห์ด้วยวิธี electrochemiluminescence (ECL) เป็นเกณฑ์ในการแบ่งกลุ่ม จึงอาจทำให้ค่านัยสำคัญของ MTBR tau-243 และ p-tau205 ลดลง เนื่องมาจากหลักเกณฑ์ใหม่ของ NIA-AA, 2024 นี้ p-tau217 สะท้อนถึงพยาธิสภาพของการตกตะกอนของโปรตีน amyloid ในสมอง ในขณะที่ p-tau205 และ MTBR tau-243 สะท้อนถึงการตกตะกอนของโปรตีน Tau (4, 10) ดังนั้นวิธีที่จะเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการวิเคราะห์ p-tau205 และ MTBR tau-243 ได้ดีที่สุด ณ ปัจจุบันคือ Tau PET แต่เนื่องด้วยข้อจำกัดด้านค่าใช้จ่ายของการตรวจ PET scan งานวิจัยในครั้งนี้จึงจำต้องใช้ p-tau217 จากวิธีทดสอบที่ต่างกันมาเป็นหลักเกณฑ์ในการแบ่งกลุ่ม

เช่นเดียวกันกับค่าความสัมพันธ์ระหว่างตัวบ่งชี้ชีวภาพ คณะผู้วิจัยก็ได้นำ p-tau205 และ MTBR tau-243 มาเปรียบเทียบกับ CSF p-tau217 อาจไม่ถูกต้องทีเดียวนักด้วยเหตุผลข้างต้น จึงอาจทำให้ค่า p-value ของสถิติ Spearman rank correlation ดังแสดงในรูปมีค่าต่ำกว่าที่ควรจะเป็น ทั้งนี้ในการศึกษานี้ยังใช้จำนวนตัวอย่างที่น้อย ในขั้นตอนต่อไปคณะผู้วิจัยจะนำตัวอย่าง CSF ที่มีไปวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อเทียบกับผลการทดสอบ CSF p-tau217 (MSD) ในเบื้องต้น และหากเป็นไปได้จะปรับเกณฑ์ในการแบ่งกลุ่มให้ละเอียดยิ่งขึ้น

อย่างไรก็ตาม สุดท้ายนี้คณะผู้วิจัยเล็งเห็นว่าตัวบ่งชี้ชีวภาพ p-tau205 และ MTBR tau-243 นั้นมีความสำคัญเพื่อเป็นตัวบ่งชี้ระยะอาการของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ร่วมกับตัวบ่งชี้ชนิดอื่น ๆ ตัวอย่างเช่น p-tau217, p-tau181 หรือ p-tau231 เป็นต้น เพื่อช่วยเป็นตั้งหลักเกณฑ์ให้แพทย์ในการพิจารณาการให้ยา anti-amyloid immunotherapy ในผู้ป่วยระยะแรกเริ่ม และยังมีระดับการตกตะกอนของโปรตีน Tau ในระดับต่ำจึงจะได้ประโยชน์จากการรักษาด้วยวิธีนี้มากที่สุด (17)

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

สืบเนื่องมาจากการดำเนินการในปีก่อนหน้า คณะผู้วิจัยยังคงเล็งเห็นถึงความสำคัญในการพัฒนาวิธีตรวจตัวชี้วัดชีวภาพของโรคอัลไซเมอร์ด้วย LCMS/MS ซึ่งคาดว่าจะมีความแม่นยำสูงกว่าการตรวจด้วยเทคนิค ELISA ในปัจจุบัน สำหรับความคืบหน้าในปีนี้ คณะผู้วิจัยได้เริ่มทำการทดลองในตัวอย่าง CSF และพบความแตกต่างกันของตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217, p-tau205 และ MTBR tau-243 ระหว่างกลุ่มอย่างเห็นได้ชัด ถึงแม้จะเป็นการทดลองเบื้องต้นในจำนวนแค่ 10 ตัวอย่างเท่านั้น ในอนาคตคณะผู้วิจัยจะนำตัวอย่าง CSF ที่มีอยู่ในคลังชีวภาพไปวิเคราะห์ด้วย LCMS/MS อีกราว 30 ตัวอย่าง หรือมากกว่า หากประสบความสำเร็จคณะผู้วิจัยจะพิจารณาแนวโน้มความเป็นไปได้ของวิธีการตรวจเพื่อนำไปใช้วิเคราะห์ในตัวอย่างเลือดต่อไป นอกจากนี้การวิเคราะห์ p-tau205 และ MTBR tau-243 ในตัวอย่าง CSF ครั้งนี้ถือว่าเป็นการตรวจวัดได้ก่อนที่จะมีการพัฒนาชุดน้ำยาจากบริษัทออกมาขายอีกด้วย

IV. โครงการที่ 4 โครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ neurofilament light chain (NFL) ในเลือดคนไทย

เป้าหมายและวัตถุประสงค์

เพื่อหาค่าอ้างอิงของระดับ NFL ในการวินิจฉัยโรคทางระบบประสาทสำหรับคนไทยในแต่ละช่วงอายุ

ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ต้องการศึกษาได้แก่คนไทยที่ปราศจากโรคทางระบบประสาท

รูปแบบการศึกษา

การวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive study)

การสรรหาอาสาสมัคร

ผู้วิจัยจะใช้ตัวอย่างเลือดในคลังตัวอย่างชีวภาพของอาสาสมัครสี่กลุ่ม ได้แก่ แผนพัฒนาเชิงรุกสุขภาพสมองคนไทย สบายสมองอินิชิเอทีฟส์ โดยเริ่มเก็บตัวอย่างตั้งแต่เดือนมีนาคม ปี 2565 ถึงเดือนธันวาคม ปี 2566 คลินิกสูงวัยสุขภาพดี โดยเริ่มเก็บตัวอย่างตั้งแต่เดือนมีนาคมถึงเดือนพฤศจิกายน ปี 2565 โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา cohort A โดยเริ่มเก็บตัวอย่างตั้งแต่เดือนสิงหาคม ปี 2566 ถึงเดือนพฤษภาคม ปี 2567 และอาสาสมัครอายุ 15-60 ปีจากศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย โดยเริ่มเก็บตัวอย่างตั้งแต่เดือนพฤษภาคมถึงเดือนมิถุนายน ปี 2567

เกณฑ์การคัดเข้า

A. แผนพัฒนาเชิงรุกสุขภาพสมองคนไทย สบายสมองอินิชิเอทีฟส์

แผนพัฒนาเชิงรุกสุขภาพสมองคนไทย เป็นคลินิกให้บริการแนะนำเรื่องการป้องกันภาวะสมองเสื่อม ร่วมกับตรวจเลือดเพื่อวินิจฉัย AD และตรวจแบบทดสอบทางปริชานปัญญา เพื่อประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะสมองเสื่อม โดยผู้เข้าร่วมทุกคนทราบว่าตัวอย่างเลือดและข้อมูลของตน มีโอกาสที่จะถูกใช้ในงานวิจัยในอนาคต (โดยไม่มีข้อมูลระบุตัวตน)

เกณฑ์การคัดเข้า

- ไม่มีประวัติของโรคทางระบบประสาท
- ไม่มีประวัติโรคไตเรื้อรัง
- ตรวจ global clinical dementia rating ได้ 0.0 หรือ 0.5
- ตรวจ MMSE ได้มากกว่า หรือเท่ากับ 24

เกณฑ์การคัดออก

- ไม่ยินยอมให้ใช้ตัวอย่างในการวิจัย

B. คลินิกสูงวัยสุขภาพดี

คลินิกสูงวัยสุขภาพดี ตั้งอยู่ที่อาคาร สธ. ชั้น 4 ผู้ที่เข้ารับบริการในคลินิกนี้ส่วนมากไม่มีโรคประจำตัว ในโครงการยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท: การพัฒนาตัวชี้วัดระดับโมเลกุล ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาความชุกของ AD ที่ยังไม่มีอาการโดยอาศัยการเก็บตัวอย่างพลาสมาเพื่อวัดระดับ p-tau181 ทั้งนี้ ในโครงการศึกษาค่าอ้างอิงของระดับ neurofilament light chain ในเลือดคนไทย ผู้วิจัยจะใช้ตัวอย่างที่เหลือจากโครงการก่อนหน้า โดยผู้เข้าร่วมทุกคนทราบว่าตัวอย่างเลือดและข้อมูลของตน มีโอกาสที่จะถูกใช้ในงานวิจัยในอนาคต (โดยไม่มีข้อมูลระบุตัวตน)

เกณฑ์การคัดเข้า

- ไม่มีประวัติของโรคทางระบบประสาท
- ไม่มีประวัติโรคไตเรื้อรัง
- ตรวจ MoCA ได้มากกว่า หรือเท่ากับ 25

เกณฑ์การคัดออก

- ไม่ยินยอมให้ใช้ตัวอย่างในการวิจัย

C. ศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา cohort A

เกณฑ์การคัดเข้า

- อายุมากกว่า 35 ปี
- ได้รับการประเมินจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องภาวะสมองเสื่อมแล้วว่าไม่มีอาการทางปริชานปัญญา รวมถึงต้องไม่เข้าเกณฑ์ของ MCI ตาม NIA-AA (1)
- สามารถเข้าใจและสื่อสารด้วยภาษาไทยมากพอที่จะไม่ต้องใช้ล่ามแปลรายละเอียดของการวิจัยและแบบทดสอบทางปริชานปัญญา

เกณฑ์การคัดออก

- มีโรคทางระบบอื่น ๆ ที่ไม่เสถียร เช่นตับ ไต หัวใจล้มเหลว หรือมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งอาจทำให้เกิดความยากลำบากในการเข้าร่วมการศึกษา
- ใช้สารเสพติดหรือติดสุราเรื้อรัง
- มีโรคทางระบบประสาทที่แทรกซ้อนหรือจิตเวชที่รุนแรง

D. อาสาสมัครที่มาบริจาคโลหิตที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย

เกณฑ์การคัดเข้า

- เป็นผู้ที่ผ่านการคัดกรองเข้าบริจาคโลหิตได้

เกณฑ์การคัดออก

- มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 หรือมากกว่า 40 kg/m^2

การประมวลผล

ตัวแปรหลักของโครงการนี้คือระดับ NFL ในพลาสมา (Simoa® NF-light, Quanterix, Lexington, MA, USA) และอายุของอาสาสมัคร

การวิเคราะห์ทางสถิติ

สำหรับการหาค่าอ้างอิงในแต่ละกลุ่มอายุ ผู้วิจัยจะทำการวิเคราะห์ข้อมูล 3 วิธี ดังนี้:

I. Quantile regression
ผู้วิจัยจะนำข้อมูลทั้งหมดมาสร้าง model โดยใช้วิธี quantile regression กำหนด ln NFL (natural logarithm of plasma NFL) เป็นตัวแปรตาม และอายุเป็นตัวแปรต้น ซึ่งจะทำให้ได้ค่า 95^{th} percentile ตามช่วงอายุ นำมาใช้เป็นค่าอ้างอิงได้

II. Reference value for each decade
ผู้วิจัยจะแบ่งอาสาสมัครตามช่วงอายุ (ทุก ๆ สิบปี คือ 10-19, 20-29 ...) และหาค่า 95^{th} percentile ของระดับ NFL ของแต่ละช่วงอายุมาเป็นค่าอ้างอิง (threshold for abnormality)

III. Comparison reference value between each group
หลังจากกำหนดค่าอ้างอิงในแต่ละช่วงอายุด้วยสถิติ 95^{th} percentile แล้ว ผู้วิจัยยังนำค่าอ้างอิงในแต่ละช่วงมาคำนวณ Wilcoxon rank sum test เพื่อหาความแตกต่างในแต่ละกลุ่มตัวอย่าง โดยอาจรวมช่วงอายุหากได้ค่า NFL ที่ใกล้เคียงกัน เพื่อความง่ายของการใช้งานในคลินิก

ขนาดของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

เนื่องโครงการย่อยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา ไม่มีสมมติฐาน อีกทั้งสถิติที่ใช้ศึกษาในงานนี้มีหลายแบบและยังไม่มีวิธีที่เหมาะสมที่สุด จึงไม่มีวิธีประมาณขนาดตัวอย่างที่ชัดเจน โดยผู้วิจัยอ้างอิงจากการศึกษาก่อน ๆ ทั้งสามการศึกษา ที่มีขนาดตัวอย่าง 1,689 1,100 และ 1,724 คน (8, 16, 20) คิดว่าการศึกษานี้ควรจะมีขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 1,000 คน

กรอบระยะเวลาของการดำเนินการ

กรอบระยะเวลา ของโครงการนี้คือ 2 ปี นับตั้งแต่ เริ่มการศึกษา เดือนเมษายน พ.ศ. 2566 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ. 2568

ผลการศึกษา

คณะผู้วิจัยได้รวบรวมตัวอย่าง plasma จากอาสาสมัครคนไทยสุขภาพดีจากแหล่งที่มาต่าง ๆ ดังนี้ โครงการสบายสมองอินิชิเอทีฟส์ที่ โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา ผู้เข้ารับบริการคลินิกสูงวัยสุขภาพดี อาคารสธ. ชั้น 4 และผู้ที่มาบริจาคเลือดที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ ได้รวมทั้งหมด 997 ตัวอย่างตามเป้าที่ตั้งไว้ และตั้งใจจะนำมาวัดระดับ NFL เพื่อหาค่าอ้างอิงตามอายุ อย่างไรก็ดี ในขณะนี้ ผู้วิจัยสามารถวัดค่า NFL จากตัวอย่างเหล่านั้นได้ 551 คน เนื่องจากผู้ผลิตชุดตรวจได้เปลี่ยนเวอร์ชันของชุดตรวจจาก legacy N2PB (103520) เป็น N2PB PLUS จาก Neurology 2-plex B (N2PB) ทำให้เกิดความไม่แน่นอนว่าค่าอ้างอิงที่ได้จะเท่าเดิมหรือไม่ ทั้งนี้ ทางผู้ผลิตได้ส่งชุดตรวจดังกล่าวให้ใช้ทดสอบ ผู้วิจัยจึงหยุดพักการวัดค่า NFL จากตัวอย่างที่เหลือไว้ก่อน แล้วรอผลการทดสอบต่อไป

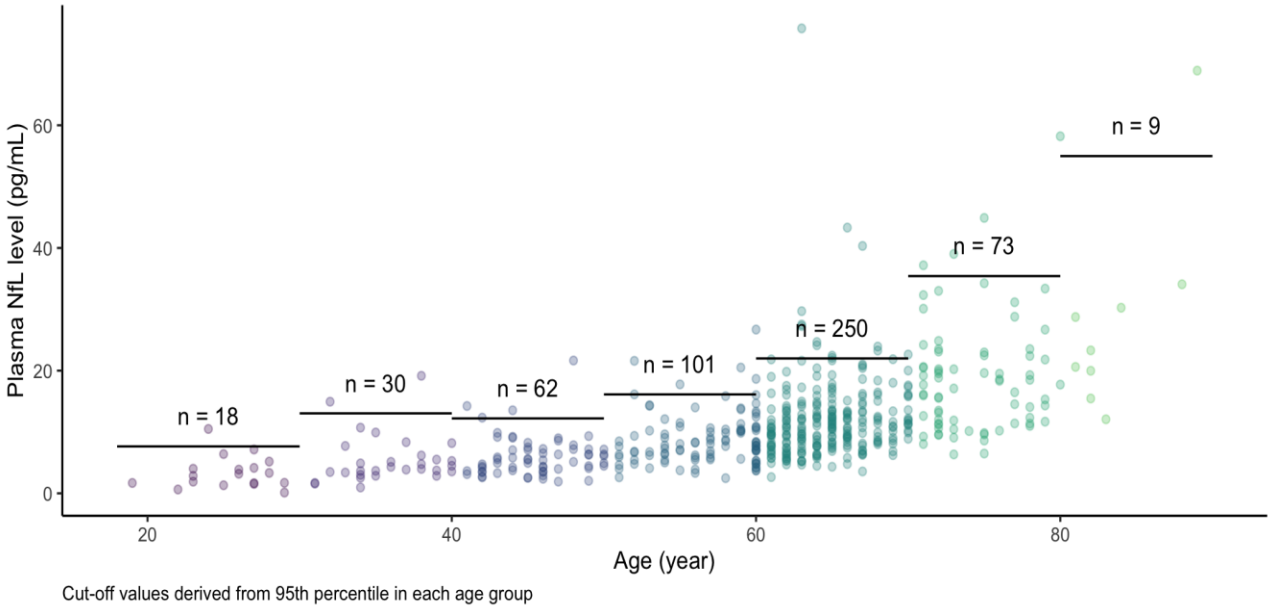
สำหรับตัวอย่างทั้ง 543 ตัวอย่างที่รายงานผลในปีนี้ ผู้วิจัยได้ตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้า คือคัดเลือกจากผู้ที่ให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการ และผู้ที่มีผลประเมินทางสมองอยู่ในระดับปกติ (คือ CDR < 1, MoCA ≥ 25 และ MMSE ≥ 27) ซึ่งสำหรับผู้ที่มาบริจาคโลหิตจะต้องได้รับการคัดกรองว่าต้องมีสุขภาพดีก่อนการบริจาคเลือดอยู่แล้ว รวมถึงมีข้อจำกัดในการประเมินสุขภาพสมองของผู้บริจาคเลือดจึงไม่มีผลประเมินดังแสดงใน**ตารางที่ 17** เนื่องจากคณะผู้วิจัยเล็งเห็นว่าผู้บริจาคโลหิตทุกคนต้องผ่านการคัดกรองอย่างเข้มงวดก่อนการบริจาคอยู่แล้ว อีกทั้งกลุ่มผู้บริจาคโลหิตเป็นกลุ่มที่มีอายุอยู่ในช่วงอายุ 51-60 ปี ซึ่งโรคความเสื่อมทางระบบประสาทส่วนใหญ่นี้ยังไม่แสดงอาการในช่วงอายุนี้ หรือหากแสดงอาการจริงก็มีความเป็นไปได้น้อยที่ผู้ป่วยโรคความเสื่อมทางระบบประสาทจะสามารถเดินทางมาบริจาคโลหิต และผ่านการคัดกรองสุขภาพเบื้องต้นได้ นอกจากนี้ในการศึกษาของ Simrén J et al. 2022 (16) ในกลุ่มผู้บริจาคโลหิตก็ไม่ได้ระบุถึงข้อมูลการประเมินสุขภาพสมองในกลุ่มตัวอย่างนี้ หลังจากนั้นคณะผู้วิจัยจะนำค่า NFL ที่ได้จากการวิเคราะห์มาหาค่า 95th percentile เพื่อกำหนดระดับค่าอ้างอิงในแต่ละช่วงอายุดังแสดงใน**ตารางที่ 18 และรูปภาพที่ 25**

ตารางที่ 17 แหล่งที่มาของตัวอย่าง plasma จากอาสาสมัครสุขภาพดีในโครงการต่าง ๆ

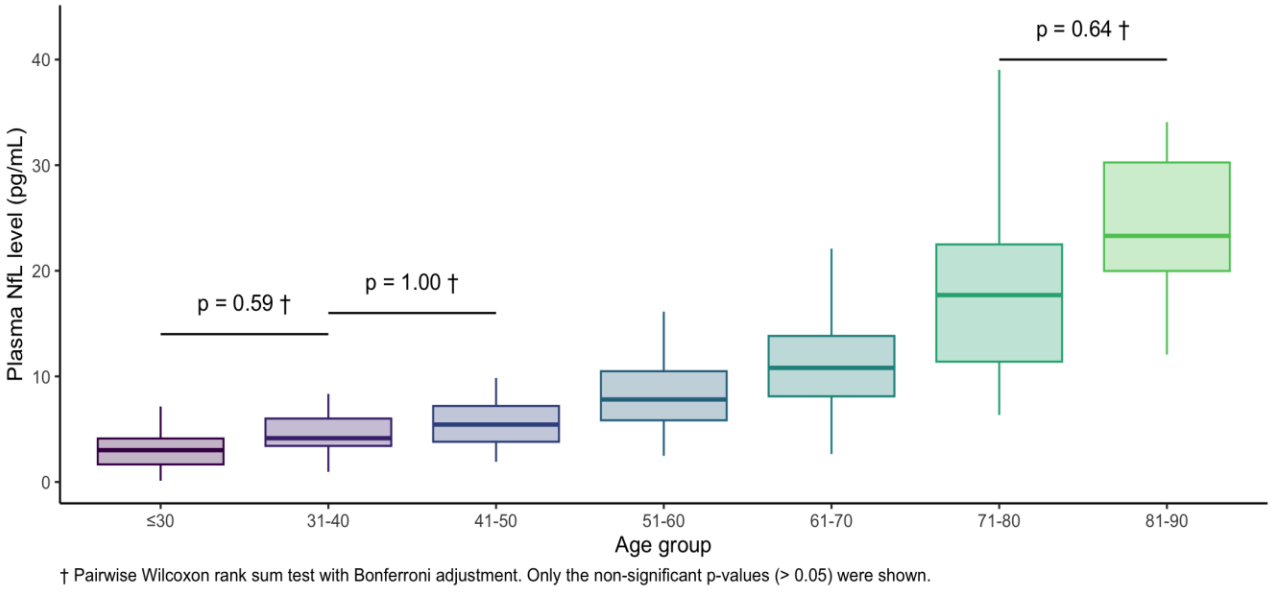
แหล่งที่มาของตัวอย่างอาสาสมัคร	**สบายสมองอินิชิเอทีฟส์**	**คลินิกสูงวัยสุขภาพดี**	**ศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา**	**ผู้บริจาคโลหิต**
จำนวนตัวอย่าง (คน)	118	57	180	196
อายุ (ปี) อายุเฉลี่ย (SD)	65 (55, 72) 64 (11)	66 (65, 70) 68 (6)	65 (61, 69) 65 (8)	56 (42, 62) 51 (13)
เพศหญิง	72 (61%)	46 (81%)	26 (73%)	93 (47%)
จำนวนปีการศึกษาเฉลี่ย (SD)	15.9 (4.2)	NA	12.6 (5.3)	NA
คะแนน CDR				
CDR = 0	84 (71%)	NA	165 (92%)	NA
CDR = 0.5	34 (29%)	NA	15 (8.3%)	NA
คะแนน MoCA ค่าเฉลี่ย (SD)	NA	27 (27, 28) 27.47 (1.40)	27 (26, 29) 27.45 (1.55)	NA
คะแนน MMSE ค่าเฉลี่ย (SD)	29 (28, 30) 28.94 (1.07)	NA	28.5 (27, 29) 28.11 (1.58)	NA

ตารางที่ 18 ระดับค่าอ้างอิงของ NFL ในแต่ละช่วงอายุของอาสาสมัครคนไทยสุขภาพดี

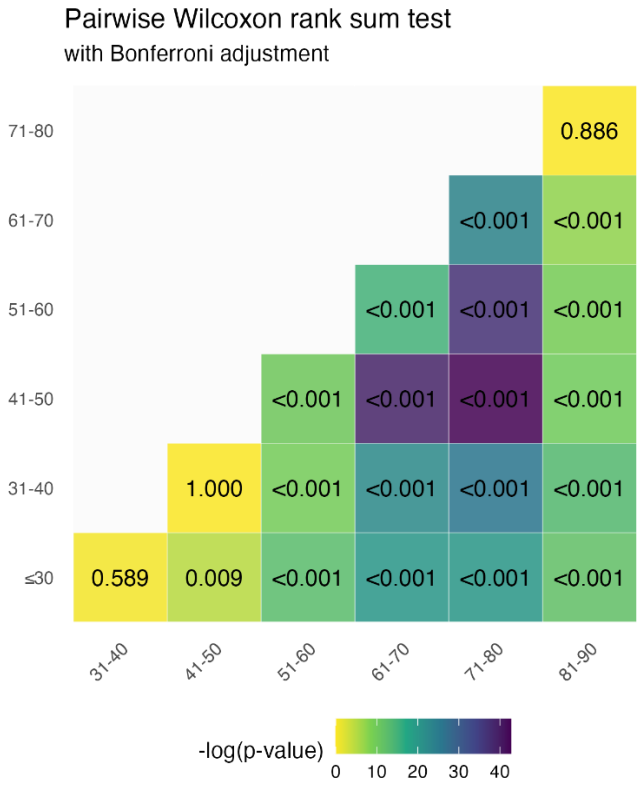
ช่วงอายุ	**ระดับค่าอ้างอิงจากกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัครวิจัย (pg/mL)**
≤ 30 ปี	7.65
31-40 ปี	13.0
41-50 ปี	12.2
51-60 ปี	16.1
61-70 ปี	22.0
71-80 ปี	35.4
81-90 ปี	55.0



รูปภาพที่ 25 Dot plot ของระดับ NFL จากอาสาสมัครสุขภาพดีในแต่ละช่วงอายุ ตั้งแต่ 30-90 ปี โดยหาค่า 95th percentile เพื่อกำหนดค่าอ้างอิงของแต่ละกลุ่มอายุ



รูปภาพที่ 26 ค่าอ้างอิงของระดับ NFL โดยแสดงเป็น Box and whisker plot จากอาสาสมัครสุขภาพดีในแต่ละช่วงอายุ ตั้งแต่ 30-90 ปี รวมทั้งแสดงค่าการเปรียบเทียบ Wilcoxon rank sum test เทียบกันในระหว่างกลุ่มอายุ ≤ 30 ปี กับกลุ่ม 31-40 ปี และกลุ่ม 71-80 ปีกับกลุ่ม 81-90 ปี

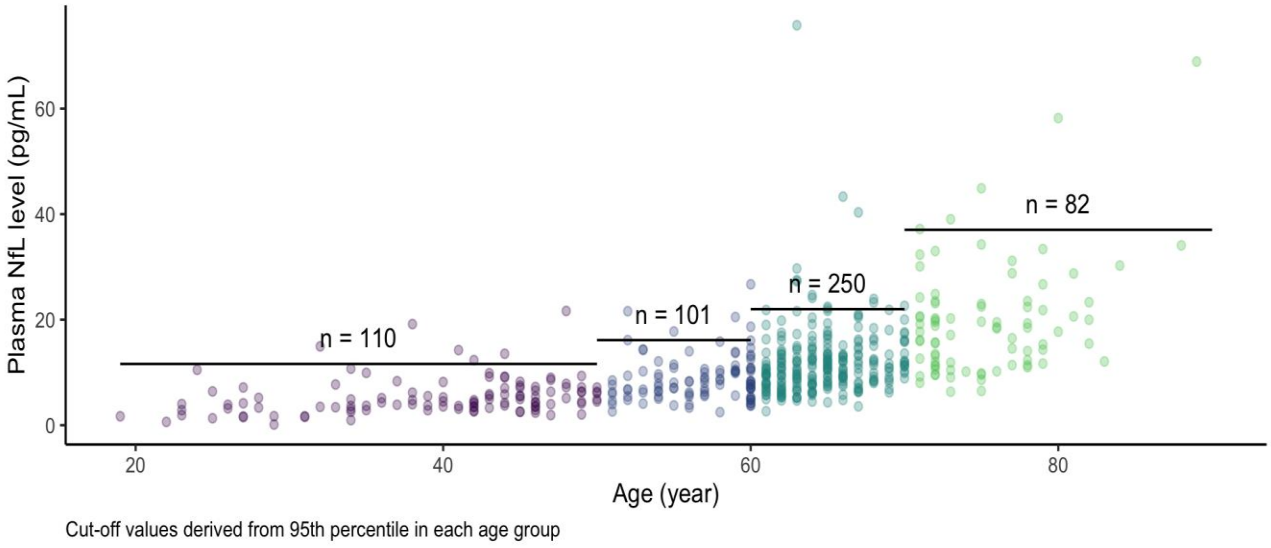


รูปภาพที่ 27 แสดงการวิเคราะห์สถิติ Pairwise Wilcoxon rank sum test ของค่าอ้างอิง NFL ในอาสาสมัครสุขภาพดี ในทุกกลุ่มอายุ

จากการเปรียบเทียบระดับค่าอ้างอิงของ NFL ในกลุ่มอายุ ≤ 30 ปี, 31-40 ปี และ 41-50 ปี แสดงถึงความไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือในอีกนัยหนึ่งคือมีความสอดคล้องกัน (P = 0.59, P = 1.00) จากการเปรียบเทียบเชิงสถิติ Wilcoxon rank sum test เช่นเดียวกันกับการเปรียบเทียบระดับค่าอ้างอิงระหว่างกลุ่มอายุ 71-80 ปี และ 81-90 ปี (P = 0.64) ดังแสดงใน**รูปภาพที่ 26** จากการเปรียบเทียบเชิงสถิตินี้ คณะผู้วิจัยเล็งเห็นว่าสามารถปรับระดับค่าอ้างอิงของ NFL ใหม่ โดยควบรวมกลุ่มอายุ ≤ 30 ปี, 31-40 ปี และ 41-50 ปี ให้เป็นกลุ่มใหม่ที่มีอายุ ≤ 50 ปี และกลุ่ม 71-80 ปี และ 81-90 ปี ควบรวมเป็นกลุ่มอายุ > 70 ปีขึ้นไปดังแสดงใน**ตารางที่ 19 และรูปภาพที่ 28**

ตารางที่ 19 ระดับค่าอ้างอิงของ NFL ใหม่จากการควบรวมกลุ่มอายุเป็น 4 กลุ่มได้แก่ ≤ 50 ปี, 51-60 ปี, 61-70 ปี และ 70 ปีขึ้นไปในกลุ่มคนไทย เปรียบเทียบกับการศึกษาจากต่างประเทศด้วยการกำหนดค่าอ้างอิงจาก 95th percentile

ช่วงอายุ	**ระดับค่าอ้างอิงจากกลุ่มตัวอย่างคนไทย (pg/mL)**	**ระดับค่าอ้างอิงจากการศึกษาของ Bornhorst JA et al. 2022 ในประเทศสหรัฐอเมริกา (8)**	**ระดับค่าอ้างอิงจากการศึกษาของ Simrén J et al. 2022 ในประเทศสวีเดน สเปน และอิตาลี (16)**	**ระดับค่าอ้างอิงจากการศึกษาของ Vermunt L et al. 2022 ในประเทศเนเธอร์แลนด์ (20)**
≤ 50 ปี	< 11.6	≤ 14.0	< 10.0	< 14.0
51-60 ปี	< 16.1	≤ 18.5	< 15.0	< 19.0
61-70 ปี	< 22.0	≤ 24.6	< 20.0	< 27.0
> 70 ปี	< 37.0	≤ 32.7	< 35.0	< 37.0



รูปภาพที่ 28 Dot plot ของระดับค่าอ้างอิงของ NFL ใหม่จากการควบรวมกลุ่มอายุเป็น 4 กลุ่มได้แก่ ≤ 50 ปี, 51-60 ปี, 61-70 ปี และ 70 ปีขึ้นไป

สรุปผลการศึกษาและอภิปรายผล

ณ ปัจจุบันชุดน้ำยาที่ใช้ในการวิเคราะห์ plasma neurofilament light chain (NFL) ยังคงเป็นน้ำยาที่ใช้สำหรับการวิจัยเท่านั้น และยังไม่มีการกำหนดค่าอ้างอิงมากับชุดน้ำยา ทั้งนี้คณะผู้วิจัยเล็งเห็นความสำคัญของการนำตัวบ่งชี้ชีวภาพ NFL นี้มาใช้จริงในทางคลินิกเพื่อวินิจฉัยโรคทางระบบประสาทอื่น ๆ นอกเหนือจากโรคอัลไซเมอร์ เช่น Multiple sclerosis, Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) เป็นต้น ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงเฟ้นหาอาสาสมัครสุขภาพดีจากแหล่งต่าง ๆ เพื่อนำมาหาระดับค่าอ้างอิงในเลือดคนไทย ได้แก่ โครงการสบายสมองอินิชิเอทีฟส์ที่ได้รับการสนับสนุนจากสวรส.ในปีงบประมาณ 2566 โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญาที่ได้รับการสนับสนุนจากสวรส.ในปีงบประมาณ 2567 จากผู้เข้ารับบริการคลินิกสูงวัยสุขภาพดี อาคารสธ. ชั้น 4 และผู้ที่มาบริจาคเลือดที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ รวมเป็นจำนวนทั้งหมด 551 คน ที่มีผลประเมินสุขภาพสมองในระดับปกติ โดยแบ่งเป็นแต่ละช่วงอายุ ซึ่งค่าที่ได้จากการศึกษาในคนไทยครั้งนี้มีระดับใกล้เคียงกันกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (8, 16, 20) คณะผู้วิจัยจึงเล็งเห็นว่าระดับค่าอ้างอิงจากการวิเคราะห์ในครั้งนี้สามารถนำมาใช้เป็นค่าอ้างอิงจริงในการตรวจวัดระดับ NFL ของคนไข้เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคทางคลินิกได้

นอกจากนี้คณะผู้วิจัยยังได้มีการควบคุมคุณภาพของน้ำยาวัดระดับ NFL ไม่ว่าจะด้วยสารมาตรฐานจากผู้ผลิตก็ดี หรือการวัดระดับสารมาตรฐานจากห้องปฏิบัติการของศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ในกรณีที่มีการเปลี่ยนล็อตน้ำยาก็ดี อีกทั้งสารมาตรฐานจากแหล่งภายนอกที่ทางศูนย์ฯ ได้เข้าร่วมกับโครงการ Alzheimer's Association Quality Control program (AAQC) ภายใต้ University of Gothenburg เพื่อเป็นการควบคุมความแตกต่างระหว่างล็อตน้ำยาที่อาจเกิดขึ้นได้โดยสามารถเข้าไปดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่ https://www.gu.se/en/neuroscience-physiology/the-alzheimers-association-qc-program-for-csf-and-blood-biomarkers

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

คณะผู้วิจัยได้กำหนดวัตถุประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้เพื่อวิเคราะห์และพิสูจน์ระดับค่าอ้างอิงของ Neurofilament Light Chain (NFL) ในเลือดของประชากรไทย เนื่องจากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันส่วนใหญ่เป็นผลการศึกษาจากกลุ่มประชากรในทวีปอเมริกาและยุโรป ซึ่งอาจมีความแตกต่างทางพันธุกรรมและสภาพแวดล้อมที่ส่งผลต่อค่าทางชีวเคมี

จากการเก็บข้อมูลและวิเคราะห์ผลในประชากรตัวอย่าง พบว่าระดับค่าอ้างอิงของ NFL ที่ได้จากการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าในต่างประเทศในระดับหนึ่ง จึงคิดว่าค่าที่ได้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในทางคลินิกในบริบทของประเทศไทยได้อย่างเหมาะสม ทั้งนี้ NFL เป็นตัวชี้วัดชีวภาพที่มีการศึกษารองรับหลายการศึกษา (18) โดยมีกรณีใช้ดังนี้

1. ใช้แยกวินิจฉัยแยกโรคระหว่างโรคจิตเวช (NFL ต่ำ/ปกติ) กับโรคความเสื่อมของระบบประสาท เช่น frontotemporal dementia (NFL สูงผิดปกติ) (13)

2. ใช้แยกวินิจฉัยแยกโรคระหว่างโรคพาร์กินสัน (NFL ต่ำ/ปกติ) กับโรคความเสื่อมของระบบประสาทกลุ่มพาร์กินสันเทียม (NFL สูงผิดปกติ)

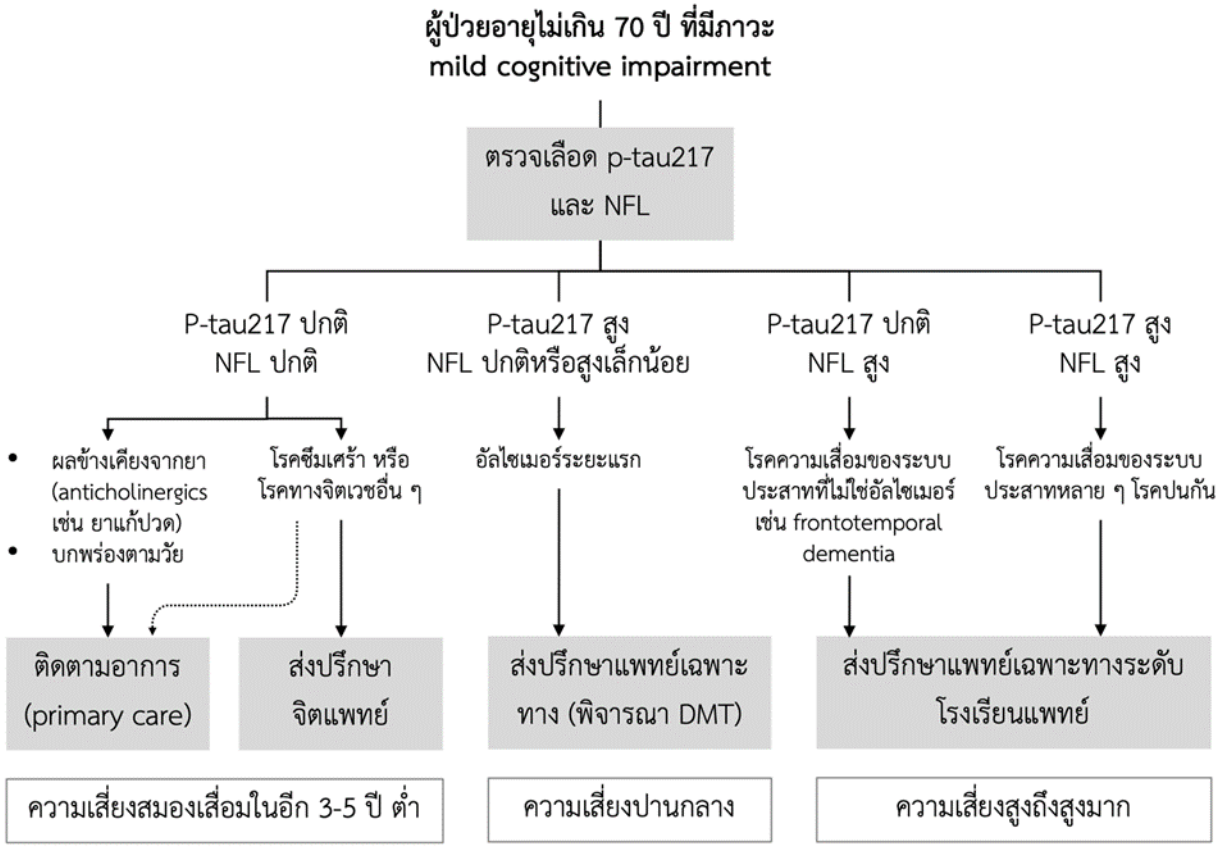
3. ใช้ช่วยวินิจฉัยโรค amyotrophic lateral sclerosis (NFL สูงผิดปกติอย่างมาก)

4. ใช้ติดตามการรุนแรงของโรคกลุ่มปลอกประสาทอักเสบเช่น multiple sclerosis โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หลังการรักษาด้วย DMTs (3, 12)

5. ใช้วินิจฉัยว่ามีความเสียหายของสมองอย่างต่อเนื่องหลังจากศีรษะกระแทก

6. ใช้พยากรณ์โรคทางระบบประสาทต่าง ๆ ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง (2) โรคลมชัก (18) โรคกลุ่มปลอกประสาทอักเสบ โรค amyotrophic lateral sclerosis อุบัติเหตุศีรษะกระแทก (6) ฯลฯ

ทั้งนี้ ผู้วิจัยเสนอแนวทางการประเมินผู้ป่วยที่มีอาการ MCI เพื่อหาคนที่มีความเสี่ยงที่จะกลายเป็นสมองเสื่อมในอนาคตโดยใช้ระดับ NFL ร่วมกับ p-tau217 โดยอาศัยข้อเท็จจริงที่ว่า ภาวะสมองเสื่อมมี 20-30% ที่ไม่ได้เกิดจากโรคอัลไซเมอร์ ดัง**รูปภาพที่ 29** จะเห็นได้ว่า แม้มี p-tau217 เป็นตัวชี้วัดชีวภาพที่ดีมาก ๆ สำหรับโรคอัลไซเมอร์อยู่แล้ว แต่ NFL ก็มีความจำเป็น เช่นในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการระยะเริ่มต้นของโรคความเสื่อมของระบบประสาท เช่น frontotemporal dementia ซึ่งมักเกิดในผู้ป่วยอายุน้อยและอาการคล้ายผู้ป่วยจิตเวช การตรวจ NFL สามารถป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยเหล่านี้ที่ต้องการความดูแลในระดับสูงมาก ๆ วนเวียนอยู่กับแพทย์ปฐมภูมิหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคทางจิตเวช



รูปภาพที่ 29. แผนผังการประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะปริชานปัญญาบกพร่องระยะเริ่มต้น (mild cognitive impairment) โดยใช้การตรวจเลือด p-tau217 ร่วมกับ neurofilament light chain (NFL) เพื่อจำแนกกลุ่มเสี่ยงและกำหนดแนวทางการส่งต่อทางคลินิก ซึ่งช่วยให้สามารถแยกโรคอัลไซเมอร์ออกจากโรคความเสื่อมของระบบประสาทชนิดอื่นได้อย่างแม่นยำ

การกำหนดค่าอ้างอิงของ NFL ในประชากรไทยจากการศึกษานี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการนำตัวชี้วัดชีวภาพไปใช้จริงทางคลินิก การมีค่าอ้างอิงที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทยทำให้แพทย์สามารถตีความผลได้ถูกต้อง ลดความเสี่ยงของการวินิจฉัยผิด และช่วยกำหนดแผนการรักษาที่เหมาะสม นอกจากนี้ ยังแสดงให้เห็นภาพรวมและความเชื่อมโยงของ p-tau217 และ NFL ในการคัดกรองและจัดกลุ่มผู้ป่วยจาก mild cognitive impairment ไปสู่โรคสมองเสื่อมในอนาคต สะท้อนให้เห็นว่าการบูรณาการตัวชี้วัดชีวภาพหลายชนิดสามารถยกระดับการวินิจฉัยและการจัดการผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ขณะที่ตัวชี้วัดชีวภาพอื่นนอกเหนือจาก RT-QuIC, tau และ NFL ยังคงใช้เฉพาะในงานวิจัยและยังไม่ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป

V. โครงการที่ 5 ประเมินการป้องกันและดูแลภาวะสมองเสื่อมโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ

โครงการนี้ เดิมทีเสนอโครงการที่มีกลุ่มเป้าหมาย กับสถานพยาบาลเครือข่ายเพียง 2-3 โรงพยาบาล ได้แก่ โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี รพ.มะขาม และ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และเก็บข้อมูลหลายอย่างที่ซับซ้อน รวมถึงมีการติดตามผู้ป่วย แต่หลังจากประชุมหารือหลายครั้ง พิจารณาเรื่องความเป็นไปได้ และพิจารณาความต้องการของแหล่งทุน (สวรส.) ให้การตรวจตัวชี้วัดชีวภาพครอบคลุมกว้างขวางทั่วประเทศ ขมวดรวมการดำเนินงานที่เกิดขึ้นมาตลอด 4 ปี ผู้วิจัยตัดสินใจเปลี่ยนชื่อและวิธีการดำเนินโครงการ เป็น *การศึกษาลักษณะและทดสอบการใช้งานตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในสถานพยาบาลในประเทศไทย* โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

เป้าหมายและวัตถุประสงค์

1. เพื่อสร้างระบบที่สามารถให้บริการการตรวจตัวชี้วัดชีวภาพสำหรับโรคความเสื่อมของระบบประสาทแก่แพทย์ทั่วประเทศไทย ทดสอบระบบดังกล่าว หาข้อดีข้อเสียและแนวทางในการปรับปรุง นำไปสู่แนวทางการรองรับความต้องการตรวจที่อาจเพิ่มขึ้นในอนาคต
2. เพื่อศึกษาพฤติกรรมการส่งตรวจตัวชี้วัดชีวภาพของแพทย์ทั่วประเทศ ซึ่งเป็นข้อมูลในการพิจารณาการส่งเสริมให้ความรู้เพิ่มเติมแก่แพทย์ระดับต่าง ๆ

ระเบียบวิธีวิจัย วิธีการประมวลผล ผลวิเคราะห์ข้อมูล

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

แพทย์และกลุ่มผู้ป่วยเป้าหมายของการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ p-tau217 ในไทย ซึ่งมักประกอบด้วย ผู้ที่มีภาวะปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อย (MCI) สมองเสื่อมระยะเริ่มต้นซึ่งตรวจแล้วไม่พบสาเหตุอื่น ๆ ที่อธิบายอาการทางปริชานปัญญา ครอบคลุมทุกสถานพยาบาล ทั้งในชุมชนเมืองใหญ่ เมืองเล็กและชนบท ทั้งนี้ โครงการนี้จะให้อิสระภาพแก่แพทย์ทุกคนที่สมัครใจเข้าร่วม

รูปแบบการศึกษา

การศึกษาแบบ Cross-sectional study

การสรรหาอาสาสมัคร

ผู้วิจัยประชาสัมพันธ์โครงการให้แพทย์ทั่วประเทศที่ดูแลผู้ป่วยที่มีอาการทางปริชานปัญญา (แพทย์อายุรกรรมประสาท เวชศาสตร์ผู้สูงอายุ จิตเวชศาสตร์) ในงานประชุมต่าง ๆ โดยแพทย์เป็นผู้เชิญชวนผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ อาสาสมัครได้แก่ผู้ที่มาพบแพทย์ด้วยอาการเกี่ยวกับโรคสมองเสื่อม ส่วนหนึ่งจะมาจากกรุงเทพมหานคร คือ คลินิกความจำและคลินิกคัดกรองสมองเสื่อมเชิงลึก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และอีกส่วนหนึ่งจะมากจากชุมชนต่างจังหวัด ในสถานพยาบาลเครือข่ายแพทย์จะเชิญชวนประชาชนหรือผู้ป่วยที่เข้ามาปรึกษาและมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเข้า

เกณฑ์การคัดเข้า

มาพบแพทย์ในสถานพยาบาลในประเทศไทย และแพทย์ประเมินแล้วคิดว่าควรส่งตรวจตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์

เกณฑ์การคัดออก

ไม่มีข้อมูลเพียงพอ อาทิเช่น ไม่มีทราบผลการวินิจฉัยจากแพทย์ ไม่มีข้อมูล MRI สมอง

การประมวลผล

ตัวแปรหลักของโครงการในครั้งนี้ ระดับของ plasma phosphorylated tau 217 (S-plex human tau pT217, MSD, Rockville, Maryland, USA) และผล MRI ของอาสาสมัคร

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cross-sectional เพื่อศึกษาลักษณะการใช้งานของตัวชี้วัดชีวภาพในประเทศไทยที่จะเกิดขึ้นจริงหากแพทย์สามารถเข้าถึงการตรวจ plasma p-tau217 อย่างอิสระ โดยจะศึกษาข้อมูลผู้ป่วยด้วยสถิติสำหรับพรรณนา (descriptive statistics) กล่าวคือ median and interquartile range สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ และ proportion with confidence intervals using Wilson's method สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และผู้วิจัยจะใช้ข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม AD และ non-AD diagnosis และเปรียบเทียบลักษณะต่าง ๆ ของทั้งสองกลุ่มโดยอาศัย Mann Whitney U, Chi-square หรือ Fisher's exact tests ตามชนิดและขนาดของข้อมูล

ขนาดของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

ทุกคนที่มาเข้าร่วมโครงการ

กรอบระยะเวลาของการดำเนินการ

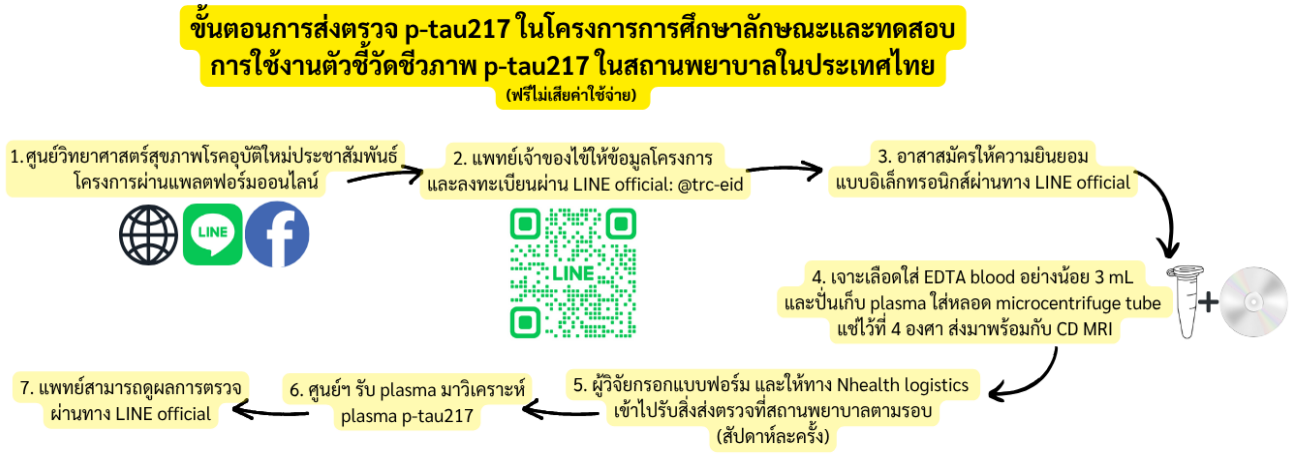
ใช้เวลาเตรียมการขอจริยธรรมงานวิจัย ทำแพลตฟอร์มออนไลน์และลอจิสติกส์ 12 เดือน และใช้เวลาอีก 12 เดือนในการวิเคราะห์หลังจากเริ่มรับตัวอย่าง

ผลการศึกษา

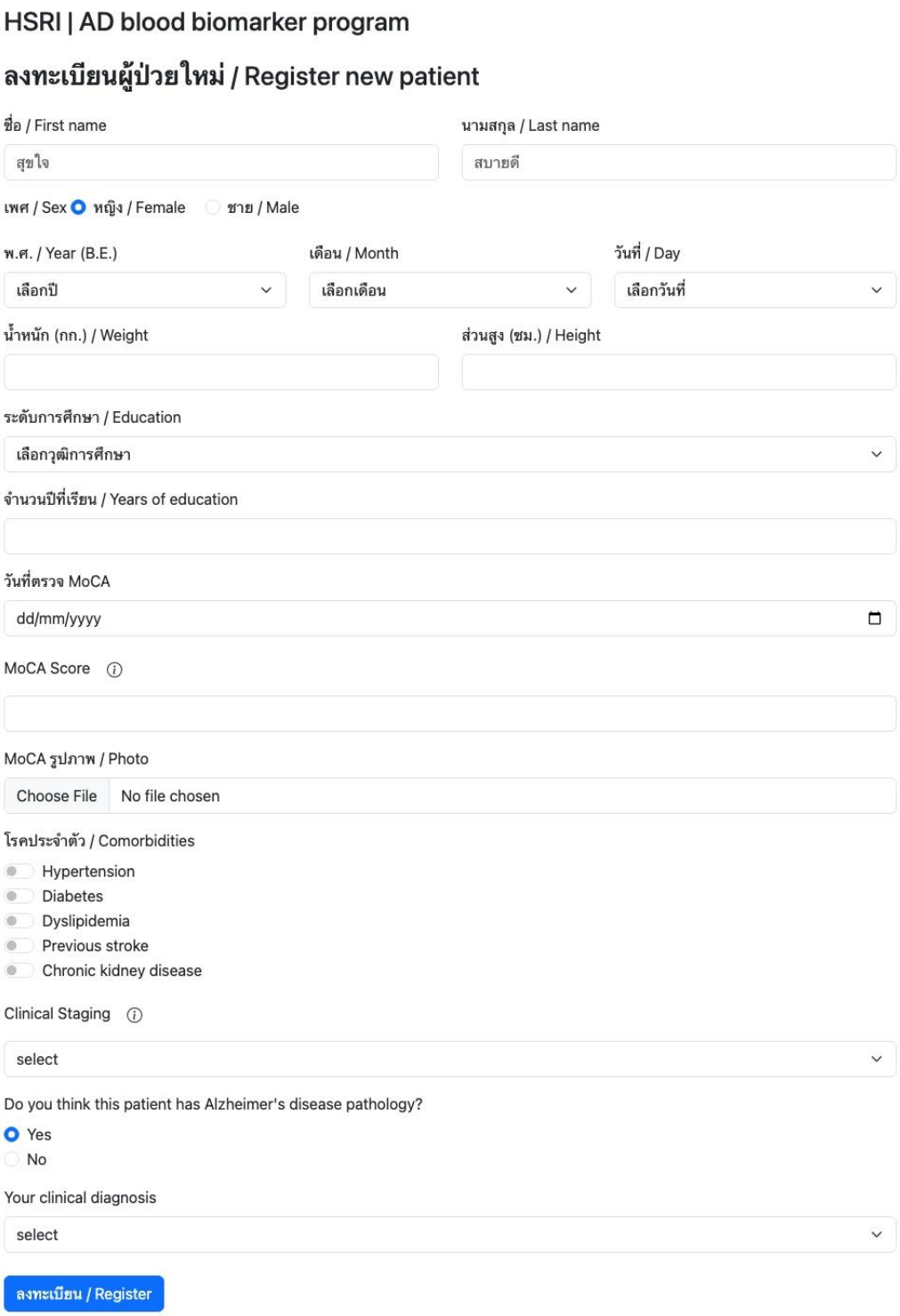
การดำเนินการในระยะทุน สวรส.ปี 4 ซึ่งนับเป็นปีแรกของโครงการย่อยนี้ จากการหารือร่วมกันของคณะผู้วิจัย ในการศึกษานี้คณะผู้วิจัยต้องการเปิดโอกาสให้สถานพยาบาลทุกแห่งทั่วภูมิภาคในประเทศไทยสามารถส่งตัวอย่างมาเพื่อวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์โดยใช้ตัวบ่งชี้ชีวภาพ plasma p-tau217 โดยเฉพาะภูมิภาคในต่างจังหวัดที่ยังเข้าถึงการตรวจได้ยาก เพื่อช่วยเหลือแพทย์เจ้าของไข้ในการวินิจฉัยทางคลินิก และวางแผนการรักษาต่อไปในอนาคต ดังนั้นการเตรียมแพลตฟอร์มออนไลน์สำหรับการกรอกข้อมูล และลอจิสติกส์ในการรับ-ส่งตัวอย่างจึงเป็นรากฐานสำคัญของโครงการในครั้งนี้ ในขณะนี้คณะผู้วิจัยกำลังเตรียมการกำหนดรูปแบบของการลงทะเบียนข้อมูลในแพลตฟอร์มออนไลน์ ซึ่งจะมีความคล้ายคลึงกับโครงการศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ โดยให้แพทย์เจ้าของ

ไข้ลงทะเบียนข้อมูลผู้ป่วยผ่าน LINE official จากนั้นให้อาสาสมัครลงนามความยินยอมในการให้ข้อมูล และการเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจดังแสดงเป็น flow chart แสดงขั้นตอนระเบียบวิธีวิจัยของโครงการใน**รูปภาพที่ 30** และแบบฟอร์มกรอกข้อมูลออนไลน์ดัง**รูปภาพที่ 31**

สำหรับการรับ-ส่งสิ่งส่งตรวจคณะผู้วิจัยได้ดำเนินการติดต่อกับบริษัท Nhealth logistics เพื่อขอความช่วยเหลือในด้านการบริการรับ-ส่งสิ่งส่งตรวจจากสถานพยาบาลในต่างจังหวัดแล้ว โดยคณะผู้วิจัยคาดเดาว่าตัวอย่างส่วนใหญ่จะส่งมาจากสถานพยาบาลในหัวเมืองใหญ่ต่าง ๆ ทั่วภูมิภาคของประเทศไทย ซึ่งบริษัท Nhealth logistics มีสาขาบริการแยกย่อยตามภูมิภาคใหญ่ ๆ อยู่แล้ว และสามารถขนส่งแบบควบคุมอุณหภูมิได้ ดังแสดงแบบฟอร์มรายละเอียดการรับ-ส่งตัวอย่างใน**รูปภาพที่ 32** ทั้งนี้คณะผู้วิจัยจะเริ่มประชาสัมพันธ์โครงการ และให้ส่งตัวอย่างได้หลังจากที่มีการขออนุญาตจากคณะจริยธรรมงานวิจัยแล้ว อีกทั้งขณะนี้ผู้วิจัยได้รับหมายเลขโครงการจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมงานวิจัยแล้ว หมายเลข IRB No. 0557/68 และข้อเสนอโครงการยังอยู่ในระหว่างการพิจารณาจริยธรรมงานวิจัย ซึ่งหลังจากได้รับการอนุมัติแล้ว คณะผู้วิจัยจะเริ่มการประชาสัมพันธ์โครงการวิจัยในช่องทางออนไลน์ต่าง ๆ ดังใบปลิวประชาสัมพันธ์ใน**รูปภาพที่ 33**



รูปภาพที่ 30 ขั้นตอนการขอเข้าร่วม และส่งสิ่งส่งตรวจในโครงการประเมินการป้องกันและดูแลภาวะสมองเสื่อมโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ



รูปภาพที่ 31 แบบฟอร์มกรอกข้อมูลลงทะเบียนอาสาสมัครในโครงการประเมินการป้องกันและดูแลภาวะสมองเสื่อมโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ ซึ่งแบบฟอร์มดังกล่าวนี้สามารถเข้าถึงได้ผ่าน LINE official

N Health

Logistics Requisition Form

โปรเจคศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Sold to : 2900000679 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Requested Date :

INFORMATION					
สถานที่ต้นทาง					
ที่อยู่					
แผนก		อาคาร		ชั้น	
ผู้ประสานงาน					
เบอร์ติดต่อ					
เวลานัดหมาย	วันที่		เวลา		
สำหรับลูกค้า		**สำหรับเจ้าหน้าที่ N Health**			
รายละเอียดงาน		ตรวจสอบรายละเอียดงาน			
จำนวนสินค้า			ครบ		
			ไม่ครบ		
ขนาด		หมายเหตุ :			
เวลาส่งมอบงาน		เวลารับงาน			
ลงชื่อ		ลงชื่อ			
สถานที่ปลายทาง	ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย				
ที่อยู่	ห้อง 912 อาคาร อปร ชั้น 9 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย				
	1873 ถ. พระรามที่ 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330				
ผู้ประสานงาน	คุณวาทยุทธ ลือชัยพาณิชย์				
เบอร์ติดต่อ	081-987-				
เวลาถึงปลายทาง					
ลงชื่อ		เจ้าหน้าที่ N Health			
ลงชื่อ		ลูกค้า			
แจ้งรับสิ่งส่งตรวจ : Nhlogistic@nhealth-asia.com					
สำหรับเจ้าหน้าที่ N Health					
	ขนส่งโดยรถจักรยานยนต์				
	ขนส่งโดยรถยนต์ควบคุมอุณหภูมิ				
	ราคา				

Healthcare Service Solutions

รูปภาพที่ 32 แบบฟอร์มการขอรับ-ส่งสิ่งส่งตรวจกับบริษัท Nhealth logistics

รูปภาพที่ 33 ใบปลิวประชาสัมพันธ์โครงการวิจัยการศึกษาลักษณะ ทดสอบการใช้งาน และความเป็นไปได้ของตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 ในสถานพยาบาลในประเทศไทย

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย และหัวข้อการทำวิจัยที่ควรทำเพิ่มเติม

เพื่อเป็นการสนับสนุนยุทธศาสตร์ชาติในการเตรียมความพร้อมเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างสมบูรณ์ในอนาคตอันใกล้ โดยเฉพาะการรับมือกับโรคความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegeneration) ซึ่งก่อให้เกิดภาระทางเศรษฐกิจและต้องใช้ทรัพยากรบุคคลจำนวนมากในการดูแลผู้ป่วย **คณะผู้วิจัยจึงได้ริเริ่มโครงการนำร่องการใช้ตัวชี้วัดชีวภาพ (biomarker) คือ plasma p-tau217 ในการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ระยะเริ่มต้น (early Alzheimer's disease) ซึ่งรวมถึงกลุ่มปริชานปัญญาบกพร่องเล็กน้อยและสมองเสื่อมระยะเริ่มต้น**

โรคอัลไซเมอร์เป็นสาเหตุสำคัญของโรคความเสื่อมทางระบบประสาท โดยการตรวจวัด p-tau217 ในพลาสมาถือเป็นแนวทางใหม่ที่มีศักยภาพในการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะก่อนแสดงอาการชัดเจน ซึ่งการตรวจตัวชี้วัดทางชีวภาพจากเลือด (blood-based biomarkers; BBM) สำหรับโรคอัลไซเมอร์ นั้นได้มีคำแนะนำและการสนับสนุนการใช้งานจากองค์กร Alzheimer's Association ในปีค.ศ. 2025 (13) เพราะฉะนั้นการพัฒนาเครื่องมือดังกล่าวก็จะสอดคล้องกับแนวนโยบายระดับประเทศในการพัฒนาการดูแลผู้สูงอายุได้ นอกจากนี้**ยังเป็นการเตรียมความพร้อมสำหรับการคัดกรองผู้ป่วยที่เหมาะสมในการให้ยาชีวภาพกลุ่ม modifying disease therapy (anti-amyloid therapy) ที่ได้รับรองจากองค์กรอาหารและยาในประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) และกำลังได้รับรองจากองค์กรอาหารและยาในประเทศไทย (Thai FDA) ได้แก่ ยา lecanemab และ donanemab** และพร้อมให้การรักษากับประชาชนชาวไทยในอนาคตอันใกล้นี้ ซึ่งการให้ยากลุ่มนี้จะช่วยชะลอการดำเนินของโรค ทำให้ผู้ป่วยเข้าถึงระยะที่ต้องพึ่งพิงผู้อื่นช้าลงและมีการถดถอยของพุฒิปัญญาช้าลง ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและผู้ดูแลสมองเสื่อมต่อไป

โครงการนี้ยังมุ่งเน้น**การขยายโอกาสให้กับสถานพยาบาลในส่วนภูมิภาคทั่วประเทศ โดยเปิดให้เข้าร่วมโครงการตรวจ biomarker ดังกล่าวโดยไม่มีค่าใช้จ่าย รวมไปถึงการตรวจพันธุกรรมปัจจัยเสี่ยงโรคอัลไซเมอร์ *APOE* ในอนาคต** เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยของแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย นอกจากนี้ ยังเป็นการรวบรวมข้อมูลระบาดวิทยาในระดับภูมิภาค ข้อมูลการตัดสินใจของแพทย์ ซึ่งสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนด้านสาธารณสุขในอนาคต ทางทีมผู้วิจัยคาดหวังว่า หากโครงการได้พัฒนาระบบการส่งตัวอย่าง เทคนิคการตรวจ และมีจำนวนสิ่งส่งตรวจจำนวนมากขึ้น อาจจะทำให้ค่าใช้จ่ายจริงในการดำเนินการจะถูกลงได้ รวมไปถึงอาจจะมีการเสนอเพื่อให้ กองทุนสปสช. พิจารณาสนับสนุนการเบิกจ่ายค่าการตรวจ p-tau 217 เพื่อเพิ่มการเข้าถึงของประชาชนชาวไทยต่อไปในอนาคตได้

สำหรับการดำเนินการระยะต่อไป ขณะนี้คณะผู้วิจัยอยู่ระหว่างการจัดตั้งระบบแพลตฟอร์มออนไลน์ การพัฒนา logistics และการดำเนินการขอการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (IRB) หลังจากขั้นตอนดังกล่าวแล้วเสร็จ จะมีการประชาสัมพันธ์เพื่อเปิดรับสมัครสถานพยาบาลเข้าร่วมโครงการผ่านช่องทางต่าง ๆ ได้แก่ LINE Official, Facebook Page และเว็บไซต์ของห้องปฏิบัติการโรคทางสมองต่อไป โดยคาดหวังจะให้ครอบคลุมทุกพื้นที่ในประเทศไทย ทั้งสถานพยาบาลของรัฐและเอกชน

สำหรับการร่วมมือในอนาคต ทางทีมผู้วิจัยวางแผนจะแสวงหาความร่วมมือกับกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์เพื่อร่วมเป็นเครือข่ายและเป็นส่วนหนึ่งในการช่วยเสริมและสนับสนุนในการพัฒนางานวิจัยเหล่านี้ โดยจะพิจารณาเรื่องความพร้อมของนักเทคนิคการแพทย์และเครื่องมือต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):270-9.
2. Barba L, D'Anna L, Abu-Rumeileh S, Foschi M, Montellano FA, Neugebauer H, et al. Implementing Blood Biomarkers in Stroke Research and Clinical Practice. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2025;56(8):2380-4.
3. Bar-Or A, Nicholas J, Feng J, Sorrell F, Cascione M. Exploring the Clinical Utility of Neurofilament Light Chain Assays in Multiple Sclerosis Management. Neurol Neuroimmunology Neuroinflammation. 2025;12(4):e200427.
4. Barthélemy, N.R., Saef, B., Li, Y. *et al.* CSF tau phosphorylation occupancies at T217 and T205 represent improved biomarkers of amyloid and tau pathology in Alzheimer's disease. *Nat Aging* **3**, 391–401 (2023). https://doi.org/10.1038/s43587-023-00380-7
5. Barthélemy, N.R., Salvadó, G., Schindler, S.E. *et al.* Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med* **30**, 1085–1095 (2024). https://doi.org/10.1038/s41591-024-02869-z
6. Bazarian JJ, Zetterberg H, Buki A, Dengler BA, Diaz-Arrastia R, Korley FK, et al. Blood-Based Biomarkers for Improved Characterization of Traumatic Brain Injury: Recommendations from the 2024 National Institute for Neurological Disorders and Stroke Traumatic Brain Injury Classification and Nomenclature Initiative Blood-Based Biomarkers Working Group. J Neurotrauma. 2025;42(13-14):1065-85.
7. Blennow, K., Hampel, H., Weiner, M., & Zetterberg, H. (2010). Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology*,*6*(3), 131–144. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.4
8. Bornhorst JA, Figdore D, Campbell MR, Pazdernik VK, Mielke MM, Petersen RC, et al. Plasma neurofilament light chain (NfL) reference interval determination in an Age-stratified cognitively unimpaired cohort. Clin Chim Acta. 2022;535:153-6.
9. Gong, C. X., & Iqbal, K. (2008). Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease. *Current medicinal chemistry*, *15*(23), 2321–2328. https://doi.org/10.2174/092986708785909111
10. Horie, K., Salvadó, G., Barthélemy, N. R., Janelidze, S., Li, Y., He, Y., Saef, B., Chen, C. D., Jiang, H., Strandberg, O., Pichet Binette, A., Palmqvist, S., Sato, C., Sachdev, P., Koyama, A., Gordon, B. A., Benzinger, T. L. S., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Mattsson-Carlgren, N., ... Bateman, R. J. (2023). CSF MTBR-tau243 is a specific biomarker of tau tangle pathology in Alzheimer's disease. *Nature medicine*, *29*(8), 1954–1963. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02443-z
11. Jack, C. R., Jr, Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of

Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *20*(8), 5143–5169. https://doi.org/10.1002/alz.13859

12. Lin X, Tong J, Wu W, Pan X. Clinical applications and diagnostic research of GFAP and NfL in MS and NMOSD: a meta-analysis. BMC Immunol. 2025;26(1):55.
13. Loi SM, Eratne D, Santillo AF, Velakoulis D. Biofluid biomarkers in distinguishing young-onset dementia from primary psychiatric disorders. Curr Opin Psychiatry. 2025;38(2):134-43.
14. Montoliu-Gaya, L., Benedet, A.L., Tissot, C. *et al.* Mass spectrometric simultaneous quantification of tau species in plasma shows differential associations with amyloid and tau pathologies. *Nature Aging* **3**, 661–669 (2023). https://doi.org/10.1038/s43587-023-00405-1
15. Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, et al. Alzheimer's Association Clinical Practice Guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings. *Alzheimer's Dement*. 2025; 21:e70535. https://doi.org/10.1002/alz.70535
16. Simrén J, Andreasson U, Gobom J, Suarez Calvet M, Borroni B, Gillberg C, et al. Establishment of reference values for plasma neurofilament light based on healthy individuals aged 5-90 years. Brain Commun. 2022;4(4):fcac174
17. Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D., Lu, M., Ardayfio, P., Sparks, J., Wessels, A. M., Shcherbinin, S., Wang, H., Monkul Nery, E. S., Collins, E. C., Solomon, P., Salloway, S., Apostolova, L. G., Hansson, O., Ritchie, C., Brooks, D. A., Mintun, M., Skovronsky, D. M., & TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators (2023). Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *330*(6), 512–527. https://doi.org/10.1001/jama.2023.13239
18. Thaele A, Barba L, Abu-Rumeileh S, Foschi M, Otto M. Neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein as diagnostic and prognostic biomarkers in epileptic seizures and epilepsy: A systematic review. Epilepsy Behav. 2025;165:110321..
19. Turner MR, Thompson AG, Teunissen CE. Blood level of neurofilament light chain as a biomarker for neurological disorders. BMJ Med. 2025;4(1):e000958.
20. Vermunt L, Otte M, Verberk IMW, Killestein J, Lemstra AW, van der Flier WM, et al. Age- and disease-specific reference values for neurofilament light presented in an online interactive support interface. Ann Clin Transl Neurol. 2022;9(11):1832-7.

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

บทสรุป

ประเทศไทยกำลังก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างเต็มรูปแบบ ส่งผลให้โรคเรื้อรัง โดยเฉพาะภาวะสมองเสื่อม พบได้บ่อยขึ้นและกลายเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ ภาวะสมองเสื่อมส่งผลกระทบอย่างมากต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว แต่ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษาที่สามารถยับยั้งหรือชะลอการดำเนินของโรคได้อย่างแท้จริง ทำให้ความสามารถในการตรวจพบโรคตั้งแต่ระยะเริ่มต้นเป็นสิ่งสำคัญมากขึ้นเรื่อย ๆ

ปัจจุบันวิทยาการก้าวหน้าทำให้สามารถตรวจพบโปรตีนผิดปกติที่เป็นสาเหตุของโรค เช่น โปรตีนอะไมลอยด์ ทาว หรืออัลฟาซินนิวคลิอิน ได้จากตัวอย่างเลือดหรือน้ำไขสันหลัง ซึ่งเรียกว่าตัวชี้วัดชีวภาพ (biomarker) ข้อมูลเหล่านี้มีประโยชน์ในการพยากรณ์และวินิจฉัยโรค ตั้งแต่ก่อนมีอาการ ไปจนถึงการตัดสินใจใช้ยารุ่นใหม่ที่ออกฤทธิ์เปลี่ยนแปลงโรคที่สาเหตุ เช่น lecanemab และ donanemab ที่เริ่มมีใช้ในต่างประเทศแล้ว โดยในอนาคตอันใกล้คาดว่าจะมียาอีกหลายสิบชนิดทยอยเข้าสู่ตลาด

เพื่อเตรียมความพร้อมด้านระบบสาธารณสุขและการดูแลผู้ป่วยในอนาคต ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ได้เริ่มโครงการ “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคสมองเสื่อม: การวิจัยและพัฒนาครบวงจร” ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2564 และดำเนินงานต่อเนื่องมาจนถึงปีที่ 4 โครงการนี้มุ่งสร้างองค์ความรู้ พัฒนาเครื่องมือตรวจวินิจฉัย และวางรากฐานระบบบริการที่เหมาะสมกับประเทศไทย โดยในปีล่าสุดได้ดำเนินการวิจัยย่อยที่สำคัญหลายด้าน เช่น

- **การเฝ้าระวังโรคพริออน** ซึ่งเป็นโรคความเสื่อมของสมองที่หายากแต่รุนแรงมาก โดยโครงการสามารถให้บริการตรวจวินิจฉัยฟรีแก่ผู้ป่วยทั่วประเทศ และตรวจพบผู้ป่วยยืนยันมากกว่า 60% ของผู้ป่วยทั้งหมดในประเทศ โดยยังไม่พบผู้ป่วยจากการระบาด ให้บริการตรวจผู้ป่วยไปแล้ว 151 ราย
- **การพัฒนาวิธีตรวจโปรตีนอัลฟาซินนิวคลิอิน** ซึ่งเป็นโปรตีนหลักในโรคพาร์กินสัน โดยใช้เทคนิคที่มีความแม่นยำสูง งานวิจัยในปีนี้พบว่าชุดตรวจที่พัฒนาขึ้นในประเทศมีผลลัพธ์สอดคล้องกับชุดตรวจมาตรฐานในระดับ 91–100%
- **การศึกษาการเกิดและการดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (INDE study)** โดยติดตามอาสาสมัครกว่า 390 คน และพบว่าตัวชี้วัดชีวภาพจากเลือดซึ่งมีต้นทุนต่ำและเข้าถึงง่าย มีประสิทธิภาพสูงในการพยากรณ์การเสื่อมถอยของสมอง
- **การกำหนดค่าอ้างอิงของ neurofilament light chain (NFL)** ในเลือดของคนไทย ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่บ่งบอกถึงการเสียหายของสมอง และมีศักยภาพในการใช้วินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีอาการคล้ายสมองเสื่อม โดยโครงการได้จัดเก็บตัวอย่างจากประชาชนกว่า 500 คน เพื่อใช้เป็นมาตรฐานสำหรับแพทย์ไทยในอนาคต
- **การเตรียมระบบการส่งตรวจตัวชี้วัดชีวภาพจากทั่วประเทศ** เพื่อรองรับการใช้ยารุ่นใหม่ที่รักษาโรคที่สาเหตุในอนาคต ซึ่งจำเป็นต้องมีการตรวจยืนยันพยาธิสภาพก่อนเริ่มรักษา

แม้ในปัจจุบันประเทศไทยยังไม่สามารถเข้าถึงยาดังกล่าวได้อย่างกว้างขวาง แต่การวางระบบการวินิจฉัยล่วงหน้าโดยใช้ตัวชี้วัดชีวภาพที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศ จะช่วยให้ผู้ป่วยเข้าถึงการดูแลได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำขึ้นเมื่อยาพร้อมใช้งาน อีกทั้งข้อมูลที่ได้ยังช่วยในการวางแผนนโยบาย เตรียมบุคลากร และสนับสนุนการป้องกันโรคด้วยการลดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ

โครงการนี้จึงไม่เพียงเป็นการพัฒนาองค์ความรู้และเทคโนโลยีเพื่อรองรับอนาคต แต่ยังสร้างรากฐานสำคัญต่อการดูแลผู้สูงอายุไทยในยุคที่สังคมกำลังเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์แยกตามวัตถุประสงค์

แม้ว่าระยะเวลาโครงการจะกำหนดเป็นลักษณะปีต่อปี แต่ในทางปฏิบัติแล้ว โครงการ *ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท ระยะที่ 4 : สู่ระบบการดูแลผู้ป่วยโดยอาศัยตัวชี้วัดชีวภาพ* เป็นโครงการระยะยาวซึ่งมีแผนงานดำเนินการ 5 ปี อย่างไรก็ดี ผลการดำเนินโครงการใน 4 ปีแรก สามารถนำไปใช้ประโยชน์แล้วในหลาย ๆ มิติ ตามระบุไว้ใน**ตารางที่** A อย่างไรก็ดี ผู้วิจัยยังเห็นว่า งานวิจัยที่มีคุณค่ามักทำให้เกิดผลประโยชน์ในระยะยาวมากกว่าผลประโยชน์ที่เห็นวัดได้ทันที ผู้วิจัยได้สรุปผลประโยชน์ในระยะยาวที่คาดว่าจะพบภายใน 5 ปีหลังสิ้นสุดโครงการใน**ตารางที่** B

ตาม **กรอบแผนแม่บทหรือแนวทางการดำเนินงานด้านสมองเสื่อม (พ.ศ.2560 - 2569)** ซึ่งวางไว้โดยกระทรวงสาธารณะสุข ผลของการดำเนินงานจนถึงปัจจุบัน สอดคล้องและสามารถตอบ เป้าประสงค์ที่ 3 มีองค์ความรู้ งานวิจัยและนวัตกรรมที่มุ่งเน้นการป้องกันและแก้ไขปัญหาที่เกี่ยวข้องกับเรื่องสมองเสื่อม ลดภาระทางเศรษฐกิจและสังคม และสามารถตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงในอนาคต ผ่านประเด็นแนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยและนวัตกรรมที่เหมาะสมกับบริบทของประเทศและภูมิปัญญาไทย มากที่สุด และยังสอดคล้องกับประเด็นอื่น ๆ ตาม**ตารางที่** A และ**ตารางที่** B

โปรดกรอกข้อมูลรายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ในมิติต่าง ๆ ที่ เกิดขึ้นจริงอย่างเป็นรูปธรรมจากโครงการวิจัยของท่าน (หากสามารถประเมินมูลค่าเป็นตัวเลขทางเศรษฐกิจได้ให้ระบุด้วย

ตารางที่ A การนำผลงานวิจัยมาใช้ประโยชน์ หลังสำเร็จโครงการในระยะที่ 4 รวมถึงความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามกรอบแผนแม่บทหรือแนวทางการดำเนินงานด้านสมองเสื่อม (พ.ศ. 2560 - 2569)

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
มิติวิชาการ:			
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	ศูนย์ฯ ได้อาศัยผลจากกงานวิจัยเพื่อ**เปิดบริการ**การตรวจเลือดเพื่อวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์แล้ว ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2565 และได้ตรวจบริการไปแล้ว 958 ราย (ไม่นับอาสาสมัครวิจัย) ทำให้คนไทยเข้าถึงการตรวจนี้ได้ก่อนประเทศอื่น ๆ ในภูมิภาค ซึ่งการตรวจเลือด p-tau217 ที่ให้บริการในปัจจุบันมีทั้งความไวและความจำเพาะเจาะจงประมาณ 88-92% เทียบเท่าการตรวจจากน้ำไขสันหลัง	ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านปริชานปัญญาและแพทย์เฉพาะทางผู้ดูแล และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งเป็นผู้ออกรหัสการตรวจ	แนวทางที่ 3 การพัฒนาระบบบริการฯ มาตรการพัฒนาระบบการวินิจฉัยในระดับสถานบริการสุขภาพ และ แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการมีงานวิจัยและนวัตกรรมที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการดูแลทั้งในกลุ่มปกติ กลุ่มเสี่ยง และกลุ่มผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ และ

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
	และการตรวจเลือด NFL ซึ่งมีค่าอ้างอิงของผู้ป่วยคนไทย		ขับเคลื่อนการนำผลงานวิจัยและนวัตกรรมไปใช้ในการป้องกัน การดูแลรักษา การแก้ไขปัญหา
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคพริออนในผู้ป่วยไทย	ศูนย์ฯ ได้อาศัยผลจากกงานวิจัยเพื่อ**เปิดบริการ**การตรวจฝ้ไขสันหลังเพื่อวินิจฉัยโรคพริออนตั้งแต่ปี พ.ศ. 2566 และเป็นที่เดียวในภูมิภาคที่สามารถตรวจโรคนี้ได้ มีทั้งความไว 90% และความจำเพาะ 99%	ผู้ป่วยที่ภาวะสมองเสื่อมที่มีการดำเนินอย่างรวดเร็ว ครอบครัวผู้ป่วย และแพทย์เฉพาะทางผู้ดูแล	แนวทางที่ 3 การพัฒนาระบบบริการฯ มาตรการพัฒนาระบบการวินิจฉัยในระดับสถานบริการสุขภาพ และ แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการมีงานวิจัยและนวัตกรรมที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการดูแลทั้งในกลุ่มปกติ กลุ่มเสี่ยง และกลุ่มผู้ป่วย
ศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ	มีฐานข้อมูล prion disease registry ขอไทย ทำให้มีความร่วมมือในระดับนานาชาติ **เกิดความเชี่ยวชาญในการเฝ้าระวัง และตอบโต้โรคระบาดระดับชาติซึ่งเป็นภาวะฉุกเฉินระดับชาติ/ภัยสุขภาพ**	ผู้วางแผนนโยบายสุขภาพ นักวิจัยด้านสาธารณสุข	แนวทางที่ 5 การพัฒนาระบบข้อมูล ที่สามารถนำมาวิเคราะห์ระบาดวิทยา การดูแล ผู้ป่วย การติดตามรักษา คุณภาพชีวิตทั้ง ของผู้ป่วยและผู้ดูแล
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	ตีพิมพ์ผลงานในวารสารระดับ**นานาชาติ** Elevation of plasma phosphorylated tau181 during neurological illnesses affecting consciousness and kidney dysfunction. Alzheimers Dement (Amst). 2022 Sep 30;14(1):e12358. **(Quartile 1)**	วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรค	ตีพิมพ์ผลงานในวารสารระดับ**นานาชาติ** Neurofilament light is associated with clinical outcome and	วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบ	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ ตัวชี้วัดที่

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
ความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	hemorrhagic transformation in moderate to severe ischemic stroke. J Cent Nerv Syst Dis. 2023 Jan 4;15:11795735221147212. **(Quartile 2)**	จากภาวะสมองเสื่อม	1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	ตีพิมพ์ผลงานในวารสารระดับ**นานาชาติ** Prospective evaluation of plasma phosphorylated tau in a real-life memory clinic in Thailand. Alzheimers Dement. 2023 Jun;19(6):2745-2749. **(Tier 1 – top 10%)**	วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคพริออนในผู้ป่วยไทย	ตีพิมพ์ผลงานในวารสารระดับ**นานาชาติ** Real-time quaking-induced conversion assay using a small-scale substrate production workflow for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurochem. 2023 Jul;166(2):403-413. **(Quartile 1)**	วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	ตีพิมพ์ผลงานในวารสารระดับ**นานาชาติ** Neurofilament light chain for classifying the aetiology of alteration of consciousness. Brain Commun. 2023 Oct 18;5(6):fcad278. **(Quartile 1)**	วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัล	ตีพิมพ์ผลงานในวารสารระดับ**นานาชาติ** The Bayesian approach for real-world implementation of plasma p-tau217 in tertiary care memory	มีเครือข่ายความร่วมมือกับสถาบันประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ และ

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
ไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	clinics in Thailand. Alzheimers Dement. 2024 Sep;20(9):6456-6467. **(Tier 1 – top 10%)**		บรรลุผล มีการพัฒนางานวิจัยและความร่วมมือระหว่างองค์กรที่เกี่ยวข้อง
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	ตีพิมพ์ผลงานในวารสารระดับ**นานาชาติ** Short communication: Evaluating roles of plasma glial fibrillary acidic protein as Alzheimer's disease biomarker in real-world multi-center memory clinics in Thailand. J Alzheimers Dis. 2025 Mar;104(2):325-330. **(Quartile 1)**	มีเครือข่ายความร่วมมือกับสถาบันประสาทวิทยาแห่งประเทศไทย	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ และบรรลุผล มีการพัฒนางานวิจัยและความร่วมมือระหว่างองค์กรที่เกี่ยวข้อง
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	ตีพิมพ์ผลงานในวารสารระดับ**นานาชาติ** A label-free electrochemical immunosensor based on MWCNT-COOH/dPEDOT for early detection of Alzheimer's disease biomarker p-Tau 217. J Electroanal Chem (Lausanne). 2025 Sep 1;992:119281. **(Quartile 1)**	มีเครือข่ายความร่วมมือกับวิทยาลัยปิโตรเลียมและปิโตรเคมี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ และบรรลุผล มีการพัฒนางานวิจัยและความร่วมมือระหว่างองค์กรที่เกี่ยวข้อง
โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (INDE)	ผลงานวิจัย The Effect of Social Determinants of Health on Cognitive Resilience to Alzheimer’s Disease, Determined by Plasma p-tau217 in the Prospective INDE Cohort in Thailand ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ **oral presentation** ในงาน Alzheimer's Association International Conference 2025 (ปีล่าสุดมีผู้เข้าร่วมประชุม > 14,000 คน จาก 102 ประเทศทั่วโลก)	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	ผลงานวิจัย Correlation between cerebral small vessel disease biomarkers and plasma GFAP in participants of the encephalopathy and memory clinic cohort, in Thailand ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2025	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	ผลงานวิจัย Head-to-head comparison of plasma phosphorylated tau 217 assays in real life memory clinic in Thailand ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2025	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (INDE)	ผลงานวิจัย The Impact of Physical Activity on Cognitive Function in Alzheimer’s Disease Diagnosed with Plasma p-tau 217 in Thailand, a middle income country: A Cross-Sectional Study ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2025	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	ผลงานวิจัย Exploring kidney function thereshold for plasma p-tau 217 use ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2025	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
ศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ	ผลงานวิจัย Plasma p-tau217 in individuals with prion and Alzheimer’s pathology: diagnostic caveats in rapidly progressive dementias. ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2025	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	ผลงานวิจัย Alzheimer's and Non-Alzheimer's FDG-PET Patterns: Biomarker Differences and Diagnostic Performance for Amyloid and Tau Pathology ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2025	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
ศูนย์เฝ้าระวังโรคพริออนแห่งชาติ	ผลงานวิจัย Predictors of Disease Progression Among Patients in The Thai National Prion Disease Surveillance Program ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2025	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	ผลงานวิจัย Performance of Cognitive Screening Tests for Alzheimer's Disease Pathology Defined by Plasma p-tau217: A Prospective Cohort Study in Early Dementia Patients ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2025	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัด	ผลงานวิจัย PET and Blood Biomarkers as Predictors of Short-	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการ	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการ

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
ชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	Term Progression in MCI and Mild Dementia ได้รับคัดเลือกให้นำเสนอในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2025	วิทยาศาสตร์ แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	การพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัยนำเสนอ **ผลงานวิจัย 12 งาน**ในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2024 (28 ก.ค. – 1 ส.ค. พ.ศ. 2567)	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์ แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัยนำเสนอ **ผลงานวิจัย 10 งาน**ในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2023 (16-20 ก.ค. พ.ศ. 2566)	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์ แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัยนำเสนอผลงานวิจัย Elevation of plasma phosphorylated tau181 during neurological illnesses affecting consciousness and kidney dysfunction ในรูปแบบ poster ในงาน AAIC 2022 (30 ก.ค. – 4 ส.ค. พ.ศ. 2565)	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย และ วงการวิทยาศาสตร์ แพทย์ และผู้ที่ได้รับผลกระทบจากภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่ ตัวชี้วัดที่ 1 มีผลงานวิจัยที่ปรากฏในฐานข้อมูลระดับชาติ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อม	นักวิจัยและผู้ร่วมของโครงการได้รับ ทุนศึกษาต่อในระดับ นานาชาติ ได้แก่ Atlantic Fellows for Equity in Brain Health หรือทุนเพื่อเดินทางไปนำเสนอ	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
ของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	ผลงานในงานประชุมนานาชาติจาก Alzheimer's Association		
มิติเศรษฐกิจ/พาณิชย์:			
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217, NFL, GFAP ทำให้คนไทยเข้าถึง test นี้ได้ในราคาต่ำ ในขณะที่รพ.บำรุงราษฎร์สามารถส่งตัวอย่างผู้ป่วยไป Mayo Clinic Laboratories ได้แต่คิดค่าบริการอย่างน้อย 4 เท่า (ไม่มีค่าอ้างอิงของไทย)	ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านปริชานปัญญาและแพทย์เฉพาะทางผู้ดูแล	แนวทางที่ 3 การพัฒนาระบบบริการฯ มาตรการพัฒนาระบบการวินิจฉัยในระดับสถานบริการสุขภาพ และ แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการมีงานวิจัยและนวัตกรรมที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการดูแลทั้งในกลุ่มปกติ กลุ่มเสี่ยง และกลุ่มผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคพริออนในผู้ป่วยไทย	การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพ RT-QuIC ทำให้คนไทยเข้าถึง test นี้ได้ในราคาต่ำ ในขณะที่รพ.บำรุงราษฎร์สามารถส่งตัวอย่างผู้ป่วยไป Mayo Clinic Laboratories ได้แต่คิดค่าบริการอย่างน้อย 5 เท่า (จำเป็นต้องส่ง เป็น package ทำให้ได้แลบที่ไม่ต้องการ และใช้เวลารอนานกว่า 2 เท่า)	ผู้ป่วยที่ภาวะสมองเสื่อมที่มีการดำเนินอย่างรวดเร็ว ครอบครัวผู้ป่วย และแพทย์เฉพาะทางผู้ดูแล	แนวทางที่ 3 การพัฒนาระบบบริการฯ มาตรการพัฒนาระบบการวินิจฉัยในระดับสถานบริการสุขภาพ และ แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการมีงานวิจัยและนวัตกรรมที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการดูแลทั้งในกลุ่มปกติ กลุ่มเสี่ยง และกลุ่มผู้ป่วย
มิติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:			
การศึกษาวิจัยและพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อม	เพิ่มเนื้อหาเรื่องการวินิจฉัยและดูแลกลุ่มอาการสมองเสื่อมในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2566 รายวิชา 3000384 ประสาทวิทยาคลินิก (สอนโดยหัวหน้าโครงการ)	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	แนวทางที่ 2 การเพิ่มความตระหนักรู้ฯ ตัวชี้วัดที่ 5 จำนวนของหลักสูตรที่มีการบรรจุเรื่องสมองเสื่อม

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
ของระบบประสาท			แนวทางที่ 3 การพัฒนาระบบบริการฯ มาตรการเพิ่มทักษะและศักยภาพแก่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป
การศึกษาวิจัยและพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาท	การออกข่าวการใช้ประโยชน์ในสื่อสารมวลชน (รายการข่าว สารคดี เว็บไซต์หรือนิตยสารที่เป็นที่รู้จักกว้างขวาง) ดังนี้ 1. ข่าวและสาระความรู้ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (มีทั้งบทความภาษาไทยและภาษาอังกฤษและคลิปวิดีโอ) [1,2,3] 2. รายการคุยกับหมอ TTN2 True Visions [4] 3. หนังสือพิมพ์สยามรัฐ [5] 4. Single Being Podcast [6] 5. TikTok MDCU MedUMORE [7] 6. Samitivej Club FB LIVE [8]	ประชาชนทั่วไป	แนวทางที่ 2 การเพิ่มความตระหนักรู้ฯ ตัวชี้วัดที่ 1 จำนวนสื่อสาธารณะเรื่องสมองเสื่อม
การศึกษาวิจัยและพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาท	ร่วมเสวนาหัวข้อ “Blood Biomarker in Alzheimer’s Disease” ณ วันที่ 7 มิ.ย. 2568 จัดโดยบริษัทเอไซ	แพทย์ทั่วไปและแพทย์เฉพาะทางที่สนใจ	บรรจุเรื่องสมองเสื่อม แนวทางที่ 3 การพัฒนาระบบบริการฯ มาตรการเพิ่มทักษะและศักยภาพแก่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป และแนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการส่งเสริมการจัดการความรู้การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ที่ตอบสนองความต้องการของผู้ป่วย ผู้ดูแลและระบบสาธารณสุขโดยรวม

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
การศึกษาวิจัยและพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาท	การประชุมวิชาการ MDCU x University College London Neuroscience Forum: บรรยายพิเศษเกี่ยวกับโรคพริออน ร่วมกับนักวิจัยระดับนานาชาติ ในวันที่ 30 ส.ค. 2567	นักวิทยาศาสตร์แพทย์ทั่วไปและแพทย์เฉพาะทางที่สนใจ	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ บรรลุผล มีการพัฒนางานวิจัยและความร่วมมือระหว่างองค์กรที่เกี่ยวข้อง
การศึกษาวิจัยและพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาท	รับนักศึกษาโครงการ Minority Health Research Training Program จาก University of Hawaii เพื่อทำวิจัยในโดยอาศัยตัวชีวัดชีวภาพ NFL และ GFAP	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการการพัฒนานักวิจัยหน้าใหม่และบรรลุผล มีการพัฒนางานวิจัยและความร่วมมือระหว่างองค์กรที่เกี่ยวข้อง
การรับนักศึกษา ป.ตรี	รับนักศึกษา ปริญญาตรีจากคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาเข้ามาฝึกงาน เรียนรู้และปฏิบัติการการเหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีน การทำงานในโรงพยาบาลร่วมกับนักวิจัยแพทย์ และอาสาสมัครโครงการวิจัย รวมถึงร่วมเก็บตัวอย่างเลือดและพูดคุยกับอาสาสมัครผู้สูงวัยที่เข้ามารับการตรวจสุขภาพสมอง	นักวิจัยและผู้ร่วมวิจัย	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ บรรลุผล มีการพัฒนางานวิจัยและความร่วมมือระหว่างองค์กรที่เกี่ยวข้อง

[1] https://www.chula.ac.th/highlight/93245/

[2] https://www.chula.ac.th/en/highlight/96395/

[3] https://youtu.be/cooAlqlpVck?si=Y_uHtnIpyWnQzFUM

[4] https://youtu.be/Sl_BjvfUzuo?si=e9-ficO8qb1FKsAD

[5] https://siamrath.co.th/n/414705

[6] https://podcasters.spotify.com/pod/show/singlebeing/episodes/Single-Being-EP-206-e25323s/a-a9ufh5e

[7] https://www.tiktok.com/@mdcu.medumore

ตารางที่ B แผนการนำผลงานวิจัยมาใช้ประโยชน์ ผลประโยชน์ในระยะยาวที่คาดว่าจะพบภายใน 5 ปีหลังสิ้นสุดโครงการ รวมถึงความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามกรอบแผนแม่บทหรือแนวทางการดำเนินงานด้านสมองเสื่อม (พ.ศ. 2560 - 2569)

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
มิตินโยบาย:			
โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (INDE)	โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (ขณะนี้มีผู้เข้าร่วม 388 คน) มีการคัดกรองปัจจัยเสี่ยงและ NCD อย่างครบถ้วน ประเมินได้ง่าย มีระบบแจ้งผล แนวทางนี้ได้ถูกนำร่องใช้ในคลินิกเฉพาะทางในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และสามารถเป็นต้นแบบแนวทางที่สามารถใช้ได้ทั่วประเทศ	ผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีความเสี่ยงภาวะสมองเสื่อม	แนวทางที่ 2 การเพิ่มความตระหนักรู้ฯ ตัวชี้วัดที่ 4 จำนวนผู้สูงอายุที่ได้รับการคัดกรองโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง/กลุ่มอาการในผู้สูงอายุ (สอดคล้องยุทธศาสตร์ NCD)
โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (INDE)	แนวทางการใช้ตัวชี้วัดชี้วภาพเพื่อคัดกรองผู้ที่ความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอาการเสื่อมถอยทางปริชานปัญญาหรือมีแนวโน้มต้องการการดูแลจากผู้เชี่ยวชาญ ซึ่งเป็น**ข้อเสนอทางนโยบายหลักของโครงการนี้ ในระยะที่ 4** และจะเป็นเครื่องมือสำคัญในการรองรับการเข้ามาของยา DMT ในอนาคตอันใกล้	ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านปริชานปัญญาไม่ชัดเจนและแพทย์ผู้ดูแลและส่งต่อ รวมถึงผู้กำหนดนโยบายสมองเสื่อมและนโยบายสิทธิ์เบิกจ่ายของประเทศ	แนวทางที่ 3 การพัฒนาระบบบริการฯ มาตรการพัฒนาระบบส่งต่อและปรึกษาที่เชื่อมโยงอย่างไร้รอยต่อ และแนวทางที่ 6 มาตรการ ขับเคลื่อนการนำผลงานวิจัยและนวัตกรรมไปใช้ในการป้องกันการดูแลรักษา การแก้ไขปัญหา และการลดผลกระทบจากเรื่องสมองเสื่อม
โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (INDE)	แนวทางการใช้ตัวชี้วัดชี้วภาพร่วมกับการตรวจปริชานปัญญาทางดิจิตอลที่สามารถทำได้เองที่บ้าน เพื่อคัดกรองผู้ที่ความเสี่ยงที่จะเกิดอาการเสื่อมถอยทางปริชานปัญญา**ตั้งแต่ตอนที่ไม่มีอาการ และปริชานปัญญา**	ผู้สูงอายุที่ยังไม่มีปัญหาทางปริชานปัญญา รวมถึงผู้กำหนดนโยบายสมองเสื่อม และนโยบาย	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการ มีงานวิจัยและนวัตกรรมที่สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการดูแลทั้งในกลุ่มปกติ กลุ่ม

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
		สิทธิ์เบิกจ่ายของประเทศ	เสี่ยง และกลุ่มผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ และขับเคลื่อนการนำผลงานวิจัยและนวัตกรรมไปใช้ในการป้องกัน การดูแลรักษา การแก้ไขปัญหา
โครงการศึกษาการเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (INDE)	มีฐานข้อมูลต้นแบบในการ ที่สามารถนำมาวิเคราะห์ระบาดวิทยา การดูแล ผู้ป่วย การติดตามรักษา คุณภาพชีวิตทั้ง ของผู้ป่วยและผู้ดูแล และกำลังพยายามเชื่อมโยงและควบรวมกับฐานข้อมูลสุขภาพทั่วไป อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ	ผู้วางแผนนโยบายสุขภาพ นักวิจัยดานสาธารณสุข รวมถึงแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเข้าถึงข้อมูลได้ง่าย	แนวทางที่ 5 การพัฒนาระบบข้อมูลฯ ทั้งสองตัวชี้วัด
มิติวิชาการ:			
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยไทย	การตรวจตัวชี้วัดชีวภาพ p-tau217 โรคอัลไซเมอร์จะถูกบรรจุในแนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม ปี 2568	ผู้จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติและแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้	แนวทางที่ 3 การพัฒนาระบบบริการฯ และแนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการ มีแนวทางปฏิบัติทางคลินิกการดูแลผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมและบูรณาการสำหรับหน่วยบริการด้านสุขภาพ
มิติเศรษฐกิจ/พาณิชย์:			
คลังตัวอย่างชีวภาพโรคความเสื่อมของระบบประสาทและข้อมูลอาสาสมัครในโครงการศึกษา	ใช้ตัวอย่างชีวภาพที่เก็บรักษาในคลังและข้อมูลที่รวบรวมตลอดการดำเนินโครงการ เพื่อพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพใหม่ที่ต้นทุนถูกลง อาทิเช่น ความร่วมมือกับ วิทยาลัยปิโตรเลียมและปิโตรเคมี จุฬาลงกรณ์	ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านปริชานปัญญาไม่ชัดเจนและแพทย์ผู้ดูแลและส่งต่อ รวมถึงผู้กำหนดนโยบายสมองเสื่อม	แนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการ ส่งเสริมการจัดการความรู้การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ที่ตอบสนอง

ผลผลิตและผลลัพธ์	รายละเอียดการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์*	กลุ่มเป้าหมายเผยแพร่/หน่วยงานที่เกี่ยวข้อง	ความสอดคล้องกับแนวทางและตัวชี้วัดตามแผนแม่บท
การเกิดและดำเนินของโรคทางปริชานปัญญา (INDE)	มหาวิทยาลัย ทำให้วัด p-tau217 ใน CSF ด้วยต้นทุนเพียง 300 บาท (ตีพิมพ์แล้วในวารสารนานาชาติ) หรือทดสอบด้วยอุปกรณ์และน้ำยาจากผู้ผลิตจากประเทศอื่น (เช่น จีน) ซึ่งจะเป็นการลดต้นทุนจากน้ำยาที่ใช้ในปัจจุบัน (สหรัฐอเมริกา)	และนโยบายสิทธิ์เบิกจ่ายของประเทศ	ความต้องการของผู้ป่วย ผู้ดูแลและระบบสาธารณสุขโดยรวม มีการพัฒนางานวิจัยและความร่วมมือระหว่างองค์กรที่เกี่ยวข้อง
มิติการพัฒนาสังคม /ชุมชน:			
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์และโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	มีหลักสูตรอบรบการดูแลผู้สูงอายุทั่วไป และ ผู้ป่วยที่มีอาการทางปริชานปัญญา ด้วยตัวชี้วัดชีวภาพสำหรับแพทย์ทั่วไปและแพทย์เฉพาะทาง เมื่อข้อมูลในคนไทยสรุปผลได้ตามเป้า มีนโยบายที่เหมาะสมเพื่อรองรับการเบิกจ่าย การใช้ยา DMT	แพทย์ทั่วไปและแพทย์เฉพาะทางที่สนใจ	บรรจุเรื่องสมองเสื่อมแนวทางที่ 3 การพัฒนาระบบบริการฯ มาตรการเพิ่มทักษะและศักยภาพแก่แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป และแนวทางที่ 6 การพัฒนาการวิจัยฯ มาตรการ ส่งเสริมการจัดการความรู้การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์ที่ตอบสนองความต้องการของผู้ป่วย ผู้ดูแลและระบบสาธารณสุขโดยรวม
การพัฒนาตัวชี้วัดชีวภาพโรคอัลไซเมอร์และโรคความเสื่อมของระบบประสาทในผู้ป่วยไทย	มีงานเสวนาให้ความรู้แก่ประชาชนทั่วไปเกี่ยวกับสมองเสื่อมและตัวชี้วัดชีวภาพ เมื่อข้อมูลในคนไทยสรุปผลได้ตามเป้า มีนโยบายรองรับที่เหมาะสม	ประชาชนทั่วไปที่สนใจ	แนวทางที่ 2 การเพิ่มความตระหนักรู้ฯ ตัวชี้วัดที่ 5 จำนวนของหลักสูตรที่มีการบรรจุเรื่องสมองเสื่อม

* หมายเหตุ 1. **การใช้ประโยชน์เชิงนโยบาย** หมายถึง การนำองค์ความรู้ที่ได้จากผลงานวิจัยไปใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจด้านการบริหาร และการกำหนดนโยบาย/มาตรการ/แนวทางสำคัญในการพัฒนาด้านสุขภาพหรือการส่งเสริมคุณภาพชีวิต

(ขอให้ระบุการนำข้อมูล มาตรการ แนวทาง ไปประกอบการตัดสินใจ/การบริหาร/กำหนดนโยบาย ต่อหน่วยงาน คณะกรรมการหรือกลุ่มเป้าหมายต่างๆ)

2. **การใช้ประโยชน์เชิงวิชาการ** หมายถึง การนำองค์ความรู้ที่ได้จากผลงานวิจัยไปใช้เพื่อปรับแนวทางเวชปฏิบัติ การนำผลงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับประเทศ/ระดับนานาชาติ (ขอให้ระบุแนวทางเวชปฏิบัติ, การตีพิมพ์ระบุปีที่พิมพ์, ชื่อบทความ, ชื่อวารสาร, ปีที่, ฉบับที่)
3. **การใช้ประโยชน์เชิงการพัฒนาสังคม/ชุมชน** หมายถึง การนำองค์ความรู้ที่ได้จากผลงานวิจัยไปถ่ายทอดและเผยแพร่ให้แก่กลุ่มเป้าหมายที่กำหนดผ่านรูปแบบต่างๆ เช่น การอบรม การแจกคู่มือ การเผยแพร่ด้วยแผ่นพับ โปสเตอร์ และเว็บไซต์ เป็นต้น (ขอให้ระบุวัน เดือน ปีที่จัดกิจกรรม, กลุ่มเป้าหมาย, คู่มือ, เว็บไซต์ต่างๆ)
4. **การใช้ประโยชน์เชิงเศรษฐกิจ/พาณิชย์** หมายถึง การนำนวัตกรรม เทคโนโลยี ผลิตภัณฑ์ใหม่ ไปสู่การผลิตในเชิงพาณิชย์ การสร้างมูลค่าเพิ่มของผลิตภัณฑ์ และการขอรับความคุ้มครองทรัพย์สินทางปัญญา (ขอให้ระบุข้อมูลการจดทะเบียน สิทธิบัตร เลขที่คำขอ, คู่เจรจาทางธุรกิจ, หน่วยงานที่เข้าร่วม, ชื่อสัญญาต่างๆ เป็นต้น)

การประชุมวิชาการ MDCU x UCL Neuroscience Forum: บรรยายพิเศษเกี่ยวกับโรคพริออน (Prion Disease)

ณ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วันที่ 30 สิงหาคม 2567

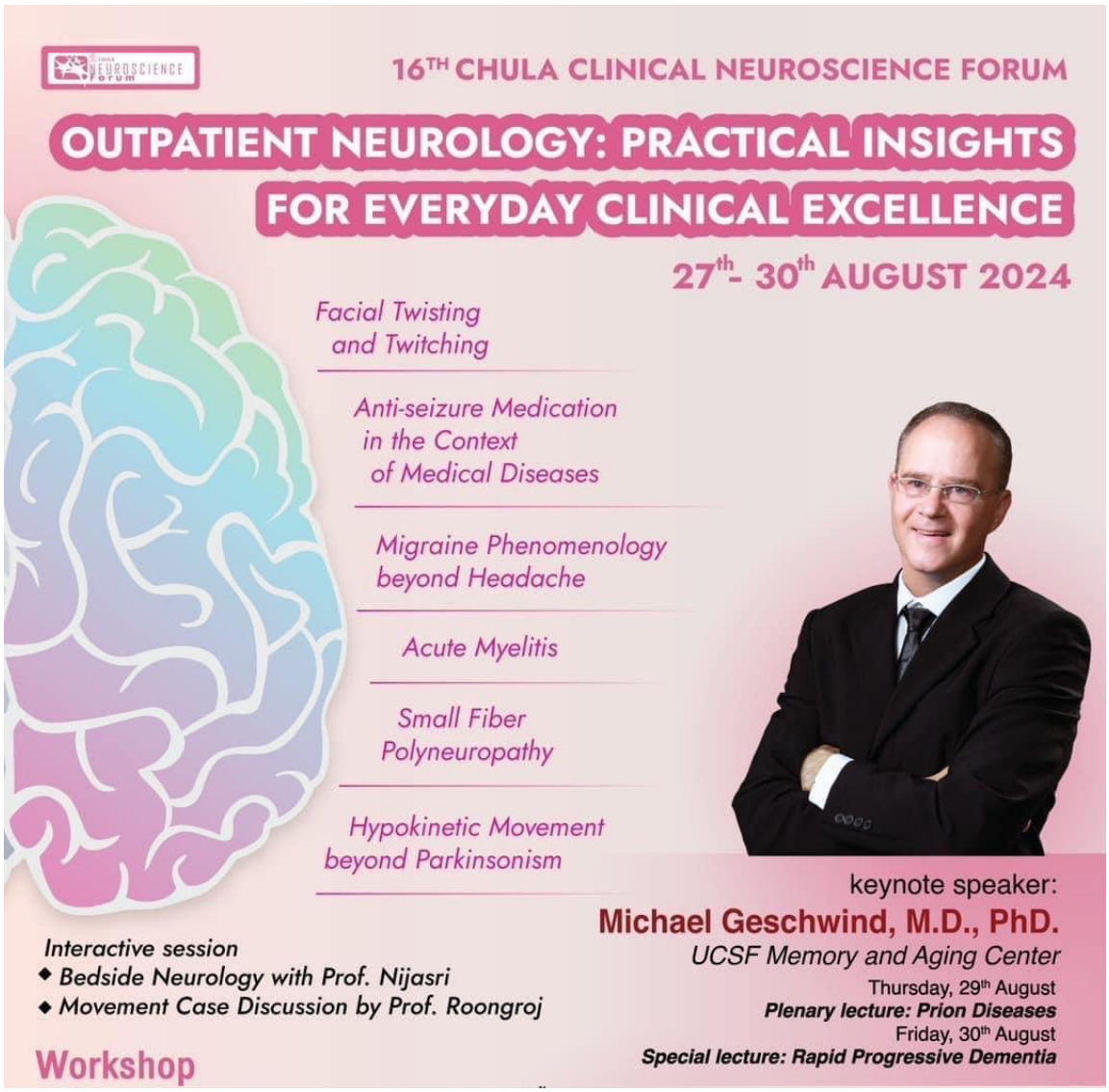
ภายใต้การจัดงาน **16th Chula Neuroscience Forum** ที่คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (MDCU) มีการจัดกิจกรรมบรรยายพิเศษในหัวข้อที่เกี่ยวข้องกับโรคทางระบบประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งการบรรยายเชิงลึกในหัวข้อ “**Prion Disease**” หรือ “โรคพริออน” ซึ่งจัดขึ้นในช่วงเช้าของวันที่ 30 สิงหาคม 2567 ณ ห้อง 1212 ชั้น 12 อาคารภูมิสิริ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การบรรยายในหัวข้อนี้ได้รับเกียรติจากผู้เชี่ยวชาญระดับนานาชาติและนักวิจัยแนวหน้าด้านโรคพริออนจากหลายสถาบันชั้นนำทั่วโลก ประกอบด้วย:

1. **ผู้ช่วยศาสตราจารย์ Eric Minikel** จาก Harvard Medical School และ Broad Institute of MIT and Harvard (ประเทศสหรัฐอเมริกา) ได้บรรยายในหัวข้อ *"Engineering the next generation of PrP-lowering therapies"* ซึ่งเป็นการบรรยายผ่านระบบทางไกลจากประเทศสหรัฐอเมริกา โดยเน้นแนวทางใหม่ในการพัฒนาการรักษาที่มุ่งลดระดับโปรตีนพริออน (PrP) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค
2. **ผู้ช่วยศาสตราจารย์ Emiliano Biasini** จาก University of Trento (ประเทศอิตาลี) ได้นำเสนอหัวข้อ *"Targeting the cellular prion protein to tackle prion disease"* ซึ่งกล่าวถึงแนวทางการศึกษากลไกระดับเซลล์ของโปรตีนพริออน และการออกแบบเป้าหมายเพื่อยับยั้งการเกิดโรค
3. **ศาสตราจารย์ นายแพทย์ Michael Geschwind** จาก University of California, San Francisco (UCSF) ได้นำเสนอหัวข้อ *"Tracking longitudinal change in presymptomatic genetic prion disease"*, โดยกล่าวถึงการติดตามการเปลี่ยนแปลงในระยะก่อนเกิดอาการในผู้ป่วยที่มียีนกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับโรคพริออน ซึ่งถือเป็นหัวข้อที่มีความสำคัญในการวางแผนป้องกันและคัดกรองในอนาคต

4. **อาจารย์ นายแพทย์ภูษณุ ธนาพรสังสุทธิ์** จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้นำเสนอหัวข้อ *"Prion disease research in Thailand, past, present and future"*, ซึ่งเป็นการสรุปภาพรวมของการวิจัยโรคพริออนในประเทศไทยตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน พร้อมทั้งแนวโน้มในอนาคต
5. **แพทย์หญิงชญานิศ ยลศิริวัฒน์** จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้นำเสนอหัวข้อ *"Thai prion disease surveillance program and natural history study"*, ซึ่งเป็นการบรรยายเกี่ยวกับการจัดตั้งระบบเฝ้าระวังโรคพริออนในประเทศไทย และการศึกษาพฤติกรรมของโรคในระดับประชากร

การบรรยายในหัวข้อโรคพริออนนี้ได้รับความสนใจอย่างมากจากนักศึกษา แพทย์ และนักวิจัยในสาขาประสาทวิทยา โดยมีช่วงถามตอบ (Q&A) และการอภิปรายแบบ panel discussion เพื่อเปิดโอกาสให้ผู้เข้าร่วมได้ซักถาม แลกเปลี่ยนแนวคิด และต่อยอดงานวิจัยในอนาคต



โปสเตอร์แสดงรายละเอียด 16th Chula Neuroscience Forum

โปสเตอร์แสดงรายละเอียดการบรรยายเกี่ยวกับโรคพริออน

ภาพถ่ายร่วมของนักวิชาการชั้นนำด้านโรคพริออนจากนานาชาติและทีมวิจัยจากประเทศไทย

ภายหลังการบรรยายวิชาการในหัวข้อโรคพริออน (Prion Disease) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของงานประชุมวิชาการ 16th Chula Neuroscience Forum: MDCU x UCL Neuroscience Forum ที่จัดขึ้นเมื่อวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2567 ณ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้มีการบันทึกภาพร่วมระหว่างคณาจารย์และนักวิจัยผู้ทรงคุณวุฒิที่มีบทบาทสำคัญในการศึกษาวิจัยโรคพริออนทั้งในระดับนานาชาติและในประเทศไทย

ในภาพประกอบด้วย ศาสตราจารย์ นายแพทย์ Michael Geschwind จาก University of California, Los Angeles (UCLA) และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ Emiliano Biasini จาก University of Trento ประเทศอิตาลี ซึ่งเป็นสองนักวิจัยระดับแนวหน้าของโลกด้านโรคพริออน ได้ร่วมถ่ายภาพกับ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงอภิญญ์เพ็ญ สาระยา วสันติวงศ์ หัวหน้าศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่ และหัวหน้าสาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งเป็นผู้นำทีมวิจัยและผู้ประสานงานหลักของโครงการศึกษาวิจัยโรคพริออนในประเทศไทย

พร้อมกันนี้ ยังมีการถ่ายภาพร่วมกับทีมงานวิจัยด้านพริออนจากประเทศไทย ได้แก่

อาจารย์ นายแพทย์ภูษณุ ธนาพรสังสุทธิ์

แพทย์หญิงชญานิศ ยลศิริวัฒน์

ดร.อดิภา จงสุขสันติกุล

คุณธนาพร แหไธสง

การรวมตัวของผู้เชี่ยวชาญทั้งจากต่างประเทศและทีมวิจัยจากประเทศไทยในครั้งนี้สะท้อนถึงความร่วมมือทางวิชาการระดับนานาชาติที่มุ่งเน้นการต่อยอดองค์ความรู้ด้านโรคพริออน และการเสริมสร้างศักยภาพงานวิจัยด้านประสาทวิทยาในประเทศไทยให้ก้าวหน้าในระดับสากลต่อไป

การจัดเสวนาวิชาการหัวข้อ “Leading Education on Early Alzheimer’s Disease Meeting”

เมื่อวันที่ 7 มิถุนายน พ.ศ. 2568 มีการจัดงานเสวนาวิชาการในหัวข้อ “Leading Education on Early Alzheimer’s Disease Meeting” ณ ห้องประชุมของโรงแรม Grande Centre Point Lumpini Hotel กรุงเทพมหานคร โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมความรู้ ความเข้าใจ และแลกเปลี่ยนข้อมูลเชิงลึกทางวิชาการเกี่ยวกับโรคอัลไซเมอร์ในระยะเริ่มต้น (Early Alzheimer’s Disease) ซึ่งกำลังเป็นประเด็นที่ได้รับความสนใจทั้งในวงการแพทย์และสาธารณชน เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง

ในโอกาสนี้ ได้รับเกียรติจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษ นายแพทย์ภูษณุ ธนาพรสังสุทธิ์ มาเป็นวิทยากรรับเชิญพิเศษเพื่อบรรยายในหัวข้อ “Blood Biomarker in Early Alzheimer’s Disease” ซึ่งเป็นหัวข้อสำคัญที่กล่าวถึงความก้าวหน้าในการตรวจวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ในระยะเริ่มแรกผ่านการตรวจสารบ่งชี้ชีวภาพ (biomarkers) ทางเลือด ซึ่งเป็นเทคโนโลยีที่ได้รับความสนใจในปัจจุบัน เนื่องจากช่วยให้สามารถประเมินภาวะเสี่ยงและเริ่มต้นการรักษาได้ตั้งแต่ระยะก่อนมีอาการชัดเจน

การบรรยายครั้งนี้ได้รับความสนใจจากแพทย์ นักวิชาการ และบุคลากรทางด้านสาธารณสุขจากหลากหลายหน่วยงาน ซึ่งมาร่วมแลกเปลี่ยนองค์ความรู้ ประสบการณ์ และแนวทางปฏิบัติที่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยอัลไซเมอร์ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

โปสเตอร์แสดงรายละเอียดการบรรยายเกี่ยวกับ Leading Education on Early Alzheimer's Disease Meeting

ต้อนรับนักศึกษามาทัศนศึกษาทำโครงงานวิจัยจากสหรัฐอเมริกา

ทางโครงการได้ต้อนรับนักศึกษาในโครงการ Minority Health Research Training (MHRT) Program โดยมีระยะเวลาทำโครงงานเป็นเวลา 2 เดือนตั้งแต่ 1 มิถุนายน 2567 – 1 สิงหาคม 2567 รายละเอียดดังนี้:
ประวัติย่อ (Biography)

- ชื่อ: Jamie Reid Wayne
- สถานะการศึกษา: นักศึกษาชั้นปีสุดท้าย (Senior) ที่ University of Hawaii at Manoa
- สาขาวิชา: Molecular Biosciences and Biotechnology (วิทยาศาสตร์ชีวโมเลกุลและเทคโนโลยีชีวภาพ)
- เป้าหมายในอาชีพ: ต้องการเป็นนักวิทยาศาสตร์ภาคสนาม (Field Application Scientist)

<u>หัวข้องานศึกษา:</u>
การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับโปรตีน 2 ชนิดในเลือด (คือ Neurofilament Light Chain - NfL และ Glial Fibrillary Acidic Protein - GFAP) กับผลการรักษาในระยะเวลา 2 ปี ของผู้ป่วยโรคไข้สมองอักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อต้านตัวรับ NMDA (Anti-NMDA Receptor Encephalitis)
<u>ที่มาและความสำคัญ:</u>

โดยปกติแล้ว การวินิจฉัยและติดตามโรคไข้สมองอักเสบชนิดนี้ต้องอาศัยการตรวจที่ซับซ้อน เช่น MRI, EEG และโดยเฉพาะการเจาะน้ำไขสันหลัง ซึ่งเป็นวิธีที่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บตัว มีค่าใช้จ่ายสูง และใช้เวลานานในการรอผล งานวิจัยนี้จึงต้องการหาวิธีที่ง่ายกว่าและเจ็บตัวน้อยกว่า โดยศึกษาการใช้การตรวจเลือดเพื่อวัดระดับโปรตีน NfL และ GFAP ซึ่งเป็นสารที่บ่งชี้ถึงการอักเสบและความเสียหายของเซลล์ประสาท
<u>วิธีการศึกษา:</u>
เก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยคนไทยที่เป็นโรคนี้จำนวน 22 คน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
วัดระดับโปรตีน NfL และ GFAP ในเลือด ณ จุดเริ่มต้น (0 เดือน), 12 เดือน และ 24 เดือน
ประเมินความรุนแรงของอาการผู้ป่วยไปพร้อมกัน
<u>ผลการศึกษาเบื้องต้น:</u>

ในช่วงแรกที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย ระดับโปรตีน NfL และ GFAP ในเลือดจะสูงที่สุด หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษา ระดับโปรตีนทั้งสองชนิดนี้ได้ลดลงอย่างชัดเจนในการติดตามผลที่ 12 และ 24 เดือน
<u>สรุปและข้อเสนอแนะ:</u>

การตรวจวัดระดับโปรตีน NfL และ GFAP จากเลือด เป็นวิธีที่มีแนวโน้มดีมากในการใช้ติดตามการดำเนินโรคและการตอบสนองต่อการรักษา แทนการเจาะน้ำไขสันหลัง เป็นเครื่องมือที่สามารถช่วยพยากรณ์โรคได้ดีขึ้น
<u>ข้อจำกัด:</u> ในปัจจุบัน การตรวจเลือดด้วยวิธีนี้ยังมีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก ทำให้ยังไม่สามารถนำมาใช้ได้โดยทั่วไปในทางคลินิก

ภาพถ่ายร่วมกันของนักศึกษาฝึกงาน Jamie Reid Wayne กับบุคลากรศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่

ต้อนรับนักศึกษาปริญญาตรี มหาวิทยาลัยบูรพา มาทัศนศึกษา
ชื่อนักศึกษา: นางสาวภูษณิศา ใจวัน
ชื่อนักศึกษา: นางสาวเบญญา ชัยกิมานนท์
สาขาวิชา: ชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์
สถานที่ฝึกงาน: ศูนย์วิทยาศาสตร์สุขภาพโรคอุบัติใหม่
ระยะเวลาฝึกงาน: 1 พฤษภาคม 2568 ถึง 27 มิถุนายน 2568
ลักษณะงาน:
เตรียมเชื้อและเลี้ยงแบคทีเรีย (E. coli) ที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมให้สร้างโปรตีนเป้าหมาย เตรียมอาหารเลี้ยงเชื้อ LB, การปลูกเชื้อ (inoculation) และวัดการเจริญเติบโต การเหนี่ยวนำการแสดงออกของโปรตีน (Protein Expression) โดยใช้สารเหนี่ยวนำ เช่น IPTG การสกัดโปรตีนจากเซลล์ด้วยวิธี Cell lysis (chemical lysis) เรียนรู้เทคนิค Affinity Chromatography (Ni-NTA) ในการแยกโปรตีน และตรวจสอบความบริสุทธิ์ด้วย SDS-PAGE มีทักษะการปฏิบัติงานในห้องปฏิบัติการระดับ biosafety level 2+ สามารถใช้เครื่องมือพื้นฐาน เช่น centrifuge, micropipette, incubator, nanodrop การทำงานในโรงพยาบาลร่วมกับนักวิจัย แพทย์ และอาสาสมัครโครงการวิจัย รวมถึงร่วมเพิ่มตัวอย่างเลือดและพูดคุยกับอาสาสมัครผู้สูงวัยที่มาตรวจสุขภาพสมอง

ภาพถ่ายร่วมกับ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชัชวิน เพชรเลิศ เดินทางมานิเทศนักศึกษาฝึกงานจำนวน 2 ท่าน (ขวา) ในวันที่ 24 มิถุนายน 2568 ภาพถ่ายภาพร่วมกับทีมงานโครงการวิจัย ดร.อดิภา จงสุขสันติกุล และคุณวาทยุทธ ลือชัยพาณิชย์ และคุณประวิตร อังคณา

โครงการวิจัยเสร็จสมบูรณ์ได้รับการคัดเลือกให้นำเสนอในงานประชุมวิชาการระดับนานาชาติ AAIC 2025

ผลงานวิจัยในโครงการที่ได้ดำเนินการเสร็จสิ้นภายในปีที่ผ่านมา ได้รับการตอบรับให้นำเสนอในรูปแบบการนำเสนอแบบโปสเตอร์ ณ สถานที่จริง (In-person Poster Presentation) ในงานประชุมวิชาการนานาชาติ The Alzheimer's Association International Conference 2025 (AAIC 2025) ซึ่งมีกำหนดจัดขึ้นระหว่างวันที่ 27–31 กรกฎาคม พ.ศ. 2568 ณ เมืองโตรอนโต ประเทศแคนาดา

การเข้าร่วมนำเสนอในครั้งนี้นับเป็นโอกาสอันสำคัญในการเผยแพร่ผลลัพธ์ของงานวิจัยต่อเวทีระดับโลก ซึ่งรวบรวมผู้เชี่ยวชาญ นักวิจัย และบุคลากรทางการแพทย์ด้านโรคอัลไซเมอร์และโรคสมองเสื่อมจากนานาชาติมากกว่า 70 ประเทศ โดยผลงานวิจัยดังกล่าวมีเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับ blood biomarkersและการประเมินภาวะสมองเสื่อมในระยะเริ่มต้น ซึ่งเป็นประเด็นที่ได้รับความสนใจอย่างยิ่งในแวดวงประสาทวิทยาศาสตร์ในปัจจุบัน

การได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมงานประชุมนี้ สะท้อนถึงคุณภาพของงานวิจัยและความก้าวหน้าในการพัฒนาความรู้ด้านการวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ในประเทศไทย โดยเป็นส่วนหนึ่งในการขับเคลื่อนให้เกิดองค์ความรู้ที่สามารถนำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นในอนาคต

ผลสัมฤทธิ์ด้านวิชาการในระดับนานาชาติจากการดำเนินโครงการ “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท”

ตลอดระยะเวลากว่า 4 ปีของการดำเนินงานภายใต้โครงการ “ยุทธศาสตร์เพื่อการรองรับโรคความเสื่อมของระบบประสาท” ซึ่งเริ่มต้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2564 จนถึงปี พ.ศ. 2568 ได้มีการสร้างองค์ความรู้ทางวิชาการและผลิตผลงานวิจัยที่มีคุณภาพสูงอย่างต่อเนื่อง โดยผลงานทั้งหมดได้ผ่านการพิจารณาและคัดเลือกจากผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาที่เกี่ยวข้องผ่านกระบวนการ **การทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิเสมอกัน (Peer Review)** ซึ่งเป็นมาตรฐานสากลในการรับรองคุณภาพของผลงานวิจัยในเวทีวิชาการนานาชาติ

ผลงานวิจัยทั้งหมดภายใต้โครงการนี้ ได้รับการ **ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ** ที่มีชื่อเสียง และ/หรือ **ได้รับการตอบรับให้นำเสนอในงานประชุมวิชาการระดับนานาชาติ** ทั้งในรูปแบบการนำเสนอด้วยวาจา (oral presentation) และการนำเสนอแบบโปสเตอร์ (poster presentation) ในเวทีสำคัญของวงการประสาทวิทยาและโรคสมองเสื่อม

ผลงานเหล่านี้ไม่เพียงแต่เป็นหลักฐานแสดงถึงคุณภาพของการดำเนินโครงการในเชิงวิชาการเท่านั้น แต่ยังสะท้อนถึง ศักยภาพของประเทศไทยในการเป็นผู้นำด้านการวิจัยโรคความเสื่อมของระบบประสาทในระดับภูมิภาค และมีส่วนร่วมในวงจรการวิจัยนานาชาติที่มุ่งสู่การพัฒนาการวินิจฉัย การรักษา และการดูแลผู้ป่วยอย่างยั่งยืนในอนาคต

Patent

1. เลขที่คำขอ: 2301002915 (กรมทรัพย์สินทางปัญญา, ประเทศไทย)
   ชื่อสิ่งประดิษฐ์: วิธีการผลิตโปรตีนซับเสรตสำหรับใช้เป็นสารตั้งต้นในกระบวนการ Real-time quaking-induced conversion assay เพื่อการวินิจฉัยตรวจโรค Creutzfeldt-Jakob disease

Published Original Research Article (6 articles)

1. Elevation of plasma phosphorylated tau181 during neurological illnesses affecting consciousness and kidney dysfunction. Thanapornsangsuth P, Ongphichetmetha T, Luechaipanit W, Hemachudha P, Hemachudha T. Alzheimers Dement (Amst). 2022 Sep 30;14(1):e12358. doi: 10.1002/dad2.12358. eCollection 2022. PMID: 36204656

2. Real-time quaking-induced conversion assay using a small-scale substrate production workflow for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Thanapornsangsuth P, Chongsuksantikul A, Saraya AW, Hiransuthikul A,

Hemachudha T. J Neurochem. 2023 Jul;166(2):403-413. doi: 10.1111/jnc.15841. Epub 2023 May 17. PMID: 37163217

3. The Bayesian approach for real-world implementation of plasma p-tau217 in tertiary care memory clinics in Thailand. Thanapornsangsuth P, Booncharoen K, Khieukhajee J, Luechaipanit W, Haethaisong T, Chongsuksantikul A, Supharatpariyakorn T, Chunharas C, Likitjaroen Y, Hemachudha T. Alzheimers Dement. 2024 Sep;20(9):6456-6467. doi: 10.1002/alz.14138. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39016441

4. Neurofilament light chain for classifying the aetiology of alteration of consciousness. Ongphichetmetha T, Thanapornsangsuth P, Luechaipanit W, Loymunkong N, Rattanawong W, Hiransuthikul A, Supharatpariyakorn T, Sriswasdi S, Hemachudha T. Brain Commun. 2023 Oct 18;5(6):fcad278. doi: 10.1093/braincomms/fcad278. eCollection 2023. PMID: 37942089

5. Neurofilament light is associated with clinical outcome and hemorrhagic transformation in moderate to severe ischemic stroke. Rattanawong W, Ongphichetmetha T, Hemachudha T, Thanapornsangsuth P. J Cent Nerv Syst Dis. 2023 Jan 4;15:11795735221147212. doi: 10.1177/11795735221147212. eCollection 2023.

6. A label-free electrochemical immunosensor based on MWCNT-COOH/dPEDOT for early detection of Alzheimer's disease biomarker p-Tau 217, Ariyasajjamongkol N, Thongwattana N, Luechaipanit W, Haethaisong T, Chongsuksantikul A, Oangkhana P, Thanapornsangsuth P, Paradee N, Phasuksom K, Sirivat A. Journal of Electroanalytical Chemistry. 2025 June. doi: 10.1016/j.jelechem.2025.119281

Short Communication/ Note (2 ฉบับ)

1. Prospective evaluation of plasma phosphorylated tau in a real-life memory clinic in Thailand. Thanapornsangsuth P, Booncharoen K, Luechaipanit W,

Supharatpariyakorn T, Sarutikriangkri Y, Tangnimitchok S, Likitjaroen Y, Sukprakun C, Tepmongkol S, Hemachudha T. Alzheimers Dement. 2023 Jun;19(6):2745-2749. doi: 10.1002/alz.13022. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36924432

2. Short communication: Evaluating roles of plasma glial fibrillary acidic protein as Alzheimer's disease biomarker in real-world multi-center memory clinics in Thailand. Taweephol T, Pongpitakmetha T, Booncharoen K, Khieukhajee J, Luechaipanit W, Haethaisong T, Chongsuksantikul A, Likitjaroen Y, Thanapornsangsuth P. J Alzheimers Dis. 2025 Mar;104(2):325-330. doi: 10.1177/13872877251316546. Epub 2025 Feb 9. PMID: 39924865