

Bile Acid Diarrhea

ชาญณรงค์ ตรีสุวรรณวัฒน์
รัตนา บุญศิริจันทร์

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารและตับ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

ภาวะท้องเสียเรื้อรังเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยนิยามของภาวะท้องเสียเรื้อรังคือ มีอาการถ่ายอุจจาระเหลว โดยมีการเพิ่มขึ้นของจำนวนครั้งของการถ่ายอุจจาระร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ เป็นเวลานานกว่า 4 สัปดาห์ สามารถแยกตามกลไกการเกิดโรคจากลักษณะของอุจจาระโดยแบ่งเป็น 4 ลักษณะคือ osmotic diarrhea, fatty diarrhea, inflammatory diarrhea และ secretory diarrhea

ภาวะท้องเสียเรื้อรังนั้นเกิดได้จากหลายสาเหตุ การใช้แนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาภาวะท้องเสียเรื้อรัง¹ โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด ร่วมกับการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น มักจะสามารถวินิจฉัยถึงสาเหตุของภาวะท้องเสียเรื้อรังในผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ แต่จะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถหาสาเหตุได้ จึงมักจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน เช่น functional diarrhea โรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome; IBS) และภาวะการดูดซึมน้ำดีผิดปกติ เป็นต้น

ภาวะท้องเสียเรื้อรังจากการดูดซึมน้ำดีผิดปกติ (bile acid malabsorption; BAM) พบได้ไม่น้อย แต่มักจะไม่ได้รับการวินิจฉัย (เนื่องจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการยุ่งยาก หรือแพทย์ไม่ตระหนักถึง) และมักจะถูกวินิจฉัยเป็นโรคอุจจาระร่วงที่ไม่มีสาเหตุ (functional diarrhea) หรือ เป็นโรคลำไส้แปรปรวนแบบอุจจาระร่วง (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; IBS-D)

ความผิดปกติของการดูดซึมน้ำดีสามารถทำให้เกิดภาวะท้องเสียเรื้อรังได้ 2 ลักษณะ จาก 4 ลักษณะข้างต้น ได้แก่ fatty diarrhea และ secretory diarrhea



โดย fatty diarrhea หรือ steatorrhea คือ อาการถ่ายเหลวโดยมีลักษณะอุจจาระเป็นมัน การขาดกรดน้ำดีทำให้การย่อยและดูดซึมไขมันผิดปกติ พบในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดลำไส้เล็กส่วน ileum มากกว่า 100 เซนติเมตร² หรือมีการตัดลำไส้เล็กส่วน terminal ileum ส่วนในกลุ่ม secretory diarrhea จะมีลักษณะถ่ายเหลวเป็นน้ำ ซึ่งเกิดจากการดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติที่ลำไส้เล็ก ทำให้มีกรดน้ำดีที่ไม่ถูกดูดซึมส่วนเกินผ่านไปยังลำไส้ใหญ่มากกว่าปกติ กรดน้ำดีส่วนเกินนี้จะกระตุ้นเซลล์ในลำไส้ใหญ่ให้หลั่งสารน้ำออกมาทำให้เกิดอาการถ่ายเหลว

กล่าวโดยสรุปคือ อาการถ่ายเหลวที่เกิดจากกรดน้ำดี เกิดได้ใน 2 ลักษณะ หากกรดน้ำดีในลำไส้ขาด จะทำให้ถ่ายเหลวเป็นมัน หากมีกรดน้ำดีส่วนเกินลงมาถึงลำไส้ใหญ่ จะทำให้ถ่ายเหลวเป็นน้ำ

สรีรวิทยาพื้นฐานของการสร้างและดูดซึมกรดน้ำดี²

น้ำดี สร้างขึ้นจากตับ และหลั่งออกมายังท่อน้ำดี ประกอบด้วยสารต่างๆ หลายชนิด ได้แก่

- โพลีไฟไลปิด
- โคลเลสเตอรอล
- บิลิรูบิน
- กรดน้ำดี
- ไบคาร์บอเนต

กรดน้ำดี ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักในน้ำดี มีหน้าที่หลายอย่าง คือ กระตุ้นให้เกิดการไหลของน้ำดีและสารต่างๆ จากตับออกมาในน้ำดี เช่น โคลเลสเตอรอล โพลีไฟไลปิด ช่วยในการย่อยและดูดซึมไขมัน ช่วยในการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน ได้แก่ วิตามิน เอ ดี อี เค ช่วยควบคุมสมดุลของโคลเลสเตอรอลในร่างกาย ช่วยทำลายเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ ช่วยป้องกันการเกิดนิ่วแคลเซียมในถุงน้ำดี และนิวอีอกซาเลตในไต เป็นต้น

กรดน้ำดีถูกสร้างโดยเซลล์ตับ โดยสร้างจากสารตั้งต้น คือ โคลเลสเตอรอล หลั่งออกมารวมในน้ำดี และจะถูกเก็บไว้ที่ถุงน้ำดีในขณะอดอาหาร แต่เมื่อรับ




ประทานอาหารจะเกิดการกระตุ้น cholecystokinin จากลำไส้เล็กทำให้เกิดการบีบตัวของถุงน้ำดีและการคลายตัวของหูรูดที่ปลายท่อน้ำดี (sphincter of Oddi) น้ำดีจึงไหลลงมาถึงลำไส้เล็ก เพื่อทำหน้าที่ต่างๆ ข้างต้น หลังจากนั้น ร้อยละ 95 ของกรดน้ำดีจะถูกดูดซึมกลับไปยังหลอดเลือดดำส่วนพอร์ทัลเข้าสู่ตับ (enterohepatic circulation) โดยทั้งวิธี passive และ active transportation ที่ลำไส้เล็กส่วน ileum โดยตับจะผลิตกรดน้ำดีขึ้นใหม่เพียงร้อยละ 5 เท่านั้น

กรดน้ำดีจะหลั่งออกมาใหม่เมื่อมีการกระตุ้นจากมื้ออาหาร โดยจะเกิดการไหลเวียนเช่นนี้ 2-3 ครั้งต่อมื้ออาหาร รวมเป็น 6-10 ครั้งต่อวัน เกิดการดูดซึมกรดน้ำดี 10-30 กรัมต่อวัน มีกรดน้ำดีเพียง 0.2-0.6 กรัมที่ไม่ถูกดูดซึมและถูกขับออกมาทางอุจจาระ หากการดูดซึมกลับของกรดน้ำดีลดลงมากจนตับไม่สามารถสร้างกรดน้ำดีทดแทนได้ทัน จะทำให้ร่างกายขาดกรดน้ำดีในการช่วยย่อยไขมัน (form micelle) เป็นผลให้เกิดอาการท้องเสียแบบ steatorrhea ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่มีการตัดลำไส้เล็กส่วน ileum เกิน 100 เซนติเมตร แต่ถ้าการดูดซึมกลับของกรดน้ำดีลดลงไม่มากนัก และตับยังสามารถสร้างกรดน้ำดีทดแทนได้ทัน ก็จะไม่เกิดภาวะการขาดกรดน้ำดีหรือไม่เกิด steatorrhea แต่จะเกิดปัญหา การมีน้ำดีส่วนเกินที่ไม่สามารถดูดซึมจากลำไส้เล็กผ่านไปลำไส้ใหญ่ปริมาณมากขึ้น กรดน้ำดีชนิดหลักที่ทำให้เกิดอาการถ่ายเหลวลักษณะนี้ ได้แก่ ชนิด dihydroxy bile acid ซึ่งหากมีความเข้มข้นต่ำจะลดการดูดซึมของสารน้ำที่ลำไส้ใหญ่ แต่หากมีความเข้มข้นสูงจะกระตุ้นการหลั่งสารน้ำมากขึ้นผ่านการหลั่งคลอไรด์ โดยรวมคือมีผลทำให้เกิดการดูดซึมน้ำที่ลำไส้ใหญ่ลดลง กระตุ้นการหลั่งสารน้ำและเกลือแร่จากลำไส้ใหญ่ เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการถ่ายเหลวชนิด secretory diarrhea

กลไกการเกิดโรค²

ในบทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการเกิดโรคท้องเสียเรื้อรังชนิด secretory diarrhea จากภาวะการดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติ เนื่องจากเป็นภาวะที่วินิจฉัยยากและเกิดได้จากหลายสาเหตุ ส่วน fatty diarrhea มักไม่มีปัญหาในการวินิจฉัย เนื่องจาก มีอาการชัดเจน อุจจาระเป็นมัน มักเกิดในผู้ป่วยที่มีประวัติตัดลำไส้เล็กส่วน



ileum ออกมาก และมักมีอาการจากการขาดสารอาหารอื่นๆ ร่วมด้วย (short bowel syndrome)

1. Enterohepatic circulation

มีการลดลงของการดูดซึมกรดน้ำดีที่ลำไส้กลับไปตับ (ดูดซึมกลับน้อยกว่าร้อยละ 95) แต่ตับยังสามารถสร้างกรดน้ำดีชดเชยได้ ผลคือ ร่างกายไม่ขาดกรดน้ำดี แต่ทำให้มีการดูดน้ำดีผ่านไปที่ลำไส้ใหญ่มากขึ้น กรดน้ำดีมีผลต่อเซลล์เยื่อลำไส้ใหญ่เป็นผลให้เกิด secretory diarrhea ตามมา สาเหตุเป็นได้ทั้งจากรอยโรคในลำไส้เล็ก หรือลำไส้เล็กส่วน ileum ถูกตัดแต่ไม่เกิน 100 เซนติเมตร

2. Ileal bile acid transport

การดูดซึมกรดน้ำดีที่บริเวณ terminal ileum เกิดที่บริเวณ brush border ผ่านทาง apical sodium bile acid transporter (ASBT) โดยจะดูดซึมกรดน้ำดีชนิด conjugated form เป็นหลัก หากมีภาวะบางอย่าง เช่น แบคทีเรียในลำไส้เล็กเจริญผิดปกติ (small intestinal bacterial overgrowth; SIBO) แบคทีเรียในลำไส้เล็กจะเปลี่ยนกรดน้ำดีจาก conjugated form ไปเป็น deconjugated form มีผลทำให้การดูดซึมของกรดน้ำดีลดลงได้

3. Negative feedback^{2,3}

การสร้างกรดน้ำดีจากตับถูกควบคุมโดย cytochrome P-450 7A1 (CYP7A1) เป็นหลัก ซึ่งจะมี negative feedback โดยผ่านกลไกคือ เมื่อกรดน้ำดีผ่านไปยังลำไส้เล็กส่วน terminal ileum และถูกดูดซึมกลับแล้ว จะไปจับกับ Farnesoid X receptor (FXR) ที่อยู่ที่บริเวณ ileal enterocytes กระตุ้นให้เกิดการสร้างฮอโมน (enteric hormone) ที่เรียกว่า Fibroblast growth factor-19 (FGF19) ซึ่งจะหลั่งออกมายังหลอดเลือดดำพอร์ทัล และไปจับกับ receptor ที่เซลล์ตับ มีผลยับยั้ง CYP7A1 และลดการสร้างกรดน้ำดี ซึ่งเป็นกลไกควบคุมการสร้างกรดน้ำดีในปริมาณที่เหมาะสม หากมีการสร้าง FGF19 ลดลง (ทั้งๆ ที่ลำไส้ไม่มีความผิดปกติ)



ปกติและสามารถดูดซึมกรดน้ำดีกลับไปตับได้เป็นปกติ) จะทำให้ขาดกลไกยับยั้งการสร้างกรดน้ำดีที่เหมาะสม ตับสร้างกรดน้ำดีมากผิดปกติ ทำให้กรดน้ำดีมีปริมาณมากเกินไปกว่าที่จะดูดซึมกลับได้หมดที่ลำไส้เล็ก จึงมีกรดน้ำดีส่วนเกินผ่านไปยังลำไส้ใหญ่ ทำให้เกิดการถ่ายเหลว ทั้งที่ไม่มีความผิดปกติของลำไส้ส่วนใดเลย ซึ่งการสร้าง FGF19 ที่ลดลงนี้ อาจเป็นกลไกในการเกิด BAM ชนิดปฐมภูมิ หรือที่เรียกว่า primary bile acid diarrhea หรือ idiopathic bile acid malabsorption (I-BAM)⁴

การแบ่งชนิดของภาวะการดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติ

การดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติสามารถแบ่งได้เป็น 3 ชนิด⁵ ได้แก่

ชนิดที่ 1 ชนิดทุติยภูมิที่เกิดจากพยาธิสภาพที่ลำไส้เล็กส่วน ileum เช่น การตัดลำไส้เล็กส่วน ileum (Ileal resection) หรือมีการอักเสบของ ileum เช่นในโรค Crohn's disease

ชนิดที่ 2 ชนิดปฐมภูมิ หรือ ไม่ทราบสาเหตุ (primary or idiopathic bile acid malabsorption) มีการลดการสร้าง FGF19 ทำให้ขาดกลไกยับยั้งการสร้างกรดน้ำดีที่เหมาะสม

ชนิดที่ 3 ชนิดทุติยภูมิที่เกิดจากโรคต่างๆ ของระบบทางเดินอาหารที่ไม่ใช่ส่วนของ ileum โดยตรง เช่น ภาวะหลังตัดถุงน้ำดี (cholecystectomy) ภาวะหลังตัดเส้นประสาทเวกัส (vagotomy) ภาวะแบคทีเรียในลำไส้เล็กเจริญผิดปกติ (small intestinal bacterial overgrowth) ความผิดปกติของลำไส้หลังฉายแสง (radiation enteropathy) โรค Celiac disease โรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง และอื่นๆ

พบภาวะการดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติครั้งแรกในผู้ป่วยที่เป็นโรคของลำไส้เล็กส่วน ileum ในปี ค.ศ. 1967⁶ ซึ่งตรงกับชนิดที่ 1 ข้างต้น หลังจากนั้นจึงมีการพบภาวะการดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติในผู้ป่วยที่ไม่มีพยาธิสภาพของลำไส้เล็กส่วน ileum ในปี ค.ศ. 1976⁷ ซึ่งตรงกับชนิดที่ 2 ข้างต้น และอธิบายจากการสร้างของ FGF19 ที่ enterocyte ของลำไส้ส่วน ileum ลดลง หลังจากนั้นจึงได้มีการแบ่งภาวะนี้เป็น 3 ชนิด ดังกล่าว⁵

การวินิจฉัย⁸

การตรวจพบกรดน้ำดีส่วนเกินในอุจจาระอาจเป็นวิธีที่แม่นยำ แต่เป็นการตรวจที่มีเฉพาะสถานที่วิจัยใหญ่ๆ และไม่แพร่หลาย ปัจจุบันมีวิธีตรวจที่ง่ายและเชื่อถือได้มากกว่า ในการตรวจว่ามีการดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติหรือไม่ ได้แก่

1. SeHCAT test

SeHCAT test หรือ ⁷⁵Se-homocholeic acid taurine test เริ่มใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ.1981⁹ ซึ่งสามารถทำได้หากมีหน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่มี gamma camera โดยหลักการคือ ให้รับประทานแคปซูลยา SeHCAT ที่บรรจุกรดน้ำดีที่มี radioisotope labeled และสามารถผ่าน enterohepatic circulation เหมือนกรดน้ำดีที่สร้างจากตับปกติ หลังจากนั้นให้ทำการสแกนดูปริมาณ SeHCAT ที่สะสมค้างอยู่ในร่างกายหลัง 7 วัน ซึ่งคนปกติหากมีการดูดซึมกรดน้ำดีค่อนข้างดีจะมีปริมาณ SeHCAT หลงเหลืออยู่มากกว่าร้อยละ 15 ในรายที่ผิดปกติจะเสียกรดน้ำดีออกไปทางอุจจาระ ทำให้มีปริมาณคงเหลือในร่างกายน้อย คือมีค่าน้อยกว่าร้อยละ 10 ซึ่งทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม bile acid sequestrants แม้ว่าจะเป็นการตรวจที่ไม่ซับซ้อน ปลอดภัย และราคาไม่แพง แต่การตรวจนี้ก็ยังไม่สามารถส่งตรวจได้ในหลายๆ ประเทศ รวมถึงยังไม่เป็นที่รับรองในสหรัฐอเมริกา SeHCAT test มีความไวร้อยละ 80-90 มีความจำเพาะร้อยละ 70-100¹⁰⁻¹²

2. 7 α -OH-4-cholesten-3-one (C4) test¹³⁻¹⁵

7 α -OH-4-cholesten-3-one หรือย่อว่า C4 เป็นสารตั้งต้นของการสร้างกรดน้ำดี ซึ่งสามารถวัดระดับของสารนี้ในเลือดได้ โดยวิธี high-performance liquid chromatography (HPLC) โดยมีหลักการ คือ หากมีการดูดซึมของกรดน้ำดีลดลง จะทำให้มีการสร้างกรดน้ำดีชดเชย ทำให้มีการสร้างสารตั้งต้นชนิดนี้มากขึ้น กล่าวโดยสรุปคือ หากมีการสร้างกรดน้ำดีจากเซลล์ตับมากขึ้น สารนี้ (C4) ต้องมีระดับเพิ่มขึ้นแปรผันตามกันในกระแสเลือด



ข้อจำกัดของการตรวจนี้คือ ใช้เวลาตรวจนาน ต้องใช้เทคนิคการตรวจพิเศษ และยังไม่เป็นที่แพร่หลาย แต่สามารถใช้ได้ในบางประเทศ เช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ไม่มีการตรวจ SeHCAT test

ความชุก

ภาวะการดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติเริ่มมีการรายงานเพิ่มมากขึ้นในหลายๆ การศึกษา โดยพบบ่อยในผู้ป่วยโรค Crohn's disease โดยเฉพาะหากมีการตัดลำไส้เล็กส่วน ileum ซึ่งภาวะนี้ในอดีตมักไม่ได้รับการวินิจฉัย แต่หลังจากมีการตรวจพิเศษ เช่น SeHCAT test ทำให้สามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้มากขึ้น

มีการศึกษาวิจัยหลายชิ้นที่รายงานถึงภาวะ BAM ในผู้ป่วยท้องเสียเรื้อรัง โดยการศึกษาที่ใหญ่ที่สุดนั้นมีจำนวนผู้ป่วย 304 ราย เป็นการศึกษาของ Smith และคณะ¹⁶ ใช้ค่า SeHCAT test ที่น้อยกว่าร้อยละ 10 เป็นเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ BAM แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มแรกได้แก่ผู้ป่วย Crohn's disease ที่มีการผ่าตัดลำไส้เล็กส่วน ileum พบภาวะ BAM ร้อยละ 97 (36 จาก 37 ราย) กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วย Crohn's disease ที่ไม่ได้รับการผ่าตัดลำไส้ พบภาวะ BAM ร้อยละ 54 (24 จาก 44 ราย) กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะและ/หรือผ่าตัดถุงน้ำดี (vagotomy and pyloroplasty with/without cholecystectomy) พบภาวะ BAM ร้อยละ 58 (15 จาก 26 ราย) และในกลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนที่มีอาการท้องเสียเด่น (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome; IBS-D) พบภาวะ BAM ร้อยละ 33 (65 จาก 197 ราย) โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วย IBS-D ที่มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุดที่มีการทำ SeHCAT test

Wedlake และคณะ¹⁷ ได้ทำการศึกษาแบบ systematic review ในปี ค.ศ. 2009 รวบรวมการวินิจฉัยภาวะ BAM ในผู้ป่วย IBS-D ที่ได้รับการตรวจ SeHCAT test ทั้งสิ้นจาก 18 งานวิจัย จำนวนผู้ป่วยรวม 1,223 ราย (**ตารางที่ 1**) ซึ่งจากการศึกษานี้ หากแยกตามค่า SeHCAT test ที่จุดตัดต่างๆ ในกรณีวินิจฉัยภาวะ BAM จะพบว่า ในกลุ่มที่ SeHCAT test น้อยกว่าร้อยละ 5 มีความชุกของภาวะ BAM คิดเป็นร้อยละ 10 แต่ถ้าเป็นผู้ป่วยที่ SeHCAT test มีค่าน้อยกว่าร้อยละ 10 ซึ่ง



ตารางที่ 1 การศึกษาแบบ systematic review โดย Wedlake และคณะ¹⁷ เกี่ยวกับภาวะ bile acid mal-absorption โดยการตรวจ SeHCAT test ในผู้ป่วย IBS-D

การศึกษาโดย (ปี ค.ศ.)	จำนวนผู้ป่วย (คน)	จำนวนผู้ป่วยที่มีผล SeHCAT test ผิดปกติที่จุดตัดต่างๆ (คน)		
		น้อยกว่า ร้อยละ 5	น้อยกว่า ร้อยละ 10	น้อยกว่า ร้อยละ 15
Merrick (1885)	43		5	12
Sciarretta (1986)	13		6	
Sciarretta (1987)	38		12	
Williams (1991)	181	23	39	60
Ford (1992)	74	3	15	20
Galatola (1992)	98		56	
Eusufzai (1993)	24	3	11	
Sciarretta (1994)	31		18	
Brydon (1996)	46		13	
Rudberg (1996)	20		3	8
Sinha (1998)	17	1	6	9
Rossel (1999)	150			30
Smith (2000)	197		65	
Ung (2000)	36		13	
Fernandez-Banares (2001)	23		15	
Wildt (2003)	133	13	21	24
Muller (2004)	37		15	
Fernandez-Banares (2007)	62		28	
รวม	1,223	43	339	163



เป็นค่ามาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัย มีจำนวนผู้ป่วย IBS-D 1,073 ราย ตรวจพบผลบวก 339 ราย คิดเป็นร้อยละ 32 และในกลุ่มที่มีค่า SeHCAT test น้อยกว่าร้อยละ 15 พบว่ามีการศึกษาวิจัยอยู่ 7 ชิ้น ได้ผลบวก 163 ราย จาก 618 ราย คิดเป็นร้อยละ 26

จากการศึกษานี้ อาจพอสรุปได้ว่า ผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนที่มีอาการท้องเสียเด่น ควรได้รับตรวจเพื่อวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะ BAM ออกก่อน เนื่องจากพบภาวะการติดเชื้อกรดน้ำดีผิดปกติถึงหนึ่งในสามของผู้ป่วยกลุ่มนี้

การรักษา

แบ่งเป็น 2 ชนิดตามสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการท้องเสีย คือ ร่างกายขาดกรดน้ำดี และ กรดน้ำดีเกิน

1. การรักษาภาวะขาดกรดน้ำดี

การรักษาภาวะขาดกรดน้ำดี ที่ทำให้เกิดการย่อยไขมันผิดปกติ ทำให้เกิดอาการถ่ายเหลวเป็นมันทำได้โดยการให้กรดน้ำดีชดเชย ได้แก่ ยาในกลุ่ม Bile acid replacement โดยยาในกลุ่มนี้ที่มีการใช้บ่อยที่สุด ได้แก่ ursodeoxycholic acid (UDCA) แต่ที่มีการใช้รักษาอาการท้องเสียจะเป็นยาในกลุ่ม Ox bile และยาใหม่ที่มีการศึกษาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ได้แก่ cholylsarcosine

1.1 Ursodeoxycholic acid (UDCA)

เป็น bile acid therapy ที่มีการใช้แพร่หลายมากที่สุด โดยเริ่มแรกได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยในถุงน้ำดี ต่อมาจึงได้รับข้อบ่งชี้ในการรักษาโรค primary biliary cirrhosis ซึ่งสามารถชะลอการเกิดพังผืดในตับและลดอัตราการตายได้ UDCA สามารถชดเชยจำนวนกรดน้ำดีที่ไหลเวียนในร่างกายได้ถึงร้อยละ 40 สำหรับการรักษา short bowel syndrome ส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาในแง่ของการลด cholestasis จากการให้ parenteral nutrition¹⁸ แต่ในแง่ของการลด steatorrhea ยังไม่มีการศึกษาที่กล่าวถึงมากนัก คงมีแต่การศึกษาในแมวที่ได้รับการตัด ลำไส้ jejunoileal re-



section (ร้อยละ 85 ของความยาวลำไส้เล็ก) และให้ UDCA ขนาด 15 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัม เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าทำให้อาการถ่ายเหลวลดลง ทั้งจำนวนครั้ง และลักษณะอุจจาระ¹⁹

1.2 Ox bile extracts

สกัดจากน้ำดีของวัว เป็น mixture of natural conjugated bile acids โดยมีส่วนประกอบหลักคือ taurocholic acid ซึ่งมีการศึกษาหลายการศึกษา²⁰⁻²³ ในผู้ป่วย short bowel syndrome พบว่าลดอาการถ่ายเหลวที่เป็นแบบ fat malabsorption ได้ โดยในอดีตเชื่อว่าการให้กรดน้ำดีในผู้ป่วย short bowel syndrome ที่ยังมีลำไส้ใหญ่เหลืออยู่อาจทำให้ถ่ายเหลวเป็นน้ำมากขึ้นแม้อาการถ่ายเป็นมันจะดีขึ้น แต่จากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่ากรดดูดีซึมไขมันดีขึ้น และไม่เพิ่มปริมาณของอุจจาระ

1.3 Cholylsarcosine

เป็น synthetic conjugated bile acid ที่เริ่มมีการศึกษามากขึ้นในมนุษย์ตั้งแต่ปี ค.ศ.1993²³⁻²⁷ การศึกษาโดย Gruy-Kapral C และคณะ²³ ในผู้ป่วย 4 รายที่มีการให้ยานี้ในขนาด 2 กรัมต่อมื้ออาหารพบว่าการดูดซึมไขมันเพิ่มขึ้นจาก 65.5 เป็น 94.5 กรัมต่อวัน และอาการถ่ายเหลวเป็นมันดีขึ้น โดยไม่ทำให้อาการถ่ายเหลวเป็นน้ำเพิ่มขึ้นแต่ในบางการศึกษา²⁵ พบว่าผู้ป่วยบางรายที่ยังมีลำไส้ใหญ่อยู่อาจมีอาการถ่ายเหลวเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังเริ่มมีการศึกษาใหม่ๆ ในรูปแบบยา enteric-coated cholylsarcosine ที่เชื่อว่าจะทำให้เกิดอาการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร น้อยกว่าแบบดั้งเดิมที่เป็นชนิดแคปซูล²⁷

2. การรักษาภาวะกรดน้ำดีเกิน

การรักษาหลักของอาการท้องเสียที่เกิดจากกรดน้ำดีเกินเนื่องจากการดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติ ได้แก่ การให้ยากลุ่ม bile acid sequestrants ที่จะไปจับกับกรดน้ำดีส่วนเกินในลำไส้ที่จะผ่านไปยังลำไส้ใหญ่และกระตุ้นให้เกิดอาการท้องเสีย ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ cholestyramine, colestipol และ colesevelam

2.1 Cholestyramine หรือ Colestyramine

เป็นยากลุ่ม bile acid sequestrants ที่จับกับกรดน้ำดี โดยเป็นลักษณะ

ของเรซิน¹ ได้มีการใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการท้องเสียหลังการผ่าตัดลำไส้เล็กส่วน ileum มาตั้งแต่ปี ค.ศ.1969²⁸ ซึ่งหากดูผลการตอบสนองต่อการรักษาจากการศึกษาของ Wedlake และคณะ¹⁷ ในผู้ป่วย IBS-D ที่พบภาวะ BAM พบว่ามีการศึกษาวิจัยถึง 15 ชิ้นที่ศึกษาถึงประสิทธิผลของยาและพบว่าในกลุ่มที่มีค่า SeHCAT test ต่ำกว่าจะมีผลการตอบสนองดีกว่าในกลุ่มที่มีค่า SeHCAT test สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.007$) กล่าวคือ ในกลุ่มที่มีค่า SeHCAT test น้อยกว่าร้อยละ 5 มีการให้ยา 24 ราย มีการตอบสนอง 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 96 ส่วนในกลุ่มที่มีค่า SeHCAT test น้อยกว่าร้อยละ 10 มีการตอบสนอง 122 รายจาก 152 ราย คิดเป็นร้อยละ 80 และในกลุ่มที่มีค่า SeHCAT test น้อยกว่าร้อยละ 15 ถึงแม้จะมีการตอบสนองต่อยาน้อยที่สุดคือ 52 จาก 74 ราย ก็ยังคิดเป็นร้อยละ 70

แม้ว่าการตอบสนองต่อยา cholestyramine จะค่อนข้างดีจากผลการศึกษาวิจัยหลายชิ้น^{5,29} แต่ก็มีข้อจำกัดในแง่ของการรับประทานยา ซึ่งทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานต่อเนื่องได้ จากลักษณะของรสและเนื้อแข็งที่เป็นเรซิน พบว่าผู้ป่วยที่กินยาในกลุ่มนี้ในการรักษาไขมันในเลือดสูงเกินครึ่งหนึ่งหยุดยาภายใน 1 ปี³⁰ ซึ่งสอดคล้องกับอีกงานวิจัยอีกชิ้นหนึ่งที่ศึกษาในการรักษาผู้ป่วย idiopathic BAM ที่ต้องหยุดยา 6 รายจาก 16 รายที่ติดตามการรักษาจนครบ³¹ โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ ท้องผูก ท้องอืด ปวดเกร็งท้อง และคลื่นไส้ ดังนั้นจึงทำให้มีการคิดค้นยาในรูปแบบ enterocoated tablets ซึ่งจะไปแตกตัวในลำไส้ใหญ่ ทำให้รับประทานง่ายขึ้น แต่ก็ยังเป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็ก³² และไม่ได้มีการทำยาในรูปแบบนี้ออกมาวางขายจริง ขนาดยาของ cholestyramine ที่ใช้รักษาภาวะ BAM ยังไม่ได้มีขนาดแนะนำที่เหมาะสม ขนาดยามีตั้งแต่ 2 กรัม ก่อนนอน ครั้งเดียว เพิ่มจนถึง 4 กรัม วันละ 3 ครั้ง

2.2 Colestipol

มักใช้เป็นยาลดไขมัน ยังไม่มีการศึกษาใหญ่ๆ ที่มีผลต่อภาวะ BAM หรืออาการถ่ายเหลว ส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาขนาดเล็กและใช้ทดแทนในกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานยา cholestyramine ไม่ได้ เช่น การศึกษาในผู้ป่วย collagenous colitis 27 ราย³³ ที่พบ SeHCAT test น้อยกว่าร้อยละ 10 จำนวน 12 ราย (คิดเป็น

ร้อยละ 44) มีการให้ยา colestipol 3 ราย และให้ยา cholestyramine 24 ราย พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัย BAM มีอาการถ่ายเหลวดีขึ้น แต่ในการศึกษาที่ไม่ได้ระบุรายละเอียดว่าในรายที่ได้ colestipol ทั้ง 3 รายมีผล SeHCAT test เป็นอย่างไร นอกจากนี้ยังคงเคยมีการศึกษาการใช้ยาเพื่อป้องกันอาการถ่ายเหลวหลังจากการฉายแสงบริเวณอุ้งเชิงกราน พบว่าไม่มีความแตกต่างจากยาหลอก แต่มีผลข้างเคียงมากกว่า³⁴

2.3 Colesevelam

เป็นยาในกลุ่ม bile acid sequestrants ที่มีความสามารถในการจับกับกรดน้ำดีมากกว่า cholestyramine โดยเริ่มแรกใช้ในการรักษาภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง และต่อมามีการใช้ใน BAM และ IBS-D มากขึ้น เช่น การศึกษาของ Suwebatu T. Odunsi-Shiyanbade และคณะ³⁵ ในผู้ป่วย IBS-D 24 ราย มี 12 รายได้ colesevelam เทียบกับอีก 12 ราย ที่ได้ยาหลอก พบว่าจำนวนการถ่ายไม่แตกต่างกัน แต่มีแนวโน้มดีกว่าในแง่ของ stool consistency ($p=0.12$) และ ease stool passage ($p=0.048$) แต่ในการศึกษานี้มีการตรวจพบภาวะ BAM จากการตรวจวัดระดับ 7α C4 เพียง 4 ใน 24 ราย

การศึกษาวิจัยอีกชิ้นหนึ่งของ Puleston และคณะ³⁶ เป็นการศึกษาขนาดเล็ก ทำในผู้ป่วย BAM 4 ราย ที่ไม่สามารถรับประทาน cholestyramine ได้ แต่สามารถรับประทาน colesevelam ได้โดยที่อาการท้องเสียดีขึ้นทั้ง 4 ราย และไม่มีผลข้างเคียง ระยะเวลาที่รับประทานยาอยู่ระหว่าง 2-7 เดือน ซึ่งยานี้เป็นรูปแบบยาเม็ดขนาด 625 มิลลิกรัม รับประทานง่ายกว่า cholestyramine และขนาดที่ใช้คือ 1.25-3.75 กรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยา cholestyramine ได้ ก็พบว่าถ้าเปลี่ยนมาเป็นยา colesevelam ก็สามารถรับประทานได้ดี³⁷ แต่มีข้อจำกัดคือยังไม่มีการศึกษาใหญ่ๆ ที่เป็นแบบ double-blind หรือ randomized studies ทำให้ยานี้ยังไม่ได้รับการรับรองในการรักษาภาวะ bile acid malabsorption

การให้ยาในกลุ่ม bile acid sequestrants นั้นอาจมีผลไปจับตัวกับสารอื่นๆ ได้ จึงมีข้อแนะนำว่าหากต้องรับประทานยาอื่นร่วมด้วย ให้รับประทานยานั้น 1 ชั่วโมงก่อน หรือ 5-6 ชั่วโมงหลังรับประทานยาในกลุ่ม bile acid sequestrants และ



เนื่องจากยาในกลุ่มนี้อาจมีผลต่อการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน คือ วิตามินเอ ดี อี เค จึงแนะนำให้ตรวจหาภาวะการขาดวิตามินดังกล่าวเป็นระยะ

การรักษาอื่นๆ

ผู้ป่วยในกลุ่ม BAM ชนิดทุติยภูมิ เช่น ในชนิดที่ 1 และ 3 อาจมีการรักษาเฉพาะบางอย่างที่ช่วยลดอาการท้องเสียได้ เช่น ในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดลำไส้ส่วน ileum เกิน 100 เซนติเมตร อาจเกิดภาวะ short bowel syndrome ทำให้มีการดูดซึมไขมันผิดปกติจาก bile acid pool ที่ลดลง จนทำให้เกิดอาการท้องเสียถ่ายเป็นมัน (steatorrhea) ร่วมด้วย การรักษาโดยการรับประทานอาหารไขมันต่ำร่วมกับการให้ medium-chain triglycerides²⁹ ควบคู่ไปกับการให้ cholylsarcosine ซึ่งเป็น bile acid analogue ที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น

ในกลุ่มผู้ป่วย Crohn's disease การให้ยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์อาจทำให้ภาวะ BAM ดีขึ้น จากการเพิ่มของ apical membrane sodium bile acid transporter (ASBT) ที่บริเวณ terminal ileum ทำให้สามารถดูดซึมกรดน้ำดีได้มากขึ้น³⁸

ในกรณีที่ภาวะ BAM เกิดร่วมกับ SIBO ให้การรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะร่วมด้วย³⁹ เป็นต้น

สรุป

ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการถ่ายเหลวเรื้อรังอาจมีสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับกรดน้ำดีโดยแบบแรกเป็นภาวะขาดกรดน้ำดี ส่วนใหญ่เกิดจากการตัดลำไส้เล็กส่วน terminal ileum เกิน 100 เซนติเมตร จะทำให้มีการย่อยไขมันผิดปกติ ทำให้ถ่ายเหลวเป็นมัน ส่วนแบบที่สองเกิดจากภาวะดูดซึมกรดน้ำดีผิดปกติ ทำให้มีกรดน้ำดีส่วนเกินผ่านไปยังลำไส้ใหญ่และกระตุ้นให้เกิดการถ่ายเหลวเป็นน้ำ ซึ่งภาวะนี้มักจะไม่ได้รับการวินิจฉัย หรือมีการวินิจฉัยต่ำกว่าความเป็นจริง ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลำไส้แปรปรวนที่มีอาการท้องเสียเด่นก็สามารถพบภาวะนี้ถึงหนึ่งในสาม ซึ่งอาจวินิจฉัยได้ด้วยการรักษาแล้วดูผลการตอบสนองต่อยา (therapeutic trial) โดยการให้ยาในกลุ่ม bile



acid sequestrants ซึ่งหากได้ผลดีก็จะช่วยวินิจฉัยภาวะนี้ได้ แต่หากอยู่ในสถานที่ที่สามารถส่งตรวจ SeHCAT test ซึ่งเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะนี้ เช่นในประเทศแถบยุโรป ก็ควรจะได้รับการส่งตรวจเพื่อจะช่วยในการวินิจฉัยและทำการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999;116:1464-86.
2. Mark F, Lawrence SF, Lawrence JB, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Ninth Edition ed: Elsevier Science; 2010.
3. Walters JRF, Tasleem AM, Omer OS, Brydon WG, Dew T, le Roux CW. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastro Hepatol* 2009;7:1189-94.
4. Hofmann AF. Chronic diarrhea caused by idiopathic bile acid malabsorption: an explanation at last. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:461-4.
5. Fromm H, Malavolti M. Bile acid-induced diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986; 15:567-82.
6. Hofmann AF. The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: choleric enteropathy. *Gastroenterology* 1967;52:752-7.
7. Thaysen EH, Pedersen L. Idiopathic bile acid catharsis. *Gut* 1976;17:965-70.
8. Walters JR, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:349-57.
9. Boyd GS, Merrick MV, Monks R, Thomas IL. Se-75-labeled bile acid analogs, new radiopharmaceuticals for investigating the enterohepatic circulation. *J Nucl Med* 1981;22:720-5.
10. Merrick MV, Eastwood MA, Ford MJ. Is bile acid malabsorption underdiagnosed? An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of SeHCAT retention. *BMJ* 1985; 290:665-8.



11. Sciarretta G, Vicini G, Fagioli G, Verri A, Ginevra A, Malaguti P. Use of 23-selena-25-homocholyltaurine to detect bile acid malabsorption in patients with ileal dysfunction or diarrhea. *Gastroenterology* 1986;91:1-9.
12. Fellous K, Jian R, Haniche M, Marteau P, Messing B, Rian JD, et al. Mesure de l'absorption iléale des sels biliaires par le test à l'homotaurocholatemarqué au sélénium 75. Validation et signification clinique. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18:865-72.
13. Sauter GH, Munzing W, von Ritter C, Paumgartner G. Bile acid malabsorption as a cause of chronic diarrhea: diagnostic value of 7 α hydroxy-4-cholesten-3-one in serum. *Dig Dis Sci* 1999;44:14-19.
14. Brydon WG, Nyhlin H, Eastwood MA, Merrick MV. Serum 7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one and selenohomocholyltaurine (SeHCAT) whole body retention in the assessment of bile acid induced diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:117-23.
15. Sciarretta G, Fagioli G, Furno A, Vicini G, Cecchetti L, Grigolo B, et al. 75SeHCAT test in the detection of bile acid malabsorption in functional diarrhoea and its correlation with small bowel transit. *Gut* 1987;28:970-5.
16. Smith MJ, Cherian P, Raju GS, Dawson BF, Mahon S, Bardhan KD. Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *J R Coll Physicians Lond* 2000;34:448-51.
17. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome". *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:707-17.
18. de Marco G, Sordino D, Bruzzese E, di Caro S, Mambretti D, Tramontano A, et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:387-94.
19. Kouti V, Papazoglou L, Flaskos J, Angelopoulou K, Karkavelas G, Rallis T. Ursodeoxycholic acid promotes intestinal adaptation in a cat model of short bowel syndrome. *Fundam Clin Pharmacol* 2011;25:734-42.



20. Fordtran JS, Bunch F, Davis GR. Ox bile treatment of severe steatorrhea in an ileectomy-ileostomy patient. *Gastroenterology* 1982;82:564-8.
21. Djurdjević D, Popović O, Necić D, Hranisavljević S. Ox bile treatment of severe steatorrhea in a colectomy and ileectomy patient. *Gastroenterology* 1988;95:1160.
22. Little KH, Schiller LR, Bilhartz LE, Fordtran JS. Treatment of severe steatorrhea with ox bile in an ileectomy patient with residual colon. *Dig Dis Sci* 1992;37:929-33.
23. Gruy-Kapral C, Little KH, Fordtran JS, Meziere TL, Hagey LR, Hofmann AF. Conjugated bile acid replacement therapy for short-bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;116:15-21.
24. Schmassmann A, Fehr HF, Locher J, Lillienau J, Schteingart CD, Rossi SS, et al. Cholylsarcosine, a new bile acid analogue: metabolism and effect on biliary secretion in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1171-81.
25. Heydorn S, Jeppesen PB, Mortensen PB. Bile acid replacement therapy with cholylsarcosine for short-bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:818-23.
26. Popović OS, Jojić N, Necić D. Cholylsarcosine for bile acid deficiency caused by ileal resection. *Dig Dis Sci* 1999;44:1931-2.
27. Fürst T, Bott C, Stein J, Dressman JB. Enteric-coated cholylsarcosine microgranules for the treatment of short bowel syndrome. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:53-60.
28. Hofmann AF, Poley JR. Cholestyramine treatment of diarrhea associated with ileal resection. *N Engl J Med* 1969;281:397-402.
29. Westergaard H. Bile Acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10:28-33.
30. Hiatt JG, Shamsie SG, Schectman G. Discontinuation rates of cholesterol-lowering medications: implications for primary care. *Am J Manag Care* 1999;5:437-44.
31. Rossel P, Jensen HS, Qvist P, Arveschoug A. Prognosis of adult-onset idiopathic bile acid malabsorption. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:587-90.
32. Jacobsen O, Hojgaard L, Hylander ME, Wielandt TO, Thale M, Jarnum S, et al. Effect of enterocoated cholestyramine on bowel habit after ileal resection: a



- double blind crossover study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1315-8.
- s33. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000;46:170-5.
34. Stryker JA, Chung CK, Layser JD. Colestipol hydrochloride prophylaxis of diarrhea during pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:185-90.
35. Odunsi-Shiyanbade ST, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Carlson P, Busciglio IA, et al. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesevelam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:159-65.
36. Puleston J, Morgan H, Andreyev J. New treatment for bile salt malabsorption. *Gut* 2005;54:441-2.
37. Knox JF, Rose D, Emmons J, et al. Colesevelam for the treatment of bile acid diarrhea induced diarrhea in Crohn's disease: patients intolerant of cholestyramine. *Gastroenterology* 2004;5:W1399.
38. Jung D, Fantin AC, Scheurer U, Fried M, Kullak-Ublick GA. Human ileal bile acid transporter gene ASBT (SLC10A2) is transactivated by the glucocorticoid receptor. *Gut* 2004;53:78-84.
39. Roberts SH, James O, Jarvis EH. Bacterial overgrowth syndrome without "blind loop": A cause for malnutrition in the elderly. *Lancet* 1977;2:1193-5.