

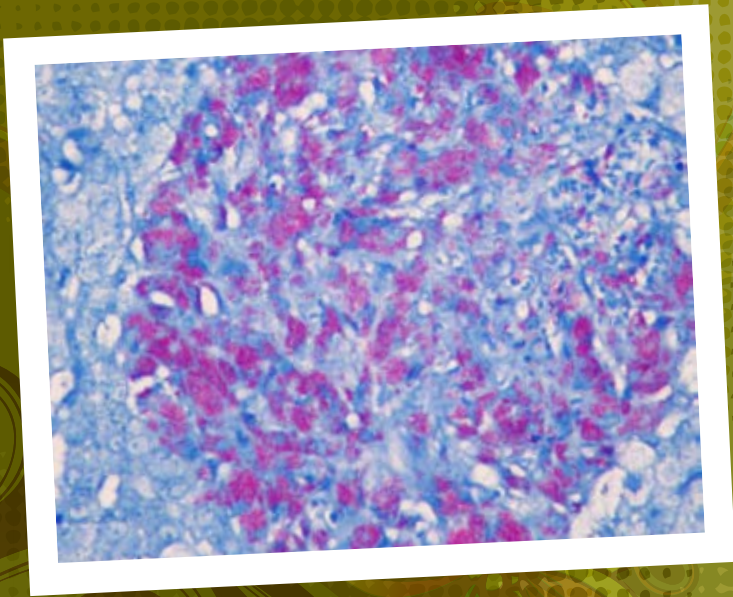


<http://www.gastrothai.net>
ISSN 0857-6351

จลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 17 ฉบับที่ 87 ประจำเดือน มกราคม-กุมภาพันธ์ 2553



- ผู้ป่วยชายไทย อายุ 21 ปี พลาสิโตการทำงานของตับผิดปกติ
- Noncirrhotic Portal Hypertension
- Utility of Transient Elastography in Clinical Practice
- Research Highlight
- Endoscopic Corner
- Radiological Corner
- Pathological Corner



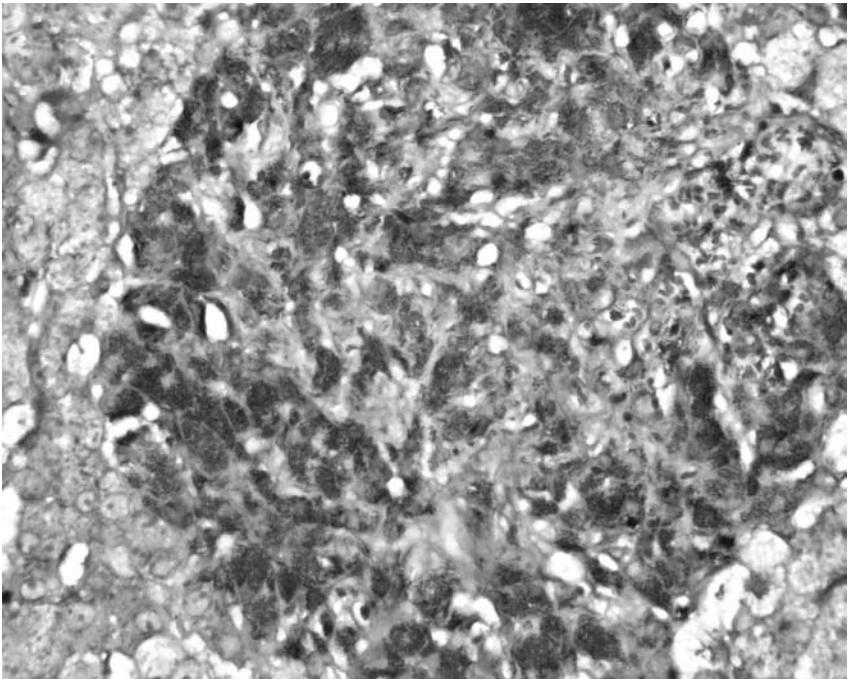


<http://www.gastrothai.net>

ISSN 0857-6351

จุลสาร

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย



ปีที่ 17 ฉบับที่ 87 ประจำเดือน มกราคม-กุมภาพันธ์ 2553

คณะกรรมการพ่ายจุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วาระ พ.ศ. 2552-2553

- | | |
|--------------------------------|------------------|
| 1. พญ.ชุตติมา ประมูลสินทรัพย์ | ที่ปรึกษา |
| 2. นพ.บัญญัติ โอวาทพิารพร | ที่ปรึกษา |
| 3. นพ.พิศาล ไม้เรียง | ที่ปรึกษา |
| 4. นพ.พินิจ กุลละวณิชย์ | ที่ปรึกษา |
| 5. นพ.สถาพร มานัสสถิตย์ | ที่ปรึกษา |
| 6. นพ.องอาจ ไพรสณทรวงกูร | ที่ปรึกษา |
| 7. นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา | ประธานบรรณาธิการ |
| 8. นพ.ธีระพงศ์ สุขไพศาล | กองบรรณาธิการ |
| 9. พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์ | กองบรรณาธิการ |
| 10. นพ.นรินทร์ อจลະนันท์ | กองบรรณาธิการ |
| 11. พญ.นฤมล คล้ายแก้ว | กองบรรณาธิการ |
| 12. นพ.ประเดิมชัย คงคำ | กองบรรณาธิการ |
| 13. พญ.ปิยาภรณ์ อภิศารธนรัักษ์ | กองบรรณาธิการ |
| 14. นพ.อภิชาติ แสงจันทร์ | กองบรรณาธิการ |
| 15. พญ.อภิญา ลีรพันธ์ | กองบรรณาธิการ |

สารบัญ

จุลสารสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
ปีที่ 17 ฉบับที่ 87 ประจำเดือน มกราคม-กุมภาพันธ์ 2553

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ.....	1
Interhospital GI Conference.....	4
Noncirrhotic Portal Hypertension.....	19
Utility of Transient Elastography in Clinical Practice.....	42
Research Highlight.....	63
Radiological Corner.....	75
Endoscopic Corner.....	80
Pathological Corner.....	84
คุยกับ บ.ก.....	87
ใบสมัครสมาชิก.....	88



Interhospital GI Conference

นพ.จักรสิน ไสตติสุขพร
นพ.นรินทร์ อจละนันท์
หน่วยโรคทางเดินอาหารและอายุรศาสตร์เขตร้อน
โรงพยาบาลรามธิบดี

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 21 ปี อาชีพนักศึกษา ภูมิลำเนา จ.พัทลุง
อาการสำคัญคือผู้ป่วยถูกส่งมาปรึกษาจากคลินิกโรคหัวใจเรื่องผล
เลือดการทำงานของตับผิดปกติ

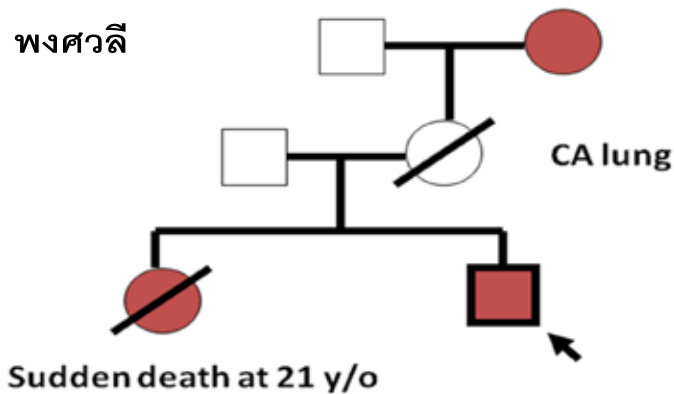
ประวัติปัจจุบัน

1 ปีก่อนมาตรวจโรงพยาบาล มีอาการเหนื่อยมากขึ้น เวลาวิ่งเหนื่อย
ขึ้นอย่างผิดสังเกต นอนราบได้ ไม่มีตื่นขึ้นมาหอบกลางดึก ไปรักษาที่โรง
พยาบาลเอกชนบอกว่าเป็นโรคหัวใจโต กินยาแล้วมีอาการเวียนศีรษะจึงมา
ตรวจที่โรงพยาบาลรามธิบดี คลินิกโรคหัวใจ ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และ
Echocardiogram วินิจฉัยเป็น Hypertrophic cardiomyopathy ตอนนี้ functional
class II ได้รับตรวจเลือดตามปกติทั่วไปไม่ได้มีอาการอะไรผิดปกติมากขึ้น รับ
ประทาน diltiazem 90 มก./วัน ผลการตรวจพบว่า มีการทำงานของตับผิดปกติ
จึงส่งมาปรึกษาแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ

ผลเลือดก่อนส่งมาปรึกษาที่คลินิกทางเดินอาหารและตับ ครั้งแรก:
AST 144 IU/L ALT 115 IU/L F/U 3 wk: AST 199 IU/L ALT 180 IU/L ALP 107
IU/L GGT 93 IU/L TP 8.03 g/dl ALB 4.38 g/dl TB 0.8 mg/dl DB 0.2 mg/dl
CHOL 212 mg/dl TG 65 mg/dl

ประวัติอดีต: ไม่เคยมีตัวเหลืองตาเหลืองมาก่อน ปฏิเสธประวัติแพ้
ยา ไม่มีมสุรา ไม่เคยฉีดยาเสพติดเข้าเส้น ไม่เคยสัก ไม่สูบบุหรี่ ปฏิเสธประวัติ
ได้รับเลือด 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาลกินยา amidarone 200 มก./วัน แต่หยุด
มา 2 เดือนตั้งแต่ตรวจพบมีการทำงานของตับผิดปกติ

ประวัติครอบครัว: พี่สาวมีตับโตเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจอายุ 21 ปี,
มารดาเป็นมะเร็งปอดเสียชีวิต บิดาแข็งแรงดี ไม่เป็นโรคตับทั้งคู่, ยายอายุ 80
ปี เป็นโรคหัวใจยังมีชีวิตอยู่



ตรวจร่างกาย

Vital signs: BT 37°C BP 100/70 mmHg PR 83/min BW 59.2 kg HT
170 cm

HEENT: not pale anicteric sclerae, no lymphadenopathy

JVP: not engorged

Heart: PMI is at 5th ICS midclavicular line, left and right ventricular heaving, regular heart rate, pansystolic ejection murmur gr. II at left parasternal border

Lungs: normal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: soft, not tender, active bowel sound, liver 2 FB below right costal margin, soft with sharp edge, spleen 3 FB below left costal margin, no sign of chronic liver disease

Extremities: no edema

Neurological examination

- น่องขรุขระ ลูกขึ้นได้, ขึ้นบันได้ได้, หยิบจับสิ่งของไม่หลุดมือ
 - Mild calf hypertrophy of both legs
 - Motor power : proximal muscles grade IV of both lower extremities
 - Absence of Babinski sign

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 13.1 g/dl Hct 39% WBC 6740 cell/ml (N 56%L 35%) platelet 313000/ml

BUN 11 mg/dl Cr 0.9 mg/dl Na 139 mEq/L K 4.07 mEq/L Cl 100 mEq/L HCO₃ 26.5 mEq/L, Ca 9 mg/dl, inorganic phosphate 4.8 mg/dl, blood sugar 72 mg% Uric 6.9 mg/dl CPK 212 u/l (30-200)

Viral hepatitis serology: HBsAg negative, AntiHBs negative, AntiHBc negative, AntiHCV : negative

ANA: negative

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

1. Hypertrophic cardiomyopathy
2. Family history of heart disease with sudden death
3. Hepatosplenomegaly with elevation of serum aminotransferase

อภิปราย

ผู้ป่วยอายุน้อยมีปัญหาเรื่อง โรคหัวใจ ตับม้ามโต ร่วมกับมีประวัติโรคหัวใจในครอบครัวร่วมด้วย ทำให้นึกถึงกลุ่มโรค glycogen storage disease, amyloidosis และ hemochromatosis แต่น่าจะเป็น glycogen storage disease มากที่สุดเนื่องจากการตรวจร่างกายพบแขนขาอ่อนแรงเล็กน้อยและมี calf hypertrophy ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ในโรคนี้ ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ไม่เหมือน amyloidosis ตรงที่การตรวจร่างกายพบว่าตับนุ่ม ซึ่งโดยทั่วไปในผู้ป่วย amyloidosis มักตรวจร่างกายพบตับค่อนข้างแข็งและโตพอสมควร ส่วนผลเลือดแดงการทำงานของตับมักมีซีรั่ม alkaline phosphatase สูงผิดปกติมากกว่า 500 u/l ซึ่งพบได้ 61% ของผู้ป่วยโรคนี้และมักพบอาการที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะอื่นๆ เช่น ลึ้นไต nephrotic syndrome, peripheral neuropathy, carpal tunnel syndrome และความผิดปกติของหัวใจ แต่ผู้ป่วยรายนี้พบเพียงอาการทางหัวใจและการอ่อนแรงของแขนขาเล็กน้อยเท่านั้น

Hereditary Hemochromatosis ซึ่งเกิดจากการสะสมของเหล็กมากในร่างกายผิดปกติ มีอาการแสดงของโรคในหลายอวัยวะ เช่น เบาหวาน ความผิดปกติของข้อ และโรคหัวใจ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบความผิดปกติดังกล่าวและการตรวจ iron study พบ transferrin saturation 32% และ serum ferritin 116 ng/ml จึงไม่น่าเป็นสาเหตุของโรคในผู้ป่วยรายนี้

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมในผู้ป่วยนี้เนื่องจากสงสัยกลุ่มโรค Infiltrative disease ดังกล่าวข้างต้น พบว่า

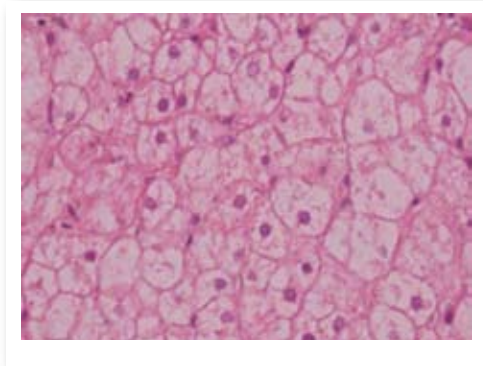
- Echo cardiogram: Moderate concentric LVH with sparkle appearance of myocardium, Trivial MR, normal TV, PV, AV LVEF 66%

- Ultrasound of upper abdomen: The liver appears increase in size and coarse parenchymatous echogenic pattern. No hepatic mass or biliary ductal dilatation is seen. Gallbladder appears normal with no evidence of gallbladder. The spleen is prominent in size. An ill-defined hypoechoic nodule with internal focal calcification and hyperechoic tubular structure at lower pole of spleen. No ascites ดังภาพที่ 1

- Liver biopsy: Diffuse swelling of hepatocyte containing clear cytoplasm, arranging in sheets or mosaic patterns. Diffuse nuclear glycogenation is noted. Few inflammatory cell infiltrate and the compressed sinusoidal space. The hepatocytes are obviously stain positively with PAS demonstrating glycogen deposition ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 1



ภาพที่ 2

จากผลการตรวจทางพยาธิดังกล่าว ทำให้สงสัยว่าผู้ป่วยรายนี้น่าจะมีปัญหาจาก Glycogen storage disease จึงได้ส่งตรวจ enzyme assay analysis พบมี glycogen debranching enzyme deficiency

Glycogen storage disease (GSD) เป็นโรคที่ความผิดปกติของ glycogen metabolism ดังภาพที่ 3 แต่ที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการสะสม glycogen ที่ตับจนทำให้ตับโต คือ ชนิดที่ I, III และ IV เท่านั้น ส่วนชนิดอื่นนั้น อาจเป็นสาเหตุให้ตับโตได้แต่ก็ไม่ทำให้เกิดความผิดปกติใดๆ ความชุกของโรค ประมาณ 1 ใน 50,000 ถึง 1 ใน 100,000 คน glycogen metabolism เกิดได้ในหลายอวัยวะ แต่ที่สำคัญคือที่ตับและกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นแหล่งของน้ำตาลและพลังงานสำรองที่สำคัญ



ภาพที่ 3

Glycogen ประกอบด้วยน้ำตาลกลูโคสต่อเป็นโซ่ยาว เมื่อรับประทาน อาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตสารดังกล่าวจะผ่านกระบวนการเผาผลาญได้ เป็น glucose-6-phosphate (G6P) และ glucose-1-phosphate (G1P) ดังภาพที่ 3 ความผิดปกติในการทำงานของเอนไซม์ชนิดต่างๆ ในขบวนการ glycogen metabolism จะทำให้เกิดโรคชนิดต่างๆ

Glycogen storage disease type I เป็นความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดและ พบมากที่สุดในกลุ่ม GSD อันเป็นผลจากการขาดส่วนประกอบของระบบ เอนไซม์ที่เกี่ยวกับการขนส่ง G6P จาก cytosol ไปสู่ endoplasmic reticulum โดย G6P translocase และ glucose-6-phosphatase (G6Pase) ทำให้แยกความผิดปกติ ของโรคออกเป็น 2 ชนิดย่อยได้แก่ 1a และ 1b อย่างไรก็ตามชนิด 1b มักมีการ ลดลงและการทำงานของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลผิดปกติ ผู้ป่วยจึงมักมีอาการ ติดเชื้อเป็นๆ หายๆ และอาการคล้ายโรค crohn's disease นอกจากนี้การทำงานผิดปกติของ G6Pase (type 1a) หรือ G6P translocase (type 1b) จะไป ยับยั้งการสร้างน้ำตาลกลูโคสโดยขบวนการ gluconeogenesis, glycogenolysis และ metabolism ของน้ำตาลฟรุกโตสหรือกาแลคโตสซึ่งทำให้เกิดภาวะน้ำตาล ในเลือดต่ำนานถึง 90-180 นาที หลังจากกินน้ำตาลกลูโคส มีผลให้ metabolism ของ lactate และ fatty acid รวมถึงการสลายกลูโคสเพื่อใช้เป็นแหล่งพลังงาน หดแทน

อาการแสดงของโรค Glycogen storage disease ชนิด 1 มักมีอาการตั้ง แต่เด็ก โดยจะมีอาการซีด ซัก และหมดสติจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำหรือ ความเป็นกรดในเลือดสูง ท้องโต กล้ามเนื้ออ่อนแรง และพัฒนาการช้ากว่า ปกติ ตรวจร่างกายพบตับโต แต่ม้ามมักมีขนาดปกติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมี ความผิดปกติเป็นเวลานานทำให้มีความผิดปกติของการเจริญเติบโต ตัวเตี้ย และอ้วน กระดูกเจริญเติบโตช้าและความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลง xanthoma มักเกิดภายหลังหมดประจำเดือนบริเวณคิ้ว ข้อเข่า สะโพก หรือแผ่น ก้นงมูกซึ่งทำให้เกิดเลือดกำเดา ผู้ป่วยมักมีภาวะผิดปกติทางสมองร่วมด้วย บ่อย เช่น โรคลมชัก หูหนวก ซึ่งมักเป็นผลจากการมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ บ่อยๆ lactic acidosis พบประมาณ 4-8 เท่า ซึ่งมักจะเกิดร่วมกับการมีกล้ามเนื้อ

เนื้ออ่อนแรง หายใจเร็ว อ่อนเพลีย ปวดเมื่อย และปวดศีรษะ กรดยูริกในเลือดที่สูงนานอาจทำให้เกิดโรคเกาต์ ข้ออักเสบ และความผิดปกติทางเส้นประสาท ผู้ป่วยบางคนอาจมีไตขนาดใหญ่ได้จากการสะสมของ Glycogen ที่ไตทำให้เกิดไตวาย ไชมันไตรกลีเซอไรด์และคลอเลสเทอรอลในเลือดสูงพบได้ทั้งในชนิด Ia และ Ib ตับโตใน Glycogen storage disease ชนิด 1 เพราะมีการสะสมของ Glycogen และไขมันในตับมากขึ้น ผลเลือดแสดงการอักเสบของตับเล็กน้อยแต่มักไม่รุนแรงจนเกิดตับแข็งหรือตับวาย hepatic adenoma พบได้ 22-75% มักเกิดในช่วง 20-30 ปี ซึ่งจำนวนเนื้องอกจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้นเรื่อยๆ โดยยังไม่ทราบสาเหตุที่ทำให้เกิดเนื้องอกดังกล่าวแต่มีสมมุติฐานเชื่อว่าน่าจะเกิดจากความไม่สมดุลของปริมาณ glucagon และ insulin ในเลือด

การวินิจฉัย Glycogen storage disease ชนิดที่ 1 โดยมีการเพิ่มของ glycogen ในตับ การวินิจฉัยที่แม่นยำที่สุด คือ การวัดระดับการทำงานของเอนไซม์ในเนื้อตับที่ไม่ได้ผ่านการแช่แข็ง นอกจากนี้ยังมีวิธีการวัดระดับกลูโคสและ lactate หลังจากที่ได้ glucagon หรือการตอบสนองของระดับกลูโคสหลังจากให้น้ำตาลฟรุกโตสหรือกาแลคโตสซึ่งใน GSD type I จะไม่ตอบสนองต่อการให้น้ำตาลดังกล่าว การวิเคราะห์ทางพันธุกรรมอาจช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ได้

การรักษา มีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันความผิดปกติของการเผาผลาญสารอาหารต่างๆ และภาวะแทรกซ้อนได้โดยควบคุม

1. ระดับน้ำตาลในเลือดก่อนอาหารให้สูงกว่า 3.5-4.3 mmol/L
2. อัตราส่วนระหว่าง lactate และ creatinine ในปัสสาวะให้ต่ำกว่า 0.06 mmol/L
3. กรดยูริกสูงกว่าระดับปกติเล็กน้อย
4. ระดับความเป็นด่างในหลอดเลือดต่ำสูงกว่า 5 mmol/L
5. ระดับไบคาร์บอเนตในเลือดมากกว่า 20 mmol/L
6. ระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 6 mmol/L
7. ระดับดัชนีมวลร่างกายอยู่ระหว่าง 0-2 ของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

การควบคุมภาวะดังกล่าวข้างต้นต้องอาศัยการให้อาหารคาร์โบไฮเดรตระดับสูงเป็นแป้งข้าวโพดดิบแบ่งกินหลายมื้อในเวลากลางวันปริมาณ 2 g/kg ทุก 6 ชม. (6-8 mg/kg/min) และให้อาหารต่อเนื่องตลอดเวลาในช่วงกลางคืนเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

สำหรับทารกที่เป็น GSD type 1 อาหารสูตรที่ให้ต้องไม่มีฟรุกโตสหรือกาแลคโตสโดยให้ช่วงกลางวันๆ และให้ช่วงกลางคืนอย่างต่อเนื่อง เพื่อป้องกันไม่ให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดต่ำ นอกจากนี้ยังแนะนำให้รับประทานยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่เป็น GSD type 1b เพราะมีเม็ดเลือดขาวต่ำ และอาจให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) เพื่อทำให้ปริมาณภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในเลือดเพิ่มมากขึ้น การรักษาด้วยการเปลี่ยนตับสามารถช่วยแก้ไขความผิดปกติในการเผาผลาญสารอาหารได้และทำให้ผู้ป่วยเจริญเติบโตได้ตามปกติ

Glycogen storage type III เกิดจากการขาด glycogen debranching enzyme (GDE) ทำให้มีการสะสมของ dextrin และจำกัดการปล่อยกลูโคสใน GSD ชนิด III นี้ กระบวนการสร้างไกลโคเจนจะยังทำงานตามปกติ ดังนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีอาการไม่มากและสามารถอดอาหารได้นานกว่า GSD ชนิดอื่น GDE ถูกควบคุมโดยยีนตัวเดียวแต่มีผลต่อขบวนการที่ใช้ amylo-1,6-glucosidase และ oligo-1,4→1,4 glucan transferase ซึ่งเป็นสาเหตุของ GSD type IIIa และ IIIb ตามลำดับ ลักษณะของ GSD type IIIa มีความผิดปกติของตับและกล้ามเนื้อพบได้ 80% ของ GSD type III แต่ชนิด IIIb มีลักษณะความผิดปกติของตับอย่างเดียว 15% ของ type III ทั้งหมด ส่วนชนิด IIIc มีความผิดปกติของการทำงาน glucosidase อย่างเดียว และ ชนิด IIId มีความผิดปกติเฉพาะการทำงานของ transferase

อาการที่พบ ได้แก่ อาการจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ การเจริญเติบโตช้า ตับโตเป็นผลจากการที่มี glycogen สะสมแต่จะไม่มีไขมันสะสมในตับ มีพังผืดใต้น้อย ระดับ lactate และกรดยูริกในเลือดจะปกติ การอักเสบของตับไม่มาก อาจจะมีไขมันในเลือดสูงได้ และมีการตอบสนองที่ปกติต่อการให้

กลูโคสและฟลูคโตส ผู้ป่วย GSD ชนิดนี้มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงซึ่งจะแย่ลงเมื่อ ออกแรงมากขึ้น และมีกล้ามเนื้อลีบได้ มีหัวใจโตได้ การวินิจฉัยทำได้โดยการ วิเคราะห์เอนไซม์โดยตรงจากเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อหรือตับหรือเม็ดเลือดขาว พบ hepatic adenoma ได้ 25%

การรักษาโดยให้อาหารโปรตีนสูง คาร์โบไฮเดรตต่ำเพื่อส่งเสริมให้มีการเจริญเติบโต การทำงานของกล้ามเนื้อปกติ และป้องกันไม่ให้ตับโตมากเกินไป การให้อาหารดังกล่าวทำให้มีการสร้าง glycogen เพียงพอและลดความต้องการเก็บสะสม glycogen ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ จะรักษายาก และตับโต มักไม่หาย อาจต้องการรับประทานข้าวโพดดิบอย่างต่อเนื่องในเวลากลางคืน

Glycogen storage type IV หรือ Amylopectinosis เกิดจากการขาด branching enzyme ซึ่ง GSD ชนิดนี้พบได้ไม่บ่อย ตับโตของโรคชนิดนี้เกิดจากการสะสมไกลโคเจนและ amylopectin ในเซลล์ตับ นอกจากนี้จะทำให้เกิดท้องโต น้ำหนักไม่ขึ้นตามปกติ มักแสดงอาการในช่วงที่เป็นทารก อาการแสดงของโรคตับเรื้อรังมักจะเกิดในช่วงหลังของโรค GSD type IV บางรายมีอาการรุนแรงมากทำให้พิการและตายตั้งแต่แรกคลอด มีภาวะหัวใจโตและความผิดปกติของการพัฒนาระบบประสาทกล้ามเนื้อ การตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมและอาการแสดงของยีนส์ที่ควบคุม branching enzyme พบมีความหลากหลายมาก และไม่สามารถทำนายอาการที่พบได้ชัดเจน ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำพบได้ไม่บ่อย การตอบสนองต่อการให้น้ำตาลกาแลคโตสและฟลูคโตสเป็นไปตามปกติ ระดับ lactate และ pyruvate เป็นปกติ การอักเสบของตับจะพบไม่บ่อย ถ้ามีตับแข็งจะเป็นชนิด macronodular ย้อม PAS จะให้ผลบวกเพราะมีการสะสม amylopectin ในเซลล์ตับ

การวินิจฉัย GSD ชนิดนี้ทำได้โดยการตรวจวิเคราะห์เอนไซม์โดยตรงจากเนื้อเยื่อตับหรือ fibroblast ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตายภายใน 3 ปีแรกของชีวิตถ้าไม่ได้รับการรักษา การรักษาด้วยอาหารโปรตีนสูงและคาร์โบไฮเดรตต่ำทำให้การเผาผลาญที่ผิดปกติและการเจริญเติบโตดีขึ้น แต่ไม่สามารถยับยั้งการสะสมของ

amylopectin ได้ การเปลี่ยนตัวทำให้อาการที่เกิดจากตับผิดปกติลดลงได้ แต่อาการหัวใจและเม็ดเลือดขาวทำงานผิดปกติจากการสะสม amylopectin จะยังคงมีอยู่

ในผู้ป่วยรายนี้ได้ทำการตรวจวิเคราะห์เอนไซม์พบว่ามีความผิดปกติของ debranching enzyme อาการและอาการแสดงที่ไม่รุนแรง การตรวจชิ้นเนื้อตับพบมีการสะสมของ glycogen โดยไม่มีการสะสมของไขมันภายในตับทำให้วินิจฉัยเป็น GSD type IIIb เพราะมีความผิดปกติของทั้งตับและกล้ามเนื้อส่วนร่วมกัน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการรับประทานคาร์โบไฮเดรตจากแป้งข้าวโพดดิบเพียงอย่างเดียว พบว่าหลังได้รับการรักษานานสองปี ไม่พบว่ามีตับโตและกล้ามเนื้ออ่อนแรงอีก การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจพบว่ากล้ามเนื้อที่หนากลับมาเป็นปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Ghishan FK, Ballew MP. Inborn errors of carbohydrate metabolism. In Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds): Liver Disease in Children, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001;565.
2. Matern D, Seydewitz HH, Bali D, et al. Glycogen storage disease type I: Diagnosis and phenotype/genotype correlation. Eur J Pediatr 2002; 161(Suppl 1):S10.
3. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Glycogen storage disease type I: Diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). Eur J Pediatr 2002;161(Suppl 1): S20.
4. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: Results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. J Pediatr 2000;137:187.

5. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Crohn's-like ileo-colitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: Two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr* 2003;92:1415.
6. Rake JP, Visser G, Huismans D, et al. Bone mineral density in children, adolescents and adults with glycogen storage disease type Ia: A cross-sectional and longitudinal study. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:371.
7. Melis D, Parenti G, Della Casa R, et al. Brain damage in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2004;144:637.
8. Bandsma RH, Smit GP, Kuipers F. Disturbed lipid metabolism in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 1):S65.
9. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: Pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 1):S46.
10. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, et al. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: A series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 1997;24:276.
11. Moses SW. Historical highlights and unsolved problems in glycogen storage disease type 1. *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 1):S2.
12. Rake JP, Visser G, Labrune P, et al. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. European Study on Glycogen Storage Disease type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 1):S112.
13. Visser G, Rake JP, Kokke FT, et al. Intestinal function in glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:261.
14. Rake JP, ten Berge AM, Visser G, et al. Glycogen storage disease type Ia: Recent experience with mutation analysis, a summary of mutations reported in the literature and a newly developed diagnostic flow chart. *Eur J Pediatr* 2000;159:322.

15. Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b. European Study on Glycogen Storage Disease type 1. Eur J Pediatr 2002;161 Suppl 1:S120-3.
16. Daublin G, Schwahn B, Wendel U: Type I glycogen storage disease: Favourable outcome on a strict management regimen avoiding increased lactate production during childhood and adolescence. Eur J Pediatr 2002;161(Suppl 1):S40.
17. Wolfsdorf JI, Crigler JF Jr. Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:136.
18. Schwenk WF, Haymond MW. Optimal rate of enteral glucose administration in children with glycogen storage disease type I. N Engl J Med 1986;314:682.
19. Calderwood S, Kilpatrick L, Douglas SD, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy for patients with neutropenia and/or neutrophil dysfunction secondary to glycogen storage disease type 1b. Blood 2001;97:376.
20. Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr 2002; 161(Suppl 1):S83.
21. Selby R, Starzl TE, Yunis E, et al. Liver transplantation for type I and type IV glycogen storage disease. Eur J Pediatr 1993;152 (Suppl 1): S71.
22. Matern D, Starzl TE, Arnaout W, et al. Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. Eur J Pediatr 1999; 158(Suppl 2):S43.

23. Adachi M, Shinkai M, Ohhama Y, et al. Improved neutrophil function in a glycogen storage disease type 1b patient after liver transplantation. *Eur J Pediatr* 2004;163:202.
24. Martinez-Olmos MA, Lopez-Sanroman A, Martin-Vaquero P, et al. Liver transplantation for type 1b glycogenosis with reversal of cyclic neutropenia. *Clin Nutr* 2001;20:375.
25. Zingone A, Hiraiwa H, Pan CJ, et al. Correction of glycogen storage disease type 1a in a mouse model by gene therapy. *J Biol Chem* 2000;275:828.
26. Beaty RM, Jackson M, Peterson D, et al. Delivery of glucose-6-phosphatase in a canine model for glycogen storage disease, type 1a, with adeno-associated virus (AAV) vectors. *Gene Ther* 2002;9:1015.
27. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 4;95:2003.
28. Horinishi A, Okubo M, Tang NL, et al. Mutational and haplotype analysis of AGL in patients with glycogen storage disease type III. *J Hum Genet* 2002;47:55.
29. Moses SW. Pathophysiology and dietary treatment of the glycogen storage diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:155.
30. Siciliano M, De Candia E, Ballarin S, et al. Hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis in type IIIa glycogen storage disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:80.
31. Goldberg T, Slonim AE. Nutrition therapy for hepatic glycogen storage diseases. *J Am Diet Assoc* 1993;93:1423.
32. Maruyama K, Suzuki T, Koizumi T, et al. Congenital form of glycogen storage disease type IV: A case report and a review of the literature. *Pediatr Int* 2004;46:474.
33. Moses SW, Parvari R. The variable presentations of glycogen storage

- disease type IV: A review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol Med* 2002;2:177.
34. de Moor RA, Schweizer JJ, van Hoek B, et al. Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type IV. *Arch Dis Child* 2000;82:479.
 35. Rosenthal P, Podesta L, Grier R, et al. Failure of liver transplantation to diminish cardiac deposits of amylopectin and leukocyte inclusions in type IV glycogen storage disease. *Liver Transpl Surg* 1995;1:373.
 36. Jaeken J, Carchon H. Congenital disorders of glycosylation: A booming chapter of pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:434.
 37. Wu X, Steet RA, Bohorov O, et al. Mutation of the COG complex subunit gene COG7 causes a lethal congenital disorder. *Nat Med* 2004;10:518.
 38. Freeze HH. Congenital disorders of glycosylation and the pediatric liver. *Semin Liver Dis* 2001;21:501.
 39. Miller BS, Freeze HH. New disorders in carbohydrate metabolism: Congenital disorders of glycosylation and their impact on the endocrine system. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:103.
 40. Damen G, de Klerk H, Huijmans J, et al. Gastrointestinal and other clinical manifestations in 17 children with congenital disorders of glycosylation type Ia, Ib, and Ic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:282.
 41. Babovic-Vuksanovic D, Patterson MC, Schwenk WF, et al. Severe hypoglycemia as a presenting symptom of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *J Pediatr* 1999;135:775.
 42. Kjaergaard S, Skovby F, Schwartz M. Absence of homozygosity for predominant mutations in PMM2 in Danish patients with carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1. *Eur J Hum Genet* 1998;6:331.



Noncirrhotic Portal Hypertension

นพ.อรุณ ศิริปัญญา

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล

กลุ่มงานอายุรกรรม แผนกทางเดินอาหาร รพ.ราชวิถี

บทนำ

Portal hypertension คือ ภาวะความดันของระบบหลอดเลือด portal สูงขึ้นโดยมีสาเหตุมาจากตับแข็งหรือโรคตับที่ไม่ได้มีภาวะตับแข็ง

คำจำกัดความ

ความดันของ portal vein ในภาวะปกติมีค่าประมาณ 5-10 มม.ปรอท การวัด portal pressure โดยตรง ถ้าพบมีความดันเพิ่มขึ้นจากภาวะปกติมากกว่า 10 มม.ปรอท จะถือว่าเป็น portal hypertension^{1,2} (ค่าความดันใน portal vein สูงประมาณ 15-40 มม.ปรอท) ส่วนการวัด portal pressure ทางอ้อมเป็นการวัด hepatic venous wedge pressure (HVWP) โดยการใส่สายสวนเข้าทาง inferior vena cava และให้ปลายสายสวนเข้าทาง hepatic vein หลังจากนั้นจึงใช้ balloon ที่ปลายสายอุดรูหลอดเลือด เพื่อให้ความดันเลือด 2 ด้านต่อ balloon แยกจากกันเป็นสองระบบ เมื่อ

วัดความดันของหลอดเลือดที่ปลายสายสวนจะได้ค่าความดันของ portal pressure การวัดความดันโดยวิธีนี้ HVWP จะมีค่าน้อยกว่า การวัดความดันของ portal vein โดยตรงประมาณ 5 มม.ปรอท และจะถือว่า มี portal hypertension เมื่อ HVWP มีค่ามากกว่า 10-30 มม.ปรอท² portal hypertension อาจมีสาเหตุมาจากตับแข็งหรือไม่ใช่ภาวะตับแข็ง โดยสาเหตุจากภาวะหลังนี้เรียกว่า noncirrhotic portal hypertension (NCPH) ซึ่งอาจเกิดจากพยาธิสภาพในตับหรือภายนอกตับ

กลไกการเกิด Portal hypertension

Portal hypertension เป็นภาวะที่เกิดจากความต้านทานของเส้นเลือดภายในระบบหลอดเลือด portal และเนื้อตับเพิ่มมากขึ้น โดย portal pressure มีค่าแปรผันตาม blood flow และ vascular resistance ดังนั้น portal pressure จะสูงเมื่อมีการเพิ่ม blood flow จากการเพิ่มการไหลเวียนเลือดในระบบหลอดเลือด portal หรือมีการเพิ่ม cardiac output หรือ arterio-venous shunt/malformation หรืออาจเกิดจากการเพิ่มความต้านทานของระบบหลอดเลือด portal ซึ่งสัมพันธ์กับการตีบแคบของเส้นเลือด โดยอาจเกิดได้ทั้งการอุดตันของระบบหลอดเลือด portal ภายในหรือนอกเนื้อตับ³ ในภาวะปกติระบบหลอดเลือด portal ไม่ได้ติดต่อโดยตรงกับระบบหลอดเลือดรวม เมื่อเกิด portal hypertension จะมีเลือดลัดไปสู่ระบบการไหลเวียนหลอดเลือดดำที่มีความดันต่ำกว่า โดยมีการเปิดช่องทางใหม่ให้เชื่อมต่อกับระบบหลอดเลือดรวม เกิด collateral circulation ขึ้น

สาเหตุของ NCPH

ตารางแสดงทางคลินิกของ portal hypertension จะพบเมื่อโรคดำเนินไปมากแล้ว โดยมีสาเหตุดังแสดงในตารางที่ 1

Posthepatic	Intrahepatic	Prehepatic
Budd-Chiari syndrome	Presinusoidal	Portal vein thrombosis
Inferior vena caval obstruction	Schistosomiasis	Splenic vein thrombosis
Constrictive pericarditis	Sarcoidosis	
Right-sided heart failure	Idiopathic portal hypertension	
Severe tricuspid regurgitation	Primary biliary cirrhosis	
	Sinusoidal	
	Alcoholic cirrhosis	
	Cryptogenic cirrhosis	
	Postnecrotic cirrhosis	
	Alcoholic hepatitis	
	Postsinusoidal	
	Sinusoidal obstruction syndrome	

(สรุปจาก Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed)

Idiopathic Portal Hypertension (Noncirrhotic Portal Fibrosis, Hepatoportal Sclerosis)

ในปี ค.ศ. 1962 แพทย์ชาวอินเดียได้รายงานกลุ่มโรคที่มีม้ามโต โดยไม่มีหลักฐานของตับแข็งจากการตรวจศพ⁴ ในปีเดียวกันนักวิจัยชาวญี่ปุ่นศึกษาเกี่ยวกับการไหลเวียนเลือดในผู้ป่วยที่มีความดัน portal สูง ขณะผ่าตัดพบว่าประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยไม่มีตับแข็ง พบมี portal fibrosis ในความรุนแรงต่างๆ⁵ เรียกภาวะนี้ว่า “noncirrhotic portal fibrosis (NCPF)” ในประเทศอินเดีย และ “idiopathic portal hypertension (IPH)” ในประเทศญี่ปุ่น

รายงานผู้ป่วยที่ไม่มีตับแข็ง 36 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีภาวะความดันในหลอดเลือด portal สูง พบว่ามี phleboscrosis ของหลอดเลือด portal ทั้งส่วนภายในและภายนอกตับเรียกว่า “hepatoportal sclerosis (HPS)”⁶ ภายหลังจากนั้นมีการรายงานเรื่อง NCPF, IPH และ HPS จากทั่วทุกมุมโลกโดยถูกกล่าวถึงด้วยหลายชื่อ ได้แก่ obliterative portal venopathy, benign intrahepatic portal hypertension และ idiopathic presinusoidal portal hypertension⁷⁻¹⁴ แม้ว่าจะมีความแตกต่างของค่าความดันในตับและสาเหตุที่หลากหลาย จากการค้นพบในหลายภูมิภาคทั่วโลก แต่จากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิและลักษณะทางคลินิกที่เหมือนกันทำให้คิดว่าเป็นโรคเดียวกัน โดยใช้ชื่อว่า “idiopathic portal hypertension”¹⁵ (IPH) หมายถึง การที่มีภาวะความดันในหลอดเลือด portal สูงในผู้ป่วยที่ไม่มีตับแข็ง โดยมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิ คือ พบการหนาตัวของผนังรอบหลอดเลือด portal รวมทั้งการหนาตัวของหลอดเลือดดำและการขยายตัวของหลอดเลือดขนาดเล็กภายในตับ

ระบาดวิทยา

IPH พบได้ทั่วโลกแต่พบได้บ่อยในประเทศที่กำลังพัฒนา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในทวีปเอเชีย โดยพบ IPH เป็นสาเหตุของภาวะความดันในหลอดเลือด portal สูงประมาณ 15-25% ในประเทศอินเดีย^{16,17} และ 30% ในประเทศญี่ปุ่น¹⁹ โรคนี้มักพบในผู้ป่วยที่มีฐานะยากจน¹⁸ เพศและอายุที่พบไม่แน่นอนจนถึงแม้ว่าการกระจายของอายุและเพศในหลายประเทศที่มีความแตกต่างกัน^{19,20}

สาเหตุ

สาเหตุของโรค IPH นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามเชื่อว่าเกิดจากหลายพยาธิสรีรวิทยา

1. Recurrent infection

การติดเชื้อซ้ำๆ ในวัยเด็ก เช่น การติดเชื้อบริเวณสายสะดือ การติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหารจนทำให้เกิดอุจจาระร่วง มักพบได้บ่อยในประชากรที่มีฐานะยากจน ซึ่งเชื่อว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด portal pyemia และ pylephlebitis ส่งผลให้เกิด vascular endothelial injury, micro thrombosis, sclerosis และการอุดตันในหลอดเลือดดำ portal ขนาดเล็กและกลางทำให้เกิดภาวะ IPH เมื่อโตเป็นผู้ใหญ่²⁰ เพื่อสนับสนุนสมมุติฐานดังกล่าวจึงมีการทดลองฉีดเชื้อแบคทีเรีย Escherichia coli เข้าไปในหลอดเลือด portal ของกระต่ายพบว่า สามารถทำให้เกิด NCPF²¹

2. Altered immune response

ภาวะนี้อาจเกิดจากการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย IPH ที่เปลี่ยนแปลงไป^{23,24} โดยพบว่ามีการเกี่ยวข้องกันได้บ่อยระหว่าง autoimmune disease กับ IPH²⁴⁻²⁶ โดยตรวจพบ Anti-DNA antibodies พบมากกว่า 65% ในผู้ป่วย IPH ชาวญี่ปุ่น²⁴

3. Genetic predisposing

โดยพบประวัติครอบครัวและความถี่ของ HLA-DR3 สัมพันธ์กับผู้ป่วย IPH²⁷

4. Hypercoagulability

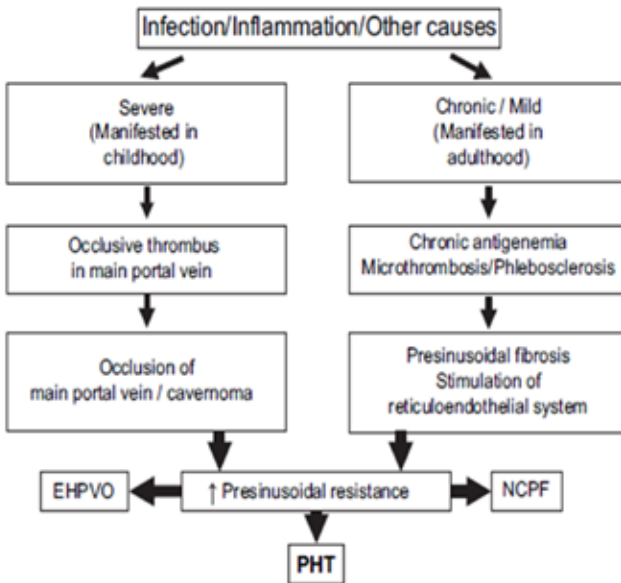
รายงานความเกี่ยวข้องของ IPH กับ hypercoagulable ในผู้ป่วยชาวตะวันตก 28 รายมี prothrombotic disorder ได้ 50% ของผู้ป่วย²⁸ และจากการติดตามพบว่า ผู้ป่วย 13 ราย เกิด portal vein thrombosis ภายในเวลาเฉลี่ย 7.6 ปี (1-21 ปี) และให้การรักษาด้วย anticoagulant ในผู้ป่วย IPH ที่มี prothrombotic disorder รายงานจากประเทศตุรกีพบ extrahepatic portal vein thrombosis ในผู้ป่วย 7 จาก 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 20% ในผู้ป่วยที่เป็น HPS ภายหลังจากติดตามต่อเนื่องกว่า 5 ปี²⁹

5. HIV infection

มีการรายงาน HPS จนทำให้เกิด variceal bleeding ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HIV³⁰ พยาธิกำเนิดยังไม่แน่ชัดแต่อาจจะเกิดจากผลของยาต้านไวรัสต่อหลอดเลือดเล็กๆ ในตับหรือเป็นผลโดยตรงจากการติดเชื้อ HIV เอง

6. สัมผัสหรือรับประทาน Arsenic, vinyl chloride monomers, Copper sulphate, Hypervitaminosis A และ cytotoxic drugs เป็นเวลานาน

สามารถทำให้เกิดอาการหรือการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิคล้ายกับ IPH³⁶⁻³⁹ ดังนั้นควรซักประวัติ หรือสืบค้นหาการสัมผัสสารต้องสงสัยในผู้ป่วยที่มี IPH



ภาพที่ 1 Etiopathogenesis of NCPF and EHPVO (ดัดแปลงจาก Clin Liver Dis 2006;10:627-65.)

อาการแสดง

ผู้ป่วย IPH มักมาด้วยภาวะแทรกซ้อนจาก portal hypertension โดยที่ยังมีการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ อาการทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุดคือ variceal bleeding ซึ่งมักมีอัตราการอยู่รอดสูงเนื่องจากการทำงานของตับที่ยังดีอยู่

Jaundice, ascites และ hepatic encephalopathy พบได้ไม่บ่อย และ ถ้าพบมักเป็นในช่วงท้ายของโรคตามหลังการมีเลือดออกในทางเดินอาหารหลายๆ ครั้ง อาจพบ hepatopulmonary syndrome ในผู้ป่วย IPH และหายได้หลังการทำการปลูกถ่ายตับ³⁶⁻³⁸

ตรวจร่างกาย

ม้ามมีขนาดโตมากกว่า 10 ซม. ขึ้นไป คลำได้ชายโครงซ้ายพบได้มากกว่า 35% ของผู้ป่วย ผู้ป่วยร้อยละ 50 ตรวจพบม้ามโตต่ำกว่าชายโครงซ้ายน้อยกว่า 4 ซม. dilated superficial abdominal veins พบได้ประมาณ 15% ของผู้ป่วย³⁸ โดยมักตรวจไม่พบอาการแสดงของโรคตับเรื้อรัง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจเลือดประเมินการทำงานของตับมักปกติหรือใกล้เคียงปกติแต่มักพบโลหิตจาง, เม็ดเลือดขาวต่ำ, เกร็ดเลือดต่ำ ที่เกิดจากม้ามโต (hypersplenism) ได้บ่อย

การวินิจฉัย

IPH ทำโดยเมื่อพบ portal hypertension ร่วมกับการตรวจผลขึ้นเนื้อตับพบพยาธิสภาพที่ไม่มีลักษณะของตับแข็งและไม่พบสาเหตุอื่นๆ ที่จะทำให้เกิด portal hypertension³⁹

การวินิจฉัยแยกโรค

ควรวินิจฉัยแยก Portal hypertension ที่เกิดจากตับแข็งด้วยสาเหตุใดก็ตามในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นผู้ป่วยควรถูกถามถึงปัจจัยเสี่ยงของโรคตับ การเดินทาง ประวัติส่วนตัวและประวัติครอบครัวของโรคที่มีความแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การบริโภควิตามินเอหรือสารพิษ เช่น พวง arsenic หรือ vinyl chloride

การตรวจภาพรังสีวินิจฉัย

ผู้ป่วย IPH ทุกรายควรต้องทำการตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อประเมินเนื้อตับและเส้นเลือดที่มาเลี้ยง โดยจะตรวจไม่พบการอุดตันของเส้นเลือด ด้านการตรวจ doppler ultrasound, CT angiography หรือ MRI angiography อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมากอาจมี portal vein thrombosis (PVT) ทำให้มีความผิดปกติ การวินิจฉัยภาวะ PVT ที่เกิดภายนอกตับชนิดปฐมภูมิ หรือ PVT ที่เกิดตามหลังการเกิดตับแข็ง การซักประวัติและการทำการตรวจชิ้นเนื้อตับจะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้

ลักษณะทางกายวิภาคของตับ

ลักษณะภายนอกของตับมักปกติ แต่ 10-15% ของผู้ป่วยที่พบมีผิวตับขรุขระ¹⁸ portal vein และแขนงเส้นเลือดตรวจพบว่า มีการหนาตัวของผนังอย่างมาก จากการตรวจศพ โดยอาจพบลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือด portal vein และแขนงทั้งขนาดกลางและขนาดเล็ก⁴¹

การตรวจชิ้นเนื้อตับ

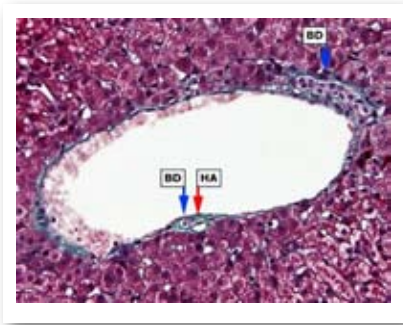
ต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อแยกตับแข็งและสาเหตุอื่นๆ เช่น nodular regenerative hyperplasia ที่สามารถทำให้เกิดภาวะ portal hypertension ก่อนที่จะให้การวินิจฉัย IPH พยาธิสภาพของ IPH เป็นได้หลากหลายขึ้นกับความรุนแรงของโรคและความหลากหลายของตำแหน่งตัวอย่างเนื้อตับที่เจาะตรวจ (ดังตารางที่ 2)^{18,28,42,43}

ลักษณะทางพยาธิที่พบบ่อยในผู้ป่วย IPH คือ การมีการอุดตันของหลอดเลือดดำทำให้เลือดที่ไปเลี้ยง intrahepatic portal ลดลงและก่อให้เกิด parenchymal atrophy การเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ที่พบบ่อยคือ “obliterative portovenopathy of liver” มีลักษณะผนังของ portal vein หนาตัวขึ้นอย่างผิดปกติ พังผืดบริเวณ portal tract, obliteration of small portal venules การอุดตันของเส้นเลือดดำ portal ที่มีขนาดเล็กเรียกว่า occlusive venopathy การขยายตัวของ sinusoid จากการเพิ่มความดันของหลอดเลือด portal และเกิดช่อง portal ใหม่ขึ้น ดังภาพ 1A-1B44 ในกรณีที่เป็นรุนแรง อาจมีเนื้อตับบริเวณใต้ต่อผิวตับฝ่อไปจนทำให้เกิดการตั้งรั้งของผิวตับ⁴²⁻⁴⁵

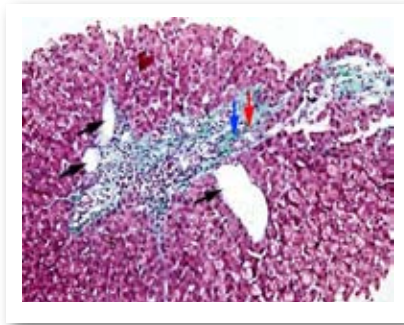
พยาธิสภาพที่พบได้ไม่บ่อยคือ pseudonodules, piecemeal necrosis และ regenerative nodules⁴¹ โดยอาจเกิดขึ้นบริเวณใกล้กับขั้วตับในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงที่รุนแรง จากการตรวจทางพยาธิสภาพพบ space of Disse กว้างขึ้นร่วมกับมี fibrogenesis ในบริเวณ perisinusoidal space ทำให้เกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่ในผู้ป่วยบางราย²²

ตารางที่ 2 Histologic finding in patients with idiopathic portal hypertension

Histological feature*	Frequency (%)
Irregular intimal thickening of portal veins	75-100*
Organizing thrombus and/or recanalization of portal veins	20-100*
Intralobular fibrosis septa	95
Abnormal blood vessels in the lobules	75
Subcapsular atrophy	70
Dense portal fibrosis and portal venous obliteration	32-52
Periductal fibrosis of interlobular bile ducts	50
Portal inflammation	47
Nodular hyperplasia of parenchyma	25-40



ภาพ 1A



ภาพ 1B

Staging

การแบ่งระยะของ IPH แบ่งออกเป็น 4 ระยะโดยอาศัยขนาดของตับ จากการตรวจทางรังสีวิทยาประเมิน subcapsular parenchymal atrophy ด้วย portography และการพบ portal vein thrombosis ด้วยการตรวจ Doppler ultrasound⁴⁵ โดยในผู้ป่วยระยะ 4 จะตรวจพบ portal vein thrombosis ซึ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

การดูแลรักษา

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วย IPH คือ variceal hemorrhage โดยผู้ป่วยที่เกิดเส้นเลือดออกในทางเดินอาหารแบบเฉียบพลันควรได้รับการรักษาเหมือนกับผู้ป่วย variceal hemorrhage จากตับแข็ง⁵¹ ได้แก่ การรักษาด้วยยาในกลุ่ม vasoactive drugs ในระยะแรก การรักษาภาวะเลือดออกโดยวิธีการส่องกล้อง การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดอย่างระมัดระวังและให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อตามมาภายหลัง

ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่ประเมินวิธีการต่างๆ ในการป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วย IPH ดังนั้นการป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารในผู้ป่วย IPH จึงใช้แนวทางป้องกันการเกิดเลือดออกในครั้งแรกและเลือดออกซ้ำเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีตับแข็ง⁵⁰ มีรายงานถึงผู้ป่วย IPH ที่

มีเลือดออกกว่ามีการได้รับการรักษาโดยวิธี splenic embolization, percutaneous transhepatic obliteration และ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)^{51,52} การรักษาโดยการตัดต่อหลอดเลือดเป็นอีกวิธีหนึ่งในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการส่องกล้อง^{53,54} อย่างไรก็ตามการผ่าตัดโดยวิธีดังกล่าวลดความนิยมนลงอย่างมากตั้งแต่มีการทำ TIPS การทำการตัดม้ามอาจทำในผู้ป่วยที่มีม้ามโตจนเกิดอาการ¹⁸

การพยากรณ์โรค

การทำงานของตับที่ปกติในผู้ป่วย IPH ทำให้ผู้ป่วยมีพยากรณ์ของโรคที่ดีกว่าผู้ป่วยตับแข็งที่มีความดัน portal ในระดับเดียวกัน อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางรายที่เป็น IPH ที่มีการดำเนินโรคแย่ลงจนมีการทำงานของตับล้มเหลวต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ^{55,56} ผู้ป่วยเหล่านี้มักมีเนื้อตับเกิด nodular transformation และมี subhepatic กับ portal fibrosis มีรายงานผู้ป่วยบางรายที่พบความสัมพันธ์ระหว่าง IPH กับ HCC แต่ยังไม่มีการพิสูจน์ถึงปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องอย่างชัดเจน^{57,58}

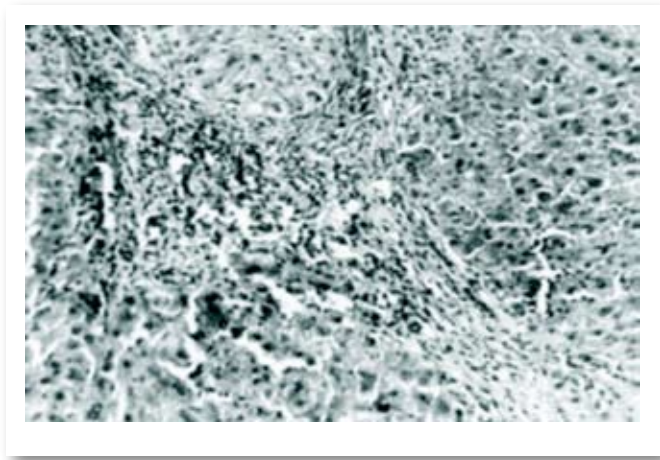
Arsenicosis

Arsenicosis ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งของ IPH เกิดจากการได้รับสาร arsenic เป็นเวลานาน ซึ่งมีหลายชื่อที่ใช้เรียกภาวะนี้ เช่น arseniasis, arsenism, arsenicism ผู้ป่วยที่สัมผัส arsenic มานานมักมีอาการแสดงทางผิวหนังเป็นอาการเด่นเนื่องจากลักษณะที่จำเพาะเจาะจงต่อกรณีวินิจฉัย อย่างไรก็ตามจากการศึกษาต่างๆ แสดงให้เห็นว่าการสัมผัสสาร arsenic จริงมีผลต่ออวัยวะต่างๆ หลายระบบ อาการของ arsenicosis มักเป็นไปอย่างค่อยเป็นค่อยไป โดยขึ้นกับปริมาณและระยะเวลาที่ได้รับ มีการรายงานถึงอาการแสดงจากการดื่มน้ำที่มีการปนเปื้อน arsenic เป็นเวลานานใน West Bengal ประเทศอินเดีย ดังแสดงในตารางที่ 3⁶⁰

ตารางที่ 3 Clinical features of 156 cases of chronic arsenicosis studies in West Bengal, India

Symptoms	No of cases	Signs	No of cases
Weakness	110 (70.5)	Pigmentation	156 (100.0)
Headache	32 (20.5)	Keratosis	96 (61.5)
Burning of the eyes	69 (44.2)	Anaemia	74 (47.4)
Nausea	17 (10.9)	Hepatomeegaly	120 (76.9)
Pain in the abdomen	60 (38.4)	Splenomegaly	49 (31.4)
- epigastric	39 (25.0)	Ascites	5 (3.0)
- paraumbilical	21 (13.4)	Pedal oedema	18 (11.5)
Diarrhoea	51 (32.6)	Sign of lung disease	45 (28.8)
Cough	89 (57.0)	Sign of polyneuropathy	21 (13.4)
- with expectoration	53 (33.9)		
- without expectoration	36 (23.1)		
Haemoptysis	8 (5.1)		
Dyspnoea	37 (23.7)		
Paresthesia	74 (47.4)		

การศึกษาจาก West Bengal ในผู้ป่วยจำนวน 3,467 ที่มีระดับของ arsenic ต่ำกว่า 0.05 mg/L เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 4,216 รายที่มี arsenic สูงกว่า 0.05 mg/L ที่เกิดจากการปนเปื้อน arsenic พบว่าความชุกของการพบม้ามโตในกลุ่มที่สัมผัสสาร 10.2% เทียบกับกลุ่มควบคุม 2.99% สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁶¹ นอกจากนี้ยังพบการเกิดตับโตหลังจากการดื่มน้ำที่ปนเปื้อนในการศึกษาอื่น^{61,62} การศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการดื่มน้ำที่มีการปนเปื้อนของ arsenic เป็นระยะเวลาหลายๆ เกี่ยวข้องกับการเกิดพังผืดภายในตับจนทำให้ตับมีขนาดโตขึ้น



Severe fibrosis of liver with expanded portal zone containing leash of vessels in a patient of arsenicosis and non cirrhotic portal fibrosis (ภาพจาก Indian J Med Res 2008;128:436-447.)

ลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัย Arsenicosis

มีอาการแสดงทางผิวหนังคือ melanosis และ keratosis พบร่วมกับอาการของอวัยวะภายใน ถึงแม้ว่าอาการสามารถเกิดได้ในหลายระบบแต่อาการแสดงทางผิวหนัง เช่น pigmentation และ keratosis จะช่วยในการวินิจฉัย chronic arsenicosis ด้วยเหตุนี้แนวทางการวินิจฉัยจึงขึ้นกับการมีหรือไม่มี การเปลี่ยนแปลงทางผิวหนัง⁵⁹ ในกรณีผู้ป่วยที่มีลักษณะทางผิวหนังแบบอื่นจะต้องแยกจากโรคอื่นโดยการตรวจตัดผิวหนังมาตรวจร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้การสัมผัสสารคือ

1. ปริมาณน้ำที่มีระดับปนเปื้อนมากกว่าที่กำหนดอย่างน้อย 6 เดือน (Country Standard ในของ Asia Pacific คือ 0.05 mg/l ขณะที่ WHO Standard คือ 0.01 mg/l)

2. มีการเพิ่มขึ้นของค่า arsenic ในผม (> 1 mg/kg จากผม) หรือ จาก เล็บ (> 1.5 mg/kg จากเล็บ)

การรักษา chronic arsenic toxicity

Chronic arsenicosis ทำให้เกิดการทำลายแบบถาวรในอวัยวะที่สำคัญต่างๆ รวมทั้ง arsenic ยังเป็นสารก่อมะเร็ง ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกชัดเจน มักมีโอกาเสียชีวิตมากขึ้น ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่ได้ผลในโรคนี้ ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้หยุดดื่ม น้ำที่มีการปนเปื้อนและหยุดสัมผัสสาร

การศึกษาติดตามเพื่อประเมินผลหลังการหยุดดื่ม น้ำ ในผู้ป่วย 24 รายที่เป็น chronic arsenicosis โดยที่ผู้ป่วยเหล่านี้บริโภคน้ำที่มีการปนเปื้อนสาร arsenic ปริมาณ 0.13-2.0 mg/L เป็นเวลา 4-15 ปี และเมื่อตรวจซ้ำหลังจากผู้ป่วยดื่ม น้ำที่ปราศจากการปนเปื้อนสาร < 10 µg/L ในระยะเวลาแตกต่างกันในช่วง 2-10 ปี พบว่าผู้ป่วยมี pigmentation และ keratosis ดีขึ้นบางส่วน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยร้อยละ 86 ยังตรวจพบตับโต อาการทางระบบหายใจเกิดขึ้นใหม่ที่เป็นอาการแสดงของโรคปอดเรื้อรัง เช่น ไอ, หายใจไม่อิ่ม, อาการแสดงทางปอด ในผู้ป่วยร้อยละ 41.6%⁶⁸ มีการรายงานถึงการเปลี่ยนแปลงของความเสี่ยงของอาการแสดงทางผิวหนังของผู้ป่วย arsenicosis ในภาคเหนือของไทย หลังการทำการลดการปนเปื้อนได้สำเร็จเป็นเวลามากกว่า 10 ปี พบผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่เปลี่ยนแปลงและดีขึ้น โดยสามารถลดอาการของโรคในกรณีที่มีอาการเล็กน้อย แต่มักไม่ช่วยในกรณีที่อาการเป็นมาก ระยะเวลาจากที่เริ่มมีอาการจนถึงช่วงที่ลดการปนเปื้อนมีผลต่อการลดลงของอาการของโรค⁶⁵

อาการทางผิวหนังถูกรายงานว่าดีขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น arsenicosis ที่พบใน Inner Mongolia หลังการดื่ม น้ำที่มีการปนเปื้อนน้อย อย่างไรก็ตาม 5 ปีของการติดตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญทางสถิติของอาการทางผิวหนัง ขณะที่การเกิดมะเร็งนั้นยังไม่แน่ชัด⁶⁷ จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยมีอาการทางผิวหนังดีขึ้น ในรายที่ไม่มีการสัมผัสสารปนเปื้อนอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม อาการ severe keratosis และอาการตามระบบต่างๆ ของ arsenicosis อาจยังคงอยู่ถึงแม้ว่าจะหยุดดื่ม น้ำที่มีการปนเปื้อนก็ตาม การรักษาด้วยยาที่มี

ฤทธิ์ขับสาร arsenic ออกจากร่างกายใน chronic arsenic toxicity เป็นการรักษาที่จำเพาะเจาะจงในการลดอาการ ลดการสะสมในร่างกาย และลดการเกิดมะเร็ง การศึกษาที่มีการดูถึงประสิทธิภาพของการใช้ DMSA (dimercaptosuccinic acid) ในผู้ป่วยที่มี arsenic toxicity เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่าไม่แตกต่างกัน⁶⁷ แต่อีกการศึกษาพบว่า DMPS (dimercaptopropane sulphonate) สามารถทำให้อาการดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก มีการเพิ่มของการขับ arsenic ออกทางปัสสาวะในช่วงที่รักษา⁶⁸ อย่างไรก็ตามยามีราคาแพง และหาได้ยาก รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาของผลการใช้ระยะยาว ดังนั้นยาตัวนี้จึงยังไม่ได้รับการแนะนำให้ใช้ในการรักษา ผู้ป่วย chronic arsenocosis

มีการรายงานจากบังกลาเทศว่าผู้ป่วย chronic arsenic toxicity มีอาการดีขึ้นหลังจากใช้สาร antioxidants เช่น vitamin A, C และ E อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาแบบ placebo controlled trial และผลจากการใช้ระยะยาวยังไม่ทราบแน่ชัด การรักษาแบบประคับประคองอาจช่วยลดอาการในผู้ป่วยได้ การรักษาด้วยการให้สารอาหารที่มีประโยชน์พบว่า ลดอาการได้ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในการศึกษาใช้ยา DMSA และ DMPS⁶⁸ ขณะนี้ยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะเจาะจงใน chronic arsenic toxicity การรักษาตามอาการและประคับประคองอาจช่วยลดอาการในผู้ป่วยได้ การเกิดมะเร็งจากการได้รับสาร arsenic สามารถรักษาได้ถ้าตรวจพบตั้งแต่ระยะแรก การติดตามเฝ้าระวังมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับสาร arsenic เรื้อรังจำเป็นในการลดการเกิดมะเร็งที่ทำให้เสียชีวิต การสื่อสารกับประชาชนที่อาศัยในแหล่งน้ำที่มีการปนเปื้อนครูได้รับการตรวจสอบปริมาณสารปนเปื้อนและควรหยุดดื่มน้ำที่มีการปนเปื้อน⁶⁹

สรุป

Portal hypertension เกิดจากตับแข็งเป็นสาเหตุได้บ่อยที่สุด แต่ยังสามารถพบได้จากสาเหตุอื่นที่ไม่มีตับแข็งเรียกภาวะนี้ว่า “noncirrhotic portal hypertension” โดยแบ่งสาเหตุออกเป็น prehepatic, intrahepatic (presinusoidal, sinusoidal and postsinusoidal) และ posthepatic causes สาเหตุของ idiopathic

portal hypertension (IPH) ยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามเชื่อว่าเกิดจากหลายกลไก IPH มีลักษณะจำเพาะคือ portal hypertension ที่มีการทำงานของตับปกติ อาการแสดงที่พบได้บ่อยที่สุดคือ variceal bleeding ที่มักมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าเนื่องจากการทำงานของตับปกติ การวินิจฉัย IPH อาศัยการพบ portal hypertension ที่ยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจนและได้ผลชิ้นเนื้อที่สามารถแยกโรคอื่นของตับแข็งออกไปได้ การวินิจฉัยแยกโรครวมถึง portal hypertension ที่เกิดจากตับแข็งสาเหตุต่างๆ ยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ถึงวิธีการรักษาผู้ป่วย IPH และการป้องกันผลแทรกซ้อน สิ่งสำคัญในการดูแลผู้ป่วย IPH คือการป้องกันการเกิด variceal hemorrhage ซึ่งมีหลักการเช่นเดียวกับในผู้ป่วยตับแข็ง การพยากรณ์ในระยะยาวค่อนข้างดี อย่างไรก็ตามในกลุ่มย่อยที่มีการดำเนินโรคที่รุนแรง โรคอาจดำเนินสู่ภาวะตับล้มเหลวที่จำเป็นต้องได้รับการเปลี่ยนตับ

เอกสารอ้างอิง

1. Sarin SK, Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. Clin Liver Dis 2006;10:627.
2. Groszmann R, Vorobioff JD, Gao H. Measurement of portal pressure when, how, and why do it. Clin Liver Dis 2006;10:499.
3. Shah VH, Kamath PS. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 8th edition: 1899.
4. Ramalingaswami V, Wig kl, Sama SK. Cirrhosis of the liver in northern India. A clinicopathologic study. Arch Intern Med 1962;110:350.
5. Imanaga H, Yamamoto S, Kuroyanagi Y. Surgical Treatment of Portal Hypertension According to State of Intrahepatic Circulation. Ann Surg 1962;155:42.
6. Mikkelsen WP, Edmonson HA, Peters R, et al. Extra- and intrahepatic portal hypertension without cirrhosis (hepatoportal sclerosis). Ann Surg 1965;162:602.

7. Boyer JL, Sen Gupta, KP Biswas, SK, et al. Idiopathic portal hypertension. Comparison with the portal hypertension of cirrhosis and extrahepatic portal vein obstruction. *Ann Intern Med* 1967;66:41.
8. Hallenbeck GA, Adson MA. Esophagogastric varices without hepatic cirrhosis. A clinical study of treatment for their bleeding in 72 cases. *Arch Surg* 1961;83:370.
9. Leather HM. Portal hypertension and gross splenomegaly in Uganda. *Br Med J* 1961;1:15.
10. Polish E, Christie J, Cohen A, Sullivan B Jr. Idiopathic presinusoidal portal hypertension (Banti's syndrome). *Ann Intern Med* 1962;56:624.
11. Miller MC, Brandt JL. Portal hypertension in the absence of both liver disease and vascular obstruction. *Am J Dig Dis* 1962;7:442.
12. Cook J, McFadzean AJ, Todd D. Splenectomy in cryptogenetic splenomegaly. *Br Med J* 1963;2:337.
13. Siderys H, Vellios F. Portal Hypertension without cirrhosis or extrahepatic obstruction. Report of a case. *Am J Surg* 1964;108:785.
14. Sama SK, Bhargawa S, Gopi Nath N, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis. *Am J Med* 1971;51:160-15.
15. Basu AK, Boyer J, Bhattacharya R, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis with portal hypertension: a new syndrome. I. Clinical and function studies and results of operations. *Indian J Med Res* 1967;55:336.
16. Datta DV. Non-cirrhotic portal fibrosis ('idiopathic' portal hypertension in India). *J Assoc Physicians India* 1976;24:511.
17. Vakili C, Farahvash MJ, Bynum TE. "Endemic" idiopathic portal hypertension: report on 32 patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *World J Surg* 1992;16:118.
18. Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:526.

19. Okuda K. Non-cirrhotic portal hypertension versus idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 (Suppl 3):S204.
20. Sarin SK, Aggarwal SR. Idiopathic Portal Hypertension. *Digestion* 1998;59:420.
21. Kono K, Ohnishi K, Omata M, et al. Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic *Escherichia coli* in rabbits. *Gastroenterology* 1988;94:787.
22. Nayyar AK, Sharma BK, Sarin SK, et al. Characterization of peripheral blood lymphocytes in patients with non-cirrhotic portal fibrosis: a comparison with cirrhotics and healthy controls. *J Gastroenterol Hepatol* 1990;5:554.
23. Tokushige K, Komatsu T, Ohzu K, et al. A defective autologous mixed lymphocyte reaction in patients with idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:270.
24. Saito K, Nakanuma Y, Takegoshi K, et al. Non-specific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire. *Hepatogastroenterology* 1993;40:163.
25. Inagaki H, Nonami T, Kawagoe T, et al. Idiopathic portal hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol* 2000;35:235.
26. Tsuneyama K, Harada K, Katayanagi K, et al. Overlap of idiopathic portal hypertension and scleroderma: report of two autopsy cases and a review of literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:217.
27. Sarin SK, Mehra NK, Agarwal A, et al. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: a report of four families. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1130.

28. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002;51:275.
29. Koksal AS, Koklu S, Ibis M, et al. Clinical features serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 turkish patients with hepatoportal sclerosis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3493.
30. Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, et al. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2536.
31. Morris JS, Schmid M, Newman S, et al. Arsenic and non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 1974;66:86.
32. Datta DV, Mitra SK, Chhuttani PN, et al, Chronic oral arsenic intoxication as a possible aetiological factor in idiopathic portal hypertension (non-cirrhotic portal fibrosis) in India. *Gut* 1979;20:378.
33. Sarin SK, Sharma G, Banerjee S, et al. Hepatic fibrogenesis using chronic arsenic ingestion: studies in a murine model. *Indian J Exp Biol* 1999;37:147.
34. Smith PM, Crossley IR, Williams DM. Portal hypertension in vinyl-chloride production workers. *Lancet* 1976;2:602.
35. Babbs C, Warnes TW, Haboubi NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* 1988;29:129.
36. Anand AC, Mukherjee D, Rao KS, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J Gastroenterol* 2001;20:24.
37. Martinez-Pall G, Drake BB, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2005;11:6858.

38. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): Experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:6.
39. Okuda K, Nakashima T, Kameda H, et al. Idiopathic portal hypertension: a national study. In: *Hepatology: a Festschrift for Hans Popper*, Brunner, H Thaler, H (Eds), Raven Press, New York 1985:95.
40. Study. In: *Hepatology: a Festschrift for Hans Popper*, Brunner H, Thaler H, (Eds), Raven Press, New York 1985:95.
41. Okudaira M, Ohbu M, Okuda K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002;22:59.
42. Ludwig J, Hashimoto E, Obata H, et al. Idiopathic portal hypertension; a histopathological study of 26 Japanese cases. *Histopathology* 1993;22:227.
43. Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, et al. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996;28:195.
44. Nayak NC, Ramalingaswamy V. Obliterative portovenopathy of the liver. *Arch Pathol* 1969;87:359.
45. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Ohbu M, et al. Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver. *Pathol Res Pract* 2001;197:65.
46. Aikat BK, Bhusnurmath SR, Chhutani PN, et al. The pathology of noncirrhotic portal fibrosis: a review of 32 autopsy cases. *Hum Pathol* 1979;10:405.
47. Sarin SK, Govil A, Jain AK, et al. Prospective randomized trial of endoscopic sclerotherapy versus variceal band ligation for esophageal varices: influence on gastropathy, gastric varices and variceal recurrence. *J Hepatol* 1997;26:826.

48. Kochhar R, Goenka MK, Mehta SK. Outcome of injection sclerotherapy using absolute alcohol in patients with cirrhosis, non-cirrhotic portal fibrosis, and extrahepatic portal venous obstruction. *Gastrointest Endosc* 1991;37:460.
49. Kiire CF. Controlled trial of propranolol to prevent recurrent variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *BMJ* 1989;298:1363.
50. De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167.
51. Hirota S, Ichikawa S, Matsumoto S, et al. Interventional radiologic treatment for idiopathic portal hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1999;22:311.
52. Doki N, Irisawa H, Takada S, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension due to idiopathic myelofibrosis. *Intern Med* 2007;46:187.
53. Mathur SK, Shah SR, Nagral SS, et al. Transabdominal extensive esophagogastric devascularization with gastroesophageal stapling for management of noncirrhotic portal hypertension: long-term results. *World J Surg* 1999;23:1168.
54. Pal S, Radhakrishna P, Sahni P, et al. Prophylactic surgery in non-cirrhotic portal fibrosis: is it worthwhile?. *Indian J Gastroenterol* 2005;24:239.
55. Bernard PH, Le Bail, Cransac M, et al. Progression from idiopathic portal hypertension to incomplete septal cirrhosis with liver failure requiring liver transplantation. *J Hepatol* 1995;22:495.
56. Isabel Fiel M, Thung SN, Hytiroglou P, et al. Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced hepatportal sclerosis.

Am J Surg Pathol 2007;31:607.

57. Isobe Y, Yamasaki T, Yokoyama Y, et al. Hepatocellular carcinoma developing six and a half years after a diagnosis of idiopathic portal hypertension. J Gastroenterol 2007;42:407.
58. Hidaka H, Ohbu M, Kokubu S, et al. Hepatocellular carcinoma associated with idiopathic portal hypertension: review of large nodules in seven non-cirrhotic portal hypertensive livers. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:493.
59. WHO. A field guide for detection, management and surveillance of arsenicosis cases. Caussy D, editor. Technical Publication No 30. New Delhi: WHO, SEARO 2005:5-18.
60. Guha Mazumder DN, Das Gupta J, Santra A, et al. Chronic arsenic toxicity in West Bengal - The worst calamity in the world. J Indian Med Assoc 1998;9:4-7.
61. Guha Mazumder DN, Ghosh N, De BK, et al. Epidemiological study on various non carcinomatous manifestations of chronic arsenic toxicity in a district of West Bengal. In: Abernathy CO, Calderon RL, Chappell WR, editors. Arsenic exposure and health effects IV. Oxford, UK: Elsevier Science; 2001:153-64.
62. Chakraborty AK, Saha KC. Arsenical dermatosis from tube-well water in West Bengal. Indian J Med Res 1987;85:326-34.
63. Ma HZ, Xia YJ, Wu KG, Wu, et al. Human exposure to arsenic and health effects in Bayingnormen, Inner Mongolia. In: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL, editors. Arsenic exposure and health effects. Amsterdam : Elsevier Science 1999:127-31.
64. Ahmad SA, Sayed MHSU, Hadi SA, et al. Arsenicosis in a village in Bangladesh. Int J Environ Health Res 1999;9:187-95.

65. Oshikawa S, Geater A, Chongsuvivatwong V, et al. Long-term changes in severity of arsenical skin lesions following intervention to reduce arsenic exposure. *Environ Sci* 2001;8:435-48.
66. Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL, et al. Arsenic exposure and health effects V. Oxford, UK:Elsevier Science 2003:381-9.92.
67. Guha Mazumder DN, Ghoshal UC, Saha J, et al. Randomized placebo-controlled trial of 2,3-dimercaptosuccinic acid in therapy of chronic arsenicosis due to drinking arsenic-contaminated subsoil water. *J ToxicolClin Toxicol* 1998;36:683-90.93.
68. Guha Mazumder DN, Chakraborty AK, Ghosh A, et al. Chronic arsenic toxicity from drinking tube-well water in rural West Bengal. *Bull World Health Organ* 1988;66:499-506.94.
69. Guha Mazumder DN, De BK, Santra A, et al. Chronic arsenic toxicity: Epidemiology, natural history and treatment. In: Chappell WR, Abernathy CO, Calderon RL, editors. *Arsenic exposure and health effects*. London, UK: Elsevier 1999:335-47.
70. D.N. Guha Mazumder, et al. Chronic arsenic toxicity & human health *Indian J Med Res* 128, October 2008:436-47.





Utility of Transient Elastography in Clinical Practice

พญ. พจมาน พิศาลประภา

นพ. พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

นพ. ทวีศักดิ์ แทนวันดี

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์

รพ. ศิริราช

บทนำ

พังผืดที่สะสมภายในตับซึ่งเกิดขึ้นในขบวนการซ่อมแซมของเนื้อตับระหว่างมีการอักเสบทำลายจากหลายสาเหตุ เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ยา หรือแอลกอฮอล์ การประเมินปริมาณหรือความรุนแรงของพังผืดภายในตับในผู้ป่วยโรคตับชนิดเรื้อรังชนิดต่างๆ มีความสำคัญในการพยากรณ์การดำเนินโรคและมีประโยชน์ในการวางแผนการรักษา รวมทั้งช่วยในการประเมินผลตอบสนองต่อการรักษา^{1,2}

ในปัจจุบันการตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) ยังคงเป็นวิธียมาตรฐานในการประเมินพังผืดภายในตับของผู้ป่วยโรคตับชนิดเรื้อรัง แม้ว่าจะมีข้อจำกัดหลายอย่าง เช่น ขนาดของชิ้นเนื้อตับเล็กเกินไปหรือแตกเป็นชิ้นเล็กๆ มีความแปรปรวนในการอ่านผลทางพยาธิวิทยา ทำให้ความแม่นยำลดลงเหลือเพียงร้อยละ 80 เท่านั้น³⁻⁷ การตรวจวิธีนี้บางครั้ง

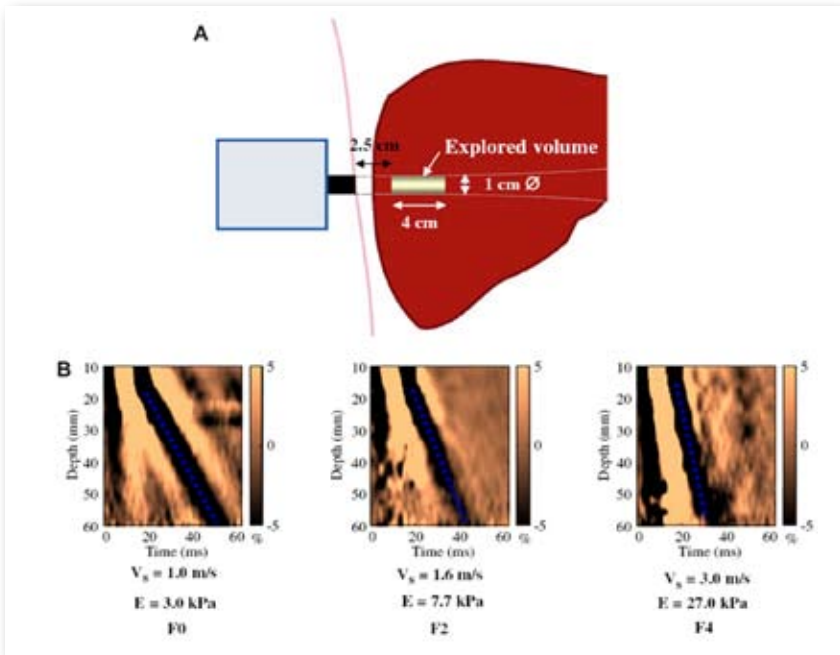
อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายถึงชีวิตได้⁸ ดังนั้นจึงมีการศึกษาวิธีการใหม่ๆ ที่ปลอดภัยและสะดวกกว่า ได้แก่ Transient elastography (FibroScan[®]) ซึ่งมีการศึกษาถึงประโยชน์ในการใช้ตรวจประเมินผู้ป่วยโรคตับชนิดต่างๆ บทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลดังกล่าว เพื่อประโยชน์ในการนำไปใช้ทางคลินิก

Transient elastography

เป็นการตรวจประเมินพังผืดตับโดยวัดความแน่นของเนื้อตับ (liver stiffness) ด้วยอุปกรณ์ที่ประกอบด้วย ultrasound transducer อยู่ตรงปลายของ vibrating piston ซึ่งจะปล่อยคลื่นที่มีความถี่ต่ำ 50 Hz เกิด shear wave ผ่านผิวหนังและเนื้อตับ เพื่อวัดความแน่นของเนื้อตับในบริเวณขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1 เซนติเมตร และยาว 4 เซนติเมตร ซึ่งมีบริเวณการตรวจเนื้อตับขนาดใหญ่กว่าที่ได้จากการตรวจชิ้นเนื้อตับประมาณ 100 เท่า โดยอุปกรณ์นี้จะทำการวัดคลื่นที่สะท้อนกลับมาจากเนื้อตับที่ตำแหน่งลึก 25-65 มิลลิเมตร จากผิวหนังเพื่อทำการคำนวณ shear wave velocity ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับความแน่นของเนื้อตับบริเวณดังกล่าว ดังสมการ Liver elasticity (E) = $3\rho V^2$ โดย V เท่ากับ shear velocity, ρ เท่ากับ mass density ซึ่งเป็นค่าคงที่สำหรับเนื้อเยื่อชนิดต่างๆ เนื้อตับที่มีความแน่นมาก ก็จะมีความเร็วของ shear wave propagation สูง ดังภาพที่ 1 บ่งชี้การสะสมของพังผืดภายในบริเวณดังกล่าวที่มาก

Transient elastography มีข้อดีคือเป็นวิธีการตรวจที่สะดวก ปลอดภัย รวดเร็ว ไม่มีผลข้างเคียง และสามารถตรวจซ้ำได้โดยมีความแปรปรวนในการตรวจเพียงเล็กน้อย โดยมี intraobserver agreement ร้อยละ 96-98 และมี interobserver agreement สูงถึงร้อยละ 89-98¹⁰ จึงเหมาะสมสำหรับใช้ตรวจกับประชากรกลุ่มใหญ่

ในระหว่างการตรวจจะให้ผู้ป่วยนอนหงายและผู้ตรวจวาง probe ไว้ที่ช่องซี่โครงที่ตรงกับตำแหน่งของตับบริเวณจุดตัดของ midaxillary line กับเส้นที่ลากมาจาก axillary โดยทำการตรวจทั้งหมด 10 ครั้ง เพื่อมาคำนวณหาค่า



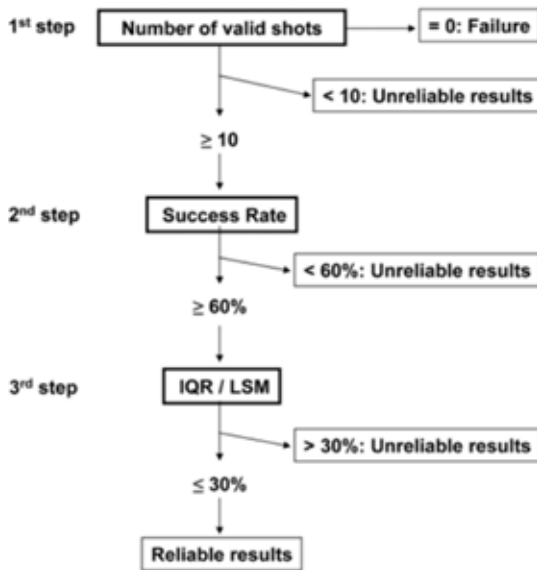
ภาพที่ 1 (A) ตำแหน่ง probe ของการวัดโดย transient elastography และ บริเวณที่วัด (B) Shear wave propagation velocity ที่มีค่าต่างกันขึ้นกับความรุนแรงของพังผืดตับ ตับปกติที่ไม่มีพังผืดสะสม (F0), velocity เท่ากับ 1.0 m/s และ elasticity เท่ากับ 3 kPa ในขณะที่ภาวะตับแข็ง (F4), velocity เท่ากับ 3.0 m/s และ elasticity เท่ากับ 27 kPa ตามลำดับ (ภาพจาก Sandrin et al.⁹)

เฉลี่ย รายงานผลเป็น kilopascals (kPa) ค่าต่ำสุดและค่าสูงสุดของการวัดวิธีนี้คือ 2.5 และ 75 kPa ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยในคนปกติคือ 5.5 kPa¹¹

การแปลผลของค่าความแน่นจากการตรวจด้วยเครื่อง Transient elastography¹² ดังภาพที่ 2

1. ตรวจสอบสำเร็จคือได้ผลการตรวจ (valid shots) ทั้งหมด 10 ครั้ง
2. การตรวจที่ล้มเหลวคือไม่สามารถวัดความแน่นของเนื้อตับได้เลย หลังจากตรวจอย่างน้อย 10 ครั้ง

3. ความน่าเชื่อถือของการตรวจประเมินจากเกณฑ์ 3 ข้อดังต่อไปนี้คือ
- (1) จำนวนของ valid shots อย่างน้อยเท่ากับ 10
 - (2) Success rate คือ สัดส่วนของจำนวน valid shots ต่อจำนวนครั้งที่ตรวจทั้งหมด ต้องมีค่าอย่างน้อยเท่ากับร้อยละ 60
 - (3) Interquartile range (IQR) คือ ค่าความแปรปรวนของการวัดน้อยกว่าร้อยละ 30 ของค่าเฉลี่ยของความแน่นเนื้อตับ (IQR/LSM)



ภาพที่ 2 แสดงขั้นตอนการแปลผลของ transient elastography

จากเกณฑ์ดังกล่าวสามารถทำได้สำเร็จในผู้ป่วยร้อยละ 90-96 การแปรผลการตรวจยังต้องคำนึงถึงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย สาเหตุของโรคตับ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ถ้าผลในการตรวจความแน่นของตับไม่สัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิก ควรพิจารณาตรวจซ้ำหรือพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อตับ

ประโยชน์ของ Transient elastography ทางคลินิก

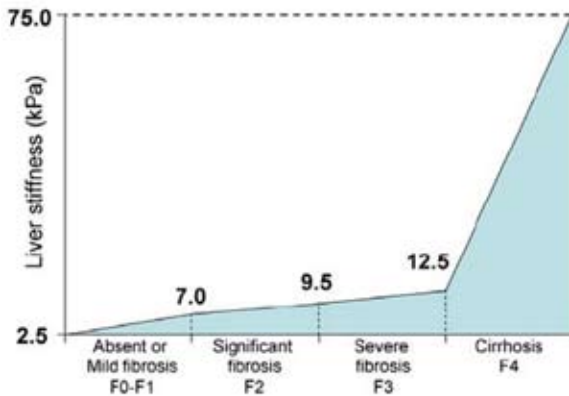
1. ประเมินความรุนแรงของพังผืดภายในตับ

การศึกษาเกี่ยวกับ transient elastography เริ่มครั้งแรกในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี ชนิดเรื้อรัง⁹⁻¹³ ต่อมาจึงมีการศึกษาในโรคตับชนิดอื่นๆ เช่น ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง, HCV/HIV co-infection, non-alcoholic steatohepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซ้ำภายหลังการเปลี่ยนตับ และ acute liver failure¹⁴⁻¹⁸ รายงาน meta-analysis ที่รวมจาก 50 การศึกษา เพื่อประเมินความแม่นยำของ transient elastography ในการวินิจฉัย significant fibrosis, severe fibrosis, and cirrhosis พบว่า area under receiver operating characteristics curve (AUROC) มีค่าเท่ากับ 0.84, 0.89, and 0.94 ตามลำดับ¹⁹ โดยแต่ละการศึกษาพบว่า transient elastography สามารถใช้ช่วยวินิจฉัยภาวะตับแข็งและในผู้ป่วยที่มีปริมาณพังผืดภายในตับน้อย ผลการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปริมาณพังผืดภายในตับเล็กน้อยพบว่า ได้ผลแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของโรคตับ liver stiffness ค่าต่างกันในแต่ละโรค ผลสรุปค่า cut-off ในแต่ละโรค ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 และแม้แต่ในโรคเดียวกัน ค่าความแน่นดังกล่าว ยังมีความหลากหลาย ดังนั้นจึงควรแปลผลเป็นช่วงคะแนนมากกว่า ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่มี liver stiffness น้อยกว่า 7.0 kPa หมายถึงผู้ป่วยน่าจะมี minimal หรือ no fibrosis ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี liver stiffness มากกว่า 12.5 kPa น่าจะมีภาวะตับแข็ง ดังภาพที่ 3

ตารางที่ 1 แสดงค่า liver stiffness ด้วยการตรวจ transient elastography ในการประเมินความรุนแรงของพังผืดโรคตับชนิดต่างๆ

Etiology	F=2	AUROC	F=3	AUROC	F=4	AUROC	Reference
HBV	7.2	0.81	8.1	0.93	11.0	0.93	14
HCV	7.1	0.83	9.5	0.90	12.5	0.95	20
HCV	8.8	0.79	9.6	0.91	14.6	0.97	13
HCV/HIV	4.5	0.72	-	-	11.8	0.97	15
PBC or PSC	7.3	0.92	9.8	0.95	17.3	0.96	17
NAFLD	6.6	0.87	9.8	0.90	17.5	0.99	16
Alcohol	7.8	0.91	11	0.90	19.5	0.92	21

HBV=chronic hepatitis B. HCV=chronic hepatitis C. HIV=human immunodeficiency virus. PBC=primary biliary cirrhosis. PSC=primary sclerosing cholangitis. NAFLD=non-alcoholic fatty liver disease. AUROC=area under receiver operating characteristics curve.



ภาพที่ 3 ตัวอย่างแสดงค่า liver stiffness ที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของพังผืดตับ²⁰

ประโยชน์ของ Transient elastography จำแนกตามชนิดของโรค

Chronic hepatitis C

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังเป็นภาวะแรกที่มีการนำ transient elastography มาใช้ และมีการศึกษาเกี่ยวกับความถูกต้องแม่นยำในการทำนายพังผืดตับในหลายการศึกษา ซึ่งได้ผลลัพธ์ที่น่าเชื่อถือ จึงเป็นที่มาของการนำ transient elastography ไปใช้ในโรคตับชนิดอื่น (ดังแสดงในตารางที่ 1)

จากการศึกษาของ Castéra L และคณะ ในปี ค.ศ. 2005 พบว่าร้อยละ 77 ของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่จำเป็นต้องทำการตรวจชิ้นเนื้อตับสามารถหลีกเลี่ยงได้ โดยตรวจโรค liver stiffness ด้วย transient elastography ร่วมกับ biomarkers บางชนิดแทน²²

Chronic hepatitis B

การพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังขึ้นกับความรุนแรงของพังผืดตับกลุ่มต่างๆ ได้แนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยอายุมากกว่า 40 ปี ที่มีซีรัม ALT น้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ และมีปริมาณไวรัสในเลือดมากกว่า 20,000 IU/mL ในผู้ป่วย HBeAg positive หรือปริมาณไวรัสมากกว่า 2,000 IU/mL ในผู้ป่วย HBeAg negative²³ ผู้ป่วยรายใดที่ตรวจพบ significant fibrosis ควรพิจารณาให้การรักษา จึงมีการศึกษานำ transient elastography มาใช้แทนการตรวจชิ้นเนื้อตับ พบว่าในผู้ป่วยที่มีซีรัม ALT ปกติ และ liver stiffness น้อยกว่า 6.0 kPa ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีค่า liver stiffness มากกว่า 9.0 kPa ควรได้รับการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่มีซีรัม ALT 1-5 เท่าของค่าปกติ ถ้า liver stiffness น้อยกว่า 7.5 kPa ไม่ต้องให้การรักษา แต่ถ้า live stiffness มากกว่า 12.0 kPa ควรให้การรักษา ในกรณีที่ผลการตรวจ liver stiffness ไม่ตรงตามข้อกำหนดดังกล่าวจึงควรตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อประเมินความรุนแรงของโรค²⁴ วิธีนี้จะช่วยลดปริมาณการตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้เป็นอย่างมาก

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีระยะต่างๆ จำนวน 157 ราย²⁵ เปรียบเทียบกับคนปกติพบว่าค่าเฉลี่ยของ liver stiffness ในคนปกติ, ผู้ป่วย occult hepatitis B, ผู้ป่วยที่มี active hepatitis B และผู้ป่วยตับแข็งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีค่าเท่ากับ 4.6, 4.2, 8.7 และ 33.8 kPa ตามลำดับ คนปกติและผู้ป่วย occult hepatitis B ตรวจไม่พบ significant fibrosis จากผลการตรวจชิ้นเนื้อตับ ทุกคนมีค่า liver stiffness น้อยกว่า 7.2 kPa ในขณะที่ผู้ป่วย active hepatitis B จำนวน 1 ใน 3 มีค่า liver stiffness มากกว่า 11 kPa แต่มีเพียงร้อยละ 12 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ตรวจพบตับแข็งจากการตรวจทางพยาธิ การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าการตรวจ transient elastography สามารถช่วยทำนายตับแข็งด้วยความไว 100%, ความจำเพาะ 69%, PPV 10% และ NPV 100% และเมื่อใช้ค่า cutoff เท่ากับ 11.3 kPa แต่ยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

Alcoholic liver disease

มีการศึกษาโดย Nguyen-Khac E และคณะ พบว่าการตรวจ Transient elastography มีประสิทธิภาพในการประเมินความรุนแรงของพังผืดในตับของผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมาก และอาจใช้แทนการตรวจชิ้นเนื้อตับได้²¹

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

เนื่องจากการมีพังผืดภายในตับเป็นดัชนีที่ช่วยในการพยากรณ์โรคตับชนิดนี้ Yoneda และคณะ จึงศึกษาการประเมินพังผืดตับด้วยการตรวจ transient elastography ในผู้ป่วย NAFLD จำนวน 97 ราย¹⁶ เปรียบเทียบกับการตรวจชิ้นเนื้อตับ พบว่า liver stiffness มีความสัมพันธ์ที่ดีโดยตรงกับความรุนแรงของพังผืดที่สะสมภายในตับ ดังแสดงในตารางที่ 1

Primary biliary cirrhosis (PBC) และ Primary sclerosing cholangitis (PSC)

มีการศึกษาในหลายสถาบันถึงประโยชน์ของการตรวจในผู้ป่วยที่มีปัญหาน้ำดีคั่งในตับอย่างเรื้อรัง จำนวน 101 ราย โดยประกอบด้วยผู้ป่วย PBC จำนวน 73 ราย และผู้ป่วย PSC จำนวน 28 ราย พบว่าค่าเฉลี่ยของ liver stiffness เท่ากับ 7.8 kPa โดย liver stiffness มีความสัมพันธ์ที่ดีมากกับปริมาณพังผืดที่สะสมภายในตับ โดยค่า cut off ในการประเมินพังผืดระดับ F > 2, F > 3 และ F=4 เท่ากับ 7.3, 9.8 และ 17.3 kPa ตามลำดับ

2. ประเมินผลตอบสนองต่อการรักษา

การประเมินพังผืดภายในตับขณะได้รับการรักษาสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ผลตอบสนองต่อการรักษาได้ เช่น ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยการกินยาต้านไวรัสในระยะเวลายาวพบว่าปริมาณพังผืดภายในตับที่ประเมินจากการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิที่ดีขึ้นเมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อตับซ้ำภายหลังได้รับการรักษา²⁶ แต่การตรวจชิ้นเนื้อตับมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน จึงไม่สามารถนำมาใช้ตรวจประเมินหลังการรักษาในผู้ป่วยทุกรายได้ ดังนั้นการตรวจที่ปลอดภัยกว่า เช่น transient elastography จึงอาจมีประโยชน์ในการประเมินการเปลี่ยนแปลงของพังผืดที่สะสมภายในตับ ดังเห็นได้จากการติดตามในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการรักษาด้วย pegylated interferon alpha-2b ร่วมกับ ribavirin เมื่อได้ผลตอบสนองดีเกิด sustained virological response ก็พบว่า liver stiffness มีค่าลดต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา²⁷ แต่อย่างไรก็ตามการลดลงของ liver stiffness อาจเกิดจากภาวะตับอักเสบบีที่ดีขึ้นมากกว่าการลดลงของปริมาณพังผืดภายในตับ ดังนั้นอาจต้องรอการศึกษาวิจัยโดยเปรียบเทียบการตรวจติดตามด้วย transient elastography กับการตรวจชิ้นเนื้อตับภายหลังได้รับการรักษา

3. การประเมินการดำเนินโรคภายหลังให้การรักษา

มีการศึกษาโดย Carrion และคณะ¹⁸ ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มีการกลับเป็นซ้ำ ภายหลังจากผ่าตัดเปลี่ยนตับ จำนวน 124 ราย พบว่าการตรวจ transient elastography สามารถช่วยประเมินความรุนแรงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ ลดความเสี่ยงในการตรวจชิ้นเนื้อตับได้ โดยใช้ค่า cut off สำหรับ $F \geq 2$ เท่ากับ 8.5 kPa มีความไว ความจำเพาะ NPV และ PPV เท่ากับ 90%, 81%, 79% และ 92% ตามลำดับ และยังพบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ค่า liver stiffness น้อยกว่า 8.5 kPa ที่จะมีพังผืดมากหรืออยู่ในระยะตับแข็งและมี portal pressure ประเมินจากการวัด HVPG $P \geq 10$ mmHg

การศึกษาโดย Rigamonti และคณะ²⁸ ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีภายหลังจากการเปลี่ยนตับจำนวน 40 ราย ติดตามไปนาน 6-21 เดือน พบว่า transient elastography มีการเปลี่ยนแปลงสัมพันธ์กับความรุนแรงของพังผืดตับประเมินจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ ($r = 0.71$) โดยมีความไวร้อยละ 86 และความจำเพาะร้อยละ 92 ในการทำนายพังผืดภายในตับ

4. พยากรณ์การเกิดเส้นเลือดขอดในหลอดอาหาร

การประเมิน liver stiffness ในผู้ป่วยที่มีตับแข็ง อาจช่วยในการพยากรณ์การเกิดเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารได้²⁹⁻³³ โดยการศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งจากติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบว่า liver stiffness มีความสัมพันธ์กับ Hepatic venous pressure gradient^{30,34,35} อย่างไรก็ตามกลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง liver stiffness กับขนาดของเส้นเลือดขอดในหลอดอาหาร นอกจากนี้ค่า liver stiffness ในการทำนายการเกิดเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารที่มีขนาดใหญ่ ในแต่ละรายงานยังมีความหลากหลายมาก transient elastography จึงยังไม่มีประสิทธิภาพดีพอในการทำนายการเกิดเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารในผู้ป่วยตับแข็ง การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นจึงยังเป็นการตรวจคัดกรองหลักในการค้นหาภาวะมีเส้นเลือดขอดในหลอดอาหาร

5. การพยากรณ์โรค

มีรายงานการใช้ transient elastography เพื่อช่วยในการพยากรณ์โรคระยะยาว ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 800 คน ที่ติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่า liver stiffness เป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์การเกิดมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma³⁶ จากผลการวิจัยนี้อาจเป็นไปได้ว่า transient elastography สามารถใช้เป็นเครื่องมือในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงได้ แต่อาจต้องรอนานศึกษาวิจัยในอนาคตต่อไป

6. การนำมาใช้ในการตรวจคัดกรอง

มีรายงานว่า การใช้ค่า liver stiffness ที่น้อยกว่า 7.1 kPa ในการวินิจฉัยแยกภาวะ significant fibrosis และตับแข็งออกไป โดยมี NPV มากกว่าร้อยละ 90³⁷ ซึ่งอาจมีประโยชน์นำมาใช้ในประเทศที่มีประชากรเป็นโรคตับชนิดเรื้อรังมาก การศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังในฮ่องกงจำนวน 1,300 ราย พบว่าร้อยละ 34 ของผู้ป่วยมีพังผืดสะสมในระดับปริมาณมาก แม้จะมีระดับซีรัม ALT ใกล้เคียงค่าปกติ³⁸ การคัดกรองหาผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแต่มี significant fibrosis หรือมีตับแข็งก็อาจช่วยให้การรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ อย่างไรก็ตามยังต้องการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ transient elastography เพื่อคัดกรองผู้ป่วยโรคตับชนิดเรื้อรังจากสาเหตุอื่นๆ เช่น nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease หรือมีประวัติใช้ยาเสพติดฉีดเข้าเส้น เป็นต้น

ข้อจำกัดของ transient elastography

1. การตรวจวัด liver stiffness ค่าไม่ได้ พบได้ประมาณร้อยละ 5 โดยมีความสัมพันธ์กับรูปร่างอ้วน การศึกษาของ Castera L และคณะ¹² ในผู้ป่วยที่สงสัยโรคตับชนิดเรื้อรัง จำนวน 7,261 คน รวม 13,369 การทดสอบ พบว่า transient elastography ไม่สามารถแปลผลได้ประมาณหนึ่งในห้าของผู้ป่วย ซึ่งสาเหตุสำคัญคือโรคความอ้วน โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีรอบเอวกว้าง นอกจากนี้

ยังมีการศึกษาพบดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้น ความสัมพันธ์กับโอกาสตรวจวัด liver stiffness ไม่ได้สูงถึงร้อยละ 45 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายปกติ (OR = 39.48)²² นอกจากนี้ยังอาจมีปัจจัยที่มีผลต่อการวัดค่าไม่ได้คือ รูปร่างผอม เกิดจากช่อง intercostals space แคบ เพศหญิงเกิดจากมีเนื้อเยื่อไขมันบริเวณรอบเต้านมมาขวาง อายุมาก¹² โรคเบาหวาน¹² และขึ้นกับประสบการณ์ของผู้ตรวจ¹² ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องก็ไม่สามารถวัดได้เนื่องจากคลื่นไม่สามารถส่งผ่านน้ำได้¹²

2. ความไม่น่าเชื่อถือของการตรวจวัดขึ้นกับปัจจัยดังต่อไปนี้คือ ประสบการณ์ของผู้ตรวจน้อยกว่า 500 ครั้ง รูปร่างอ้วน ดัชนีมวลกาย > 30 กก./ม² อายุมากกว่า 52 ปี เพศหญิง เป็นโรคเบาหวาน และความดันโลหิตสูง

3. ภาวะตับอักเสบอย่างรุนแรง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับซีรั่ม ALT มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ จะทำให้ liver stiffness สูงกว่าความเป็นจริงทำให้แปลผลปริมาณพังผืดภายในตับผิดพลาดได้^{39,40} โดยมีรายงานว่าผู้ป่วย 1 ใน 4 จะมีค่า liver stiffness ลดลงเป็นปกติภายใน 3-6 เดือนภายหลังจากตับอักเสบรุนแรงดีขึ้นแล้ว⁴¹ นอกจากนี้ยังพบว่าการที่มีระดับซีรั่ม ALT สูงกว่าปกติเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก็สามารถทำให้ liver stiffness มีค่าสูงขึ้น^{42,43} ทำให้มีการวินิจฉัยตับแข็งมากเกินไป^{44,45}

4. ภาวะไขมันสะสมในตับ อาจมีผลต่อการวัด liver stiffness แต่ยังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ การศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พบว่าภาวะไขมันสะสมในตับไม่มีผลต่อการวัด liver stiffness^{9,13} รวมทั้งการศึกษาในผู้ป่วย nonalcoholic fatty liver disease ก็พบว่า liver stiffness มีความสัมพันธ์กับปริมาณพังผืดที่สะสมในตับแต่ไม่สัมพันธ์กับปริมาณไขมันที่สะสมภายในตับ¹⁶ แต่ทว่าในคนปกติกลับพบว่า metabolic syndrome มีผลทำให้ตรวจพบ liver stiffness มีค่าสูงขึ้น¹¹ นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

สายพันธุ์ 1 ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวานพบว่าการที่มีภาวะดี้อินซูลินมีความสัมพันธ์กับค่า liver stiffness โดยไม่ขึ้นกับปริมาณพังผืดที่สะสมภายในตับ⁴⁶

5. **Liver nodules** แม้ว่าการตรวจ transient elastography สามารถบอกความแข็งของเนื้อตับได้ แต่ไม่สามารถแยกได้ว่ามีก้อนเนื้ออกในตับหรือไม่ ดังนั้น การตรวจอัลตราซาวด์หรือภาพรังสีชนิดอื่นร่วมด้วย จะทำให้การวินิจฉัยมีความถูกต้องมากขึ้น

6. **ภาวะน้ำตาลจากการอุดตันท่อทางเดินน้ำดี** สามารถทำให้ liver stiffness มีค่าสูงขึ้นและภายหลังจากการแก้ไขภาวะอุดตันของท่อน้ำดีแล้ว พบว่าค่าของ liver stiffness จะลดลงจนมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยค่าเฉลี่ยของการลดลงของค่า liver stiffness เท่ากับ 1.2 ± 0.56 kPa ต่อ 1 มก./ดล.⁴⁷

7. **อื่นๆ** เนื่องจากการตรวจ transient elastography เป็นการตรวจที่ทำในช่วงเวลาหนึ่งของผู้ป่วย ดังนั้น โรคตับชนิดต่างๆ ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา อาจทำให้การวัดค่า liver stiffness มีการเปลี่ยนแปลงตลอด รวมทั้งโรคตับแต่ละชนิดจะมีการเปลี่ยนแปลงภายในเนื้อตับแต่ละตำแหน่งไม่สม่ำเสมอ ทำให้การตรวจค่า liver stiffness ของเนื้อตับบางบริเวณได้ผลไม่เท่ากัน จึงไม่สามารถบ่งถึงความรุนแรงภายในเนื้อตับได้ทั้งหมด นอกจากนี้งานวิจัยต่างๆ ที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของ transient elastography ในการพยากรณ์ความรุนแรงภายในตับ จะทำการเปรียบกับการตรวจชิ้นเนื้อตับซึ่งถือเป็นมาตรฐานในปัจจุบัน โดยที่การตรวจชิ้นเนื้อตับเองก็ยังมีข้อจำกัดในการแปรผลความรุนแรงของโรค จากการศึกษาต่างๆ ได้แสดงให้เห็นว่าการประเมินความรุนแรงภายในตับจากการตรวจทางพยาธิมีความคลาดเคลื่อนสูงถึงร้อยละ 20-33⁴⁸ ดังนั้น ถ้าการแปรผลทางพยาธิไม่มีความแน่นอนสามารถทำให้การศึกษาความแม่นยำของ transient elastography ก็ไม่ดีขึ้นในบางรายงาน

การพัฒนาเครื่องมือในอนาคต

1. หัว probe ชนิดใหม่ ที่สามารถใช้กับ คนรูปร่างอ้วน ผอม หรือในเด็ก ทำให้การตรวจวัดทำได้แม่นยำมากขึ้น แต่ยังคงรอผลการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับความแม่นยำต่อไป

2. Real time elastography ใช้ Conventional ultrasound probes ของ Hitachi EUB-8500 และ EUB-900 คำนวณหาความยืดหยุ่นของเนื้อเยื่ออย่างต่อเนื่อง ซึ่งจะได้ค่า liver stiffness ขณะทำอัลตราซาวนด์เนื้อตับตามปกติ รวดเร็วและมีราคาถูกลงกว่า transient elastography อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง real time ultrasound กับ transient elastography เปรียบเทียบกับการตรวจชิ้นเนื้อตับประเมินทางพยาธิพบว่า real time ultrasound มีความแม่นยำดีต่อกว่า transient elastography โดยมีค่า AUROC ใน $\geq F2$, $\geq F3$, $F4$ เท่ากับ 0.75, 0.73, 0.69 ตามลำดับ⁴⁹ ดังนั้น จึงยังต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมในอนาคต

3. Magnetic resonance elastography เป็นการตรวจโดยใช้เครื่อง MRI แต่เพิ่มอุปกรณ์พิเศษ คือ diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWMRI) ในการวัด diffusion coefficient of water มีการศึกษาเบื้องต้นพบว่า MR elastography สามารถใช้วัดปริมาณพังผืดภายในตับได้จริง⁵⁰⁻⁵² และมีจุดที่เหนือกว่า transient elastography คือ สามารถตรวจวัดเนื้อตับได้ทั้งหมด และยังสามารถตรวจในคนอ้วนหรือมีน้ำในช่องท้องได้

สรุป

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีการศึกษาถึงประโยชน์ของ transient elastography ในโรคตับชนิดต่างๆ และมีการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติเพิ่มมากขึ้นทั่วโลก เนื่องจากเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยในผู้ป่วยที่ไม่ต้องการตรวจชิ้นเนื้อตับ

และจากผลการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่า transient elastography มีความแม่นยำที่ดีในการพยากรณ์ความรุนแรงของพังผืดภายในตับ นอกจากนี้ transient elastography ยังอาจจะมีบทบาทในการประเมินผลตอบสนองต่อการรักษาติดตามการดำเนินโรคและใช้ทำนายภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากตับแข็ง แต่การแปลผลยังต้องคำนึงถึงสภาวะต่างๆ ของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังต้องการงานวิจัยเพิ่มเติมในการใช้ transient elastography เพื่อติดตามการดำเนินโรค และถ้าพบว่า transient elastography มีประโยชน์ดังกล่าวจริง อาจนำมาเป็นส่วนหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507–39.
2. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147–71.
3. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99(6):1160-74.
4. Regev A, Berho M, Jeffers L, Milikowski C, Molina E, Prysopoulos N, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *A J Gastroenterol* 2002;97(10):2613–8.
5. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239–44.
6. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–57.
7. Groenbaek K, Christensen P, Hamilton-Dutait S, Federspiel B, Hage E, Jensen O, et al. Interobserver variation in interpretation of serial liver

- biopsies from patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hep* 2002; 9:443-9.
8. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495-500.
 9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705-13.
 10. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-73.
 11. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008(4): 606-13.
 12. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51.
 13. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(1):48-54.
 14. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29(2):242-7.
 15. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C viruscoinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41(2): 175-9.

16. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008;40(5):371-8.
17. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43(5):1118-24.
18. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(12):1791-8.
19. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134(4):960-74.
20. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128(2):343-50.
21. Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, Brevet M, Grignon P, Lion S, Le Page L, Dupas JL. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1188-98.
22. Sirli R, Sporea L, Alexandra E, et al. Failure of Liver Stiffness Measurement Using Transient Elastography (FibroScan)-Predictor Factors. Abstract S2074, AGA 2009.
23. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008;3:263-83.

24. Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16(1):36-44.
25. Fung J, Ching -Lung Lai, Chan SC, et al. S Correlation of Liver Stiffness and Histological Features in Healthy Persons and in Patients With Occult Hepatitis B, Chronic Active Hepatitis B, or Hepatitis B Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2009.
26. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131(6):1743-51.
27. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res* 2009;83(2):127-34.
28. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis c after liver transplantation. *Gut* 2008.
29. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006;45(2):230-5.
30. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45(5):1290-7.
31. Bureau C, Metivier S, Peron JM, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(12):1261-8.

32. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009;50(1):59-68.
33. Bosch J. Predictions from a hard liver. *J Hepatol* 2006;45:174-7.
34. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-8.
35. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1791-8.
36. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49(6):1954-61.
37. Del Poggio P, Colombo S. Is transient elastography a useful tool for screening liver disease? *World J Gastroenterol* 2009;15(12):1409-14.
38. Fung J, Lai CL, But D, Wong D, Cheung TK, Yuen MF. Prevalence of fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: implications for treatment and management. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1421-6.
39. Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14(5):360-9.
40. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47(2):380-4.

41. Fung J, But D, Hsu A, et al. Increase in liver stiffness measurements in severe hepatitis B flares. *J Hepatol* 2008;48(S2):S242.
42. Fung J, Lai CL, Fong DY, Yuen JC, Wong DK, Yuen MF. Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis. *Liver Int* 2008;28(10):1408-16.
43. Vispo E, Barreiro P, Del Valle J, et al. Overestimation of liver fibrosis staging using transient elastography in patients with chronic hepatitis C and significant liver inflammation. *Antivir Ther* 2009;14(2):187-93.
44. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, et al. Transient Elastography Is Unreliable for Detection of Cirrhosis in Patients with Acute Liver Damage. *Hepatology* 2008;47:592-5.
45. Fung J, Lai CL, Chan SC, et al. Correlation of Liver Stiffness and Histological Features in Healthy Persons and in Patients With Occult Hepatitis B, Chronic Active Hepatitis B, or Hepatitis B Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2009.
46. Petta S, Camma C, Marco VD, et al. Insulin Resistance is a Major Determinant of Liver Stiffness in Non-diabetic Patients with HCV Genotype 1 Chronic Hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009.
47. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic Cholestasis Increases Liver Stiffness (FibroScan) Irrespective of Fibrosis. *HEPATOLOGY* 2008;48:1718-23.
48. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-8.
49. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, et al. Real-time elastography for non-invasive assessment of liver

- fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:758–64.
50. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1207–13.
51. Lewin M, Poujol-Robert A, Boelle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:658–65.
52. Huwart L, Sempoux C, Salameh N, Annet L, Horsmans Y, Van Beers BE. Comparison of MR elastography, ultrasound elastography and APRI for the non-invasive assessment of liver fibrosis (abstract). *Hepatology* 2007;46:319A.



Tenofovir for Treatment-Experienced Patients with Hepatitis B Virus Infection

การศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่า tenofovir เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย chronic hepatitis B ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาชนิดอื่นมาก่อน แต่ยังไม่ทราบถึงประสิทธิภาพของ tenofovir ในการรักษาผู้ป่วย chronic hepatitis B ที่เกิดปัญหาต่อยากลุ่ม nucleoside หรือ nucleotide analogues ชนิดอื่นๆ ดังนั้นกลุ่มผู้วิจัยในยุโรปจึงได้ทำการทบทวนข้อมูลการใช้ tenofovir ในการรักษาผู้ป่วย chronic hepatitis B ที่มีปัญหาต่อยา lamivudine หรือ adefovir หรือยาทั้ง 2 ชนิด โดยยังตรวจพบระดับซีรัม HBV DNA มากกว่า $4 \log_{10}$ copies/mL ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วย tenofovir ขนาด 300 mg/วัน เพียงอย่างเดียวเป็นระยะเวลาานมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 56 เคยได้รับการรักษาด้วย lamivudine แล้วเปลี่ยนเป็น adefovir ในเวลาต่อมา ผู้ป่วยอีกร้อยละ 22 ได้รับการรักษาด้วยยาทั้ง 2 ชนิดมาต่อเนื่อง และผู้ป่วยร้อยละ 20 รับประทานยาดังกล่าวชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้น ผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 1 รับประทาน entecavir มาก่อน การตรวจประเมินภาวะต่อยาก่อนให้การรักษา

ด้วย tenofovir พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 62 มีปัญหาไวรัสติดต่อ lamivudine และร้อยละ 19 มีปัญหาไวรัสติดต่อ adefovir ผลของการรักษาด้วย tenofovir เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 23 เดือน นานตั้งแต่ 6-60 เดือนพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ร้อยละ 79 มีระดับซีรัม HBV DNA < 400 copies/mL แต่ถ้าผู้ป่วยเคยมีปัญหาไวรัสติดต่อยา adefovir มาก่อนจะพบผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม HBV DNA < 400 copies/mL เพียงร้อยละ 52 เท่านั้น แต่สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยมีปัญหาติดต่อยา adefovir มาก่อน จะตรวจพบระดับซีรัม HBV DNA < 400 copies/mL ในผู้ป่วยทุกราย ผู้ป่วยร้อยละ 24 ตรวจไม่พบ HBe-Ag ในเวลาต่อมา แต่ตรวจไม่พบ HBs-Ag เพียงร้อยละ 3 เท่านั้น ผู้ป่วยทุกรายไม่มีผลข้างเคียงจากการรับประทาน tenofovir

การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าการรับประทาน tenofovir เพียงอย่างเดียว มีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วย chronic hepatitis B ที่มีปัญหาติดต่อยา lamivudine หรือ adefovir มาก่อน อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เกิดไวรัสติดต่อยา adefovir จะมีการตอบสนองต่อการรักษาดีกว่า ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นผลจากการที่ไวรัสมีการติดยาข้ามสายพันธุ์กันระหว่าง adefovir และ tenofovir ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีปัญหาไวรัสติดต่อยา adefovir การรักษาด้วย tenofovir ร่วมกับ adefovir อาจมีประโยชน์มากกว่า

Van Bommel F, et al. Long term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. Hepatology 2010;5:73.

Peginterferon alfa-2a vs. Peginterferon alfa-2b for Hepatitis C

การฉีดยา peginterferon alfa-2a หรือ peginterferon alfa-2b ร่วมกับการรับประทาน ribavirin เป็นยาหลักที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย chronic hepatitis C และเมื่อเร็วๆ นี้ IDEAL trial ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาผู้ป่วย

chronic hepatitis C ด้วย peginterferon ทั้ง 2 ชนิดนั้น มีประสิทธิภาพในการทำให้เกิด sustained virologic response (SVR) ใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามงานวิจัยดังกล่าวมีแนวทางการให้ยา ribavirin ในขนาดเริ่มต้นและการลดขนาดยาลงเมื่อเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาที่แตกต่างกันเมื่อใช้ร่วมกับ peginterferon ชนิดต่างๆ ดังนั้น ผู้วิจัยในประเทศอิตาลี 2 กลุ่ม จึงได้ทำการศึกษาแบบเลือกสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาด้วย peginterferon alfa-2a หรือ peginterferon alfa-2b ร่วมกับการรับประทาน ribavirin ในขนาดยาเดียวกัน

ผลจากงานวิจัยของ Rumi และคณะ ในผู้ป่วย chronic hepatitis C จำนวน 212 รายที่ได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa-2a ขนาด 180 ไมโครกรัม/สัปดาห์ ร่วมกับ ribavirin ขนาด 1,000-1,200 มก./วัน เป็นเวลานาน 48 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ 1 หรือ 4 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ 2 หรือ 3 จะได้รับการรักษา peginterferon alfa-2a ขนาด 180 ไมโครกรัม/สัปดาห์ ร่วมกับ ribavirin ในขนาด 800 มก./วัน เป็นเวลานานเพียง 24 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับผู้ป่วย chronic hepatitis C จำนวน 219 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa-2b ขนาด 1.5 ไมโครกรัม/น้ำหนักตัวกิโลกรัม/สัปดาห์ ร่วมกับ ribavirin ขนาด 800-1,200 มก./วัน เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ 1 หรือ 4 และให้การรักษาด้วยยาขนาดดังกล่าวเพียง 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ 2 หรือ 3 ในช่วงเวลาเดียวกันมีผลจากการศึกษาโดย Ascione และคณะ ซึ่งมีรูปแบบการให้ยาเช่นเดียวกับงานวิจัยดังกล่าวข้างต้น โดยผู้ป่วย chronic hepatitis C จำนวน 160 ราย ได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa-2a และผู้ป่วยจำนวน 160 ราย ได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa-2b โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วย ribavirin ขนาด 1,000-1,200 มก./วัน เหมือนกันในไวรัสทุกสายพันธุ์ โดยไม่ใช้ growth factor ชนิดต่างๆ ในระหว่างการรักษาเลย ในขณะที่การศึกษาโดย Rumi และคณะ จะยอมให้มีการใช้ growth factor ชนิดต่างๆ เพื่อแก้ไขปัญหาโลหิตจางและเม็ดเลือดขาวต่ำที่เกิดขึ้นในระหว่างการรักษา ผลของการศึกษาโดย Rumi และคณะ ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย

peginterferon alfa-2a จะมีโอกาสเกิด SVR สูงกว่าการรักษาด้วย peginterferon alfa-2b (ในไวรัสทุกสายพันธุ์ร้อยละ 66 เปรียบเทียบกับร้อยละ 54 $p=0.02$; ในไวรัสสายพันธุ์ 1 หรือ 4 ร้อยละ 48 เปรียบเทียบกับร้อยละ 32, $p=0.04$; ในไวรัสสายพันธุ์ 2 หรือ 3 ร้อยละ 96 เปรียบเทียบกับ 82, $p=0.01$) และเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าการรักษาด้วย peginterferon alfa-2a เป็นปัจจัยสำคัญในการพยากรณ์โอกาสเกิด SVR (odds ratio=1.88) ผลของการศึกษาโดย Ascione และคณะ ก็สนับสนุนว่าโอกาสเกิด SVR ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa-2a มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa-2b (ในไวรัสทุกสายพันธุ์ ร้อยละ 68.8 เปรียบเทียบกับร้อยละ 54.4, $p=0.008$; ในไวรัสสายพันธุ์ 1 หรือ 4 ร้อยละ 54.8 เปรียบเทียบกับร้อยละ 39.8, $p=0.04$; ในไวรัสสายพันธุ์ 2 หรือ 3 ร้อยละ 88.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 74.6, $p=0.046$) ผลข้างเคียงในระหว่างการรักษา การลดขนาดยาและจำนวนผู้ป่วยที่หยุดยา ไม่แตกต่างกันด้วย peginterferon ทั้ง 2 ชนิดจากทั้ง 2 รายงาน

ผลการศึกษาจากทั้ง 2 กลุ่ม ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาผู้ป่วย chronic hepatitis C ด้วย peginterferon alfa-2a มีโอกาสที่ผู้ป่วยจะเกิด SVR สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa-2b ประมาณร้อยละ 15 ในทุกๆ สายพันธุ์ โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาเพื่อให้ได้ผลดังกล่าวโดยเฉลี่ยอยู่ระหว่าง 6 ถึง 7 ราย แม้ว่าการวิจัยนี้จะทำในยุโรปโดยที่ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอยู่ในสหรัฐอเมริกาและประเทศในแถบเอเชียเลย แต่ผลของงานวิจัยทั้ง 2 กลุ่มก็เป็นไปในทิศทางเดียวกัน อย่างไรก็ตามควรต้องแปลผลของงานวิจัยโดยคำนึงถึงปัจจัยการใช้ยา ribavirin ในทั้ง 2 รายงานนี้โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย peginterferon alfa-2b พบว่าผู้ป่วยได้รับ ribavirin ในขนาดที่ต่ำกว่าที่แนะนำไว้ในแนวทางการรักษาที่แนะนำไว้ในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งควรจะได้รับ ribavirin ขนาด 1,400 มก./วัน ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ 1 อย่างไรก็ตามงานวิจัยจาก Ascione และคณะ ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ ribavirin ในขนาดที่เท่าเทียมกันเพื่อทำการรักษา chronic hepatitis C นั้นยา peginterferon alfa-2a มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่า peginterferon alfa-2b

ในอนาคตเมื่อมีการใช้ยาต้านไวรัสรุ่นใหม่โดยเฉพาะ STAT-C อาจต้องมีการประเมินว่ายา peginterferon ชนิดไหนที่จะมีประสิทธิภาพในการรักษาร่วมกับยาดังกล่าวได้มากกว่ากัน

Rumi MG, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010;138:108 Ascione A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:116.

Bleeding Peptic Ulcers in End-Stage Renal Disease

ผู้ป่วยที่มีปัญหา end-stage renal disease (ESRD) มีความเสี่ยงที่จะเกิดเลือดออกมากกว่าปกติได้บ่อย เนื่องมาจากการทำงานที่ผิดปกติของเกร็ดเลือด ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีแผลในกระเพาะอาหาร อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไป ดังนั้นเพื่อศึกษาถึงปัญหาดังกล่าวกลุ่มผู้วิจัยในประเทศแคนาดาได้ทำการทบทวนข้อมูลในผู้ป่วยจำนวน 150 รายที่มีปัญหาเลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหาร โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นผู้ป่วย ESRD จำนวน 50 ราย ที่ได้รับการล้างไตอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานกว่า 6 เดือนขึ้นไป เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีปัญหา chronic kidney disease จำนวน 50 ราย ที่มีช่วงอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วยกลุ่มแรก แต่ไม่ต้องล้างไตโดยมีระดับซีรั่ม creatinine > 110 $\mu\text{mol/L}$ เป็นระยะเวลานานกว่า 6 เดือนขึ้นไป และผู้ป่วยจำนวน 50 รายที่มีการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติโดยมีซีรั่ม creatinine < 110 $\mu\text{mol/L}$ ผลของการวิเคราะห์ทางสถิติได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีปัญหา ESRD และการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารพบมีลักษณะแผลที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกซ้ำจะเป็นปัจจัยที่สำคัญในการพยากรณ์ว่าผู้ป่วยรายใดจะมีปัญหาเลือดออกซ้ำในอนาคตอีก

ผู้ป่วย ESRD จะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกซ้ำมากกว่าผู้ป่วยที่มีเพียง chronic kidney disease (odds ratio 3.8, 95% CI, 1.4-10.3) หรือเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ (odds ratio 3.9, 95% CI, 1.4-10.6) ผู้ป่วย ESRD ต้องได้รับเลือดในจำนวนที่มากกว่าและต้องรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลนานกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีโรคพื้นฐานร่วมด้วยนอกเหนือจากปัญหาเลือดออกในทางเดินอาหารจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตมากขึ้น กลุ่มผู้วิจัยได้สรุปว่าผู้ป่วย ESRD ที่มีปัญหาเลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหาร มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกซ้ำสูง จึงควรได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดเพื่อลดความเสี่ยงดังกล่าว

งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย ESRD มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหารทั้งก่อนและหลังการรักษา อย่างไรก็ตามรายงานนี้เป็นงานวิจัยที่รวบรวมข้อมูลจากประสบการณ์ในการรักษาของแพทย์กลุ่มหนึ่งเท่านั้นและมีผู้ป่วยเพียงจำนวนน้อยในการศึกษา จึงอาจมีอคติในการเก็บข้อมูลทั้งในแง่สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคได้ วิธีการทำการล้างไต รวมถึงการรักษาร่วมอื่นๆ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผลของงานวิจัยไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของไตที่ผิดปกติแต่ไม่ได้รับการล้างไต อาจเนื่องจากประชากรที่ทำการศึกษานั้นมีจำนวนน้อยเกินไปรวมทั้งการประเมินความรุนแรงของโรคไตโดยดูจากระดับซีรั่ม creatinine อาจไม่เพียงพอในการแยกพยาธีกำเนิดของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

Cheung J, et al. Peptic ulcer bleeding outcomes adversely affected by end-stage renal disease. Gastrointest Endosc 2010;71:44.

Low-Dose Aspirin Therapy after Peptic Ulcer Bleeding

การรับประทาน aspirin ในขนาด 325 มก./วัน หรือในขนาดที่น้อยกว่านั้น เป็นที่ยอมรับเพื่อใช้ในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง อย่างไรก็ตามการรับประทาน aspirin อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งในปัจจุบันผู้เชี่ยวชาญกลุ่มต่างๆ ได้แนะนำว่าควรหยุดรับประทาน aspirin ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกดังกล่าว แต่ก็มีความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมองอุดตันตามมา เพื่อประเมินว่าการใช้ยาลดกรดในกระเพาะอาหารกลุ่ม proton-pump inhibitor ร่วมกับการรับประทาน aspirin สามารถช่วยป้องกันภาวะเลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการทำงานของเกร็ดเลือดมาก่อนได้อย่างไร กลุ่มผู้วิจัยในฮ่องกง ได้ทำการศึกษาแบบเลือกสุ่มในผู้ป่วยจำนวน 156 ราย ที่มีอายุโดยเฉลี่ย 74 ปี ที่รับประทานยา aspirin ในขนาดต่ำเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและสมอง และเกิดเลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหารอย่างเฉียบพลัน เมื่อทำการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารพบ visible vessels หรือ adherent clots จะได้รับการฉีด epinephrine บริเวณแผลร่วมกับการใช้เครื่องมือเพื่อให้เส้นเลือดบริเวณนั้นยุบตัวลงไป โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วย aspirin ขนาด 80 มก./วัน หรือได้รับยาหลอกเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาด้วย pantoprazole ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงเป็นเวลา 72 ชม. และให้รับประทาน pantoprazole ขนาด 40 มก./วัน ในเวลาต่อมา ผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกซ้ำในทางเดินอาหารส่วนต้น ระหว่างการศึกษาจะได้รับการตรวจสอบส่องกล้องทางเดินอาหารยืนยันภาวะดังกล่าว

การติดตามในงานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยที่รับประทาน aspirin ร้อยละ 10.3 เกิดเลือดออกซ้ำภายใน 30 วัน ในขณะที่ผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอกเกิดเพียงร้อยละ 5.4 แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (hazard ratio, 1.9, 95 % CI, 0.6-6.0) อย่างไรก็ตามเมื่อประเมินการเสียชีวิตภายหลังเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารพบว่าผู้ป่วยที่รับประทาน aspirin มีความเสี่ยงต่อการ

เสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอก (ร้อยละ 1.3 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 12.9, hazard ratio, 0.2, 95% CI, 0.06-0.60) โดยมีสาเหตุการตายใน ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มาจากโรคหลอดเลือดและหัวใจ กลุ่มผู้วิจัยจึงสรุป ว่าการรับประทาน aspirin ร่วมกับยาลดกรดกลุ่ม proton-pump inhibitor ภายหลังเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นนั้นแม้ว่าอาจเพิ่มความ เสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกซ้ำ แต่ช่วยลดอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้

งานวิจัยนี้แม้ว่ามีผู้ป่วยที่ร่วมการศึกษาเพียงจำนวนน้อยและรับ รับประทาน aspirin ในขนาดต่ำรวมทั้งผลของงานวิจัยไม่ได้แสดงให้เห็นถึง ความแตกต่างของการเกิดเลือดออกซ้ำในผู้ป่วยที่รับประทาน aspirin ใน ขนาดต่ำร่วมกับยาลดกรดกลุ่ม proton-pump inhibitor เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ รับประทานยาลดกรดกลุ่ม proton-pump inhibitor เพียงอย่างเดียว โดยที่ผู้ ป่วย 2 รายในกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอกมีปัญหาเลือดออกซ้ำแต่ไม่ได้ รับการตรวจสอบกล้องเพื่อยืนยันว่าเลือดออกซ้ำจากแผลในกระเพาะ อาหารจริงหรือไม่ ซึ่งอาจทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกซ้ำระหว่าง ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้น มีความแตกต่างที่ชัดเจนขึ้น อย่างไรก็ตามแม้ว่าการ รับประทาน aspirin อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกซ้ำแต่ดู เหมือนว่าการรับประทาน aspirin สามารถช่วยลดการเสียชีวิตจากโรค หลอดเลือดและหัวใจได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด thromboembolic events ควรจะได้รับประทาน aspirin ในขนาดต่ำ อย่างไรก็ตามต้องคำนึงไว้เสมอว่าผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกซ้ำ จากแผลในกระเพาะอาหาร

Sung JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: A randomized trail. Ann Intern Med 2010;152:1.

Hemodialysis: A Risk Factor for Colonoscopic Perforation?

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ทุพพลภาพและเสียชีวิตเมื่อได้รับการทำหัตถการบางอย่าง เช่น การส่องกล้อง ตรวจลำไส้ใหญ่ อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบถึงความเสี่ยงที่แน่ชัดของการเกิด ลำไส้ใหญ่ทะลุในระหว่างที่ทำหัตถการในผู้ป่วยที่มีปัญหาไตวายและต้องได้รับ การฟอกเลือดเพื่อที่จะประเมินถึงปัญหาดังกล่าว Imai และคณะ ได้ทำการ ทบทวนข้อมูลของผู้ป่วยจำนวน 15,098 ราย ที่ได้รับการตรวจส่องกล้องลำไส้ ใหญ่ในช่วงระยะเวลา 8 ปี ณ โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในประเทศญี่ปุ่น โดยมี ผู้ป่วยจำนวน 1,106 ราย ได้รับการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องและผู้ป่วยที่เหลือ 13,992 ราย ไม่เคยได้รับการฟอกเลือดมาก่อน ผลของการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่ฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องจำนวน 5 ราย เกิดลำไส้ใหญ่ทะลุในระหว่าง การส่องกล้องและผู้ป่วย 2 รายของกลุ่มนี้เสียชีวิตในเวลาต่อมา ในขณะที่พบ ลำไส้ใหญ่ทะลุ 3 รายในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับการฟอกเลือดมาก่อน เมื่อคำนวณ อุบัติการณ์ของการเกิดลำไส้ใหญ่ทะลุระหว่างการตรวจส่องกล้องพบว่า ผู้ป่วย ที่ได้รับการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องมีอุบัติการณ์ดังกล่าวสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคย ได้รับการฟอกเลือดมาก่อน (ร้อยละ 0.45 เปรียบเทียบกับร้อยละ 0.02, odds ratio, 21.17, $p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องและเกิด ลำไส้ใหญ่ทะลุในบริเวณ cecum จำนวน 2 ราย บริเวณ descending colon จำนวน 1 ราย บริเวณ transverse colon 1 ราย และบริเวณ rectum 1 ราย จาก ลักษณะดังกล่าวกลุ่มผู้วิจัยอธิบายว่าการทะลุของลำไส้ใหญ่บริเวณ descending และ transverse colon เกิดจากการที่ตัวด้ามกล้องเกิดการโก่งตัว ทำให้เกิดผนังลำไส้ทะลุ และผู้ป่วยที่เกิดการทะลุของลำไส้ใหญ่บริเวณ cecum นั้นน่าจะเป็นผลจาก barotrauma ผู้ป่วยกลุ่มนี้ 3 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด ลำไส้ใหญ่และตรวจชิ้นเนื้อโดยการย้อม Congo red พบว่ามี การย้อมติดของ beta 2-microglobulin ในหลอดเลือดชั้นใต้เยื่อผนังลำไส้ เป็นลักษณะบ่งชี้ secondary amyloidosis ซึ่งเกี่ยวข้องกับกรล้างไต

งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด secondary amyloidosis และผนังลำไส้ทะลุ ในระหว่างการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการทำหัตถการชนิดนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดอย่างต่อเนื่องและอาจรวมถึงการหลีกเลี่ยงการใช้กล้องตรวจที่มีขนาดใหญ่ โดยเปลี่ยนไปใช้กล้องตรวจสำหรับผู้ป่วยเด็กแทนและต้องระวังการเกิด loop ในระหว่างการส่องกล้องซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดลำไส้ใหญ่ทะลุได้

Imai N, et al. High incidence of chronic perforation during colonoscopy in hemodialysis patients with end-stage renal disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:55.

Version 2 of a Capsule Colonoscopy System

การศึกษาหนึ่งในทวีปยุโรปก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่า capsule endoscopy มีความไวร้อยละ 64 ในการตรวจพบ colonic polyp ที่มีขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 6 มม. และมีความไวร้อยละ 60 ในการค้นหา colonic polyp ที่มีขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 10 มม. ในปัจจุบันมีการพัฒนา colon capsule ขึ้นมาใหม่โดยมีมูเลนส์ในการจับภาพที่บริเวณปลายของแคปซูลกว้างขึ้นจาก 156 เป็น 172 องศาและมีการตรวจจับภาพเพิ่มขึ้นจากเดิม 4 เฟรมต่อวินาที เป็น 35 เฟรมต่อวินาทีในระหว่างเคลื่อนไหวในลำไส้เพื่อที่จะประเมินถึงประสิทธิภาพของ colon capsule รุ่นใหม่นี้ Eliakim และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย จำนวน 104 ราย อายุเฉลี่ย 49.8 ปี ที่สงสัยว่าเคยตรวจพบรอยโรคในลำไส้ใหญ่มาก่อน ซึ่งผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจยืนยันด้วยการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่มาก่อนในโรงพยาบาล 5 แห่งในประเทศอิสราเอล ในการศึกษาผู้ป่วยทุกรายจะต้องเตรียมลำไส้ใหญ่ด้วยการรับประทานสารละลาย sodium phosphate 1 หรือ 2 ครั้งก่อนจะทำการตรวจด้วย colon capsule และ

รับประทานสารดังกล่าวอีกครั้งปริมาณ 30 มล. เมื่อ colon capsule ได้เคลื่อนไปอยู่บริเวณลำไส้เล็ก ผู้ป่วยจะต้องรับประทานสารน้ำอีก จำนวน 15 มล. ถ้า colon capsule ไม่เคลื่อนผ่านบริเวณดังกล่าวในระยะเวลา 3 ชั่วโมง ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้จะได้รับการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่ภายหลังจากที่ colon capsule ได้หลุดออกมาหรือได้รับประทานไปแล้วเป็นเวลานานกว่า 10 ชั่วโมง ผลของงานวิจัยนี้พบว่าการเตรียมลำไส้ใหญ่ได้ผลอยู่ในเกณฑ์ดีหรือดีเยี่ยมในผู้ป่วยร้อยละ 78 การตรวจด้วย colon capsule มีความไวร้อยละ 89 และความจำเพาะร้อยละ 76 ในการตรวจพบ colonic polyp ขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 6 มม. และความไวร้อยละ 88 และความจำเพาะร้อยละ 89 ในการตรวจพบ colonic polyp ขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 10 มม. colon capsule สามารถตรวจพบและได้รับการยืนยันว่ามี colonic polyp ขนาดมากกว่า 6 มม. จากการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยจำนวน 11 ราย

การศึกษานี้แม้ว่าผู้เข้าร่วมการวิจัยเพียงจำนวนน้อย และวิธีการประเมินขนาดของ colonic polyp ที่เห็นจาก capsule endoscopy และจากการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่ยังมีความแตกต่างกันอยู่ รวมทั้งผู้ป่วยบางรายที่ตรวจพบว่ามี colonic polyp ด้วยวิธีการตรวจ colon capsule แต่ตรวจไม่พบ colonic polyp ด้วยการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่จะถูกแปรผลเป็นผลลบวงกลมในการวิเคราะห์ทางสถิติ อย่างไรก็ตามผลของงานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่า colon capsule รุ่นใหม่นั้นมีประสิทธิภาพดีในการค้นหา colonic polyp เมื่อรวมกับการเตรียมลำไส้ใหญ่อย่างเหมาะสม

Eliakim R, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second generation colon capsule compared with colonoscopy. Endoscopy 2009;41:1026.

Barrett Esophagus and Colorectal Cancer

Barrett esophagus มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการตรวจพบ colorectal cancer แต่ยังไม่ชัดเจนที่แน่ชัดว่ามีความเกี่ยวข้องกันมากน้อยเพียงใด เพื่อศึกษาถึงความเกี่ยวข้องดังกล่าว De Jonge และคณะ ได้ทำการศึกษาประชากรในเนเธอร์แลนด์จำนวน 42,207 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัย Barrett esophagus โดยที่ร้อยละ 91 ของผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปีขึ้นไป และได้ติดตามผู้ป่วยไปนานเฉลี่ย 5.6 ปีพบว่าผู้ป่วยจำนวน 713 รายคิดเป็นร้อยละ 1.7 ตรวจพบ colorectal cancer และผู้ป่วยทุกรายที่ตรวจพบ colorectal cancer มีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป โดยที่ร้อยละ 96 มีอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป เมื่อเปรียบเทียบผลดังกล่าวกับประชากรทั่วไปในประเทศเนเธอร์แลนด์ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี พบว่าผู้ป่วยที่มีปัญหา Barrett esophagus มีความเสี่ยงต่อการเกิด colorectal สูงขึ้น (relative risk, 1.70, 95% CI, 1.58-1.83) และความเสี่ยงดังกล่าวจะสูงขึ้นภายหลังได้รับการวินิจฉัย Barrett esophagus ในช่วง 1 ปีแรก (relative risk 4.76, 95% CI, 4.26-5.31) ความเสี่ยงดังกล่าวไม่ได้เพิ่มขึ้นภายหลังการวินิจฉัย Barrett esophagus ในช่วง 1-5 ปีแรก แต่ความเสี่ยงดังกล่าวจะกลับมาพบสูงขึ้นภายหลังจากการวินิจฉัย Barrett esophagus ใน 5 ปีถัดไป (relative risk 1.28, 95% CI, 1.11-1.47) และส่วนใหญ่มักพบในผู้ป่วยเพศชาย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีปัญหา Barrett esophagus จำนวนมากเพื่อประเมินถึงความเสี่ยงต่อการเกิด colorectal cancer ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีความเสี่ยงต่อการตรวจพบ colorectal cancer ด้วยการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ ภายหลังได้รับการวินิจฉัย Barrett esophagus แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามเพิ่มเติมที่แตกต่างไปจากคำแนะนำในการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ในประชากรทั่วไป

De Jonge PJE, et al. Risk of colorectal cancer in patients with Barrett's esophagus: A Dutch population-based study. Ann J Gastroenterol 2010;

105:77.





Radiological Corner

พญ.โสภา พงศ์พรทรัพย์

พญ.วราปรี สุวรรณฤกษ์

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 74 ปี มาโรงพยาบาลด้วยอาการมีไข้ต่ำๆ ปวดใต้ชายโครงขวาเล็กน้อย 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ร่วมกับมีน้ำหนักลด 4 กิโลกรัมใน 4 เดือน มีประวัติโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง

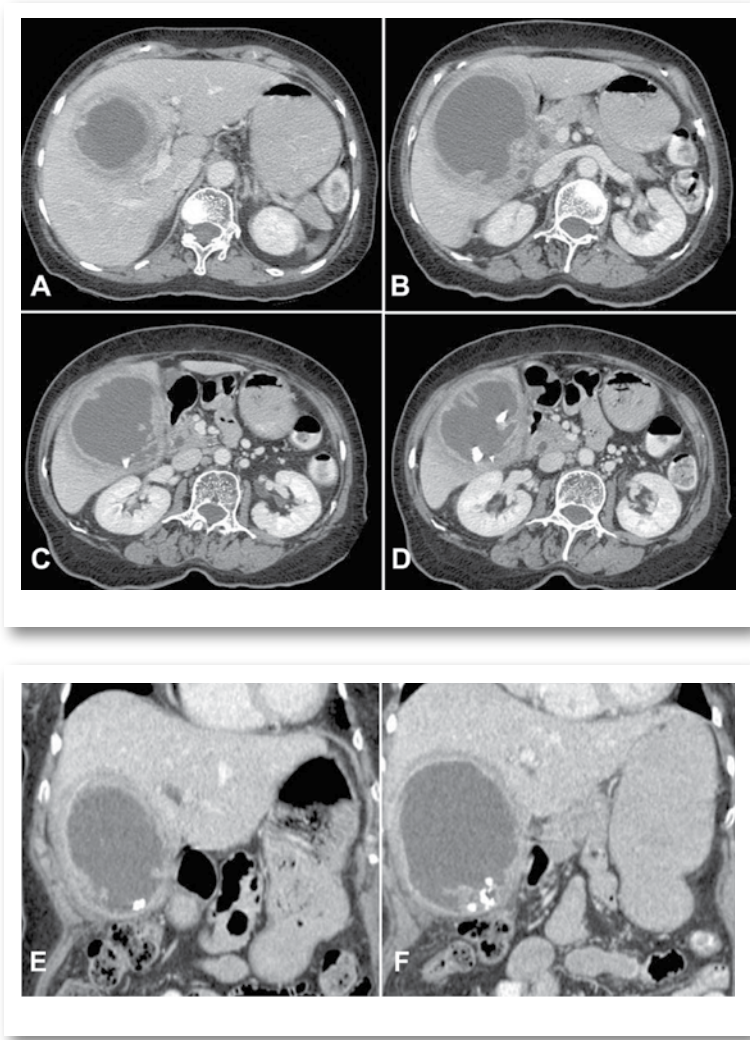
ตรวจร่างกาย

Abdomen: soft, not tender, liver and spleen not palpable, tender on percussion at hepatic area

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hct 26.7%, WBC 8,580 cell/ml (N76%), plt 259,000/ml

LFT: TB/DB 0.4/0.1mg/dl, AST/ALT 16/11 IU/L, alkaline phosphatase 60 IU/L, GGT 42 IU/L



CT Upper Abdomen:

Axial CT upper abdomen with contrast ของผู้ป่วยรายนี้ (A-D เรียงจากบนลงล่าง ตามลำดับ)

Coronal 2-D Multiplanar Reformation (MPR) images ของ CT upper abdomen ในผู้ป่วยรายเดียวกัน (E-F)

พบมีการหนาตัวโดยทั่วไปและสม่ำเสมอของผนังถุงน้ำดีร่วมกับมีการโป่งพองของถุงน้ำดีค่อนข้างมากเบียดดันตับกลีบขวา โดยไม่พบการลุกลามไปที่ตับบริเวณข้างเคียง หลังจากฉีดสารทึบรังสี มี enhancement ของผนังถุงน้ำดีอย่างต่อเนื่องโดยรอบ (continue mucosal line) และตรวจพบนิ่วในถุงน้ำดีร่วมด้วย ไม่พบ pericholecystic fat stranding หรือ fluid collection

การวินิจฉัยโรค: Xanthogranulomatous cholecystitis

Xanthogranulomatous cholecystitis (XGC) เป็นภาวะอักเสบเรื้อรังของถุงน้ำดีที่พบได้ค่อนข้างน้อย รายงานครั้งแรกโดย Goodman และคณะในปี 1981 พบความชุกของโรคนี้อยู่ที่ 1-2 ของภาวะถุงน้ำดีอักเสบ โดยพบมากในช่วงอายุ 60-70 ปี และมักพบร่วมกับนิ่วในถุงน้ำดีได้ร้อยละ 85

สาเหตุการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าเกิดจากภาวะอักเสบเรื้อรังของถุงน้ำดี และมักพบร่วมกับภาวะนิ่วในถุงน้ำดี ทำให้เกิดการอุดตันทางออกของถุงน้ำดี และก่อให้เกิดการอักเสบเป็นแผลที่ผนัง ร่วมกับมีการรั่วของน้ำดีเข้าไปที่ผนังของถุงน้ำดี ในเวลาต่อมากลายเป็นฝีขนาดเล็กภายในผนังถุงน้ำดี (intramural microabscesses) บริเวณ Rokitanski-Aschoff sinus ทำให้มี lipid-laden histiocytes มาสะสม จนถูกแทนที่ด้วย xanthogranulomatous nodules และพังผืด นอกจากนี้ภาวะที่มีสาเหตุภายนอกมากดบริเวณ neck ของถุงน้ำดี เช่น ภาวะ Mirizzi syndrome ก็พบว่าอาจเป็นสาเหตุของการอุดตันถุงน้ำดีทำให้เกิด XGC ตามมาได้¹

การตรวจด้วย ultrasound และ CT scan ค่อนข้างยากในการวินิจฉัยแยก XGC ออกจากมะเร็งถุงน้ำดี เนื่องจากพบลักษณะร่วมกัน เช่น ผนังถุงน้ำดีที่หนาตัว และพบมะเร็งถุงน้ำดีใน XGC ได้ประมาณร้อยละ 10%¹

ข้อสังเกตที่ใช้ช่วยแยกระหว่าง XGC ออกจากมะเร็งถุงน้ำดีจากภาพ CT scan²

1. ผนังถุงน้ำดีหนาแบบสม่ำเสมอ (diffuse thickening wall)
2. พบการต่อเนื่องของเยื่อถุงน้ำดี (continuous mucosal line)

3. มีจุดดำในผนังถุงน้ำดีที่หนาตัวขึ้น (intramural hypoattenuated nodules)

4. ไม่พบการลุกลามไปที่ตับบริเวณข้างเคียง

5. ไม่มีลักษณะของท่อน้ำดีที่อยู่ข้างเคียงมีขนาดใหญ่ขึ้น

โดยถ้าพบอย่างน้อย 3 ใน 5 ลักษณะดังกล่าวในภาพ CT scan จะพบว่ามีความไวร้อยละ 83 ความจำเพาะร้อยละ 100 และความถูกต้องร้อยละ 91 ในการแยก XGC ออกจากมะเร็งถุงน้ำดี

มีการศึกษาพบว่า การตรวจพบนิ่วในถุงน้ำดีและ intramural hypoattenuated nodule ในผนังถุงน้ำดีที่หนา เป็นตัวบ่งชี้ที่มีความจำเพาะในการวินิจฉัย XGC³ โดย intramural hypoattenuated nodules ในผนังถุงน้ำดีที่ตรวจพบจากการทำ CT scan เป็นตำแหน่งของ xanthogranulomatous nodules หรือ microabscesses ขนาดประมาณ 0.5-2 ซม. ประกอบไปด้วย proteinaceous fluid, hemorrhage, cellular debris และ bile pigment บางการศึกษาพบว่าถ้าไม่พบ intramural hypoattenuated nodules ในผนังถุงน้ำดีที่หนาใน CT scan จะแยก XGC จากมะเร็งถุงน้ำดีหรือ cholecystitis ชนิดอื่นๆ ได้ยากหรือแยกไม่ได้เลย⁴

การพบ early enhancement ของเนื้อตับที่อยู่ข้างเคียงถุงน้ำดีเกิดจากภาวะอักเสบของถุงน้ำดีเป็นอีกลักษณะที่พบได้ใน XGC และช่วยแยกจากมะเร็งถุงน้ำดีได้⁵

การตรวจพบการแตกทะลุของถุงน้ำดี, การเกิดหนอง, และการแตกทะลุโดยมีทางเชื่อมต่อระหว่างถุงน้ำดีและลำไส้ (enterobiliary fistula) ซึ่งพบได้ร้อยละ 23 ของ XGC บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

1. Bennett GL. Cholelithiasis,cholecystitis,choledocholithiasis and hyperplastic cholecystoses. In: Gore RM, Levine MS, eds. Textbook of gastrointestinal radiology, 3rd ed. Philadelphia: Saunder 2008:1411-56.
2. Goshima S, Chang S, Wang JH, Kanematsu M, Bae KT, Federle MP. Xanthogranulomatous cholecystitis: Diagnostic performance of CT to differentiate from gallbladder cancer. Eur J Radiol 2009 [Epub ahead of print].
3. Parra JA, Acinas O, Bueno J, Guezmes A, Fernandez MA, Farinas MC. Xanthogranulomatous cholecystitis: clinical, sonographic, and CT findings in 26 patients. AJR 2000;174:979-83.
4. Chun KA, Ha HK, Yu ES, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis: CT features with emphasis on differentiation from gallbladder carcinoma. Radiology 1997;203:93-7.
5. Shuto R, Kiyosue H, Komatsu E, et al. CT and MR imaging of xanthogranulomatous cholecystitis: correlation with pathologic findings. Eur Radiol 2004;14:440-6.

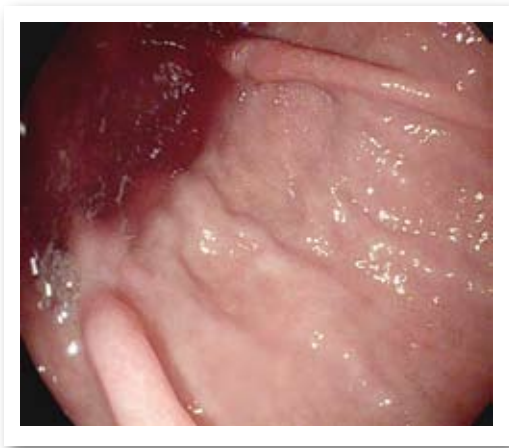




Endoscopic Corner

นพ.พิเศษ พิเศษพงษา
หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
รพ.มหาราชนครเชียงใหม่

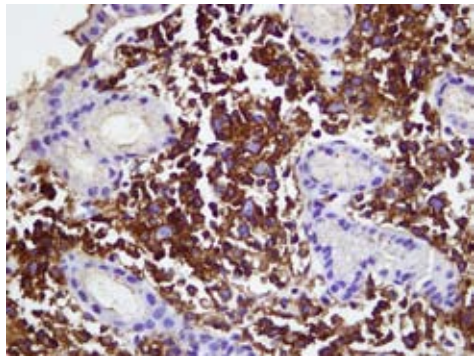
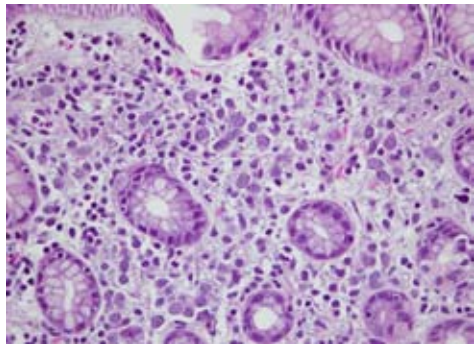
ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 66 ปีมาโรงพยาบาลด้วยอาการถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสีแดงคล้ำมา 1 วัน จากการตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ผิวเยื่อบุตาซีด มี parotid gland ข้างซ้ายใหญ่ขึ้นและแข็ง ตรวจร่างกายระบบอื่นปกติ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ Hemoglobin 6.8 g/dL. WBC 8,400/mm³ neutrophils 74%, lymphocyte 23%, monocytes 3% platelets 269,000/mm³ ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้นพบเลือดสดและเศษอาหารในกระเพาะอาหาร และพบมี folds ที่มีขนาดใหญ่กว่าปกติ และมีบวมแดง 2 folds ร่วมกับมีแผลตื้นๆ ตรงบริเวณ upper gastric body ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 Thickening of gastric folds with edematous and erythematous surface and associated superficial ulcerations

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาจากกระเพาะอาหารพบเป็น infiltration of lymphoma, large cell type ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของช่องท้องพบ hypoechoic pelvic mass 5.7x9.4x6 cm with invasion of posterior wall of urinary bladder และผลการตรวจทางพยาธิวิทยาจาก parotid gland เป็น Non-Hodgkins lymphomas (NHLs), diffuse mixed cell type ดังแสดงในภาพที่ 2

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กระเพาะอาหารส่วนใหญ่จะเป็น NHLs ซึ่งจะแบ่งเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของกระเพาะอาหารชนิดปฐมภูมิและที่เป็นส่วนหนึ่งซึ่งกระจายมาจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองอื่น โดยจะถือว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของกระเพาะอาหารชนิดปฐมภูมิถ้าอาการเริ่มต้นของโรคอยู่ในช่องท้องหรือก่อนส่วนใหญ่อยู่ในกระเพาะอาหาร ลักษณะของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของกระเพาะอาหารที่พบจากการส่องกล้องตรวจจะมีลักษณะแตกต่างกันได้หลายแบบ โดยอาจจะแบ่งออกเป็นสามรูปแบบใหญ่ๆ คือ 1. แบบ ulcerative ซึ่งอาจจะพบในระยะต่างๆ กันได้ตั้งแต่ gastritis, erosions จนกระทั่งเป็น ulcers 2. แบบ polypoid ซึ่งอาจจะเป็นได้ตั้งแต่ enlarged gastric folds จนกระทั่งเห็นเป็นก้อนชัดเจนและสุดท้ายคือ 3. แบบ diffuse infiltrative^{2,3}



ภาพที่ 2 Lymphoma, large cell type ในเยื่อ
กระเพาะอาหาร (รูปซ้าย) และเซลล์ย้อมติด
CD20+ (รูปขวา)

ผู้ป่วยรายนี้พบว่ามี isolated thickening ของ gastric folds ซึ่งจะมีการวินิจฉัยแยกโรคคือ *H. pylori* associated gastritis, gastric lymphoma, CMV gastritis, gastric amyloid,

gastric varices และ gastric adenocarcinoma โดยสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดคือ *H. pylori* associated gastritis⁴ อย่างไรก็ตามจะมีลักษณะบางอย่างที่ทำให้นึกถึง lymphoma ได้ เช่น การมี distortion และ nodularity ของ gastric fold โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าพบมี polypoid mass หรือ ulcerated lesion ร่วมด้วยหรือมีการขยายตัวของผนังกระเพาะที่ไม่ดีก็จะช่วยสนับสนุนอย่างมาก ในผู้ป่วยรายนี้มี nodularity ของ folds ที่มี shallow ulcers ร่วมด้วยทำให้นึกถึง lymphoma เพิ่มขึ้น ส่วน early adenocarcinoma (linitis plastica) นั้นนึกถึงน้อยกว่าเนื่องจากมีรอยโรคหลายจุดและมี ulcerations ซึ่งจะพบได้ไม่บ่อยใน linitis plastica

อย่างไรก็ตามการจะให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องนั้นจำเป็นจะต้องได้ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งในรายที่เป็นแบบ enlarged gastric folds หรือ diffuse infiltrative นั้นควรจะใช้ biopsy forceps ขนาดใหญ่และตัดชิ้นเนื้อจากบริเวณเดิมซ้ำๆ เพื่อให้ได้เนื้อเยื่อจากชั้นที่ลึกลงไปหรืออาจใช้เทคนิคของ partial EMR (strip-off biopsy) ก็ได้²

เอกสารอ้างอิง

1. Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. World J Gastroenterol 2004;10:5-11.
2. Kelessis NG, Vassilopoulos PP, Tsamakidis KG, Bai MG, Avital S, Rosenthal RJ. Is gastroscopy still a valid diagnostic tool in detecting gastric MALT lymphomas? A dilemma beyond the eye. Mucosa-associated lymphoid tissue. Surg Endosc 2003;17:469-74.
3. Sheehan RG. Gastric Lymphoma. Curr Treat Options Gastroenterol 1999;2:183-94.
4. Tran T, Hung P, Laucirica R, Hilal RE, Goodgame RW. The clinical significance of thickened gastric folds found on upper gastrointestinal series. J Clin Gastroenterol 2002;35:138-43.

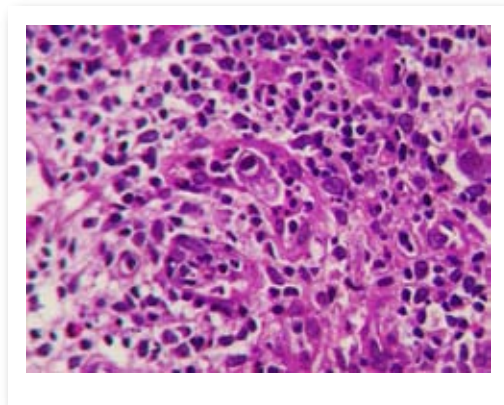


Pathological Corner

พญ.นฤมล วิเศษโสภา
ภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ป่วยรายที่ 1

Section reveals base of ulcer composed of proliferated capillaries. Enlarged endothelial cell containing eosinophilic intranuclear inclusion with perinuclear halo is noted.

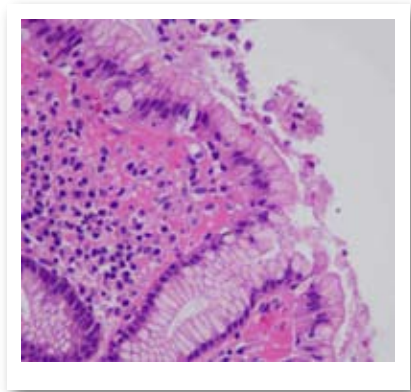


ภาพที่ 1

การวินิจฉัยโรค CMV infected cell

ผู้ป่วยรายที่ 2

Section displays chronic active inflamed gastric mucosa with focally clumps of curved organisms along mucous lining gastric surface epithelial cells.

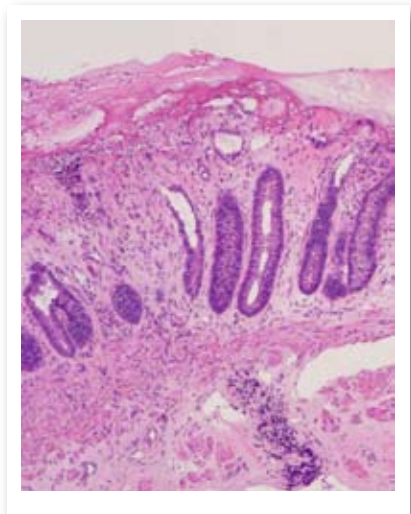


ภาพที่ 2

การวินิจฉัยโรค *H. pylori* associated gastritis

ผู้ป่วยรายที่ 3

Section discloses ulcerative colonic mucosa covered with fibrin and acute inflammatory cells. Crypts are lined by reactive epithelial cells. There is increased fibromuscular proliferation in the lamina propria.

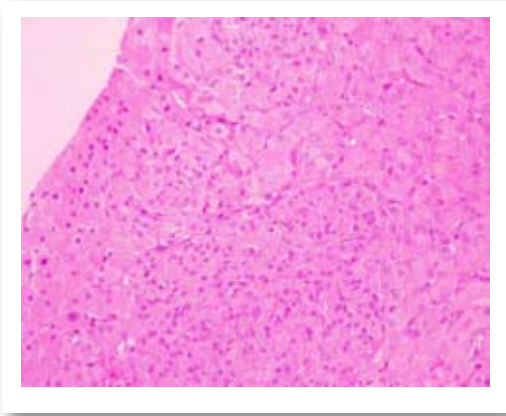


ภาพที่ 3

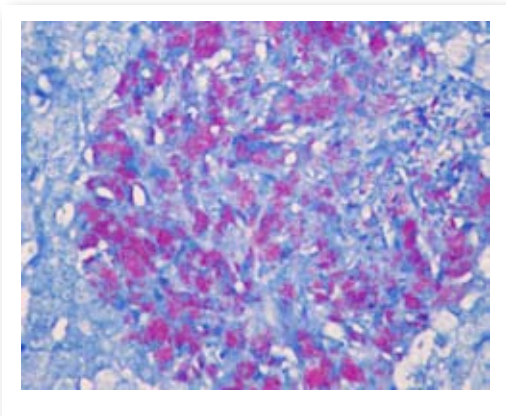
การวินิจฉัยโรค Rectal prolapsed

ผู้ป่วยรายที่ 4

Section shows liver core tissue with scattered aggregation of histiocytes appears as vague granulomatous lesion. They reveal numerous acid fast bacilli by AFB stain.



ภาพที่ 4



ภาพที่ 5

การวินิจฉัยโรค Atypical mycobacterial infection



คุยกับ บ.ก.

สวัสดิ์ศิริรับ ท่านสมาชิกสมาคมทุกท่าน

จุลสารที่ท่านอ่านอยู่นี้ แม้จะออกล่าช้าไปบ้างแต่ก็คิดว่าเมื่อได้อ่านแล้ว คงจะคุ้มค่าที่รอคอย ซึ่งฉบับนี้ได้เพิ่มคอลัมน์ “Pathological Corner” โดยได้รับความกรุณาจาก อาจารย์ณัฐมล วิเศษโสภาส ภาควิชาพยาธิวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะทำให้นี้อ่านเข้มข้นมากขึ้น

สมาคมมีนโยบายที่สนับสนุนให้แพทย์ประจำบ้านต่อยอด (เฟลโลว์) สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร เดินทางไปร่วมเสนอผลงานวิจัยในการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ เช่นในปี 2553 สมาคมได้สนับสนุนให้เฟลโลว์ จำนวน 8 ท่าน เดินทางไปร่วมเสนอผลงานวิจัยในการประชุมวิชาการ Digestive Disease Week (DDW) 2010 ระหว่างวันที่ 1-5 พฤษภาคม 2553 ณ เมื่อนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งจะเป็นการกระตุ้นให้ประเทศไทยมีผลงานวิจัยที่ดี และเป็นการส่งเสริมให้เกิดการพัฒนาความรู้ ความก้าวหน้า เพื่อรองรับที่ประเทศไทยได้รับเกียรติให้เป็นเจ้าภาพจัดการประชุมระดับนานาชาติ เช่น สมาคมโรคตับ (ประเทศไทย) ได้เป็นเจ้าภาพจัดการประชุม APASL 2011 ระหว่างวันที่ 17-20 กุมภาพันธ์ 2554 และสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ได้เป็นเจ้าภาพจัดการประชุม APDW 2012

สมาคมยังมีนโยบายให้ทุนสนับสนุนสมาชิกสมาคมไปศึกษาดูงานเพิ่มเติมทางด้านโรคระบบทางเดินอาหารและโรคตับ เพื่อเพิ่มพูนความรู้ทั้งทางด้านคลินิกและการวิจัยในสถาบันการแพทย์ ณ ต่างประเทศ ซึ่งท่านสามารถดูรายละเอียดการขอรับทุนได้ที่ Website: gastrothai.net

สำหรับกิจกรรมของสมาคมก็ยังมีอย่างต่อเนื่อง เช่น การจัดประชุมวิชาการกลางปี ซึ่งในปี 2553 จัดระหว่างวันที่ 8-10 กรกฎาคม 2553 ณ โรงแรมฮิลตัน หัวหิน จ.ประจวบคีรีขันธ์ และการจัดประชุมวิชาการประจำปี จัดระหว่างวันที่ 18-20 พฤศจิกายน 2553 สำหรับสถานที่ที่จะแจ้งให้ทราบต่อไป

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา
รองเลขาธิการสมาคม

Radiological Corner

