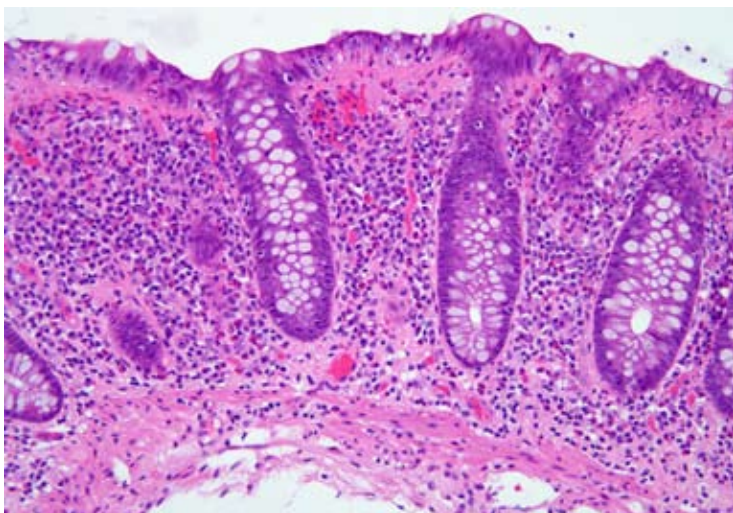


# จุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย



ปีที่ 17 ฉบับที่ 91 ประจำเดือน กันยายน-ตุลาคม 2553

# คณะกรรมการพ่ายจุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วาระ พ.ศ. 2552-2553

- |                                |                  |
|--------------------------------|------------------|
| 1. พญ.ชุตติมา ประมูลสินทรัพย์  | ที่ปรึกษา        |
| 2. นพ.บัญญัติ โอวาทพารพร       | 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 91 ประจำเดือน กันยายน-ตุลาคม 2553

---

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ.....	1
Interhospital GI Conference.....	4
Alcoholic Liver Disease .....	15
Non Alcoholic Fatty Liver Disease.....	32
Research Highlights.....	56
Endoscopic Corner.....	71
Radiological Corner.....	77
Pathological Corner.....	82
คุยกับ บ.ก.....	85
ใบสมัครสมาชิก.....	86



## Interhospital GI Conference

นพ.พรเทพ อังศุวัชรารกร

นพ.ประเดิมชัย คงคำ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 49 ปี รับราชการทหาร ภูมิลำเนา จ.เพชรบูรณ์

**อาการสำคัญ** ขาบวมทั้งสองข้าง 4 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

**ประวัติปัจจุบัน**

- 8 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระเป็นน้ำ ครั้งละประมาณ 3/4 แก้ว วันละ 5-6 ครั้ง ไม่มีมูกเลือดหรือน้ำมันปน ไม่มีอาการปวดเบ่งหรือถ่ายไม่สุด ไม่มีไข้ รักษาที่โรงพยาบาลประจำจังหวัด ตรวจอุจจาระ กลิ่นแฉะเอกซเรย์ช่องท้อง แพทย์แจ้งว่าผิดปกติ ให้ยาลดกรดและเกลือแร่มารับประทานแต่อาการไม่ดีขึ้น
- 5 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมารับการรักษาในกรุงเทพฯ ได้รับการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและลำไส้ใหญ่ พบว่าปกติ แพทย์ให้การวินิจฉัยโรคลำไส้แปรปรวน และให้การรักษาทำให้ถ่ายอุจจาระลดลงเหลือวันละ 2-3 ครั้ง เป็นเนื้อละเอียดๆ แต่ยังมีถ่ายกลางคืน 1 ครั้ง น้ำหนักลด 8 กิโลกรัม ในช่วงเวลา 3 เดือน จาก 61 เหลือ 53 กิโลกรัม

- 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยสังเกตเห็นว่าท้องโตขึ้น น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 3 กิโลกรัม
- 4 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีขาทั้งสองข้างบวม เป็นมากตอนเย็น

**ประวัติอดีต** ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่มียาที่ใช้เป็นประจำ ปฏิเสธปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคเอดส์ สูบบุหรี่วันละครึ่งซอง เป็นเวลานาน 30 ปี ดื่มสุราเล็กน้อยเวลาไปตามงานสังคม

## ตรวจร่างกาย

**General appearance:** An adult Thai male patient, chronically ill,

BW 59.5 kg HT 170 cm

**Vital signs:** T 37.0°C, BP 100/70 mmHg, PR 97/min

**HEENT:** moderately pale conjunctivae, anicteric sclerae, no bitot spot, no lymphadenopathy, no angular stomatitis, normal hair and skin texture

**Heart:** normal S1S2, no murmur, JVP: not engorged

**Lungs:** normal breath sound, no adventitious sound

**Abdomen:** moderately distended, no superficial vein dilatation. normal bowel sound, presence of shifting dullness, Liver span 10 cm.

**Extremities:** pitting edema 3+

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

**CBC:** Hb 9 g/dL, Hct 28.3%, MCV 81, RDW 20.1, WBC 8,050/mL (N 69%, L 22.4%, M 8.4%, Eo 0.1%)

**Blood Chemistries:** Cr 0.82 mg/dL, ALP 87 U/L, Total protein 4.8 g/dL,

Alb 1.3 g/dL, TB 0.41 mg/dL, DB 0.12 g/dL, AST 25 U/L, ALT 21 U/L

Anti HIV antibody – negative

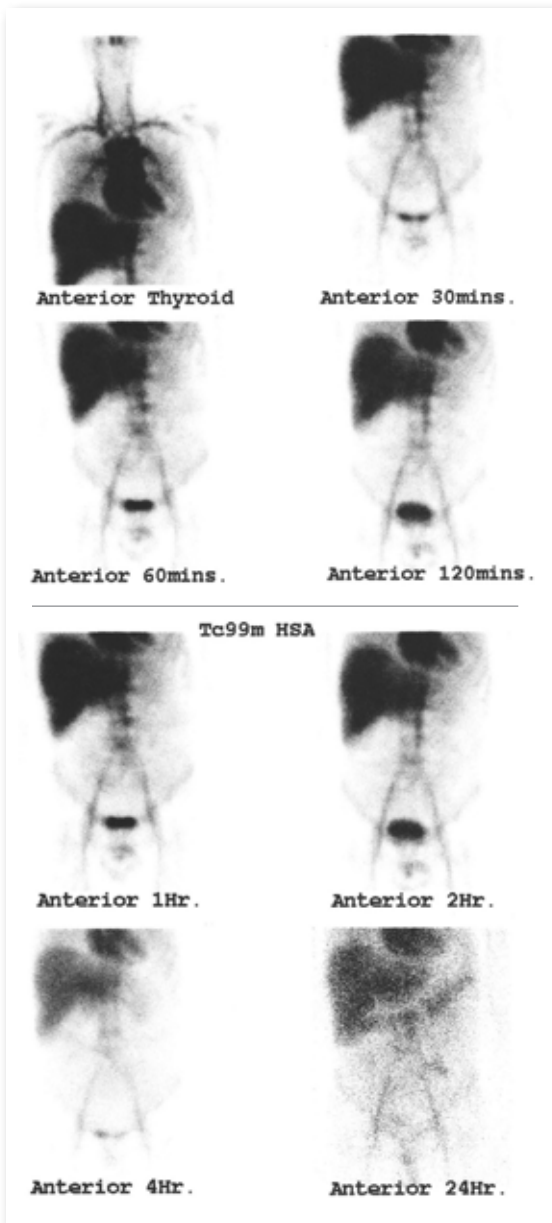
**Stool examination for 3 days:** no RBC, no WBC, no ova. Sudan III stained negative for fat

FT3 1.1 (0.8-1.8) FT4 1.32 (1.6-4.0) TSH 1.4 (0.3-4.1)

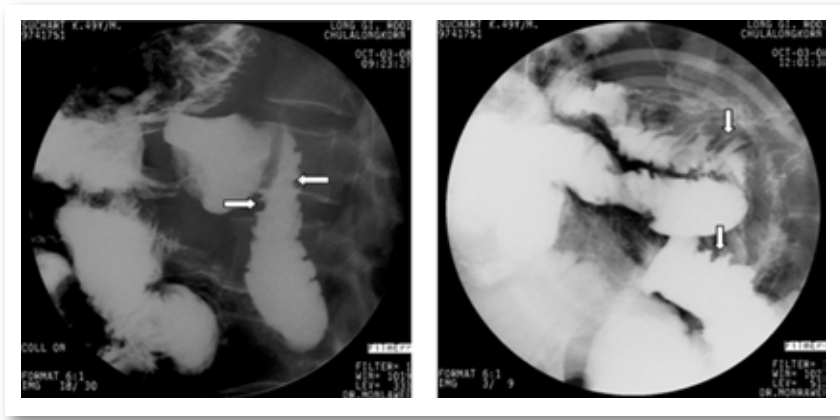
## อภิปราย

ผู้ป่วยชายไทย วัยกลางคน มีประวัติท้องเสียเรื้อรังนาน 8 เดือน อุจจาระมีลักษณะเป็นน้ำปริมาณมาก ไม่มีมูกหรือเลือดปนมาในอุจจาระ และไม่มีลักษณะเป็นมันลอย ไม่มีอาการปวดเบ่งหรือถ่ายไม่สุด ผลการตรวจอุจจาระ 3 วัน ไม่พบเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว ไขของหนองพยาธิ และไขมันในอุจจาระ ผู้ป่วยไม่ได้ติดเชื้อโรคเอดส์ ผลตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติทำให้คิดถึงพยาธิสภาพของโรคเกิดในลำไส้เล็ก จากการตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยมีภาวะบวมกดนุ่มบริเวณขา 2 ข้าง ร่วมกับภาวะท้องมาน ผลทางห้องปฏิบัติการพบระดับซีรัมโปรตีนและแอลบูมินต่ำ แต่การตรวจปัสสาวะพบว่าซีรัมโปรตีนในปริมาณเพียงเล็กน้อย จึงให้การวินิจฉัยโรคเบื้องต้นคือ protein losing enteropathy (PLE) เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยภาวะนี้ จึงได้ส่งตรวจ Technetium-99m labeled human serum albumin scintigraphy ( $^{99m}\text{TcHSA}$ ) (รูปที่ 1-2) โดยพบว่ามีการรั่วซึมที่ลำไส้เล็ก ซึ่งช่วยยืนยันภาวะ PLE แต่เนื่องจากในการทดสอบนี้ทำการวัดระดับสารกัมมันตรังสี ณ เวลา 1, 2, 4 และ 24 ชั่วโมง เท่านั้น สารกัมมันตรังสีที่วัดได้ในผู้ป่วยรายนี้อาจรั่วมาจากลำไส้ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งระหว่าง 4 ถึง 24 ชั่วโมง ดังนั้น  $^{99m}\text{TcHSA}$  ไม่สามารถบอกตำแหน่งของรอยโรคได้

ภาวะ PLE สามารถเกิดได้จากสาเหตุต่างๆ ดังนี้คือ ความผิดปกติของ permeability ของเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ การหลุดลอกของชั้นเยื่อบุลำไส้ หรือเกิดจากการอุดตันของระบบน้ำเหลืองของลำไส้ (ตารางที่ 1) การวินิจฉัยโรคต้นเหตุจำเป็นต้องนำตัวอย่างชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีประวัติการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น และลำไส้ใหญ่เมื่อ 5 เดือนก่อน ไม่พบความผิดปกติใด จึงได้ทำการตรวจ Small bowel follow through barium study ซึ่งได้ผลดังนี้ (รูปที่ 3-4) คือ jejunum and ileal dilatation with nodular thickened fold แต่มองไม่เห็น ileocaecal valve โดยที่มี small bowel transit time นาน 4 ชั่วโมง



รูปที่ 1-2  $^{99m}\text{TcHSA}$  scintigraphy depicted the tubular-shape radiotracer accumulation at the upper abdomen at 24 hours (arrows)



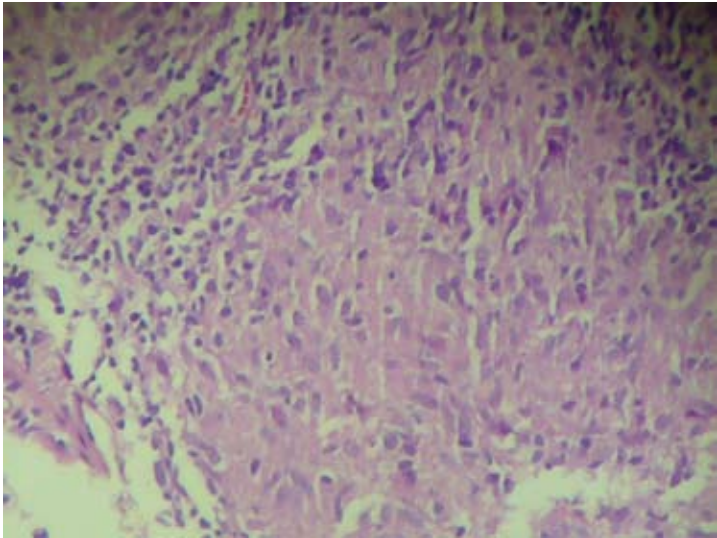
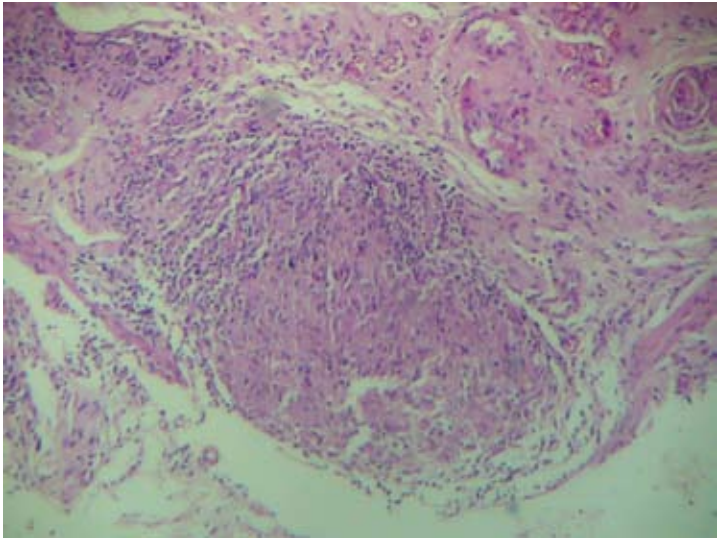
รูปที่ 3-4 GI follow through showed dilatation and nodular thickened fold at jejunum and ileum (arrows)



รูปที่ 5 Colonoscopy revealed clean-base ulcer, 2 cm in size, at cecum

จากผลการตรวจทางภาพรังสีดังกล่าวที่พบพยาธิสภาพบริเวณลำไส้เล็ก ส่วน jejunum และ ileum ร่วมกับตรวจทางภาวะ PLE จึงทำให้สงสัยว่าผู้ป่วยน่าจะมีรอยโรคอยู่ที่บริเวณดังกล่าว ผู้ป่วยจึงเข้ารับการส่องกล้องตรวจลำไส้เล็กด้วยวิธี push enteroscopy ซึ่งไม่พบความผิดปกติของเยื่อบุลำไส้เล็ก จึงได้ทำการส่องตัดเยื่อบุลำไส้เพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา โดยพบเยื่อบุลำไส้มีการอักเสบเล็กน้อยและไม่พบหนองพยาธิ ผู้ป่วยได้รับการตรวจ colonoscopy เข้าเพื่อประเมินลำไส้ใหญ่ และลำไส้เล็กส่วนปลาย (รูปที่ 5) พบ





**รูปที่ 6-7** Biopsy specimen demonstrated several granulomas comprising aggregation of epithelioid histiocyte admixed with lymphocytic cell. Chronic inflammatory cell infiltrates were found in submucosa



**รูปที่ 8** Chest X-ray revealed patchy infiltration at apical areas of both lungs with cavitation at right upper lung

แผลขนาด 2.0 เซนติเมตร มีลักษณะก้นแผลเรียบอยู่บริเวณ cecum โดย ileocolic valve และ terminal ileum ไม่มีลักษณะผิดปกติ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (รูปที่ 6-7) พบ granulomas ซึ่งประกอบด้วย epithelioid histiocyte ร่วมกับ lymphocytic cell และตรวจพบลักษณะของการอักเสบเรื้อรังในผนังชั้นใต้เยื่อหุ้ม AFB stain ไม่พบเชื้อก่อโรค แต่ผลการตรวจด้วยเทคนิค PCR for TB ให้ผลบวก

ผู้ป่วยได้รับการตรวจภาพรังสีทรวงอกพบมีรอยโรคบริเวณยอดปอดทั้งสองข้าง ตรวจเสมหะพบ acid fast bacilli ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคปอดร่วมกับวัณโรคลำไส้ ได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะเพื่อลดอาการบวม

ร่วมกับการรับประทานยาต้านวัณโรค ซึ่งประกอบด้วย Isonizid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol นาน 2 เดือน แล้วลดขนาดเหลือเพียง isonizid และ rifampicin ต่ออีก 4 เดือน หลังได้รับยาผู้ป่วยมีอาการบวมลดลง สามารถหยุดยาขับปัสสาวะได้ภายใน 1 เดือน ปริมาณอุจจาระลดลงและเป็นก้อน

## Protein-losing enteropathy

ภาวะ Protein-losing enteropathy (PLE) เกิดจากการสูญเสียโปรตีนลงสู่ระบบทางเดินอาหารในปริมาณที่มากเกินไปร่างกายจะสร้างทดแทนได้ทันทำให้เกิดอาการและอาการแสดงของภาวะโปรตีนในเลือดต่ำ ได้แก่ ผิวหนังบวม ท้องมาน ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือช่องเยื่อหุ้มหัวใจ เป็นต้น ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะที่มีการสูญเสียโปรตีนทางปัสสาวะ ตับแข็งที่ร่างกายไม่สามารถผลิตโปรตีนได้เพียงพอ และภาวะทุพโภชนาการ<sup>1</sup> การวินิจฉัยภาวะ PLE อาจทำได้โดย การตรวจวัดปริมาณสารกัมมันตรังสีในอุจจาระและในเลือดภายหลังจากฉีดสารดังกล่าวเข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วยเพื่อทำการคำนวณ alpha-1 antitrypsin clearance<sup>2</sup> การตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวมีข้อจำกัดในการตรวจและไม่เป็นที่แพร่หลาย การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่ยอมรับว่าสามารถใช้วินิจฉัยภาวะ PLE ได้แก่ การวัดปริมาณสารกัมมันตรังสีด้วยการถ่ายภาพทางรังสี หลังจากฉีดแอลบูมินที่มีสารกัมมันตรังสีติดอยู่เข้าสู่หลอดเลือดดำของผู้ป่วย<sup>3</sup> วิธีนี้นอกจากจะช่วยยืนยันการวินิจฉัยภาวะ PLE ยังอาจช่วยระบุตำแหน่งที่อาจมีรอยโรคได้<sup>3</sup> อย่างไรก็ตามภาวะ PLE นี้เป็นเพียงกลุ่มอาการจำเป็นต้องหาสาเหตุของภาวะนี้ดังแสดงใน ตารางที่ 1<sup>1</sup> โดยทำการตรวจสอบร่องกล้องทางเดินอาหารร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา การตรวจทางรังสีวิทยาหรือการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์

วัณโรคลำไส้ทำให้เกิดการหลุดลอกของเยื่อทางเดินอาหาร และทำให้เกิดการอุดตันของระบบน้ำเหลืองเกิด lymphangiectasia<sup>1,4</sup> เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะ PLE ซึ่งพบได้ไม่บ่อย การวินิจฉัยวัณโรคลำไส้ โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาพบ caseous granuloma อาจพบ acid fast bacilli อย่างไรก็ตาม

ตารางที่ 1 แสดงสาเหตุของ protein-losing enteropathy ดัดแปลงจาก Umar SB, American Journal of Gastroenterology 2010<sup>1</sup>

Erosive gastrointestinal diseases	Inflammatory bowel disease Gut malignancy Non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy Erosive gastropathy Acute graft versus host disease Pseudomembranous enterocolitis Ulcerative jejuno-ileitis Intestinal lymphoma Sarcoidosis
Non-erosive gastrointestinal diseases	Celiac disease Hypertrophic gastropathy Eosinophilic gastroenteritis Lymphocytic gastritis Connective tissue disease Small intestinal bacterial overgrowth Amyloidosis Microscopic colitis Tropical sprue Whipple's disease Parasitic diseases Viral gastroenteritis
Increased interstitial pressure	Intestinal lymphangiectasia Congestive heart failure Constrictive pericarditis Congenital heart diseases Fontal procedure Portal hypertensive gastroenteropathy Hepatic venous outflow obstruction Enteric lymphatic fistula Mesenteric venous thrombosis Sclerosing mesenteritis Mesenteric tuberculosis or sarcoidosis Neoplasia involving mesenteric lymph nodes or lymphatics Chronic pancreatitis with pseudocysts Congenital malformation of lymphatics Retroperitoneal fibrosis

โอกาสย่อมพบหรือเพาะเชื้อวัณโรคได้จากชิ้นเนื้อนั้นมีน้อยมาก การตรวจเพิ่มเติมด้วยเทคนิคการตรวจ PCR หาเชื้อวัณโรคจากชิ้นเนื้อมีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 95 และมีความแม่นยำถึงร้อยละ 82.6<sup>5</sup> โดยไม่จำเป็นต้องพบ granuloma ในชิ้นเนื้อนั้น และการตรวจ PCR หาเชื้อวัณโรคในอุจจาระมีความไว ความจำเพาะ positive predictive value และ negative predictive value ร้อยละ 89, 100, 100 และ 94 ตามลำดับ<sup>6</sup> แม้ว่าวัณโรคยังเป็นปัญหาสำคัญในประเทศไทยเขตร้อนรวมทั้งประเทศไทย แต่การติดเชื้อวัณโรคในช่องท้องพบได้เพียงร้อยละ 10-16 ของการติดเชื้อวัณโรคนอกปอด (extrapulmonary tuberculosis) และในจำนวนนี้เป็นการติดเชื้อของลำไส้ร้อยละ 49<sup>7</sup> วัณโรคลำไส้ส่วนใหญ่มักเกิดบริเวณ ileocecal ร้อยละ 52-92 และพบบริเวณลำไส้ใหญ่ ได้ร้อยละ 34-82 แล้วพบการติดเชื้อบริเวณลำไส้เล็กส่วน jejunum และ ileum เพียงร้อยละ 15-16<sup>7,8</sup> ในทางกลับกัน การติดเชื้อวัณโรคของลำไส้ร่วมกับการติดเชื้อในปอดพบเพียงร้อยละ 18<sup>9</sup> อาการของวัณโรคลำไส้มักไม่จำเพาะ ได้แก่ ปวดท้อง ร้อยละ 79-85 น้ำหนักลด ร้อยละ 58-66 ไข้ ร้อยละ 35-64 และ ท้องเสีย ร้อยละ 20-22 อาการอื่นๆ ที่พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ได้แก่ คล้ำได้ก้อนในท้อง ลำไส้อุดตัน และเลือดออกจากทางเดินอาหาร<sup>9,10</sup> ลักษณะทางพยาธิสภาพที่เห็นด้วยตาเปล่าของวัณโรคลำไส้พบได้ 3 แบบ ได้แก่ แผล ร้อยละ 60 ก้อนลักษณะ hypertrophic/pseudotumor ร้อยละ 10 และ แผลบนก้อน ร้อยละ 30<sup>10</sup> การรักษาวัณโรคลำไส้ใช้สูตรยา เช่นเดียวกับการรักษาวัณโรคปอด ได้แก่ Isonizid, Rifampicin, Pyrazinamide และ Ethambutol เป็นเวลา 2 เดือน ตามด้วย Isoniazid และ Rifampicin เป็นเวลา 4-7 เดือน โดยการบริหารยาด้วยวิธี Directly observed treatment short course (DOTS) ด้วยสูตรการรักษา 6 เดือน ให้ผลการรักษาเท่ากับการบริหารยาแบบปกติ 9 เดือน ทั้งในด้านอัตราการหายของแผลและอาการดีขึ้นของผู้ป่วย<sup>11</sup>

1. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am J Gastroenterol* 2010;105:43-9.
2. Schulzke JD, Troger H, Amasheh M. Disorders of intestinal secretion and absorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:395-406.
3. Chiu NT, Lee BF, Hwang SJ, et al. Protein-losing enteropathy: diagnosis with (99m)Tc-labeled human serum albumin scintigraphy. *Radiology* 2001;219:86-90.
4. Safatle-Ribeiro AV, Iriya K, Couto DS, et al. Secondary lymphangiectasia of the small bowel: utility of double balloon enteroscopy for diagnosis and management. *Dig Dis* 2008;26:383-6.
5. Amarapurkar DN, Patel ND, Amarapurkar AD, et al. Tissue polymerase chain reaction in diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *J Assoc Physicians India* 2004;52:863-7.
6. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1003-12.
7. Khan R, Abid S, Jafri W, et al. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: an ongoing challenge for physicians. *World J Gastroenterol* 2006;12:6371-5.
8. Makharia GK, Srivastava S, Das P, et al. Clinical, Endoscopic, and Histological Differentiations Between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis. *Am J Gastroenterol*.
9. Patel N, Amarapurkar D, Agal S, et al. Gastrointestinal luminal tuberculosis: establishing the diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1240-6.
10. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:989-99.
11. Donoghue HD, Holton J. Intestinal tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:490-6.



# Alcoholic Liver Disease

นพ.ธีรธร วงศ์ชัยสุวรรณ

นพ.วุฒิพงษ์ ไชยพรพัฒนา

กองอายุรกรรม รพ.ภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

โรคตับจากการดื่มแอลกอฮอล์ (alcoholic liver disease) เป็นสาเหตุหลักของโรคตับเรื้อรังในปัจจุบัน โดยผลสำรวจของสำนักงานสถิติแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2550 พบว่าประชากรไทยอายุ 15 ปีขึ้นไป จำนวน 14.9 ล้านคนดื่มแอลกอฮอล์ หรือร้อยละ 29 ประชากรไทยดื่มสุราเฉลี่ยวันละ 100 กรัม<sup>1</sup> โดยมียอดปริมาณสุราที่เสียภาษีสรรพสามิตจำนวน 2,309 ล้านลิตร ซึ่งมากกว่าประชากรในประเทศอื่นๆ<sup>2</sup> ในประเทศสหรัฐอเมริกามีประชากรร้อยละ 7.4 ที่ดื่มสุราปริมาณมาก จนเป็นโรคตับจากแอลกอฮอล์และโรคพิษสุราเรื้อรัง (alcoholic dependent)<sup>3</sup> อัตราการเสียชีวิตของโรคตับเนื่องจากแอลกอฮอล์สัมพันธ์กับปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มพบว่าการดื่มแอลกอฮอล์เพิ่มขึ้น 1 ลิตร จะเพิ่มโอกาสของการเป็นตับแข็งร้อยละ 14 ในผู้ชายและร้อยละ 8 ในผู้หญิง<sup>4</sup>

การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มากพออาจทำให้เกิดความผิดปกติในตับตั้งแต่เกิดไขมันสะสมในตับ (simple steatosis) จนกลายเป็นตับแข็ง ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคคือ ปริมาณ ระยะเวลา และชนิดของแอลกอฮอล์ที่ดื่ม รูปแบบการดื่ม เพศ เชื้อชาติ และปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น โรคอ้วน ภาวะไขมันสะสมในตับ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และปัจจัยทางพันธุกรรม

ตารางที่ 1 ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มของประชากรในแต่ละประเทศ<sup>2</sup>

ประเทศ	ค่าเฉลี่ยของการดื่มแอลกอฮอล์ (กรัม)	ระดับต่ำสุดและสูงสุด ของการดื่มแอลกอฮอล์ (กรัม)
สหรัฐอเมริกา	12	9.3-13.2
แคนาดา	13.6	13.6
อังกฤษ	9.5	8-10
ยุโรป	9.8	8.7-10.0
ออสเตรเลียและนิวซีแลนด์	9.2	6-11
ญี่ปุ่น	23.5	21.2-28.0

## การดำเนินโรค

โรคตับจากแอลกอฮอล์ แบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาได้ 3 กลุ่มคือ

1. ภาวะไขมันสะสมในตับ (fatty liver หรือ simple steatosis)
2. โรคตับอักเสบ (alcoholic hepatitis)
3. โรคตับแข็ง (chronic hepatitis with hepatic fibrosis or cirrhosis)

ภาวะไขมันสะสมในตับพบเป็นส่วนใหญ่ร้อยละ 90 ของคนที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่าวันละ 60 กรัม ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ และไขมันสามารถหายไปเองภายหลังหยุดดื่มแอลกอฮอล์เป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ แต่มีผู้ป่วยส่วนน้อยร้อยละ 5-15 ที่อาจมีการดำเนินโรคเป็นตับแข็งทั้งที่หยุดดื่มแอลกอฮอล์แล้ว<sup>5</sup> ผู้ป่วยที่ยังดื่มแอลกอฮอล์ ประมาณร้อยละ 30 จะเกิดพังผืดในตับและตับแข็ง โดยมักเกิดพังผืดสะสมบริเวณ perivenular ก่อน และกระจายไปทั่วตับทำให้เกิดตับแข็งชนิด micronodular หรือ mixed micro และ macronodular<sup>6</sup>

ผู้ป่วยร้อยละ 10-35 เกิดภาวะตับอักเสบ ซึ่งมีโอกาสเป็นตับแข็งมากกว่าผู้ป่วยที่มีเพียงภาวะไขมันสะสมในตับเท่านั้นมากถึง 9 เท่า และในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มักเสียชีวิตร้อยละ 40 ภายใน 6 เดือน<sup>7</sup> มีการศึกษาในผู้ป่วยที่หยุดดื่มสุราเป็นเวลา 18 เดือนพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 27 มีลักษณะทางพยาธิของ



ดับกลับเป็นปกติ ผู้ป่วยร้อยละ 18 มีการดำเนินโรคไปเป็นตับแข็ง และผู้ป่วยที่เหลือยังคงมีตับอักเสบอยู่<sup>8</sup>

## ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยสำคัญที่สุดของการเกิดโรคตับจากแอลกอฮอล์คือปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่ม อุบัติการณ์ของการเกิดโรคตับเพิ่มขึ้นในคนที่ดื่มแอลกอฮอล์มานานาน 10 ปี ในปริมาณที่มากกว่าวันละ 60-80 กรัมในผู้ชาย และมากกว่า 20 กรัมในผู้หญิง แต่พบว่ามีเพียงร้อยละ 6-41 ที่เกิดโรคตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ แต่การศึกษาหนึ่งพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคตับเพิ่มขึ้นในคนที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่าวันละ 30 กรัม หรือดื่มแอลกอฮอล์สะสมมากกว่า 100 กิโลกรัม ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มากกว่าวันละ 30 กรัม มีโอกาสเกิดตับแข็งเพิ่มขึ้น 13.7 เท่า<sup>9</sup>

ชนิดของแอลกอฮอล์มีผลต่อการเกิดโรคตับ มีการศึกษาในชาวเดนมาร์ก 30,000 คน พบว่าการดื่มเบียร์และเหล้ามีโอกาสเกิดโรคตับมากกว่าการดื่มไวน์<sup>10</sup> นอกจากนี้รูปแบบของการดื่มแอลกอฮอล์ก็มีผลต่อการเกิดโรคตับ ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์โดยไม่ได้รับประทานร่วมด้วย มีโอกาสเกิดโรคตับมากกว่าผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์พร้อมอาหาร 2.7 เท่า<sup>11</sup>

ผู้หญิงที่ดื่มแอลกอฮอล์มีโอกาสเกิดโรคตับมากกว่าผู้ชาย 2 เท่า โดยเกิดโรคตับภายหลังดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่น้อยกว่า และใช้ระยะเวลาที่สั้นกว่าผู้ชาย<sup>12</sup> มีหลายการศึกษาพบว่าระดับของแอลกอฮอล์ในเลือดของผู้หญิงแตกต่างจากผู้ชาย ซึ่งเกิดจากระดับของ gastric alcohol dehydrogenase ที่ต่างกัน ปริมาณไขมันสะสมในร่างกายของผู้หญิงที่มากกว่าและการเปลี่ยนแปลงของการดูดซึมแอลกอฮอล์ขณะมีประจำเดือน<sup>13</sup>

ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์เท่ากันพบว่าคนผิวดำ และ ชาว hispanic มีโอกาสเกิดโรคตับเนื่องจากแอลกอฮอล์มากกว่าชาวผิวขาว และอัตราการตายจากโรคตับเนื่องจากแอลกอฮอล์พบมากในผู้ป่วยชาว hispanic ดังนั้นเชื้อชาติจึงมีผลต่อการเกิดและการดำเนินโรค<sup>14</sup>

ภาวะทุพโภชนาการและโรคอ้วนมีผลกับโรคตับจากการดื่มแอลกอฮอล์ ผู้ป่วยที่มี protein calorie malnutrition ร่วมด้วย พบมีอัตราการตาย ร้อยละ 80 มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ขาดสารอาหารซึ่งพบเพียงร้อยละ 50<sup>15</sup> การขาดวิตามินเอ และ วิตามินอี ทำให้โรคตับจากแอลกอฮอล์เป็นรุนแรงขึ้น<sup>16</sup> ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์และมีน้ำหนักตัวมากกว่าปกติ หรือโรคอ้วน มีโอกาสเป็นโรคตับมากกว่าผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์และมีน้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ<sup>17</sup>

โรคตับเนื่องจากแอลกอฮอล์พบมากในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนที่ควบคุม alcohol dehydrogenase, acetaldehyde dehydrogenase และ cytochrome P 450 ทำให้ตับผลิต endotoxin ในร่างกายมากขึ้น<sup>18</sup>

ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ดื่มแอลกอฮอล์จะเกิดโรคตับที่รุนแรงขึ้น เริ่มมีตับอักเสบตั้งแต่อายุน้อย และมีอายุขัยลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์<sup>19</sup> นอกจากนี้ ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ดื่มแอลกอฮอล์จะเกิดโรคตับแข็งมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ถึง 30 เท่า<sup>20</sup> ดังนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังงดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ทุกชนิด

## การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคตับจากแอลกอฮอล์ ผู้ป่วยต้องมีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมากในระยะเวลาที่นานพอ ร่วมกับมีอาการทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สนับสนุนโรคตับชนิดนี้ การตรวจร่างกายอาจไม่พบความผิดปกติ แต่อาจมีอาการแสดงของโรคตับเนื่องจากแอลกอฮอล์ได้แก่ parotid gland enlargement, dupuytren's contracture และ gynecomastia เป็นต้น<sup>21</sup> อาการแสดงของตับแข็ง ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการตายที่ 1 ปี สูงขึ้น ได้แก่ hepatic encephalopathy (4 เท่า) น้ำในช่องท้อง (4 เท่า) spider nevi (3.3 เท่า) อาการบวม (2.9 เท่า) และเส้นเลือดดำโป่งพองที่ผนังหน้าท้อง (2.2 เท่า)<sup>22</sup> ในบางครั้งอาจได้ยินเสียง hepatic bruit ในผู้ป่วย alcoholic hepatitis การศึกษาในผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่นอนโรงพยาบาลจำนวน 240 คน จะตรวจพบ hepatic bruit<sup>23</sup> เพียงร้อยละ 1.7 นอกจากอาการแสดงของโรคตับ อาจตรวจพบ

อาการแสดงของระบบอื่นๆ เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) กล้ามเนื้อลายฝ่อลีบ การทำงานของตับอ่อนผิดปกติ และ alcoholic neurotoxicity<sup>21</sup> การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจพบระดับซีรั่ม aminotransferase สูงผิดปกติ โดยระดับ AST ไม่เกิน 500 IU/l และระดับ ALT ไม่เกิน 200 IU/l สัดส่วนของ AST/ALT มากกว่า 2 เท่า<sup>24</sup>

การตรวจทางภาพรังสีในผู้ป่วยโรคตับจากแอลกอฮอล์ ได้แก่ ultrasound, CT scan และ MRI ใช้เพื่อประเมินภาวะไขมันสะสมตับแข็ง และมะเร็งตับ และเพื่อช่วยวินิจฉัยแยกโรคตับชนิดอื่นๆ เช่น โรคตับจากท่อทางเดินน้ำดีอุดตัน และ infiltrative liver disease<sup>25</sup> การตรวจด้วย MRI อาจช่วยในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของโรคตับแข็งเนื่องจากแอลกอฮอล์ออกจากไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังได้ โดยโรคตับแข็งเนื่องจากการดื่มแอลกอฮอล์มักพบ higher volume index ของ caudate lobe, พบ right posterior hepatic notch และ regenerative nodules ภายในเนื้อตับมีขนาดเล็กกว่า<sup>26</sup>

การตรวจ liver biopsy เพื่อวินิจฉัยโรคตับเนื่องจากแอลกอฮอล์ ไม่นิยมทำในทางปฏิบัติ เพราะไม่เปลี่ยนแปลงการรักษาในผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่อาจพิจารณาทำ liver biopsy ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีตับอักเสบบรุนแรง (severe alcoholic hepatitis) เพื่อวางแผนการรักษาด้วยยา และช่วยวินิจฉัยโรคร่วมชนิดอื่นๆ ด้วย ซึ่งพบได้ร้อยละ 20 การพิจารณาว่าจะทำ liver biopsy หรือไม่ ต้องประเมินความเสี่ยงในการทำหัตถการร่วมด้วย เช่น เกล็ดเลือดต่ำ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ มีน้ำในช่องท้อง เป็นต้น<sup>27</sup>

ลักษณะทางพยาธิของตับในผู้ป่วยโรคนี้มีความหลากหลาย ขึ้นอยู่กับระยะเวลาของโรคโดยการ steatosis, lobular inflammation, periportal fibrosis, Mallory bodies, nuclear vacuolation, bile ductal proliferation, fibrosis และ cirrhosis<sup>28</sup> ในผู้ป่วย alcoholic hepatitis อาจพบ confluent parenchymal necrosis, steatosis การสะสมของ collagen ในบริเวณนี้ intrasinusoidal และ pericentral ballooning degeneration และ lobular inflammation บริเวณ perivenular ในระยะแรกของโรคโดยพบ neutrophil เป็นส่วนใหญ่<sup>29</sup>

## พยากรณ์โรค

การพิจารณาถึงวิธีการรักษาขึ้นอยู่กับพยากรณ์โรคของผู้ป่วย โดยมี การนำอาการทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายอย่างมาใช้ ในการพยากรณ์โรค ผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่เกิด hepatic encephalopathy ร่วมด้วย มีอัตราการตายที่ 1 เดือนสูงถึงร้อยละ 75 ผู้ป่วยที่เกิด hepatorenal syndrome มีอัตราการตายที่ 1 เดือนสูงถึงร้อยละ 50<sup>7</sup> Maddrey discriminant function (MDF) ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย เพื่อประเมินความรุนแรงของ alcoholic hepatitis โดยมีวิธีคำนวณคือ  $4.6 (\text{Patient's PT} - \text{control PT}) + \text{total bilirubin (mg/dl)}$  ผู้ป่วยที่มีค่า MDF มากกว่า 32 การมีอัตราการตายที่ 1 เดือน ร้อยละ 30-50 โดยมีความไวร้อยละ 83 และความจำเพาะร้อยละ 60<sup>30</sup> ในการ พยากรณ์การเสียชีวิตนอกจากนี้ยังมีวิธีการพยากรณ์โรคแบบอื่นๆ เช่น model for end-stage liver disease (MELD), Child-Turcotte-Pugh (CTP) และ Glasgow alcoholic hepatitis score ผู้ป่วย alcoholic hepatitis เมื่อ MELD มากกว่า 18 มีความไวร้อยละ 85 ความจำเพาะร้อยละ 84 CTP มีค่ามากกว่า 12 มีความไว ร้อยละ 76 ความจำเพาะร้อยละ 80<sup>31</sup> และ Glasgow alcoholic hepatitis มีค่า มากกว่า 8<sup>32</sup> มักเสียชีวิตในเวลาอันสั้น

การคำนวณ Lille score เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการ รักษาด้วย steroid หรือไม่ โดยประเมินในวันที่ 7 ของการรักษา ผู้ป่วยที่มี Lille score มากกว่า 0.45 บ่งว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid แนะนำให้ หยุดยา<sup>33</sup>

ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ Maddrey discriminant function อาการ hepatic encephalopathy และ hepatorenal syndrome ในการประเมินการพยากรณ์โรค ของผู้ป่วย alcoholic hepatitis เพราะประเมินได้ง่าย และมีความถูกต้องสูง

## ตารางที่ 2 การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยโรคตับเนื่องจากสุรา วิธีการคำนวณ

	วิธีการคำนวณ	การแปลผล																														
Maddrey Discriminant Function (1989) <sup>30</sup>	MDF = 4.6 (Patient's PT - control PT) + total bilirubin (mg/dL).	การพยากรณ์โรคไม่ดีเมื่อมากกว่า 32																														
MELD score (2001) <sup>31</sup>	MELD score = 3.8 x log(bilirubin in mg/dL) + 11.2 x log(INR) + 9.6 x log(creatinine mg/dL) + 6.4	การพยากรณ์โรคไม่ดีเมื่อมากกว่า 18																														
Glasgow Alcoholic Hepatitis score (2005) <sup>32</sup>	Score: <table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>อายุ</td> <td>&lt;50</td> <td>&gt;50</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>WBC</td> <td>&lt;15</td> <td>&gt;15</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urea (mmol/L)</td> <td>&lt;5</td> <td>&gt; 5</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PT ratio</td> <td>&lt;1.5</td> <td>1.5-2.0</td> <td>&gt;2</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Bilirubin (mg/dL)</td> <td>&lt;7.3</td> <td>7.3-14.6</td> <td>&gt;14.6</td> <td></td> </tr> </table>		1	2	3		อายุ	<50	>50	-		WBC	<15	>15	-		Urea (mmol/L)	<5	> 5	-		PT ratio	<1.5	1.5-2.0	>2		Bilirubin (mg/dL)	<7.3	7.3-14.6	>14.6		การพยากรณ์โรคไม่ดีเมื่อมากกว่า 8 โดยประเมินวันที่ 1 และวันที่ 7 ของการรักษาในโรงพยาบาล
	1	2	3																													
อายุ	<50	>50	-																													
WBC	<15	>15	-																													
Urea (mmol/L)	<5	> 5	-																													
PT ratio	<1.5	1.5-2.0	>2																													
Bilirubin (mg/dL)	<7.3	7.3-14.6	>14.6																													

### การรักษา

การรักษาผู้ป่วยโรคตับจากการดื่มแอลกอฮอล์ขึ้นกับความรุนแรงของโรค และให้การรักษาทะกาะแทรกซ้อนจากตับแข็ง เช่น hepatic encephalopathy เลือดออกจากหลอดเลือดดำโป่งพองในทางเดินอาหาร และน้ำในช่องท้อง เหมือนกับโรคตับแข็งจากสาเหตุอื่นๆ

### การหยุดดื่มสุรา

การหยุดดื่มแอลกอฮอล์ถือเป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการรักษา การหยุดดื่มแอลกอฮอล์ทำให้อาการทางคลินิกและพยาธิสภาพของตับดีขึ้น portal pressure ลดลง รวมถึงช่วยลดโอกาสเกิดตับแข็งและมะเร็งตับ ผู้หญิงมีการตอบสนองภายหลังหยุดดื่มแอลกอฮอล์ดีกว่าผู้ชาย เมื่อหยุดดื่มแอลกอฮอล์อาการจะดีขึ้นอย่างรวดเร็ว ภายในเวลาเฉลี่ย 3 เดือน แต่ถ้าผู้ป่วยยังคงดื่มแอลกอฮอล์ต่อ จะมีโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารจาก portal hypertension มากขึ้น และอัตราการรอดชีวิตลดลง<sup>34</sup>

ปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่หยุดดื่มแอลกอฮอล์คือ ผู้ป่วยมักกลับไปดื่มแอลกอฮอล์อีกร้อยละ 67-81<sup>35</sup> ภายในเวลา 1 ปี ดังนั้นจึงมีการผลิทยาามาใช้ช่วยหยุดดื่มแอลกอฮอล์ ในอดีตมีการใช้ disulfiram ซึ่งได้ผลน้อยและมีผลข้างเคียงจากยามาก จึงไม่เป็นที่นิยม<sup>35</sup> นอกจากนี้ยังมีการนำ naltrexone กับ acamprosate มาใช้เพื่อควบคุมความอยากดื่มแอลกอฮอล์

Naltrexone เป็นยาในกลุ่ม pure opioid antagonist ให้รับประทานวันละ 100 มิลลิกรัม พบว่าสามารถลดการกลับไปดื่มแอลกอฮอล์ได้ แต่มีผลข้างเคียงคือ คลื่นไส้อาเจียน<sup>36</sup> acamprosate มีโครงสร้างคล้าย gamma aminobutyric acid (GABA) จึงยับยั้งการหลั่งของ GABA ทาง neurotransmitter ทำให้ลดอาการอยากดื่มแอลกอฮอล์ และลดการกลับไปดื่มได้<sup>37</sup> แต่เมื่อรับประทานยาร่วมกัน พบว่าประสิทธิผลของการรักษาไม่ได้เพิ่มขึ้น<sup>38</sup> ยังมียาตัวอื่นๆ ที่อาจมาใช้เพื่อป้องกันการกลับไปดื่มแอลกอฮอล์อีก เช่น baclofen และ GABA receptor agonist<sup>39</sup> ซึ่งต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม

## การดูแลภาวะโภชนาการ

ภาวะขาดสารอาหาร (Protein-calorie malnutrition) การขาดวิตามินและเกลือแร่ชนิดต่างๆ เช่น วิตามินเอ วิตามินดี thiamine, folate, pyridoxine และ zinc พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับชนิดนี้ โดยการขาดสารอาหารสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับซึ่งมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี<sup>40</sup> การรักษาโรคขาดสารอาหารด้วย anabolic steroid และรับประทานอาหารเสริม สามารถทำให้ผู้ป่วยมีผลการตรวจเลือดที่บ่งชี้ภาวะโภชนาการดีขึ้น แต่ไม่ได้ลดอัตราการตายระยะสั้นเมื่อประเมินเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดสมดุลไนโตรเจนของร่างกายเป็นบวก พบว่ามีอัตราการตายลดลงเหลือร้อยละ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีสมดุลไนโตรเจนเป็นลบ ซึ่งมีอัตราการตายเท่ากับร้อยละ 58<sup>41</sup>

Cabre และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 35 คน เปรียบเทียบระหว่างการให้อาหารทางสายยาง (enteral tube feeding) วันละ 2,000 กิโลแคลอรี กับ prednisolone วันละ 40 มิลลิกรัม เป็นเวลา 1 เดือน พบว่าอัตราการตายที่ 1 เดือน ไม่ต่างกัน แต่อัตราการตายที่ 1 ปี มีความแตกต่าง โดยผู้ป่วยที่ได้รับ

อาหารทางสายยางมีอัตราการตายร้อยละ 8 กว่าผู้ป่วยที่ได้รับ prednisolone ซึ่งมีอัตราการตายร้อยละ 37<sup>42</sup> ดังนั้นทาง American college of gastroenterology ได้แนะนำให้ผู้ป่วยโรคตับจากการดื่มแอลกอฮอล์รับประทานอาหารให้ได้พลังงานอย่างน้อยวันละ 30 kcal/kg โดยมีส่วนประกอบของโปรตีนวันละ 1-1.5 gm/kg คาร์โบไฮเดรตร้อยละ 50-55 และไขมันร้อยละ 30-35 ของอาหารทั้งหมด<sup>43</sup>

## ยาสเตียรอยด์

การศึกษาของ Ramond MJ และคณะ ในผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่มีค่า MDF มากกว่า 32 หรือมีอาการของ hepatic encephalopathy จำนวน 61 คน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับประทาน prednisolone วันละ 40 มิลลิกรัม เป็นเวลา 28 วัน มีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนเท่ากับร้อยละ 84 มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับประทานยา ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตที่ 6 เดือนเท่ากับร้อยละ 45<sup>44</sup> แต่เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่มีประชากรน้อย ดังนั้น Mathurin และคณะจึงได้ทำ meta-analysis พบว่าผู้ป่วยทั้งในกลุ่มที่ได้รับประทานและไม่ได้รับประทานยาสเตียรอยด์ มีอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อประเมินเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่า MDF มากกว่า 32 หรือมีอาการของ hepatic encephalopathy พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับประทานสเตียรอยด์ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 เดือน ร้อยละ 84.6 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาสเตียรอยด์มีอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 65<sup>45</sup>

การศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับบิลิรูบิน ที่ 7 วัน หลังได้รับประทานยา prednisolone ในผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่มีอาการรุนแรงพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับบิลิรูบินลดลง มีอัตราการตายที่ 28 วัน (ร้อยละ 96 เปรียบเทียบกับร้อยละ 59) และที่ 6 เดือน (ร้อยละ 82.8 เปรียบเทียบกับร้อยละ 23) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีการลดลงของระดับบิลิรูบิน ดังนั้นการลดลงของระดับบิลิรูบินหลังได้รับประทานยา prednisolone ถือเป็นอาการพยากรณ์โรคที่ดี<sup>46</sup>

ปัจจุบัน American college of gastroenterology ได้แนะนำให้รักษา alcoholic hepatitis ที่รุนแรง ในผู้ป่วยที่มีค่า MDF มากกว่า 32 หรือมีอาการของ

hepatic encephalopathy ด้วยการรับประทานยา prednisolone วันละ 40 มิลลิกรัม เป็นเวลา 28 วัน แล้วปรับลดขนาดยาจนหยุดยาภายใน 2-4 สัปดาห์<sup>27</sup> ในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อห้ามคือ เลือดออกในทางเดินอาหาร ติดเชื้อในร่างกาย โรคไตวาย และโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

## ยากลับ Anti-cytokine

Cytokine และ tumor necrotic factor  $\beta$  (TNF- $\beta$ ) มีบทบาทในการเกิด alcoholic hepatitis จึงได้มีการศึกษานำยากลับ anti-TNF- $\beta$  มารักษาผู้ป่วย

Pentoxifylline เป็นยากลับ phosphodiesterase inhibitor มีหน้าที่ยับยั้งการสร้าง TNF- $\beta$  ได้มีการศึกษาชายาชนิดนี้ในผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่มีอาการรุนแรง จำนวน 101 คน โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับประทาน pentoxifylline ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยา พบว่าอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยา pentoxifylline ลดลงร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาโดยมี hepatorenal syndrome เป็นสาเหตุการตายสำคัญร้อยละ 50 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประทานยา และร้อยละ 91 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยา<sup>33</sup> ดังนั้น pentoxifylline สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่มีอาการรุนแรง โดยเป็นผลจากลดการเกิด hepatorenal syndrome

การศึกษาใช้ยาสเตียรอยด์ ร่วมกับ pentoxifylline ในการรักษาผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่มีอาการรุนแรง ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ที่มีระดับของซีรั่มบิลิรูบินไม่ลดลงหลังได้รับประทานยา prednisolone เป็นระยะเวลา 7 วัน เปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา prednisolone ต่อจนครบ 28 วัน พบว่าการรักษาเสริมด้วยยา pentoxifylline ไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 2 เดือน<sup>47</sup>



การศึกษาประสิทธิผลของยา infliximab ในการรักษาผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่มีอาการรุนแรง จำนวน 36 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา infliximab ขนาด 10 mg/kg ในวันแรก สัปดาห์ที่ 2 และ 4 ร่วมกับรับประทานยา prednisolone วันละ 40 มิลลิกรัม เป็นเวลา 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับประทานยา prednisolone อย่างเดียว แต่การศึกษาต้องหยุดไปก่อน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยา infliximab เสียชีวิต 7 คน มากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยา infliximab ซึ่งเสียชีวิตเพียง 3 คน ซึ่งมีการติดเชื้อแทรกซ้อนเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา infliximab<sup>48</sup>

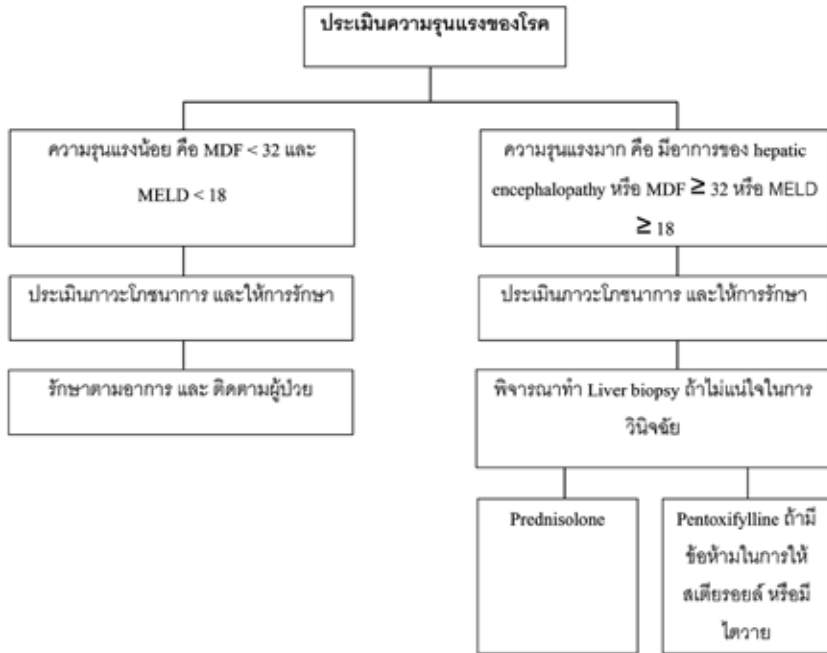
ยา etanercept ได้มีการศึกษาในผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่มีค่า MELD score มากกว่า 15 พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 1 เดือนไม่แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่มีอัตราการตายที่ 6 เดือนมากกว่า<sup>49</sup>

## การรักษาด้วยวิธีอื่นๆ

การรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น วิตามินอี silymarin, colchicines, PTU, insulin, glucagon, anabolic hormone, calcium channel blockers และ lecithin พบว่าไม่ได้ประโยชน์<sup>27</sup>

## การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation)

ผู้ป่วยโรคตับแข็งจากการดื่มแอลกอฮอล์ส่วนใหญ่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ เพราะหลังหยุดดื่ม อาการและพยาธิสภาพทางตับของผู้ป่วยดีขึ้น ดังนั้นจะให้ผู้ป่วยเข้ารับการปลูกถ่ายตับภายหลังจากหยุดดื่มแอลกอฮอล์อย่างน้อยเป็นระยะเวลา 6 เดือน แล้วอาการยังไม่ดีขึ้น<sup>50</sup> อัตราการรอดชีวิตของการปลูกถ่ายตับและการเกิด Graft rejection ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบกับการปลูกถ่ายตับเนื่องจากข้อบ่งชี้อื่นๆ<sup>51</sup> หลังการปลูกถ่ายตับมีผู้ป่วยร้อยละ 11-49 มักกลับไปดื่มแอลกอฮอล์อีก ดังนั้นจึงควรให้ผู้ป่วยทุกรายทำการรักษาด้วยพฤติกรรมบำบัดกับจิตแพทย์<sup>52</sup>



## เอกสารอ้างอิง

1. ข่าวราชการเรื่อง “รัฐบาลประกาศวันเข้าพรรษาเป็นวันงดดื่มสุราแห่งชาติตรณรงค์คนไทย บวชใจ งดเหล้าเข้าพรรษา ทำความดีถวายเป็นหลวง” วันพฤหัสบดีที่ 10 กรกฎาคม พ.ศ. 2551 กลุ่มยุทธศาสตร์และแผนการประชาสัมพันธ์ สำนักโฆษก สำนักนายกรัฐมนตรี.
2. Welte J, Barnes G, Wiczorek W, Tidwell MC, Parker J. Alcohol and gambling pathology among U.S. adults: prevalence, demographic patterns and comorbidity. J Stud Alcohol 2001;62:706-12.
3. Grant BF, Harford TC, Dawson DA, Chou SP, Dufour M, Pickering RP. Prevalence of DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1992. Alcohol Health Research World 1992;18:243-8.
4. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P. Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. J Stud Alcohol 1997;58:486-94.

5. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury. *Keio J Med* 1999;48:184-8.
6. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*.1995;346:987-90.
7. Robert L. Carithers, Craig McClain. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th edition: 1771-8.
8. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. 3. Histological changes. *Gastroenterology* 1972;63:1026-35.
9. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845-50.
10. Becker U, Gronbaek M, Johansen D, Sorensen TI. Lower risk for alcohol induced cirrhosis in wine drinkers. *HEPATOLOGY* 2002;35:868-75.
11. Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2423-6.
12. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Jarvelainen HA, et al. Sex difference in alcohol-related organ injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:40S-45S.
13. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-9.
14. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1181-7.
15. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:635-41.

16. Leevy CM, Moroianu SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:67-81.
17. Iturriaga H, Bunout D, Hirsch S, Ugarte G. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *AmJ Clin Nutr* 1988;47:235-8.
18. Monzoni A, Masutti F, Saccoccio G, Bellentani S, Tiribelli C, Giacca M. Genetic determinants of ethanol-induced liver damage. *Mol Med* 2001;7:255-62.
19. Befrits R, Hedman M, Blomquist L, Allander T, Grillner L, Kinnman N, et al. Chronic hepatitis in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:1113-8.
20. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-4.
21. Naylor CD. The rational clinical examination. Physical examination of the liver. *JAMA* 1994;271:1859-65.
22. Orrego H, Israel Y, Blake JE, Medline A. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity. *HEPATOLOGY* 1983;3:896-905.
23. Han SH, Rice S, Cohen SM, Reynolds TB, Fong TL. Duplex doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:573-7.
24. Niemela O. Biomarkers in alcoholism. *Clin Chim Acta* 2007;377:39-49.
25. Bird GL. Investigation of alcoholic liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1993;7:663-82.
26. Okazaki H, Ito K, Fujita T, Koike S, Takano K, Matsunaga N. Discrimination of alcoholic from virus-induced cirrhosis on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1677-81.

27. O'Shea RS, McCullough AJ. Treatment of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2005;9:103-34.
28. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37-53.
29. Savolainen V, Perola M, Lalu K, Penttila A, Virtanen I, Karhunen PJ. Early perivenular fibrogenesis—precirrhotic lesions among moderate alcohol consumers and chronic alcoholics. *J Hepatol* 1995;23:524-31.
30. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
31. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-6.
32. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54:1174-9.
33. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-54.
34. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45-53.
35. Miller WR, Walters ST, Bennett ME. How effective is alcoholism treatment in the United States? *J Stud Alcohol* 2001;62:211-20.
36. Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001867.

37. Mason BJ. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2103-15.
38. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003-17.
39. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-22.
40. Nompleggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *HEPATOLOGY* 1994;19:518-33.
41. Calvey H, Davis M, Williams R. Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985;1:141-51.
42. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *HEPATOLOGY* 2000;32:36-42.
43. AJ McCullough, JFBOC MD. Alcoholic Liver Disease: Proposed Recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93.
44. Ramond MJ et al. A randomized trial of prednisolone in patients severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326(8):507-12.
45. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-7.

46. Mathurin P et al. Early change in bilirubin important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363-9.
47. Louvet A, Diaz E, Dharancy S et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis that non-responders to corticosteroids. *J hepatol.*2008;48(3):465-70.
48. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-55.
49. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of Etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953-60.
50. Burra P, Lucey MR. Liver transplantation in alcoholic patients. *Transpl Int* 2005;18:491-8.
51. Zetterman RK. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:171-81.
52. Newton SE. Recidivism and return to work posttransplant. Recipients with substance abuse histories. *J Subst Abuse Treat* 1999;17:103-8.





# Non Alcoholic Fatty Liver Disease

นพ. ทนงศักดิ์ ชาวจิน

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร รพ. สงขลานครินทร์

โรคไขมันสะสมในตับที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Non alcoholic fatty liver disease; NAFLD) คือโรคตับที่มีการสะสมของไขมัน ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปของไตรกลีเซอไรด์ภายในเซลล์ตับซึ่งอาจเป็นเพียงภาวะไขมันสะสมอยู่ในเซลล์ตับ หรือมีอาการอักเสบของตับร่วมด้วย โดยไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มากพอที่ทำให้เกิดโรคตับและไม่มีสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิดโรคตับ

โดยทั่วไปแล้วมีสาเหตุมากมายที่สามารถทำให้เกิดภาวะไขมันสะสมในตับได้ โรคไขมันสะสมในตับชนิดปฐมภูมิมักสัมพันธ์กับกลุ่มทางเมตาบอลิซึม (metabolic syndrome) ส่วนชนิดทุติยภูมิเกิดจากโรคที่ไม่มีเมตาบอลิซึมของไขมันผิดปกติ เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดลำไส้ ภาวะขาดสารอาหาร การได้รับยาหรือสารเคมีบางชนิด ธาตุทองแดงคั่งในร่างกาย (Wilson's Disease) ไวรัสตับอักเสบริื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 1 บทความนี้จะกล่าวเฉพาะโรคไขมันสะสมในตับชนิดปฐมภูมิ



**ตารางที่ 1** แสดงภาวะที่สัมพันธ์กับ Steatohepatitis (Modified from Sanyal AJ; AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Gastroenterology 2002;123:1705-1725)

---

1. Alcoholism
  2. Insulin resistance
    - a. Syndrome X
      - i. Obesity
      - ii. Diabetes
      - iii. Hypertriglyceridemia
      - iv. Hypertension
    - b. Lipoatrophy
    - c. Mauriac syndrome
  3. Disorders of lipid metabolism
    - a. Abetalipoproteinemia
    - b. Hypobetalipoproteinemia
    - c. Andersen's disease
    - d. Weber-Christian syndrome
  4. Total parenteral nutrition
  5. Severe weight loss
    - a. Jejunioleal bypass
    - b. Gastric bypass<sup>a</sup>
    - c. Severe starvation
  6. Iatrogenic
    - a. Amiodarone
    - b. Diltiazem
    - c. Tamoxifen
    - d. Steroids
    - e. Highly active antiretroviral therapy
  7. Refeeding syndrome
  8. Toxic exposure
    - a. Environmental
    - b. Workplace
- 

NOTE. All conditions except alcoholism are usually referred to as nonalcoholic steatohepatitis.

<sup>a</sup>Much less common than after jejunioleal bypass.

อุบัติการณ์และความชุกที่แท้จริงของโรคไขมันสะสมในตับ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน แต่พบว่าความชุกขึ้นอยู่กับอายุ เพศ และเชื้อชาติ<sup>2,4</sup> โดยจากการศึกษาความชุกของโรคไขมันสะสมในตับในกลุ่มประเทศตะวันตกพบร้อยละ 20-40 ในประชากรทั่วไป<sup>5</sup> และพบได้ร้อยละ 5-30 ในประชากรในกลุ่มประเทศเอเชียแปซิฟิก<sup>6</sup> ข้อมูลจากประเทศไต้หวัน ซึ่งมีความชุกของไวรัสตับอักเสบบีสูง เช่นเดียวกับประเทศไทยพบว่า สาเหตุของตับอักเสบบีเกิดจากโรคไขมันสะสมในตับได้ถึงร้อยละ 30-34<sup>7</sup> ขณะที่การศึกษาในผู้ป่วยที่มีปัญหาตับอักเสบบีที่ไม่ได้เกิดจากไวรัสตับอักเสบบีและแอลกอฮอล์ร้อยละ 76.18 มีสาเหตุจากไขมันสะสมในตับ<sup>8</sup> ความชุกของ hepatic steatosis จากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่อ้วนและไม่ดื่มแอลกอฮอล์พบ hepatic steatosis ร้อยละ 16 ผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณมากตรวจพบ hepatic steatosis ได้ร้อยละ 46 ผู้ป่วยที่อ้วนจะพบ hepatic steatosis ได้ร้อยละ 76 แต่ถ้าผู้ป่วยอ้วนและดื่มแอลกอฮอล์มากจะพบ hepatic steatosis ได้สูงถึงร้อยละ 95 การศึกษาความชุกในคนอ้วนพบว่า โรคไขมันสะสมในตับพบร้อยละ 76 และในผู้ป่วยโรคอ้วนระดับรุนแรง (morbid obesity) พบไขมันสะสมในตับทุกราย<sup>9,10</sup>

การแบ่งประเภทของโรคไขมันสะสมในตับตามพยาธิสภาพของเนื้อตับได้เป็น 4 ชนิด<sup>11,13</sup> คือ

**ชนิดที่ 1** ชนิดนี้มีแต่ไขมันสะสมในเซลล์ตับอย่างเดียว แต่ไม่มีการอักเสบร่วมด้วย (simple steatosis)

**ชนิดที่ 2** ชนิดนี้มีไขมันสะสมในเซลล์ตับ ร่วมกับมีตับอักเสบล็็กน้อย (Fat accumulation + lobular inflammation)

**ชนิดที่ 3** ชนิดนี้มีไขมันสะสมในเซลล์ตับ และมีตับอักเสบร่วมกับมีความผิดปกติของเซลล์ตับที่บวมโต (Fat accumulation + ballooning degeneration)

**ชนิดที่ 4** เป็นชนิดที่ 3 แต่มีการตายของเซลล์ตับ และอาจมีพังผืดสะสมภายในตับร่วมด้วย (Fat accumulation + ballooning degeneration +

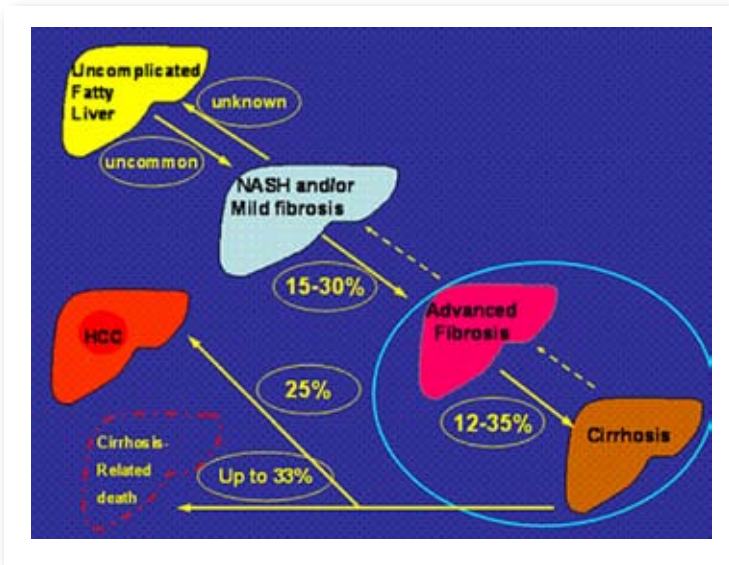
Mallory hyaline or Fibrosis) ลักษณะทางพยาธิ ชนิดที่ 3 และ 4 เรียกว่าเป็น Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)

## พยาธิกำเนิด

โรคไขมันสะสมในตับพบในผู้ป่วยที่มีโรคอ้วนลงพุงซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน (Insulin resistance) สมมุติฐานของการเกิดโรคไขมันสะสมในตับ คือ multi-hit hypothesis<sup>12</sup> โดยเริ่มจากภาวะดื้อต่ออินซูลิน ทำให้มีการปลดปล่อยกรดไขมันอิสระจากเนื้อเยื่อไขมันเข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณที่มาก ทำให้มีกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) เข้าสู่ตับมากขึ้น เกิดการสะสมในรูปไตรกลีเซอไรด์ นอกจากนี้กรดไขมันอิสระที่ไปรวมกันในตับเป็นจำนวนมากยังทำให้เกิดภาวะ intrahepatic insulin resistance ยับยั้งขบวนการ  $\beta$ -oxidation ของกรดไขมัน ในขณะที่เดียวกันจะลดการสร้าง VLDL และการปลดปล่อยไตรกลีเซอไรด์ออกนอกตับเนื่องจาก apo-B ลดลงจึงทำให้มีการสะสมกรดไขมันอิสระและเกิดพิษต่อตับ Second-hit mechanism เกิดตามหลัง steatosis ทำให้เกิดการอักเสบทำลายเซลล์ตับและเกิดพังผืดสะสมภายในตับ ซึ่งเป็นผลโดยตรงของ fatty acid และผลทางอ้อมจาก oxidative stress, proinflammatory cytokine และ adipocytokine<sup>14,15</sup>

การศึกษาโดย Harrison และคณะ ติดตามผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับนาน 5.7 ปี พบว่าการอักเสบในตับจะดีขึ้นเองร้อยละ 45 ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 50 และแย่ลงร้อยละ 32 ส่วน fibrosis ในตับ พบว่าดีขึ้นร้อยละ 19 ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 50 และแย่ลงร้อยละ 32<sup>13</sup> ดังนั้น การประเมินผลการรักษาโรคไขมันสะสมในตับ ควรต้องแปรผลด้วยความระมัดระวัง เพราะโรคบางส่วนอาจคงที่หรือดีขึ้นได้เอง แม้ไม่ได้รับการรักษาใดๆ แต่ถ้ามาดูเฉพาะการเปลี่ยนแปลง hepatic fibrosis ในผู้ป่วย NASH โดยติดตามผู้ป่วย 103 คนเป็นระยะเวลา 3.2 ปีพบว่าการดำเนินโรคแย่ลงร้อยละ 37 ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 34 และดีขึ้น ร้อยละ 29 โดยมีปัจจัยส่งเสริมให้เกิด hepatic fibrosis คือ เบาหวานและดัชนีมวลกายสูง<sup>16,17</sup>

ในปัจจุบันจึงต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับในการประเมินผลตอบสนองต่อการรักษา นอกจากนี้หากผู้ป่วยมีแค่ hepatic steatosis เมื่อติดตามไป 10 ปี พบว่าโอกาสเกิดตับแข็งได้ร้อยละ 4 และอัตราการตายต่ำกว่าร้อยละ 2 ในขณะที่ผู้ป่วย NASH มีโอกาสเกิดตับแข็งเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 21-28 ซึ่งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ



**รูปที่ 1** ลักษณะการดำเนินโรคไขมันสะสมคั่งในตับติดตามผู้ป่วย 8-10 ปี (Modified from P. Loriaa, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee Digestive and Liver Disease 2010) Uncomplicated “pure” nonalcoholic fatty liver will rarely (if ever) progress to NASH. In contrast, a proportion of patients with NASH may have cirrhosis at diagnosis or will evolve to cirrhosis during follow-up. Cirrhosis may lead to liver related death with or without the development of HCC

11<sup>13</sup> เมื่อเปรียบเทียบการดำเนินโรคและอัตราการรอดชีวิตกับโรคตับอักเสบจากแอลกอฮอล์พบว่า ผู้ป่วย NASH มีการดำเนินโรคเข้าสู่ตับแข็งร้อยละ 8-26 เทียบกับร้อยละ 38-50 และอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี ร้อยละ 15 เทียบกับร้อยละ 59<sup>18-20</sup> ส่วนการเกิดมะเร็งตับพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานร่วมด้วยมีโอกาสเกิดมะเร็งตับสูงกว่าประชากรทั่วไป อุบัติการณ์ 2.39 เทียบกับ 0.87/ประชากร 10,000 คนปี<sup>21</sup>

ความสำคัญในการรักษาโรคไขมันสะสมในตับ<sup>23,24</sup> เนื่องจากผู้ป่วยโรคนี้บางรายมีการดำเนินโรคที่รุนแรง รวมถึงยังทำให้โรคตับอื่นแยลงได้ เช่น ผู้ป่วยที่มีไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับภาวะ steatosis จะมีโอกาสเกิดมะเร็งตับมากขึ้นและมีผลต่อการรักษาผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับส่วนหนึ่งยังมีแนวโน้มในการเกิดโรคทางเมตาบอลิซึม และมีอัตราตายจากโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น

## การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคไขมันสะสมในตับต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ที่อาจเป็นได้มากกว่าออกไปก่อน เช่น โรคตับจากแอลกอฮอล์ โรคไวรัสตับอักเสบบี Wilson's disease, hemochromatosis หรือตับอักเสบจากยาหรือสารเคมีบางชนิดดังตารางที่ 2 จากนั้นจึงควรประเมินกลุ่มโรคทางเมตาบอลิซึมที่อาจพบร่วมด้วย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการผิดปกติ มักตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจสุขภาพที่เคยตรวจพบระดับซีรัม ALT ที่สูงขึ้น บางรายอาจมีอาการปวดแน่นบริเวณใต้ชายโครงขวา หรืออ่อนเพลียง่ายเมื่อโรคตับเป็นมากแล้ว โดยไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณมากคือดื่มแอลกอฮอล์ไม่เกิน 140 กรัมต่อสัปดาห์ในเพศชาย หรือ 70 กรัมต่อสัปดาห์ในเพศหญิง หรือเท่ากับเบียร์ 1 แก้ว (223 มิลลิลิตร) หรือไวน์ 1 แก้ว (100 มิลลิลิตร) หรือวิสกี้ 30 มิลลิลิตร<sup>26,27</sup> ในผู้หญิงอายุน้อยควรถามประวัติประจำเดือนและภาวะขนดกในเพศหญิง (hirsutism) ซึ่งเป็นอาการของ polycystic ovary syndrome ที่มักสัมพันธ์กับโรคไขมันสะสมในตับ<sup>28</sup> การตรวจร่างกายผู้ป่วยมักพบว่าอยู่ใน

**ตารางที่ 2** ยาหรือสารพิษที่สัมพันธ์กับ steatosis (Modified from Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis Seminars Liver Dis. 1999;19(2):221-9)

Metals	Cytotoxic/cytostatic drugs
Antimony	L-Asparaginase
Barium salts	Azacytidine
Borates	Azauridine
Carbon disulfide	Methotrexate
Chromates	
Phosphorus	
Rare earths of low atomic numbers	
Thallium compounds	
Uranium compounds	

เกณฑ์ปกติหรืออาจตรวจพบตับโต ผู้ป่วยอาจอ้วนลงพุง และในกรณีผู้ป่วยที่มีตับแข็ง อาจตรวจพบท้องมานและขาบวมร่วมด้วย มีข้อมูลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย NAFLD ร้อยละ 44 เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วยขณะที่อีกร้อยละ 40 มีประวัติเบาหวานในครอบครัว<sup>5,29</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในฮ่องกงติดตามผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับที่ไม่เป็นเบาหวานพบว่า ผู้ป่วยโรคนี้มีโอกาสเกิดเบาหวานร้อยละ 23 และ impaired glucose tolerance test ร้อยละ 33<sup>30</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาจากเชียงใหม่ที่ติดตามผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับนาน 6 ปีพบว่าผู้ป่วยโรคนี้มีโอกาสเกิดโรคอ้วน ความดันโลหิตสูง ไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง เบาหวาน ตลอดจนโรคทางเมตาบอลิซึมอื่น ๆ ได้มากกว่าคนทั่วไป<sup>31</sup>

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ระดับซีรั่ม ALT จะสูงประมาณ 2-4 เท่า อัตราส่วนของ AST ต่อ ALT น้อยกว่า 1 ถ้าระดับ AST สูงกว่า ALT ทำให้นึกถึงว่ามีตับแข็งหรือตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ร่วมด้วย ขณะที่ผลเลือดการทำงานตับชนิดอื่นมักปกติ แต่ก็มีรายงานในผู้ป่วยบางรายที่อาจตรวจพบระดับซีรั่ม alkaline phosphatase สูงเพียงค่าเดียวได้<sup>32</sup> หากการดำเนินโรคเป็นตับแข็ง

แล้ว ระดับแอลบูมินในเลือดจะต่ำและค่า prothrombin time ผิดปกติ รวมถึงตรวจไม่พบไวรัสตับอักเสบหรือ autoimmune disease อื่นๆ แต่การตรวจ antinuclear antibody ให้ผลบวกได้แต่มักเป็นน้อยกว่า 1:80 และ transferrin saturation ปกติ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยอายุน้อยซึ่งไม่มีความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมอื่น แต่มีเพียง fatty liver ควรพิจารณาตรวจแยกโรค Wilson disease

## การตรวจทางรังสีวิทยา

1. การตรวจอัลตราซาวนด์มีความไวร้อยละ 60-100 และความจำเพาะร้อยละ 77-95 ในการวินิจฉัยภาวะไขมันสะสมในตับโดยตรวจพบความผิดปกติ ดังนี้

- 1.1 Diffusely increased echogenicity liver with echogenicity greater than kidney
- 1.2 Vascular blurring
- 1.3 Deep attenuation of ultrasound signal

อัลตราซาวนด์เป็นการตรวจที่ปลอดภัย ราคาถูก สามารถตรวจซ้ำได้<sup>33</sup> แต่มีข้อจำกัดในการตรวจวินิจฉัยภาวะไขมันสะสมในตับ กรณีที่ส่วนที่เป็นไขมันในตับน้อยกว่าร้อยละ 30<sup>34,35</sup>

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มีความไวร้อยละ 43-95 และความจำเพาะร้อยละ 90 ในการวินิจฉัยภาวะไขมันสะสมในตับโดยพบความหนาแน่น (density) ของเนื้อตับทั่วไปลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับม้าม มองเห็น portal vein ชัดเจนขึ้น แม้ไม่ได้ฉีดสารทึบรังสี (pseudo-contrast study)<sup>33</sup>

3. การตรวจคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging) พบ focal fat ซึ่งมีภาพขาวเข้มมากขึ้นใน T1-weighted ข้อจำกัดของการตรวจข้างต้นคือไม่สามารถแยกพยาธิสภาพในตับที่เป็น steatosis, steatohepatitis และ fibrosis ได้ การตรวจด้วยเทคนิค Magnetic resonance spectroscopy (MRS) สามารถช่วยบอกถึงปริมาณไตรกลีเซอไรด์ที่สะสมในตับได้แม่นยำ<sup>36,37</sup>

4. Liver stiffness measurement (LSM) โดยการส่งผ่านคลื่นเสียงความถี่ต่ำเข้าไปในเนื้อตับ เนื้อตับที่มีพังผืดมากจะมีความแน่นของเนื้อตับมากขึ้น มีการศึกษาการวัดดังกล่าวในผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับพบว่ามีความสัมพันธ์กับ Brunt fibrosis stage<sup>38</sup> ซึ่งถ้าตรวจค่าความแน่นของเนื้อตับได้น้อยกว่า 7.9 กิโลปาสคาลบ่งว่าไม่น่ามี advance fibrosis<sup>39</sup>

## การตรวจทางพยาธิวิทยา

การเจาะเนื้อตับเป็นการตรวจที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคและประเมินความรุนแรงของโรคดีที่สุด รวมทั้งช่วยแยกภาวะ steatosis และ steatohepatitis ซึ่งมีความสำคัญในการพยากรณ์โรค ผู้ป่วยที่ตรวจพบ advance fibrosis หรือตับแข็งควรได้รับการส่งกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อค้นหาเส้นเลือดโป่งพองในหลอดอาหาร<sup>40</sup> อย่างไรก็ตามการเจาะเนื้อตับเพื่อตรวจประเมินทางพยาธิมีข้อจำกัดจาก inter และ intra-observer variability รวมทั้งเนื้อตับที่ได้มาอาจมี sampling error ซึ่งพบได้ร้อยละ 20 และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง<sup>41</sup> จึงแนะนำให้ตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่การวินิจฉัยไม่ชัดเจนหรือมีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิด advance fibrosis<sup>5</sup> ปัจจัยเสี่ยงต่อการดำเนินโรคที่แยกลงในผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับ<sup>42-45</sup> ได้แก่

1. โรคอ้วนลงพุงและความรุนแรงของโรคอ้วนลงพุง
2. เส้นรอบเอวและดัชนีมวลกายที่สูง
3. ระดับน้ำตาลในเลือดสูง
4. ไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง
5. ระดับเฟอร์ริตินในเลือดสูง (hyperferritinemia)

การประเมินความรุนแรงของโรค พบว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 45 ปี มีโรคอ้วน เบาหวาน หรือมีอัตราส่วน AST/ALT มากกว่า 1 จะมีโอกาสตรวจพบ severe liver fibrosis มากขึ้น<sup>46</sup> ลักษณะทางพยาธิวิทยาตรวจพบไขมันสะสมในเนื้อตับมากกว่า ร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตับเช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วย Alcoholic steatohepatitis (ASH) โดยพบ diffuse macrovascular steatosis,



ballooning hepatocytes, hepatocytes necrosis, mixed lobular inflammation, fibrosis, Mallory's bodies, lipogranuloma หรือ glycogenated nuclei โดยทั่วไป ASH จะมี neutrophil infiltration มากกว่าที่พบใน NASH โดยการแบ่งระยะและความรุนแรงของโรคที่มีการใช้แพร่หลายตาม Brunt และคณะดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** Nonalcoholic steatohepatitis: Grading and staging the histological lesions (Modified from Brunt EM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999; 94:2467-74)

Grade	Steatosis	Hepatocyte Ballooning	Degree of inflammation
1	< 33 %	Minimal	Mild
2	34-66 %	Present	Moderate
3	> 66%	Marked	Portal moderate, lobular moderate
Stage	Fibrosis		
1	Perisinusoidal		
2	Perisinusoidal and portal periportal		
3	Bridging/septa		
4	Extensive bridging fibrosis, cirrhosis		

อย่างไรก็ตามการใช้ Brunt classification มีข้อจำกัดในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา จึงได้มีการพัฒนาการแบ่งระยะและความรุนแรงของโรคโดยใช้ NASH Clinical Research Network (CRN) เป็น NAFLD activity score (NAS)<sup>48</sup> ซึ่งสามารถบอกการเปลี่ยนแปลงภายหลังการรักษาได้ โดยคำนวณจาก steatosis (0-3), lobular inflammation (0-6) และ ballooning (0-2) โดยไม่ใช้ fibrosis และค่า NAS ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5 จะวินิจฉัยเป็น NASH ถ้าค่า NAS

อยู่ระหว่าง 0-2 จะไม่มีวินิจฉัย NASH แต่ถ้าค่า NAS ที่อยู่ระหว่าง 3-4 จะเป็น indeterminate

## แนวทางการรักษาโรคไขมันสะสมในตับ

โรคไขมันสะสมในตับมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วน ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ไขมันในเลือดสูง ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มโรคทางเมตาบอลิซึม การรักษามุ่งเน้นตามพยาธิสรีระวิทยาในการเกิดโรคไขมันสะสมในตับด้วยการแก้ไขปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้โรคแย่ลง ค้นหาผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคเป็นต้นเหตุ และรักษาภาวะแทรกซ้อนจากต้นเหตุ

## การรักษาเพื่อลดน้ำหนัก

การควบคุมอาหาร การออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่เหมาะสม 1 ครั้งละ 30 นาที อย่างน้อย 3 ครั้ง/สัปดาห์ ทำให้ค่าเอนไซม์ตับลดลง พยาธิสภาพในตับ ระดับอินซูลินและคุณภาพชีวิตดีขึ้น<sup>49-51</sup> โดยมีเป้าหมายในการลดน้ำหนักตัวลงร้อยละ 10 สำหรับผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย > 25 กก./ม<sup>2</sup> โดยไม่ควรลดลงมากกว่า 1.6 กก./สัปดาห์ เพราะอาจเพิ่มปริมาณกรดไขมันอิสระเข้าไปในเซลล์ตับ กระตุ้น TNF ทำให้เกิดการอักเสบในตับรุนแรงได้<sup>52-54</sup> อาหารที่ควรหลีกเลี่ยงได้แก่ อาหารที่มีไขมันประเภท saturated fatty acid หรือคาร์โบไฮเดรตสูง วิตามินเอ อาหารที่มี choline-methionine ต่ำ ส่วนอาหารที่ดีต่อภาวะไขมันสะสมในตับได้แก่ อาหารที่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตต่ำ มีไฟเบอร์สูง ถั่วเหลืองร่วมกับ fish oil หรือ olive oil กาแฟที่มีคาเฟอีน 2-4 แก้ว/วัน polyunsaturated fatty acid หรือ cysteine-enriched protein<sup>55-57</sup> ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีดัชนีมวลกายเกิน 30 กก./ม<sup>2</sup> อาจพิจารณาให้ยาช่วยลดน้ำหนัก เช่น orlistat หรือ sibutramine<sup>57</sup> หรือหากผู้ป่วยมีดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กก./ม<sup>2</sup> อาจพิจารณาทำผ่าตัดรักษาโรคอ้วน<sup>14</sup> ปัจจุบันการผ่าตัดลดความอ้วน (Bariatric surgery) ในผู้ป่วยโรคอ้วนระดับรุนแรง เป็นที่ยอมรับกันว่าได้ผลดีต่อทั้งการลดน้ำหนัก โรคแทรกซ้อนจากโรคอ้วนและคุณภาพชีวิตดีขึ้น ประสิทธิภาพของการผ่าตัดแบ่งได้เป็นการผ่าตัดเพื่อช่วยลดการย่อยและการดูดซึมสารอาหาร

(malabsorption procedure) และการผ่าตัดเพื่อลดปริมาตรของกระเพาะอาหาร (restrictive procedure) โดยที่การผ่าตัดวิธีแรกสามารถช่วยลดน้ำหนักได้ดีกว่า แต่มีภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวมากกว่า

## Thiazolidinediones

ยา thiazolidinediones เป็นยากลุ่ม insulin sensitizers ซึ่งในปัจจุบันมีข้อมูลในการรักษาโรคไขมันสะสมในตับคือ rosiglitazone และ pioglitazone โดยกลไกการออกฤทธิ์แท้จริงของยายังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน แต่เชื่อว่ายา Thiazolidinediones ทำให้ภาวะดื้ออินซูลินในตับ adipose tissue และกล้ามเนื้อดีขึ้น รวมทั้งยายังช่วยลดการปลดปล่อยกรดไขมันอิสระเข้าสู่ตับ โดยเพิ่มประสิทธิภาพ adiponectin<sup>59</sup> ออกฤทธิ์ผ่านทาง PPAR- $\gamma$  agonist ช่วยลดการสร้างกลูโคสจากตับและทำให้ hepatic fatty acid oxidation ดีขึ้น เพิ่มการใช้กลูโคสที่กล้ามเนื้อ<sup>60</sup> Adiponectin ลดการอักเสบโดยออกฤทธิ์ผ่าน nuclear factor- $\kappa$ B ยับยั้งการหลั่ง proinflammatory cytokines และ ยับยั้งการ hepatic stellate cell proliferation<sup>61</sup> มีการศึกษาที่เป็นแบบ prospective, placebo-control trials ในช่วงระยะเวลา 6-24 เดือน พบว่ายา thiazolidinediones ทำให้ steatosis ดีขึ้น และอาจช่วยให้ lobular inflammation และ ballooning degeneration ดีขึ้น แต่ไม่ช่วยให้พังพืดในตับลดลง แต่อาจเนื่องจากช่วงที่ติดตามผู้ป่วยสั้นเกินไป การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ที่เป็น randomized placebo-control trial ติดตามผู้ป่วย 24 เดือนโดยให้ยา pioglitazone เปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่า steatosis และ inflammation ดีขึ้นแต่ไม่แตกต่างกันในด้าน ballooning degeneration<sup>62</sup> อย่างไรก็ตามยานี้แม้ว่ายาจะทำให้ระดับ ALT กลับมาปกติได้ร้อยละ 72 และทำให้พยาธิสภาพในตับดีขึ้นได้ในช่วงที่รับประทานยา<sup>63</sup> แต่เมื่อหยุดยาพบว่าระดับ ALT กลับมาเพิ่มขึ้นอีก<sup>64</sup>

## Biguanide

Metformin ออกฤทธิ์ โดยลดการสร้างน้ำตาลจากตับ เพิ่มการเผาผลาญกลูโคสที่อวัยวะต่างๆ และมีฤทธิ์ต่อต้านการสลายเนื้อเยื่อไขมัน metformin ทำให้การทำงานของตับดีขึ้นและอาจลดการอักเสบแต่ยังไม่มีข้อมูลยืนยันถึงการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพในตับ<sup>14</sup> อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมา มีการติดตามในระยะสั้นผู้ป่วยสั้นและต้องระวังผลข้างเคียงที่สำคัญคือ lactic acidosis ดังนั้นควรพิจารณาใช้ยา metformin ในกลุ่มที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงที่ไม่มีโรคไตเรื้อรัง ภาวะหัวใจวาย หรือติดเชื้อในกระแสเลือด<sup>65</sup>

## ยาลดไขมันในเลือด HMG-coA Reductase Inhibitors (statins) และยากลุ่ม Fibric Acid

เนื่องจากผู้ป่วย NASH มีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าคนปกติ 1.9 เท่า อีกทั้งผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังพบภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วยจึงอาจต้องรับประทานยากลุ่ม statin ร่วมด้วย มีหลายการศึกษาติดตามผู้ป่วยจำนวนน้อยเป็นเวลานาน 6-12 เดือนพบว่า การทำงานของตับดีขึ้นและบางรายค่าการทำงานของตับลดลงจนอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ steatosis<sup>66,67</sup> ผลการศึกษาของยากลุ่ม Fibric Acid ก็ให้ผลเหมือนกันกับยากลุ่ม statin<sup>68</sup> แต่ยากลุ่มนี้สามารถทำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้เช่นกัน จึงควรเฝ้าระวังการใช้ยาอย่างเหมาะสม หากระดับเอนไซม์ตับสูงเกินจากระดับก่อนการรักษามากกว่า 2 เท่า หรือมากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ ควรพิจารณาให้หยุดยา ซึ่งข้อมูลการศึกษาในระยะหลังพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด statin-induced hepatitis พบไม่มาก รวมถึงมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งซึ่งมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นหลังรับประทานยา statin แต่เมื่อติดตามไประยะเวลาหนึ่งพบว่าระดับเอนไซม์อาจลงมาเป็นปกติได้เอง จากหลักฐานที่มีอยู่พบว่าการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วยยากลุ่ม statin อาจจะทำให้ค่าการทำงานของตับดีขึ้น แต่ยังไม่มีความชัดเจนทางพยาธิวิทยา ซึ่งต้องทำการศึกษาต่อไป

## ยากลุ่ม cytoprotective

Ursodeoxycholic Acid (UDCA) เป็น hepatoprotective agents ลดพิษของ hydrophobic bile acid และ oxidative stress ทำให้การทำลายของตับลดลง มีการศึกษาในผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็น NASH โดยสุ่มให้รับประทานยา UDCA หรือ ยาหลอก ติดตามเป็นเวลา 2 ปี พบว่า UDCA สามารถช่วยลด steatosis, inflammation หรือ fibrosis แต่ไม่แตกต่างจากการใช้ยาหลอก<sup>68</sup> ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา UDCA ในการรักษาโรคไขมันสะสมในตับ

## ยากลุ่ม Antioxidant therapy

ยากลุ่ม Antioxidant เช่น วิตามินอี ได้นำมาใช้ในการรักษาโรคไขมันสะสมในตับ โดยได้ศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างเดียว ร่วมกับยาอื่นหรือร่วมกับการควบคุมอาหาร สามารถช่วยให้ระดับซั่ม ALT เป็นปกติ แต่ไม่สามารถเปลี่ยนพยาธิสภาพของตับ หรือไม่สามารถทำให้ระดับ ALT เป็นปกติและไม่เปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของตับ ส่วนการศึกษาโดยใช้ยา betaine พบว่าสามารถทำให้การทำงานของตับและพยาธิสภาพของตับดีขึ้น<sup>69,70</sup> แต่พบว่าผลที่ได้ยังไม่สรุปแน่ชัด เนื่องจากส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็ก ช่วงเวลาในการติดตามสั้น<sup>71</sup> มีข้อมูลการศึกษาพบว่าการใช้วิตามินอีในระยะยาวเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อใช้ยาขนาดที่สูง<sup>72</sup> ดังนั้นอาจใช้วิตามินอีในขนาดต่ำที่สุดที่ทำให้การตรวจเลือดดูหน้าที่ของตับและพยาธิวิทยาดีขึ้น และยังคงต้องการศึกษาแบบสุ่มในประชากรขนาดใหญ่เพิ่มเติมในอนาคต

## Angiotensin-Receptor antagonists

มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ยา angiotensin-converting enzyme inhibitors และ angiotensin-receptor blockers ทำให้ inflammation และ fibrosis ในตับดีขึ้น<sup>73</sup> โดยการศึกษาในผู้ป่วย NASH จำนวนน้อยที่ได้รับยาลorsatan เป็นเวลา 48 สัปดาห์พบว่าผลเลือดแสดงการทำงานของตับดีขึ้น มี

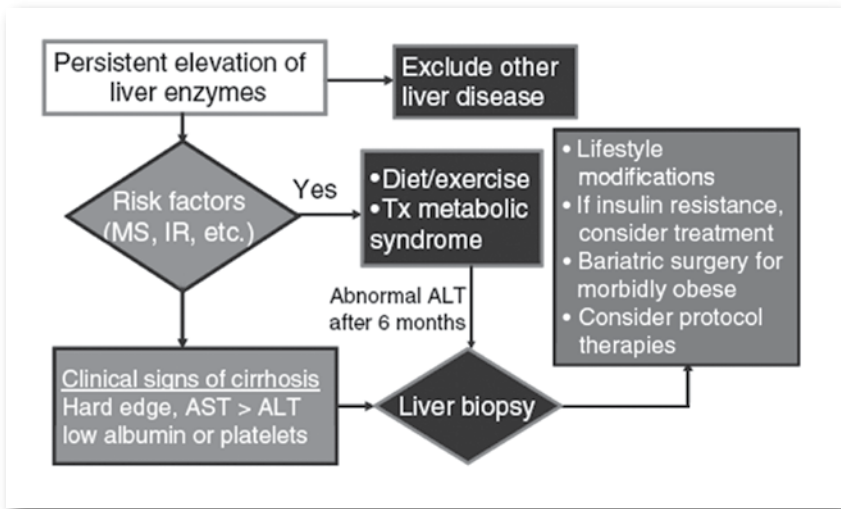
การลดลงของ hyaluronic acid, type IV collagen และ procollagen ซึ่งเป็นดัชนีของ fibrosis<sup>74</sup> แต่ทั้งนี้ยังต้องการศึกษาแบบสุ่มในประชากรจำนวนมากเพิ่มเติม ดังนั้นการใช้นี้ควรใช้เฉพาะผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับที่มีความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะถ้ามีเบาหวาน, microalbuminuria หรือโรคหัวใจร่วมด้วย

## การผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

ผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับร้อยละ 12-25 มีการดำเนินโรคไปเป็นตับแข็ง และส่วนหนึ่งเกิดภาวะตับวายหรือมะเร็งตับตามมา ซึ่งทำที่สุดผู้ป่วยเหล่านี้อาจต้องได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ<sup>75</sup> อย่างไรก็ตามพบว่ามีการกลับเป็นซ้ำของ NASH ได้ถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วย NASH ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ<sup>75,76</sup>

## สรุป

โรคไขมันสะสมในตับ (NAFLD) คือภาวะที่มีการสะสมของไขมันภายในเซลล์ตับซึ่งอาจเป็นเพียงไขมันสะสมอยู่ในเซลล์ตับเท่านั้น หรือมีตับอักเสบร่วมด้วย โดยไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มากจนทำลายตับและไม่มีสาเหตุอื่นๆ ซึ่งเป็นสาเหตุของตับอักเสบที่พบบ่อยที่สุดโดยมีความสัมพันธ์กับโรคอ้วนลงพุง ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดและอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของตับแข็ง ตับวาย และมะเร็งตับ ได้มีการพยายามใช้การตรวจเลือด การตรวจทางภาพรังสีวิธีใหม่ๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยความรุนแรงของโรค แต่ยังไม่มียังวิธีใดทดแทนการเจาะตับได้ การรักษามุ่งแก้ไขภาวะดื้อต่ออินซูลิน ด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมทั้งการควบคุมอาหาร ลดน้ำหนัก ออกกำลังกายแบบแอโรบิกอย่างสม่ำเสมอ การรักษาด้วยยายังมีข้อจำกัด อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่ให้การรักษาโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมแล้วไม่ได้ผลหรือมีเบาหวานร่วมด้วย



รูปที่ 2 แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไขมันสะสมในตับ (Modified from Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis Seminars Liver Dis. 1999;19(2):221-9)

## เอกสารอ้างอิง

1. Sanyal AJ. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Gastroenterology 2002;123:1705-25.
2. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis 2008;28:339-50.
3. Lonardo A, Carani C, Carulli N, et al. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. J Hepatol 2006;44:1196-207.
4. Harmon RC, Caldwell SH. Propensity for non-alcoholic fatty liver disease: more evidence for ethnic susceptibility. Liver Int 2009;29:4-5.
5. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Definitions and overview of proposed guidelines J Gastroenterol Hepatol 2007;22:778-87.

6. Deepak N Amarapurkar, Etsuko Hashimoto, Laurentius A Lesmana, José D Sollano, Pei-Jer Chen, Khean-Lee Goh et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia–Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterology Hepatology* 2007) 788–793 © 2007.
7. Chien-Hua Chen, Min-Ho Huang, Jee-Chun Yang, Chiu-Kue Nien, Chi-Chieh Yang, Yung-Hsiang Yeh, et al. Prevalence and etiology of elevated serum alanine aminotransferase level in an adult population in Taiwan. *J Gastroenterol and Hepatol* 2007;22:1482–9.
8. Kladchareon N, Treeprasertsuk S, Mahachai V, Wilairatana P, Kullavanijaya P. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis in Thai patients with non-HBV, non-HCV chronic hepatitis. *J Med AssocThai*. 2004 Sep; 87 Suppl 2:S29-34.
9. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croc e LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
10. Bellentani S, Tiribelli C. The spectrum of liver disease in the general population: lesson from the Dionysos study. *J Hepatol* 2001;35:531-7.
11. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.
12. Edmisson J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007;11:75-104.
13. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
14. Alessandro Federico, Marco Niosi, Camillo Del Vecchio Blanco, Carmela Loguercio Emerging drugs for non-alcoholic fatty liver disease Expert Opinion on Emerging Drugs. 2008;13:145-58.
15. Chitturi S, Farrell GS. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21:27-41.



16. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-7.
17. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-8.
18. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20(6):594-8.
19. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow up study of forty two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
20. Pinto HC, Baptista A, Camilo ME, Valente A, Saragoça A, de Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis. Clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 1996;41:172-9.
21. Hashem B, El-serag, Thomas Tran, James E. Everhart. Diabetes Increases the Risk of Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma *Gastroenterology* 2004;126:460–8.
22. P. Loriaa, L.E. Adinolfi, S. Bellentani, E. Bugianesi, A. Grieco, S. Fargion, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee *Digestive and Liver Disease* (2010).
23. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1045-50.
24. Smedile A, Bugianesi E. Steatosis and hepatocellular carcinoma risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:291–3.

25. Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Seminars Liver Dis* 1999; 19(2):221-9.
26. Bird GL, Williams R. Factors determineing cirrhosis in alcoholic liver disease. *Mol Aspects Med* 1988;10(2):97-105.
27. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbeak M, Borch-johnson K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-9.
28. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1741-7.
29. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance : Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.
30. Wong VWS, Hui AY, Tsang SWC, Chan JLY, Wong GLH, Chan AW, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes and postchallenge hyperglycemia in Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006;24:1215-22.
31. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1089-91.
32. Pantsari MW, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:633-5.
33. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123(3):745-50.
34. Palmentieri B, de Sio I, LaMura V, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis* 2006;38:485-9.

35. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061–7.
36. Longo RPP, Ricci C, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1994;5:281–5.
37. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462–E468.
38. Takeda T, Yasuda T, Kimura M, Nakaya M, Fujii H, Nakayama Y, Sakaguchi H, Seki S. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis using elastometry The 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver. Boston, MA, 2007.
39. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bali B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454-62.
40. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:249–59.
41. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128:1898–906.
42. Rocha R, Cotrim HP, Carvalho FM, Siqueira AC, Braga H, Freitas LA. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Diet* 2005;18:365-70.
43. Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, Best JD, Jenkins AJ, Desmond PV. Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2005;28:1222-4.

44. Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, Charney DA, Kotler DP. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *J Gastroenterol* 2007;102:399-408.
45. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World J Gastroenterol* 2008;14:185-92.
46. Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
47. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-74.
48. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
49. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53(3):413-9.
50. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 39:1647-54.
51. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603-8.
52. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-81.

53. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-7.
54. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003;38:413-9.
55. Solga S, Alkhuraishe A, Clark J, Torbenson M, Greenwald A, Diehl A, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2004;49:1578-83.
56. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, McClain C. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr Biochem* 2007;18:184-95.
57. Blouet C, Mariotti F, Azzout-Marniche D, Mathé V, Mikogami T, Tomé D, Huneau JF. Dietary cysteine alleviates sucrose-induced oxidative stress and insulin resistance. *Free Radic Biol Med* 2007;42:1089-97.
58. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. Pilot study of orlistat treatment in obese, nonalcoholic steatohepatitis patients. *Alimentary Pharmacol Ther* 2004;20:623-8
59. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl JMed* 2004;351:1106-18.
60. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
61. Adachi M, Brenner DA. High molecular weight adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Hepatology* 2008;47:677-85.
62. Sanyal AJ. A randomized controlled trial of pioglitazone or vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009;50(Suppl.):LB4.
63. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-96.

64. Glen Lutchman, Apurva Modi, David E. Kleiner, Kittichai Promrat, Theo Heller, Marc Ghany, The Effects of Discontinuing Pioglitazone in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis *Hepatology* 2007;46:424-9.
65. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-6.
66. Gomez-Dominguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipemid, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1643-7.
67. Kiyici M, Gulden M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:713-8.
68. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
69. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711-7.
70. Miglio F, Rovati LC, Santoro A, Setnikar I. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000;50:722-7.
71. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update *Dig Dis Sci* 2010;55:560-78.
72. Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.

73. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Angiotensin-II type receptor interaction is a major regulator for liver fibro development in rats. *Hepatology* 2001;34:745–50.
74. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;40:1222–5.
75. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172:899–905.
76. Molloy R, Komorowski R, Varma R. Recurrent nonalcoholic teato-hepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transplant* 2003;3:177–8.
77. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:2-12.





## Research Highlights

### Hepatitis C Virus Survival in Syringes

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในบุคคลที่ใช้สารเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือดประมาณร้อยละ 16-42 ต่อปี ซึ่งสาเหตุหลักเกิดจากการปนเปื้อนของเชื้อไวรัสในหลอดฉีดสารเสพติดที่ผู้ป่วยใช้ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วยวิธีนี้มีความเสี่ยงมากถึง 5-20 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การติดเชื้อไวรัส HIV ด้วยความเชื่อที่ว่าไวรัสตับอักเสบบีสามารถดำรงชีวิตอยู่ในหลอดฉีดยาได้นาน เพื่อพิสูจน์สมมุติฐานดังกล่าว *Paintsil และคณะ* ได้ใช้การตรวจ *microculture assay* ประเมินว่าไวรัสตับอักเสบบีสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้นานเท่าไรในหลอดฉีดยา 2 ชนิด ซึ่งการศึกษากครั้งนี้ได้นำเลือดที่มี HCV ซึ่งถูกเพาะเลี้ยงใน *human hepatoma cells* มาบรรจุในหลอดฉีดยา เพื่อเปรียบเทียบว่าเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้นานเท่าไรที่อุณหภูมิต่างๆ กัน ในหลอดฉีดยาที่มีปริมาณเลือดเหลืออยู่น้อยประมาณ 2 ไมโครลิตร ภายหลังจากกดกระบอกยาจนสุดเมื่อใช้ร่วมกับเข็มฉีดยาเบอร์ 27 และในหลอดฉีด *tuberculin* ซึ่งมีปริมาณเลือดหลงเหลืออยู่ 32 ไมโครลิตร ภายหลังจากกดกระบอกยาจนสุดเมื่อใช้ร่วมกับเข็มฉีดยาเบอร์ 26



ผลของการศึกษาในครั้งนี้พบว่าเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้นานถึง 7 วันในหลอดฉีดยาที่มีปริมาตรหลงเหลือภายในตำที่อุณหภูมิ 4 °C แต่เชื้อจะมีชีวิตอยู่ได้ไม่ถึง 1 วันในกรณีที่เก็บหลอดยาไว้ในอุณหภูมิระหว่าง 22-37 °C ในขณะที่พบว่าเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้นานกว่าในหลอดยาที่มีเลือดหลงเหลือในปริมาณมาก โดยตรวจพบเชื้อไวรัสได้มากถึงร้อยละ 13 ถ้าเก็บหลอดยาไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C และพบมากถึงร้อยละ 20 ถ้าเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 20 °C แต่จะลดลงเหลือเพียงร้อยละ 6 เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 37 °C

แม้ว่าการศึกษาในหลอดทดลองครั้งนี้อาจมีความแตกต่างจากสิ่งแวดล้อมตามปกติ แต่ผลงานวิจัยได้แสดงให้เห็นว่าเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้นานเป็นเดือนในหลอดฉีดยาที่มีเลือดหลงเหลือในปริมาณที่มากภายหลังฉีดยา ซึ่งข้อมูลดังกล่าวจะนำไปสู่การวางมาตรการเพื่อป้องกันการแพร่เชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างมีประสิทธิภาพ

*Paintsil E, et al. Survival of hepatitis C virus in syringes: Implication for transmission among injection drug users. J Infect Dis 2010; 202:984.*

## Oral Viscous Budesonide for Children with Eosinophilic Esophagitis

แม้ว่า Eosinophilic esophagitis ได้รับความสนใจและมีการศึกษา มากขึ้นทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ แต่ยังไม่มีความเห็นตรงกันว่าการรักษาที่เหมาะสมในปัจจุบัน ซึ่งโดยส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ topical steroid ได้แก่ fluticasone propionate ในรูป aerosolized metered-dose inhaler หรือใช้ systemic steroids ซึ่งมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน แต่ก็ยังมีข้อกังวลถึงผลข้างเคียงของการใช้ยาดังกล่าว การศึกษาเบื้องต้นที่ใช้ oral viscous budesonide suspension รักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็น eosinophilic esophagitis พบว่ายาชนิดนี้มีประโยชน์ช่วยทำให้มีอาการทางคลินิกและลักษณะทาง

กายภาพจากการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารหรือการตรวจทางพยาธิวิทยาของหลอดอาหารตีขึ้น ดังนั้นเพื่อที่จะประเมินถึงประสิทธิภาพของ oral viscous budesonide suspension ในโรคนี้ Dohil และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มให้ผู้ป่วยเด็กจำนวน 24 ราย อายุระหว่าง 3-16 ปี ที่มีอายุเฉลี่ย 7.8 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น eosinophilic esophagitis โดยตรวจพบ eosinophils มากกว่า 20 เซลล์ต่อ high-power field ให้ได้รับยาหลอดหรือ pulmicort oral viscous budesonide ขนาด 1 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีความสูงน้อยกว่า 5 ฟุต และขนาด 2 มิลลิกรัม แก่ผู้ป่วยที่มีความสูงมากกว่า 5 ฟุต เป็นเวลานาน 3 เดือน โดยผสมยาดังกล่าวกับ sucralose ในขนาด 10 กรัมต่อ budesonide ขนาด 1 มิลลิกรัม ผู้ป่วยทุกรายยังได้รับการรักษาด้วย proton-pump inhibitor คือ lansoprazole ในขนาด 15 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 10 ปี และขนาด 30 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 10 ปีขึ้นไป ผลของการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 87 ที่ได้รับ oral viscous budesonide suspension ตรวจพบปริมาณ eosinophils ในหลอดอาหารลดต่ำกว่า 6 เซลล์ต่อ high-power field เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอดที่ไม่มีรายใดเลยมีการลดลงของ eosinophils ในเยื่อหลอดอาหารแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.0001$ ) และเมื่อทำการประเมินทางพยาธิวิทยาของหลอดอาหารในผู้ป่วยที่ได้ oral viscous budesonide suspension พบว่า eosinophils ภายหลังการรักษาลดลงจาก 66.7 เหลือ 4.8 เซลล์ต่อ high-power field กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ oral viscous budesonide suspension มีอาการทางคลินิกตีขึ้น ( $P = 0.0007$ ) ลักษณะเยื่อหลอดอาหารจากการตรวจส่องกล้องตีขึ้น ( $P = 0.0005$ ) และพยาธิสภาพของเยื่อหลอดอาหารตีขึ้น ( $P = 0.0035$ ) การรับประทาน proton-pump inhibitor เพียงอย่างเดียวไม่สามารถช่วยให้อาการและพยาธิสภาพของเยื่อหลอดอาหารตีขึ้น

การศึกษาค้นคว้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วย eosinophilic esophagitis มีปริมาณ eosinophils ในหลอดอาหารลดลง ภายหลังการรักษาด้วย topical corticosteroid และยังช่วยทำให้อาการทางคลินิกลักษณะเยื่อหลอด

ถึงพยาธิสภาพของหลอดอาหารตีขึ้น oral viscous budesonide suspension ซึ่งเป็นยาที่มีความหนืดจึงสามารถเคลือบหลอดอาหารได้ตลอดความยาว และน่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคนี้เนื่องจากสามารถออกฤทธิ์โดยตรงต่อเยื่อหลอดอาหารบริเวณที่มีการอักเสบจาก eosinophils ในปริมาณที่มาก การศึกษาก่อนหน้านี้ยังได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ oral viscous budesonide suspension สามารถทำให้เยื่อผนังหลอดอาหารชั้น lamina propria มีการปรับเปลี่ยนทางกายภาพตีขึ้น ช่วยลดการเกิดพังผืดสะสมในหลอดอาหาร อย่างไรก็ตามรสชาติของ oral viscous budesonide suspension ยังเป็นปัญหาสำคัญในการใช้ยาชนิดนี้ การศึกษาครั้งนี้แม้ว่าจะสามารถแสดงให้เห็นว่ายาดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย eosinophilic esophagitis อย่างไรก็ตามยังคงต้องทำการศึกษาการใช้ยาชนิดนี้ในระยะยาวและติดตามว่าภายหลังจากหยุดยาจะช่วยทำให้โรคสงบลงได้นานเพียงใด

*Dohil R, et al. Oral viscous Budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2010; 139:418.*

## Is Bisphosphonate Use Associated with Risk for Esophageal Cancer?

แม้ว่ามะเร็งหลอดอาหารจะพบไม่บ่อยในปัจจุบัน แต่ทว่ารายงานจากสหรัฐอเมริกาและประเทศทางแถบยุโรปตะวันตกในช่วงของ 3 ทศวรรษที่ผ่านมา พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งหลอดอาหารได้เพิ่มสูงขึ้นโดยเฉพาะมะเร็งชนิด adenocarcinoma ซึ่งมีส่วนสัมพันธ์กับ gastroesophageal reflux disease (GERD) ที่พบมากขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคอ้วนหรือมีน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้น ผู้วิจัยหลายกลุ่มได้ตั้งข้อสังเกตว่าการใช้ bisphosphonates ที่มากขึ้นในปัจจุบันอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้มะเร็งหลอดอาหารในประเทศดังกล่าวเพิ่มสูงขึ้น เมื่อเร็วๆ นี้มีผู้วิจัยจาก

ประเทศอังกฤษ 2 กลุ่ม ได้ทำการศึกษาทางระบาดวิทยาเกี่ยวกับการใช้ bisphosphonates ว่าจะมีความสัมพันธ์อย่างไรต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหารโดยอาศัยข้อมูลจาก The U.K. General Practice Research Database

ผู้วิจัยกลุ่มหนึ่งได้ใช้ข้อมูลดังกล่าวในช่วงปี ค.ศ. 1996-2006 ของผู้ป่วยจำนวน 41,826 รายที่มีประวัติการใช้ bisphosphonates ซึ่งร้อยละ 81 เป็นเพศหญิง เปรียบเทียบกับประชากรที่มีอายุและเพศเดียวกัน ที่มีประวัติการดื่มสุราและสูบบุหรี่ รวมทั้งความชุกของการวินิจฉัย GERD มาก่อนซึ่งพบโดยเฉลี่ย 1 ใน 10 ราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถูกติดตามไปเป็นเวลาเฉลี่ย 4.5 ปี ผลของการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่รับประทาน bisphosphonates มีแนวโน้มได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม proton pump inhibitor บ่อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ (ร้อยละ 31 เปรียบเทียบกับ ร้อยละ 21) รวมทั้งรับประทานยากลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs มากกว่า (ร้อยละ 82 เปรียบเทียบกับร้อยละ 70) ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งหลอดอาหารและกระเพาะอาหารจำนวน 231 ราย โดยพบผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 116 ราย ในกลุ่มที่รับประทาน bisphosphonates และผู้ป่วยมะเร็งจำนวน 115 รายในกลุ่มเปรียบเทียบ ซึ่งพบเป็นมะเร็งหลอดอาหารร้อยละ 65 การวิเคราะห์โดยคำนึงถึงปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหารพบว่าการใช้ยากลุ่ม bisphosphonates ไม่มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดมะเร็งหลอดอาหาร (hazard ratio, 1.07; 95% confidence interval, 0.77-1.49) และไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหารและมะเร็งกระเพาะอาหาร (HR, 0.96)

ผู้วิจัยอีกกลุ่มหนึ่งได้วิเคราะห์ข้อมูลในช่วงปี ค.ศ. 1995-2005 ของผู้ป่วยมะเร็งหลอดอาหารจำนวน 2,954 ราย ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 2,018 ราย ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่จำนวน 10,641 ราย เปรียบเทียบกับประชากรจำนวน 77,750 ราย ซึ่งร้อยละ 40 เป็นเพศหญิง และทำการติดตามข้อมูลไปนาน 7.5 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการ

รักษาด้วย bisphosphonates มาก่อนไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหารและมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่ผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาด้วย bisphosphonates ครั้งแรกมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหาร (relative risk, 1.30; P=0.02 ) ความเสี่ยงดังกล่าวจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bisphosphonates จำนวน 10 ครั้ง (RR,1.93) และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bisphosphonates มาเป็นเวลานาน 3 ปี (RR, 2.24) ผลของการวิเคราะห์ดังกล่าวได้แสดงให้เห็นว่าความสัมพันธ์ของการเกิดมะเร็งหลอดอาหารกับการรักษาด้วย bisphosphonates ไม่ได้ขึ้นอยู่กับอายุ เพศ ประวัติการสูบบุหรี่ รวมถึงประวัติการใช้ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs และ proton pump inhibitor

รายงานทั้ง 2 ฉบับนี้ได้ทำการศึกษาในแบบ case-control studies ที่ให้ผลลัพธ์ที่ขัดแย้งกันเกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย bisphosphonates มาก่อน อย่างไรก็ตามงานวิจัยที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ bisphosphonates สามารถเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหาร มักพบในผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาดังกล่าวมาเป็นเวลานานและส่วนน้อยเป็นผู้ป่วยเพศหญิง ซึ่งการศึกษาดังกล่าวได้ใช้จำนวนครั้งของการสั่งยาและระยะเวลาที่ผู้ป่วยนำจะได้รับยาในการคำนวณความเสี่ยงดังกล่าว ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการรักษาด้วย bisphosphonates จะมีความสัมพันธ์อย่างไรต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหาร

*Carwell CR et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. JAMA 2010; 304: 657*  
*Green J, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach and colorectum: Case-control analysis within a UK primary care cohort. BMJ 2010; 341:444.*

## Historical Trends in Gastric Cancer and Peptic Ulcer Disease

ข้อมูลประชากรที่เกิดในช่วงศตวรรษที่ 19 มีแนวโน้มที่จะเสียชีวิตจากมะเร็งกระเพาะอาหารและแผลเปปติคสูงกว่าประชากรที่เกิดในช่วงศตวรรษที่ 20 เพื่อที่จะศึกษาถึงปัญหาดังกล่าว Sonnenberg และ Baron ได้ทบทวนข้อมูลของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารหรือแผลเปปติคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นที่รักษาตัวในโรงพยาบาล 4 แห่งในสกอตแลนด์ และโรงพยาบาลอีก 3 แห่งในสหรัฐอเมริกา ช่วงปี ค.ศ. 1742-1934 เพื่อประเมินสาเหตุของการรับผู้ป่วยเพื่อรักษาตัวในโรงพยาบาลทุกช่วง 5 ปี อย่างไรก็ตามข้อมูลในช่วงก่อนปี ค.ศ. 1800 เกี่ยวกับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารและแผลเปปติคในโรงพยาบาลไม่ได้ถูกบันทึกไว้ ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าอัตราการตายด้วยโรคต่างๆในแต่ละโรงพยาบาลมีรูปแบบที่คล้ายคลึงกัน โดยที่อัตราการรับผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเข้ารักษาตัวไว้ในโรงพยาบาลได้เพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจนในช่วงศตวรรษที่ 19 และยังพบว่าการรับผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารหรือแผลเปปติคในกระเพาะอาหารมีอัตราสูงกว่าการรับผู้ป่วยแผลเปปติคของลำไส้เล็กส่วนต้นไว้ในโรงพยาบาลในช่วงต้นศตวรรษที่ 20

ผู้วิจัยได้สรุปว่าความเสี่ยงของมะเร็งกระเพาะอาหารหรือแผลเปปติคได้เพิ่มสูงขึ้นตลอดช่วงศตวรรษที่ 19 และเพิ่มสูงขึ้นในช่วงรอยต่อศตวรรษที่ 20 ภายหลังจากนั้นประชากรรุ่นใหม่มีอัตราการเกิดมะเร็งชนิดดังกล่าวลดน้อยลง และเมื่อทำการวิเคราะห์โดยคำนึงถึงปีเกิดของประชากรก็พบว่าอัตราการตายจากมะเร็งกระเพาะอาหารหรือแผลเปปติคเป็นในทิศทางเดียวกัน อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว แต่เชื่อว่าเป็นผลจากความชุกของการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ลดลงในช่วงศตวรรษที่ 20 ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร adenocarcinoma แต่เนื่องจากข้อมูลของผู้ป่วยก่อนศตวรรษที่ 18

ไม่ได้มีการบันทึกไว้ การเปลี่ยนแปลงในปัญหาดังกล่าวอาจมีปัจจัยอื่น  
มาเกี่ยวข้อง

*Sonnenberg A and Baron JH. Rising trends of gastric cancer and peptic  
ulcer in the 19<sup>th</sup> century. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32:901*

## Gastroprotection for Orthopedic Trauma Patients

ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นที่  
นิยมใช้รักษาบรรเทาอาการปวดในผู้ป่วยกระดูกหักจากอุบัติเหตุ แต่ทว่า  
ยาในกลุ่มนี้สามารถทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ซึ่งความ  
เสี่ยงดังกล่าวจะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ที่มีโรคเจ็บป่วย  
พื้นฐานหลายอย่างหรือมีประวัติการเป็นแผลเปปติคในทางเดินอาหาร  
ส่วนต้นมาก่อน รวมถึงผู้ป่วยที่รับประทานยา steroids หรือ warfarin ร่วม  
ด้วย ปัจจุบันแม้ว่าสมาคมวิชาชีพต่างๆ ได้แนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว  
ที่จำเป็นต้องได้รับประทานยา NSAIDs ควรต้องรับประทานยาที่มี  
ประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลเปปติคร่วมด้วย แต่ทว่าแพทย์ผู้  
ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีการปฏิบัติตามคำแนะนำดังกล่าวที่แตกต่างกัน ดัง  
นั้นเพื่อที่จะศึกษาว่าการให้ความรู้แก่แพทย์เกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการ  
เกิดแผลเปปติคในผู้ป่วยต้องรับประทานยา NSAIDs รวมทั้งการใช้  
ยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลเปปติค จะมีผลอย่างไรต่อ  
พฤติกรรมและการดูแลผู้ป่วยโรคกระดูกหักในเวชปฏิบัติ Chan และคณะ ได้  
ทำการศึกษาในผู้ป่วยชาวอังกฤษที่ประสบอุบัติเหตุและมารับการรักษา  
ตัวในโรงพยาบาลด้วยยา NSAIDs ว่ามีสัดส่วนของการรับประทาน  
ยา misoprostol ขนาดวันละ 600 ไมโครกรัม หรือ omeprazole ขนาดวัน  
ละ 20 มิลลิกรัม เพื่อป้องกันการเกิดแผลเปปติคในทางเดินอาหาร  
อย่างไร

ผู้ป่วยกลุ่มแรกจำนวน 100 ราย ซึ่งร้อยละ 75 มีความเสี่ยงต่อ  
การเกิดแผลเปปติคถ้าได้รับประทานยา NSAIDs ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วย

ที่ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลในช่วง 18 สัปดาห์ก่อนที่แพทย์ผู้ดูแลจะได้รับการอบรมความรู้ในการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดแผลเปปติค และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 49 ราย และร้อยละ 53 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลเปปติคในทางเดินอาหารส่วนต้นถ้ารับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยแพทย์ที่ผ่านการอบรมความรู้เกี่ยวกับการใช้ยาเพื่อป้องกันการเกิดแผลเปปติคมาก่อนหน้านั้นนาน 9 สัปดาห์ ผลของการศึกษาในครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs เพียงร้อยละ 25.3 เท่านั้นที่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมในช่วงก่อนที่แพทย์จะได้รับความรู้เกี่ยวกับมาตรการดังกล่าว เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยร้อยละ 73 ที่อยู่ในความดูแลรักษาโดยแพทย์ที่ผ่านการอบรมให้ความรู้เกี่ยวกับการรับประทานยาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก NSAIDs ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ )

การวิจัยในครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการให้ความรู้เกี่ยวกับแนวทางปฏิบัติในโรคต่างๆ ที่แนะนำโดยสมาคมวิชาชีพ สามารถช่วยให้แพทย์ทั่วไปที่ทำการรักษาโรคต่างๆ มีการใช้ยาอย่างเหมาะสมเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษาดังกล่าว อย่างไรก็ตามงานวิจัยก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการอบรมให้ความรู้แก่แพทย์จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในเวชปฏิบัติชั่วคราว และมักจะเลเยแนวทางการรักษาตามเกณฑ์มาตรฐานเมื่อเวลาผ่านไป จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาว่าการให้ความรู้แก่แพทย์ผู้ทำการรักษาโดยทั่วไปในระยะยาวนั้นสามารถช่วยให้การรักษาผู้ป่วยดีขึ้นได้อย่างไร

*Chan JK-K, et al. Gastroprotection in trauma patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. Surgeon 2010; 8:206.*



## False-Positive Cytology for Endoscopic Ultrasound Fine-Needle Aspiration

การตรวจเนื้อเยื่อด้วย fine-needle aspiration (FNA) ในขณะที่ทำ endoscopic ultrasound (EUS) เชื่อว่าอาจได้ผลบวกลงน้อยกว่าร้อยละ 1 เพื่อพิสูจน์ข้อสงสัยดังกล่าวกลุ่มผู้วิจัยจากเมโยคลินิกได้ทำการศึกษาว่า EUS-FNA cytology มีความไวและความแม่นยำอย่างไรในการวินิจฉัยมะเร็งชนิดต่างๆ เปรียบเทียบกับผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน โดยทำการประเมินเฉพาะผู้ป่วยที่มีเนื้อเยื่อจากการผ่าตัดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องไม่ได้ neoadjuvant therapy มาก่อนรวมทั้งมีผลการตรวจ FNA cytology ให้ผลยืนยันหรือสงสัยว่าเป็นมะเร็งชนิดต่างๆ การศึกษาในครั้งนี้ได้รวบรวมผลการตรวจ FNA ทั้งหมด 5,667 ครั้ง ในระยะเวลา 12.5 ปี พบว่าเนื้อเยื่อที่ถูกส่งตรวจจำนวน 2,547 ตัวอย่างหรือคิดเป็นร้อยละ 45 ได้ถูกแปรผลว่ายืนยันหรือสงสัยหรือไม่ชัดเจนว่าเป็นมะเร็งชนิดต่างๆ ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 377 ราย ที่ผลการตรวจ cytology บ่งชี้หรือสงสัยว่าเป็นมะเร็งชนิดต่างๆ ได้รับการผ่าตัดในเวลาต่อมา ซึ่งพบผลบวกลงจากการตรวจทาง cytology ร้อยละ 5.3 และสูงขึ้นเป็นร้อยละ 7.2 เมื่อทำการคำนวณผลดังกล่าวในผู้ป่วยมีผลตรวจทาง cytology บ่งชี้หรือสงสัยว่าเป็นมะเร็ง โดยการตรวจทาง cytology ที่ได้แปรผลไม่ตรงกับการตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อที่ได้มาจากการผ่าตัด ร้อยละ 81.5 เกิดขึ้นจากการตรวจ FNA cytology ในเนื้อเยื่ออื่นๆ ที่ไม่ใช่ตับอ่อน โดยเป็นการส่งตรวจต่อมน้ำเหลืองบริเวณรอบหลอดอาหาร 11 ตัวอย่าง เนื้อเยื่อที่ใกล้เคียงกับหลอดอาหารที่เป็นมะเร็ง 8 ตัวอย่างในผู้ป่วย 5 รายที่มี Barrett esophagus และผู้ป่วยอีก 3 รายที่ไม่มี Barrett esophagus รวมด้วย นอกจากนี้เป็นการส่งตรวจต่อมน้ำเหลืองเพื่อประเมินการแพร่กระจายของโรคในผู้ป่วยมะเร็งปอด 1 ราย และการส่งตรวจเนื้อเยื่อหลอดอาหาร 2 ตัวอย่างจากผู้ป่วยที่มี Barrett esophagus และ low-grade dysplasia จำนวน 1 ราย และผู้ป่วย Barrett esophagus อีก 1 ราย ที่มี

high-grade dysplasia การศึกษาครั้งนี้ยังพบว่าการส่องตรวจ cytology ของต่อมน้ำเหลืองบริเวณทวารหนักในผู้ป่วย 4 ราย และต่อมน้ำเหลืองบริเวณรอบกระเพาะอาหารในผู้ป่วยอีก 2 ราย ให้ผลบวกลง การตรวจทาง cytology ของเนื้อเยื่อที่มาจากตับอ่อน ที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งตับอ่อนพบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 4 ใน 5 ราย แท้จริงแล้วเกิดจากตับอ่อนอักเสบเรื้อรังและผู้ป่วยอีก 1 รายเกิดจาก fat necrosis บริเวณรอบตับอ่อนเท่านั้น

ผลการตรวจทาง FNA cytology มักได้ผลที่คลาดเคลื่อนจากความจริงเมื่อทำการตรวจยืนยันทางพยาธิของเนื้อเยื่อที่ได้มาจากการผ่าตัด มักเกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งของอวัยวะต่างๆ ที่ไม่ใช่ตับอ่อนผู้ป่วยสูงถึงร้อยละ 15 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งตับอ่อนซึ่งพบเพียงร้อยละ 2.2 (odds ratio, 7.9; P=0.0001) สาเหตุที่การตรวจทาง cytology ให้ผลบวกลงพบว่าครึ่งหนึ่งเกิดจากการปนเปื้อนเซลล์มะเร็งจากชั้นเยื่อหุ้มในระหว่างการเจาะดูดต่อมน้ำเหลืองเพื่อประเมินการกระจายของโรคและผลบวกลงที่เหลือครึ่งหนึ่งเกิดจากการแปรผล cytology ที่ผิดพลาด

ผลของการศึกษาในครั้งนี้เป็นไปในทิศเดียวกับการศึกษาทาง cytology ด้วยเทคนิคอื่นๆ ที่ไม่ใช่การส่องตรวจเนื้อเยื่อด้วย EUS และข้อมูลครั้งนี้ยังได้ยืนยันว่าอัตราการพบผลบวกลงจากการตรวจ EUS-FNA cytology ไม่ได้อยู่ในเกณฑ์ต่ำ ดังนั้นแพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยวิธีนี้จะต้องแปรผลอย่างระมัดระวัง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Barrett esophagus ที่มี dysplasia ร่วมด้วยหรือมะเร็งหลอดอาหารในระยะเริ่มต้น รวมทั้งผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง autoimmune pancreatitis, reactive gastropathy หรือ rectal cancer staging

Gleeson FC, et al. False positive endoscopic ultrasound fine needle aspiration cytology: Incidence and risk factors. *Gut* 2010; 59:586.

## Morning-Only Bowel Preparation for Afternoon Colonoscopies

การรับประทานยาระบาย 2 ครั้ง ในวันที่ทำการตรวจ colonoscopy น่าจะมีประสิทธิภาพในการเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนตรวจได้ดีกว่าการรับประทานยาระบายในตอนเย็นก่อนที่จะทำการตรวจ colonoscopy ในวันรุ่งขึ้น ดังนั้นเพื่อที่จะศึกษาว่าการรับประทานยาระบายในระยะเวลาที่ใกล้เคียงกับการทำ colonoscopy อย่างไรจึงจะทำให้ผู้ป่วยมีความสะอาดของลำไส้ใหญ่ดีพร้อมต่อการตรวจหัตถการดังกล่าว *Matro และคณะ* ได้สุ่มให้ผู้ป่วยจำนวน 116 รายที่ได้รับการนัดหมาย ให้มาทำการตรวจ colonoscopy ในช่วงบ่าย รับประทาน polyethylene glycol electrolyte lavage solution ปริมาณ 1 ลิตร ณ 7 ชั่วโมง และอีก 1 ลิตร เมื่อเวลา 4 ชั่วโมงก่อนที่จะทำการตรวจ colonoscopy เปรียบเทียบกับการรับประทานยาระบายดังกล่าวในปริมาณ 1 ลิตร ตอนเย็นวันก่อนที่จะมาตรวจ colonoscopy และอีก 1 ลิตร ณ 4 ชั่วโมง ก่อนที่จะมาตรวจ colonoscopy

ผลของการศึกษาพบว่า การรับประทานยาระบายในตอนเช้าวันตรวจสามารถช่วยให้ลำไส้ใหญ่ของผู้ป่วยสะอาดเหมาะสมต่อการตรวจ colonoscopy สูงถึงร้อยละ 92 เทียบเท่ากับการรับประทานยาระบายในตอนเย็นก่อนตรวจและเช้าวันรุ่งขึ้นทำให้ลำไส้ใหญ่มีความพร้อมร้อยละ 94 โดยลำไส้ใหญ่ด้านขวามีความสะอาดร้อยละ 93 และร้อยละ 92 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า การรับประทานยาระบายในตอนเช้ามีโอกาสตรวจพบติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่เฉลี่ย 1.57 ซึ่งพบได้บ่อยกว่าการเตรียมลำไส้ด้วยการรับประทานยาระบายในตอนเย็นก่อนตรวจและเช้าวันรุ่งขึ้นที่พบเพียง 0.94 ในผู้ป่วยแต่ละราย กลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาระบายในตอนเช้าวันตรวจเกิดอาการปวดท้องระหว่างการเตรียมลำไส้ น้อยกว่า ( $P=0.024$ ) การนอนหลับในเวลากลางคืนก่อนมาตรวจในวันรุ่งขึ้นดีกว่า ( $P=0.007$ ) และมีผลรบกวนการทำงานในวันถัดไปน้อยกว่า ( $P=0.019$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาระบาย

ในตอนเย็นก่อนตรวจและเช้าวันรุ่งขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วย 1 รายที่รับประทานยาระบายในตอนเช้าวันตรวจซึ่งมีน้ำหนักตัวชั่งนี้มวลกาย 40 กิโลกรัมต่อเมตร<sup>2</sup> การสลับระหว่างการตรวจ colonoscopy ต้องได้รับการเฝ้าระวังอาการภายในโรงพยาบาลนาน 1 วัน และรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นเวลา 1 สัปดาห์

สาเหตุที่ทำให้การรับประทานยาระบายในตอนเช้าวันตรวจช่วยให้ตรวจพบติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ได้มากกว่าการรับประทานยาในตอนเย็นก่อนตรวจและเช้าวันรุ่งขึ้น ยังไม่มีเห็นผลที่ชัดเจนแม้ว่าคุณภาพของการเตรียมลำไส้ใหญ่ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตามการรับประทานยาระบายในตอนเช้าวันตรวจทำให้ผู้ป่วยมีความพึงพอใจและเหมาะสมต่อการตรวจ colonoscopy ในช่วงบ่ายดีขึ้น แต่สิ่งที่ควรต้องระวังคือปัญหาการสลับสารน้ำต่างๆ ในผู้ป่วยที่รับประทานยาระบายในเช้าวันตรวจที่อาจเกิดขึ้นได้ แต่ในทางปฏิบัติเมื่อเราใช้ยาระบายในปริมาณ 4 ลิตร โดยแบ่งให้ 2 ลิตรในเช้าวันตรวจ ไม่พบว่ามีอุบัติการณ์ของการสลับเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้ยาระบายเพียงแค่ 2 ลิตรเท่านั้น และแบ่งการรับประทานยาระบายออกเป็น 2 ครั้ง จะช่วยให้ผู้ป่วยรับประทานยาดังกล่าวได้หมดและลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความเข้มข้นของโซเดียมในซีรัม

*Matro R et al. Efficacy of morning-only compared with split-dose polyethylene glycol electrolyte solution for afternoon colonoscopy: A randomized controlled single-blind study. Am J Gastroenterol 2010; 105:1954.*

## Antibiotics for Ulcerative Colitis

การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลผู้ป่วย Crohn disease และมีรายงานก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่ายาปฏิชีวนะสามารถช่วยให้ผู้ป่วย ulcerative colitis ดีขึ้น เนื่องจากช่วยควบคุม

ปริมาณ fusobacterium ที่อยู่ในลำไส้ของผู้ป่วย ulcerative colitis ดังนั้น กลุ่มผู้วิจัยจากประเทศญี่ปุ่น จึงได้ทำการศึกษาผู้ป่วย chronic relapsing ulcerative colitis ที่มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงมากจำนวน 206 รายให้ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่สามารถควบคุม fusobacterium varium ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งในงานวิจัยนี้ได้รับการรักษาด้วย corticosteroids และผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับยากลุ่ม immunomodulator ผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ได้ถูกสุ่มให้ได้รับประทานยาหลอกหรือยาปฏิชีวนะชนิด amoxicillin ขนาด 500 มิลลิกรัม ร่วมกับ tetracycline ขนาด 500 มิลลิกรัม และ metronidazole ขนาด 250 มิลลิกรัม จำนวน 3 ครั้งต่อวันเป็นเวลาานาน 2 สัปดาห์ ผลของการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยที่รับประทานยาปฏิชีวนะหลายชนิดดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับประทานยาหลอกเมื่อติดตามไปนาน 3 เดือน (ร้อยละ 44.8 เปรียบเทียบ ร้อยละ 22.8;  $P=0.0011$ ) และเมื่อติดตามไปนาน 12 เดือน (ร้อยละ 49.5 เปรียบเทียบ ร้อยละ 21.8;  $P<0.0001$ ) แต่โอกาสที่โรคสงบไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อติดตามไปนาน 3 เดือน อย่างไรก็ตามกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประทานยาปฏิชีวนะหลายชนิดมีโอกาสที่โรคจะสงบเมื่อติดตามไปนาน 12 เดือนร้อยละ 26.7 เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับประทานยาหลอกซึ่งพบเพียงร้อยละ 14.9 ( $P=0.041$ ) นอกจากนี้การประเมินผลของการรักษาด้วย endoscopic Mayo scores ก็พบว่าผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะดีกว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอกเมื่อติดตามไปนาน 3 และ 12 เดือน และมีโอกาสที่กลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาปฏิชีวนะสามารถหยุดยา corticosteroid ได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอกเมื่อติดตามไปนาน 12 เดือน (ร้อยละ 34.7 เปรียบเทียบ ร้อยละ 13.7,  $P=0.019$ ) ผลของการศึกษาในครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าโอกาสที่จะทำให้ผู้ป่วยโรคนี้ 1 ราย มีอาการทางคลินิกดีขึ้นด้วยการรับประทานยาปฏิชีวนะ แพทย์ต้องการรักษาผู้ป่วยเฉลี่ย 4.5 ราย และ 3.6 ราย เมื่อติดตามไปนาน 3 เดือน และ 12 เดือน ตามลำดับ และถ้าต้องการให้โรคของผู้ป่วย 1 ราย สงบเมื่อติดตามไปนาน 12 เดือน ต้องให้การรักษาผู้ป่วยเฉลี่ย 8.5 ราย

ข้อมูลเกี่ยวกับ *F. varium* ต่อการดำเนินโรคของ ulcerative colitis ยังมีค่อนข้างน้อย ซึ่งในการศึกษาคั้งนี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 72.4 มีแอนติบอดีต่อแบคทีเรียชนิดนี้ก่อนเข้าสู่สถานวิจัย ในกลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาปฏิชีวนะพบว่าเมื่อตรวจพบว่ามีอัตราการตอบสนองร้อยละ 48.5 ในผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีหลักฐานการติดเชื้อ *F. varium* เมื่อติดตามไปนาน 12 เดือน อย่างไรก็ตามผลตอบสนองดังกล่าวนั้นพบร้อยละ 46.9 ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ *F. varium* ก่อนเริ่มการรักษา แม้กระนั้นอัตราตอบสนองในกลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาปฏิชีวนะก็ยังดีกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอกในผู้ป่วยที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อแบคทีเรียชนิดนี้เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีแอนติบอดีต่อแบคทีเรียดังกล่าว

การศึกษาคั้งนี้จากประเทศญี่ปุ่นได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาการติดเชื้อ *F. varium* อาจไม่ได้เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วย ulcerative colitis มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ดีขึ้น รวมถึงข้อมูลดังกล่าวศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นซึ่งอาจแตกต่างจากผู้ป่วยในประเทศอื่นโดยเฉพาะผู้ป่วยชาวตะวันตกซึ่งมีการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน และข้อควรระวังคือผลข้างเคียงของการใช้ยาปฏิชีวนะดังกล่าวอาจสูงขึ้นในผู้ป่วยเชื้อชาติอื่นๆ รวมถึงอาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการตรวจพบ *Clostridium difficile* ที่อาจทำให้ ulcerative colitis เป็นรุนแรงขึ้น อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาผู้ป่วย ulcerative colitis ด้วยยาปฏิชีวนะในระยะสั้น อาจช่วยให้โรคสงบได้ดีขึ้นและปลอดภัย แม้กระนั้นยังมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาในผู้ป่วยเชื้อชาติอื่นๆ ต่อไป

*Ohkusa T, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: A double-blind placebo-controlled multicenter trial. Am J Gastroenterol 2010; 105:1820.*

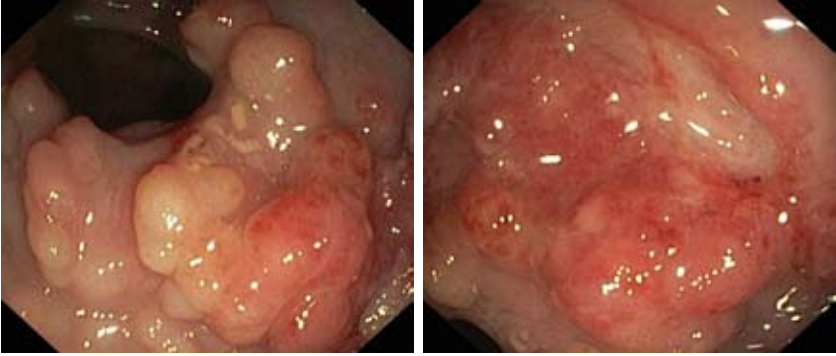




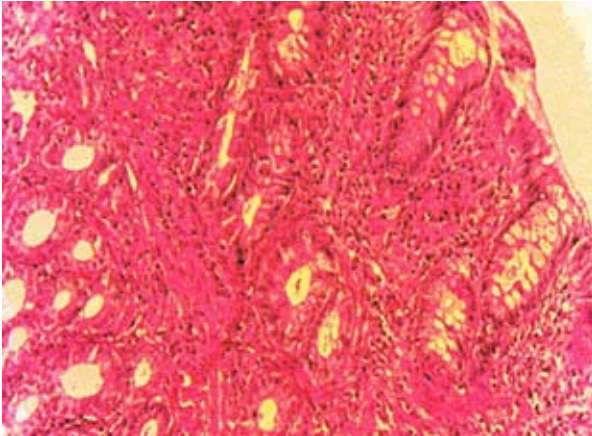
## Endoscopic Corner

นพ.ณรงค์ ลักษมาณา  
พญ.จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล  
แผนกโรคทางเดินอาหารและตับ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ชายไทยอายุ 21 ปี ถ่ายอุจจาระปนมูกเลือดวันละ 1 ครั้ง มานาน 1 ปี โดยเวลาถ่ายอุจจาระต้องเบ่งนานและรู้สึกถ่ายอุจจาระไม่สุด มักต้องใช้นิ้วล้วงทวารหนัก ไม่ได้ใช้ยาระบายใดๆ ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่มีน้ำหนักลด ไม่มีไข้หรืออาการทางระบบอื่นๆ ตรวจร่างกายทั่วไปอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่การตรวจทางทวารหนักพบผนังลำไส้ตรง (rectum) มีลักษณะหนานุ่มคล้ายเป็นก้อนมีผิวขรุขระ ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจ colonoscopy พบ multiple, discrete, and polypoid lesions sized 0.5-1.5 cm at rectum approximately 2-5 cm from anal verge และ a 0.3x1.2-cm sized, clean-based ulcer at posterior aspect of the rectum ดังแสดงในภาพที่ 1 ผนังลำไส้ใหญ่ตั้งแต่ sigmoid colon ถึง cecum มีลักษณะปกติ ได้ทำการตัดเนื้อเยื่อบริเวณ polypoid lesions และ ulcer ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาพบ acute organizing ulcer filled with proliferated vessels และพบ fibromuscular proliferation ในชั้น lamina propria ร่วมกับ crypt hyperplasia รอบๆ แผล โดยไม่พบเซลล์มะเร็ง ดังแสดงในภาพที่ 2 ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยเป็น solitary rectal ulcer syndrome (SRUS)



ภาพที่ 1 Colonoscopic finding demonstrated polypoid masses with an ulcer at the rectum



ภาพที่ 2 Pathological finding revealed acute ulcer with proliferated vessels and fibromuscular obliteration of the lamina propria

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยาเม็ด sucralfate ขนาด 10 กรัม บดผสมรวมกับน้ำเพื่อใช้สวนทางทวารหนักวันละ 2 ครั้ง และรับประทาน ispaghula ขนาด 5 กรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ milk of magnesia ขนาด 30 ซีซี ก่อนนอน รักษาอาการท้องผูก รวมทั้งได้รับคำแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้นิ้ว



ล้วงทวารหนัก ภายหลังได้รับการรักษาดังกล่าวมานาน 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยถ่ายอุจจาระปกติ ไม่มีเลือดปนออกมาและไม่ต้องใช้นิ้วล้วงทวารหนักอีก

## Solitary rectal ulcer syndrome (SRUS)

โรคนี้พบได้น้อยและยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แน่ชัด แต่มีสมมติฐานเกี่ยวข้องกับ การขาดเลือดของผนังลำไส้ส่วน rectum อย่างเรื้อรัง อันเป็นผลมาจากการขับถ่ายอุจจาระที่ผิดปกติ ได้แก่ การบีบเกร็งของกล้ามเนื้อ puborectalis ในระหว่างถ่ายอุจจาระ<sup>1,2</sup> การเกิด rectal prolapse<sup>1,3,4</sup> และการที่เยื่อผนังลำไส้ส่วน rectum ได้รับความเจ็บช้ำๆ ซึ่งผู้ป่วยมักให้ประวัติว่ามี การถ่ายอุจจาระลำบากต้องเบ่งนาน และใช้นิ้วล้วงทวารหนักบ่อยๆ<sup>5,6</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มี SRUS บางรายไม่มีประวัติการถ่ายอุจจาระผิดปกติดังกล่าว โดยที่ผู้ป่วยร้อยละ 22 มีปัญหาท้องเสียมาก่อน<sup>7</sup>

ผู้ป่วยที่เป็น SRUS มักมีถ่ายอุจจาระเป็นเลือดหรือมูกปนเลือด ท้องผูก และปวดท้อง แต่ทว่าผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการและตรวจพบโดยบังเอิญจากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ด้วยข้อบ่งชี้อื่น<sup>8</sup> ซึ่งการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่อาจพบผนังลำไส้มีลักษณะ hyperemia ในระยะแรก หรือตรวจพบแผลขนาดเล็กถึงขนาดใหญ่ที่มีลักษณะ polypoid lesions ฐานกว้างขนาดและจำนวนต่างๆ กัน rectal ulcers พบได้ร้อยละ 40-60 โดยอาจพบเป็นแผลเดี่ยวหรือหลายแผลก็ได้<sup>7-10</sup> ดังนั้น คำว่า solitary rectal ulcer จึงเป็นการเรียกชื่อโรคที่ไม่ถูกต้อง แผลที่พบมักเป็นแผลตื้นๆ ที่ล้อมรอบด้วยเยื่อลำไส้ที่มีลักษณะ hyperemia โดยมักพบที่ผนังของ rectum ด้านหน้าห่างจาก anal verge ประมาณ 5-10 ซม. แต่บางครั้งอาจพบรอยโรคอยู่ห่างจาก anal verge ได้มากถึง 20 ซม.<sup>9</sup> แผลมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางตั้งแต่ 0.5-4 ซม. แต่ส่วนใหญ่มักมีขนาด 1-1.5 ซม. ในขณะที่ polypoid lesions อาจพบได้เกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคนี้<sup>8</sup> ดังเช่นที่พบในผู้ป่วยที่นำเสนอรายนี้ เนื่องจากความหลากหลายของรอยโรคที่ตรวจพบจากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ จึงทำให้ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ รอยโรคในผู้ป่วย inflammatory bowel diseases, colorectal cancer และ colitis

จากสาเหตุอื่น การชักประวัติอย่างละเอียดเกี่ยวกับพฤติกรรมการขับถ่าย อุจจาระจะช่วยให้นึกถึงโรคนี้ การวินิจฉัยโรคสามารถทำได้โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาของรอยโรค ซึ่งมักพบ fibromuscular obliteration ในชั้น lamina propria ร่วมกับ crypt distortion และ surface serration อันเป็นผลมาจากกระบวนการ degeneration และ regeneration ของเนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าว รวมทั้งยังสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของ mucosal capillaries มีลักษณะ dilatation, congestion และ thrombosis<sup>11,12</sup> นอกจากนี้ยังอาจพบ crypts มีลักษณะที่เรียกว่า diamond-shaped crypts ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะต่อ SRUS แต่ไม่ได้พบทุกราย<sup>13</sup>

การรักษา SRUS ประกอบด้วยการแก้ปัญหาท้องผูกเรื้อรังที่ทำให้มีการเบ่งถ่ายอุจจาระมากเกินไป โดยแนะนำให้ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมมารับประทานอาหารโดยการเพิ่มอาหารที่อุดมไปด้วยกากใย ใช้ยาระบายกลุ่ม bulk forming agents และแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการใช้ยาล้วงทวารหนัก การใช้ยาที่ออกฤทธิ์ช่วยลดการอักเสบเฉพาะที่โดยการสวนทวารหนักได้แก่ glucocorticoids และ sulfasalazine พบว่าไม่ได้ผล<sup>14</sup> แต่การใช้ 5-aminosalicylate มีรายงานได้ผลดีในผู้ป่วยบางราย<sup>15</sup> ในขณะที่การใช้ sucralfate สวนเก็บในทวารหนักสามารถช่วยให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นได้และแผลมีขนาดเล็กลง<sup>16-18</sup> ผู้ป่วยบางรายอาจต้องอาศัย biofeedback เพื่อแก้ไขการทำงานของ pelvic floor ที่ผิดปกติในขณะที่ถ่ายอุจจาระ ซึ่งสามารถช่วยลดการเบ่งถ่ายอุจจาระนานและลดการใช้ยาระบายต่างๆ<sup>19</sup> ในรายที่อาการไม่ดีขึ้นจากการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวข้างต้น และตรวจพบ full-thickness หรือ significant mucosal rectal prolapse ในระหว่างการตรวจ defecography อาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแก้ไข rectal prolapse โดยการทำ mucosal resection, perineal proctectomy หรือ rectopexy<sup>10</sup>

1. Vaizey CJ, van den Bogaerde JB, Emmanuel AV, et al. Solitary rectal ulcer syndrome. *Br J Surg* 1998;85:1617-23.
2. Morio O, Meurette G, Desfourneaux V, et al. Anorectal physiology in solitary ulcer syndrome: a case-matched series. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1917-22.
3. Nagar AB. Isolated colonic ulcers: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:422-8.
4. Felt-Bersma RJ, Stella MT, Cuesta MA. Rectal prolapse, rectal intussusception, rectocele, solitary rectal ulcer syndrome, and enterocele. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:645-68.
5. Rutter KP, Riddell RH. The solitary ulcer syndrome of the rectum. *Clinic Gastroenterol* 1975;4:505-30.
6. Contractor TQ, Contrator QQ. Traumatic solitary rectal ulcer in Saudi Arabia. A distinct entity? *J Clin Gastroenterol* 1995;21:298-300.
7. Torres C, Khaikin M, Bracho J, et al. Solitary rectal ulcer syndrome: Clinical findings, surgical treatment, and outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1389-93.
8. Tjandra JJ, Fazio VW, Church JM, et al. Clinical conundrum of solitary rectal ulcer. *Dis colon rectum* 1992;35:227-34.
9. Al-Brahim N, Al-Awadhi-N, Al-Enezi S, et al. Solitary rectal ulcer syndrome: a clinicopathological study of 13 cases. *Saudi J Gastroenterol* 2009;15:188-92.
10. Sharara AI, Azar C, Amr SS, et al. Solitary rectal ulcer syndrome: endoscopic spectrum and review of the literature. *Gastrointest Endosc* 2005;62:755-62.
11. Madigan MR, Morson BC. Solitary ulcer of the rectum. *Gut* 1969; 10:871-81.

12. Tendler DA, Aboudola S, Zacks JF, et al. Prolapsing mucosal polyps: An underrecognized form of colonic polyp-A clinicopathological study of 15 cases. *Am J Gastroenterol* 2002;97:370-6.
13. Warren BF, Dankwa EK, Davies JD. "Diamond-shaped" crypts and mucosal elastin: Helpful diagnostic features in biopsies of rectal prolapse. *Histopathology* 1990;17:129-34.
14. Kumar M, Puri AS, Srivastava R, et al. Solitary rectal ulcer in a child treated with local sulfasalazine. *Indian Pediatr* 1994;31:1553-5.
15. Williams CN. Role of rectal formulations: suppositories. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990;172:60-2.
16. Kochhar R, Mehta SK, Aggarwal R, et al. Sucralfate enema in ulcerative rectosigmoid lesions. *Dis Colon Rectum* 1990;33:49-51.
17. Zargar SA, Khuroo MS, Mahajan R. Sucralfate retention enemas in solitary rectal ulcer. *Dis Colon Rectum* 1991;34:455-7.
18. da Fonseca LM, Souza Fde L, Arantes V, et al. Giant refractory solitary rectal ulcer syndrome treated with topical sucralfate. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1025-6.
19. Jarrett ME, Emmanuel AV, Vaizey CJ, et al. Behavioural therapy (biofeedback) for solitary rectal ulcer syndrome improves symptoms and mucosal blood flow. *Gut* 2004;53:368-70.





## Radiological Corner

นพ.สุรเดช สุทธิโพธิ์สุวรรณ

พญ.วรปารี สุวรรณฤกษ์

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

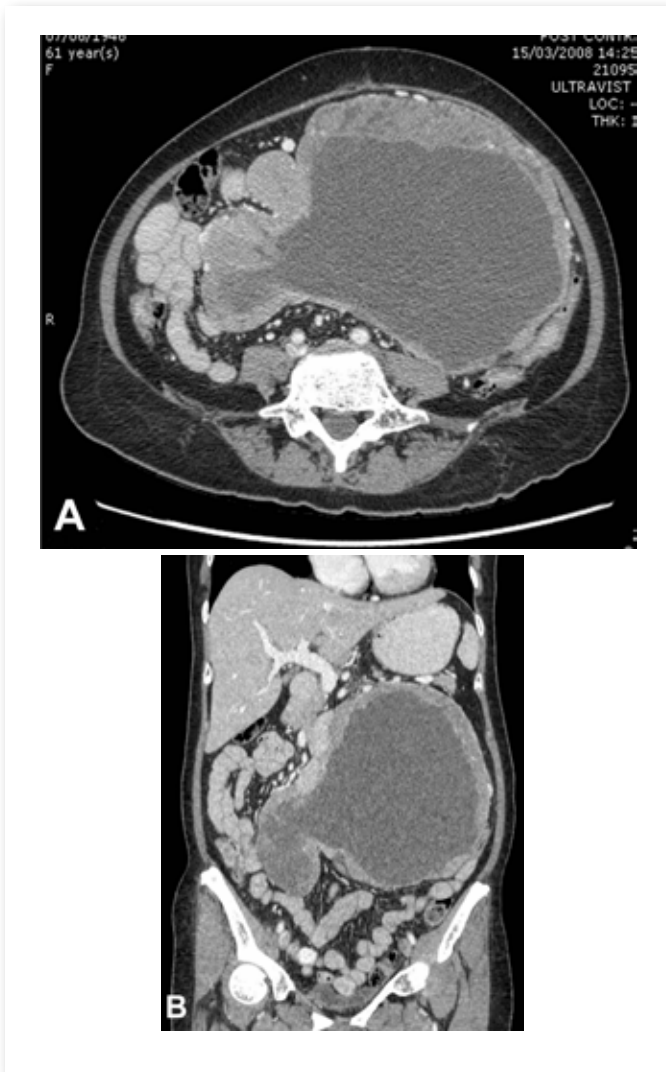
ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 61 ปี มาโรงพยาบาลเนื่องจากคลำพบก้อนบริเวณตรงกลางท้องมาประมาณ 1 เดือน ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่มีใช้รับประทานทานอาหารได้ตามปกติ บัสสภาวะและอุจจาระปกติ

การตรวจร่างกายพบ palpable large mass at mid abdomen about 20 cm in diameter เมื่อทำการตรวจ CT whole abdomen พบความผิดปกติดังรูปที่ 1 และ 2

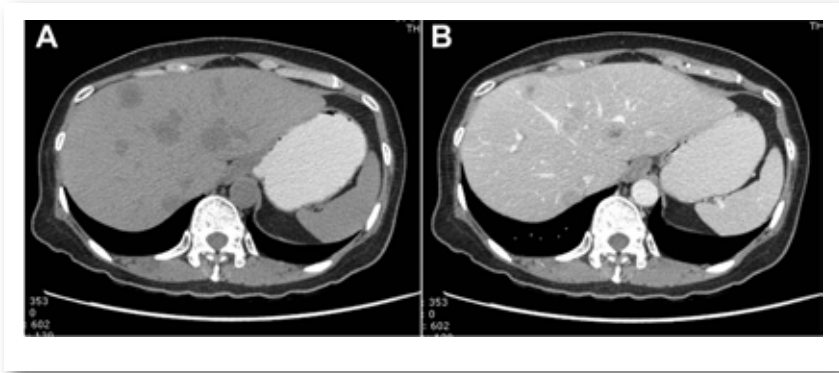
ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบ spindle cell tumor, positive for CD 117

การวินิจฉัยโรค Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of small bowel

**Gastrointestinal stromal tumor (GIST)** เป็น mesenchymal tumor ที่พบบ่อยที่สุดในระบบทางเดินอาหาร โดยสามารถพบได้ทุกส่วนของระบบทางเดินอาหาร แต่จะพบบ่อยที่กระเพาะอาหาร รองลงมาคือลำไส้เล็ก, anorectum และลำไส้ใหญ่ พบได้น้อยที่หลอดอาหาร เนื่องจากชนิดนี้มี tyrosine kinase growth factor receptor หรือที่เรียกกันว่า KIT receptor หรือ CD117 เป็นลักษณะจำเพาะซึ่งจะช่วยแยก GIST จาก mesenchymal ชนิดอื่นๆ เช่น



ภาพที่ 1 ภาพ axial (A) และ coronal (B) post-contrast CT scan ของผู้ป่วยรายนี้ แสดงก้อนเนื้อออกขนาดใหญ่ (13 x 20 ซม.) อยู่กลางช่องท้อง มีลักษณะคล้ายดัมเบลล์ ส่วนขอบของก้อนเป็น solid portion ที่มี enhancement ขณะที่ส่วนด้านในของก้อนมี density น้อยกว่า และไม่มี enhancement เป็นลักษณะบ่งชี้ central necrosis ไม่พบลักษณะต่อมน้ำเหลืองโตผิดปกติที่บริเวณรอบก้อน



**ภาพที่ 2** ภาพ axial pre-contrast (A) และ post-contrast (B) CT scan บริเวณตับของผู้ป่วยรายนี้ แสดงการแพร่กระจายของเนื้องอกมาที่ตับหลายตำแหน่ง

leiomyomas, leiomyosarcomas, schwannomas และ neurofibroma นอกจากนั้น การตรวจพบ KIT receptor ยังช่วยในการพิจารณาการรักษาโดยใช้ KIT-inhibitor ได้แก่ Imatinib

อาการแสดงของผู้ป่วยที่เกิด GIST ของลำไส้เล็กมักไม่จำเพาะ โดยพบอาการปวดท้องหรือท้องโตขึ้นเป็นอาการนำที่พบบ่อยที่สุด รองลงมาได้แก่ การมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารและโลหิตจาง แม้ว่าเนื้องอกนี้จะมีขนาดใหญ่แต่พบว่าภาวะลำไส้อุดตันได้น้อยมาก เนื่องจากก้อนมักมีการโตแบบ exophytic growth ออกไปด้านนอกของผนังลำไส้

**ลักษณะทางภาพรังสีของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์** พบว่า small bowel GIST ส่วนมากมักมีขนาดใหญ่มากกว่า 5 ซม. มีขอบเขตชัดเจน โดยมักเป็นก้อนยื่นออกไปด้านนอกของผนังลำไส้ และมี enhancement มาก เป็นลักษณะ hypervascular mass สำหรับก้อนที่มีขนาดเล็กอาจพบว่ามี homogeneous enhancement ได้ แต่ก้อนที่มีขนาดใหญ่มักมี heterogeneous enhancement และมักพบ central necrosis บางครั้งอาจพบเลือดออกภายในก้อนได้ พบ calcification ได้ไม่บ่อย แต่อาจพบได้หลังได้รับการรักษา โดยทั่วไป

GIST ไม่ค่อยมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง แต่มักมีการกระจายของโรคไปที่ตับและ mesentery ซึ่งเป็นลักษณะที่ช่วยแยกจาก lymphoma หรือ adenocarcinoma

หากมีการแพร่กระจายของโรคไปที่ตับ พบว่าก่อนการรักษาจะพบลักษณะเป็น hypervascular liver mass โดยมี enhancement มากช่วง arterial phase แต่หลังจากการรักษาด้วย KIT-inhibitor (Imatinib) ก็อนจะมีลักษณะเป็น hypovascular mass หรือ cystic mass ได้ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวบ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษา ส่วนลักษณะที่มี enhancement กลับขึ้นมาใหม่มักแสดงถึงการกลับเป็นซ้ำของโรค

## การรักษา

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในกรณีที่ยังไม่พบการแพร่กระจายของโรค อย่างไรก็ตามถึงแม้จะผ่าตัดก้อนเนื้อออกอกได้ทั้งหมด ผู้ป่วยยังมีโอกาสที่โรคจะกลับเป็นซ้ำในบริเวณตับหรือ mesentery สูงถึงร้อยละ 40-90

ผู้ป่วยที่ก้อนมีขนาดใหญ่มาก หรืออยู่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถทำผ่าตัดได้ อาจพิจารณาให้ neoadjuvant therapy ด้วย imatinib ก่อน แล้วตามด้วยการผ่าตัด

สำหรับผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัด หรือผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคตั้งแต่วแรก ในปัจจุบันให้รักษาโดยใช้ยา imatinib ซึ่งพบว่ามี การตอบสนองดีต่อยาถึงร้อยละ 80 โดย imatinib สามารถยับยั้ง tyrosine kinase receptor และเร่งให้เกิด apoptosis ทำให้ก้อนเนื้อที่มีลักษณะเปลี่ยนแปลงเป็น cyst ภายหลังการรักษา

## เอกสารอ้างอิง

1. Maglinte DD, Lappas JC, Sandrasegaran K. Benign and malignant tumors of the small bowel. In: Gore RM, Levine MS, eds. Textbook of gastrointestinal radiology, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: 846-69.



2. Hong X, Choi H, Loyer EM, Benjamin RS, Trent JC, Charnsangavej C. Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with Imatinib. *Radio Graphics* 2006;26:481–95.
3. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. From the archives of the AFIP: gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2003;23:283-304.



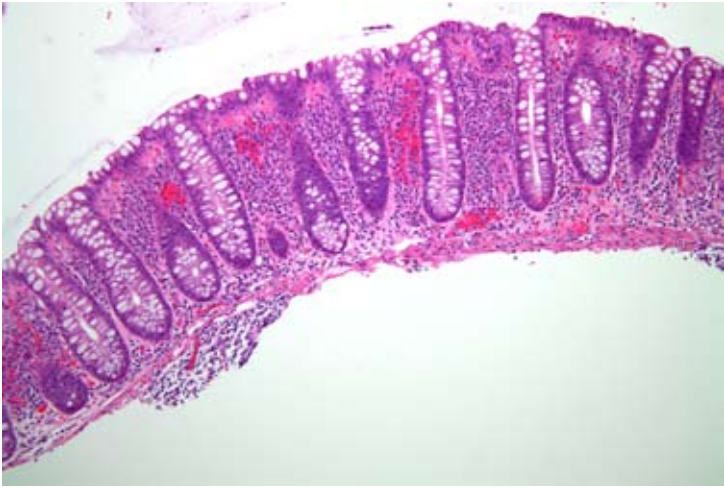


## Pathological Corner

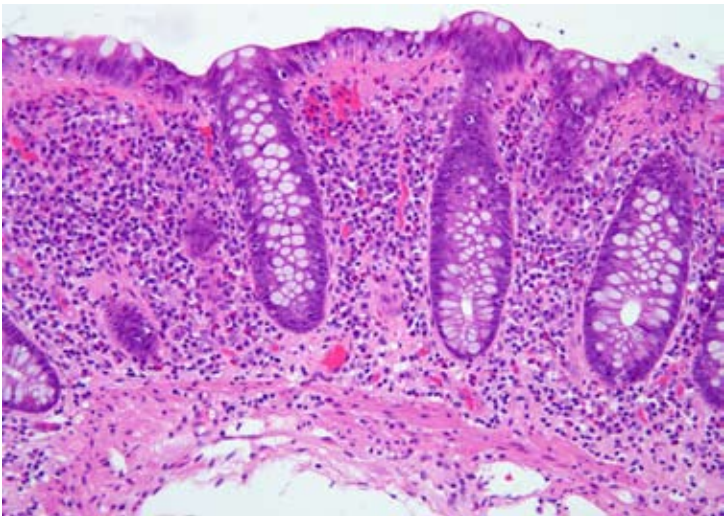
พญ.อนัญญา มนูญการ

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

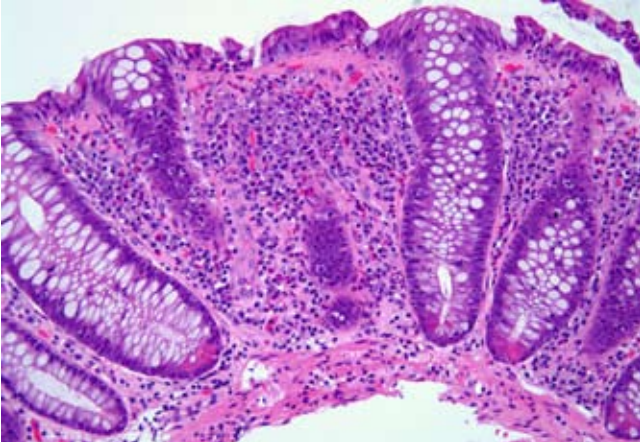
ผู้ป่วยหญิงอายุ 68 ปี ถ่ายอุจจาระเหลวไม่มีมูกปนเลือดวันละ 4-10 ครั้ง เป็นๆ หายๆ มานาน 12 เดือน โดยไม่มีอาการปวดหน่วงทวารหนักหรือปวดท้อง อ่อนเพลียและปวดตามข้อบางครั้ง ไม่มีไข้หรือไอเรื้อรัง แต่มีน้ำหนักตัวลดลง 3 กิโลกรัมในช่วงที่ผ่านมา รับประทานยาแก้ปวดข้อเป็นครั้งคราว ปฏิเสธการรับประทานยาปฏิชีวนะและยาระบายในช่วงที่มีอาการ ไม่เคยได้รับการผ่าตัดในช่องท้องมาก่อน ตรวจร่างกายทั่วไปอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจทวารหนักพบหูดหย่อนเล็กน้อย ได้อุจจาระเหลืองเหลวและคล้ำไม่พบก้อนหรือแผลในทวารหนัก ตรวจอุจจาระไม่พบความผิดปกติ การตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่ไม่พบความผิดปกติของผนังลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็กส่วนปลาย จึงได้ทำการสุ่มตัดเนื้อเยื่อผนังลำไส้ในบริเวณ cecum, ascending colon, transverse colon, descending colon และ rectosigmoid มาตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งพบลักษณะดังต่อไปนี้



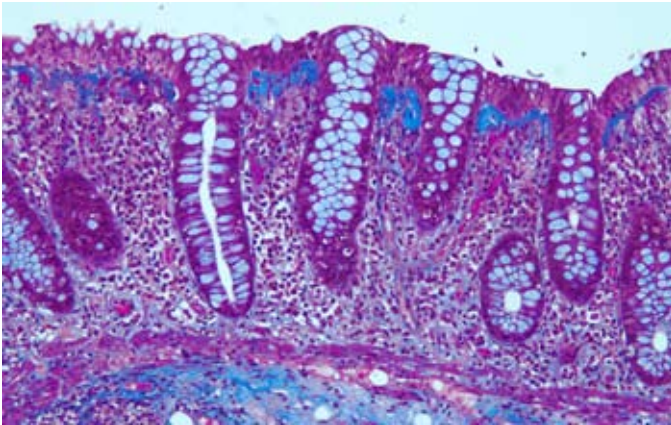
**ภาพที่ 1** Colonic mucosa มีโครงสร้างปกติ พบ colonic crypts มีลักษณะตรงและยาวจนชิดเยื่อบุลำไส้ใหญ่ชั้น muscularis mucosae โดยมีระยะห่างระหว่าง crypt ใกล้เคียงกัน



**ภาพที่ 2** Lamina propria พบเซลล์เม็ดเลือดขาวในขบวนการอักเสบประกอบด้วย lymphocytes, plasma cells และ eosinophils มีจำนวนมากขึ้นกว่าปกติ ตลอดความหนาของเยื่อบุลำไส้



**ภาพที่ 3** ชั้นผิวเยื่อบุพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte จำนวนมากกว่า 5 เซลล์ต่อ 100 epithelial cells ในบริเวณ villi และ crypts ร่วมกับมีนิวโทรฟิลแทรก อยู่ในเยื่อบุบริเวณดังกล่าวเพียงเล็กน้อย



**ภาพที่ 4** subepithelial collagen มีความหนามากกว่า 7 ไมโครเมตร และมีลักษณะต่างจาก collagen band ปกติ ได้แก่ มีขอบด้านล่างไม่เรียบ และภายในบริเวณของ collagen band ยังพบมี Inflammatory cells แทรกอยู่ และพบ entrapped vessels ร่วมด้วย (ภาพที่ 2, 3) เมื่อย้อมพิเศษ masson trichrome จะทำให้เห็น collagen band ที่หนาและผิดปกติได้ชัดเจนขึ้น (ภาพที่ 4)

**การวินิจฉัยโรค** Collagenous colitis

# คุยกับ บ.ก.

## สวัสดีครับ ท่านสมาชิกสมาคมทุกท่าน

ในช่วงเดือนพฤศจิกายน 2553 นี้ ทางสมาคมจะมีภาระงานที่ต้องทำสำคัญๆ อยู่ 2 งานคือ การจัดสอบเฟลโลว์ชิป 2 (รอบแรก) ในวันที่ 12 พฤศจิกายน 2553 โดยแบ่งสนามสอบออกเป็น 5 สนามสอบคือ รพ.รามธิบดี รพ.พระมงกุฎเกล้า รพ.ราชวิถี รพ.จุฬาลงกรณ์ และ รพ.ศิริราช ทั้งนี้ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญาคาดหวังว่าการจัดสอบรอบแรกนี้อาจจะช่วยลดภาวะความตึงเครียดของเฟลโลว์ชิปได้ในระดับหนึ่ง

การประชุมวิชาการประจำปี 2553 ของสมาคม จะจัดในระหว่างวันที่ 18-20 พฤศจิกายน 2553 ณ โรงแรมรอยัล คลิฟ บีช พัทยา จ.ชลบุรี ซึ่งในการจัดประชุมวิชาการครั้งนี้ ทางประธานฝ่ายวิชาการได้เชิญวิทยากรจากต่างประเทศมาร่วมบรรยายหลายท่าน รวมทั้งมีวิทยากรคนไทยอีกหลายท่านที่จะมาร่วมบรรยายในครั้งนี้ คาดว่าน่าจะทำให้การประชุมมีความเข้มข้นมากขึ้น จึงขอเชิญชวนท่านสมาชิกสมาคมทุกท่านไปร่วมประชุมวิชาการครั้งนี้ด้วยครับ

แล้วพบกันที่พัทยานะครับ

**นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา**  
รองเลขาธิการสมาคม

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ  
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย” โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯ ทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [ ] นายแพทย์ [ ] แพทย์หญิง

1. ชื่อ-สกุล.....

First Name/Last Name .....

ตำแหน่งทางวิชาการ.....

เกิดวันที่.....เดือน..... พ.ศ..... เชื้อชาติ..... สัญชาติ.....

คุณวุฒิ.....

2. ท่านปฏิบัติงานด้านโรกระบบทางเดินอาหาร

[ ] น้อยกว่า 50% ของเวลาทำงาน [ ] มากกว่า 50% ของเวลาทำงาน

3. ที่อยู่ปัจจุบัน (ที่สามารถติดต่อและส่งจดหมายถึงได้)

บ้านเลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน..... ตำบล/แขวง.....

อำเภอ/เขต..... จังหวัด..... โทรศัพท์.....

4. ที่ทำงาน.....

..... โทรศัพท์..... โทรสาร.....

5. การติดต่อทางไปรษณีย์ กรุณาส่งไปที่ [ ] บ้าน [ ] ที่ทำงาน

6. ผู้รับรองในการสมัครสมาชิกของสมาคมฯ ครั้งนี้ คือ

1.).....

2.).....

**การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย**

1. ใบสมัครสมาชิกฯ

2. ค่าสมัครสมาชิกฯ จำนวน 1,000.00 บาท (ตลอดชีพ)

**สถานที่รับสมัคร**

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ตึกพะออบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร

โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 โทร 0 2419 7283 ต่อ 104

โทรสาร 0 2412 0586

**หมายเหตุ :** ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์ต่อได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯ แล้วเท่านั้น พร้อมกันนี้ ข้าพเจ้าได้ชำระเงินเป็นค่าสมัครสมาชิกตลอดชีพแล้ว เป็นเงิน 1,000.00 บาท (=หนึ่งพันบาทถ้วน=) ซึ่งข้าพเจ้าได้ชำระเป็น [ ] เงินสด [ ] เช็คธนาคาร.....

สาขา..... เลขที่..... ลงวันที่.....

ลงชื่อ.....

(.....)



# Endoscopic Corner

