



<http://www.gastrothai.net>

# จุลสาร

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 20 ฉบับที่ 104 ประจำเดือน พฤษภาคม-สิงหาคม 2556



Endoscopic Corner



Interhospital Conference

- Research Highlight
- Invasive Fascioliasis
- Mixed Cryoglobulinemia and HCV
- A Young Woman with Abdominal Pain for 10 Years and Short Stature

## ประธานบรรณาธิการ

จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

## กองบรรณาธิการ

มณฑิรา มณีรัตนะพร

สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

อภิชาติ แสงจันทร์

# สารบัญ

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ วาระ พ.ศ. 2555-2557	1
บ.ก. บอกกล่าว	4
สรุปการประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ	6

## Review Article

<b>Mixed Cryoglobulinemia and Hepatitis C Viral Infection</b>	9
รจนา ชนะเจริญกิจ, รัตนา บุญศิริจันทร์	
<b>Liver Abscess Caused by Invasive Fascioliasis</b>	29
กัณวีร์ เทศเกตต์, ชเนศ ชิตาพนารักษ์	

## Interhospital Conference

<b>A Woman with Abdominal Pain for 10 Years and Short Stature</b>	42
กวางพงศ์ เตชภูวานันท์, จุลจักร ลิ้มศรีวิไล, สุพจน์ พงศ์ประสพชัย	

## Research Highlight

มณฑิรา มณีรัตนะพร	62
-------------------	----

## Endoscopic Corner

<b>Whitish Granular Lesions of Duodenal Mucosa</b>	66
ทัศนีย์ ศรีประยูร	
ใบสมัครสมาชิกสมาคม	72

---

จัดรูปเล่มและดำเนินการพิมพ์

**สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร**

3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110

โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347

โทรสาร 0-2258-7954

E-mail : [bkkmed@gmail.com](mailto:bkkmed@gmail.com)

---

# คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ

## วาระ: พ.ศ. 2555-2557

1. นพ.พิศาล ไม้เรียง นายกสมาคม
2. พญ.วโรชา มหาชัย รุ่งตำแหน่งนายก
3. พญ.โหมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ อุปนายก
4. นพ.สุเทพ กลชาณวิทย์ เลขาธิการ
5. พ.ต.หญิง พญ.จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เภรัญญิก
7. นพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ ประธานฝ่ายปฎิคมและสวัสดิการ
8. นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ ประธานฝ่ายวิจัย
9. พญ.อาภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
10. พญ.ดวงพร ทองงาม ประธานฝ่ายวารสาร
11. นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
12. น.อ.นพ.ชินวัตร สุทธิวนา ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
13. พ.อ.นพ.วานิช ปิยนรินทร์ ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
14. นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ ประธานฝ่ายหาทุน
15. นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา ประธานฝ่ายจริยธรรม
16. นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร ผู้แทนชมรมเอ็นโดสโคปี่
17. นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์ ผู้แทนชมรมโมลิตีแห่งประเทศไทย
18. พล.ท.นพ.สุรพล ชื่นรัตนกุล ผู้แทนชมรมโรคกระเพาะอาหาร
19. นพ.พิเศษ พิเศษพงษา ผู้แทนชมรมลำไส้เล็กลำไส้ใหญ่
20. นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิทร์ ผู้แทนชมรมโรคตับแห่งประเทศไทย
21. นพ.อภิชาติ แสงจันทร์ ผู้แทนชมรมตับอ่อนและทางเดินน้ำดี
22. พญ.ชวณพิศ สุทธินนท์ กรรมการกลาง



- |                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| 23. นพ.ถนอม จิวสีปพงษ์              | กรรมการกลาง |
| 24. นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี           | กรรมการกลาง |
| 25. พญ.นภาพร จำรูญกุล               | กรรมการกลาง |
| 26. พญ.บุปผา พรธิดาร                | กรรมการกลาง |
| 27. พญ.ปิยะธิดา หาญสมบุรณ์          | กรรมการกลาง |
| 28. นพ.พลรัตน์ วิไลรัตน์            | กรรมการกลาง |
| 29. นพ.พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์         | กรรมการกลาง |
| 30. พ.ต.ท.นพ.ยีนยง เจียงวิรัชชัยกุล | กรรมการกลาง |
| 31. นพ.รัฐกร วิไลชนม์               | กรรมการกลาง |
| 32. พญ.รัตนา บุญศิริจันทร์          | กรรมการกลาง |
| 33. พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ         | กรรมการกลาง |
| 34. นพ.สุพจน์ ตันติพานิชธีระกุล     | กรรมการกลาง |
| 35. นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม             | กรรมการกลาง |
| 36. พญ.กวรรณิการ์ พรพัฒน์กุล        | ที่ปรึกษา   |
| 37. นพ.กำพล กลั่นกลิน               | ที่ปรึกษา   |
| 38. พญ.ชุตติมา ประมูลสินทรัพย์      | ที่ปรึกษา   |
| 39. นพ.เต็มชัย ไชยนุวัตติ           | ที่ปรึกษา   |
| 40. นพ.ทวี รัตนชูเอก                | ที่ปรึกษา   |
| 41. นพ.ทองดี ชัยพานิช               | ที่ปรึกษา   |
| 42. นพ.นุสนธ์ กลัดเจริญ             | ที่ปรึกษา   |
| 43. นพ.บัญชา โอวาทพารพร             | ที่ปรึกษา   |
| 44. พญ.บุษบา วิวัฒน์เวคิน           | ที่ปรึกษา   |
| 45. นพ.พงษ์พีระ สุวรรณกุล           | ที่ปรึกษา   |
| 46. นพ.พินิจ กุลละวณิชย์            | ที่ปรึกษา   |
| 47. นพ.มานิต สีโหวลิต               | ที่ปรึกษา   |
| 48. พญ.ลินดา บรรวณ                  | ที่ปรึกษา   |
| 49. พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์ เสาวรส        | ที่ปรึกษา   |



- |                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| 50. พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา      | ที่ปรึกษา |
| 51. พญ.วิภากร เพิ่มพูล          | ที่ปรึกษา |
| 52. พญ.วีณา วงศ์พานิช           | ที่ปรึกษา |
| 53. พญ.ศศิประภา บุญญพิสิฐ       | ที่ปรึกษา |
| 54. นพ.สถาพร มานัสสถิตย์        | ที่ปรึกษา |
| 55. นพ.สมพนธ์ บุญยคุปต์         | ที่ปรึกษา |
| 56. นพ.สมหมาย วิไลรัตน์         | ที่ปรึกษา |
| 57. นพ.สวัสดิ์ หิตะนันท์        | ที่ปรึกษา |
| 58. นพ.สัจพันธ์ อิศรเสนา        | ที่ปรึกษา |
| 59. นพ.สิน อนุราษฎร์            | ที่ปรึกษา |
| 60. นพ.สุชา คุระทอง             | ที่ปรึกษา |
| 61. นพ.สุริยะ จักกะพาก          | ที่ปรึกษา |
| 62. พล.อ.ต.นพ.สุจินต์ จารุจินดา | ที่ปรึกษา |
| 63. พ.อ.นพ.สุรพล สุรงค์ศรีรัฐ   | ที่ปรึกษา |
| 64. พล.ต.นพ.อนุชิต จุฑะพุทธิ    | ที่ปรึกษา |
| 65. นพ.อุดม คชินทร              | ที่ปรึกษา |
| 66. นพ.อำนาจ ศรีรัตนบัลล์       | ที่ปรึกษา |
| 67. พญ.อรพรรณ ชินะภาค           | ที่ปรึกษา |
| 68. นพ.องอาจ ไพรสณฑ์ราษฎร์      | ที่ปรึกษา |

## สวัสดิ์ค๊ะ ท่านสมาชิกสมาคมฯ

เมื่อวันที่ 11-13 กรกฎาคม ที่ผ่านมา พวกเราได้เข้าร่วมงานประชุมวิชาการกลางปี 2556 ที่โรงแรมฮิลตัน อ.หัวหิน จ.ประจวบคีรีขันธ์ ซึ่งเราได้ใช้ชื่อหัวข้อประชุมว่า Frontiers in Gastroenterology for Present and Future เรามีผู้ร่วมลงทะเบียนประชุมทั้งหมด 311 คน บรรยายภาคศึกษาค้น เรื่องต่างๆ ที่มีการบรรยายล้วนเป็นที่สนใจของผู้เข้าร่วมประชุม และผลการประเมินความพึงพอใจอยู่ในระดับที่ดีถึงดีมาก

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง หัวข้อบรรยายในครึ่งวันสุดท้ายของการประชุม ซึ่งถึงแม้ว่าจะเหลือผู้เข้าร่วมประชุมจริงๆ น้อยกว่าครึ่ง (ตามธรรมชาติของการประชุมทุกประเภท) แต่ผลการประเมินความพึงพอใจพบว่า การบรรยายและเนื้อหาประโยชน์ที่ได้รับอยู่ในระดับดีมากทุกหัวข้อ จนหลายต่อหลายคนอาจจะเสียดายมากที่พลาดโอกาสเข้าฟัง

ที่สำคัญในงานประชุมที่ผ่านมา ได้มีการนำเสนอผลงานวิจัยของแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ซึ่งเราได้นำ E-poster มาไว้ใน website ของสมาคมฯ ([www.gastrothai.net](http://www.gastrothai.net)) เรียบร้อยแล้ว

สำหรับงานประชุมวิชาการประจำปี (ปลายปี) 2556 จะจัดขึ้นวันที่ 19-21 ธันวาคม 2556 ที่โรงแรมโนโวเทล อ.ชะอำ จ.เพชรบุรี โดยรายละเอียดเกี่ยวกับชื่อหัวข้อประชุม และเนื้อหาการประชุม ขอให้ท่านสมาชิกรอดูติดตามข่าวสารประชาสัมพันธ์กันต่อไปนะคะ

ในวันที่ 18 พฤศจิกายน 2556 นี้ สมาคมของเราจะจัด โครงการให้ความรู้



และส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารแก่ประชาชน ที่โรงพยาบาลสตูล อ.เมือง จ.สตูล ซึ่งในครั้งนี้เป็นครั้งที่สองแล้วนับจากครั้งแรกที่จัดขึ้นที่โรงพยาบาลบึงกาฬในช่วงเวลาเดียวกันของปีก่อน สมาชิกท่านใดสนใจจะไปร่วมกิจกรรมนี้กับเรา ขอเชิญติดต่อหรือสอบถามรายละเอียดผ่านทางเลขานุการของสมาคมฯ คุณพรทิพย์ จิณแพทย์ โทร. 02-419-7282 ต่อ 118 หรือ Email: porntip.jinpat@gmail.com ได้ค่ะ

มาถึงตัวจุลสารฉบับนี้บ้าง เรามีภาพสวยๆ หลายภาพ ทั้งใน Endoscopic Corner และใน Interhospital Conference ซึ่งล้วนเป็นกรณีผู้ป่วยที่น่าสนใจมาก รวมทั้ง Review Articles อีกสองเรื่อง แถมด้วย Research Highlight อีกเล็กน้อยพอหอมปากหอมคอ

ความล่าช้าและข้อผิดพลาดทั้งปวง ทางบรรณาธิการขออภัยไว้ และจะพยายามปรับปรุงแก้ไขตามกำลังความสามารถ ด้วยความตั้งใจที่จะนำความรู้วิชาการและข่าวสารประชาสัมพันธ์สู่มวลสมาชิกค่ะ เรายังรอรับบทความจากเพื่อนสมาชิกทั้งหลายเหมือนเดิมนะคะ

**จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล**

drjindarat@yahoo.com



# สรุปการประชุมคณะกรรมการ อำนวยการสมาคมฯ

การประชุม ครั้งที่ 2/2556 วันศุกร์ที่ 8 มีนาคม 2556 เวลา 10.00 - 12.00 น.

ณ ห้องประชุม ชั้น 22 อาคารศูนย์การแพทย์วิชัยยุทธ กรุงเทพฯ

เปิดประชุมเวลา 10.15 น.

## วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ

1.1 แจ้งผลรางวัลอายุรแพทย์ดีเด่น ประเภทอายุรแพทย์รุ่นใหม่ (ผู้นำเสนอ: นพ.พิศาล ไม้เรียง)

นพ.พิศาล ไม้เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าตามที่เสนอชื่อสมาชิกเพื่อขอพิจารณาอายุรแพทย์ดีเด่นของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ประจำปี 2556 นั้น ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ แจ้งว่า นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร ได้รับรางวัลอายุรแพทย์ดีเด่นประเภทอายุรแพทย์รุ่นใหม่โดดเด่น ประจำปี 2556

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

1.2 ทูนเฟลโลว์ไปประชุม AGA 2013 (ผู้นำเสนอ: นพ.กำธร เผ่าสวัสดี)

นพ.กำธร เผ่าสวัสดี ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสำหรับในปี 2556 เฟลโลว์ที่ได้รับการเสนอชื่อเพื่อไปเสนอผลงานวิจัยทั้งในรูปแบบ oral presentation และ poster presentation ในการประชุม AGA 2013 ที่สหรัฐอเมริกา มีจำนวน 8 ท่าน ทั้งนี้จึงขออนุมัติเบิกเงินค่าสนับสนุนให้แก่เฟลโลว์ทั้ง 8 ท่านๆ ละ 80,000 บาท

ที่ประชุมมีมติอนุมัติ

1.3 การจัดโครงการส่งกล้องกระเพาะอาหารเพื่อโรงพยาบาลที่ขาดแคลนอายุรแพทย์โรคทางเดินอาหาร ครั้งที่ 2 (ผู้นำเสนอ: นพ.พิศาล ไม้เรียง)

นพ.พิศาล ไม้เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสำหรับในปี 2556 มีโครงการส่งกล้องกระเพาะอาหารและการบรรยายให้ความรู้แก่คนไข้ คาดว่าน่าจะ

เป็นช่วงเดือนพฤศจิกายน 2556 ณ รพ.สตูล ขณะนี้อยู่ในระหว่างการติดต่opr  
ประสานงานความคืบหน้าจะแจ้งให้ทราบต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

1.4ชี้แจงแนวทางการทำวิจัยจากฐานข้อมูลของสำนักงานหลักประกัน  
สุขภาพแห่งชาติ (ผู้นำเสนอ: อ.อรุณ จิรวัดณ์กุล)

นพ.พิศาล ไม้เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าตามที่ได้รับอนุมัติงบประมาณจากคณะกรรมการเงินออกจำนวน 300,000 บาทเพื่อทำงานวิจัยจากฐานข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ นั้น ในกรณีนี้จึงได้เชิญ อ.อรุณ จิรวัดณ์กุล มาอธิบายแนวทางการทำวิจัยจากข้อมูลของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติให้แก่คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ได้รับทราบ

เนื่องจากฐานข้อมูลของงานวิจัยมีค่อนข้างหลากหลายและต้องใช้เวลาค่อนข้างมากในการชี้แจง ดังนั้นที่ประชุมเสนอให้เชิญ อ.อรุณ จิรวัดณ์กุล มาร่วมเป็นวิทยากรในการประชุมสำหรับเรื่องนี้โดยเฉพาะในวันที่ 29 มีนาคม 2556 ณ ห้องประชุมชั้น 2 อาคารศูนย์การแพทย์วิชัยยุทธ

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

**วาระที่ 2** รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 1/2556

ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 1/2556 โดยไม่มีมีการแก้ไข

**วาระที่ 3** เรื่องพิจารณา

3.1 การพิจารณาและอนุมัติงบประมาณ ประจำปี พ.ศ.2556 (ผู้นำเสนอ นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์)

นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เภรณญิก ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับการขออนุมัติงบประมาณของแต่ละฝ่ายประจำปี 2556 ซึ่งปีงบประมาณของสมาคมเริ่มวันที่ 1 เมษายน ถึงวันที่ 31 มีนาคมของปีถัดไป รายละเอียดการเสนองบประมาณแต่ละฝ่ายตามเอกสารประกอบการประชุม ดังนั้นจึงขอให้ที่ประชุมคณะกรรมการช่วยพิจารณาด้วย



ที่ประชุมได้ร่วมกันพิจารณาแล้ว มีมติอนุมัติงบประมาณตามที่แต่ละฝ่าย  
เสนอประจำปี 2556 เป็นจำนวนเงิน 6,107,180 บาท

#### **วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ (ถ้ามี)**

4.1 ทูลสนับสนุนสมาชิกสมาคมไปศึกษาและดูงานที่ต่างประเทศ (ผู้นำ  
เสนอ: นพ.อุดม คชินทร)

นพ.อุดม คชินทร ประธานพิจารณาทูลสนับสนุนสมาชิกสมาคมไป  
ศึกษาและดูงานที่ต่างประเทศได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าปัจจุบันนี้ยังมีทุน GAT-Eisai  
จำนวน 1 ทุน เพื่อมอบให้แก่สมาชิกสมาคมเพื่อไปศึกษาอบรมในสถาบันการแพทย์  
ทุนนี้ประกอบด้วย ค่าเครื่องบินไป-กลับ ค่าที่พัก ค่าใช้จ่ายระหว่างการศึกษาอบรม  
รวมเป็นเงินทั้งหมด 200,000 บาท (สองแสนบาทถ้วน) และผู้ขอรับทุนจะต้อง  
ติดต่อสถานที่ฝึกอบรมให้ได้ก่อนที่จะขอรับทุน ปัจจุบันนี้ยังไม่มีผู้ขอรับทุนมาตั้งปี  
2551 ซึ่งยังมีเหลือ 1 ทุน และเมื่อหมดทุนนี้แล้ว ทางบริษัทเอไอเอสจะไม่มีทุนนี้อีก  
ขณะนี้ผู้สนใจจะขอรับทุนดังกล่าวคือ พญ.อัญชญา แสนศักดิ์ จากรพ.ศูนย์อุดรธานี  
โดยจะไปศึกษาอบรมที่ประเทศญี่ปุ่น ซึ่งกำลังรอการตอบรับจากสถาบันที่จะไป  
ศึกษาอบรม ความคืบหน้าจะแจ้งให้ทราบต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.2 รายงานความคืบหน้าการประชุมวิชาการ APDW 2012 (ผู้นำเสนอ:  
นพ.อุดม คชินทร)

นพ.อุดม คชินทร ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าขณะนี้ยังไม่ทราบ  
รายรับที่แน่นอน ยังอยู่ในระหว่างการตรวจสอบบัญชีรายรับรายจ่าย คาดว่าน่าจะ  
เสร็จสิ้นก่อนการประชุม APDW 2013 ที่เชียงใหม่

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

# Mixed Cryoglobulinemia and Hepatitis C Viral Infection

รจนา ณะเจริญกิจ  
รัทนา บุญศิริจันทร์

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

อุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic HCV infection) พบประมาณ 170 ล้านคนทั่วโลก นอกจากจะเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดตับแข็ง และมะเร็งตับแล้ว การติดเชื้อไวรัสยังไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้เกิดอาการและอาการแสดงอื่นๆ นอกตับได้ โดยเฉพาะที่รุนแรงและพบได้บ่อย คือ “mixed cryoglobulinemia”

Cryoglobulinemia คือ ภาวะที่มี immunoglobulin ในกระแสเลือด ซึ่งจะเกิดการตกตะกอนเมื่ออยู่ในภาวะที่มีอุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิปกติของร่างกาย และจะละลายเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น

Cryoglobulin แบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด ตาม Brouet classification<sup>1</sup> (ตารางที่ 1)

Type I จะพบได้ใน plasma cell dyscrasia เช่น multiple myeloma หรือ Waldenstrom macroglobulinemia

Type II และ III เป็น mixed type cryoglobulinemia ซึ่งสัมพันธ์กับการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัส HIV และไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอื่นๆ นอกจากนี้ยังพบได้ในโรคกลุ่ม connective tissue disease, autoimmune diseases และโรคมะเร็ง ได้อีกด้วย<sup>2,3</sup>



ตารางที่ 1 Brouet classification of cryoglobulin

Type	Composition	Percentage	Description
Type I	Single monoclonal immunoglobulins	10-15% of the total cases	Usually IgM Sometimes, represented by light chains
Type II	Immunocomplexes formed by monoclonal IgM	50-60% of reported cases	Polyclonal IgG + monoclonal IgM (which has an rheumatoid factor activity)
Type III	Immunocomplexes formed by polyclonal IgM	25-% of reported cases	Polyclonal IgG + polyclonal IgM (which has an rheumatoid factor activity)

## พยาธิกำเนิด

มีรายงานการเกิด mixed cryoglobulinemia ครั้งแรกในปี ค.ศ.1966 โดย Meltzer และคณะ<sup>52</sup> พบผู้ป่วย 9 ราย ที่มาด้วยอาการผื่น ปวดข้อ อ่อนเพลีย แต่ในขณะนั้นยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่ชัดเจนรวมถึงความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ

การศึกษาในเวลาต่อมาทำให้ทราบว่าไวรัสตับอักเสบบีกระตุ้น B-lymphocytes โดยเกิด polyclonal B-cell activation ผ่านทาง E2 envelope glycoprotein ของไวรัส ซึ่งจะไปรวมกับ CD81 receptor (HCV receptors บน B-lymphocytes) และกระตุ้นการสร้าง cryoglobulin, rheumatoid factor และ autoantibody ขึ้น<sup>4</sup>

ผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia พบอุบัติการณ์ของ anti-HCV antibody ได้ประมาณร้อยละ 40-50<sup>5</sup> นอกจากนี้ การตรวจพบ HCV particle บนผิวของ lymphocyte ของผู้ป่วย cryoglobulinemia ยังเป็นหลักฐานที่แสดงถึงพยาธิกำเนิดของการเกิดโรคนี้ว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

## ลักษณะทางคลินิก

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังพบการเกิดภาวะ mixed cryoglobu-



linemia ใต้ร้อยละ 36-55 แต่มีเพียงร้อยละ 2-10 ของผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia เท่านั้นที่จะแสดงอาการทางคลินิก<sup>6-8,55</sup>

อาการที่เกิดขึ้น เรียกว่า mixed cryoglobulinemia syndrome หรือ cryoglobulinemic vasculitis อาการทางคลินิกที่พบบ่อย ได้แก่ อาการทางผิวหนัง ข้อ ระบบประสาทส่วนปลาย และอาการทางไต

### อาการทางผิวหนัง

พบได้บ่อยที่สุด โดยเกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดขนาดเล็ก พบลักษณะ palpable purpura ใต้ร้อยละ 70-90 ของผู้ป่วย<sup>56,57</sup> (ภาพที่ 1) ผื่นมีลักษณะเป็นจุดสีแดงหรือแดงคล้ำขนาด 3-10 มม. ขึ้นกระจุกกระจาย หรืออยู่รวมกันเป็นกลุ่มเล็กๆ และจะพบมากที่ขาท่อนล่าง ผื่นผิวหนังชนิดนี้จะสัมพันธ์กับท่าทางการยืนนานๆ (orthostatic) เนื่องจากการสร้าง cryoglobulin ถูกกระตุ้นจากภาวะ venous stasis รอยโรคมักอยู่ที่ตำแหน่งใกล้ข้อเท้า ผื่นจะขึ้นเป็นๆ หายๆ คงอยู่ต่อเนื่องประมาณ 3-10 วัน เมื่อหายจะกลายเป็นแผลเป็นสีน้ำตาล นอกจากนี้ ยังพบ chronic leg ulcers ได้ ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบ leucocytoclastic vasculitis<sup>9</sup>



ภาพที่ 1 Cutaneous cryoglobulinemic vasculitis แสดง Palpable purpura (ภาพซ้าย) Confluent lesion (ภาพกลาง) และ Perimalleolar ulcer (ภาพขวา) Picture from doi:10.1016/j.amjmed.2009.09.038



## อาการทางไต

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มี cryoglobulinemia พบ cryoglobulinemic glomerulonephritis ได้ประมาณ 1 ใน 3<sup>10-12</sup> ซึ่งจะมีความรุนแรงแตกต่างกันคือ ตั้งแต่ asymptomatic proteinuria, hematuria, overt nephritis (ร้อยละ 20-30), nephrotic syndrome (ร้อยละ 20) ไปจนถึง renal insufficiency อย่างไรก็ตาม ภาวะไตวายนั้นพบได้น้อย (ร้อยละ 10) ส่วนความดันโลหิตสูงพบได้บ่อยถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วย

ความผิดปกติทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อยที่สุดคือ membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) โดยพบร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วย cryoglobulinemia ที่มีอาการไตอักเสบ ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ type II IgM (RF) mixed cryoglobulinemia<sup>12,14-16</sup>

## อาการทางระบบประสาท

พบอุบัติการณ์ของ peripheral neuropathy ร้อยละ 50-86 ในผู้ป่วย mixed cryoglobulinemia<sup>17</sup> โดยเป็นชนิด sensory หรือ sensory-motor ก็ได้ ภาวะที่พบบ่อยที่สุดคือ chronic sensory polyneuropathy และพบผู้ป่วยมาด้วยอาการของ mononeuritis multiplex ได้บ่อย<sup>17,18</sup>

Axon ถูกทำลายเนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือด vasa nervorum ซึ่งเกิดจาก cryoglobulin เอง หรือจากภาวะ vasculitis

นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า พบภาวะหลอดเลือดสมองตีบตัน และ Guillain Barre syndrome ได้อีกด้วย<sup>71,72</sup>

## อาการทางข้อ

อาการทางข้อที่สำคัญ ได้แก่ อาการปวดข้อ พบได้ร้อยละ 40-80<sup>19,58</sup> ซึ่งเป็นลักษณะสมมาตรกันทั้ง 2 ข้าง<sup>19</sup> อาการข้ออักเสบพบได้น้อยกว่า เป็นลักษณะ mild nonerosive oligoarthritis ในข้อขนาดกลางถึงขนาดใหญ่ หรืออาจพบ symmetrical polyarthritis ในข้อขนาดเล็กคล้ายกับข้ออักเสบรูมาตอยด์แต่อาการจะ

รุนแรงน้อยกว่า มี morning stiffness ได้ และตรวจ rheumatoid factor ให้ผลบวกกลางประมาณร้อยละ 50-80 ESR สูง แต่ไม่มากเท่า rheumatoid arthritis และไม่พบ rheumatoid nodule<sup>20,21</sup>

การแยกแยะระหว่าง rheumatoid arthritis กับ HCV-related cryoglobulinemia สามารถทำได้โดยตรวจ anti-CCP antibody ซึ่งจะให้ผลลบในกลุ่ม HCV-related

นอกจากนี้ อาจพบ อาการปากและตาแห้ง (xerostomia, xerophthalmia) คล้ายใน Sjögren syndrome ได้<sup>22</sup>

### อาการทางตับ

พบว่าสองในสามของผู้ป่วยที่มี HCV-related mixed cryoglobulinemia จะตรวจพบการอักเสบเรื้อรังของตับ<sup>8,10</sup> ยืนยันจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับซึ่งพบว่า มี chronic active hepatitis หรือตับแข็ง

จาก meta-analysis<sup>23</sup> ซึ่งรวบรวมจากงานวิจัย 19 ชิ้น พบว่า การมี cryoglobulinemia ร่วมด้วยเป็นปัจจัยอิสระที่ส่งเสริมให้ตับแข็งเป็นมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า การมี cryoglobulinemia ร่วมด้วยทำให้โอกาสเกิด advanced liver fibrosis และ steatosis เพิ่มขึ้น 3 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ไม่มี cryoglobulinemia<sup>36</sup>

### อาการอื่นๆ

ได้แก่ อาการปวดท้อง เลือดออกจากทางเดินอาหารจากการมี mesenteric vasculitis<sup>7,8</sup> โรคหัวใจขาดเลือดจาก coronary vasculitis และ diffuse interstitial pulmonary fibrosis ได้<sup>24-26</sup>

### การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาศัยอาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางพยาธิวิทยา ได้มีการออก criteria ในการวินิจฉัย mixed cryoglobulinemia



## โดยคณะวิจัยจากอิตาลี ดัง ตารางที่ 2<sup>2</sup>

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่<sup>27</sup>

1) Cryoglobulin testing โดยตรวจหา serum cryoglobulins หรือ cryocrit

2) Electrophoresis และ immunoelectrophoresis โดยตรวจวัดปริมาณของ total serum protein และ immunoglobulin เพื่อประเมิน monoclonal immunoglobulin และ polyclonal hypergammaglobulinemia

3) Rheumatoid Factor พบได้ร้อยละ 50-80 ของผู้ป่วย<sup>53,54</sup>

4) Complement level โดยตรวจพบการลดลงของ C1 C2 และ C4 ในขณะที่ C3 จะแปรผันตามระยะของโรค

5) Virologic markers (anti-HCV antibody, HCV RNA, hepatitis B virus serology, hepatitis B virus DNA) โดยอุบัติการณ์ของ cryoglobulinemia ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบประมาณร้อยละ 55 และในไวรัสตับ

### ตารางที่ 2 Proposed Criteria for the Diagnosis and Classification of Mixed Cryoglobulinemia

Criteria	Major	Minor
Serologic	Mixed cryoglobulins	Rheumatoid factor
	Low C4	HCV+ HBV+
Pathologic	Leukocytoclastic vasculitis	Clonal B-cell infiltrates (liver or bone marrow)
Clinical	Purpura	Chronic hepatitis
		Membranoproliferative glomerulonephritis
		Peripheral neuropathy
		Skin ulcers

#### Definite mixed cryoglobulinemia syndrome:

- 1) Serum mixed cryoglobulins ( $\pm$  low C4) + purpura + leukocytoclastic vasculitis
- 2) Serum mixed cryoglobulins ( $\pm$  low C4) + 2 minor clinical symptoms + 2 minor serologic/pathologic findings

Essential or secondary mixed cryoglobulinemia syndrome: Absence or presence of well-known disorders (infectious, immunologic or neoplastic)

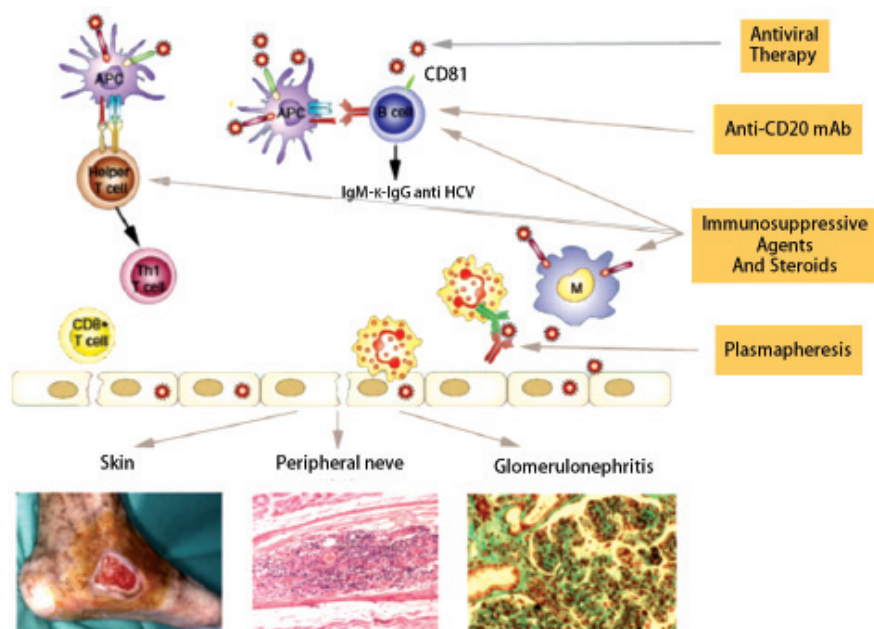
อีกเสบมีพบประมาณร้อยละ 15 (ไม่ได้มีอาการทุกราย)

ระดับของ cryoglobulin, rheumatoid factor และ complement พบว่าไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

## การดูแลรักษา

การรักษาโดยตรง คือ การกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี เพื่อยับยั้ง B-cell clonal expansion และยับยั้งการสร้าง cryoglobulin ใช้เป็นการรักษาเดี่ยวๆ ในรายที่มีอาการไม่รุนแรง

ในรายที่อาการรุนแรง การกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีทำหลังจากให้การรักษาด้วยยากดภูมิจนอาการทุเลาระยะหนึ่ง



ภาพที่ 2 ทางเลือกในการรักษา hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemic vasculitis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 59)

## การรักษาไวรัสตับอักเสบซี

### Pegylated interferon alfa ร่วมกับ ribavirin

เป็นการรักษามาตรฐานในการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ซึ่งได้ผลในการควบคุมไวรัสในระยะยาว (SVR) ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วย จากการศึกษารandomized controlled trial<sup>29-32</sup> พบว่าการให้ combination therapy ด้วย pegylated interferon alfa ร่วมกับ ribavirin ในผู้ป่วย HCV-related cryoglobulinemia ได้ผลการตอบสนองไม่แตกต่างไปจากการรักษาไวรัสตับอักเสบซีทั่วไป และดีกว่าการรักษาด้วย conventional interferon ร่วมกับ ribavirin ทั้งด้าน complete clinical response (ร้อยละ 67.5 เทียบกับ 56.2) virological response (ร้อยละ 62.5 เทียบกับ 53.1) และ immunological response (ร้อยละ 57.5 เทียบกับ 31.2) รวมทั้งโอกาสกลับเป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบซีก็น้อยกว่า<sup>60-62</sup>

ในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง การควบคุมไวรัสได้ในระยะยาว (SVR) ทำให้ cryoglobulinemia หายขาดได้ ต่างกับผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงซึ่งจะมีการกำเริบของโรคได้บ่อยกว่า

จากการศึกษาของ Saadoun et al<sup>32</sup> ในผู้ป่วย 40 ราย โดยใช้ pegylated interferon alfa ร่วมกับ ribavirin ในรายที่อาการไม่รุนแรง มีอาการทางผิวหนัง ดีขึ้นร้อยละ 87.5 (21/24) อาการทางข้อดีขึ้นร้อยละ 81.8 (18/22) อาการทางระบบประสาทดีขึ้นร้อยละ 74 (20/27) และอาการทางไตดีขึ้นร้อยละ 50 (5/10)

ข้อควรระวัง คือการรักษาด้วย interferon อาจกระตุ้นให้ vasculitis เป็นมากขึ้น (glomerulonephritis, neuropathy) และ ribavirin เป็นข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย<sup>33-35</sup>

### การรักษาโดยให้ยาที่ยับยั้งภูมิคุ้มกัน

#### Corticosteroid

ใช้ลดการอักเสบและการสร้างภูมิในระยะแรกของโรค ในรายที่อาการไม่รุนแรงขนาดเริ่มต้นยารับประทานคือ prednisolone 0.5-1.5 mg/kg/day และในรายที่รุนแรงควรใช้ intravenous pulse methylprednisolone 0.5-1.0 g/day 3

วัน ตามด้วยยารับประทาน prednisolone 1.0 mg/kg/day และควรลดขนาดยา ลงภายใน 2-4 สัปดาห์ ข้อควรระวัง คือ ยาสเตียรอยด์อาจทำให้ไวรัสตับอักเสบบี กำเริบขึ้นได้<sup>36-38</sup>

การใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดต่ำอย่างเดียวยังเพื่อทุเลาอาการปวดข้อและผื่น ผิวหนังได้ แต่ไม่ช่วยมากในรายที่มีอาการรุนแรง เช่น อาการทางไตหรือระบบ ประสาทรุนแรง จากการศึกษานึ่งพบว่าการใช้ interferon alfa อย่างเดียว และ in- terferon alfa ร่วมกับ methylprednisolone เป็นเวลา 1 ปี มีการตอบสนองทาง คลินิกดีกว่าการใช้ methylprednisolone อย่างเดียว (ร้อยละ 66 และร้อยละ 71 เทียบกับร้อยละ 22)<sup>62</sup>

### Cytotoxic agents

เช่น cyclophosphamide, chlorambucil และ azathioprin ใช้ร่วมกับ corticosteroid ในการรักษาระยะ induction ในรายที่อาการรุนแรง โดยยากลุ่มนี้ จะลดการสร้าง cryoglobulin โดยไปลดการสร้าง B lymphocyte

ยาที่นิยมใช้มากที่สุด คือ cyclophosphamide ขนาด 2 mg/kg/d ในช่วง สองถึงสามเดือนแรก แต่การใช้ยาในระยะยาวจะเพิ่มผลข้างเคียงและทำให้ไวรัสตับ อักเสบบีกำเริบขึ้นได้<sup>3,37</sup>

ยาที่เริ่มนิยมใช้มากขึ้นเรื่อยๆ คือ mycophenolate mofetil ขนาด 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง ยามีผลจำเพาะต่อ lymphocyte proliferation มากกว่า cyclophos- phamide และมีแนวโน้มที่จะลดปริมาณไวรัสตับอักเสบบีได้ด้วย (เช่นผลจากการ ศึกษาในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตและหัวใจ) เนื่องจากยานี้ไปยับยั้งการทำงานของ inosine monophosphate dehydrogenase เช่นเดียวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา ribavirin นั้นเอง<sup>39</sup>

### Plasmapheresis

ใช้รักษาร่วมในรายที่มีการกำเริบรุนแรงเป็นครั้งคราว โดยเฉพาะในรายที่มี active cryoglobulinemic glomerulonephritis<sup>14,40</sup> การทำ plasmapheresis จะไปลด circulating cryoglobulin ทำให้อาการดีขึ้นชั่วคราว



การทำ plasmapheresis โดยต่อเนื่องไม่มีประโยชน์ เพราะไม่ได้ลดการสร้าง cryoglobulin โดยตรง ควรใช้ควบคู่กับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการเพิ่มขึ้นทันที (rebound) ของ cryoglobulin หลังหยุด plasmapheresis

การทำ plasmapheresis ไม่มีผลต่อการตอบสนองของไวรัสตับอักเสบบี ต่อยา interferon alfa<sup>63</sup>

## Rituximab

เป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 แอนติเจนของ B cells ผลของยาจะลดจำนวนของ B cells และ plasma cells ยังผลให้ลดการสร้าง cryoglobulin

ข้อบ่งชี้ของการใช้ rituximab คือ ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐานสำหรับไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับ cytotoxic agents


ขนาดของ rituximab ที่ให้ คือ 375 mg/m<sup>2</sup> สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ได้ผลดีในการลดจำนวน B Cells และลดปริมาณ cryoglobulin<sup>41-43</sup>

ผลจากการศึกษาในผู้ป่วย 43 รายจากงานวิจัย 8 ชิ้น<sup>44,64-70</sup> พบว่าการรักษาด้วย rituximab ทำให้อาการทางผิวหนังดีขึ้นร้อยละ 73 (24/33) อาการทางข้อดีขึ้นร้อยละ 53 (15/30) อาการทางระบบประสาทดีขึ้นร้อยละ 36 (9/25) และอาการทางไตดีขึ้นร้อยละ 70 (9/13)

ผลข้างเคียงของ rituximab พบได้บ่อยถึงร้อยละ 80 ได้แก่ อาการไข้หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นแพ้ orthostatic hypotension และ bronchospasm แม้อาการเหล่านี้มักจะไม่รุนแรง แต่ก็อาจเป็นเหตุทำให้ต้องระงับการให้ยาได้ นอกจากนี้ข้อควรระวังในบางรายคือ ยาอาจทำให้ไวรัสตับอักเสบบีกำเริบได้ จึงควรให้คู่กับยาต้านไวรัสเสมอ<sup>44</sup> ผลของยาจะคงอยู่ได้ประมาณ 1 ปี ในช่วงนี้อาจมีการกำเริบของ cryoglobulinemia ได้เป็นระยะ ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ rituximab แบบ maintenance therapy กับการให้เป็นระยะเมื่อมีการกำเริบขึ้น

## การรักษาอื่น

การรักษาอื่นๆ ที่มีการทดลองใช้ในผู้ป่วยบางราย เช่น การใช้ anti-tumor



necrosis factor antibodies และการใช้ cyclosporin A<sup>45,46</sup> ซึ่งยังไม่มียาข้อมูลเพียงพอจะนำมาสรุปได้

### การรักษาตามอาการ

ในรายที่อาการไม่รุนแรง เช่น มีเพียงปวดข้อ หรือผื่น purpura ควรให้ prednisolone 0.1-0.3 mg/kg/day ในรายที่มี neuropathic pain ควรใช้ยาในกลุ่ม antidepressant เช่น duloxetine 60-120 mg/day หรือ ยากลุ่มกันชัก pregabalin 300-600 mg/day<sup>48</sup> ในรายที่มี progressive gangrene จาก necrotizing vasculitis ควรให้ iloprost ร่วมด้วย<sup>49</sup>

นอกจากนี้ยังมีการนำ colchicine ซึ่งเป็นยาลดการอักเสบชนิดหนึ่งมาทดลองใช้ด้วย พบว่าได้ผลดีในกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรง โดยให้ในขนาด 1 mg/day เป็นเวลา 6-48 เดือน<sup>50</sup>

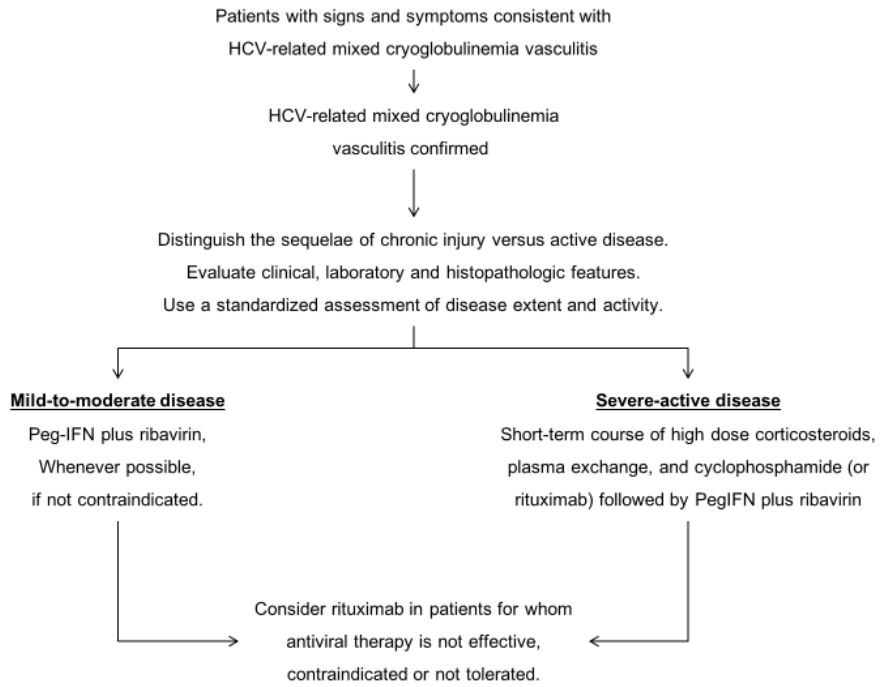
### การรักษาจำแนกตามความรุนแรงของโรค

จำแนกออกเป็น 2 กลุ่ม คือ อาการเล็กน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate disease) และ อาการรุนแรงหรือกำเริบ (severe/active disease) ควรให้การรักษาดังนี้ (ภาพที่ 3)

#### อาการเล็กน้อยถึงปานกลาง

ผู้ป่วยที่มีเพียงอาการปวดข้อ ผื่น purpura มีอาการทางระบบประสาทเช่น peripheral neuropathy หรือมีอาการทางไตเพียงเล็กน้อย (glomerulonephritis with stable renal function, inactive urine sediment, mild to moderate histological lesions at renal biopsy) แนะนำให้รักษาด้วย pegylated interferon alfa ร่วมกันกับ ribavirin ยกเว้นแต่มีข้อบ่งห้าม ขนาดของยาและระยะเวลาการรักษาถือตามการรักษาไวรัสตับอักเสบบีโดยปกติ

ในรายที่การทำงานของไตบกพร่อง ให้ลดขนาดยาของทั้ง pegylated interferon alfa และ ribavirin โดยในกรณีเจาะ ribavirin plasma concentration ได้ ให้รักษาระดับยาไว้ที่ 10-15 micromol/L ไม่แนะนำให้ใช้ ribavirin<sup>51</sup> ในรายที่ GFR



HCV, hepatitis C virus; Peg-IFN, Pegylated alfa Interferon (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 28)

**ภาพที่ 3** การรักษา hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemic vasculitis ตามความรุนแรงของอาการ

<50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**อาการรุนแรงหรือกำเริบ**

ผู้ป่วยที่มีอาการทางไตรุนแรง (nephritic syndrome with renal function impairment or nephritic syndrome with active urine sediment, and severe histological lesions at renal biopsy) หรือ severe motor neuropathy, skin ulcer, wide spread vasculitis แนะนำให้ใช้ corticosteroids หรือ cyclophosphamide ในระยะเริ่มต้น ในรายที่อาการรุนแรงกำปลัน ให้การ



รักษาเสริมด้วย plasmapheresis ร่วมด้วย

อาจนำ rituximab มาใช้เป็น induction therapy แทน cyclophosphamide เพื่อลดผลข้างเคียงของ cyclophosphamide

เมื่อภาวะ vasculitis ควบคุมได้ดีแล้ว จึงให้การรักษาโดยการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีต่อไป

## การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคไม่ดีในกลุ่มที่มีอาการแสดงทางไตและมี vasculitis มาก ปัจจัยลบต่อการพยากรณ์โรคได้แก่ เริ่มวินิจฉัยเมื่ออายุมากกว่า 60 ปี และมีอาการแสดงทางไต<sup>11</sup>

โดยรวมโอกาสมีชีวิตรอดที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 90 แต่หากมีอาการแสดงทางไต จะมีโอกาสรอดชีวิตที่ 5 ปีเหลือร้อยละ 50 เนื่องจากพบอุบัติการณ์การติดเชื้อและอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น<sup>11,13</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974;57:775-88.
2. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55:4-13.
3. Lamprecht P, Gause A, Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2507-16.
4. Antonelli A, Ferri C, Galeazzi M, Giannitti C, Manno D, Mieli-Vergani G, et al. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(Suppl 48):S39-47.
5. Sansonno D, Carbone A, De Re V, Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:572-8.
6. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol.* 2004;40:341-52.





7. Sène D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis.* 2004;19:357-81.
8. Gorevich PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med.* 1980;69:287-308.
9. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2007-15.
10. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia: a study of 29 patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. *Am J Med.* 1966;40:828-36.
11. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:355-74.
12. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int.* 1994;46:1255-1263.
13. Tarantino A, Campise M, Banfi G, Confalonieri R, Bucci A, Montoli A, et al. Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1995;47:618-23.
14. D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1998;54:650-71.
15. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:69-82.
16. Smith KD, Alpers CE. Pathogenic mechanism in membranoproliferative glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:396-403.
17. Zaltron S, Puoti M, Liberini P, Antonini L, Quinzanini M, Manni M, et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1998;30:391-5.



18. Apartis E, Leger J-M, Musset L, Gugenheim M, Cacoub P, Lyon-Caen O, et al. Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:661-6.
19. Lee YH, Ji JD, Yeon JE, Byun KS, Lee CH, Song GG. Cryoglobulinemia and rheumatic manifestations in patients with hepatitis C virus infection. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:728-31.
20. Palazzi C, Olivieri I, D'Amico E, Cacciatore P, Pennese E. Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:2-6.
21. Olivieri I, Palazzi C, Padula A. Hepatitis C virus infection and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:111-22.
22. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, Thibault V, van Boekel T, Piette JC, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:394-7.
23. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002;36:978-85.
24. Matsumori A, Ohashi N, Hasegawa K, Sasayama S, Eto T, Imaizumi T, et al. Hepatitis C virus infection and heart diseases: a multicenter study in Japan. *Jpn Circ J*. 1998;62:389-91.
25. Manganelli P, Salaffi F, Subiaco S, Carotti M, Cervini C, Consigli G, et al. Bronchoalveolar lavage in mixed cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:978-82.
26. Ferri C, La Civita L, Fazzi P, Solfanelli S, Lombardini F, Begliomini E, et al. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol*. 1997;36:360-5.
27. Kallemuchikkal U, Gorevic PD. Evaluation of cryoglobulins. *Arch Pathol Lab Med*. 1999;123:119-25.
28. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of Hepatitis C Virus-related



- Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Med.* 2010;123:400-8.
29. Sabry AA, Sobh MA, Sheaashaa HA, Kudesia G, Wild G, Fox S, et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1924-30.
  30. Rossi P, Bertani T, Baio P, Caldara R, Luliri P, Tengattini F, et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int.* 2003;63:2236- 41.
  31. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, Donada C, Di Gennaro G, Maso LD, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2 b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol.* 2005;42:632-8.
  32. Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long-term follow up study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3696-706.
  33. Boonyapisit K, Katirji B. Severe exacerbation of hepatitisC-associated vasculitic neuropathy following treatment with interferon alpha: a case report and literature review. *Muscle Nerve.* 2002;6:909-13.
  34. Otha S, Yokoyama H, Wada T, Sakai N, Shimizu M, Kato T, et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic hepatitis C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:1040-8.
  35. Bruchfeld A, Lindahl K, Stahle L, Söderberg M, Schvarcz R. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1573-80.
  36. Saadoun D, Asselah T, Resche-Rigon M, Charlotte F, Bedossa P, Valla D, et al. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1337-45.
  37. Campise M, Tarantino A. Glomerulonephritis in mixed cryoglobulinemia: what treatment? *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:281-3.
  38. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis. Implications of antiviral and immunosuppressive therapies. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:585-97.



39. Ramos-Casals M, Font J. Mycophenolate mofetil in patients with hepatitis C virus infection. *Lupus*. 2005;14(Suppl 1):S64-72.
40. Bombardieri S, Ferri C, Paleologo G, Bibolotti E, Camici M, Fosella PV, et al. Prolonged plasma exchange in the treatment of renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. *Int J Artif Organs*. 1983;6(Suppl 1):S47-50.
41. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3054-61.
42. Ghijssels E, Lerut E, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for hepatitis C-negative therapy resistant essential mixed cryoglobulinemia with renal and cardiac failure. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:e34-8.
43. Koukoulaki M, Abeygunasekara SC, Smith KGC, Jayne DRW. Remission of refractory hepatitis C-negative cryoglobulinaemic vasculitis after rituximab and infliximab. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:213-6.
44. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD20. *Blood*. 2003;101:3818-26.
45. Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N, Doudier B, Harle JR, Kaplanski G. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia. *Rheumatology*. 2004;43:532-3.
46. Galeazzi M, Bellisai F, Giannitti C, Manganelli S, Morozzi G, Sebastiani GD. Safety of cyclosporin A in HCV-infected patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1110:544-9.
47. Ferri C, Pietrogrande M, Cecchetti C, Tavoni A, Cefalo A, Buzzetti G, et al. Low-antigen-content diet in the treatment of mixed cryoglobulinemia patients. *Am J Med*. 1989;87:519-24.
48. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiö T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13:153-69.



49. Lo Gullo R, De Filippis L, Caliarì A, Bagnato G. Successful treatment of necrotizing vasculitic lesions after infusion of iloprost in a patient with cryoglobulinemia and chronic HCV infection. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:912-3.
50. Monti G, Saccardo F, Rinaldi G, Petrozzino MR, Gomitoni A, Invernizzi F. Colchicine in the treatment of mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(Suppl 13):S197-9.
51. Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. Guideline 2: treatment of HCV infection patients with CKD. *Kidney Int.* 2008;73(Suppl 109):S20-45.
52. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N. Cryoglobulinemia—a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med.* 1966;40:837-56.
53. Trejo O, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Yagüe J, Jimenez S, de la Red G, et al. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:252-62.
54. Saadoun D, Aaron L, Resche-Rigon M, Pialoux G, Piette JC, Cacoub P. Cryoglobulinaemia vasculitis in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS.* 2006;20:871-7.
55. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2204-12.
56. Monti G, Galli M, Invernizzi F, Pioltelli P, Saccardo F, Monteverde A, et al. Cryoglobulinaemias: a multi-center study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM.* 1995;88:115-26.
57. Dupin N, Chosidow O, Lunel F, Cacoub P, Musset L, Cresta P, et al. Essential mixed cryoglobulinemia. A comparative study of dermatologic manifestations in patients infected or noninfected with hepatitis C virus. *Arch Dermatol.*



- 1995;131:1124-7.
58. Leone N, Pellicano R, Ariata Maiocco I, Modena V, Marietti G, Rizzetto M, et al. Mixed cryoglobulinaemia and chronic hepatitis C virus infection: the rheumatic manifestations. *J Med Virol.* 2002;66:200-3.
  59. Saadoun D, Landau DA, Calabrese LH, Cacoub PP. Hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(8):1234-42. Epub 2007 Jun 12.
  60. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, Leoni M, Del Vecchio S, et al. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood.* 1997;90:3865-73.
  61. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, Vicari O, Marchesi D, Sironi PL, et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med.* 1994;330:751-6.
  62. Dammacco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR, et al. Natural interferon-alpha versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long-term, randomized, controlled study. *Blood.* 1994;84:3336-43.
  63. Hausfater P, Cacoub P, Assogba U, Lebon P, Piette JC. Plasma exchange and interferon-alpha pharmacokinetics in patients with hepatitis C virus-associated systemic vasculitis. *Nephron.* 2002;91:62730.
  64. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1230-3.
  65. Catuogno M, Rezaei S, Priori R, Magrini L, Valesini G. Serum sickness associated with rituximab in a patient with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:406.
  66. Basse G, Ribes D, Kamar N, Mehrenberger M, Esposito L, Guitard J, et al. Rituximab therapy for de novo mixed cryoglobulinemia in renal transplant patients. *Transplantation.* 2005;80:1560-4.
  67. Cai FZ, Ahern M, Smith M. Treatment of cryoglobulinemia associated periph-



- eral neuropathy with rituximab. *J Rheumatol*. 2006;33:1197-8.
68. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, Patriarca F, Tani M, Marin L, et al. Anti-CD20 therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune diseases. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:1951-5.
  69. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;81:842-6.
  70. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:3054-61.
  71. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Leger JM, Maisonobe T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS*. 2005;19(Suppl 3):S128-34.
  72. Petty GW, Duffy J, Houston J, III. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:671-8.

# Liver Abscess Caused by Invasive Fascioliasis

กัณวีร์ เทศเกต  
รณศ ชิตาพนารักษ์

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## ตัวอย่างผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 48 ปี อาชีพ ชาวสวน ภูมิลำเนา อ.แม่วาง จังหวัดเชียงใหม่

**CC** ปวดท้องใต้ชายโครงขวา มา 3 สัปดาห์

**PI** 3 สัปดาห์ PTA มีอาการปวดท้องใต้ชายโครงขวา ปวดตื้อๆ แน่นๆ ร้าวไปหลัง ปวดตลอดเวลาแต่ยังพอทำงานบ้านได้บ้าง มีไข้ต่ำๆ อ่อนเพลียร่วมด้วย อาการปวดไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหารหรือท่าทาง แต่มีอาการอึดแน่นท้อง รับประทานแล้วรู้สึกแน่น ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระและปัสสาวะปกติ ไม่มีอาการตัวเหลืองตาเหลือง น้ำหนักไม่ลด

2 สัปดาห์ PTA ปวดท้องมากขึ้น จึงไปโรงพยาบาลชุมชน แพทย์ได้รับไว้รักษาในโรงพยาบาล ได้ยาปฏิชีวนะ ceftriaxone ฉีดประมาณ 1 สัปดาห์ แต่อาการไม่ดีขึ้น แพทย์จึงส่งตัวมาตรวจรักษาต่อ

**PH** ปฏิเสธโรคประจำตัว ไม่ได้ใช้ยาใดๆ ปฏิเสธอาหารเสริมหรือยาสมุนไพร

**FH** ปฏิเสธโรคตับแข็ง มะเร็งตับ มะเร็งลำไส้ในครอบครัว

**PE** BT 37.8°C, BP 110/65 mmHg, PR 98/min, RR 18/min

**GA** A middle-aged woman, good consciousness





HEENT mildly pale conjunctivae, no icteric sclerae,  
 no signs of chronic liver disease  
 no palpable cervical and axillary lymph node

Heart regular rhythm, no murmur

Lungs clear, no adventitious sound

Abdomen normal contour, soft, no guarding  
 enlarged liver with mild tenderness  
 liver span 10 cm, spleen not palpable  
 active bowel sound

Extremities unremarkable

PR normal sphincter tone, no mass, no rectal shelf

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

CBC: Hb 9.4 g/dL, Hct 27.7%, MCV 85 fL, WBC 14,700/mL (N 52%,  
 L 21.6%, E 26.4%) platelets 302,000/mL

Stool: yellow, soft, no RBC/WBC, no parasite

BUN 6.0 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL

Na 131 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Cl 99 mEq/L, CO<sub>2</sub> 24 mEq/L

LFTs: albumin 2.0 g/dL, globulin 5.6 g/dL,  
 TB 0.77 mg/dL, DB 0.21 mg/dL  
 AST 31 U/L, ALT 27 U/L, AP 143 U/L

PT 19.6 sec (12.2) INR 1.8, PTT 28 sec (28.4)

CEA 0.7 ng/mL, CA19-9 12 U/mL, AFP 5.8 ng/mL

E. histolytica titer: negative

**CT upper abdomen:**

mild hepatomegaly, a large confluent hypodense mass, 8.5x9.8



cm in right lobe of liver. It shows mild enhancement on arterial phase and increased enhancement on portovenous and delayed phase. Left lobe hypertrophy is noted. The biliary tree is not dilated. The portal vein is patent. Gallbladder, pancreas, spleen, adrenal gland, kidney, urinary bladder and uterus are unremarkable. Small amount of free intraperitoneal fluid in upper and lower abdomen. No intraabdominal lymphadenopathy.

### Differential diagnoses

1. Intrahepatic cholangiocarcinoma
2. Liver abscess
3. Metastatic tumor

**Liver FNA:** Highly cellular specimen consisting of numerous of eosinophil and Charcot Leyden crystal, no parasite found. C/S: no growth

**Diagnosis** Eosinophilic liver abscess

ฝีในตับที่พบบ่อยนั้น สาเหตุหลักเกิดจากการติดเชื้อบิด (Amoebic liver abscess) เชื้อแบคทีเรีย (pyogenic liver abscess), เชื้อmelioidยโติลิส (Meliodosis liver abscess)

แต่ยังมีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง โดยเฉพาะในภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยรวมถึงประเทศเพื่อนบ้าน (เวียดนาม พม่า ลาว เกาหลีใต้) ที่มีอาการของฝีในตับร่วมกับพบ peripheral eosinophilia ซึ่งภายหลังตรวจพบว่าเกิดจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ชนิด *Fasciola hepatica* หรือ *Fasciola gigantica* (Fascioliasis)<sup>1</sup>

อาจมีแพทย์บางกลุ่มเรียกกลุ่มอาการนี้ว่าเป็น eosinophilic liver abscess ในความเป็นจริงนั้น การที่พบ peripheral eosinophilia และ liver abscess ร่วม

กันนั้น อาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ได้ เช่น Cysticercosis, Paragonimiasis, Clonorchiasis, Sparganosis, Anisakiasis, Schistosomiasis, Toxoplasmosis, Malignancy หรือ Chemical substance<sup>2</sup>

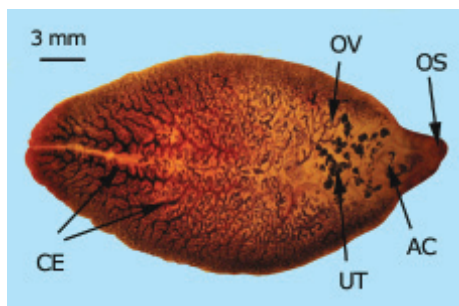
ในที่นี้ ผู้เขียนจะขอกกล่าวถึง liver abscess ที่เกิดจาก invasive fascioliasis เท่านั้น เนื่องจากมีประเด็นที่น่าสนใจเกี่ยวกับลักษณะการดำเนินโรค การวินิจฉัย และการรักษา รวมไปถึงการติดตามและการป้องกัน

## ลักษณะของพยาธิและข้อมูลทางระบาดวิทยา

*Fasciola hepatica* หรือ *Fasciola gigantica* เป็นพยาธิตัวแบน (flat worms) จัดอยู่ใน phylum Platyhelminthes, class Trematoda จัดว่าเป็นพยาธิตัวแบนที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่ (*F. hepatica* up to 30 mm, *F. gigantica* up to 75 mm)<sup>3</sup>

*Fasciola spp.* พบได้ทั่วโลก เช่น ยุโรป อเมริกา แอฟริกา ตะวันออกกลาง เอเชีย<sup>1</sup> รวมถึงประเทศไทย ซึ่งในประเทศไทยจะพบมากในภาคเหนือ ตะวันออกเฉียงเหนือ และภาคกลางตอนบน<sup>4,5</sup>

*Fasciola* มี intermediate host เป็นหอยน้ำจืด ซึ่งสามารถเจริญเติบโตเป็น cercariae และ infective metacercariae อยู่ในพืชน้ำ (watercress) และสามารถติดต่อสู่ วัว ควาย แพะ แกะ และมนุษย์ได้จากการกิน metacercariae ที่อยู่ในพืชน้ำ โดยเฉพาะในแหล่งน้ำที่ใช้ร่วมกันกับวัว ควาย หรือ แพะ แกะนั้น<sup>3</sup>



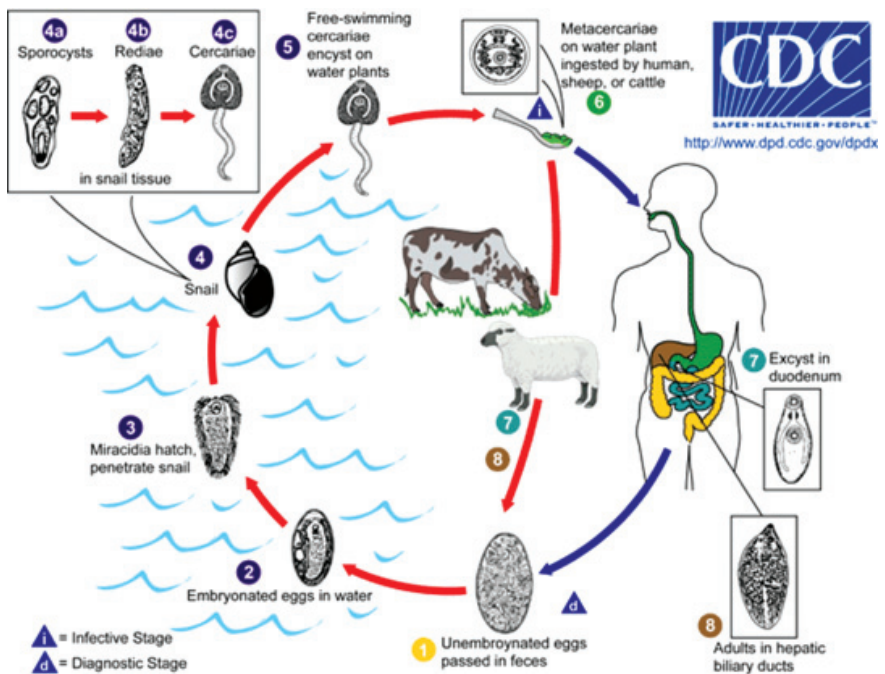
ภาพที่ 1 *Fasciola spp.* adult fluke (<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/fascioliasis.htm>)

### พยาธิกำเนิด<sup>3</sup>

เมื่อคนกิน metacercariae ซึ่งเป็น infective stage เข้ามาใน duodenum ตัวพยาธิจะ excyst ออกจากผนังลำไส้ เข้าสู่ peritoneal cavity และเจาะผ่าน liver capsule เข้าสู่เนื้อตับ จากนั้นจะไชผ่านเนื้อตับไปยัง biliary tract และกลายเป็น adult form เพื่อวางไข่ต่อไป การเจริญของ metacercariae สู่ adult form ในมนุษย์ใช้เวลาประมาณ 3-4 เดือน

### อาการทางคลินิก<sup>6-8</sup>

ผู้ป่วยจะมีอาการหลากหลาย ตั้งแต่ ไข้ ตัวเหลืองตาเหลือง ปวดท้อง ปวดเมื่อยตามตัว อ่อนเพลีย ตรวจร่างกายมักจะพบตับโต ตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ



ภาพที่ 2 *Fasciola* spp. life cycle (<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/fascioliasis.htm>)



เม็ดเลือดขาวสูง และ peripheral eosinophilia (absolute eosinophil count >500/ mL)

### 1. Hepatic phase (acute phase)

เป็นระยะที่พยาธิ migrate ผ่าน duodenum ทาง peritoneal cavity มาถึงตับ ผู้ป่วยมักจะมีอาการไข้ ปวดบริเวณชายโครงขวา และตรวจพบ hepatomegaly โดยอาการมักจะเป็นภายใน 6-12 สัปดาห์หลังจากกิน metacercariae และมักพบ peripheral eosinophilia สูงขึ้นในระยะนี้

### 2. Biliary phase (chronic phase)

เป็นระยะที่ *Fasciola spp.* ไช้ผ่าน liver parenchyma มาอยู่ใน biliary tract ในระยะนี้บางครั้งอาจใช้เวลาถึง 6 เดือนจนถึงหลายปี ผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการ แต่บางครั้งอาจเกิด CBD obstruction ได้ และอาจเกิด complication เช่น cholelithiasis และ cholecystitis ได้ ซึ่งในระยะนี้ อาจพบ peripheral eosinophilia หรือไม่ได้ บางครั้งพยาธิอาจจะไชออกไปอยู่ ectopic sites เช่น subcutaneous tissue of abdominal wall, heart, lungs, brain, genital system, eye ได้ โดยผ่านทาง hematogenous หรือ soft tissue migration

## การวินิจฉัย

เราควรสงสัย fascioliasis ในผู้ป่วยที่มีอาการไข้ ปวดท้อง ตรวจร่างกายพบตับโต และพบ peripheral eosinophilia เราควรซักถามประวัติความเสี่ยง เช่น การรับประทานพืชน้ำ หรือ แหล่งน้ำที่ใช้นั้นมีการใช้ร่วมกันระหว่าง แพะ แกะ วัว ควาย<sup>9</sup>

### 1. การตรวจทาง microscopy

ตรวจพบไข่พยาธิจากการตรวจอุจจาระ แต่การตรวจไม่พบไม่สามารถตัดโรคนี้ได้ เนื่องจากอาจตรวจไม่พบไข่ได้ถ้าอยู่ใน hepatic phase<sup>10</sup> และไข่ก็ไม่สามารถแยกจากกันได้ในระหว่าง *Fasciola hepatica*, *Fasciola gigantica* หรือ intestinal



ภาพที่ 3 *Fasciola* spp. egg (<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/fascioliasis.htm>)

flukes เช่น *Fasciolopsis buski*<sup>3</sup>

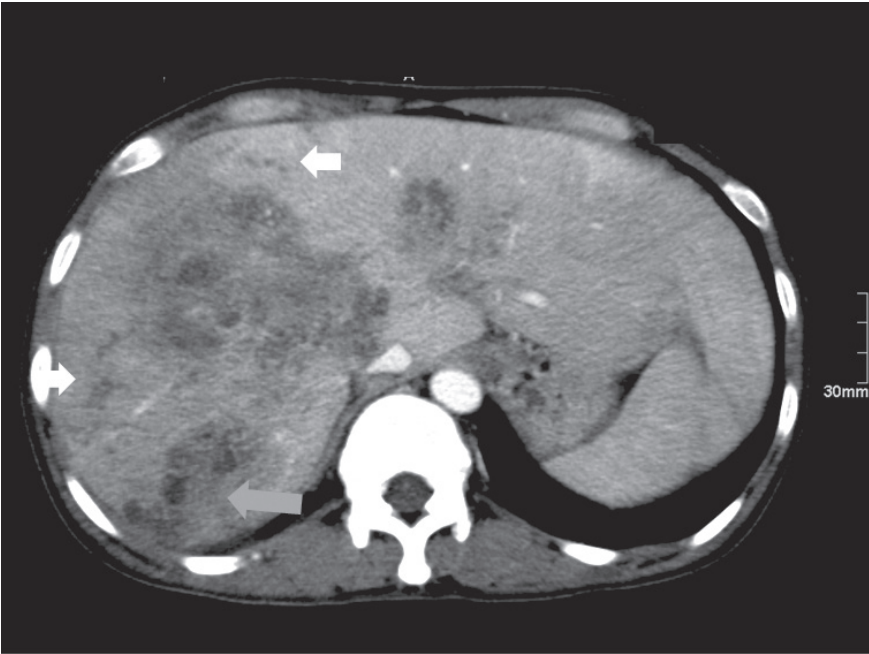
## 2. การตรวจ serology

มีการตรวจ ELISA ต่อ excretory-secretory (ES) Ag product จาก adult parasite มี sensitivity 100% และ specificity 97.8%<sup>3</sup> ซึ่งการตรวจ serology นี้จะสามารถให้ผลบวกได้ตั้งแต่ในระยะแรกที่พยาธิ migrate เข้าสู่ liver parenchyma ซึ่งไม่สามารถตรวจพบไข่พยาธิได้ (2-4 สัปดาห์หลังจากได้รับเชื้อพยาธิ)

## 3. Imaging

เป็นสิ่งที่สปีรอยน์มากที่สุดในการวินิจฉัย ซึ่ง finding จาก CT scan<sup>4,11-16</sup> ที่เป็นลักษณะของโรคคือ

- 1) จำนวนของฝีมีหลายตำแหน่งขนาดเล็กรูปร่างกลมหรือรูปไข่ อยู่รวมเป็นกลุ่ม มี linear tracts หรือ serpiginous tract signs
- 2) มี peripheral contrast enhancement น้อยหรือไม่มี
- 3) มี subcapsular lesion
- 4) มักไม่เกิดร่วมกับฝีในม้าม
- 5) อาจพบ hypodensity/filling defect lesion ใน biliary tract ได้



ภาพที่ 4 CT abdomen พบ multiple hypodensity lesions in liver (white arrow: serpiginous tract signs, gray arrow: subcapsular lesion)

Ultrasonography หรือ ERCP บางครั้งก็ช่วยในการวินิจฉัยภัยในระยะ biliary stage ได้เช่นกัน จะพบลักษณะ ของพยาธิที่เคลื่อนไหวได้ใน bile duct หรือ gallbladder และมักพบ stones ร่วมด้วย<sup>17</sup>

#### 4. Tissue diagnosis

การทำ liver biopsy มักไม่พบ eggs or adult flukes การตรวจพบทางพยาธิวิทยาที่ชี้บ่งว่าน่าจะเกิดจากการติดเชื้อนี้ คือ พบ Charcot-Leyden crystal, eosinophil infiltration และ multiple calcific foci<sup>18</sup>

#### การรักษา

ใช้การรักษาด้วยยาฆ่าพยาธิเป็นหลัก ยาที่ใช้ได้ผลดี คือ triclabendazole

(TCBZ) 10 mg/kg single dose หรือ 10 mg/kg เป็นเวลาสองวันติดต่อกัน มีอัตราการหายเกินกว่า 90%<sup>20</sup> โดยที่ผู้ป่วยสามารถทนกับยาได้ดี แต่เนื่องจากในประเทศไทยมีการใช้ยานี้เพื่อรักษา fascioliasis ในสัตว์เท่านั้น และปัจจุบันไม่สามารถหายานี้ได้แล้ว เช่นเดียวกับที่สหรัฐอเมริกาซึ่งต้องขอผ่าน CDC เท่านั้น<sup>3</sup>

มีการศึกษา pilot study ในเวียดนาม<sup>19</sup> ใช้ Artesunate 4 mg/kg/day 10 วัน เทียบกับ triclabendazole 10 mg/kg single dose พบว่า complete response rate อยู่ที่ 76% เมื่อเทียบกับ 92% ใน TCBZ แต่มีอาการปวดท้องที่ดื้อขึ้นมากกว่าหลังจากออกจากโรงพยาบาล

ยาอื่นที่สามารถใช้ได้คือ bithionol (30-50 mg/kg) แบ่งให้สามเวลา วันเว้นวัน รวม 10-15 doses มีอัตราการตอบสนอง 50-90%<sup>21</sup>

การใช้ nitazoxanide 500 mg bid เป็นเวลา 7 วัน พบว่ามีอัตราการตอบสนอง 60% ใน adult<sup>22</sup>

แม้ praziquantel จะไม่ใช้ในการรักษา แต่มีรายงานการศึกษาในเกาหลี ใช้ขนาด 70-84 mg/kg เป็นเวลา 7 วัน สามารถทำให้ peripheral eosinophilia กลับสู่ระดับปกติใน 3 เดือน และลดขนาดของ abscess ลง >90% ใน 5 เดือน<sup>23</sup> แต่ต้องระวังผลข้างเคียงเนื่องจากให้ในขนาดที่สูงมาก

ส่วน albendazole และ mebendazole นั้นไม่มีข้อมูลว่าสามารถใช้รักษาได้ในคน

## ภาวะแทรกซ้อน<sup>17</sup>

1. Biliary obstruction อาจเกิดภาวะ acute cholangitis ได้ จากตัวพยาธิที่ไปอุดตันน้ำดีเอง หรือจาก healing process ทำให้เกิด fibrosis หรือ calcification ต้องทำ ERCP เพื่อนำเอาพยาธิออกหรือเพื่อแก้ไขภาวะการอุดตันของท่อน้ำดี
2. Hemobilia หรือ microcytic anemia
3. Cholecystitis ก็เคยมีรายงานว่าพบได้





## ตารางที่ 1 ยาที่ใช้ในการรักษา fascioliasis

Drugs	Dose	Duration	Response	ADR
Triclabendazole	10 mg/kg	Single or 2 consecutive days	>90%	Well tolerated
Bithionol	30-50 mg/kg	10-15 doses	50-90%	Anorexia, N/V, abdominal pain
Artesunate	4 mg/kg/d	10 d	76%	Anorexia, N/V, dizziness
Albendazole	No clinical data in human			
Praziquantel	70-84 mg/kg/d	7 d		Anorexia, N/V, dizziness
Nitazoxanide	500 mg bid	7d	60%	Headache, abdominal pain

## การติดตามผู้ป่วย

นอกเหนือจากการติดตามอาการ ควรตรวจติดตามระดับ eosinophil ในเลือด ตรวจอุจจาระหาไข่พยาธิ ตรวจระดับ serology titer และตรวจ imaging study (อัลตราซาวด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์)<sup>24</sup> แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าควรทำบ่อยเพียงใด

## การป้องกัน

ควรระมัดระวังในการรับประทานพืชน้ำ โดยเฉพาะในแหล่ง endemic area หรือในบริเวณที่ใช้แหล่งน้ำร่วมกับ แพะ แกะ วัว ควาย

ปัจจุบันมีวัคซีนเพื่อป้องกันโรคในสัตว์เลี้ยงแต่ยังไม่มีความชัดเจนสำหรับมนุษย์<sup>25</sup>

## สรุป

ภาวะฝืดตับที่เกิดจาก invasive fascioliasis นั้น เป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยในประเทศไทย การจะวินิจฉัยภาวะนี้ให้ได้นั้นควรให้ความสำคัญเกี่ยวกับประวัติความเสี่ยงของผู้ป่วย อาการ การดำเนินโรค ลักษณะสำคัญและจำเพาะจาก



ภาพถ่ายรังสีตั้งได้กล่าวแล้วข้างต้น เมื่อสามารถวินิจฉัยได้จึงนำไปสู่การรักษาและการป้องกันที่ถูกต้องต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Mas-Coma S. Epidemiology of fascioliasis in human endemic areas. *J Helminthol.* 2005;79:207-16.
2. Kwon JW, Kim TW, Kim KM, Lee SH, Cho SH, Min KU, et al. Clinical features of clinically diagnosed eosinophilic liver abscess. *Hepatology International.* 2011;5:949-54.
3. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/fascioliasis.htm>
4. Chamadol N, Laopaiboon V, Techasatian P, Sukeepaisanjaroen W, Sripanuskul A. Computerized tomographic findings of hepatic fascioliasis compared with melioidosis-caused liver abscesses. *J Med Assoc Thai.* 2010;93:838-48.
5. Bhodhingoen S. *Veterinary helminthology.* Bangkok; Chulalongkorn University Press; 1982: 32.
6. Chan CW, Lam SK. Diseases caused by liver flukes and cholangiocarcinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1987;1:297-318.
7. Adachi S, Kotani K, Shimizu T, Tanaka K, Shimizu T, Okada K. Asymptomatic fascioliasis. *Intern Med.* 2005;44:1013-5.
8. Arjona R, Riancho JA, Aguado JM, Salesa R, González-Macías J. Fascioliasis in developed countries: a review of classic and aberrant forms of the disease. *Medicine (Baltimore).* 1995;74:13-23.
9. el-Shabrawi M, el-Karakasy H, Okasha S, el-Hennawy A. Human fascioliasis: clinical features and diagnostic difficulties in Egyptian children. *J Trop Pediatr.* 1997;43:162-6.
10. Prociw P, Walker JC, Whitby M. Human ectopic fascioliasis in Australia: first case reports. *Med J Aust.* 1992;156:349-51.
11. Wongladarom S, Pantongrag-Brown L. The serpiginous tracks sign of hepatic fascioliasis: MRI appearance. *Thai J Gastroenterol.* 2007;8:37-40.



12. Han JK, Choi BI, Cho JM, Chung KB, Han MC, Kim CW. Radiological findings of human fascioliasis. *Abdom Imaging*. 1993;18:261-4.
13. Han JK, Han D, Choi BI, Han MC. MR findings in human fascioliasis. *Trop Med Int Health*. 1996;1:367-72.
14. Zail MR, Ghaziani T, Shahraz S, Hekmatdoost A, Radmehr A. Liver, spleen, pancreas and kidney involvement by human fascioliasis: imaging findings. *BMC Gastroenterol*. 2004;4:15.
15. de Miguel F, Carrasco J, Garcia N, Bustamante V, Beltran J. CT findings in human fascioliasis. *Gastrointest Radiol*. 1984;9:157-9.
16. Takeyama N, Okumura N, Sakai Y, Kamma O, Shima Y, Endo K, et al. Computed tomography findings of hepatic lesions in human fascioliasis: report of two cases. *Am J Gastroenterol*. 1986;81:1078-81.
17. Sezgin O, Altintas E, Disibeyaz S, Saritas U, Sahin B. Hepatobiliary fascioliasis: clinical and radiologic features and endoscopic management. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:285-91.
18. Acosta-Ferreira W, Vercelli-Retta J, Falconi LM. Fasciola hepatica human infection. Histopathological study of sixteen cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1979;383:319-27.
19. Hien TT, Truong NT, Minh NH, Dat HD, Dung NT, Hue NT, et al. A randomized controlled pilot study of artesunate versus triclabendazole for human fascioliasis in central Vietnam. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:388-92.
20. Marcos LA, Terashima A, Gotuzzo E. Update on hepatobiliary flukes: fascioliasis, opisthorchiasis and clonorchiasis. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:523-30.
21. Farag HF, Salem A, el-Hifni SA, Kandil M. Bithionol (Bitin) treatment in established fascioliasis in Egyptians. *J Trop Med Hyg*. 1988;91:240.
22. Favennec L, Jave Ortiz J, Gargala G, Lopez Chegne N, Ayoub A, Rossignol JF. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:265-70.
23. Kim CG, Kim SM, Lee HS, Chai JY, Kim CY. Clinical response to 7-day praziquantel



- therapy in fasciola liver abscess. *Korean J Infect Dis.* 1997;29:417-21.
24. Richter J, Freise S, Mull R, Millán JC. Fascioliasis: sonographic abnormalities of the biliary tract and evolution after treatment with triclabendazole. *Trop Med Int Health.* 1999;4:774-81.
  25. Spithill TW, Piedrafita D, Smooker PM. Immunological approaches for the control of fasciolosis. *Int J Parasitol.* 1997;27:1221-35.

# A Woman with Abdominal Pain for 10 Years and Short Stature

กวางพงศ์ เทษสุวรรณนท์  
จุลจักร ลัมศรีวิไล  
สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

ผู้ป่วยหญิงไทยโสด อายุ 26 ปี อาชีพรับจ้าง ภูมิลำเนา จ.สุราษฎร์ธานี

**CC:** ปวดท้องมากขึ้นมา 3 เดือน

**PI:** 10 ปี PTA มีอาการปวดรอบๆ สะตือ เป็นพักๆ ครั้งละประมาณ 10 นาที ลักษณะปวดบิดๆแน่นๆ บางครั้งร้าวไปหลัง ไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร บางครั้งปวดมากจนต้องตื่นมากลางดึก ไม่คลื่นไส้อาเจียน อุจจาระปกติ

9 ปี PTA ไปตรวจที่โรงพยาบาลจังหวัด ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ผลปกติ ส่องกล้องกระเพาะอาหารผลปกติ ส่องกล้องลำไส้ใหญ่มีลำไส้เล็กส่วนน้อย ได้ยาลดกรดและยาแก้ปวดท้องมารับประทาน ยังมีอาการปวดท้องเป็นๆหายๆ ตลอด ตรวจพบโลหิตจางจึงได้ยาบำรุงเลือดมารับประทาน ต้องให้เลือดทุก 1-2 เดือน ปัสสาวะปกติ ไม่มีถ่ายดำหรือถ่ายเป็นเลือด ต่อมาได้รับธาตุเหล็กฉีดเข้าหลอดเลือด โลหิตจางดีขึ้น รับเลือดห่างขึ้น

7 ปี PTA ได้รับการวินิจฉัยภาวะ short stature with delayed secondary sex characteristics (menarche เมื่ออายุ 15 ปี ขณะอายุ 17 ปี ยังไม่มี pubic และ axillary hair, breast Tanner stage 3)

3 เดือน PTA ปวดท้องมากขึ้น ปวดทั่วๆ ท้อง ปวดมากบริเวณด้านซ้ายล่าง ปวดเป็นๆหายๆ ทั้งวัน ปวดบีบๆ ร้าวไปเอวข้างซ้าย เมื่ออาหาร น้ำหนักลด



จาก 33 เป็น 30 กิโลกรัม ไม่มีไข้ ไม่คลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระปกติ ไม่มีมูกเลือด อุจจาระไม่เป็นมันลอย อาการปวดท้องเป็นมากจนต้องไปฉีดยาทุกวัน จึงขอมารักษาต่อที่ ร.พ.ศิริราช

**PH:** ผ่าตัดไส้ติ่งเมื่อ 8 ปีก่อน

**Personal History:**

ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่

**FH:** มีพี่น้อง 4 คน แข็งแรงดี ไม่มีบุคคลใดในครอบครัวเป็นมะเร็ง

**PE:** Height 142.5 cm, Weight 30.6 kg

**V/S:** BT 37°C, PR 88/min, RR 20/min, BP 100/60 mm Hg

**GA:** A young female, hyposthenic build, good consciousness

**HEENT:** mildly pale, no jaundice  
glossitis, no angular stomatitis

**Heart:** normal S1S2, no murmur

**Lung:** normal breath sound

**Abdomen:** no distension, surgical scar at RLQ, soft, not tender  
liver and spleen not palpable, no mass  
no shifting dullness, normal bowel sound

**Extremities:** pitting edema 1+

**Skin:** dry skin, no rash

**Lymph nodes:** no superficial lymphadenopathy

**PR:** no perianal lesion, normal sphincter tone, yellow feces

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

CBC: Hb 8.1 g/dL, Hct 30.6%, MCV 94.4 fL, WBC 7,220/mm<sup>3</sup> (N 74.5%, L 17.6%, M 6.1%), platelets 765,000/mm<sup>3</sup>

BUN 9.5 mg/dL, Cr 0.2 mg/dL



Na 137 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 107 mEq/L, CO<sub>2</sub> 24 mEq/L  
 LFT: TB 0.5 mg/dL, DB 0.1 mg/dL, AST 20 U/L, ALT 15 U/L, AP 83 U/L [39-117]  
 albumin 1.8 g/dL, globulin 2.8 g/dL  
 UA: sp.gr. 1.008, pH 6.0, WBC 0-1, RBC 0-1, epithelial cells 0-1  
 albumin - negative, sugar - negative

### สรุปปัญหาของผู้ป่วย

1. Chronic intermittent periumbilical pain for 10 years
2. Anemia with hypoalbuminemia
3. Short stature with delayed secondary sex characteristics for 7 years

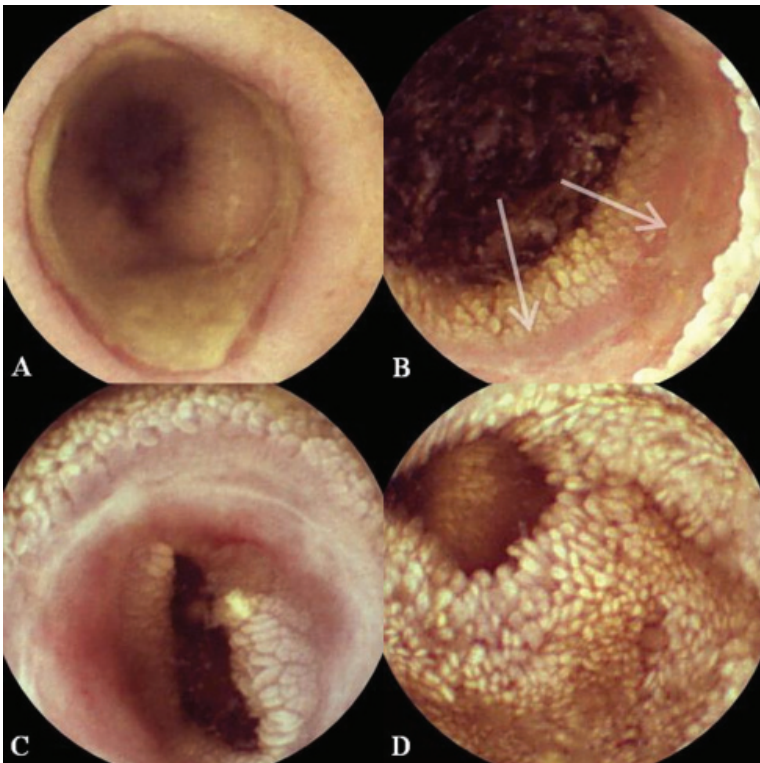
### อภิปราย

ผู้ป่วยหญิงไทยโตช้ามาด้วยอาการปวดท้องบริเวณรอบลิ้นปี่เรื้อรังเป็นๆ หายๆ มา 10 ปี โดยลักษณะอาการปวดเข้าได้กับ intestinal colicky pain อจจระปกติ ตรวจร่างกายด้นม้ามไม่โต ไม่พบก้อนในช่องท้อง อีกทั้งยังเคยได้รับการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและลำไส้ใหญ่แล้วผลปกติ ทำให้นึกถึงรอยโรคบริเวณลำไส้เล็กมากที่สุด

การตรวจร่างกายพบภาวะซีด ลิ้นอักเสบ (glossitis) และเคยได้รับการวินิจฉัยพบโลหิตจาง อาจบ่งถึงรอยโรคที่ชั้นเยื่อเมือก (mucosal lesion) นอกจากนี้ผู้ป่วยมีระดับโปรตีนและแอลบูมินในเลือดต่ำ และได้รับการตรวจปัสสาวะเพิ่มเติมพบว่าไม่มีแอลบูมินออกมาในปัสสาวะ ทำให้นึกถึงภาวะการสูญเสียโปรตีนจากทางเดินอาหาร (protein losing enteropathy) ร่วมด้วย ส่วนปัญหาตัวเตี้ยและพัฒนาการทางเพศทุติยภูมิช้า (short stature and delayed secondary sex characteristics) อาจเป็นผลจากโรคเรื้อรังที่ผู้ป่วยเป็นได้

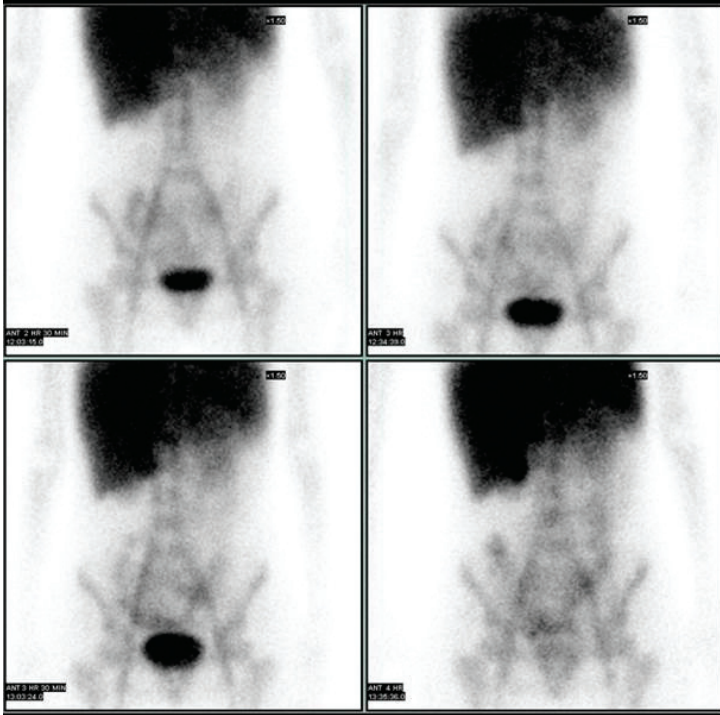
เนื่องจากนึกถึงรอยโรคบริเวณลำไส้เล็กมากที่สุด จึงได้ทำการส่องกล้อง

ลำไส้เล็กด้วยวิธี antegrade single balloon enteroscopy ซึ่งสามารถส่องกล้องเข้าไปได้ 100 เซนติเมตรจาก pylorus พบเพียงการบวมเล็กน้อยโดยทั่วไปของลำไส้เล็กส่วน duodenum และ jejunum ซึ่งไม่อธิบายภาวะซีดและแอลบูมินที่ต่ำของผู้ป่วย จึงได้ตรวจเพิ่มเติมโดยการกลืนกล้องแคปซูล (video capsule endoscopy) พบว่ามีแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วน jejunum โดยลักษณะแผลเป็นแหวนรอบวง (circumferential ulcer) และมีการตีบแคบของลำไส้ (luminal narrowing) บริเวณที่มีแผล นอกจากนี้ยังพบ white villi บริเวณ jejunum ส่วนปลายอีกด้วย (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 Video capsule endoscopy showed circumferential jejunal ulcers (A, B) with luminal narrowing (C) and white villi of lymphangiectasia (D)





**ภาพที่ 2** Tc-99m-albumin scintigraphy revealed elongated, curvilinear-shaped abnormal radiotracer accumulation at mid-to-lower abdomen

นอกจากนี้เพื่อช่วยยืนยันภาวะการสูญเสียโปรตีนจากทางเดินอาหาร ได้ส่งตรวจ Tc-99m-albumin scintigraphy พบว่ามีสารกัมมันตรังสีรั่วออกมาในลำไส้บริเวณช่องท้องส่วนกลางและล่าง (**ภาพที่ 2**) จึงช่วยยืนยันภาวะนี้และเข้าได้กับรอยโรคที่พบจากการกลืนกล้องแคปซูลอีกด้วย

จากการตรวจเพิ่มเติมดังกล่าวทำให้ได้การวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วน jejunum แต่มีข้อจำกัดคือไม่สามารถได้ชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาได้

การวินิจฉัยแยกโรคของแผลบริเวณลำไส้เล็กในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งมีอาการมานานเป็นสิบปี ได้แก่

## 1. กลุ่ม inflammatory disease

ได้แก่ Crohn's disease ซึ่งในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย (adolescents) สามารถมาด้วยแผลที่ลำไส้เล็กเพียงอย่างเดียว (Montreal classification, L4) ได้บ่อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ทั่วไป มีอาการปวดท้องเป็นอาการนำ และเป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง ทำให้เกิดภาวะตัวเตี้ยและพัฒนาการทางเพศหตุยภูมิช้าได้ ส่วนโรคอื่นๆ ในกลุ่มนี้ เช่น Behcet's disease และ systemic lupus erythematosus (SLE) แม้ทำให้เกิดแผลในลำไส้เล็กได้ แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการหรืออาการแสดงอื่นๆ ที่ช่วยสนับสนุน

## 2. NSAID-induced small bowel ulcers

เป็นภาวะที่ทำให้เกิดแผลเฉพาะลำไส้เล็กได้ และสามารถเป็นเรื้อรังถ้าใช้ยา NSAIDs เป็นระยะเวลานาน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติการใช้ยาดังกล่าวมาก่อน

## 3. กลุ่มโรคติดเชื้อเรื้อรัง

เช่น วัณโรค สามารถมาด้วยแผลที่ลำไส้เล็กได้ แต่ไม่ควรเป็นมานานถึง 10 ปี และมักพบรอยโรคที่ ileum มากกว่าที่ jejunum นอกจากนี้แล้ว ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีภาวะอื่นๆ ที่สนับสนุนว่าเป็นวัณโรค เช่น ไข้เรื้อรัง อาการทางปอด ต่อมน้ำเหลืองโต หรือประวัติสัมผัสวัณโรคมาก่อน

## 4. กลุ่มมะเร็ง

แม้จะทำให้เกิดแผลเรื้อรังได้ แต่มักมีรอยโรคเดียว และระยะเวลาที่เป็นมาไม่ควรนานถึง 10 ปี จึงนึกถึงสาเหตุนี้น้อยมาก

นอกจากนี้ผู้ป่วยยังได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องและเอกซเรย์ปอด ซึ่งพบว่าปกติ

ดังที่กล่าวมาแล้ว ผู้ป่วยรายนี้นึกถึง Crohn's disease มากที่สุด จึงได้ให้การรักษาด้วย corticosteroid ร่วมกับ azathioprine หลังได้รับการรักษาผู้ป่วยอาการดีขึ้น ปวดท้องลดลงจนหายปวดในช่วงระยะเวลา 1 เดือน serum albumin เพิ่มขึ้นเป็น 3.0 g/dL Hct เพิ่มขึ้นเป็น 34% และเดือนที่ 3 หลังเริ่มรักษา serum albumin เพิ่มขึ้นอีกเป็น 3.7 g/dL Hct 40% จึงค่อยๆ ลดยาลงได้ตามลำดับ

## Review

### Small bowel ulcers: Endoscopic characteristics and differential diagnoses

ปัจจุบันพบภาวะแผลในลำไส้เล็กได้บ่อยขึ้นเนื่องจากมีความก้าวหน้าในการตรวจวินิจฉัย ไม่ว่าจะเป็นการกลืนกล้องแคปซูล (video capsule endoscopy) หรือการส่องกล้องลำไส้เล็ก (enteroscopy)

อาการที่นำผู้ป่วยมา ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหารซึ่งมักจะไม่พบสาเหตุในระหว่างการตรวจเบื้องต้น (obscure gastrointestinal bleeding) อาการปวดท้อง และถ่ายเหลวเรื้อรัง รวมถึงการดูดซึมสารอาหารผิดปกติ (malabsorption)

สาเหตุของแผลในลำไส้เล็กมีมากมาย แต่สาเหตุที่พบบ่อยและมีความสำคัญ ได้แก่ ความผิดปกติในลำไส้เล็กจาก NSAIDs (NSAID-induced enteropathy) กลุ่มโรคที่เกิดจากการอักเสบเรื้อรัง (inflammatory diseases) เช่น Crohn's disease, Behcet's disease โรคทาง autoimmune disease เช่น systemic lupus erythematosus (SLE) โรคที่เกิดจากการติดเชื้อเรื้อรัง เช่น วัณโรคลำไส้ โรคอื่นๆ เช่น ischemia, radiation, neoplasms รวมถึงกลุ่ม idiopathic ulcers เช่น chronic non-specific ulcer of small intestine (CNSU) และ cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE)

อุบัติการณ์ของแต่ละโรคขึ้นอยู่กับอาการนำของผู้ป่วยและเครื่องมือการตรวจวินิจฉัย การศึกษาของ Zhong และคณะ<sup>1</sup> ในประเทศจีน โดยทำ double balloon enteroscopy ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะพบรอยโรคที่ลำไส้เล็ก พบว่าโดยรวมผู้ป่วยที่มีแผลลำไส้เล็ก ร้อยละ 61 มีสาเหตุมาจาก Crohn's disease ร้อยละ 8 มีสาเหตุจาก NSAIDs ร้อยละ 5 เป็น Behcet's disease ร้อยละ 1 เกิดจาก radiation และร้อยละ 25 เป็นจากสาเหตุอื่น

ถ้าดูเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดท้อง จะพบว่าร้อยละ 64 เกิดจาก Crohn's disease และร้อยละ 17 เกิดจาก NSAIDs

ส่วนผู้ป่วยที่มาด้วย obscure gastrointestinal bleeding พบว่าร้อยละ

59 เกิดจาก Crohn's disease ร้อยละ 11 เกิดจาก NSAIDs และร้อยละ 6 เป็น Behcet's disease

ในบทความนี้จะกล่าวเน้นถึงลักษณะของรอยโรคในลำไส้เล็กจากสาเหตุต่างๆ ที่พบจากการส่องกล้อง รวมถึงแนวทางการตรวจวินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยรอยโรคในลำไส้เล็ก

### Crohn's disease

Crohn's disease เป็นโรคที่ทำให้เกิดแผลเฉพาะลำไส้เล็กได้ โดยมีการแบ่งตำแหน่งรอยโรคตาม Montreal classification<sup>2</sup> คือ L3 สำหรับรอยโรคที่ terminal ileum และ L4 สำหรับรอยโรคที่อยู่เหนือกว่า terminal ileum ขึ้นมาจนถึงทางเดินอาหารส่วนบน โดยอุบัติการณ์ของโรคพบที่ terminal ileum ได้บ่อยกว่าแต่ในผู้ป่วยที่อายุน้อยจะพบรอยโรคที่ลำไส้เล็กและทางเดินอาหารส่วนบนเป็นสัดส่วนที่มากขึ้น<sup>3</sup>

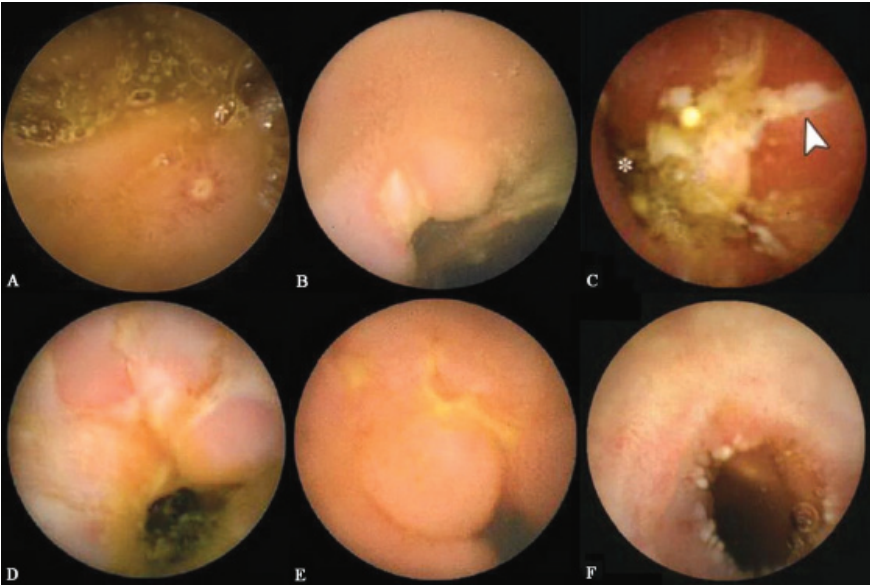
ลักษณะรอยโรคที่พบจากการส่องกล้อง ได้แก่ thicken fold, erosion, villous denudation ลักษณะของแผลจะพบเป็น aphthous, linear, round, irregular หรือ serpiginous ulcer ก็ได้ อาจพบ cobblestone appearance, pseudopolyp และ stenosis ได้<sup>5,6</sup> (ภาพที่ 3)

พบภาวะ growth failure และ short stature ในผู้ป่วย Crohn's disease ได้ถึงร้อยละ 30<sup>4</sup>

เกณฑ์การวินิจฉัย Crohn's disease โดย capsule endoscopy<sup>7,8</sup> ได้แก่

1) ลักษณะของแผลเป็น serpiginous, deep fissuring, coalescing, linear หรือ nodular

2) ลักษณะที่พบจาก capsule endoscopy ที่เป็น diagnostic features of active Crohn's disease คือมี diffuse small bowel ulcerations or multiple (>3) ulcerations แต่ถ้า ≤3 ulcerations จัดเป็น suspicious of active Crohn's disease และถ้าไม่พบความผิดปกติหรือพบรอยโรคที่ไม่จำเพาะ เช่น erythematous spots จะจัดเป็น non-specific findings



ภาพที่ 3 Small bowel lesions ใน Crohn's disease<sup>5,6</sup> ได้แก่ aphthous ulcer (A), linear ulcer (B), serpiginous ulcer (C), cobblestone appearance (D), pseudopolyp (E) และ stenosis (F)

3) จะต้องไม่มีประวัติการใช้ยา NSAIDs

**Behcet's disease**

อาการทางลำไส้ได้แก่ ปวดท้อง โลหิตจาง หรือเลือดออกในทางเดินอาหาร น้ำหนักลด หรือมีความผิดปกติของการขับถ่าย

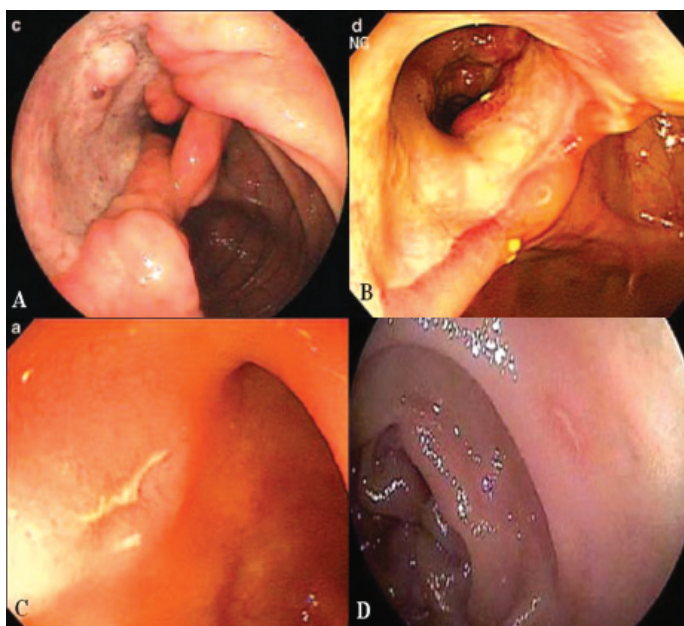
รอยโรคในลำไส้เล็กจากการส่องกล้องจะพบว่าแผลมีลักษณะเว้าแหว่งลงไป (punch-out ulcer) โดยลักษณะที่ typical จะพบเป็นแผลขนาดใหญ่ลึก รูปร่างขอบเขตชัดเจน (large, ovoid, deep ulcers with discrete margin)

ส่วน atypical ulcer จะเป็นแผลขนาดเล็ก ตื้น หลากหลาย แผล (several, tiny, shallow ulcers) เป็นแผล aphthous<sup>9-11</sup> (ภาพที่ 4) ตำแหน่งที่พบบ่อยคือ ส่วน ileum และอาจพบต่อไปถึงลำไส้ใหญ่ส่วน cecum ได้

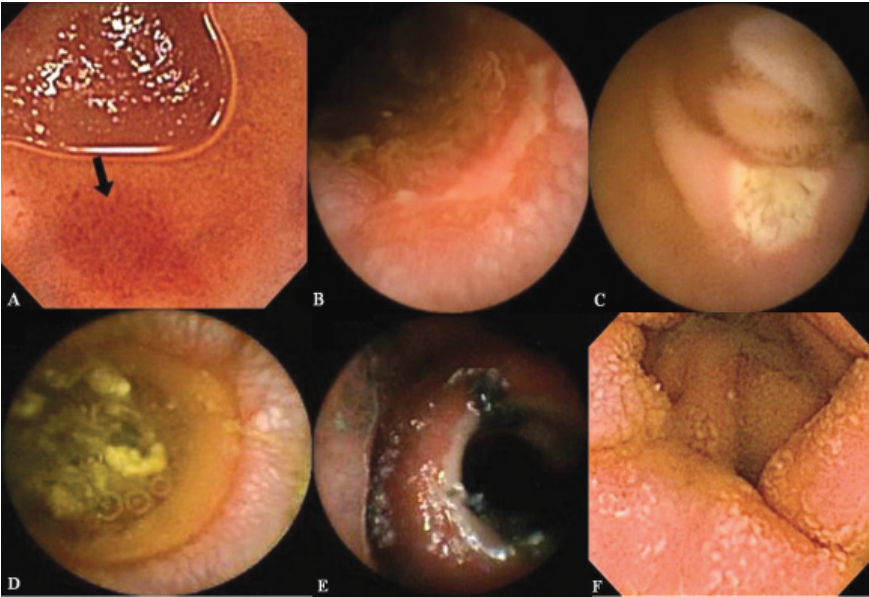
## NSAID-induced enteropathy

ยาในกลุ่ม NSAIDs สามารถทำให้เกิดโรคที่ลำไส้เล็กได้หลายชนิด ได้แก่ NSAID-induced enteropathy, occult/overt gastrointestinal bleeding, NSAID-induced protein losing enteropathy, jejunal and ileal dysfunction โดยทำให้เกิด malabsorption และ small intestinal obstruction

การส่องกล้องลำไส้เล็กจะพบความผิดปกติได้ตั้งแต่ petechiae/red spot, denuded area, mucosal break แผลลำไส้พบได้ทั้งลักษณะ aphthous, linear, circular, irregular, punch out และ circumferential ulcers อาจพบหลายตำแหน่งได้ (multifocal) ลักษณะที่จำเพาะ (pathognomonic feature) ของกลุ่มนี้คือ diaphragm-like stricture นอกจากนี้อาจพบ lymphangiectasia ร่วมด้วย



ภาพที่ 4 Small bowel ulcers ใน Behcet's disease<sup>9,11</sup>: (A, B) typical ulcer; large, ovoid, deep ulcer with discrete margin, (C, D) atypical ulcers; tiny, shallow, aphthous ulcer



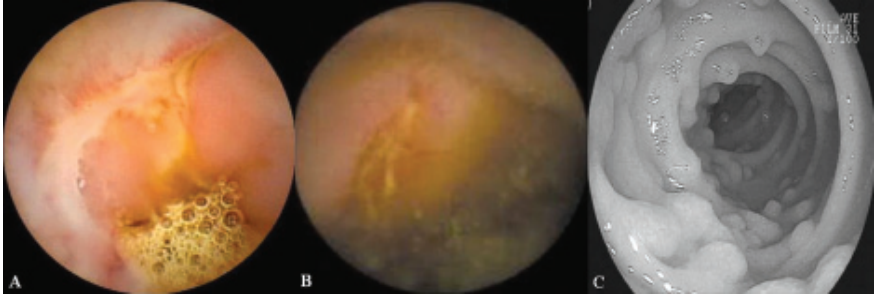
**ภาพที่ 5** NSAID-induced small bowel lesions<sup>12-14</sup>: (A) red spot, (B) linear ulcer, (C) circular ulcer, (D) circumferential diaphragm-like ulcer, (E) diaphragm-like stricture, and (F) lymphangiectasia

ได้<sup>12-14</sup> (ภาพที่ 5)

### วินิจฉัยโรคลำไส้

วินิจฉัยทำให้เกิดอาการทางลำไส้ได้หลากหลาย เช่น ปวดท้องเรื้อรัง ถ่ายเหลวเรื้อรัง การดูดซึมสารอาหารผิดปกติ เลือดออกในทางเดินอาหาร หรืออาจพบก้อนในช่องท้องได้

พบรอยโรคในลำไส้เล็กที่ตำแหน่ง ileum ได้บ่อยกว่า jejunum ลักษณะแผลที่พบจากการส่องกล้องมีได้ตั้งแต่แผลขนาดเล็กจนถึงขนาดใหญ่ แผลมักจะตั้งขอบแผลเรียบหรือขรุขระก็ได้ มักวางตัวอยู่ในแนวขวาง (transverse) และพบ exudate ปกคลุมแผลได้ นอกจากนี้อาจพบลักษณะที่เป็น nodular, stricture รวมถึง lymphoid follicle hyperplasia ได้<sup>15-17</sup> (ภาพที่ 6)



ภาพที่ 6 Small bowel lesion ใน tuberculosis<sup>15-17</sup>: (A) transverse ulcer, (B) necrotic-based ulcer, (C) lymphoid follicle hyperplasia

### Systemic lupus erythematosus

อาการและอาการแสดงทางลำไส้ในผู้ป่วยที่เป็น SLE เป็นได้จากหลายสาเหตุ เช่น จากการกำเริบของตัวโรคเองและมีอาการทางลำไส้ได้แก่ mesenteric vasculitis, intestinal ischemia, protein losing enteropathy หรือจากการติดเชื้อแทรกซ้อน หรือเป็นจากการรักษาเช่นได้รับยา NSAID ดังนั้น รอยโรคในลำไส้เล็กจึงมีความหลากหลายขึ้นอยู่กับสาเหตุที่เป็นนั้นๆ

### Radiation enteritis

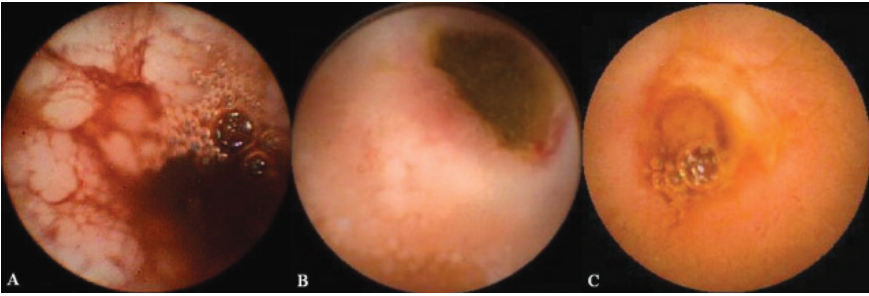
ผลจากการฉายรังสีต่อลำไส้เล็กขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ระยะเวลาหลังจากได้รับรังสี ปริมาณรังสี และบริเวณที่ฉายรังสี เป็นต้น อาการที่นำผู้ป่วยมาเป็นที่ตั้งแต่ เลือดออกในทางเดินอาหาร ปวดท้อง ลำไส้อุดตัน จนถึงลำไส้ทะลุหรือมีรูเชื่อมต่อ (fistula)

การส่องกล้องจะพบเยื่อบุลำไส้บวม หลอดเลือดฝอยขยาย (telangiectasia) แผลที่เยื่อบุลำไส้ในส่วนที่ได้รับรังสีและอาจมีการตีบแคบของรูลำไส้ได้<sup>18,19</sup> (ภาพที่ 7)

### เนื้องอกและมะเร็ง

เนื้องอกที่พบในลำไส้เล็กเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย มีทั้งชนิดที่เป็นมะเร็ง เช่น





**ภาพที่ 7** Radiation enteritis<sup>18-19</sup>: (A) edematous and fissured mucosa, (B) telangiectasia, (C) ulcer with stricture

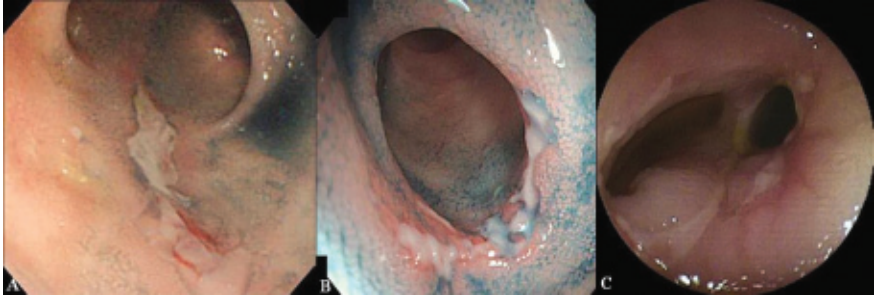
adenocarcinoma, lymphoma, carcinoid tumor, gastrointestinal stromal tumor (GIST) และชนิดที่ไม่เป็นมะเร็ง เช่น benign polyp, adenoma, lipoma ดังนั้นลักษณะที่พบจากการส่องกล้องจึงมีความแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับชนิดของเนื้องอก ตำแหน่งหรือชั้นลำไส้ที่เนื้องอกอยู่ การกระจาย รวมถึงภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ด้วย

### **Chronic non-specific ulcer of small intestine (CNSU)**

Chronic non-specific ulcer of small intestine เป็นภาวะที่มีรายงานเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยพบเป็นแผลลักษณะไม่จำเพาะ (non-specific ulcer) มีการเสียดเลือดและโปรตีนออกทางแผลนี้อย่างเรื้อรัง และต้องไม่พบสาเหตุอื่นๆ ของการเกิดแผล<sup>20</sup> อาการนำของผู้ป่วยมีได้ตั้งแต่ปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ถึงกลางท้องแบบ colicky ถ่ายเหลว น้ำหนักลด มีการดูดซึมสารอาหารผิดปกติ โลหิตจาง แอลบูมินในเลือดต่ำ การวินิจฉัยทำได้โดยการส่องกล้องซึ่งจะพบรอยโรคที่เป็นแผลตื้นๆ หลายๆ แผลที่ลำไส้เล็ก ขอบเขตชัดเจน รูปร่างแผลมักเป็นเส้นตรงหรือเส้นโค้ง (**ภาพที่ 8**) ตำแหน่งที่พบบ่อยได้แก่ terminal ileum การตรวจทางพยาธิวิทยา มักจะพบเซลล์อักเสบปริมาณน้อยถึงปานกลาง อาจมี villous atrophy และ apoptosis ได้

มีการตั้งเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนี้โดย Matsumoto และคณะ<sup>21</sup> ดังนี้

- 1) มีโลหิตจางเรื้อรังนานกว่า 1 ปี



**ภาพที่ 8** Chronic non-specific ulcer of small intestine<sup>21</sup>: (A) shallow linear ulcer, (B) circular ulcer with mucous exudate, (C) circular sharply demarcated ulcer with stenosis

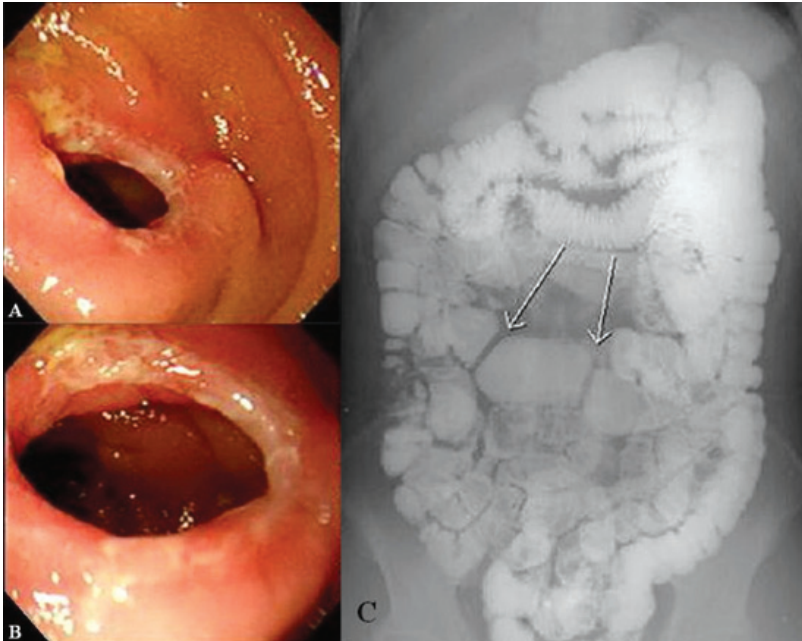
2) แผลบริเวณลำไส้เล็ก

3) ไม่มีหลักฐานของวัณโรค Crohn's disease และ Behcet's disease

อย่างไรก็ตามภาวะนี้มีอาการ อาการแสดง รวมถึงผลการส่องกล้องและการตรวจทางพยาธิวิทยา ที่คล้ายคลึงกับ NSAID-induced enteropathy การแยกสองภาวะนี้ออกจากกันนอกจากอาศัยประวัติการใช้ยา NSAIDs แล้ว พบว่าแผลลำไส้เล็กจาก NSAID-induced enteropathy มักมีลักษณะเป็นแผลเป็น (scarred ulcer) และตำแหน่งของแผลนั้นพบได้ตลอดลำไส้เล็ก ส่วนแผล CNSU มักจะเป็นแบบ active ulcer และมักพบที่ terminal ileum

### **Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE)**

เป็นโรคที่พบไม่บ่อย มีลักษณะที่สำคัญคือ แผลที่ลำไส้เล็กหลายตำแหน่ง และมีการตีบแคบของลำไส้ ผู้ป่วยมักมาด้วยลำไส้เล็กอุดตันเป็นๆ หายๆ อาการที่พบได้อื่นๆ ได้แก่ น้ำหนักลด ไข้ ปวดข้อ รอยโรคที่เป็นมักอยู่เฉพาะบริเวณลำไส้เล็กส่วน jejunum หรือ ileum ส่วนต้น แผลจะตั้งอยู่ในชั้น mucosa หรือ submucosa เท่านั้น การตรวจส่องกล้องลำไส้เล็กหรือตรวจทางรังสี small bowel follow-through จะพบแผลตื้นๆ ในแนวเส้นรอบวง (circular ulcer) ร่วมกับรูลำไส้ตีบแคบ (stenosis)<sup>22</sup> (ภาพที่ 9)



**ภาพที่ 9** Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis<sup>22</sup>: (A, B) endoscopy demonstrates shallow circular mucosal ulcerations and stenosis, (C) small bowel follow-through revealed stenosis of small bowel

ทางพยาธิวิทยาจะพบเพียงการอักเสบแบบไม่จำเพาะ ไม่พบ giant cell หรือ granulomatous change นอกจากนี้จะไม่มีลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึงภาวะการอักเสบทั่วไป (ESR และ CRP ปกติ)

ภาวะนี้ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับ Crohn's disease ซึ่งมีข้อแตกต่างกัน คือ แผลใน Crohn's disease จะสามารถถลอกเป็น transmural ได้ มักพบที่ terminal ileum บ่อยกว่า ตรวจพยาธิวิทยาอาจพบ granuloma ได้ นอกจากนี้ถ้าพบ fistula หรือ รอยโรคส่วนอื่นเช่นกระเพาะอาหารหรือลำไส้ใหญ่จะสนับสนุน Crohn's disease มากกว่า<sup>23</sup>

การรักษา CMSUE มักตอบสนองต่อการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ ในกรณีที่ลำไส้อุดตันหรือให้ยาแล้วไม่ดีขึ้นอาจพิจารณาผ่าตัด

## แนวทางการตรวจวินิจฉัยรอยโรคในลำไส้เล็ก

ดังที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าอาการและอาการแสดงของโรคต่างๆ ของลำไส้เล็ก มีความคล้ายคลึงกัน มีการวินิจฉัยแยกโรคหลายโรค ในปัจจุบันอุปกรณ์การตรวจลำไส้เล็กได้พัฒนามากขึ้นทั้งทางการส่องกล้องและการตรวจทางรังสี ได้แก่ การกลืนกล้องแคปซูล (video capsule endoscopy) การส่องกล้องลำไส้เล็กซึ่งที่นิยมคือ balloon-assisted enteroscopy การตรวจกลืนแป้งแบบเรียบ small bowel follow through เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ซึ่งอาจทำ enteroclysis ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามแต่ละวิธีมีข้อดีข้อเสียและความสามารถในการวินิจฉัยแตกต่างกันไป

Capsule endoscopy (CE)<sup>24,25</sup> มีข้อดีคือ เป็นการตรวจที่ noninvasive มี diagnostic yield โดยรวมประมาณร้อยละ 65 และมี diagnostic yield ในการวินิจฉัยภาวะ obscure gastrointestinal bleeding ประมาณร้อยละ 60 (39-90) แต่จะลดลงในกลุ่มที่มาด้วยอาการถ่ายเหลวหรือปวดท้อง ข้อจำกัดของ CE คือ ไม่สามารถทำหัตถการได้ไม่ว่าจะเป็นการเก็บชิ้นเนื้อหรือห้ามเลือด การวัดขนาดรอยโรคอาจไม่เที่ยงตรง และขึ้นอยู่กับผู้อ่านผลด้วย นอกจากนี้มีโอกาสที่แคปซูลจะติดค้างในลำไส้ได้ร้อยละ 1.5-5

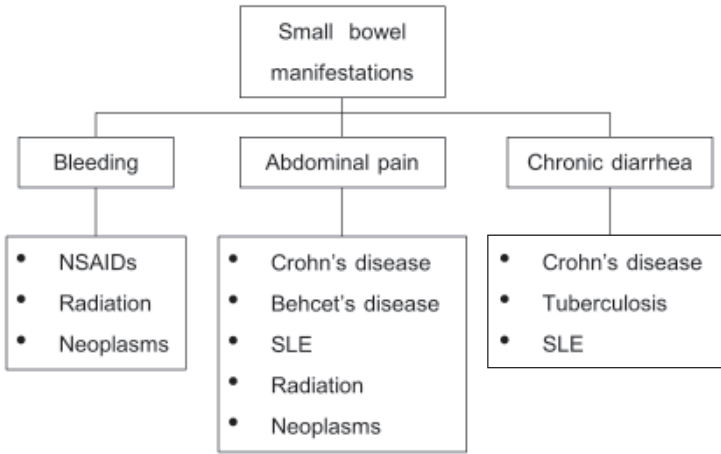
Balloon assisted-enteroscopy<sup>25,26</sup> มี diagnostic yield ประมาณร้อยละ 60 (43-80) ข้อดีคือสามารถทำหัตถการและเก็บชิ้นเนื้อได้เลย มีต้นทุนประสิทธิภาพ cost effectiveness ที่สูง อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีแพทย์ผู้มีความชำนาญในการทำ และมักต้องให้การดมยาสลบร่วมด้วย

Small bowel follow through<sup>25,27</sup> ช่วยบอกตำแหน่งทางกายวิภาค แสดงลักษณะ fold ของลำไส้ การตีบแคบของลำไส้ และ fistula ได้ดี ราคาถูก แต่ diagnostic yield ต่ำ โดยเฉพาะใน obscure gastrointestinal bleeding พบว่าอยู่เพียงร้อยละ 0.5-6

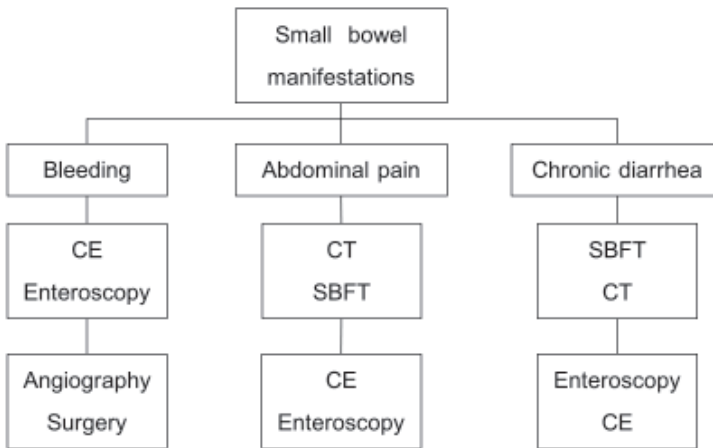
CT scan<sup>25,27</sup> เป็นการตรวจที่ noninvasive เหมาะกับผู้ป่วยที่มีอาการที่ขึ้นลำไส้และนอกลำไส้ (mural and extraluminal) มี diagnostic yield ใน obscure gastrointestinal bleeding ประมาณร้อยละ 25 สำหรับ CT enteroclysis

เป็น diagnostic tool of choice สำหรับโรคเนื้องอกลำไส้เล็ก

แนวทางการตรวจวินิจฉัยโรคของลำไส้เล็กจึงขึ้นอยู่กับอาการนำของผู้ป่วยเป็นหลัก รวมถึงลักษณะโรคที่มักจะมาด้วยอาการนั้นๆ และภาวะแทรกซ้อนที่มีได้ (ภาพที่ 10, 11)



ภาพที่ 10 อาการแสดงของโรคลำไส้เล็กที่พบบ่อย



ภาพที่ 11 แนวทางการสืบค้นโรคของลำไส้เล็ก

## เอกสารอ้างอิง

1. Zhong J, Ma T, Zhang C, Sun B, Chen S, Cao Y, et al. A retrospective study of the application on double-balloon enteroscopy in 378 patients with suspected small-bowel diseases. *Endoscopy*. 2007;39:208-15.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5-36.
4. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology*. 1993;105:681-91.
5. Dubcenco E, Jeejeebhoy KN, Petroniene R, Tang SJ, Zalev AH, Gardiner GW, et al. Capsule endoscopy findings in patients with established and suspected small-bowel Crohn's disease: correlation with radiologic, endoscopic, and histologic findings. *Gastrointest Endosc*. 2005;62:538-44.
6. Swaminath A, Legnani P, Kornbluth A. Video capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: past, present, and future redux. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:1254-62.
7. Mow WS, Lo SK, Targan SR, Dubinsky MC, Treyzon L, Abreu-Martin MT, et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:31-40.
8. Mehdizadeh S, Chen GC, Barkodar L, Enayati PJ, Pirouz S, Yadegari M, et al. Capsule endoscopy in patients with Crohn's disease: diagnostic yield and safety. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:121-7.
9. Cheon JH, Kim ES, Shin SJ, Kim TI, Lee KM, Kim SW, et al. Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behçet's disease in Korean



- patients with ileocolonic ulcers. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2492-9.
10. Hamdulay SS, Cheent K, Ghosh C, Stocks J, Ghosh S, Haskard DO. Wireless capsule endoscopy in the investigation of intestinal Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1231-4.
  11. Köklü S, Ylüksel O, Onur I, Unverdi S, Biyikoglu I, Akbal E, et al. Ileocolonic involvement in Behçet's disease: endoscopic and histological evaluation. *Digestion.* 2010;81:214-7.
  12. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol.* 2009;44 Suppl 19:64-71.
  13. Endo H, Hosono K, Inamori M, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K, et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol.* 2009;44:544-9.
  14. Tacheclí I, Koplácová M, Rejchrt S, Bures J. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010;53:3-11.
  15. Kim ES, Keum B, Jeon YT, Chun HJ. Isolated small bowel tuberculosis with stricture diagnosed by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2012;44:84.
  16. Nakamura M, Niwa Y, Ohmiya N, Arakawa D, Honda W, Miyahara R, et al. Small bowel tuberculosis diagnosed by the combination of video capsule endoscopy and double balloon enteroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:595-8.
  17. Reddy DN, Sriram PV, Rao GV, Reddy DB. Capsule endoscopy appearances of small-bowel tuberculosis. *Endoscopy.* 2003;35:99.
  18. Kopelman Y, Groissman G, Fireman Z. Radiation enteritis diagnosed by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:599.
  19. Martínez Ares D, González Conde B, Souto Ruzo J, Vázquez Millán MA, Estévez Prieto E, Alonso Aguirre P, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: a complication of radiation enteritis diagnosed by wireless capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96:132-7.



20. Chen Y, Ma WQ, Chen JM, Cai JT. Multiple chronic non-specific ulcer of small intestine characterized by anemia and hypoalbuminemia. *World J Gastroenterol.* 2010;16:782-4.
21. Matsumoto T, Nakamura S, Esaki M, Yada S, Koga H, Yao T, et al. Endoscopic features of chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1357-63.
22. Chang DK, Kim JJ, Choi H, Eun CS, Han DS, Byeon JS, et al. Double balloon endoscopy in small intestinal Crohn's disease and other inflammatory diseases such as cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE). *Gastrointest Endosc.* 2007;66(Suppl 3):S96-8.
23. Freeman HJ. Multifocal stenosing ulceration of the small intestine. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4883-5.
24. Mishkin DS, Chuttani R, Croffie J, Disario J, Liu J, Shah R, et al. ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:539-45.
25. Tennyson CA, Semrad CE. Advances in small bowel imaging. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13:408-17.
26. Yamamoto H, Ell C, Binmoeller KF. Double-balloon endoscopy. *Endoscopy.* 2008;40:779-83.
27. Hara AK, Leighton JA, Sharma VK, Heigh RI, Fleischer DE. Imaging of small bowel disease: comparison of capsule endoscopy, standard endoscopy, barium examination, and CT. *Radiographics.* 2005;25:697-711.



### การประเมิน small bowel motility โดยใช้ Cine-MRI ในผู้ป่วย chronic intestinal pseudo- obstruction

โดย Hidenori Ohrubo และคณะ

Am J Gastroenterol. 2013;108:1130-9.

**วัตถุประสงค์** เปรียบเทียบผลการตรวจโดย Cine-MRI ในอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน และผู้ป่วย chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO)

**วิธีการ** ผู้เข้าร่วมวิจัยประกอบด้วย อาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน (วินิจฉัยตาม ROME III criteria) และผู้ป่วย CIPO กลุ่มละ 12 ราย ได้รับการตรวจ Cine-MRI หลังจากนั้นประเมินผลการศึกษาโดยดู luminal diameter, contraction ratio และ contraction cycle แล้วทำการแปลผล และเปรียบเทียบระหว่างแต่ละกลุ่ม

การวินิจฉัยภาวะ CIPO อาศัยเกณฑ์ซึ่งกลุ่มวิจัยในญี่ปุ่นกำหนดขึ้น ประกอบด้วย

- (1) ต้องมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งที่บ่งถึงภาวะลำไส้อุดตันไม่น้อยกว่า 6 เดือน
- (2) มีอาการปวดท้อง และ/หรือ อึดแน่นท้อง ในช่วง 12 สัปดาห์ที่ผ่านมา
- (3) ตรวจพบว่าการถ่างขยาย (dilatation) และ/หรือ air-fluid levels ในลำไส้ โดยภาพถ่ายทางรังสี อัลตราซาวด์ และ/หรือ CT imaging
- (4) แยกภาวะ organic obstruction ออกไปแล้ว



**ผลการศึกษา** Cine-MRI ให้ข้อมูลที่ดีเพียงพอในการประเมิน motility ของลำไส้เล็กทั้งหมด ทั้งนี้ Luminal diameter และ contraction ratio ในผู้ป่วย CIPO ต่างจากอาสาสมัครสุขภาพดี และ IBS คิดเป็นค่า Mean±SD = 43.4±1.4, 11.1±1.5 และ 10.9±1.9 mm ตามลำดับ ส่วน contraction ratio มี Mean±SD = 17±11.0%, 73.0±9.3% และ 74.6±9.4% ตามลำดับ แต่ contraction cycle ใน 3 กลุ่มไม่ต่างกัน

**สรุป** เป็นการศึกษาก่อนการประเมินผู้ป่วย ด้วย Cine-MRI ใน CIPO Cine-MRI สามารถบอก contractility impairments ในผู้ป่วย CIPO ได้อย่างดี และเนื่องจากเป็นเทคนิคที่ non-invasive ปราศจากการใช้รังสี และยังคงดูการบีบตัวไปข้างหน้า (peristalsis) ของลำไส้เล็กได้ด้วย ผู้วิจัยเสนอว่าอาจใช้เทคนิคดังกล่าวในการวินิจฉัยและติดตามอาการในผู้ป่วย CIPO ในทางปฏิบัติได้

### บทวิพากษ์

นับเป็นการศึกษาที่มี innovative idea เนื่องจาก CIPO เป็นภาวะที่ยากต่อการวินิจฉัย การนำ Cine-MRI มาใช้ ทำให้เราสามารถบอกได้ทั้งการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพ และความผิดปกติในการเคลื่อนไหว (anatomical change & dysmotility) ในขณะที่การสืบค้นอื่นๆ ที่ใช้ในภาวะนี้โดยทั่วไปบอกได้เพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่ง เช่น ภาพถ่ายทางรังสี (plain radiography) บอกเพียง anatomical change ส่วน manometry ช่วยบอกเรื่องการเคลื่อนไหว

ข้อจำกัดอย่างหนึ่งในการศึกษาเรื่อง diagnostic test คือ ควรทำการเปรียบเทียบกับ การสืบค้นมาตรฐาน (gold standard) แต่เนื่องจากภาวะ CIPO เอง ยังไม่มีการสืบค้นอันใดอันหนึ่งที่สามารถใช้ในการวินิจฉัยได้เลย การออกแบบการศึกษาโดยเปรียบเทียบกับ อาสาสมัครสุขภาพดี และผู้ป่วย IBS (ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มที่มีอาการใกล้เคียงกับผู้ป่วย) จึงเป็นการเลือกคู่เทียบที่เหมาะสม



## A randomized Trial of Rectal Indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis

โดย Elmunger BJ และคณะ

N Engl J Med. 2012;366:1414-22.

**วัตถุประสงค์** มีข้อมูลเบื้องต้นป้องกันการใส่ยากลุ่ม NSAIDs เหน็บทางทวารหนักจะ ช่วยลดอุบัติการณ์ของตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันหลังการทำ ERCP ได้ คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ จากหลายศูนย์การ แพทย์หลายศูนย์

**วิธีการ** ผู้ป่วยทั้งสิ้น 602 รายเข้าร่วมจนสิ้นสุดการวิจัย โดยมีข้อมูลพื้นฐาน เกี่ยวกับความเสี่ยงต่อการเกิด post-ERCP pancreatitis มากกว่า หรือเท่ากับ 1 ข้อต่อไปนี้ ได้แก่

อาการสงสัยภาวะ sphincter of Oddi dysfunction (SOD)

- o มีประวัติ post-ERCP pancreatitis มาก่อน
- o ทำ pancreatic sphincterotomy หรือทำ precut sphincterotomy
- o มีการ cannulate >8 attempts
- o มีการทำ pneumatic dilation ของ biliary sphincter ที่ปกติ
- o มีประวัติการทำ ampullectomy

หรือมีคุณสมบัติอย่างน้อย 2 ข้อต่อไปนี้

- o เพศหญิงที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี
- o มีประวัติของการเกิดตับอ่อนอักเสบซ้ำอย่างน้อย 2 ครั้ง
- o มีการฉีดสารทึบรังสีเข้าไปในท่อตับอ่อน (โดยไปถึงส่วนหางของตับอ่อน)
- o มีการฉีดสารทึบรังสีปริมาณมากจนทำให้เห็น opacification ของ pancreatic acini หรือมีการ brush ใน pancreatic duct เพื่อให้ได้ cytologic specimen



ผู้ป่วยถูกสุ่มแยกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งจะได้ indomethacin 50 mg เหน็บทางทวารหนัก อีกกลุ่มได้ยาหลอก

ทั้งนี้ การวินิจฉัยด้วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันจะประกอบด้วย 3 ข้อต่อไปนี้

1. มีอาการปวดซึ่งเกิดขึ้นใหม่ที่บริเวณช่องท้องส่วนบน
2. มีการเพิ่มขึ้นของ pancreatic enzyme เป็น 3 เท่าของค่าปกติ ภายใน 24 ชม. หลังทำหัตถการ
3. มีการรับรักษาไว้ใน รพ. เป็นเวลาอย่างน้อย 2 คืน

**ผลการศึกษา** พบ post-ERCP pancreatitis 27/295 (9.5%) ในกลุ่มที่ได้ indomethacin ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกพบภาวะนี้ 52/307 (16.9%)  $p = 0.05$  โดยคิดเป็น absolute risk reduction = 7.7 และมี NNT = 13

ในจำนวนนี้สัดส่วนของกลุ่มที่เป็น moderate to severe pancreatitis ในกลุ่มที่ได้ indomethacin ก็น้อยกว่าด้วย (4.4% VS 8.8%,  $p = 0.03$ ) โดยจำนวนของปัจจัยความเสี่ยงไม่มีผลต่อผลการศึกษ

### สรุป

การให้ indomethacin เหน็บทวารหนักช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด post-ERCP pancreatitis ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงได้

### บทวิพากษ์

การสรุปเบื้องต้นตามและผู้ประพันธ์ระบุไว้ อาจไม่สามารถใช้ได้กับบางสถานการณ์ เช่น ในประเทศไทย เนื่องจากข้อบ่งชี้ในการทำ ERCP ของประเทศไทย ส่วนใหญ่ยังเป็นนิ่วในทางเดินน้ำดี และมะเร็งท่อน้ำดีซึ่งผู้ป่วยมีอายุค่อนข้างมาก ในขณะที่ผู้เข้าร่วมวิจัยในการศึกษาวิจัยนี้อายุน้อยไม่มากนัก (<50 ปี) และส่วนใหญ่คือเกือบ 80% เป็นผู้หญิง รวมทั้งมี SOD ถึง 80-81%

# Whitish Granular Lesions of Duodenal Mucosa

กศนิษฐ์ ศรีประยูร

หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 40 ปี ภูมิลำเนากรุงเทพฯ มาตรวจร่างกายประจำปี พบภาวะโลหิตจาง และตรวจพบเลือดปนในอุจจาระ ผู้ป่วยจึงเข้ารับการสืบค้นเพิ่มเติมด้วยการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนและล่าง ผลการตรวจทางเดินอาหารส่วนบนพบความผิดปกติที่ลำไส้เล็กดังแสดงใน **ภาพที่ 1**

เมื่อตรวจด้วย magnifying endoscope with NBI พบลักษณะดังแสดงใน **ภาพที่ 2**

ผลการตัดชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา ดังแสดงใน **ภาพที่ 3**

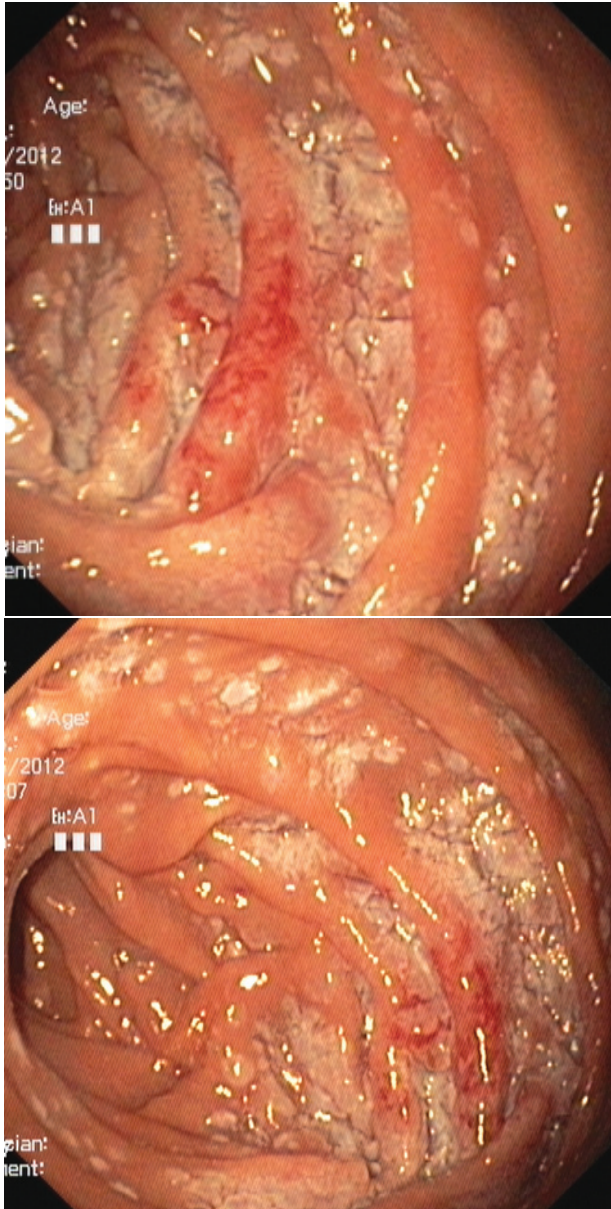
## การวินิจฉัยโรค

Follicular lymphoma

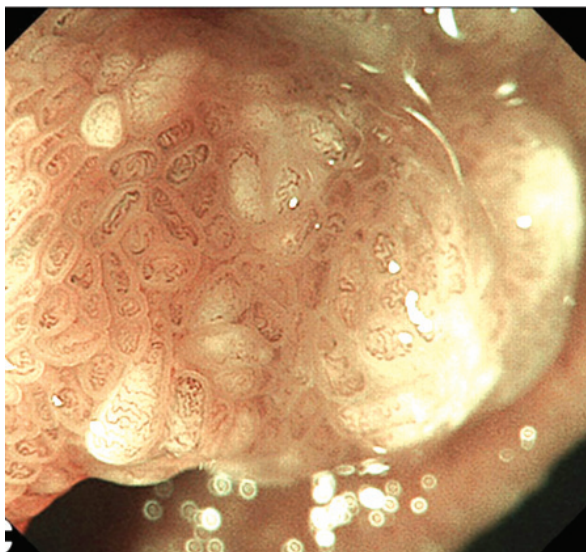
### Follicular lymphoma

Follicular lymphoma เป็น subtype ของ Non-Hodgkin lymphoma (NHL) ที่พบได้บ่อยในเอเชีย

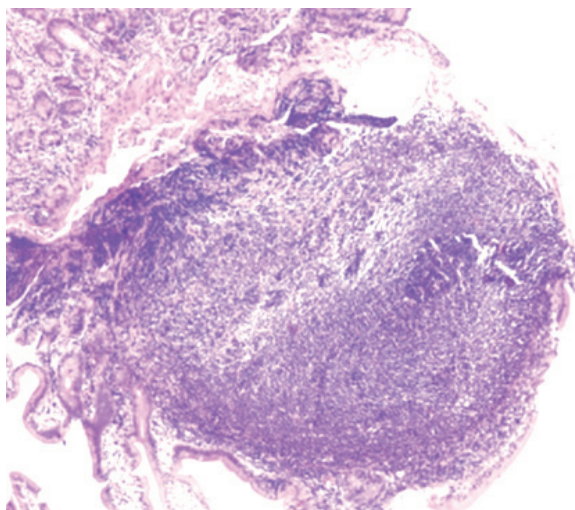
ในกลุ่ม extranodal NHL พบว่า ทางเดินอาหารจัดเป็นตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุด โดยคิดเป็น 30-40% ของ primary extranodal NHL<sup>1,2</sup> ซึ่ง histologic subtype ที่พบได้บ่อยที่สุด ที่เรารู้จักกันดี คือ mucosal associated lymphoid tissue หรือ MALT lymphoma<sup>3,4</sup> ส่วน follicular lymphoma พบได้รองลงมา โดยพบ 1-3.6% ของ GI-NHL<sup>5,6</sup>



ภาพที่ 1 (บนและล่าง) Multiple whitish granular lesions, some area of inflamed mucosa with submucosal hemorrhage at second part duodenum



ภาพที่ 2 ความผิดปกติของหลอดเลือดขนาดเล็กที่มีการขยายตัว (dilated microvessels) และอาจพบ white spots ซึ่งเกิดจาก avascular area under microvessels



ภาพที่ 3 ผนังเยื่อลำไส้เล็กบริเวณชั้น lamina propria พบ follicle ซึ่งภายในประกอบด้วย neoplastic lymphocyte



## การวินิจฉัย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการมักพบโดยบังเอิญจากการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหาร โดยตำแหน่งของลำไส้เล็กเป็นตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุด ลักษณะจำเพาะคือจะพบเป็น villi ที่หนาตัวเป็นกระจุกคล้าย follicle ซึ่งถ้าดูด้วย magnifying endoscope with NBI จะพบว่า มี dilated microvessels และพบ swelling, irregularity, opaque white spots under microvessel

อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยที่แน่นอนจำเป็นต้องมีทั้ง histological และ immunohistochemical analysis โดยพบ lymphoid neoplastic cells ที่ให้ผลบวกต่อ CD20+, CD10+, Bcl2+, CD5- แต่ negative ต่อ CD3 และ CD5<sup>7</sup>

## Staging and Treatment

ยังคงยึดตามเกณฑ์วินิจฉัยของ Rohatiner et al<sup>8</sup> ใน International Workshop (ตารางที่ 1)

Follicular lymphoma จัดเป็น low grade lymphoma ซึ่งมีการดำเนิน

ตารางที่ 1 Lugano staging classification of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma<sup>8</sup>

Stage	Criteria
I	Tumor confined to the gastrointestinal (GI) tract Single primary site or multiple non-contiguous lesions
II	Tumor extending in abdomen from primary GI site Nodal involvement
II1	Local (paragastric or paraintestinal)
II2	Distant (mesenteric, para-aortic, paracaval, pelvic, inguinal)
IIIE	Penetration of serosa to involve adjacent organs or tissues
IV	Disseminated extranodal involvement or a GI tract lesion with supradiaphragmatic nodal involvement



โรคซ้ำมาก ดังนั้นเมื่อวินิจฉัยโรคนี้แล้ว อาจไม่จำเป็นต้องให้การรักษาในทันที ควรพิจารณาให้การรักษาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการ

Follicular lymphoma ไม่มีความสัมพันธ์กับ *Helicobacter pylori* ดังนั้นการรักษา *Helicobacter pylori* จึงไม่ช่วยชะลอการดำเนินโรคเหมือนอย่างการรักษา MALT lymphoma

การรักษามาตรฐานสำหรับ GI follicular lymphoma ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด มักอ้างอิงตามการรักษาของ nodal follicular lymphoma เป็นหลัก ซึ่งให้การรักษาด้วย conventional treatment อันได้แก่ ยาเคมีบำบัด ประกอบด้วย cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone ร่วมกับ rituximab ซึ่งกลุ่มที่เป็น nodal follicular lymphoma นั้นตอบสนองต่อการรักษาดี จึงได้นำมาใช้ในกลุ่ม GI follicular lymphoma ด้วย<sup>9,10</sup> สำหรับในกลุ่ม GI follicular lymphoma นี้ พบการกลับมาเป็นซ้ำหลังให้การรักษาใน 31-45 เดือน แต่หากไม่ให้การรักษาด้วยยา เพียงเฝ้าระวังติดตามนั้น พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยที่มีการดำเนินโรคจนต้องให้การรักษาจะอยู่ที่ประมาณ 37.5 เดือน ซึ่งเมื่อเทียบกับระยะเวลาที่กลับมาเป็นซ้ำหลังการรักษาด้วยยาแล้วจะเห็นว่าไม่แตกต่างกันมากนัก<sup>7,9</sup>

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจติดตามเฝ้าระวังโดยแพทย์โลหิตวิทยา และนัดตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในช่องท้องร่วมกับส่องกล้องตรวจซ้ำทุก 6 เดือน ขณะนี้ผ่านมาแล้วเกือบสองปี ลักษณะรอยโรคที่ลำไส้เล็กยังเท่าเดิม ไม่พบการกระจายไปในระบบทางเดินอาหารส่วนอื่น และยังไม่พบการลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องแต่อย่างใด

## เอกสารอ้างอิง

1. d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, Pedersen NT, Thorling K, Hastrup J, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer*. 1991;27:1201-8.
2. Cirillo M, Federico M, Curci G, Tamborrino E, Piccinini L, Silingardi V. Primary gastrointestinal lymphoma: a clinicopathological study of 58 cases. *Haematologica*.



- 1992;77:156-61.
3. Koh PK, Horsman JM, Radstone CR, Hancock H, Goepel JR, Hancock BW. Localised extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: Sheffield Lymphoma Group experience (1989-1998). *Int J Oncol.* 2001;18:743-8.
  4. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer.* 2003;97:2462-73.
  5. Yoshino T, Miyake K, Ichimura K, Mannami T, Ohara N, Hamazaki S, et al. Increased incidence of follicular lymphoma in the duodenum. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:688-93.
  6. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman R. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer.* 1978;42:693-707.
  7. Yamamoto S, Nakase H, Yamashita K, Matsuura M, et al. Gastrointestinal follicular lymphoma : review of the literature. *J Gastroenterol.* 2010;45:370-88.
  8. Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann Oncol* 1994;5:397-400.
  9. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2005;106:3725-32.
  10. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:1986-92.

**ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ**  
**สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย**

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย”  
โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [ ] นายแพทย์ [ ] แพทย์หญิง

1. ชื่อ-สกุล .....  
First Name / Last Name .....  
ตำแหน่งทางวิชาการ .....  
เกิดวันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. .... เชื้อชาติ ..... สัญชาติ .....  
คุณวุฒิ .....
2. ท่านปฏิบัติงานด้านโรคระบบทางเดินอาหาร  
[ ] น้อยกว่า 50% ของเวลาทำงาน [ ] มากกว่า 50% ของเวลาทำงาน
3. ที่อยู่ปัจจุบัน (ที่สามารถติดต่อและส่งจดหมายถึงได้) บ้านเลขที่ ..... ตรอก/ซอย ..... ถนน .....  
ตำบล/แขวง ..... อำเภอ/เขต ..... จังหวัด ..... รหัสไปรษณีย์ .....  
โทรศัพท์ .....
4. ที่ทำงาน .....  
โทรศัพท์ ..... โทรสาร .....
5. การติดต่อทางไปรษณีย์ กรุณาส่งไปที่ [ ] บ้าน [ ] ที่ทำงาน
6. ผู้รับรองในการสมัครสมาชิกของสมาคมฯครั้งนี้ คือ  
1) .....  
2) .....

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

1. ใบสมัครสมาชิกฯ
2. ค่าสมัครสมาชิกฯ จำนวน 1,000 บาท (ตลอดชีพ)

**สถานที่รับสมัคร**

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร

โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 โทร 02-4197281-2 โทรสาร 02-4115013

**หมายเหตุ:** ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์ต่อได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯแล้วเท่านั้น

พร้อมกันนี้ ข้าพเจ้าได้ชำระเงินเป็นค่าสมัครสมาชิกตลอดชีพแล้ว เป็นเงิน 1,000.00 บาท (=หนึ่งพันบาทถ้วน=)

ซึ่งข้าพเจ้า

ได้ชำระเป็น [ ] เงินสด [ ] เช็คธนาคาร ..... สาขา ..... เลขที่ ..... ลงวันที่ .....

ลงชื่อ .....

(.....)