



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

# จุดสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 17 ฉบับที่ 92 ประจำเดือน พฤศจิกายน-ธันวาคม 2553

# สวัสดิ์ปีใหม่

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2504-2553





<http://www.gastrothai.net>

ISSN 0857-6351

# จุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย



ปีที่ 17 ฉบับที่ 92 ประจำเดือน พฤศจิกายน-ธันวาคม 2553

# คณะกรรมการฝ่ายจุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วาระ พ.ศ. 2552-2553

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

# สารบัญ

จุลสารสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
ปีที่ 17 ฉบับที่ 92 ประจำเดือน พฤศจิกายน-ธันวาคม 2553

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ.....	1
สาส์นจากนายกสมาคม.....	4
รายนามนายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหาร.....	6
แห่งประเทศไทย	
Interhospital GI Conference.....	10
Fungal Infection in Severe Acute Pancreatitis.....	31
Antiretroviral associated hepatotoxicity.....	44
Research Highlights.....	64
Pathological Corner.....	79
Radiological Corner.....	83
Endoscopic Corner.....	88
คุยกับ บ.ก.....	93
ใบสมัครสมาชิก.....	95

# สาส์นจากนายกสมาคม

สวัสดิ์ศรีรับท่านสมาชิกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ท่านประธานบรรณาธิการจุลสาร ได้ขอให้ผมเขียนเล่าเรื่องเกี่ยวกับสมาคมในประสบการณ์ของผม ลงจุลสารฉบับนี้ ซึ่งเป็นฉบับสุดท้ายของปีนี้

ผมมีโอกาสได้เข้าเป็นสมาชิกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยมานานกว่า 30 ปีได้เห็นการเติบโตของสมาคมมาอย่างต่อเนื่องจากการทำงานร่วมกัน ทั้งร่างกายและแรงใจของอาจารย์ผู้ใหญ่หลายๆ ท่านจากทุกสถาบันที่ได้ช่วยกันทำงานให้สมาคมอย่างเต็มความสามารถ และเสียสละมาโดยตลอด กรรมการบริหารในอดีตเคยจัดงานประชุมนานาชาติทั้งในระดับ Asian Pacific และจัดงานประชุมของสมาคมร่วมกับ World Congress of Gastroenterology ในประเทศไทยมาแล้ว

สมาคมของเรามีพันธกิจที่สำคัญคืองานด้านวิชาการ ทำหน้าที่ดูแลการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาระบบทางเดินอาหาร นอกจากนั้นยังมีกิจกรรมอื่นๆ อีก เช่น การประชุมวิชาการสำหรับสมาชิกสมาคม การให้บริการวิชาการต่อประชาชนซึ่งทำกันมาอย่างต่อเนื่อง โดยสมาคมเองหรือชมรมต่างๆ สำหรับการประชุมวิชาการประจำปีในระยะแรกๆ เรามีวิทยากรจากต่างประเทศมาร่วมงานเพียงครั้งละ 2-3 ท่าน แต่ปัจจุบันเรามีวิทยากรครั้งละหลายท่านและมีผู้เข้าร่วมประชุมจำนวนมากอยู่ตลอดการประชุม

ทางด้าน endoscopy ผมจำได้ว่าในการประชุมวิชาการกลางปีของสมาคมในปี พ.ศ. 2534 เราเริ่มจัด live demonstration ร่วมกับการบรรยายต่างๆ ระหว่างการประชุม ขึ้นที่คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในครั้งนั้น อาจารย์ไพโรจน์ เหลืองโรจนกุล เป็นผู้สาธิตการทำ endoscopic variceal sclerotherapy อาจารย์วรพันธ์ เสาวรส สาธิตการทำ ERCP และผมสาธิตการทำ colonoscopy ซึ่งเป็นการจุดประกายการทำ workshop ทาง endoscopy ในระดับสมาคมและต่อๆ มา ก็มีการจัดทำ workshop โดยวิทยากรจากสหสถาบันและมีวิทยากรจากต่างประเทศมาร่วมด้วย และในปัจจุบันการจัด workshop ทางด้าน

นี้ก็ได้อุดหนุนไปอย่างมากในหลายสถาบัน รวมทั้งสมาคมแพทย์ส่องกล้องที่เป็นสถาบันหลักในเรื่องนี้

สมาคมแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารฯ ได้เติบโตขึ้นเรื่อยๆ พร้อมๆ กับความก้าวหน้าทางวิชาการซึ่งมีวิวัฒนาการอย่างรวดเร็ว จนในขณะนี้เราได้แตกหน่อออกไปเป็น 4 สมาคม คือ สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย สมาคมโรคตับ (ประเทศไทย) สมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย และสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) ทั้งนี้เพื่อให้สอดคล้องกับความก้าวหน้าของศาสตร์ต่างๆ และความสนใจในเชิงลึก ของสมาชิกทั้งอายุรแพทย์และแพทย์ต่างสาขา ที่มีความสนใจคล้ายคลึงกันมารวมเป็นกลุ่มก้อน เพื่อพัฒนาความก้าวหน้าทางวิชาการได้อย่างคล่องตัวยิ่งขึ้น ดังเช่นในหลายๆ ประเทศ และสมาชิกของแต่ละสมาคมก็ล้วนเป็นสมาชิกของสมาคมแพทย์ระบบ ทางเดินอาหารฯ อยู่แล้ว

อาจารย์และผู้บริหารทั้ง 4 สมาคม ได้เป็นตัวอย่างที่ดีในการทำงาน ด้วยความร่วมมือและความสามัคคี ซึ่งผมเชื่อว่าสมาคมของเราจะเจริญก้าวหน้าต่อไปเรื่อยๆ

ในโอกาสที่คณะกรรมการบริหารในชุดปัจจุบันกำลังจะหมดวาระในปลายปีนี้ ผมขอขอบพระคุณอาจารย์อาวุโสทุกๆ ท่านที่ได้ให้คำแนะนำการทำงานของสมาคม ขอขอบคุณกรรมการบริหาร ที่ทำงานด้วยความเข้มแข็ง ทั้งในเรื่องการฝึกอบรม การบริหารจัดการสอบ การประเมินผลการจัดประชุมวิชาการของสมาคม การให้ความรู้แก่สาธารณชน รวมถึงกิจกรรมต่างๆ ในด้านต่างๆ ขอขอบคุณสมาชิกของสมาคมทุกๆ ท่านที่ได้ให้ความร่วมมือ ร่วมแรง และร่วมใจอย่างดีกับสมาคม และขอขอบคุณบริษัทเวชภัณฑ์ และอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่ได้ให้การสนับสนุนสมาคม อย่างดีเยี่ยมในกิจกรรมทางวิชาการมาตลอด และผมเชื่อมั่นว่าการบริหารสมาคมโดยคณะกรรมการชุดต่อไปก็จะได้รับความร่วมมือจากมวลสมาชิกอย่างดียิ่งต่อไป

**สวัสดิ์ปีใหม่ครับ**

**องอาจ ไพรสณทรางกูร**

**นายกสมาคม พ.ศ. 2552-2553**

# รายนามนายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย



พ.ศ. 2504 - 2505 และ พ.ศ. 2508 - 2515

นพ.วิชิจ วีรานุกวัตต์

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
ผู้ก่อตั้ง และ เป็นนายกคนที่ 1



พ.ศ. 2506 - 2507

นพ.อุดม โปษะกฤษณะ

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 2



พ.ศ. 2516 - 2517

นพ.สมพันธ์ บุญยคุปต์

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 3



พ.ศ. 2518 - 2519 และ พ.ศ. 2526 - 2527

นพ.สมหมาย วิไลรัตน์

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 4



พ.ศ. 2520 - 2521

นพ.อุกฤษดิ์ เปล่งวาณิช

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 5

พ.ศ. 2522 - 2523  
นพ.เกรียงไกร อัครวงค์  
นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 6



พ.ศ. 2524 - 2525  
พล.อ.ต.นพ.สุจินต์ จารุจินดา  
นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 7

พ.ศ. 2528 - 2529  
นพ.อเนก ยุวจิตติ  
นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 8



พ.ศ. 2530 - 2531 และ พ.ศ. 2534 - 2535  
นพ.เต็มชัย ไชยนุวัตติ  
นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 9

พ.ศ. 2532 - 2533  
นพ.สุชา คุระทอง  
นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 10







พ.ศ. 2536 - 2537

นพ.สัจพันธ์ อิศรเสนา

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 11



พ.ศ. 2538 - 2539

นพ.พินิจ กุลละวณิชย์

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 12



พ.ศ. 2540 - 2541

นพ.สวัสดิ์ หิตะนันท์

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 13



พ.ศ. 2542 - 2543

พญ. กรรณิการ์ พรพัฒน์กุล

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 14



พ.ศ. 2544 - 2545

พญ. ศศิประภา บุญญพิสิฏฐ์

นายกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 15

พ.ศ. 2546 - 2547  
นพ.บัญญัติ โอวาทพัชรพร  
นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 16



พ.ศ. 2548 - 2549  
นพ.สถาพร มานัสสทธิติย์  
นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 17

พ.ศ. 2550 - 2551  
พญ.ชุติมา ประมูลสินทรัพย์  
นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 18



พ.ศ. 2552 - 2553  
นพ.องอาจ ไพรสนขรางกูร  
นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 19

พ.ศ. 2554 - 2555  
นพ.อุดม คชินทร  
นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
นายกคนที่ 20





## Interhospital GI Conference

พญ. ส่องหล้า จิตแสง

นพ. พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลศิริราช

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 42 ปี อาชีพ งานบ้าน ภูมิลำเนา พิษณุโลก  
อาการสำคัญ: ปวดแน่นท้องบริเวณลิ้นปี่ 2 วันก่อนมาโรงพยาบาล

### ประวัติปัจจุบัน:

2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดแน่นท้องบริเวณลิ้นปี่ และแน่นมากขึ้นหลังรับประทานอาหาร สังเกตว่าท้องโตขึ้น ไม่มีคลื่นไส้หรือ อาเจียน ไม่มีตัวตาเหลือง ไม่มีไข้ ถ่ายอุจจาระและปัสสาวะปกติ ไปตรวจที่โรงพยาบาลเอกชน แพทย์บอกว่าเกิดจากลำไส้อุดตันให้การรักษาโดยใส่สายยางทางรูจมูกและงดรับประทานอาหารและน้ำ นอนรักษาในโรงพยาบาลนาน 4 วัน อาการดีขึ้น แต่หลังจากนั้น 4 วัน ผู้ป่วยเริ่มมีอาการปวดแน่นท้องได้ลิ้นปี่ และร้าวทะลุไปหลัง จึงไปตรวจที่โรงพยาบาลพิษณุโลก แพทย์สงสัยอาการเกิดจากภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ให้การรักษาโดยใส่สายยางทางรูจมูกและงดรับประทานอาหารร่วมกับให้สารอาหารทางเส้นเลือด ระหว่างรักษาในโรง-

พยาบาลผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยและตัวตาเหลือง ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องพบท่อทางเดินน้ำดีอุดตัน จึงได้ทำการตรวจ ERCP และ biliary stenting หลังจากนั้นอาการตัวเหลืองและแน่นท้องดีขึ้น แต่มีน้ำหนักตัวลด 7 กิโลกรัม

5 วันก่อนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยสังเกตว่าขาบวมและแน่นท้อง อึดอัดมากขึ้น

2 วันก่อนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่มากขึ้น ร่วมกับคลื่นไส้และอาเจียน ไม่มีไข้ เหนื่อยมากขึ้น จึงมาพบแพทย์

## ประวัติอดีต :

ไม่มีโรคประจำตัวอื่น ไม่ดื่มเหล้า ไม่เคยรับการผ่าตัด ไม่เคยมีอาการตัวเหลืองตาเหลือง ไม่มีประวัติตับอักเสบในครอบครัว

## การตรวจร่างกาย

- V/S: T 38 °C, RR 24/min, HR 100 /min, BP 120/70 mmHg
- GA: good consciousness, cachexia, mildly pale, marked jaundice, no signs of chronic liver disease, pitting edema 2+ both legs
- HEENT: thyroid gland no enlargement
- CVS : JVP 3 cm., PMI 5 th ICS left MCL, normal S1&S2, no murmur
- RS: decreased breath sound with dullness on percussion at lower 2/3 of right lung
- Abd: markedly distended abdomen, soft, mild tender, no palpable mass, liver 2 FB below RCM, spleen not palpable, no shifting dullness, active bowel sound,
- PR: not tender, no rectal shelf
- LN: no superficial lymphadenopathy

- NS: E4V5M6,  
Motor power: upper extremities Gr. V, right lower extremities gr.II and right lower extremities gr.IV  
DTR: 2+ all

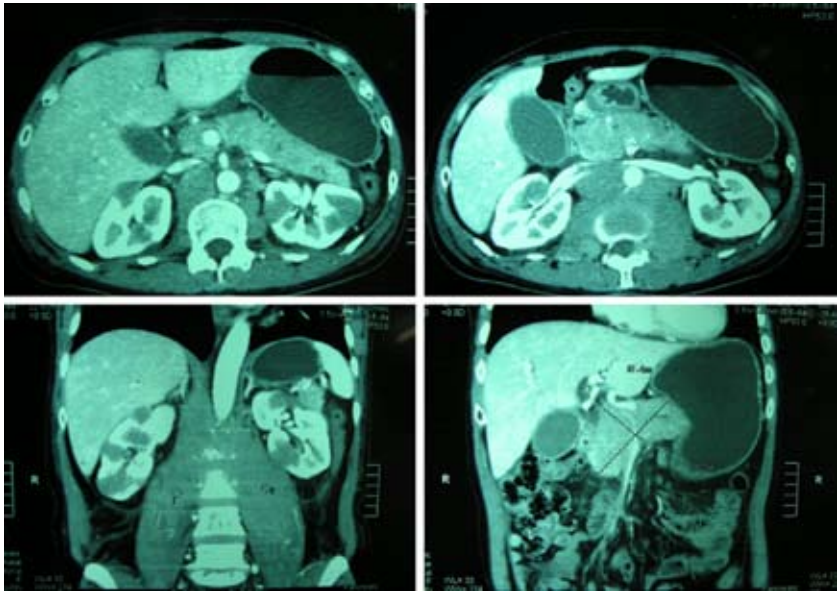
## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- CBC: Hb 9 g/dl Hct 27.7% WBC 14,020 /mm<sup>3</sup> PMN 92.9%  
L 5.8% Plt 422,000/ $\mu$ L
- Blood chemistry: BUN 30 mg/dl, Cr 1.4 mg/dl, Na 128 mEq/L,  
K 4.4 mEq/L, Cl 88 mEq/L, HCO<sub>3</sub> 26 mEq/L, Amylase 87 U/L,  
lipase 167 U/L
- LFT: alb 3.4 g/dL, Glob 3.3 g/dL, TB 6.8 mg/dL, DB 5.1mg/dL,  
AST 477 U/L, ALT 170 U/L, AP 1387 U/L
- CXR พบมี right pleural effusion ดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 CXR: right pleural effusion

- CT abdomen จากโรงพยาบาลพิษณุโลก พบมี Diffuse enlarge pancreas, paraaortic lymphadenopathy และ enlargement of psoas muscle ดังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 พบมี Diffuse enlarge pancreas, paraaortic lymphadenopathy and enlargement of psoas muscle

## สรุปบันทึกของผู้ป่วย

1. History of
  - Abdominal discomfort, suspected partial gut obstruction
  - Severe epigastric pain with elevated amylase/lipase levels
  - Obstructive jaundice S/P ERCP with biliary stenting
2. Acute fever, epigastric pain and jaundice for 2 days
3. Hepatomegaly
4. Pleural effusion

5. Motor weakness of right lower extremity
6. Diffuse pancreatic enlargement
7. Enlargement of retroperitoneal L.N., psoas muscles and pancreas

## การอภิปราย

จากประวัติผู้ป่วยมีอาการปวดแน่นท้องบริเวณลิ้นปี่และแน่นมากขึ้น หลังรับประทานอาหารมา 2 เดือน ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นเป็นลำไส้อุดตัน แต่หลังได้รับการรักษาอาการปวดเป็นมากขึ้น ร่วมกับมีอาการแสดงของระบบอื่น โดยมีอาการเหนื่อย ตัวตาเหลืองร่วมกับการตรวจร่างกายพบมีน้ำในช่องปอด ตับโตและมีอาการอ่อนแรงของขาขวา และผลการตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวิทยาพบลักษณะ diffuse pancreatic enlargement, paraaortic and retroperitoneal lymph node enlargement and enlargement of psoas muscle จากข้อมูลทั้งหมดบ่งชี้ว่าผู้ป่วยรายนี้มีอาการแสดงของโรคที่มีความเกี่ยวข้องกับอวัยวะหลายระบบดังต่อไปนี้

**1. Lymphoma** ที่มีรอยโรคในระบบทางเดินอาหาร สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง ตับโต ต่อม้ำเหลืองในบริเวณ retroperitoneum โต ซึ่งไม่มีลักษณะของ central necrosis หรือ calcification น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด อาจเกิดจากมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแพร่กระจายเข้าไปและอาจเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของตับอ่อน ซึ่งพบตับอ่อนมีลักษณะ focal mass หรือ diffuse enlargement โดยที่ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการของมะเร็งเลยก็ได้

**2. Disseminated Tuberculosis** เป็นโรคติดเชื้อที่พบบ่อยในประเทศไทยและมีอาการทางคลินิกของหลายระบบ การดำเนินโรคเป็นได้หลากหลาย แต่มักไม่พบวัณโรคของตับอ่อน ต่อม้ำเหลืองที่โตขึ้นในผู้ป่วยวัณโรคมักเป็นกลุ่มที่อยู่ในช่องท้องมากกว่าจะพบในบริเวณ retroperitoneal และมักพบ central necrosis หรือ calcification ร่วมด้วย

**3. Autoimmune pancreatitis (AIP)** สามารถทำให้เกิดตีชันได้ การตรวจภาพรังสีจะพบ diffuse pancreatic enlargement ลักษณะที่ค่อนข้างจำเพาะของ AIP คือการตรวจพบ diffuse pancreatic enlargement ร่วมกับ

retroperitoneal fibrosis อย่างไรก็ตาม AIP มักพบในผู้ชายสูงอายุ >55 ปี และมี ดีซ่านเป็นอาการเด่นพบร้อยละ 63 ปวดท้องพบได้ร้อยละ 35 โดยมักปวดเล็กน้อย ไม่รุนแรง แต่จะไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต น้ำในช่องปอด และขาอ่อนแรง ลักษณะ radiculopathy ดังเช่นที่พบในผู้ป่วยรายนี้

**4. Pancreatic cancer** อาจทำให้มี diffuse pancreatic enlargement ซึ่งถ้าเป็นระยะลุกลามอาจมีอาการแสดงหลายระบบที่เกิดจากการกระจายของ มะเร็ง แต่ใน pancreatic cancer มักไม่พบ psoas muscle มีขนาดใหญ่ขึ้นและ ลักษณะต่อมน้ำเหลืองที่พบในมะเร็งชนิดนี้ มักพบบริเวณ paraaortic node มากกว่าที่จะเป็นในกลุ่ม retroperitoneal node

ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่

- Pleural fluid cytology: positive for lymphoma cell
- Immunophenotype: positive for B cell lymphoma

ผู้ป่วยได้รับการตรวจไขกระดูกเพื่อประเมินระยะโรค พบ reactive small T cell, no evidence of lymphoma เนื่องจากผู้ป่วยมีไข้ ปวดท้อง ตัวเหลืองมากขึ้นและ Hemoculture พบ Escherichia coli, ESBL: negative ร่วมกับผู้ป่วยเคยตรวจ ERCP มาก่อน จึงคิดว่าผู้ป่วยเกิด ascending cholangitis อันเป็นผลจากท่อระบายน้ำดีอุดตัน จึงได้ทำ ERCP อีกครั้ง พบ smooth narrowing of distal CBD with upstream dilatation ดังแสดงในภาพที่ 3 จากลักษณะดังกล่าวคิดว่า การอุดตันของท่อทางเดินน้ำดี เกิดจากการกดเบียดจากภายนอกซึ่งได้ทำการเปลี่ยนท่อระบายน้ำดีและใช้ยาปฏิชีวนะทาง หลอดเลือดดำ เพื่อรักษาการติดเชื้อในทางเดินน้ำดี ก่อนที่จะให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น Diffuse large B cell lymphoma stage IV ที่มีอาการทางคลินิกในหลายอวัยวะรวมทั้งมีการลุกลามเข้าตับอ่อน และเกิดท่อน้ำดีอุดตันจากการกดเบียดของต่อมน้ำเหลืองจากภายนอกร่วมกับ เกิดการยุบตัวของกระดูก L<sub>2</sub> จนเกิด radiculopathy ซึ่งคิดว่าเกิดจาก Lymphoma เช่นเดียวกัน และได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด cyclophosphamide, adriamycin,



vincristine และ prednisolone ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ไม่มีดีซ่านและใช้ผลเลือดแสดงการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ ภาพรังสีทรวงอกตรวจไม่พบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดอีก ดังแสดงในภาพที่ 4

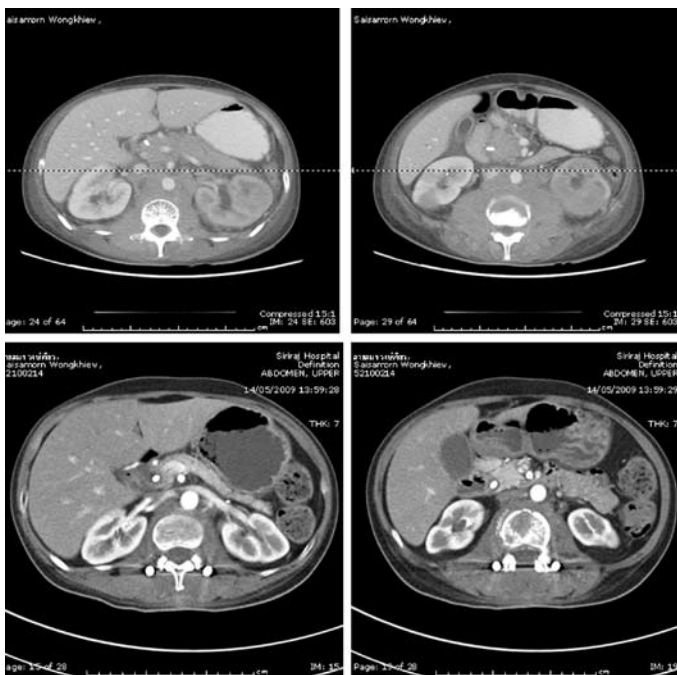


ภาพที่ 3 Smooth narrowing of distal CBD with upstream dilatation



ภาพที่ 4 CXR ก่อนการรักษา (A) เปรียบเทียบกับหลังการรักษา (B)

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องพบตับอ่อน และ psoas muscle มีขนาดเล็กลงอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณ retroperitoneum อีก ดังแสดงในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 CT abdominal เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา

## Lymphoma With Pancreatic Involvement

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทย และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยใน 5 อันดับแรก อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองสูงขึ้นเรื่อยๆ ทั่วโลกโดยพบร้อยละ 4 ต่อปี ทั้งนี้อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) จะมากขึ้นตามอายุ พบในเพศชายบ่อยกว่าเพศหญิง ในขณะที่ Hodgkin's disease มักพบบ่อยในช่วงอายุ 20-30 ปี และมักไม่ค่อยลุกลามไปอวัยวะอื่นนอกต่อมน้ำเหลือง ซึ่งแตกต่างจาก NHL ที่มักมีการลุกลามไปอวัยวะอื่นๆ นอกต่อมน้ำเหลือง ทำให้มีอาการทางคลินิกในหลายระบบ ซึ่งพบระบบทางเดินอาหารมีความผิดปกติบ่อยที่สุดโดยเฉพาะกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก ซึ่งพบร้อยละ 43 ในขณะที่ตับอ่อนพบเพียงร้อยละ 1 เท่านั้น ใน primary pancreatic lymphoma แต่อาจพบได้มากถึงร้อยละ 30 ใน secondary pancreatic

lymphoma<sup>1</sup> ระบบอื่นๆที่มีผลกระทบบได้ เช่นทางเดินหายใจ ต่อมไทรอยด์ สมอง และอวัยวะสืบพันธุ์ (ตารางที่ 1)<sup>5,6</sup>

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของตับอ่อน อาจเกิดจากชั้นปฐมภูมิที่ตับอ่อนเพียงอย่างเดียว (Primary pancreatic lymphoma) หรือเกิดขึ้นที่ตับอ่อนร่วมกับการแสดงออกของโรคที่อวัยวะอื่นๆ (Secondary pancreatic lymphoma) ซึ่งพบได้บ่อยกว่าเนื่องจากอาการแสดงและการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่มีลักษณะจำเพาะที่จะช่วยในการวินิจฉัย ต้องใช้การตรวจภาพรังสีวิทยา เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้อง

**ตารางที่ 1** The distribution of the extranodal involvement of lymphoma

อวัยวะ	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Gastrointestinal-stomach, small และ large bowel	43
Liver	5
Pancreas	1
Bone-appendicular, axial	6
Soft Tissue Mass (non-specified)	6
Thyroid	2
Head และ neck	14.4
Kidney	2
Ovary	2
Testis	3
Brain	3
Lung	11.3

## ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ปัจจุบันนี้ยังทราบกลไกการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ชัดเจนแต่พบมีความสัมพันธ์กับหลายปัจจัยได้แก่

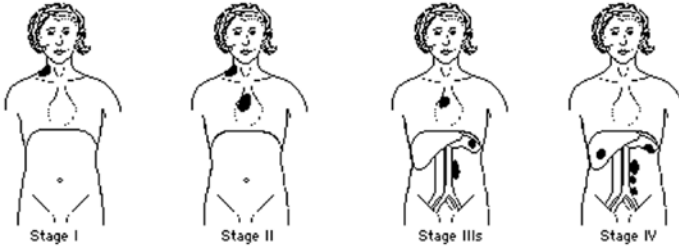
- อายุ: อุบัติการณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น  
อุบัติการณ์สูงสุดอยู่ที่ช่วงอายุ 60-70 ปี
- เพศ: เพศชายพบเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบ่อยกว่าเพศหญิง
- การติดเชื้อ: พบความสัมพันธ์ระหว่างมะเร็งต่อมน้ำเหลืองบางชนิด  
กับการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อ Helicobacter pylori กับมะเร็งต่อมน้ำ  
เหลืองชนิด MALT lymphoma และการติดเชื้อไวรัส Epstein Barr  
Virus กับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Burkitt เป็นต้น
- ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง: ผู้ป่วย HIV พบอุบัติการณ์ของมะเร็งต่อม  
น้ำเหลืองเพิ่มขึ้น
- โรคภูมิแพ้ตนเอง (autoimmune disease) : ผู้ป่วยโรค SLE พบอุบัติ  
การณ์ของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเพิ่มขึ้น
- การสัมผัสสารเคมี เช่น ยาฆ่าแมลงจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด  
มะเร็งต่อมน้ำเหลือง

## ชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือมะเร็งต่อมน้ำ  
เหลืองชนิด NHL และ Hodgkin disease (HD) ในประเทศไทยพบ NHL ได้บ่อย  
ที่สุด และเนื่องจากต่อมน้ำเหลืองพบได้ทุกตำแหน่งของร่างกาย มะเร็งต่อมน้ำ  
เหลืองชนิด NHL จึงสามารถพบได้ในทุกอวัยวะ แต่ส่วนมากมักเริ่มเป็นที่ต่อม  
น้ำเหลือง ม้าม ตับ และกระเพาะอาหาร การแบ่งระยะสามารถแบ่งมะเร็งต่อม  
น้ำเหลืองชนิด NHL ออกได้ตาม WHO-REAL classification ตามตารางที่ 2

ในขณะที่มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด HD จัดเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง  
ชนิดที่พบได้น้อย มีผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดนี้เพียง 62,000 ราย  
ทั่วโลกในแต่ละปี ซึ่งในจำนวนนี้เป็นผู้ชายร้อยละ 60 มีการดำเนินโรคอย่าง  
ช้าๆ

การแบ่งระยะของโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด HD ตาม ANN Arbor staging



ตารางที่ 2 การแบ่งชนิดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL ตาม WHO-REAL classification

Grade	B cell NHL	T cell NHL
<b>Low grade (Indolent)</b>	Small lymphocytic lymphoma Lymphoplasmacytoid lymphoma (nodular and diffuse) Marginal zone lymphoma included monocytoid and malt lymphoma Follicular center cell lymphoma grade I-II (small, mixed small and large)	Mycosis fungoides/Sezary syndrome Smoldering and chronic adult T cell lymphoma/leukemia (HTLV+) Primary cutaneous large T cell lymphoma
<b>Intermediate grade</b>	Follicular center cell lymphoma grade III (large) Mantle cell lymphoma (MCL) Primary mediastinal (thymic) large B cell lymphoma Diffuse large cell lymphoma (immunoblast and anaplastic large cell lymphoma)	Peripheral T cell lymphoma unspecified Angioimmunoblastic small lymphocytic lymphoma Anaplastic large cell lymphoma primary systemic Angiocentric lymphoma Primary NK cell/nasal type Primary intestinal T cell lymphoma Subcutaneous panniculitis like T cell lymphoma Hepatosplenic lymphoma

High grade	Precursor B cell lymphoma	Precursor T lymphoma
	Burkitt and non-Burkitt lymphoma	Adult T cell lymphoma/leukemia (HTLV+)

- **ระยะที่ 1:** โรคเกิดขึ้นที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณหนึ่ง (I) หรือตำแหน่งหนึ่งของบริเวณที่อยู่นอกระบบต่อมน้ำเหลือง (IE)
- **ระยะที่ 2:** โรคเกิดขึ้นที่ต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ตำแหน่งในด้านเดียวกันกับกระบังลม (II) หรือบริเวณที่อยู่นอกระบบต่อมน้ำเหลืองเฉพาะที่โดยอยู่ในด้านเดียวกันเมื่อเทียบกับกระบังลม (IIE)
- **ระยะที่ 3:** โรคเกิดขึ้นที่ต่อมน้ำเหลืองในทั้ง 2 ด้านเมื่อเทียบกับกระบังลม (III) และอาจร่วมกับโรคที่เกิดขึ้นบริเวณที่อยู่นอกระบบน้ำเหลืองเฉพาะที่ (IIIE) หรือโรคที่เกิดขึ้นในม้าม (IIIS) หรือเกิดร่วมกันทั้งหมด (IIIES)
- **ระยะที่ 4 :** โรคเกิดขึ้นในอวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่อยู่นอกระบบต่อมน้ำเหลืองมากกว่าหนึ่งตำแหน่ง รวมถึงโรคที่เกิดในตับและไขกระดูก โดยอาจมีหรือไม่มีโรคที่ต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย

## อาการทางคลินิก

อาการทางคลินิกของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองเหมือนกับที่พบในโรคติดเชื้อ ภูมิแพ้ ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาที่ถูกต้องตั้งแต่แรก โดยทั่วไปอาการของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองมักจะใช้เวลานานและไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น

อาการเริ่มต้นของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่พบได้บ่อยเช่นที่บริเวณต่างๆ ของร่างกาย ต่อมน้ำเหลืองโต ไม่มีกดเจ็บ ไข้หนาวสั่น มีเหงื่อออกมากตอนกลางคืน เบื่ออาหารและน้ำหนักลด อ่อนเพลียโดยไม่ทราบสาเหตุ ไอเรื้อรัง หายใจไม่สะดวก อาการคันทั่วร่างกายและปวดศีรษะซึ่งพบในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในระบบประสาท

ในผู้ป่วยบางราย อาจมีอาการปวดที่ต่อมน้ำเหลืองหลังการดื่ม แอลกอฮอล์ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองภายในช่องท้อง อาจมีอาการแน่นท้อง อาหารไม่ย่อย คลำได้ก้อนในช่องท้อง ต่อมน้ำเหลืองที่โตอาจกดเบียด หลอดเลือดดำทำให้เกิดขาบวมหรือเส้นประสาท ทำให้เกิดอาการชา

## โรค NHL แบ่งตามการแสดงออกของโรคที่เกิดขึ้นที่ตับอ่อน

1. NHL ที่เกิดขึ้นปฐมภูมิที่ตับอ่อนเพียงอย่างเดียว (Primary pancreatic lymphoma)
2. NHL ที่เกิดขึ้นที่ตับอ่อนร่วมกับการแสดงออกของโรคในอวัยวะอื่นๆ (Secondary pancreatic lymphoma)

## Primary pancreatic lymphoma

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดที่เกิดขึ้นเฉพาะในตับอ่อน จากโดยไม่พบต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณอื่นโตร่วมด้วย ส่วนใหญ่มักเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด NHL มีเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้<sup>14</sup>

1. No superficial lymphadenopathy and enlargement of mediastinal lymph nodes on chest x-ray
2. Normal leukocyte count in peripheral blood
3. Main mass in the pancreas with lymph nodal involvement confined to the peripancreatic region
4. No hepatic or splenic involvement.

อุบัติการณ์ของการเกิด primary pancreatic lymphoma พบน้อยกว่าร้อยละ 2 แต่ทว่าอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 5 ในผู้ป่วย HIV โดยพบในเพศชายบ่อยกว่าเพศหญิงในสัดส่วน 13 ต่อ 3 และส่วนใหญ่พบในวัยกลางคน

ผู้ป่วยมักมีอาการทางคลินิกที่ไม่จำเพาะต่อโรค ได้แก่ อึดอัดไม่สบายท้องร้อยละ 83 คลำพบก้อนในช่องท้องร้อยละ 58 และอาการดีซ่าน น้ำหนักลด ลำไส้อุดตันและถ่ายอุจจาระเหลว (ตารางที่ 3)<sup>14</sup> primary pancreatic lymphoma มักพบบริเวณ ส่วนหัวของตับอ่อนแต่ก็สามารถพบในบริเวณอื่นได้เช่นกัน

**ตารางที่ 3** ลักษณะทางคลินิกของ Primary Pancreatic Lymphoma

อาการและอาการแสดง	ความชุก (ร้อยละ)
Abdominal pain	83
Abdominal mass	58
Weight loss	50
Jaundice	37
Nausea	34
Vomiting	18
Diarrhea	12
Pancreatitis	12
Bowel obstruction	12
Fatigue	9
Fever, chill, night sweat	2-7
GI Bleeding	2
Gastric outlet obstruction	2

การตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่มีลักษณะจำเพาะต่อ primary pancreatic lymphoma โดยการตรวจโลหิตวิทยา มักอยู่ในเกณฑ์ปกติ ระดับ CA 19-9 มักปกติหรือสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย ซึ่งแตกต่างกับมะเร็งตับอ่อนที่มักมีระดับซีรัม CA 19-9 สูงมาก การตรวจเลือดประเมินการทำงานของตับมักจะพบระดับซีรัม aminotransferase, alkaline phosphatase และบิลิรูบินสูงผิดปกติ ซึ่งเกิดจากการกดเบียดท่อทางเดินน้ำดี ระดับซีรัม  $\beta$ -2 cryoglobulin และ lactate dehydrogenase เป็นดัชนีบ่งถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี<sup>14</sup> ในขณะที่การตรวจภาพรังสีวินิจฉัยมีบทบาทมากในการวินิจฉัยโรค



## Secondary pancreatic lymphoma

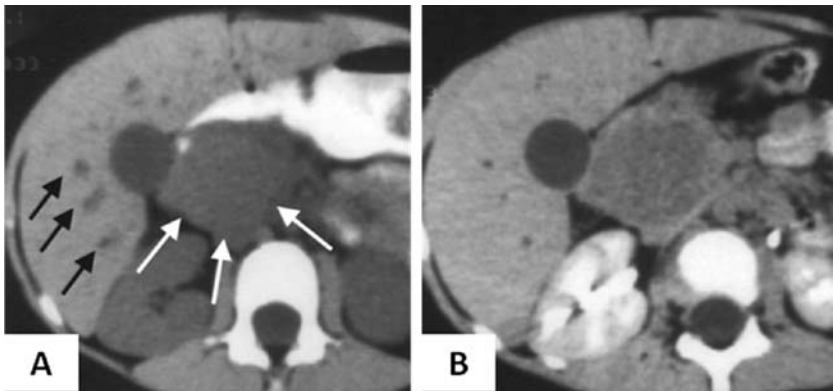
NHL ที่เกิดขึ้นในตับอ่อนร่วมกับรอยโรคในอวัยวะอื่นๆ ซึ่งพบได้ร้อยละ 30 บ่อยกว่า primary pancreatic lymphoma อาการทางคลินิกเหมือนผู้ป่วย primary pancreatic lymphoma และเนื่องจากอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่มีลักษณะจำเพาะ การตรวจภาพรังสีวินิจฉัยจึงมีบทบาทอย่างมากในการวินิจฉัยแยกโรค

การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์<sup>1,2,7</sup> พบความผิดปกติได้ 2 แบบ คือ

1. A tumor like, localized, well-circumscribed mass presenting as a hypoechoic mass ดังแสดงในภาพที่ 6

2. A diffuse enlargement infiltrating the pancreas ดังแสดงในภาพที่ 7

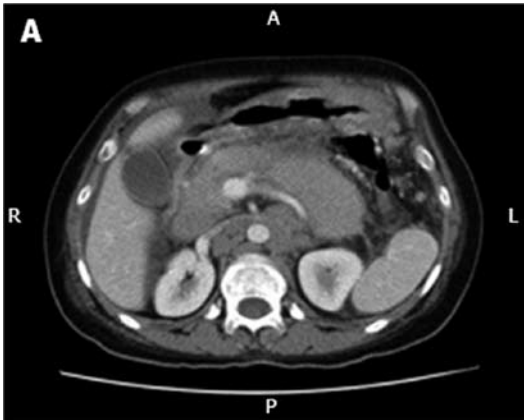
ลักษณะทางภาพรังสีดังกล่าวต้องให้การวินิจฉัยแยกโรคกับ autoimmune pancreatitis และ pancreatic cancer ซึ่งมีลักษณะบางอย่างที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ดังแสดงในตารางที่ 4<sup>7,10-13</sup>



### ภาพที่ 6

A, Unenhanced CT scan shows diffuse enlargement of pancreatic head (white arrows) with marked dilatation of intrahepatic bile ducts (black arrows).

B, CT scan after contrast medium administration shows tumor having only mild enhancement but better demarcated.

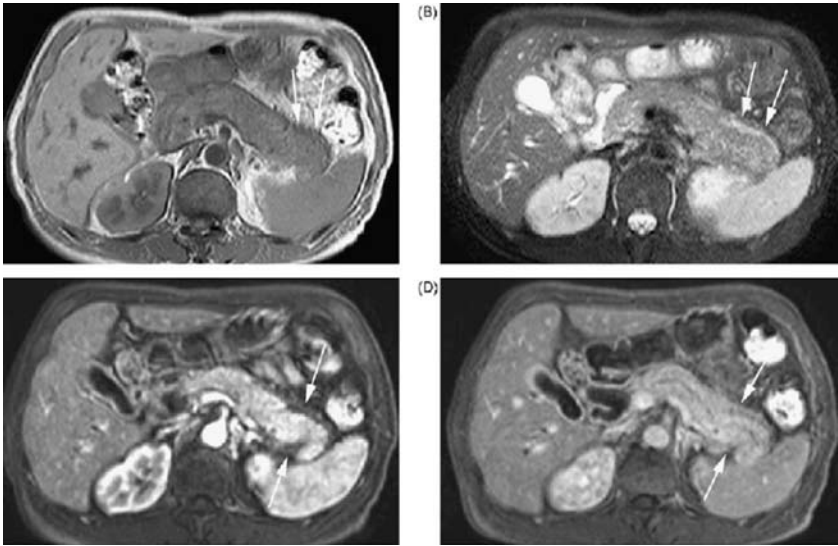


ภาพที่ 7 abdominal CT shows diffusely enlarge pancreas

#### ตารางที่ 4 CT Findings

CT characteristics	Pancreatic lymphoma	Pancreatic cancer	Autoimmune pancreatitis
Lesion	Focal mass/diffuse enlargement	Focal mass	Diffuse enlargement/focal
Lymphadenopathy	Extensive, can extend to retroperitoneum and upper GI region without necrosis and calcification	Not below to renal vein	Mildly enlarged
Pancreatic duct	Not dilated	Markedly dilated	Usually not dilated
Specific Characteristics			Halo rim with peripancreatic fat stranding, Extra pancreatic, Involvement, Retroperitoneal fibrosis

การตรวจด้วย Magnetic resonance imaging (MRI) มีความแม่นยำในการวินิจฉัยแยกสาเหตุของก้อนที่พบในตับอ่อน ดังแสดงในภาพที่ 8 โดยอาศัยลักษณะต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 5<sup>8,11-13</sup>



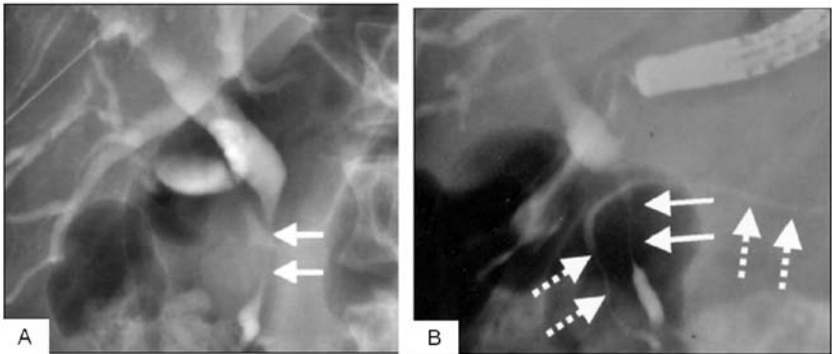
**ภาพที่ 8** (A) T1-weighted shows diffusely enlarged pancreas with a low intensity capsule-like rim around the pancreatic tail (arrows). (B) Axial T2-weighted shows the enlarged pancreas to be inhomogeneously iso-intensity. Also note a high intensity capsule-like rim (arrows). (C) The arterial phase of axial contrast-enhanced shows inhomogeneous contrast. (D) The equilibrium phase of axial CE shows persistent enhancement of the enlarged pancreas with delayed enhancement of the capsule-like rim (arrows). enhancement of the enlarged pancreas with a low intensity capsule-like rim (arrows)

**ตารางที่ 5** MRI findings

MRI findings	Pancreatic Lymphoma	Autoimmune Pancreatitis
Capsule like rim	Not present	Present
Degree of pancreatic enlargement	more prominent	Less prominent
The signal intensity on T2 weighted	homogeneous	Inhomogeneous
The enhancement pattern on dynamic contrast enhance MRI	Low intensity relative to pancreatic parenchyma	Lack of delay or persistent enhancement

## Endoscopic retrograde cholangiopancreato-graphy (ERCP)14

- พบภาพรังสีท่อน้ำดีท่อน้ำตับอ่อนมีลักษณะปกติร้อยละ 30
- ท่อน้ำดีท่อน้ำตับอ่อนถูกกดเบียดร้อยละ 10 ท่อน้ำดีท่อน้ำตับอ่อนมีการอุดตันเล็กน้อยร้อยละ 50
- เกิดการตีบของท่อน้ำดีท่อน้ำตับอ่อนขนาดใหญ่ร้อยละ 10 โดยที่ไม่พบการขยายตัวของท่อน้ำดี Wirsung ซึ่งตรงข้ามกับในมะเร็งตับอ่อนชนิด adenocarcinoma ที่จะพบลักษณะดังกล่าวได้บ่อย



ภาพที่ 9 ERCP finding in pancreatic lymphoma

Endoscopic ultrasonography<sup>4</sup> พบ strongly hypoechogenic appearance in the pancreas, Hypertrophy in all segments, hyperechoic ของผนังท่อน้ำดีท่อน้ำตับอ่อนเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อท่อน้ำดีท่อน้ำตับอ่อนที่อยู่ข้างเคียงและพบต่อมน้ำเหลืองรอบท่อน้ำดีท่อน้ำตับอ่อนมีลักษณะ isoechogenicity ลักษณะดังกล่าวช่วยในการแยก pancreatic lymphoma จากมะเร็งตับอ่อนชนิดอื่นๆ

การตรวจทางพยาธิวิทยามีการเพิ่ม nucleus/cytoplasm ratio, oval nucleus, irregular nuclear membrane, prominent nuclei, basophilic cytoplasm ในการย้อมสี H&E และอาจตรวจยืนยันเพิ่มเติมด้วย flow cytometry การตัดชิ้นเนื้อโดยใช้การตรวจ EUS มีข้อดีกว่าวิธีอื่นๆ<sup>9</sup> เนื่องจาก EUS สามารถมองเห็นขอบเขตของเนื้องอกได้ชัดเจนและการตรวจด้วย color doppler สามารถช่วย

แยกแยะแนวเส้นเลือดได้ดี เพื่อหลีกเลี่ยงอันตรายในระหว่างการเจาะดูดเนื้อเยื่อ

## การรักษา pancreatic lymphoma

การรักษามาตรฐานคือการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสง<sup>7</sup> สูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ได้ดี คือสูตรยา CHOP ซึ่งประกอบด้วย Cyclophosphamide, Adriamycin หรือ Doxorubicin, Vincristine และ Prednisolone เนื่องจากใช้ง่าย มีผลข้างเคียงน้อยและราคาถูกลง มีการศึกษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงในการรักษา primary pancreatic lymphoma พบว่าได้ผลเพิ่มระยะเวลาในการอยู่รอดนานถึง 26 เดือนเปรียบเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว จึงมีการแนะนำในการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงในการรักษา primary pancreatic lymphoma<sup>1</sup>

## พยากรณ์โรค

Pancreatic lymphoma มีพยากรณ์โรคดีกว่ามะเร็งตับอ่อนชนิดอื่น การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงมีโอกาสที่โรคจะหายขาดร้อยละ 30 ใน primary pancreatic lymphoma<sup>14</sup>

## สรุป

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดขึ้นในตับอ่อนพบได้ไม่บ่อย โดยอาจเกิดขึ้นในตับอ่อนเป็นหลัก (Primary pancreatic lymphoma) พบประมาณร้อยละ 1 หรือพบร่วมกับการแสดงออกของโรคในอวัยวะอื่นๆ (Secondary pancreatic lymphoma) ซึ่งพบร้อยละ 30 การวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจทางรังสีวิทยาเนื่องจากอาการทางคลินิกของโรคไม่จำเพาะและต้องวินิจฉัยแยกโรคกับมะเร็งตับอ่อนชนิดอื่นๆ และ autoimmune pancreatitis การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเช่นเดียวกับผู้ป่วย lymphoma ในอวัยวะอื่นๆ

1. Hai Lin, Shu-De Li, Xian-Gui Hu, Zhao-Shen Li. Primary pancreatic lymphoma. Report of six cases. *World J Gastroenterol* 2006;12:5064-67.
2. M Wasif Saif, Sapna Khubchandani, Marek Walczak. Secondary pancreatic involvement by a diffuse large B-cell lymphoma presenting as acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:4909-11.
3. Peter S Grimison, Melvin T Chin, Michelle L Harrison, David Goldstein. Primary pancreatic lymphoma-pancreatic tumours that are potentially curable without resection, a retrospective review of four cases. *BMC Cancer* 2006;6:117-25.
4. Flamenbaum M, Pujol B, Souquet JC, Cassan P. Endoscopic ultrasonography of a pancreatic lymphoma. *Endoscopy* 1998;30(3):S43
5. Richard H, Alvin M. Panahon, Maurice P. Barcos, Debra W, Leon S. Gastrointestinal Involvement in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1980;46:215-222.
6. Salem H. AlShemmari, Reem M. Ameen, Kamlesh P. Sajjani. Extranodal lymphoma: a comparative study. *Hematology* 2008;13:163-9.
7. Elmar M. Merkle, Greg N. Bender, Hans-Juergen Brambs. Imaging Findings in Pancreatic Lymphoma: Differential Aspects. *AJR* 2000;174:671-5.
8. Kousei I, Tsuyoshi T, Akihiro N, Yasuhiro U, et al. MRI findings of pancreatic lymphoma and autoimmune pancreatitis: A comparative study. *European journal of radiology* 2009.
9. Mallery JS, Centeno BA, Hahn PF, Chang Y, Warshaw AL, Brugge WR. Pancreatic tissue sampling guided by EUS, CT/US, and surgery: a comparison of sensitivity and specificity. *Gastrointest Endosc* 2002;56(2):218-24.

10. Dmitry L. Finkelberg, Dushyant S., Vikram D., William R. Brugge. Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2006;355:2670-6.
11. Dushyant V. Sahani, Sanjeeva P. Kalva, et al. Autoimmune Pancreatitis: Imaging Features. Radiology 2004;233:345-52.
12. Hiroyuki I, Hiroshi H, Shingo B, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR Characteristics. ARJ 1998;170:1323-7.
13. Kale D. Bodily, Naoki T, Joel G. Fletcher, et al. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic imaging finding. ARJ 2009;192:431-7.
14. Muhammad Wasif Saif. Primary Pancreatic Lymphomas. J Pancreas 2006;7(3):262-73.





# Fungal Infection in Severe Acute Pancreatitis

นพ.พงษ์ศรัณย์ ศรีภิรมย์

พญ.อภิัญญา สิริพันธ์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

## บทนำ

ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (Acute Pancreatitis) พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ อาการสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ได้แก่ ปวดท้องแบบเฉียบพลัน โดยที่ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจะมีการอักเสบไม่รุนแรงและสามารถหายเองได้โดยการรักษาแบบประคับประคองและตามอาการ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นในภายหลัง<sup>1</sup> ผู้ป่วยที่มีตับอ่อนอักเสบรุนแรง (Severe Acute Pancreatitis : SAP) จะตรวจพบการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลว และ/หรือ ภาวะแทรกซ้อนในบริเวณตับอ่อน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบว่ามี การตายของเนื้อตับอ่อน (pancreatic necrosis) มากกว่าร้อยละ 30 การติดเชื้อบริเวณที่มี pancreatic necrosis ทำให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดและการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวตามมา ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันรุนแรง<sup>2-4</sup>



Pancreatic necrosis infection มักเกิดขึ้นภายหลังตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันนาน 2 สัปดาห์ขึ้นไป โดยตรวจพบ ไข่ การติดเชื้อในกระแสเลือดหรือการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวเกิดขึ้นใหม่หรือแย่ลง เชื้อที่เป็นสาเหตุหลัก ได้แก่ gram-negative aerobic bacteria (*Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Proteus*, *Klebsiella* spp.) ซึ่งเชื่อว่ามาจากทางเดินอาหาร โดยส่วนใหญ่ร้อยละ 60-87 พบการติดเชื้อเพียงชนิดเดียว แต่อาจพบการติดเชื้อหลายชนิดพร้อมกันได้ร้อยละ 13-40<sup>5-7</sup> สามารถพบ gram positive bacteria ได้บ้างในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่มีสาเหตุมาจากแอลกอฮอล์หรือเคยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะมาก่อน<sup>7-8</sup>

การติดเชื้อราในผู้ป่วยที่เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน พบได้ทั้งการติดเชื้อราที่ pancreatic necrosis หรือบริเวณใกล้เคียงภายในช่องท้อง และการติดเชื้อราที่พบได้ในผู้ภาวะวิกฤตโดยทั่วไป เช่น catheter-related fungal infection นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยติดเชื้อราที่ pancreatic abscess และ pancreatic pseudocyst<sup>9</sup> แต่พบน้อยมาก ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการติดเชื้อราที่ pancreatic necrosis หรือบริเวณใกล้เคียงภายในช่องท้องเท่านั้น

การติดเชื้อราที่ pancreatic necrosis อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม<sup>10</sup> คือ

1. Primary fungal infection ตรวจพบการติดเชื้อราจากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการทำหัตถการ เช่น การผ่าตัดทำ necrosectomy, debridement และ aspiration ตั้งแต่แรก

2. Secondary fungal infection การทำหัตถการในครั้งแรกตรวจไม่พบเชื้อรา แต่การทำหัตถการครั้งต่อๆ มาพบว่ามีการติดเชื้อรา

Primary fungal infection น่าจะเป็นการติดเชื้อราที่ตับอ่อนจริง ต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน แต่ในกรณี secondary fungal infection อาจเกิดจาก colonization บริเวณแผลหรือสายระบาย/สายสวนต่างๆ ที่ใส่ไว้ในตัวผู้ป่วยซึ่งอาจต้องการเพียงการรักษาเฉพาะที่

## ความชุก

พบการติดเชื้อราร้อยละ 12-41<sup>10-18</sup> ในผู้ป่วย pancreatic necrosis infection เชื้อราที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ *Candida spp.* เกือบทั้งหมดเป็น *Candida albican* และตรวจพบ *Torulopsis spp.* ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อราเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกัน pancreatic necrosis infection<sup>13,19,20</sup> และสามารถพบร่วมกับการติดเชื้อแบคทีเรียได้

ความรุนแรงของภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันประเมินโดยใช้ APACHE II Score ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อราไม่แตกต่างจากผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบที่ติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>10,13</sup> รายงานการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มี pancreatic necrosis ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** รายงานการติดเชื้อราในผู้ป่วย pancreatic necrosis (ดัดแปลงจาก Pancreatology 2001;1:213-6.)

รายงาน	Infected necrosis	Fungal infection		Fungus	Duration of antibiotic treatment (days)	Mortality rate	
		N	%			N	%
Alonia,1994	17	7	41	<i>Candida spp.</i>	N/A	3/7	42
Hoerauf, 1998	37	13	35	<i>Candida spp.</i>	N/A	7/13	54*
Grewe, 1999	57	7	12	N/A	7-36	3/7	43
Isenmann, 2000	92	22	24	<i>Candida spp.</i>	19	14/22	64*
Gotzinger, 2000	182	31	17	<i>Candida spp.</i>	N/A	26/31	84*
Gloor, 2001	33	8	24	<i>Candida spp.</i>	4-23	2/8	25
De Waele, 2003	46	17	37	<i>Candida spp.</i>	20±13.5	6/17	35
Yang, 2003	78	14	18	<i>Candida spp.</i>	N/A	4/14	28.6
Corner, 2004	55	6	11	<i>Candida spp.</i>	N/A	5/6	83*
Berzin, 2007	64	7	11	N/A	6-14	N/A	N/A

\*p < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรีย N/A, data not available

## พยาธิกำเนิด

กลไกการติดเชื้อราในบริเวณที่เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เนื่องจากเชื้อรา *Candida spp.* พบได้ในทางเดินอาหารและภาวะตับอ่อนอักเสบมีผลทำให้ทางเดินอาหารมีการซึมผ่านของสารต่างๆ มากขึ้น<sup>22</sup> จึงเชื่อว่าเชื้อรา *Candida spp.* น่าจะผ่านมาจากทางเดินอาหารหรืออาจมีการติดเชื้อผ่านทางกระแสโลหิตมาจากส่วนอื่นของร่างกาย โดยเฉพาะในภาวะ catheter-related candida infection

## พยากรณ์โรค

อัตราการตายของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราในบริเวณตับอ่อนอักเสบ มีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา อยู่ระหว่างร้อยละ 25-83 ซึ่งไม่แตกต่างจากอัตราการตายของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียบริเวณตับอ่อน อย่างไรก็ตามผลของแต่ละการศึกษายังมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ ดังแสดงในตารางที่ 1 เป็นที่น่าสังเกตว่าอัตราการตายที่ไม่แตกต่างกันนั้นส่วนใหญ่มักพบในการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย อย่างไรก็ตาม การศึกษาทั้งหมดมีความแตกต่างกันมากทั้งลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย การให้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียและการรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบ จึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

## การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคอาศัยการเพาะเชื้อพบราในสิ่งส่งตรวจซึ่งได้จาก fine needle aspiration<sup>23</sup> หรือ surgical necrosectomy และ debridement จากบริเวณ necrotic tissue หรือ peripancreatic fluid แต่การเพาะเชื้อพบราจากสิ่งส่งตรวจอื่นๆ เช่น ปัสสาวะ เสมหะ เลือด ต้องคำนึงถึงเสมอว่าอาจเป็นเชื้อที่อาศัยอยู่แล้วในบริเวณดังกล่าวหรือเป็นการติดเชื้อที่มาจากบริเวณอื่น<sup>12</sup>

## การตรวจภาพรังสี24-26

Contrast-enhanced computerized tomography (CECT) มีความไวร้อยละ 85-100 และความจำเพาะร้อยละ 98-100 ในการวินิจฉัย pancreatic

necrosis, pancreatic abscess และ pancreatic pseudocyst แต่ในผู้ป่วยบางรายการวินิจฉัย pancreatic necrosis อาจประเมินได้น้อยกว่าความเป็นจริงถ้าได้รับการตรวจ CECT เร็วเกินไป ดังนั้นผู้ป่วยที่ตรวจพบเนื้องอกอ่อนตายน้อยกว่าร้อยละ 30 จากการตรวจ CECT ในการตรวจครั้งแรก อาจต้องได้รับการประเมินซ้ำเมื่อโรคดำเนินไปนานกว่า 5 วัน หลังจากมีอาการ

Magnetic resonance imaging (MRI) มีความไวสูงกว่า CECT ในการวินิจฉัยและแยกชนิดของตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน แต่ใช้ระยะเวลาในการตรวจนานและไม่มีแพร่หลายในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ จึงแนะนำให้ตรวจด้วย MRI ในกรณีที่มีข้อห้ามในการตรวจ CECT เช่น แพ้สารทึบรังสี หรือไตวาย เป็นต้น

ลักษณะทางภาพรังสีที่อาจช่วยแยกแยะระหว่างเนื้องอกอ่อนที่มีการติดเชื้อหรือเป็นเพียงเนื้องอกที่ไม่มีเชื้อคือการตรวจพบ extraluminal gas ในบริเวณเนื้องอก ซึ่งบ่งชี้ถึงการติดเชื้อกลุ่ม gas forming organism ไม่มีลักษณะจำเพาะของการติดเชื้อรา

Endoscopic ultrasonography (EUS) และ Trans abdominal ultrasonography ไม่มีลักษณะจำเพาะบ่งชี้การติดเชื้อ แต่ช่วยในการเจาะดูดเพื่อนำสิ่งส่งตรวจมาย้อมและเพาะเชื้อ

### **Polymerase chain reaction (PCR)**

Zhang และคณะ<sup>27</sup> รายงานการตรวจหา 18s-RNA gene ในสิ่งส่งตรวจ peripancreatic fluid และ necrotic tissue โดยใช้เฉพาะ 197-bp fragment ที่ตรวจไม่พบใน gram positive bacteria, gram negative bacteria และ human leukocyte พบว่าการตรวจหาเชื้อราโดยใช้วิธี PCR ให้ความไวร้อยละ 100 ความจำเพาะร้อยละ 93.5 ซึ่งการตรวจด้วยวิธี PCR ใช้เวลาในการตรวจเพียง 7 ชั่วโมง ในขณะที่การเพาะเชื้อต้องใช้เวลาประมาณ 5 วัน

### **Procalcitonin**

Procalcitonin เป็น precursor ของฮอร์โมน calcitonin พบว่ามีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis จากการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และพยาธิ แต่จะ

ไม่สูงขึ้นในกรณีติดเชื้อไวรัส จึงมีประโยชน์ในการนำมาใช้แยกสาเหตุของ systemic inflammatory response, acute respiratory distress syndrome, acute pancreatitis, major trauma ว่ามีการติดเชื้อร่วมด้วยหรือไม่<sup>28</sup> ในกรณีการนำมาใช้แยกแยะระหว่าง infected และ sterile pancreatic necrosis มีหลายการศึกษาให้ผลไปในทางเดียวกัน พบว่าสามารถนำมาใช้แยกแยะระหว่าง infected และ sterile pancreatic necrosis ได้ดี เมื่อใช้ค่ามากกว่า 1.8-2 ng/ml มีความไวร้อยละ 75-95 ความจำเพาะร้อยละ 83-88 และความแม่นยำร้อยละ 90<sup>29-31</sup> ซึ่งความแตกต่างในแต่ละการศึกษาน่าจะเกิดจากวิธีที่ใช้วัดระดับ procalcitonin อย่างไรก็ดีตามไม่มีการศึกษาใดสามารถแยกได้ว่า infected pancreatic necrosis เกิดจากแบคทีเรียหรือเชื้อรา

## การรักษา

### Antifungal drugs

การให้ antifungal drug ในผู้ป่วยติดเชื้อราที่ตับอ่อนช่วยทำให้เชื้อราหายไปได้อย่างรวดเร็วและอาจช่วยลดอัตราการตายของผู้ป่วย<sup>11,12</sup> การให้ยาควรเริ่มให้เมื่อมีข้อมูลว่ามีการติดเชื้อราโดยไม่จำเป็นต้องเพาะเชื้อได้จากเลือด ซึ่งจะทำให้การวินิจฉัยล่าช้าและประโยชน์จากการให้ antifungal drug ลดลง<sup>14,16</sup>

Hoeraf และคณะ<sup>12</sup> รายงานผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อที่ตับอ่อน พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *candida spp.* ที่ตับอ่อนแต่ไม่ได้รับยา antifungus รักษาโดยการผ่าตัด necrosectomy และ peritoneal lavage มักมีอัตราการตายสูงขึ้นถึง 29.2 เท่า แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา antifungus

### *Amphotericin B*

ออกฤทธิ์โดยจับกับ ergosterol ที่ผนังเซลล์ของเชื้อรา ทำให้การซึมผ่านของสารต่างๆ เสียไป เกิดการรั่วของ cytoplasm ทำให้เซลล์ตาย amphotericin B ออกฤทธิ์ได้ดีต่อ *Candida* และ *Torulopsis* แต่มีผลไม่พึงประสงค์จากยามาก เช่น พิษต่อไต อาการหนาวสั่น ไข้สูง คลื่นไส้ อาเจียน การ

ใช้ lipid formulation amphotericin มีผลแทรกซ้อนน้อยกว่า แต่มีราคาแพงกว่ามาก<sup>32,33</sup>

แม้ว่า amphotericin B มีฤทธิ์ต้านเชื้อราได้ดี แต่ผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจได้ผลไม่ค่อยดีนัก เนื่องจากมักเป็นผู้ป่วยวิกฤตอยู่แล้ว ดังการศึกษาของ Aloia และคณะ<sup>11</sup> ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย amphotericin B ขนาด 225-830 mg นาน 6-32 วัน ในผู้ป่วยติดเชื้อราที่ตับอ่อนจำนวน 6 ราย ซึ่งวินิจฉัยด้วยการเพาะเชื้อพบ *Candida spp.* จากสิ่งส่งตรวจภายหลังจากการผ่าตัด โดยพบผู้ป่วยทุกรายตรวจไม่พบเชื้อ candida หลังได้รับยา แต่สุดท้ายผู้ป่วย 3 รายเสียชีวิต และมีอัตราตายจากการติดเชื้อราที่ตับอ่อนสูงถึงร้อยละ 41

### *Fluconazole*

ภายหลังที่พบการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อลดการติดเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่า pancreatic necrosis อาจทำให้สัดส่วนของการติดเชื้อราเพิ่มสูงขึ้น จึงมีผู้ศึกษาการกระจายยา fluconazole ในเนื้อเยื่อตับอ่อนปกติและ pancreatic necrosis พบระดับยา fluconazole เมื่อเทียบกับระดับยาในเลือดเท่ากับร้อยละ 96 และร้อยละ 91 ตามลำดับ ซึ่งสูงมากที่จะใช้รักษาหรือป้องกันการติดเชื้อ *Candida*<sup>34</sup> เนื่องจาก amphotericin B มีฤทธิ์ไม่พึงประสงค์จากยามาก การใช้ fluconazole จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาการติดเชื้อ *Candida spp.* ยกเว้น non-albican candida บางชนิด เช่น *Candida krusei* ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย fluconazole

## Surgical management

Necrosectomy และ debridement ร่วมกับการระบายเนื้อตายเป็นการรักษาหลักในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อที่ตับอ่อนทั้งจากเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา มีวิธีการรักษาหลายแบบ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การรักษาโดยการผ่าตัดในผู้ป่วยติดเชื้อรา *Candida spp.* ที่ตับอ่อน (ดัดแปลงจาก Pancreas 2003;27:133-8.)

รายงาน	Infect site	Treatment	No. Mortality
Hoerauf	Pancreatic necrosis	Necrosectomy, conventional drainage	7/13
Isenmann	Pancreatic necrosis	Necrosectomy, closed lavage of the lesser sac	14/22
Grewe	Pancreatic necrosis	Necrosectomy, closed packing	3/7
Aloria	Pancreatic necrosis	Necrosectomy, open-closed packing	3/7
Keiser and Keay	Pancreatic abscess	Surgical drainage, CT-guided drainage	1/7

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัดควรอย่างน้อย 2 สัปดาห์หลังจากมีอาการเนื่องจากการอักเสบเริ่มลดลงและเห็นขอบเขตเนื้อตายได้ชัดเจน<sup>37</sup>

## การป้องกัน

### Antifungal drug

#### *Selective gut decontamination*

Luiten และคณะ<sup>5</sup> รายงานการใช้ norfloxacin, colistin และ amphotericin รับประทานและสวนทวารหนักในผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน จำนวน 102 ราย พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการติดเชื้อราที่ตับอ่อนเพียง 2 รายน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่เกิดขึ้น 10 ราย<sup>38</sup>

#### *Fluconazole*

De Waele JJ. และคณะ<sup>10</sup> รายงานผลการทบทวนของผู้ป่วยที่ติดตามนาน 8 ปี พบการติดเชื้อราจำนวน 17 รายในผู้ป่วย infected pancreatic necrosis ทั้งหมด 46 ราย เป็นการติดเชื้อ *Candida spp.* ทั้งหมด โดยเกิดจาก

*Candida albican* ในผู้ป่วย 15 ราย *Candida tropicalis* และ *Candida krusei* อย่างละ 1 ราย ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาป้องกันการติดเชื้อราด้วย fluconazole วันละ 400 มิลลิกรัม ควบคู่กับการใช้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อ ไม่พบมีการติดเชื้อ *Candida albican* เลย ส่วนการติดเชื้อ *Candida tropicalis* พบการติดเชื้อภายหลังจากหยุด fluconazole และ *Candida krusei* พบในขณะที่ผู้ป่วยยังได้รับ fluconazole

Yue-Ming He<sup>39</sup> และคณะ รายงานการติดตามผู้ป่วย severe acute pancreatitis ทั้งหมด 70 ราย ที่ถูกส่งมาให้ได้รับ fluconazole วันละ 100 มิลลิกรัม ทางเส้นเลือดดำ, garlicin ร้อยละ 120 มิลลิกรัม ทางเส้นเลือดดำ และกลุ่มควบคุม พบมีการติดเชื้อราที่ pancreatic necrosis ร้อยละ 9, 16 และ 30 ตามลำดับ การติดเชื้อราในผู้ป่วยที่ได้รับ fluconazole และ garlicin ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อย่างไรก็ตาม แนวทางการรักษาภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในปัจจุบัน<sup>40-43</sup> ยังไม่แนะนำให้ยาป้องกันการติดเชื้อราแก่ผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากยังมีข้อมูลที่ไม่แน่ชัดว่าการติดเชื้อราจะเพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และการให้ยาป้องกันควรใช้ชนิดใด ในรูปแบบอย่างไร

เนื่องจากมีรายงานพบการติดเชื้อราเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>13,19-21</sup> การพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสมไม่นานเกินไป อาจช่วยลดอุบัติการณ์การติดเชื้อรา<sup>17</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet 2008;371:143-52.
2. Buggy BP, Nostrant TT. Lethal pancreatitis. The American journal of gastroenterology 1983;78:810-4.
3. Besselink MG, van Santvoort HC, Boermeester MA, et al. Timing and impact of infections in acute pancreatitis. The British journal of surgery 2009;96:267-73.



4. Sun B, Dong CG, Wang G, et al. [Analysis of fatal risk factors for severe acute pancreatitis: a report of 141 cases]. *Zhonghua wai ke za zhi* [Chinese journal of surgery] 2007;45:1619-22.
5. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, et al. Differential prognosis of gram-negative versus gram-positive infected and sterile pancreatic necrosis: results of a randomized trial in patients with severe acute pancreatitis treated with adjuvant selective decontamination. *Clin Infect Dis* 1997;25:811-6.
6. Dionigi R, Rovera F, Dionigi G, et al. Infected pancreatic necrosis. *Surgical infections* 2006;7 Suppl 2:S49-52.
7. Beger HG, Bittner R, Block S, et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433-8.
8. Raty S, Sand J, Nordback I. Difference in microbes contaminating pancreatic necrosis in biliary and alcoholic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1998;24:187-91.
9. Zulfikaroglu B, Koc M, Ozalp N. *Candida albicans*-infected pancreatic pseudocyst: report of a case. *Surgery today* 2004;34:466-9.
10. De Waele JJ, Vogelaers D, Blot S, et al. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:208-13.
11. Aloia T, Solomkin J, Fink AS, et al. *Candida* in pancreatic infection: a clinical experience. *The American surgeon* 1994;60:793-6.
12. Hoerauf A, Hammer S, Muller-Myhsok B, et al. Intra-abdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Critical care medicine* 1998;26:2010-5.

13. Gloor B, Muller CA, Worni M, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. *Arch Surg* 2001;136:592-6.
14. Grewe M, Tsiotos GG, Luque de-Leon E, et al. Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons* 1999;188:408-14.
15. Isenmann R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *The British journal of surgery* 1999;86:1020-4.
16. Gotzinger P, Wamser P, Barlan M, et al. Candida infection of local necrosis in severe acute pancreatitis is associated with increased mortality. *Shock (Augusta, Ga)* 2000;14:320-3; discussion 3-4.
17. Berzin TM, Rocha FG, Whang EE, et al. Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis. *Pancreatology* 2007;7:63-6.
18. Connor S, Alexakis N, Neal T, et al. Fungal infection but not type of bacterial infection is associated with a high mortality in primary and secondary infected pancreatic necrosis. *Digestive surgery* 2004;21:297-304.
19. Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Journal of the American College of Surgeons* 2002;195:759-67.
20. Gloor B, Schmidt O, Uhl W, et al. Acute pancreatitis: threat of fungal infection. *Pancreatology* 2001;1:213-6.
21. Yang XW, Gao ZM, Miao J, et al. [Candida infection in patients with acute necrotizing pancreatitis]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 2003;41:726-8.
22. Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA. Gut permeability in patients with acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2000;35:1314-8.

23. Li N, Lu R, Tang Y, et al. [CT guided percutaneous fine needle aspiration for early diagnosis of pancreatic infection after acute necrotizing pancreatitis]. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 2000;38:895-6.
24. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. Update on acute pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2007;28:371-83.
25. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG, et al. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited. *The British journal of surgery* 2008;95:6-21.
26. Morgan DE. Imaging of acute pancreatitis and its complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1077-85.
27. Zhang WZ, Han TQ, Tang YQ, et al. Rapid diagnosis of fungal infection in patients with acute necrotizing pancreatitis by polymerase chain reaction. *Asian journal of surgery/Asian Surgical Association* 2002; 25:209-13.
28. Ferriere F. [Procalcitonin, a new marker for bacterial infections]. *Annales de biologie clinique* 2000;58:49-59.
29. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, et al. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;28:41-9.
30. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, et al. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive care medicine* 2000;26 Suppl 2:S159-64.
31. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, et al. Value of procalcitonin quick test in the differentiation between sterile and infected forms of acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 2005;52:243-5.

32. Baginski M, Czub J. Amphotericin B and Its New Derivatives - Mode of Action. *Current drug metabolism* 2009.
33. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009;26:223-7.
34. Shrikhande S, Friess H, Issenegger C, et al. Fluconazole penetration into the pancreas. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2000;44:2569-71.
35. Shanmugam N, Isenmann R, Barkin JS, et al. Pancreatic fungal infection. *Pancreas* 2003;27:133-8.
36. Keiser P, Keay S. Candidal pancreatic abscesses: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:884-8.
37. Vege SS, Baron TH. Management of pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:192-6.
38. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Annals of surgery* 1995;222:57-65.
39. He YM, Lv XS, Ai ZL, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: A prospective clinical study. *World J Gastroenterol* 2003;9:2619-21.
40. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:2019-21.
41. Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology* 2006;101:2379-400.
42. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54 Suppl 3:iii1-9.
43. Uhl W, Warshaw A, Imrie C, et al. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2002;2:565-73.





# Antiretroviral associated hepatotoxicity

พญ.รัชนิพร ชื่นสุวรรณ

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

## บทนำ

ตั้งแต่มีการใช้ Highly active antiretroviral therapy (HAART) เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ติดเชื้อ HIV อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน พบว่าอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดลงอย่างมาก อย่างไรก็ตามการใช้ยาต้านไวรัสอย่างแพร่หลาย และมีการติดตามผู้ป่วยนานขึ้น ทำให้พบผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากยาต้านไวรัสได้บ่อยขึ้น ซึ่งเป็นปัญหาในการดูแลรักษาและอาจส่งผลให้ต้องมีการหยุดยาด้านไวรัส หรือเสียชีวิตในที่สุด

ปัจจุบันอัตราการเสียชีวิตโดยรวมของผู้ติดเชื้อ HIV ลดลง เนื่องจากการติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง ในขณะที่สาเหตุการเสียชีวิตจากโรคตับระยะสุดท้ายพบมากขึ้น ทั้งจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี และ ซี หรือจากผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ต่อยาต้านไวรัส (antiretroviral-associated hepatotoxicity หรือ ARV-hepatotoxicity) รายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกาพบ

ว่าอัตราการเกิด ARV-hepatotoxicity ในผู้ติดเชื้อ HIV เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 6 ในปี ค.ศ. 1996 ไปเป็นร้อยละ 31.8 ในปี ค.ศ.1998-1999<sup>1</sup> และในปัจจุบันพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 9 ต้องหยุดยาเนื่องจาก ARV-hepatotoxicity และมีรายงานอัตราการเสียชีวิตจาก ARV-hepatotoxicity ร้อยละ 2.5<sup>2,3</sup> ดังนั้นแพทย์ผู้เกี่ยวข้องกับ การดูแลผู้ติดเชื้อ HIV ต้องทราบลักษณะทางคลินิกของ ARV-hepatotoxicity รวมทั้งปัจจัยเสี่ยง แนวทางการเฝ้าระวัง และดูแลรักษาภาวะนี้อย่างเหมาะสม

HAART ประกอบด้วยการให้ยาด้านไวรัสรวมกันอย่างน้อย 3 ชนิด จากกลุ่มยาที่ต่างกันอย่างน้อย 2 กลุ่ม ซึ่งยาด้านไวรัสที่มีใช้ในปัจจุบัน แบ่ง ออกเป็น 5 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

**1. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)** ได้แก่ zidovudine (AZT, Retrovir<sup>®</sup>), didanosine (ddI, Videx<sup>®</sup>), zalcitabine (ddC, Hivid<sup>®</sup>), stavudine (d4T, Zerit<sup>®</sup>), emtricitabine (Emtriva<sup>®</sup>), lamivudine (3TC, Epivir<sup>®</sup>), abacavir (ABC, Ziagen<sup>®</sup>) และ tenofovir (TDF, Viread<sup>®</sup>)

**2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)** ได้แก่ nevirapine (NVP, Viramune<sup>®</sup>), efavirenz (EFV, Stocrin<sup>®</sup>) และ delavirdine (DLV, Rescriptor<sup>®</sup>)

**3. Protease inhibitors (PIs)** ได้แก่ ritonavir (RTV, Norvir<sup>®</sup>), nelfinavir (NFV, Viracept<sup>®</sup>), saquinavir (SQV, Fortovase<sup>®</sup>), indinavir (IDV, Crixivan<sup>®</sup>), amprenavir (APV, Agernerase<sup>®</sup>), fosamprenavir (Lexiva<sup>®</sup>), tipranavir (Aptivus<sup>®</sup>), atazanavir (Reyataz<sup>®</sup>) และ liponavir/ritonavir (LPV/RTV, Kaletra<sup>®</sup>)

**4. Fusion inhibitors** ได้แก่ enfuvirtide (Fuzeon<sup>®</sup>)

**5. CCR5 antagonist**

## คำจำกัดความ และความรุนแรง

ผลกระทบของยาต่อความผิดปกติของตับสามารถแบ่งโดยการตรวจค่าการทำงานของตับได้เป็น 3 รูปแบบ ตามเกณฑ์ของ the International Consensus Meeting for Drug-Induced Liver Injury ดังตารางที่ 1 โดยใช้อัตราส่วนของระดับซีรั่ม Alanine aminotransferase (ALT) ต่อ alkaline phosphatase (ALP) หรือ ALT/ALP ช่วยในการแบ่งรูปแบบการทำลายเซลล์ตับออกเป็น hepatocellular, mixed และ cholestatic pattern<sup>4</sup>

**ตารางที่ 1** การแบ่งลักษณะของความเสียหายของตับตามเกณฑ์ของ the International Consensus Meeting for Drug-Induced Liver Injury

ลักษณะของ liver injury	อัตราส่วนของค่า ALT/ALP
Hepatocellular pattern	> 5
Mixed pattern	2-5
Cholestatic pattern	< 2

\*อัตราส่วนของค่า ALT/ALP แทนค่าโดยจำนวนเท่า เมื่อเทียบกับเกณฑ์สูงสุดของค่าปกติ

ความรุนแรงของภาวะ ARV-hepatotoxicity มีการแบ่งอย่างหลากหลายตามการศึกษาต่างๆ ในปัจจุบันมีการกำหนดเกณฑ์โดย AIDS Clinical Trial Group scale of liver toxicity (ACTG)<sup>5</sup> เพื่อให้มีความสอดคล้องกัน โดยให้ความสำคัญกับค่า AST และ ALT เป็นหลัก โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มีค่า AST หรือ ALT เป็นปกติอยู่เดิม โดยถือว่าผู้ป่วยเริ่มมี ARV-hepatotoxicity เมื่อมีค่า AST หรือ ALT มากกว่าเกณฑ์สูงสุดของค่าปกติ และกลุ่มที่มีความผิดปกติของค่า AST หรือ ALT อยู่เดิม เช่น ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี ร่วมด้วย การใช้เกณฑ์เดียวกับผู้ป่วยทั่วไปที่มีการทำงานของตับปกติ อาจทำให้เกิดการประเมินค่าความเสียหายของตับมากเกินความเป็นจริง จึงมีการกำหนดเกณฑ์โดยเทียบจากการเปลี่ยนแปลงจากระดับ AST และ ALT เดิม

ดังแสดงในตารางที่ 2 นิยามของ severe hepatic injury ซึ่งมักถูกใช้เป็น primary endpoint ของการศึกษาเกี่ยวกับ ARV-hepatotoxicity หมายถึง hepatotoxicity grade 3 และ 4 ตามเกณฑ์ของ ACTG

**ตารางที่ 2** การแบ่งความรุนแรงของภาวะ antiretroviral-associated hepatotoxicity ตาม AIDS Clinical Trial Group scale of liver toxicity (ACTG)

Grade	ค่า AST/ALT ผู้ป่วยที่มีค่า AST/ALT ปกติ	ค่า AST/ALT ผู้ป่วยที่มีค่า AST/ALT สูงกว่าปกติอยู่เดิม
1	1.25-2.5 x ULN	1.25-2.5 x baseline
2	2.6-5 x ULN	2.6-3.5 x baseline
3	5.1-10 x ULN	3.6-5 x baseline
4	>10 x ULN	>5 x baseline

\* AST/ALT (Aspartate aminotransferase หรือ Alanine aminotransferase) ULN = upper limit of normal ในกรณีนี้ที่ค่า AST/ALT ไม่เปลี่ยนแปลงไปในทางเดียวกัน ให้แบ่ง grade ตามค่าที่สูงสุด

ข้อพึงระวังในการแปลผลการตรวจค่าการทำงานของตับในผู้ป่วย HIV ที่ได้รับ HAART คือระดับซีรัม Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ที่เพิ่มขึ้น ตัวเดียว สามารถพบในผู้ป่วยที่รับประทานยา nevirapine และ efavirenz ซึ่งบ่งถึงการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ในตับที่เพิ่มขึ้นจากยามากกว่าที่จะเกิดจากการทำลายเซลล์ตับจริงๆ จะแปลผลการทำงานของตับผิดปกติแบบ cholestasis เมื่อมีค่า GGT สูงขึ้นร่วมกับ ALP เสมอ สำหรับระดับซีรัม bilirubin ก็ต้องแปลผลอย่างระมัดระวัง ในผู้ป่วยที่พบ indirect hyperbilirubinaemia เพียงอย่างเดียวซึ่งอาจเป็นผลจากยา indinavir หรือ atazanavir โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว Gilbert's syndrome มากกว่าที่จะเกิดจากการอักเสบทำลายเซลล์ตับ การแปลผลเลือดการทำงานของตับที่ผิดปกติในผู้ป่วย HIV ที่รับประทานยาต้านไวรัส มีปัจจัยรบกวนในการแปลผลมากกว่าคนทั่วไป เช่น



ภาวะเม็ดเลือดแดงถูกทำลาย การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีอฉวยโอกาสต่างๆ รวมทั้งการใช้ยาอื่นร่วมด้วย<sup>6,7,26</sup> ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** การวินิจฉัยแยกโรคที่ทำให้เกิดความผิดปกติของค่าการทำงานของตับ ในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับยาต้านไวรัส

ลักษณะของ liver injury	โรค หรือ สาเหตุที่พบได้บ่อย
Hepatocellular pattern	การติดเชื้อ Hepatitis A, B, C, D virus การติดเชื้อ CMV, EBV, HSV Liver steatosis/steatohepatitis ยาอื่นๆ เช่น isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, phenytoin, alcohol
Mixed pattern	การติดเชื้อ Hepatitis A virus Bacillary angiomatosis Liver steatosis/steatohepatitis ยาอื่นๆ เช่น TMP/SMX, amoxi/clav.
Cholestatic pattern	การติดเชื้อ Mycobacterium, fungus Bacillary angiomatosis Lymphoma, Kaposi's sarcoma ยาอื่นๆ เช่น TMP/SMX, amoxi/clav., macrolides, rifampicin

## อุบัติการณ์ และปัจจัยเสี่ยง

อุบัติการณ์ของการเกิด severe liver injury ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วย HAART มีความแตกต่างกันตามกลุ่มผู้ป่วย และกลุ่มยาต้านไวรัสที่ได้รับตั้งแต่ร้อยละ 2-18<sup>8-11</sup>

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญ ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ร่วมด้วย การศึกษาต่างๆ แสดงให้เห็นว่าอัตราการเกิดตับอักเสบบีจะพบสูงขึ้นใน

ผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ซี โดยความเสี่ยงสูงขึ้นไปในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี สายพันธุ์ 3 มากกว่าสายพันธุ์อื่นๆ<sup>12</sup>

หลายการศึกษาพบว่า การดื่มสุราเรื้อรังจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบบี<sup>14,15</sup> เนื่องจากการดื่มสุราเรื้อรังจะทำให้ผู้ป่วยขาดสาร glutathione<sup>38</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าระดับซีรั่ม aminotransferase ที่สูงผิดปกติก่อนได้รับยาต้านไวรัส<sup>10,11</sup> การได้รับยาต้านไวรัสเป็นครั้งแรก<sup>16</sup> อายุมาก<sup>13</sup> เพศหญิง<sup>14</sup> และปริมาณ CD4 มากกว่า 50 ตัว/มล. หลังจากได้รับยาต้านไวรัสและพังผืดในตับมากไม่ว่าจากสาเหตุใด จะมีผลต่อการกำจัดยาออกจากร่างกายได้น้อยลงกว่าเดิมส่งผลให้เกิด hepatotoxicity ได้ง่ายขึ้น<sup>39,40</sup>

## ลักษณะทางคลินิกของยาต้านไวรัสชนิดต่างๆ

### Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Gamma mitochondrial DNA polymerase ซึ่งมีความสำคัญในการผลิต DNA ภายใน mitochondria ทำให้ระดับของ mitochondrial DNA ลดลง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติใน cellular respiratory chain และยับยั้ง pyruvate และ fatty acid oxidation pathway ทำให้เกิด lactic acidosis

ตับเป็นอวัยวะหลักที่จะได้รับผลกระทบจากภาวะนี้ โดยเริ่มจากการสะสมของ microvesicular fat ในเซลล์ตับ เกิด macrovesicular steatosis, focal necrosis, fibrosis, cholestasis, proliferation of bile ducts และ Mallory body คล้ายกับที่เกิดใน alcoholic-induced hepatitis, acute fatty liver in pregnancy และ Reye's syndrome<sup>17</sup>

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ความสามารถของ NRTIs ที่จะยับยั้งการผลิต mitochondrial DNA เรียงตามลำดับ ดังนี้ zalcitabine > didanosine > stavudine > zidovudine > lamivudine = abacavir = tenofovir = emtricitabine<sup>18</sup>

อาการทางคลินิกมักเริ่มภายหลังจากได้รับยาไปแล้วอย่างน้อย 6 เดือน โดยมีคลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลด และอ่อนเพลีย เป็นอาการเด่น บางรายอาจมีอาการเหลือง และคันร่วมด้วย ความผิดปกติที่ตรวจพบ ได้แก่ lactic acidosis

โดยตรวจพบระดับซีรัม lactate มากกว่า 2 mmol/l hypoglycemia, hyperammonemia, hypoalbuminemia และระดับ aminotransferase เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งโดยทั่วไปมักเพิ่มขึ้นไม่มากนัก ยากลุ่มนี้พบ severe hepatotoxicity ได้ประมาณร้อยละ 10 ยาที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม คือ ddl และ d4T โดยพบร้อยละ 10-16<sup>19,20</sup> สำหรับ 3TC, ABC และ TDF เนื่องจากมีผลต่อ mitochondrial DNA ค่อนข้างน้อย จึงมีโอกาสเกิด hepatotoxicity ต่ำ<sup>21</sup> สำหรับ abacavir สามารถทำให้เกิดตับอักเสบผ่านกลไก hypersensitivity ซึ่งต่างจากยาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม โดยลักษณะทางคลินิกจะคล้ายกับการเกิดตับอักเสบจาก nevirapine ดังจะกล่าวต่อไป โดยอาการมักเกิดภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มยา<sup>22</sup> การพยายามให้ยาชนิดนี้อีกครั้งในผู้ป่วยที่เคยเกิด hypersensitivity จาก abacavir อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

### Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

ยาในกลุ่มนี้มีโอกาสเกิด hepatotoxicity ได้ค่อนข้างบ่อย โดยรวมประมาณร้อยละ 4-15 โดยอธิบายผ่านหลายกลไก<sup>23</sup>

ผู้ป่วยที่ได้รับ nevirapine ในการป้องกันการติดเชื้อหลังการสัมผัสเชื้อ HIV มีรายงานการเกิด severe hepatotoxicity รวมถึงเสียชีวิตในผู้ป่วยหลายราย ส่วนมากมักพบในผู้หญิงผิวดำ ซึ่งเกิดภายในช่วง 6 สัปดาห์แรกหลังจากได้รับยา เชื่อว่าเกิดจากกลไก hypersensitivity โดยอาการดังกล่าวมักเริ่มตั้งแต่ 3-4 สัปดาห์แรกหลังได้รับยา ผู้ป่วยมักมีไข้ ผื่นผื่นหนัง eosinophilia และปริมาณ IgE ในซีรัมสูงขึ้น โอกาสเกิด hypersensitivity จาก nevirapine นี้ พบได้ร้อยละ 4.9<sup>27</sup> โดยปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดภาวะนี้ คือ เพศหญิง ปริมาณ CD4 มากกว่า 250/มล. และน้ำหนักตัวน้อย<sup>28</sup> จึงเป็นสาเหตุให้ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ nevirapine ในการป้องกันการติดเชื้อหลังสัมผัสเชื้อ HIV

ผู้ป่วยอีกกลุ่มหลังจากได้รับยา nevirapine นานกว่า 4 เดือน เกิด hepatotoxic ตามมา ซึ่งพบได้บ่อยกว่าการเกิดในช่วงแรก โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตามระยะเวลาที่ได้รับยา ผลเลือดแสดงการทำงานของตับอาจเป็นแบบ hepatocellular, mixed หรือ cholestatic pattern ก็ได้ โดยอาการมักไม่

รุนแรง ส่วนหนึ่งของผู้ป่วยจะมีผลการตรวจค่าการทำงานของตับกลับเป็นปกติได้ ทั้งที่ยังรับประทานยาอยู่<sup>29,30</sup> เชื่อว่าการเกิด hepatotoxicity ในช่วงหลังนี้ไม่เกี่ยวข้องกับกลไก hypersensitivity

ยา efavirenz พบว่ามีรายงานการเกิด severe hepatotoxicity เช่นกัน โดยกลไกเกิดจากการยับยั้ง bile acid transport<sup>41</sup> การศึกษาของ Sulkowski และคณะ พบว่าความชุกของ severe hepatotoxicity จากการรับประทาน efavirenz น้อยกว่า nevirapine โดยไม่พบ cross hepatotoxicity ข้ามระหว่างยา 2 ชนิด<sup>23,31</sup>

### Protease inhibitors (PIs)

กลไกการเกิด hepatotoxicity ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการที่ยากลุ่มนี้มี เมตาบอลิซึมผ่าน cytochrome P-450 system ในตับ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดตับอักเสบคือการที่มี polymorphism ของ enzyme cytochrome P-450 ในตับ หรือมีความผิดปกติของตับอยู่เดิม เช่น มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี

ยาในกลุ่มนี้เป็นสาเหตุของ hepatotoxicity ได้ไม่บ่อยนัก ความชุกโดยรวมประมาณร้อยละ 1-10<sup>35</sup> มีรายงานการเกิดได้ทุกตัวในกลุ่ม โดยอัตราการเกิดเป็นดังนี้ atazanavir/ritonavir ร้อยละ 4 atazanavir/saquinavir ร้อยละ 4 lopinavir/ritonavir ร้อยละ 3<sup>33</sup> อย่างไรก็ตามยาที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อยที่สุดในกลุ่มนี้ คือ ritonavir ในขนาดปกติวันละ 1,200 มิลลิกรัม<sup>8,10,11</sup> ส่วนยาที่มีความปลอดภัยต่อบตับมากที่สุดคือ atazanavir และ nelfinavir<sup>32,33</sup> โดยปัจจัยเสี่ยงของการเกิด hepatotoxicity คือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ร่วมด้วย

ในปัจจุบันนิยมใช้ยากลุ่ม PIs 2 ตัว โดยใช้ ritonavir ขนาดต่ำวันละ 200 มิลลิกรัม เพื่อเพิ่มระดับยาของ PI อีกตัว ซึ่งจากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ไม่พบว่าการใช้ยากลุ่ม PIs 2 ตัวจะทำให้โอกาสเกิด hepatotoxicity เพิ่มมากขึ้น<sup>34</sup> สำหรับผู้ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับยา Indinavir และ atazanavir จะพบความชุกของ unconjugated hyperbilirubinemia ได้ร้อยละ 12 มีส่วนน้อยที่ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก หรือเกิดตับอักเสบบตามมา ภาวะนี้เกิดจากยาทั้ง 2 ชนิด มีฤทธิ์ยับยั้ง

UDP-glucuronosyl transferase 1A1 ซึ่งมีหน้าที่ในขบวนการ conjugation ของ bilirubin ที่เซลล์ตับ ทำให้เกิดอาการคล้ายผู้ป่วย Gilbert's syndrome<sup>26</sup> ส่วน tipranavir ซึ่งเป็น non-peptidic PI จากการศึกษา RESIST trials พบว่ามี hepatotoxic grade 3 หรือ 4 ได้บ่อย แต่ไม่มีความรุนแรงถึงขั้นต้องหยุดยา<sup>42</sup>

### Fusion หรือ entry inhibitors

เป็นยากลุ่มใหม่ ได้แก่ enfurvitide ซึ่งยับยั้งการรวมตัวของไวรัสและ เซลล์เป้าหมาย สำหรับ enfurvitide มีรายงานการเกิด systemic hypersensitivity reactions น้อยกว่าร้อยละ 1

### Chemokine coreceptor-5 (CCR5) antagonists

ได้แก่ vicriviroc, maraviroc ออกฤทธิ์ยับยั้ง chemokine receptor ที่ HIV จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่ CD4 cell สำหรับ maraviroc ขณะนี้อยู่ในการศึกษา ระยะที่ 3 มีรายงานผู้ป่วยเกิดตับวาย 1 ราย<sup>43</sup> โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดแต่เชื่อว่าอาจเกิดจากปริมาณ CCR5 ลดลง ทำให้เกิด hepatotoxic จากความไม่สมดุลในการตอบสนองของ cytokine<sup>44</sup>

**ตารางที่ 4** ลักษณะทางคลินิก และกลไกการเกิด hepatotoxicity จาก ยาต้านไวรัสชนิดต่างๆ<sup>26</sup>

Case	Example (s)	Pattern of hyperbilirubinemia	Mechanism
Herpes virus inhibitor	Ganciclovir	Mixed	Hepatotoxicity
HIV NRTI	AZT, ddI, ddC	Mixed	Hepatotoxicity: mitochondrial injury with steatosis and lactic acidosis
HIV NNRTI	Nevirapine, efavirenz, delavirdine	Mixed	Hepatotoxicity: hypersensitivity reaction and dose-related drug toxicity

HIV PI	Ritonavir Indinavir	Mixed Pure indirect	Hepatotoxicity Gibert's-like syndrome (UGT1A1 inhibition without hepatotoxicity)
HCV antiviral	Ribavirin	Usually indirect	Hemolysis; rare hepatotoxicity

ตารางที่ 5 กลไกของการเกิด antiretroviral-associated hepatotoxicity<sup>45</sup>

Mechanism	Feature
Metabolic host-mediated (intrinsic and idiosyncratic)	Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors Occurrence can vary by agent Dose-dependence for intrinsic damage
Hypersensitivity	Nevirapine > abacavir > fosamprenavir Occurs early, usually within 8 weeks Often associated with rash HLA-linked
Mitochondrial toxicity	Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (didanosine > stavudine > zidovudine > abacavir = tenofovir = lamivudine / emtricitabine) Tends to occur after prolonged exposure
Immune reconstitution	Chronic hepatitis B (unclear for hepatitis C) Occurs within the first month following initiation of HAART More common in patients with very low CD4 cell counts who experience robust immune recovery

## แนวทางการเฝ้าระวังและการรักษา antiretroviral-associated hepatotoxicity

ก่อนพิจารณาเริ่มยา HAART ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจเลือดประเมินการทำงานของตับ HBsAg, antiHCV ซักประวัติการดื่มสุรา ประวัติยาที่กำลังใช้อยู่ ในกรณีที่ผลเลือดแสดงการทำงานของตับผิดปกติควรได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

ผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี และไม่มีโรคตับใดๆ มาก่อน หลังจากได้รับ HAART แนะนำให้ติดตามการทำงานของตับที่ 4 สัปดาห์ และถ้าปกติควรติดตามทุก 3 เดือน ในกรณีที่พบว่า ALT และ/หรือ AST เพิ่มขึ้น ภายใน 4-6 สัปดาห์แรก ในผู้ป่วยที่รับยา nevirapine หรือ abacavir ในสูตรยา HAART ควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะ hypersensitivity syndrome และควรหยุดยาดังกล่าวทันที และห้ามให้ยาใหม่อีก เนื่องจากมีรายงานการหยุดยาช้า หรือการให้ยาอีกครั้ง มักทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การรักษา nevirapine-related hypersensitivity syndrome ด้วย corticosteroid นั้นยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงประโยชน์ที่จะได้รับ แต่พบว่าอาจช่วยลด cutaneous hypersensitivity แต่พบว่าการให้ยา nevirapine ในขนาดวันละ 200 มิลลิกรัม นาน 2 สัปดาห์ ก่อนให้ยาในขนาดปกติวันละ 400 มิลลิกรัม สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด cutaneous hyper-sensitivity ได้ จึงเป็นคำแนะนำในการเริ่มให้ยาตัวนี้ในปัจจุบัน แต่ยังไม่มียาข้อมูลถึงการลด hepatic hypersensitivity<sup>36,37</sup> และควรเฝ้าติดตาม AST, ALT ทุกๆ 2 สัปดาห์เป็นเวลานาน 1 เดือน หลังจากนั้นติดตาม AST และ ALT ทุกๆ 1 เดือนนาน 3 เดือนและติดตามทุกๆ 3 เดือนต่อไป<sup>48</sup>

ในกรณีที่พบว่า ALT และ/หรือ AST เพิ่มขึ้น หลัง 3 เดือนไปแล้ว ในผู้ป่วยที่ได้ยา NRTI ให้ระวังการเกิดภาวะ lactic acidosis syndrome จาก mitochondrial toxicity ผู้ป่วยจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง Kussmaul breathing และอาจมีอาการแสดงของ mitochondrial toxicity ในระบบอื่นร่วมด้วย เช่น painful sensory neuropathy, acute pancreatitis หรือ skeletal myopathy ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักตรวจพบระดับซีรัม lactate สูงกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าสูงมากกว่า 5 mmol/l ควรรีบหยุดยา NRTI ทันที เนื่องจากผู้ป่วยอาจเสียชีวิตจาก severe lactic acidosis ได้ถ้าหยุดยาช้าไป การรักษา lactic acidosis มุ่งเน้นไปที่การรักษา metabolic acidosis เป็นหลัก ถึงแม้จะมีบางรายงานที่แสดงถึงประโยชน์ของยาบางชนิดที่ให้ในภาวะนี้ เช่น thiamine, riboflavin, levocarnitine, coenzyme Q และ vitamin C แต่ในปัจจุบันก็ยังไม่เป็นที่สรุปอย่างชัดเจน

ในผู้ที่มี ALT และ/หรือ AST เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีอาการ และอาการแสดงของภาวะตับวายเฉียบพลัน เช่น ดีซ่าน, coagulopathy, encephalopathy, ascites หรืออาการแสดงของ hypersensitivity หรือ hyperlactatemia ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ควรพิจารณาหยุดยาถ้าระดับของ aminotransferase มากกว่า 10 เท่าขึ้นไป ส่วนในผู้ป่วยที่มีระดับ aminotransferase น้อยกว่า 10 เท่า ควรติดตามระดับของ aminotransferase อย่างใกล้ชิดทุก 1-2 สัปดาห์ ตราบใดที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการของตับอักเสบ ก็ยังสามารถให้ยาสูตรเดิมต่อไปได้แต่ควรเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า aminotransferase ในผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถกลับลงมาได้ และบางส่วนกลับมาสู่ระดับปกติหลังจากติดตามไปหลายสัปดาห์ แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของตับอักเสบ ก็ควรพิจารณาหยุดยาก่อนถึงแม้ระดับ aminotransferase จะยังสูงไม่ถึง 10 เท่า สำหรับบทบาทของการตรวจขึ้นเนื้อตับในการประเมินภาวะ ARV-hepatotoxicity ยังไม่ชัดเจน เนื่องจากแพทย์มักเลือกที่จะหยุดยา และติดตามหน้าที่การทำงานของตับมากกว่าที่จะทำการตรวจขึ้นเนื้อตับ แต่การทำหัตถการดังกล่าว ก็ยังอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถแยกสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิด hepatotoxicity

ในผู้ป่วย HIV ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี ร่วมด้วย จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด hepatotoxicity มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อดังกล่าว และแนะนำให้หลีกเลี่ยงยาบางตัวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีหลักฐานของตับแข็งหรือการทำงานของตับผิดปกติเป็นพื้นฐาน ได้แก่ d4T, d4T ร่วมกับ ddI, nevirapine และ PIs และควรติดตามหน้าที่การทำงานของตับที่ 2 และ 4 สัปดาห์แรกหลังเริ่มยา และทุกๆ 3 เดือนต่อไป

การที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/หรือ ซี ร่วมด้วยทำให้การประเมินภาวะ hepatotoxicity ต่างจากในผู้ป่วย HIV ทั่วไป กล่าวคือ การที่มีค่า aminotransferase ที่เพิ่มขึ้นหลังจากที่ได้รับ HAART ต้องนึกถึงภาวะ immune reconstitution ไปด้วย ซึ่งกลไก คือ เมื่อไวรัส HIV ลดลง ปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้น ทำให้มีการทำลายเซลล์ตับที่มีการแสดงออกของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี เพิ่มขึ้น การวัดปริมาณไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ในกระแส



เลือดจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว โดยพบว่าการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากสามารถให้การสนับสนุนภาวะ immune restitution การให้ HAART ต่อไป และติดตามหน้าที่การทำงานของตับเป็นระยะ จะพบว่าการทำงานของตับจะสามารถกลับเป็นปกติได้เองในเวลาต่อมา

สำหรับในผู้ป่วย HIV/HCV coinfection ที่กำลังจะเริ่มรักษา หรือกำลังได้ยา Peginterferon ร่วมกับ ribavirin ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี ถ้ากำลังได้รับยา ARV ร่วมด้วยควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา ddl ร่วมกับ ribavirin เนื่องจากมีรายงานการเกิด lactic acidosis สูงขึ้นจากการได้รับยา 2 ตัวนี้ร่วมกัน เนื่องจาก ribavirin มีผลทำให้มีการเพิ่มปริมาณ ddl ในร่างกาย ทำให้เกิดความเป็นพิษได้ง่ายขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา ddl อยู่แล้ว และกำลังจะเริ่มให้การรักษาไวรัสตับอักเสบ ซี จึงควรเปลี่ยน ddl เป็นยาตัวอื่นก่อน

สำหรับผู้ป่วย HIV/HBV coinfection การให้ HAART ที่มียา lamivudine และ/หรือ tenofovir ร่วมด้วย ซึ่งมีผลต่อไวรัสทั้ง 2 ชนิด ทำให้ปริมาณไวรัสตับอักเสบบี ลดลง ดังนั้นการปรับเปลี่ยนสูตร HAART จึงต้องพึงระวังในการเพิกถอนยาดังกล่าวออกจากสูตรยา เนื่องจากอาจเกิดการเพิ่มปริมาณ HBV DNA ในภายหลังหยุดยา ทำให้เกิดตับอักเสบที่รุนแรงได้ ทั้งนี้มีรายงานการเกิด grade 4 hepatotoxicity ในผู้ป่วยที่หยุดยา lamivudine<sup>50</sup> แม้ยังไม่มียารายงานการเกิดภาวะดังกล่าวกับยา tenofovir แต่ในทางทฤษฎีก็สามารถเกิดขึ้นได้ ดังนั้นควรให้ความระมัดระวังในการเริ่มยา และหยุดยา antiretroviral ที่มีฤทธิ์ต่อทั้งไวรัสตับอักเสบบี และ HIV สำหรับหลักเกณฑ์การเลือกยา ARV เริ่มต้นในการรักษาผู้ป่วย HIV/HBV coinfection<sup>49</sup> คงไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

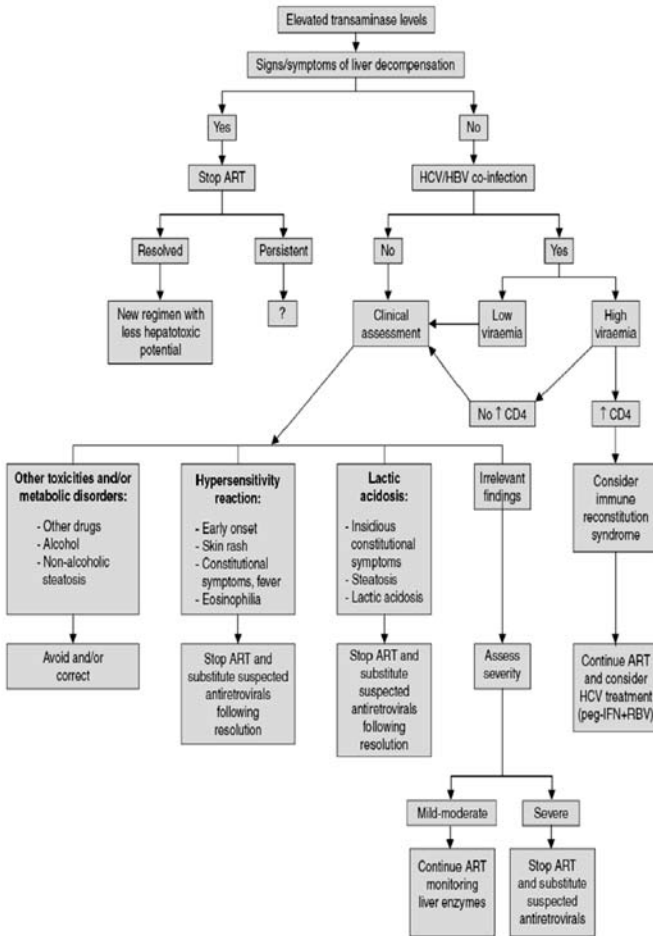
โดยสรุปแล้วเราควรหยุดยาในผู้ป่วยดังต่อไปนี้

1. ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะดีซ่านชัดเจน ในรูปแบบ direct hyperbilirubinemia ควรหยุดยาทันทีเนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ fulminant hepatic failure
2. ในผู้ป่วยที่เกิดอาการ mitochondrial toxicity มีการเพิ่มขึ้นของระดับ lactate ในเลือด ควรหยุดยาทันที
3. เกิดอาการที่เข้าได้กับภาวะ hypersensitivity ควรหยุดยาทันทีและ

ห้ามให้ซ้ำเนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนถึงแก่ชีวิตได้

4. ควรหยุดยาทันทีในผู้ป่วยที่มีระดับค่า aminotransferase มากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีอาการปกติ

**แผนภูมิที่ 1** แนวทางการดูแลรักษาภาวะ antiretroviral-associated hepatotoxicity<sup>6</sup>



ART= antiretroviral therapy; HBV = hepatitis B virus, HCV = hepatitis C virus, peg-IFN = pegylated interferon, RBV = ribavirin, ↑increases

1. Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
2. Lichterfeld M, Spengler U, Rockstroh J. Hepatotoxizität der antiretroviralen Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2001;19:250-8
3. Servoss JC, Sherman KE, Robbins G, et al Hepatotoxicity in the U.S. adult AIDS clinical trial group. *Gastroenterology* 2001;120:A54
4. Benichou C. Report of an international consensus meeting. Criteria of drug-induced liver disorders. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
5. AIDS Clinical Trials Group. Table of grading severity of adult adverse experiences. Rockville (MD): Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Disease, Bethesda, 1996
6. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of Antiretrovirals : Incidence, Mechanisms and Management. *Drug safety* 2005;28(1):53-66.
7. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals : Incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006;44:S132-9
8. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, et al. Hepatotoxicity with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
9. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, et al. Severe hepatic cytolysis : incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France 1996-1998. *AIDS* 1999;13:F115-21.
10. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, et al. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:316-8.

11. D'Arminio Monforte A, Bugarini R, Pezzotti P, et al. Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:114-23.
12. Nunez M, Rios P, Martin-Carbonero L, et al. Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:65-8.
13. Nunez M, Lana R, Mendoza J, et al. Risk factors for severe hepatic injury following the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:426-31.
14. Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, et al. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003;4:115-20.
15. Harris D, Gonin R, Alter H, 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.
16. Wit F, Weverling G, Weel J, et al. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002;186:23-31.
17. Bissell D, Gores G, Laskin D, et al. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001;33:1009-13.
18. Birkus G, Hitchcock M, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:716-23.
19. Bissuel F, Bruneel F, Habersetzer F, et al. Fulminant hepatitis with severe lactate acidosis in HIV-infected patients on didanosine therapy. *J Intern Med* 1994;235:367-7.

20. Murray HW, Squires KE, Weiss W. Stavudine in patients with AIDS and AIDS-related complex : AIDS Clinical Trials Group 089. J Infect Dis 1995;17(suppl2):s123-30.
21. Ogedegbe AO, Sulkowski MS. Antiretroviral-associated liver injury. Clin Liver Dis 2003; 475-99.
22. Hewitt R. Abacavir hypersensitivity reaction. Clin Infect Dis 2002; 34:1137-42.
23. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine and efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis B and C infections. Hepatology 2002;35(1):182-9.
24. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. Morb Mortal Wkly Rep; 2001;49:1153-6.
25. Benn P, Mercey D, Brink N, Scott G, Williams I. Prophylaxis with a nevirapine-containing triple regimen after exposure to HIV-1. Lancet 2001;357:687-8.
26. Korenblat KM, Berk PD. Hyperbilirubinemia in the setting of antiviral therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:303-10.
27. Stern J, Robinson P, Love J, et al. Comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. J AIDS 2003;34(Suppl. 1):S21-S33.
28. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinle J, et al. severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. J Infect Dis 2005;191:825-9.
29. Martinez E, Blanco J, Arnaiz J, et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS 2001;15:1261-8.

30. Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Thiebaut R, et al. A cohort study of nevirapin tolerance in clinical practice: french aquitaine cohort, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:1231-7.
31. Van leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomized open-label trial, the 2NN study. *Lancet* 2004;363:1253-63.
32. Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2003;5:36-43.
33. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005;19:153-62.
34. Sulkowski M, Mehta S, Chaisson R, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004;18:2277-84.
35. Bruno R, Sacchi P, Maiocchi L, et al. Hepatotoxicity and antiretroviral therapy with protease inhibitors: A review. *Dig Liver Dis* 2006;38(6): 363-73.
36. Barreiro P, Soriano V, Casa E, et al. Prevention of nevirapine-associated exanthema using slow dose escalation and/or corticosteroid. *AIDS* 2000;14:2153-7.
37. Johnson S, Chan J, Bennett C. Hepatotoxicity after prophylaxis with a nevirapine-containing antiretroviral regimen. *Ann Intern Med* 2002; 137:146-7.
38. Fromenty B, Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol* 1997;26 (suppl 2):43-53.

39. Aranzábal L, Casado J, Moya J, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005;40:588-93.
40. Barreiro P, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, et al. Influence of the stage of liver fibrosis on plasma levels of antiretrovirals in HIV patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007;195:973-9.
41. McRae MP, Lowe CM, Tian X, et al. Ritonavir, saquinavir, and efavirenz, but not nevirapine, inhibit bile acid transport in human and rat hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318:1068-75.
42. Hicks CB, Cahn P, Cooper DA, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multidrug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 2006;368:466-75.
43. (41) Borroto-Esoda K, Vela JE, Myrick F, et al. In vitro evaluation of the anti-HIV activity and metabolic interactions of tenofovir and emtricitabine. *Antivir Ther* 2006;11:377-84.
44. Moreno C, Gustot T, Nicaise C, et al. CCR5 deficiency exacerbates T-cell mediated hepatitis in mice. *Hepatology* 2005;42:854-62.
45. Soriano et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008;22:1-13.
46. Walker UA. Antiretroviral therapy-induced liver alterations. *Current Opinion in HIV and AIDS* 2007;2:293-8.
47. Jain MK. Drug-Induced Liver Injury Associated with HIV Medications. *Clin Liver Dis* 2007;11:615-39.

48. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent December 1, 2009
49. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):1-36.
50. Shire NJ, Rouster SD, Rajcic N, Sherman KE. Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:869-75.
51. Mauss S, Valenti WA, Depamphilis JB, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV co infection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*. 2004;18(13):21-5.







## Research Highlights

### Proton-Pump Inhibitor Therapy for Postnasal Drainage?

การใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) จะช่วยให้ผู้ป่วยที่มีอาการจาก postnasal drainage ดีขึ้นได้อย่างไร *Vaezi และคณะ* จึงได้ทำการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยจำนวน 75 ราย ที่ไม่สูบบุหรี่ แต่มีอาการของ postnasal drainage อย่างเรื้อรัง โดยไม่มีปัญหาโพรงไซนัสอักเสบหรือโรคภูมิแพ้ให้ได้รับการรักษาด้วย lansoprazole ขนาด 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอก งานวิจัยในครั้งนี้นำผลการสนับสนุนจากบริษัทฯ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้อยู่ประมาณ 1 ใน 3 เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPI มาก่อน ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการทดสอบทางผิวหนังหรือ radioallergosorbent test ไม่พบความผิดปกติหรือถ้ามีผลบวกจะต้องเป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน ได้แก่ allergy desensitization shot หรือ topical nasal corticosteroids หรือยาในกลุ่ม antihistamines เป็นต้น ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อยืนยันว่าไม่มีปัญหาโพรงไซนัสอักเสบ ผู้ป่วยร้อยละ 65 ได้รับการตรวจ ambulatory pH และ impedance monitoring ก่อนเริ่มรับประทานยาในงานวิจัยนี้ ซึ่งพบมีความผิดปกติจากการตรวจ pH monitoring ร้อยละ 30 และจากการตรวจ impedance monitoring

ร้อยละ 8 ผลการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่รับประทาน lansoprazole มีอาการจาก postnasal drainage ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอก ประเมินโดยใช้ visual analog scale ภายหลังจากการรักษา 8 สัปดาห์ (odds ratio, 3.12; 95% CI, 1.28-7.59) และ 16 สัปดาห์ (odds ratio, 3.50; 95% CI, 1.41-8.67) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย lansoprazole มีอาการของโพรงไซนัสและอาการกรดไหลย้อนและ dyspepsia เมื่อได้รับการรักษาไปนาน 8 และ 16 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่รับประทานยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่าลักษณะพื้นฐานทางคลินิก ได้แก่ อาการของกรดไหลย้อน ซึ่งประกอบด้วย heartburn และ regurgitation หรือการทำงานของหลอดอาหาร ไม่ได้เป็นดัชนีบ่งชี้การตอบสนองต่อการรักษา

งานวิจัยในครั้งนี้ให้ผลที่ท้าทายความรู้เดิมที่เคยมีการศึกษามาก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีปัญหา extraesophageal GERD โดยที่ไม่ได้มีอาการทางหลอดอาหารอย่างชัดเจน มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย PPI อย่างไรก็ดีตามกลุ่มผู้วิจัยเดียวกันนี้เคยทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยากลุ่ม PPI ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหา laryngopharyngeal reflux อย่างเรื้อรังและ GERD ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย esomeprazole ขนาด 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 3 เดือน ไม่ได้มีประสิทธิภาพดีกว่าการรักษาด้วยยาหลอก ซึ่งผลของงานวิจัยที่มีแตกต่างกันนี้ กลุ่มผู้วิจัยยังไม่ทราบถึงเหตุผลที่แน่ชัด รวมทั้งกลไกของโรของยากลุ่ม PPI ที่ทำให้ผู้ป่วยที่มี postnasal drainage มีอาการดีขึ้น แต่เชื่อว่าผู้ป่วยที่รับประทานยากลุ่ม PPI อาจมีปริมาณอาหารในกระเพาะอาหารลดลงซึ่งอาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิด acidic และ nonacidic reflux รวมทั้งอาจช่วยลดไอรระเหยของกรดที่มาจากกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการรักษาด้วย lansoprazole ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับขบวนการหลังกรดภายในกระเพาะอาหาร การศึกษาในหลอดทดลองและมนุษย์ก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่ายากลุ่ม PPI อาจจะมีฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบ ยับยั้งการสร้าง proinflammatory cytokines และสารอนุมูลอิสระ อย่างไรก็ตามสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเมื่อพิจารณาข้อมูลจากการศึกษาในครั้งนี้คือ จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงาน

วิจัยครั้งนี้ยังมีน้อย และผู้ป่วยถึง 1 ใน 3 ไม่ได้รับการตรวจ ambulatory pH และ impedance monitoring ดังนั้นก่อนที่จะแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PPI ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการจาก postnasal drainage จึงยังจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

*Vaezi MF, et al. Proton pump inhibitor improves symptoms in postnasal drainage.*

*Gastroenterology 2010*

## How Durable Is Peginterferon Therapy in HBeAg-Positive Patients?

สมาคมต่างๆ ได้แนะนำให้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเรื้อรังด้วยยาฉีด peginterferon หรือรับประทานยาต้านไวรัส เช่น entecavir และ tenofovir เป็นต้น การรักษาด้วย peginterferon มีผลข้างเคียงอยู่พอสมควร แต่มีข้อดีคือ การรักษาใช้เวลาที่แน่นอนและไม่มีปัญหาเชื้อดื้อยา ดังนั้นการรักษาด้วย peginterferon จึงเป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยที่มีตับอักเสบบีเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะที่ตรวจพบ HBeAg เนื่องการรักษาดังกล่าวมีการตอบสนองที่ดี สามารถทำให้เกิดการหายไปของ HBeAg ในกระแสเลือด จนเกิด HBeAg seroconversion ในระยะเวลาอันสั้นด้วยอัตราที่สูง ดังนั้นเพื่อที่จะประเมินถึงผลของการรักษาด้วย peginterferon ในระยะยาว Wong และคณะ ได้รายงานผลการติดตามผู้ป่วย HBeAg-positive จำนวน 85 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีด peginterferon alfa-2b ขนาด 1.5 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/สัปดาห์ เป็นเวลานาน 32 สัปดาห์ ร่วมกับการรับประทาน lamivudine ขนาดวันละ 100 ไมโครกรัม เป็นเวลานาน 52 สัปดาห์หรือ 104 สัปดาห์ โดยวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้มาจากงานวิจัยทางคลินิกก่อนหน้านี้ 2 รายงาน ซึ่งในงานวิจัยดังกล่าวนี้มีผู้ป่วย 5 รายที่ไม่มาตรวจติดตาม ผลของการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าการรักษาด้วย peginterferon alfa-2b สามารถทำให้เกิด HBeAg seroconversion ร่วมกับมีปริมาณซีรัม HBV DNA <10,000 copies/mL ในผู้ป่วย

จำนวน 28 รายหรือร้อยละ 33 เมื่อสิ้นสุดการรักษา และเมื่อติดตามไปนาน 5 ปีพบว่าผู้ป่วย 6 ใน 28 รายหรือร้อยละ 57 ยังตรวจพบลักษณะดังกล่าวอยู่ในขณะที่ผู้ป่วย 9 รายที่ไม่ตอบสนองเมื่อสิ้นสุดการรักษา เมื่อติดตามไปนาน 5 ปี พบว่าสามารถเกิด HBeAg seroconversion ในภายหลัง ดังนั้นผลตอบสนองโดยรวมของประชากรกลุ่มนี้เท่ากับร้อยละ 29 (25 ใน 85 รายเมื่อติดตามไปนาน 5 ปี) การรักษาดังกล่าวสามารถทำให้เกิด HBeAg seroconversion ร้อยละ 37 เมื่อสิ้นสุดการรักษา และเมื่อติดตามไปนาน 5 ปี HBeAg seroconversion มากขึ้นถึงร้อยละ 60 โดยที่ผู้ป่วย 2 รายเกิด HBsAg seroconversion

แม้ว่าการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีโดยส่วนใหญ่มักนิยมแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาต้านไวรัส แต่การรักษาด้วย peginterferon ในผู้ป่วยที่เลือกอย่างเหมาะสม เช่น ผู้ป่วยที่มี HBeAg-positive พบว่าการรักษาด้วย peginterferon ซึ่งใช้เวลาในการรักษาที่แน่นอน สามารถทำให้โรคสงบได้เป็นระยะเวลานานรวมทั้ง HBeAg seroconversion ก็มักจะเกิดขึ้นเองหลังจากการหยุดรักษา อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้นี้ยังมีข้อจำกัดที่ว่าผู้ป่วยในงานวิจัยนี้ได้รับการรักษาด้วย peginterferon ร่วมกับ lamivudine ดังนั้นจึงไม่สามารถบอกได้อย่างชัดเจนว่าประสิทธิภาพของการรักษาในระยะยาวเกิดขึ้นจากยาชนิดใด

*Wong VW, et al. Durability of peginterferon alfa-2b treatment at 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.*

*Hepatology 2010; 51:1945.*

## Antiviral-Induced HBeAg Seroconversion: It's Usually Temporary

ข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ในปัจจุบันบ่งชี้ว่าการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะที่ตรวจไม่พบ HBeAg ควรต้องรับประทานยาต้านไวรัสเป็นเวลานานเพื่อควบคุมให้โรคสงบ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักตรวจพบมีปริมาณไวรัสในเลือดเพิ่มขึ้นและก่อให้เกิดตับอักเสบบี

เรื้อรังขึ้นมาใหม่ภายหลังหยุดรับประทานยา ในขณะที่ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะที่ตรวจพบ HBeAg การรักษาด้วยยาต้านไวรัสจนเกิด HBeAg seroconversion มีโอกาสที่โรคจะกำเริบภายหลังจากหยุดยาน้อยลง ซึ่งข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย adefovir จนเกิด HBeAg seroconversion พบว่าโรคมักอยู่ในภาวะสงบสูงถึงร้อยละ 90 ภายหลังหยุดยา ในขณะที่การรักษาด้วย lamivudine จนเกิด HBeAg seroconversion สามารถทำให้โรคสงบลงในระยะยาวเพียงร้อยละ 56 เท่านั้น ดังนั้นเพื่อศึกษาถึงโอกาสที่ไวรัสตับอักเสบบีจะกำเริบเมื่อหยุดการรับประทานยาต้านไวรัสภายหลังเกิด HBeAg seroconversion กลุ่มนักวิจัยในประเทศเนเธอร์แลนด์ได้ทำการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะที่ตรวจพบ HBeAg ที่ได้รับประทานยาต้านไวรัสชนิดต่างๆ เป็นเวลานานอย่างน้อย 6 เดือนและได้รับการตรวจติดตามทุก 3-6 เดือน ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเพียงอย่างเดียว ได้แก่ lamivudine (67 ราย), adefovir (33 ราย), entecavir (22 ราย) และ tenofovir (6 ราย) ในขณะที่ผู้ป่วย 2 ราย ได้รับการรักษาด้วย lamivudine ร่วมกับ adefovir และผู้ป่วยอีก 2 รายรับประทาน tenofovir ร่วมกับ lamivudine ซึ่งผลของการรักษาเป็นเวลานานเฉลี่ย 26 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 35 ตรวจพบ HBeAg seroconversion โดยที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวน 42 รายที่มาตรวจติดตามสม่ำเสมอพบว่าผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ยังตรวจพบการแบ่งตัวของไวรัสในเลือดตลอดเวลาแม้ว่าจะเกิด HBeAg seroconversion แล้วก็ตาม โดยโรคดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะตับอักเสбреื้อรัง นอกจากนี้ผู้ป่วยจำนวน 19 ราย ตรวจพบ HBeAg กลับขึ้นมาใหม่ร่วมกับตรวจพบซีรั่ม HBV DNA >10,000 copies/mL ภายหลังหยุดยา ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 2 รายมีการตรวจพบ HBeAg สลับไปมากับการตรวจไม่พบเป็นระยะ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนเกิด HBeAg seroconversion และมีโรคอยู่ในภาวะสงบเพียง 13 รายหรือร้อยละ 31 เท่านั้นภายหลังหยุดยา ผู้ป่วย 9 รายได้หยุดรับประทานยาต้านไวรัสภายหลังตรวจไม่พบไวรัสในเลือดและเกิด HBeAg seroconversion เป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้เพียง 2 ราย หรือร้อยละ 22 เท่านั้นที่ยังมีโรคสงบอยู่

การศึกษานี้เพื่อประเมินถึงโอกาสที่ไวรัสตับอักเสบบีจะสงบในระยะยาวภายหลังหยุดรับประทานยาต้านไวรัสเมื่อเกิด HBeAg seroconversion แล้ว ซึ่งพบว่าผู้ป่วยน้อยกว่า 1 ใน 3 ที่ตรวจพบโรคตับสงบโดยการตรวจพบ HBeAg seroconversion ในระหว่างการรักษา ซึ่งมีผู้ป่วยเพียงน้อยกว่า 1 ใน 4 ที่ยังมีโรคตับอยู่ในภาวะสงบภายหลังหยุดยา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีผู้ป่วยร้อยละ 51 รับประทาน lamivudine เพียงอย่างเดียว ซึ่งในปัจจุบันไม่ได้ใช้เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ แม้กระนั้นงานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ HBeAg seroconversion ในการพิจารณาหยุดการรักษา เป็นตัวชี้วัดที่ไม่ดีในการพยากรณ์โอกาสที่โรคตับจะสงบในระยะยาว ดังนั้นผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBeAg seroconversion จึงควรต้องได้รับการตรวจเฝ้าระวังการกลับเป็นโรคซ้ำอย่างใกล้ชิด

*Reijnders JGP, et al. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2010; 139:491.*

## An Interferon-Free Regimen for Chronic Hepatitis C Virus Infection

คาดว่าใน ค.ศ. 2011 ยากลุ่ม protease inhibitors จะมีจำหน่ายในท้องตลาดเพื่อนำมารักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างรวดเร็ว การศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วย peginterferon ร่วมกับ ribavirin และ ยากลุ่ม protease inhibitors อย่างน้อย 1 ชนิด สามารถช่วยเพิ่มผลตอบสนองต่อการรักษาทำให้ได้ sustained virologic response (SVR) มากขึ้น อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงและโอกาสที่ผู้ป่วยจะต้องหยุดยาก่อนกำหนดสูงขึ้นเช่นกันเมื่อเร็ว ๆ นี้มีงานวิจัย INFORM-1 ที่ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทยาเพื่อศึกษาถึงความปลอดภัยของยาและผลต่อการแบ่งตัวของไวรัสโดยใช้สูตรยาที่ไม่มี interferon ซึ่งประกอบด้วยการรับประทานยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ชนิดใหม่ 2

ชนิดคือ danoprevir (NS3/4A protease inhibitor) และ RG7128 (nucleoside polymerase inhibitor) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง สายพันธุ์ 1 ซึ่งไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานมาก่อน ผู้ป่วยจำนวน 73 รายถูกสุ่มให้รับประทานยาต้านไวรัส 2 ชนิด คือ danoprevir ขนาด 100 หรือ 200 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง หรือขนาด 600 หรือ 900 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ RG7128 ขนาด 500 หรือ 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 13 วัน และผู้ป่วยอีก 14 รายถูกสุ่มให้รับประทานยาหลอก โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มตรวจพบปริมาณไวรัสในเลือดก่อนรับประทานยาเฉลี่ย  $6.4 \log_{10} \text{ IU/mL}$  เมื่อติดตามไป 2 สัปดาห์พบว่าปริมาณไวรัสในเลือดมีการลดลงเฉลี่ย  $-3.7$  ถึง  $-5.2 \log_{10} \text{ IU/mL}$  โดยที่ผู้ป่วยจำนวน 18 รายตรวจไม่พบไวรัสในเลือด ด้วยสูตรที่ใช้ยาในขนาดสูงสุดคือ RG7128 ขนาด 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งร่วมกับ danoprevir ขนาด 900 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถทำให้ปริมาณไวรัสในเลือดลดลงเฉลี่ย  $-5.2 \log_{10} \text{ IU/mL}$  ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดใดมาก่อนหน้านี้ และลดลงเฉลี่ย  $-4.9 \log_{10} \text{ IU/mL}$  ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านไวรัสมาตรฐาน ผู้ป่วยที่รับประทานยาในการศึกษานี้สามารถทนต่อยาได้ดีและไม่มีหลักฐานของเชื้อดื้อยา

งานวิจัยนี้ช่วยพิสูจน์สมมุติฐานการใช้ยา กลุ่ม polymerase inhibitor และ protease inhibitor ในระยะสั้น อาจนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังได้ เนื่องจากสามารถลดปริมาณไวรัสในเลือดลงอย่างรวดเร็วภายในเวลา 14 วันแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาตรฐานมาก่อนก็ตาม รวมทั้งผู้ป่วยบางรายตรวจไม่พบไวรัสในกระแสเลือดเลย อย่างไรก็ตามผลจากงานวิจัยนี้ยังต้องทำการศึกษาในระยะยาวว่าการใช้ยาต้านไวรัสที่ไม่ใช่ interferon ในการรักษา จะสามารถช่วยทำให้การรักษาเกิด SVR ได้อย่างไรรวมทั้งความเสี่ยงในการเกิดภาวะดื้อยา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นความหวังสำคัญที่อาจทำให้เรามียาต้านไวรัสชนิดรับประทานโดยไม่ต้องใช้ยาฉีด interferon ในการรักษาผู้ป่วยที่มีติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในอนาคต

Gane EJ, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010; 376:1467.

## Budesonide for Autoimmune Hepatitis

Autoimmune hepatitis เป็นโรคตับที่มีการอักเสบเรื้อรังทำให้เกิดการเจ็บป่วยและเสียชีวิต ซึ่งให้การรักษาด้วย prednisone ร่วมกับ azathioprine อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย prednisone ในระยะสั้นและระยะยาวมักก่อให้เกิดผลข้างเคียงจากยา ในปัจจุบันมีการศึกษายาในกลุ่มเดียวกันคือ budesonide ที่มีผลต่อการอักเสบภายในตับโดยตรงแต่มีฤทธิ์ข้างเคียงต่ออวัยวะอื่นๆ น้อยลง การวิจัยทางคลินิกในระยะที่ 2 เมื่อเร็วๆ นี้จากประเทศเยอรมนี ในผู้ป่วย autoimmune hepatitis ที่ยังไม่ภาวะตับแข็งจำนวน 203 ราย ถูกสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วย azathioprine วันละ 1-2 มิลลิกรัม/ตัวกิโลกรัม ร่วมกับ prednisone วันละ 40 มิลลิกรัม แล้วลดลงเหลือวันละ 10 มิลลิกรัม หรือ budesonide ขนาด 3 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลานาน 6 เดือน ภายหลังจากนี้ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการรักษาต่อด้วย azathioprine ร่วมกับ budesonide นาน 6 เดือน ซึ่งการศึกษาพบว่าพบว่าผู้ป่วยที่รับประทาน budesonide มีการตอบสนองของทางต่อการรักษาทำให้มีผลเลือดแสดงการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ร้อยละ 60 เปรียบเทียบ ร้อยละ 38.8,  $P=0.001$ ) และผลข้างเคียง ได้แก่ moon face, acne, buffalo hump, striae และเบาหวาน (ร้อยละ 47 เปรียบเทียบ ร้อยละ 18.4,  $P<0.001$ ) รวมทั้งผลข้างเคียงอื่นๆ (ร้อยละ 28 เปรียบเทียบ ร้อยละ 53.4,  $P<0.001$ ) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย prednisone ภายหลังได้รับการรักษาในช่วง 6 เดือนแรก และเมื่อติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาจนครบ 12 เดือน พบว่าร้อยละ 54.8 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีผลเลือดแสดงการทำงานของตับกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยการตอบสนองดังกล่าวคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย prednisolone หรือ budesonide ในตอนแรก



งานวิจัยในครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการรักษา autoimmune hepatitis ด้วย budesonide ร่วมกับ azathioprine มีประสิทธิภาพดีกว่าและผลข้างเคียงน้อยกว่าการรักษาด้วย prednisone ร่วมกับ azathioprine อย่างไรก็ตามเป้าหมายหลักของงานวิจัยครั้งนี้เพียงเพื่อต้องการประเมินผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาในระยะเวลา 6 เดือน จึงไม่สามารถประเมินผลของการรักษาด้วย budesonide ในระยะยาวว่าจะมีผลทำให้โรคสงบอย่างต่อเนื่องได้อย่างไร รวมทั้ง budesonide ยังมีราคาแพงกว่า prednisone จึงจำเป็นต้องทำการศึกษาถึงความคุ้มค่าของการใช้ยาดังกล่าวในระยะยาวต่อไป แม้กระนั้นการรักษาด้วย budesonide และ azathioprine สามารถเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษา autoimmune hepatitis

*Manns MP, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis.*

*Gastroenterology 2010; 139:1198.*

## Water Infusion for Colonoscopy Without Sedation

Water Infusion ในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่อาจช่วยลดอาการปวดท้องในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาที่ออกฤทธิ์ทำให้หลับหรือได้รับในปริมาณเล็กน้อยเพื่อทำให้สงบ ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ water infusion ในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่อาจช่วยให้การสอดกล้องจนถึง cecum ได้เร็วขึ้นและผู้ป่วยสามารถทนต่อการตรวจได้ดี เมื่อเร็ว ๆ นี้มีผู้วิจัย 2 กลุ่ม ได้ทำการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มเพื่อประเมินผลของการใช้ water infusion ในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ งานวิจัยแรกโดย *Leung และคณะ* ในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยสุ่มให้ทหารจำนวน 82 ราย ได้รับ water infusion หรือ air insufflation ในระหว่างการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่โดยไม่ได้รับยานอนหลับ ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ water infusion มีอัตราการสอดกล้องถึง cecum มากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ air insufflation (ร้อยละ 98 เปรียบเทียบ ร้อยละ 78,  $P=0.006$ ) ผู้ป่วยมีความต้องการที่จะได้รับการตรวจซ้ำด้วยวิธีนี้มากกว่า

(ร้อยละ 93 เปรียบเทียบ ร้อยละ 78,  $P=0.018$ ) ผู้ป่วยให้คะแนนความไม่สบายตัวในระหว่างการตรวจน้อยกว่า (เฉลี่ย 3.6 เปรียบเทียบ 5.5 โดยมีคะแนนระหว่าง 0 ถึง 10) และมีความจำเป็นต้องทำการกดท้องช่วยในระหว่างการตรวจน้อยกว่า (ร้อยละ 57 เปรียบเทียบ ร้อยละ 85,  $P = 0.007$ ) อย่างไรก็ตามระยะเวลาในการสอดกล้องจนถึง cecum ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ใช้ water infusion หรือ air insufflation (37 นาที และ 34 นาที ตามลำดับ) รวมทั้งโอกาสตรวจพบ adenoma อยู่ในอัตราที่ใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 36 และร้อยละ 23)

งานวิจัยที่สองโดย *Radaelli และคณะ* ในผู้ป่วยชาวอิตาลีจำนวน 230 ราย ถูกสุ่มให้ใช้ water infusion หรือ air insufflation ในระหว่างการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่โดยไม่ได้รับยานอนหลับ พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ water infusion มีความต้องการยาเพื่อทำให้สงบน้อยกว่า (ร้อยละ 29.1 และร้อยละ 12.9) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับ water infusion มีการให้คะแนนความปวดน้อยกว่า (ร้อยละ 28 เปรียบเทียบ ร้อยละ 39,  $P=0.05$ ) และมีการตรวจพบ adenoma ในอัตราที่น้อยกว่า (ร้อยละ 25 เปรียบเทียบ ร้อยละ 40.1,  $P=0.01$ ) แต่ทว่าการตรวจโดยใช้ water infusion ต้องใช้เวลาในการสอดกล้องจนถึง cecum เฉลี่ย 7 นาที นานกว่าการตรวจด้วย air insufflation ที่ใช้เวลาเฉลี่ย 5 นาที ( $P<0.001$ )

งานวิจัยดังกล่าวข้างต้นช่วยยืนยันว่าผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่โดยไม่ต้องให้ยานอนหลับหรือใช้ในปริมาณน้อย เมื่อใช้ water infusion ในระหว่างการตรวจลำไส้ใหญ่ สามารถช่วยลดอาการอัดแน่นไม่สบายท้องเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ air insufflation อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวยังมีข้อขัดแย้งกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าการใช้ air insufflation ไม่ช่วยลดระยะเวลาในการสอดกล้องถึง cecum รวมทั้งระยะเวลาในการตรวจจากการศึกษาในทหารชาวสหรัฐอเมริกาใช้เวลานานกว่า จึงเป็นการยากที่จะนำข้อมูลดังกล่าวไปแนะนำกับผู้ป่วยทั่วไป นอกจากนี้งานวิจัยทั้ง 2 รายงาน ยังมีอัตรา การตรวจพบ adenoma ในทิศทางตรงกันข้าม จึงยังไม่มีข้อมูลที่จะสรุปว่าการ ใช้ water infusion ในระหว่างการส่องตรวจลำไส้ใหญ่จะสามารถช่วยเพิ่ม ประสิทธิภาพในการค้นหาโรคมะเร็งได้หรือไม่

Leung FW, et al. A proof-of-principle, prospective, randomized, controlled trial demonstrating improved outcomes in scheduled unsedated colonoscopy by the water method. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:693.

Radaelli F, et al. Warm water infusion versus air insufflation for unsedated colonoscopy: A randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:701.

## Can a Retrograde-Viewing Device Improve Adenoma Detection?

การศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้ Third Eye Retroscope (TER) ในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่สามารถช่วยทำให้การตรวจพบ adenoma ในลำไส้ใหญ่เพิ่มขึ้นร้อยละ 11-13 เมื่อเปรียบเทียบกับ การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ตามวิธปฏิบัติ เมื่อเร็ว ๆ นี้มีงานวิจัยที่ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทที่ผลิตอุปกรณ์ดังกล่าวเพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ TER ในผู้ป่วยจำนวน 349 ราย อายุเฉลี่ย 58 ปีและเป็นเพศชายร้อยละ 64 โดยที่ผู้ป่วยร้อยละ 51 ได้รับการตรวจส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อค้นหามะเร็งในครั้งแรก ผู้ป่วยร้อยละ 27 มารับการตรวจเฝ้าระวังมะเร็งลำไส้ใหญ่ และผู้ป่วยอีกร้อยละ 22 มารับการตรวจลำไส้ใหญ่เพื่อค้นหาโรคที่ทำให้เกิดอาการทางคลินิก ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้จะถูกสุ่มให้ได้รับการตรวจด้วย TER แล้วตามด้วย standard colonoscopy หรือได้รับการตรวจด้วย standard colonoscopy แล้วตามด้วย TER ทั้งนี้ ผลการตรวจพบว่าผู้ป่วยจำนวน 173 รายที่ได้รับการตรวจด้วย standard colonoscopy ก่อน สามารถตรวจพบ polyp 160 รอยโรค และ adenoma 107 รอยโรค และเมื่อทำการตรวจด้วย TER ในภายหลัง สามารถตรวจพบติ่งเนื้อเพิ่มเติมอีก 78 รอยโรค และ adenoma เพิ่มอีก 49 รอยโรค ในขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 176 รายที่ได้รับการตรวจด้วย TER ก่อน สามารถตรวจพบ polyp 163 รอยโรคและ adenoma 115 รอยโรค และเมื่อตรวจติดตามด้วย standard colonoscopy ทั้งนี้ สามารถตรวจพบ polyp เพิ่มเติม 31 รอยโรค และ

adenoma เพิ่มอีก 26 รอยโรค การตรวจติดตามด้วย TER สามารถพบ adenoma เพิ่มเติมร้อยละ 45.8 ซึ่งมากกว่าการตรวจติดตามด้วย standard colonoscopy ที่พบเพิ่มเติมเพียงร้อยละ 22.6 อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย TER ต้องใช้เวลาในการถอนกล้องออก (9.5 เปรียบเทียบ 7.6 นาที,  $P < 0.001$ ) และเวลาในการตรวจทั้งหมดนานกว่าการตรวจด้วย standard colonoscopy (ร้อยละ 20.9 เปรียบเทียบ 17.0 นาที,  $P < 0.001$ )

การศึกษาในครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ TER ในระหว่างการตรวจ standard colonoscopy สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจพบ polyps โดยเฉพาะบริเวณด้านหลังของ colonic folds อย่างไรก็ตามการแปลผลงานวิจัยนี้ต้องระมัดระวัง เนื่องจากเวลาในการตรวจลำไส้ใหญ่ไม่เท่าเทียมกันในแต่ละวิธี รวมทั้งอัตราการตรวจพบ polyps และ adenomas ก็ใกล้เคียงกันในการตรวจครั้งแรกด้วยกล้อง 2 ชนิด ซึ่งถ้าทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยอย่างเหมาะสมแล้วการตรวจด้วย TER ถ้าดีกว่าการตรวจด้วย standard colonoscopy ก็ควรจะตรวจพบ polyps และ adenomas ในอัตราที่สูงกว่าการใช้ standard colonoscopy ในการตรวจครั้งแรก งานวิจัยก่อนหน้านี้มักคำนวณหาอัตราการตรวจไม่พบ adenoma ในครั้งแรกเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจติดตาม ซึ่งถ้าเราทำการคำนวณหาอัตราดังกล่าวในงานวิจัยนี้จะพบว่าอัตราการตรวจไม่พบ adenoma ด้วยการตรวจ standard colonoscopy ในครั้งแรกและตามด้วย TER เท่ากับร้อยละ 31.4 และการตรวจด้วย TER ในครั้งแรกแล้วตามด้วย standard colonoscopy จะพบเพียงร้อยละ 18.4 ดังนั้นเมื่อคำนึงถึงข้อจำกัดหลายอย่างในการศึกษานี้ รวมทั้งค่าใช้จ่ายที่เพิ่มสูงขึ้นจากการตรวจด้วยกล้อง 2 ชนิด เพื่อค้นหา polyps และ adenomas ให้ได้มากขึ้น และต้องใช้เครื่องมือต่างๆ มากขึ้นในการตรวจตัดตรวจรอยโรค จึงยังต้องมีการศึกษาต่อไป โดยเฉพาะประโยชน์ของ TER ในการตรวจหารอยโรคบริเวณด้านหลังของ colonic folds

Leufkens AM, et al. Effect of a retrograde-viewing device on adenoma detection rate during colonoscopy: The TERRACE study. *Gastrointest Endosc* 2010.

## Succinylated Gelatin for Submucosal Injection of Large Sessile Colon Polyps

การตัด sessile colonic polyps ขนาดใหญ่ที่พบในระหว่างการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ เป็นสิ่งที่ยากลำบาก ต้องอาศัยเทคนิคพิเศษ เช่น การฉีดสารน้ำชนิดต่างๆ เข้าไปในชั้นใต้เยื่อเมือกเพื่อให้รอยโรคยกตัวขึ้นแยกจากผนังลำไส้ ซึ่งช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการทำ endoscopic polypectomy ได้ การศึกษาก่อนหน้านี้ใช้การฉีดสารน้ำกลูโคสความเข้มข้น 50% เข้าไปในชั้นใต้เยื่อเมือก สามารถช่วยทำให้การตัดติ่งเนื้อได้สำเร็จมากขึ้น แต่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด postpolypectomy syndrome เมื่อเปรียบเทียบกับกรฉีดด้วยน้ำเกลือที่ใช้กันทั่วไป เพื่อจะทำการศึกษาถึงการใช้สารน้ำชนิดอื่น Moss และคณะ ได้ทำการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยจำนวน 80 รายที่มี lateral-spreading tumors ขนาด 20-100 มิลลิเมตร โดยผู้ป่วยจำนวน 41 ราย ได้รับเลือกให้ใช้การฉีดด้วย succinylated gelatin และผู้ป่วยอีก 39 ราย ได้รับการฉีดด้วยน้ำเกลือเพื่อทำให้รอยโรคยกตัวแยกออกจากผนังลำไส้ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีขนาดรอยโรคเฉลี่ยใกล้เคียงกันคือ 40 และ 35 มิลลิเมตรตามลำดับ ผลของการศึกษาพบว่าแพทย์สามารถตัดรอยโรคได้หมดในครั้งเดียวได้สูงถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ succinylated gelatin แต่ผู้ป่วยที่ฉีดด้วย succinylated gelatin สามารถตัด polyp 1 รอยโรคได้หมดโดยใช้การตัดน้อยครั้งกว่าการฉีดด้วยน้ำเกลือ (เฉลี่ย 3.0 เปรียบเทียบกับ 5.5,  $P=0.028$ ) การใช้ succinylated gelatin ในการฉีดสารน้ำเข้าไปในชั้นใต้เยื่อเมือกเพื่อให้รอยโรคยกตัวขึ้น ใช้จำนวนการฉีดน้อยครั้งกว่าการฉีดด้วยน้ำเกลือ (เฉลี่ย 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับ 3 ครั้ง,  $P=0.02$ ) และใช้ปริมาณของสารดังกล่าวน้อยกว่า (เฉลี่ย 14.5 มิลลิลิตร เปรียบเทียบกับ 20 มิลลิลิตร,  $P=0.009$ ) รวมทั้งใช้เวลาในการทำหัตถการสั้นกว่า (เฉลี่ย 12 นาที เปรียบเทียบกับ 24.5 นาที,  $P=0.006$ )

งานวิจัยนี้ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ colloidal expander material สามารถช่วยทำให้การเตรียมรอยโรคให้เหมาะสมต่อการทำ polypectomy มีประสิทธิภาพดีกว่าการฉีดด้วยน้ำเกลือ อย่างไรก็ตาม สารชนิดอื่นๆ ที่มีคุณสมบัติใกล้เคียงกันคงจะได้มีการศึกษาเปรียบเทียบต่อไป

*Moss A, et al. A randomized, double-blind trial of succinylated gelatin submucosal injection for endoscopic resection of large sessile polyps of the colon. Am J Gastroenterol 2010; 105:2375.*

## Large Serrated Polyps and Advanced Colorectal Neoplasia

การศึกษาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการตรวจพบ large serrated polyps เป็นดัชนีสำคัญที่บ่งชี้โอกาสเกิด synchronous advanced colorectal neoplasia ในเวลาต่อมา ซึ่งในปัจจุบันมีงานวิจัย 2 รายงาน ที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว งานวิจัยแรกโดย Schreiner และคณะ ในผู้ป่วยจำนวน 3,121 ราย ที่ได้รับการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อค้นหามะเร็งลำไส้ใน Veterans Affairs Center จำนวน 13 แห่งพบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ nondysplastic serrated polyp ที่เหนือกว่า descending colon ขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการตรวจพบ synchronous advanced neoplasia ระหว่างการตรวจติดตามในเวลาเฉลี่ย 5.5 ปี สูงถึงร้อยละ 17.3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบรอยโรคดังกล่าวในครั้งแรกที่พบเพียงร้อยละ 10 (odds ratio, 1.90) ความเสี่ยงนี้จะเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ตรวจพบ serrated polyp ขนาดใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตรในครั้งแรก โดยการตรวจเฝ้าระวังจะพบ synchronous advanced neoplasia ร้อยละ 27.3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีลักษณะดังกล่าวที่พบเพียงร้อยละ 10.3 (odds ratio, 3.37) การศึกษาต่อมาโดย Hiraoka และคณะ ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นจำนวน 10,199 ราย ที่ได้รับการตรวจสอบกล้องลำไส้ใหญ่เป็นครั้งแรกในโรงพยาบาล 15 แห่ง พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบ serrated polyp ขนาดใหญ่หรือมากกว่า 10 มิลลิเมตรในครั้งแรก มีความเสี่ยงต่อการตรวจพบ

advanced neoplasia (odds ratio, 4.01) และ proximal colorectal cancer (odds ratio, 4.79) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ polyp ในขนาดดังกล่าว

Serrated colorectal polyps เป็นติ่งเนื้อที่มีลักษณะแตกต่างจาก adenoma ซึ่งประกอบไปด้วยติ่งเนื้อชนิด hyperplastic polyps, sessile serrated adenoma หรือเรียกว่า sessile serrated polyps, sessile serrated adenoma with cytological dysplasia และ traditional serrated adenomas โดยที่ traditional serrated adenomas พบไม่บ่อย มีลักษณะเป็นตุ่มมูนหรือ pedunculated polyp และอาจเกิด dysplasia ซึ่งมักพบในบริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย ในขณะที่ sessile serrated adenoma มักพบเป็น sessile polyp หรือ flat polyp กระจายตัวทั่วไปจนถึงบริเวณลำไส้ส่วนต้น การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่มักไม่พบรอยโรคที่ชัดเจน ซึ่งติ่งเนื้อชนิดนี้มักมีลักษณะทางโมเลกุลหลายอย่างเหมือนมะเร็งลำไส้ใหญ่ ได้แก่ the BRAF mutation, the CpG island methylator phenotype และ microsatellite instability เป็นต้น hyperplastic polyp และ sessile serrated adenoma มีลักษณะทางพยาธิที่แยกกันยากมากแม้จะทำการอ่านโดยพยาธิแพทย์ที่ชำนาญ ดังนั้นงานวิจัยต่างๆ ในปัจจุบันไม่พยายามแยกติ่งเนื้อทั้ง 2 ชนิดนี้ ดังนั้นผู้ป่วยที่ตรวจพบ serrated polyp อาจต้องได้รับการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ภายหลังจากการตัดติ่งเนื้ออย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามเป็นการยากที่จะให้คำแนะนำในขณะนี้ว่าควรจะตรวจเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งและติ่งเนื้อชนิดนี้ภายหลังจากการตัดติ่งเนื้อไปแล้วอย่างไร เนื่องจากยังมีงานวิจัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อย

*Schreiner MA et al. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia.*

*Gastroenterology 2010; 139: 1497.*

*Hiraoka S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 139: 1503-10.*

*Terdiman JP and McQuaid KP. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps.*

*Gastroenterology 2010; 139:1444.*



## Pathological Corner

พญ.อนัญญา มนูญการ

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

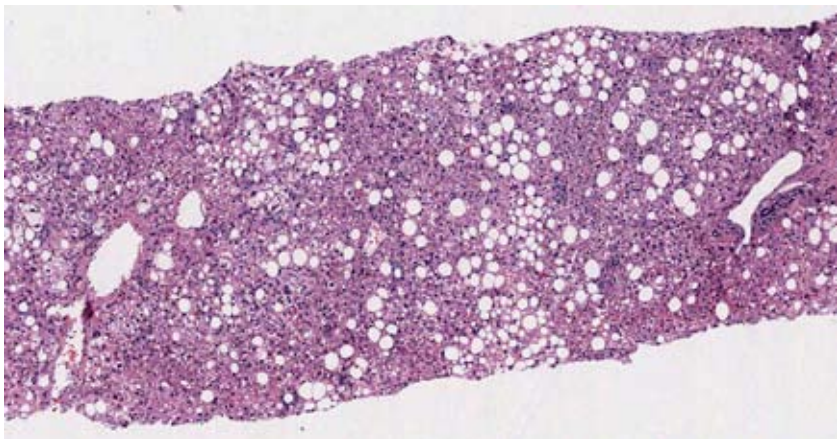
ผู้ป่วยหญิงอายุ 52 ปี น้ำหนักตัว 85 กิโลกรัมและความสูง 155 เซนติเมตร ไม่มีอาการผิดปกติ แต่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและเบาหวาน ได้รับการรักษาด้วยยา simvastatin วันละ 40 มิลลิกรัม และยา glibenclamide วันละ 20 มิลลิกรัม ร่วมกับ metformin วันละ 2,000 มิลลิกรัม ควบคุมระดับไขมันและน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ดี แต่ตรวจพบระดับซีรั่ม aminotransferase สูงผิดปกติระหว่าง 3-5 เท่าของค่าปกติมานาน โดยไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ตรวจเลือดเพิ่มเติมพบ HBsAg negative, anti-HCV negative, antinuclear antibody 1::40 และ smooth muscle antibody negative ผลการตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องพบลักษณะไขมันสะสมภายในตับ ให้การวินิจฉัยโรค nonalcoholic fatty liver disease ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการลดน้ำหนักด้วยการควบคุมอาหาร ออกกำลังกายและปรับเปลี่ยนพฤติกรรม สามารถทำให้น้ำ



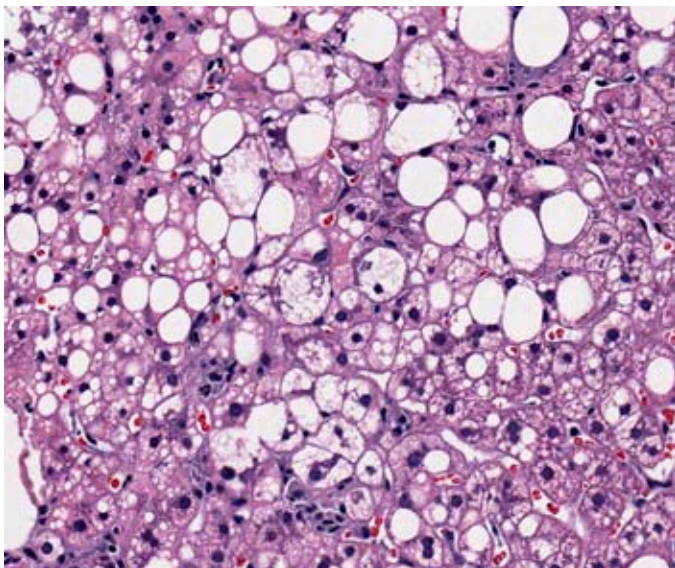
หนักตัวลดลง 2 กิโลกรัม ในช่วงเวลา 6 เดือน แต่ยังคงตรวจพบระดับ amino-transferase สูงผิดปกติอยู่ ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อประเมินความรุนแรงของโรค โดยตรวจพบลักษณะทางพยาธิวิทยา ดังนี้

1. **Macrovesicular steatosis** พบประมาณร้อยละ 20 การกระจายไปทั่วทั้ง hepatic lobule ดังแสดงในภาพที่ 1 โดยพบ fat droplet ขนาดใหญ่อยู่ภายใน cytoplasm ของ hepatocytes เบียดดัน nucleus ไปทางด้านข้างดังแสดงในภาพที่ 2
2. **Ballooning degeneration of hepatocyte** โดยพบเซลล์ตับบางบริเวณมีการบวมขยายขนาดใหญ่ขึ้น และพบ Mallory-Denk bodies อยู่ภายใน cytoplasm ของเซลล์ตับที่บวม ดังแสดงในภาพที่ 2
3. **Lobular inflammation** พบการอักเสบภายในเนื้อตับโดยส่วนใหญ่พบ lymphocytes และพบ neutrophil ได้บ้าง เซลล์ในขบวนการอักเสบมักแทรกอยู่ใน hepatic lobule โดยเฉพาะบริเวณที่มี steatosis หรือ ballooning degeneration ดังแสดงในภาพที่ 2
4. **Pericellular fibrosis/perisinusoidal fibrosis** ตรวจพบได้ชัดเจน ด้วยการย้อมพิเศษ masson trichrome ซึ่งมีลักษณะของพังผืดติดสีฟ้าอยู่รอบๆ hepatocytes ที่มี steatosis หรือ ballooning degeneration โดยส่วนใหญ่ มักเกิดขึ้นในบริเวณรอบ central vein หรือ perivenular area ดังแสดงในภาพที่ 3

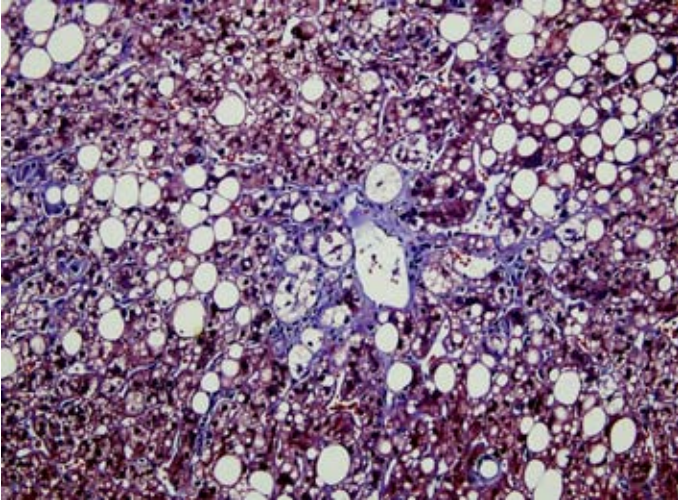
ลักษณะทางพยาธิวิทยาดังกล่าวเรียกว่า steatohepatitis เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีลักษณะทางคลินิกของกลุ่มโรคทางเมตาบอลิกและไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ จึงให้การวินิจฉัยโรค Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)



ภาพที่ 1 ชิ้นเนื้อตับแสดง macrovesicular steatosis



ภาพที่ 2 ชิ้นเนื้อตับแสดง macrovesicular steatosis, hepatocyte ballooning degeneration, Mallory-Denk bodies และ lobular inflammation



ภาพที่ 3 การย้อมพิเศษ masson trichrome แสดง pericellular fibrosis/perisinusoidal fibrosis





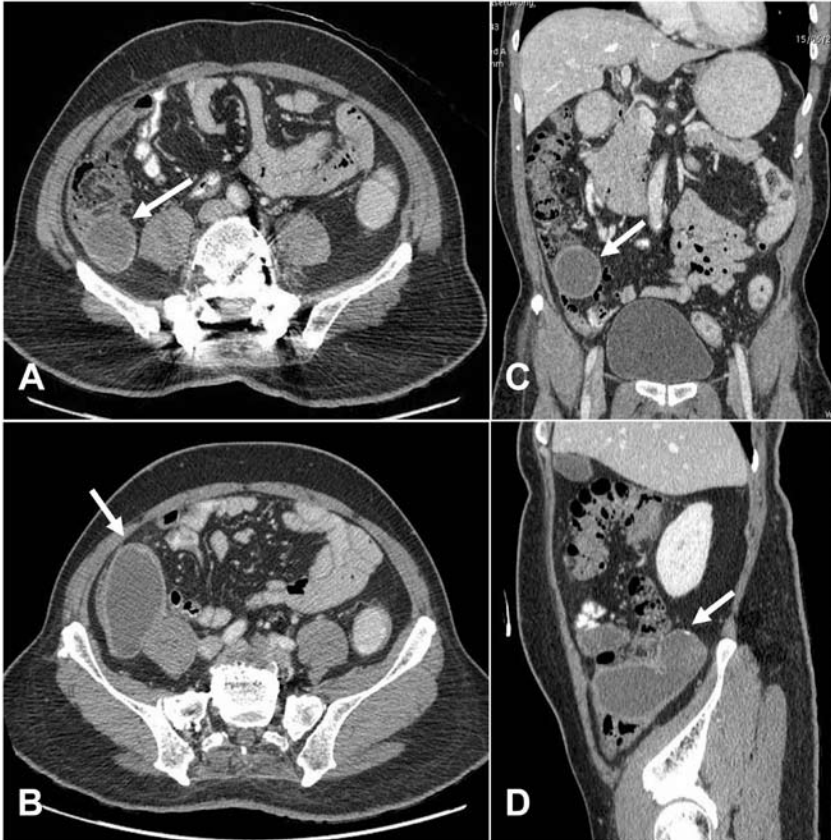
## Radiological Corner

พญ.วรปรี สุวรรณฤกษ์

พญ.ปิยาภรณ์ อภิสารธนรักษ์

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 66 ปี มาโรงพยาบาลเนื่องจาก  
คลำก้อนใต้บริเวณท้องด้านล่างขวาประมาณ 1 ปี ไม่มี  
อาการปวดท้อง ไม่มีไข้ ปัสสาวะและอุจจาระปกติ การตรวจ  
ร่างกายพบ palpable mass at right lower abdomen about 5  
cm. in diameter และการตรวจ CT whole abdomen พบความ  
ผิดปกติดังภาพ



ภาพ axial (A, B), coronal (C) and Sagittal (D) post-contrast CT scan ของผู้ป่วยรายนี้ แสดง a large cystic, blind-ended tubular structure (ลูกศร) ที่บริเวณท้องด้านขวา ชิดกับ inferomedial wall ของ cecum ภายในประกอบด้วย homogenous low attenuation fluid และพบมี partially calcified wall ซึ่งเห็นได้ชัดในภาพ D

## การวินิจฉัยโรค

ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ให้การวินิจฉัยเป็น appendiceal mucocele

## Appendiceal mucocele

เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย พบประมาณร้อยละ 0.2-0.4 ของการผ่าตัดไส้ติ่ง และพบเพียงร้อยละ 8 ของเนื้องอกไส้ติ่งทั้งหมด โดยทั่วไปมักพบในผู้ป่วยวัยกลางคน อัตราส่วนเท่ากันในเพศชายและหญิง ในบางรายงานอาจพบในผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าในอัตราส่วน 4:1

อาการแสดงของผู้ป่วยมักไม่จำเพาะ โดยอาจคลำได้ก้อนบริเวณท้องด้านล่างขวา หรือมีอาการปวดท้อง ในรายที่มีอาการติดเชื้ออาจแยกไม่ได้จากอาการไส้ติ่งอักเสบ ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการนำมาก่อน แต่พบโดยบังเอิญจากการผ่าตัดช่องท้อง หรือการตรวจทางรังสีวิทยา

คำว่า mucocele เป็นการบรรยายลักษณะที่พบทางกายวิภาคมากกว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาที่บ่งถึง chronic cystic dilatation ของ appendiceal lumen จากการสะสมของ mucin ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากการอุดตัน หรือเกิดจากเนื้องอกของไส้ติ่ง ได้แก่ mucinous cystadenoma หรือ mucinous cystadenocarcinoma ก็ได้

Appendiceal mucocele แบ่งได้เป็น 4 histologic subtypes;

1. Simple หรือ retention mucocele เกิดจากการอุดตัน ซึ่งส่วนมากเกิดจาก appendicolith ทำให้เกิด luminal dilatation โดย appendiceal epithelium มีลักษณะปกติ

2. Hyperplastic epithelium

3. Mucinous cystadenoma

4. Mucinous cystadenocarcinoma

โดย type 1 และ type 2 จะพบ mucocele มีขนาดไม่ใหญ่นัก โดยทั่วไปมักมีขนาดไม่เกิน 1-2 เซนติเมตร พบประมาณร้อยละ 20 ในแต่ละ subtypes

Subtype ที่พบมากที่สุดคือ mucinous cystadenoma พบประมาณร้อยละ 50 จะพบ mucocele ใหญ่ได้ถึง 6 เซนติเมตร และอาจพบร่วมกับ pseudomyxoma peritonei ในกรณีที่มี perforation



Mucinous cystadenocarcinoma พบได้ร้อยละ 10-20 เป็น malignant mucocele พบว่า mucocele จะมีขนาดใหญ่ได้มากที่สุด และเพิ่มปัจจัยเสี่ยง ต่อ perforation และ pseudomyxoma peritonei

## ลักษณะทางรังสีวิทยา

ลักษณะทางภาพอัลตราซาวนด์ ตรวจพบ anechoic หรือ hypoechoic content อยู่ภายใน dilated appendix และอาจพบ acoustic shadow จาก wall calcification ได้

ลักษณะทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบ blind-ended tubular structure ขนาดใหญ่ ขอบเขตชัดเจน อยู่บริเวณ cecal tip ซึ่งมี low attenuation content density ใกล้เคียงกับน้ำประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยพบ partially calcified appendiceal wall ซึ่งเป็นลักษณะทางรังสีที่บ่งชี้ถึง mucocele

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยของ appendiceal mucocele ได้แก่ เป็น leading point ของ ileocolic intussusception, ทำให้เกิด right ureteral obstruction ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ mucocele rupture ทำให้เกิด diffuse intraperitoneal accumulation ของ gelatinous materials ที่เรียกว่า pseudomyxoma peritonei เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น

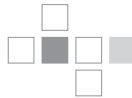
## การรักษา

การผ่าตัดเป็นการรักษาที่ดีที่สุด เนื่องจากตัวเนื้องอกแม้ว่าจะเป็น ชนิด benign หากปล่อยทิ้งไว้สามารถมีโอกาสเกิด malignant transformation และ spontaneous rupture เกิด pseudomyxoma peritonei ได้

แต่เดิมการผ่าตัดนิยมทำเป็น appendectomy ยกเว้นเมื่อสงสัยภาวะ malignant mucocele จะเปลี่ยนการผ่าตัดเป็น right hemicolectomy แต่เนื่องจากไม่สามารถแยก benign และ malignant ได้แน่ชัดก่อนการผ่าตัด ปัจจุบันจึงมักทำการผ่าตัดเป็น right hemicolectomy ซึ่งมีความปลอดภัยสูง และช่วยลดปัญหาเรื่อง mucin leakage

## เอกสารอ้างอิง

1. Pickhardt PJ, Levy AD, Rohrmann CA Jr, Kende AI. Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation. *RadioGraphics* 2003;23:645-62.
2. Honnef I, Moschopoulos M, Roeren T. Appendiceal mucinous cystadenoma. *RadioGraphics* 2008;28:1524-7.
3. Rampone B, Roviello F, Marrelli D, Pinto E. Giant appendiceal mucocele: report of a case and brief review. *World J gastroenterol* 2005;11:4761-3.
4. Karakara K, Barut F, Emre AU, et al. Appendiceal mucocele: case reports and review of current literature. *World J gastroenterol* 2008; 14:2280-3.







## Endoscopic Corner

นพ.วราญ ปรัชญกุล

สาขาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

การรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนระยะลุกลามที่มาด้วยอาการตัวตาเหลือง และมีสาเหตุมาจากการอุดตันของท่อน้ำดีส่วนปลายมีเป้าหมายสำคัญเพื่อบรรเทาอาการของผู้ป่วยที่เกิดจากท่อน้ำดีอุดตัน ด้วยการส่องกล้องตรวจทางเดินน้ำดี (ERC:Endoscopic Retrograde Cholangiography) ก่อนที่จะให้การรักษาอื่นๆ รวมทั้งการให้ยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยการตรวจส่องกล้องในผู้ป่วยที่มีมะเร็งได้ลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียงแล้วมีความยากลำบาก เนื่องจากกายวิภาคของทางเดินอาหารที่เปลี่ยนไปอันเป็นผลจากภาวะลำไส้เล็กส่วนต้นอุดตันทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องทำการระบายน้ำดีด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การวางท่อระบายน้ำดีผ่านทางหน้าท้อง โดยรังสีแพทย์อย่างไรก็ตามหัตถการดังกล่าวมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 10-30 ได้แก่ ท่อน้ำดีเกิดการรั่วหรืออักเสบติดเชื้อ การติดเชื้อในช่องท้องรวมทั้งผู้ป่วยต้องมียาระบายอยู่ภายนอก การผ่าตัดเพื่อระบายน้ำดีก็เป็นการรักษาอีกวิธีหนึ่งซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้สูงถึงร้อยละ 17-37 และอาจเสียชีวิตร้อยละ 2-5<sup>1,2</sup> ในปัจจุบันมีการพัฒนาเทคโนโลยีทางการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหาร รวมถึงเทคนิค

และอุปกรณ์แตกต่างไปจากอดีต ช่วงเวลา 10 ปีที่ผ่านมา แพทย์ในทวีปยุโรป ได้พัฒนาเทคนิคการตรวจส่องกล้องอัลตราซาวนด์ (EUS: endoscopic ultrasonography) เพื่อวางท่อระบายน้ำดีผ่านทางกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็ก ส่วนต้น จนในปัจจุบันได้ยอมรับเทคนิคดังกล่าวสามารถทำได้โดยปลอดภัย มีประสิทธิภาพสูงมีผลแทรกซ้อนไม่มากเมื่อทำโดยแพทย์ที่มีความชำนาญ<sup>3</sup> ซึ่งอาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่จะนำมาใช้ในทางคลินิกดังกล่าวกรณีศึกษาของผู้ป่วยที่จะนำเสนอต่อไป

ผู้ป่วยชายอายุ 52 ปีมาโรงพยาบาลด้วยอาการปวดท้องได้ตั้งแต่วันที่ 4 เดือน ต่อมา มีตัวตเหลืองร่วมกับน้ำหนักตัวลดลงผลการตรวจเลือดพบ total bilirubin 17.4mg/dl, direct bilirubin 14.4 mg/dl, alkaline phosphatase 390 U/L, PT 14.4 sec และ CA19-9 >330 IU/ml การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง พบ ill-defined soft tissue mass at pancreatic head region extended to uncinate process causing distal CBD obstruction and dilatation of main pancreatic duct with SMV and SMA encasement, distended gallbladder with sludge ดังแสดงในภาพที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับอ่อนระยะลุกลามจึงได้รับการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อวางท่อระบายน้ำดีแต่การตรวจส่องกล้องพบว่ามะเร็งได้ลุกลามมาที่ลำไส้เล็กส่วนต้นจนทำให้เกิดภาวะลำไส้อุดตันไม่สามารถสอดกล้องผ่านบริเวณดังกล่าวเพื่อทำการฉีดสีประเมินท่อน้ำดีได้ จึงได้ใส่ enteral self-expandable metallic stent (Wallstent™) ด้วย therapeutic gastroscopy หลังจากนั้น 1 สัปดาห์จึงได้ทำ ERC อีกครั้ง แม้ว่าในครั้งนี้อาจผ่านกล้องลงไปได้แต่ไม่สามารถหาจุดเปิดของท่อน้ำดีได้ เนื่องจากการลุกลามของก้อนมะเร็งจึงได้เลือกใช้เทคนิคการวางท่อระบายน้ำดีผ่านทางลำไส้เล็กส่วนต้นเหนือต่อท่อโลหะด้วยการตรวจ EUS ซึ่งตรวจพบ large complex mass with solid and cystic component size 5.2x3.3 cm. at pancreatic head causing upstream CBD dilatation up to 2.5 cm. in diameter. The SMV and portal vein were involved ดังแสดงในภาพที่ 2 ต่อมาใช้เข็ม FNA เบอร์ 19 แหวงผ่านผนังลำไส้เล็กเข้าไปในท่อน้ำดีซึ่งยืนยันด้วยการดูได้น้ำดีและฉีดสี ดังแสดงในภาพที่ 3 จากนั้นจึงใส่ลวดตัวนำขนาด 0.035 นิ้วผ่าน

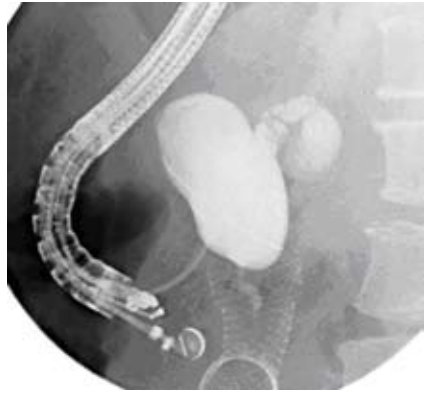
เข็มดัดกล้าวเข้าไปในท่อน้ำดีภายในตับ แล้วทำการขยายช่องดัดกล้าวด้วย Soehendra dilator ขนาด 7 และ 8.5 Fr. ก่อนที่จะใส่ท่อระบายน้ำดีที่ติดตั้งเอง ขนาด 8.5 Fr. x 6.5 cm. ดังแสดงในภาพที่ 4 และ 5 ภายหลังทำหัตถการผู้ป่วยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนใดและภาวะดีขึ้นหายไปในเวลา 2 เดือน แพทย์นัดเปลี่ยนท่อระบายน้ำดีเป็น metallic stent ต่อไป



ภาพที่ 1 The CT scan showed pancreatic mass at head and CBD, PD dilatation



ภาพที่ 2 EUS finding revealed dilatation of CBD 2.05 cm.



**ภาพที่ 3** (A) Soehendra dilator was inserted under fluoroscopic guided  
(B) Cholangiogram



**ภาพที่ 4** Tailor made, tapered tip, multiple fangs, without side-hole, plastic stent



**ภาพที่ 5** Stent was successfully inserted (endoscopic view and fluoroscopic view)

การใส่ท่อระบายน้ำดีผ่านทางลำไส้เล็กส่วนต้นโดยใช้กล้องอัลตราซาวนด์ (EUS guided choledochoduodenostomy) สามารถทำได้หลายเทคนิค โดยเฉพาะขั้นตอนการขยายแนวเชื่อมต่อระหว่างท่อน้ำดีและลำไส้เล็ก ซึ่งอาจเลือกใช้ needle knife, balloon dilation หรือ tapered tip catheter และการเลือกชนิดของท่อระบายน้ำดี ได้แก่ double pig-tail plastic stent, straight plastic stent หรือ covered biliary metallic stent ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ได้ใช้การขยายแนวเชื่อมต่อด้วย dilator ปลายเรียวที่ทำขึ้นเองขนาด 7 และ 8.5 Fr. เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกง่ายและลำไส้เล็กทะลุที่มักเกิดกับการใช้ needle knife และ balloon dilation ยกเว้นกรณีที่ต้องการใส่ covered metallic stent ตั้งแต่แรก รวมทั้งภาวะน้ำดีรั่วที่อาจเกิดขึ้นกรณีใส่ท่อพลาสติก ผู้ป่วยรายนี้เลือกใส่ท่อพลาสติกแบบตรงและปลายเรียวเล็กที่ทำขึ้นเองซึ่งมีแรงต้านบริเวณแนวเชื่อมต่อ น้อย และเพิ่มเขี้ยวชนิดไม่มีรูที่ด้านข้างของท่อพลาสติกเพื่อช่วยป้องกันการเลื่อนตำแหน่งของท่อเพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะ bile peritonitis ที่อาจเกิดขึ้นจากการใส่ covered biliary metallic stent เนื่องจากตัวท่อโลหะมีโอกาสหดสั้นและเลื่อนหลุดได้เอง ซึ่งการใส่ท่อพลาสติกแบบนี้ใช้เทคนิคเหมือนการใส่ metallic stent

## เอกสารอ้างอิง

1. vanDelden OM, Lameris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008;18:448-56.
2. Savides TJ, Varadarajulu S, Palazzo L. EUS 2008 Working Group document: evaluation of EUS-guided hepaticogastrostomy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;69:S3-S6
3. Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, et al. Endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:611-6



# คุยกับ บ.ก.

## สวัสดิศรัภ ทานสมาชิกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

จุลสารที่ท่านกำลังอ่านอยู่ฉบับนี้ เป็นฉบับสุดท้ายสำหรับคณะกรรมการอำนวยการสมาคม วาระ พ.ศ. 2552-2553 ซึ่งที่ผ่านมาหนังสือจุลสารได้พยายามพัฒนาเนื้อหาให้มีความหลากหลายและเน้นการให้ข้อมูลทางวิชาการเกี่ยวกับโรคระบบทางเดินอาหาร เพื่อช่วยให้สมาชิกที่มีภาระมากมายสามารถติดตามความรู้ใหม่ๆ ตลอดเวลา ซึ่งหวังว่าคงได้ประโยชน์ไม่มากนักน้อย โดยได้รับการสนับสนุนจากอาจารย์แพทย์ในสถาบันต่างๆ ที่กรุณาสละเวลาในการเขียนและแบ่งปันประสบการณ์ที่น่าสนใจให้กับเพื่อนสมาชิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาจารย์ปิยาภรณ์ อภิสารธนรักษ์ ที่เข้ามาช่วยดูแลเนื้อหาในส่วน Radiological Corner มาตลอด รวมทั้งอาจารย์อนัญญา มนูญากร ได้เข้ามาช่วยเพิ่มความหลากหลายในส่วน Pathological Corner และอาจารย์นนทลี เผ่าสวัสดิ์ กับความต่อเนื่องของเนื้อหาส่วน Endoscopic corner ซึ่งทางบรรณาธิการอยากเชิญชวนให้เพื่อนสมาชิกที่มีผู้ป่วยกรณีศึกษามาร่วมแบ่งปันประสบการณ์กันอย่างต่อเนื่องและท่านยังสามารถเข้าไปอ่านรายละเอียดของเนื้อหาของจุลสารแต่ละฉบับได้ที่ [www.gastrothai.net](http://www.gastrothai.net)

ในระยะเวลา 2 ปีนับจากนี้ ประเทศไทยได้รับเลือกให้เป็นเจ้าภาพจัดประชุมวิชาการระดับนานาชาติที่สำคัญ ได้แก่ APDW 2012 และ ANMA 2013 ซึ่งในฐานะเจ้าภาพ ทางสมาคมอยากเชิญชวนให้เพื่อนสมาชิกมาเข้าร่วมการประชุมและนำเสนอผลงานวิจัยในโรคต่างๆ ที่เป็นปัญหาในระดับประเทศให้

มาก ๆ จึงเป็นที่มาของนโยบายสำคัญโดยสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย วาระ พ.ศ. 2554-2555 ที่ต้องการสนับสนุนให้แพทย์ที่มีความสนใจในโรคระบบทางเดินอาหารได้มีส่วนร่วมในงานประชุมดังกล่าวอย่างมาก จึงขอเชิญชวนให้เพื่อนสมาชิกผู้สนใจติดตามข่าวสารรายละเอียดเรื่องทุนสนับสนุนและนโยบายจาก website ของสมาคมต่อไป

ท้ายที่สุดนี้ ขอขอบคุณท่านนายกสมาคม อาจารย์อองอาจ ไพรสถนธรางกูร รวมทั้งอดีตนายกและอาจารย์ที่ปรึกษาทุกท่านที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ ดิฉัน เพื่อการปรับปรุงเนื้อหาในจุลสารให้มีความน่าสนใจมากขึ้นเรื่อยๆ และเชื่อว่าที่มงานบรรณาธิการชุดใหม่ ยังจะสานต่อคำแนะนำเหล่านั้นและพัฒนาให้จุลสารที่ถือในมือท่านมีประโยชน์คุ้มค่ากับเวลาที่ท่านใช้ในการอ่าน ผมหวังว่าในปีระต่ายทองที่ว่องไวและไม่ตื่นตูมนี้ เพื่อนสมาชิกทุกท่านจะพบแต่ความสุข ความเจริญ สุขภาพแข็งแรง ร่ำรวยกว่าปีก่อนๆ นะครับ

**นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา**  
**หัวหน้ากองบรรณาธิการ**

# Radiological Corner

