

Hepatolithiasis

อนุพงศ์ ทั้วอรุณสันติ

หน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลรามาริบัติ

คำจำกัดความของโรค

ภาวะ hepatolithiasis (HL) คือการพบนิ่ว (stones, mud and/or sludge) ใน intrahepatic bile ducts ในตำแหน่งที่อยู่เหนือต่อ common hepatic duct¹ สามารถแบ่งได้เป็น primary และ secondary HL โดย primary HL คือ การมีนิ่วที่เกิดขึ้นเองใน intrahepatic duct ส่วน secondary HL เกิดจาก retrograde migration ของนิ่วจาก extrahepatic bile duct และ gallbladder

สำหรับ primary HL เรายังแบ่งชนิดของนิ่วตามองค์ประกอบออกได้เป็น 3 ชนิด คือ calcium bilirubinate stones, cholesterol stones และ mixed stones²⁻⁴

Syndrome of “*recurrent pyogenic cholangitis (RPC)*” คือ กลุ่มอาการที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำๆ ในทางเดินน้ำดี ซึ่งมีลักษณะจำเพาะคือมีความสัมพันธ์กับ primary HL

Digby⁵ ได้รายงานกลุ่มอาการนี้ครั้งแรกในปี 1930 แต่เริ่มมีการใช้คำวินิจฉัยว่า recurrent pyogenic cholangitis ครั้งแรกโดย Cook⁶ นอกจากนี้ ยังมีชื่อเรียกอื่นๆ เช่น oriental cholangiohepatitis⁷, oriental cholangitis⁸, Hong Kong disease⁹ และ biliary obstruction syndrome of the Chinese¹⁰

จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วย RPC จะพบนิ่วในทางเดินน้ำดีร่วมด้วยร้อยละ 75-80 ส่วนที่เหลือที่ไม่พบนิ่วร่วมด้วย อาจมีสาเหตุจากการติดเชื้อซ้ำๆ ในทางเดินน้ำดี หรือจากความผิดปกติอื่นๆ ของท่อทางเดินน้ำดี



ภาวะที่แบคทีเรียเข้าสู่กระแสเลือดชั่วคราวทาง portal vein อาจเป็นกลไกที่ทำให้แบคทีเรียเข้าสู่ท่อทางเดินน้ำดี ซึ่งนำไปสู่การติดเชื้อและการเกิดนิ่วในทางเดินน้ำดีตามมา จนกระทั่งเป็นวงจรรูปเรื่อยๆ สำหรับเชื้อที่พบบ่อยเมื่อเพาะเชื้อจากน้ำดี ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Proteus spp.* ส่วน anaerobes พบได้ไม่บ่อยนัก

ลักษณะของท่อทางเดินน้ำดีผิดปกติที่พบได้แก่ RPC ได้แก่ การขยายของ extrahepatic และ intrahepatic duct ร่วมกับ focal stricture ใน intrahepatic biliary tree ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ผนังของท่อทางเดินน้ำดีจะพบว่า มี fibrosis และมี inflammatory cell infiltration โดยจุดที่มักพบพยาธิสภาพบ่อยที่สุดคือ left hepatic duct โดยเฉพาะที่ left lateral segment สาเหตุที่พบบ่อยที่ตำแหน่งนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจอธิบายจากมุมที่หักงอมากกว่าเมื่อเทียบกับ right hepatic duct จึงอาจทำให้มีโอกาสเกิดการตีบของท่อทางเดินน้ำดีและมีการคั่งของน้ำดีได้มากกว่า นิ่วในทางเดินน้ำดีที่พบจะมีจำนวนมาก ขนาดแตกต่างกัน ส่วนมากเป็น calcium bilirubinate หรือ brown pigment stones และจะพบ hypertrophy of the papilla of the sphincter of Oddi จากการหลุดผ่านของนิ่วซ้ำๆ

ระบาดวิทยา

ภาวะ hepatolithiasis พบได้บ่อยในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้¹¹⁻¹⁸ โดยมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้ร้อยละ 4-52 ในแถบเอเชียตะวันออกเฉียง แต่พบเพียงร้อยละ 0.6-1.3 ในแถบตะวันตก¹⁹ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันพบในประเทศแถบตะวันตกพบอุบัติการณ์ของโรคนี้สูงขึ้นจากการอพยพของประชากร และในทางกลับกันก็พบภาวะนี้ลดลงในประเทศแถบตะวันออก ซึ่งอาจเนื่องด้วยการมีภาวะโภชนาการและความเป็นอยู่ที่ดีขึ้น รวมทั้งการรับเอาวัฒนธรรมการบริโภคอาหารแบบชาวตะวันตกเข้ามา

เคยมีรายงานช่วงอายุที่พบภาวะนี้ได้บ่อยคือ 20-40 ปี²⁰ แต่จากข้อมูลล่าสุดพบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเมื่อเริ่มมีภาวะนี้อยู่ที่ 50-60 ปี²¹ ภาวะนี้พบในเพศชายและหญิงเท่าๆ กัน^{21,22} โดยเฉพาะในกลุ่มที่เศรษฐกิจสังคมไม่ดีและมีการบริโภคอาหาร

ที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงแต่โปรตีนและไขมันต่ำ²³

สาเหตุ

ยังไม่สามารถระบุสาเหตุที่แน่ชัดได้ แต่จากการที่พบมากในประชากรกลุ่มที่เศรษฐกิจและสังคมไม่ดี จึงคิดว่าปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมน่าจะเป็นปัจจัยหลักอย่างหนึ่ง สำหรับสาเหตุที่มีการกล่าวถึงและพอมียุทธศาสตร์ป้องกันได้แก่

1. Parasitic infection

การติดเชื้อพยาธิในทางเดินน้ำดีทำให้เกิดการทำลายของเซลล์เยื่อทางเดินน้ำดี การอุดตันของท่อทางเดินน้ำดี และอาจเป็นจุดเริ่มต้นของภาวะนี้²⁴ โดยพยาธิที่เป็นสาเหตุได้แก่ *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis species*, *Fasciola hepatica* และ *Ascaris lumbricoides* อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วย RPC นั้นจะสามารถตรวจพบการติดเชื้อพยาธิดังกล่าวได้เพียงร้อยละ 20-45²⁴⁻²⁶ เท่านั้น ซึ่งอาจเนื่องด้วยความไวของห้องปฏิบัติการในการตรวจ และในขณะที่มีการดำเนินโรคนั้นการติดเชื้อพยาธิอาจจะหายไปแล้วได้ หลักฐานที่สนับสนุนว่าพยาธิเหล่านี้เป็นสาเหตุ คือ มีการศึกษาถึงองค์ประกอบของนิ่วในทางเดินน้ำดีในผู้ป่วย RPC พบ ova ของพยาธิเหล่านี้เป็น nidus ของนิ่ว^{27,28}

2. Bacterial infection

พบว่า pigment stone ในผู้ป่วย RPC อาจเกิดจากการที่ bacterial glucuronidase เปลี่ยน bilirubin glucuronide ให้เป็น unconjugated bilirubin ซึ่งจะไปจับกับ calcium เป็น complex ที่ไม่ละลายน้ำ เกิดเป็นนิ่วขึ้นในทางเดินน้ำดี และเมื่อนิ่วเกิดขึ้นแล้วก็จะเป็เหตุให้เกิดวงจรของการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดี ภาวะน้ำดีคั่ง การติดเชื้อแบบซ้ำๆ และนำไปสู่การเกิดนิ่วไปได้อีกเรื่อยๆ

มีข้อมูลทางการวิจัยพบว่าการรับประทานอาหารที่โปรตีนต่ำของชาวเอเชียส่งผลให้มีการลดลงของ glucuro-1,4-lactone ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้ง β -glucuronidase²⁹

3. Bile stasis

ภาวะท่อทางเดินน้ำดีตีบที่เกิดตามมาจากกระบวนการอักเสบและการซ่อมแซมหลายๆ ครั้ง ก็อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่น่าไปสู่การติดเชื้อซ้ำๆ และนิ้วในทางเดินน้ำดี

อาการทางคลินิก

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมาด้วย recurrent cholangitis โดยมีอาการไข้ ตัวตาเหลือง และเจ็บชายโครงขวา (Charcot's triad) ในบางกรณีอาจมีภาวะความดันโลหิตต่ำ และซีมหรือสับสนร่วมด้วย (Reynolds' pentad)

ผู้ป่วยร้อยละ 15-30 ได้รับการวินิจฉัยภาวะนี้ตั้งแต่มีอาการครั้งแรก ผู้ป่วยสูงอายุอาจมี atypical presentation เช่น ไม่ได้มีไข้หรืออาการปวดท้องที่ชัดเจน นอกจากนี้ ยังอาจมาด้วยภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ จากนิ้วในทางเดินน้ำดี เช่น biliary colic, acute pancreatitis, obstructive jaundice และที่พบได้น้อยกว่าคือ มาด้วย hepatomegaly และ abnormal liver biochemistry^{19,21}

สำหรับภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น bile duct perforation, bile peritonitis, secondary biliary cirrhosis, thrombophlebitis และ thrombosis ของ portal vein หรือ hepatic vein ตลอดจน pulmonary thromboembolism ในปัจจุบันพบได้น้อยลงมาก เนื่องจากการวินิจฉัยและการรักษาที่เร็วขึ้น^{3,19,21} การมีทางเดินน้ำดีอุดตันเรื้อรังนอกจากทำให้มีตัวตาเหลืองและคันแล้ว อาจนำไปสู่การเกิดฝีในตับ (liver abscess) และการฝ่อตัวของเนื้อตับ (liver atrophy) ได้ โดยอาจเหลือเพียง fibrous tissue และ dilated duct ซึ่งมักเป็นที่ left lobe และ left lateral segment จนกระทั่งในที่สุดอาจเกิดภาวะ secondary biliary cirrhosis (พบได้ร้อยละ 7) และ cholangiocarcinoma ตามมาได้^{21,22,30,31} ผู้ป่วยที่อาการทางคลินิกแย่ง เช่น มีอาการเหลืองมากขึ้น น้ำหนักลด หรือมีหลักฐานของ cholestasis มากขึ้น เช่น มีการเพิ่มขึ้นของ alkaline phosphatase โดยหาเหตุอื่นอธิบายไม่ได้ แพทย์ควรสงสัย cholangiocarcinoma โดยตำแหน่งของมะเร็งมักอยู่บริเวณ atrophic left lobe ของตับ



อุบัติการณ์ของ cholangiocarcinoma ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ที่ร้อยละ 5-10 โดยตัวเลขแตกต่างกันไปในแต่ละรายงาน³⁴⁻³⁵ และมักพบขณะอายุ 50 ปี หรือ 10-30 ปีหลังจากเริ่มมี recurrent cholangitis และพบในเพศหญิงมากกว่าชายเพียงเล็กน้อย

แม้ว่าจะสามารถกำจัด hepatolithiasis ออกไปได้หมดแล้ว ก็ยังมีโอกาสเกิด cholangiocarcinoma ได้ ทั้งนี้อาจเนื่องจากยังมีภาวะน้ำดีคั่ง การติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำๆ และการติดเชื้อพยาธิ Clonorchis sinensis ที่เป็นปัจจัยในการเกิดมะเร็งอยู่^{36,37} สำหรับประโยชน์ของการตรวจคัดกรองหา cholangiocarcinoma ในภาวะนี้ยังไม่ชัดเจน

การวินิจฉัย

อาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย และผลเลือดที่ผิดปกติ เช่น leukocytosis, abnormal liver chemistry ที่มีการเพิ่มขึ้นของ serum alkaline phosphatase และ bilirubin หรือในบางกรณีอาจมีการเพิ่มขึ้นของ serum transaminase ได้ ตลอดจนการส่งตรวจภาพวินิจฉัยที่เข้าได้กับภาวะนี้ได้แก่ ultrasound, CT scan, MRI, MRCP, ERCP และ percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) โดยที่ ERCP และ PTC จะมีประโยชน์ในแง่ของการรักษาด้วย

ผู้ป่วย hepatolithiasis มีลักษณะทางคลินิกบางประการที่คล้ายคลึงกับ primary sclerosing cholangitis แต่มีความแตกต่างกันหลายประการ ดังสรุปในตารางที่ 1

การวินิจฉัยโดยภาพทางรังสี

โดยทั่วไปภาพทางรังสีมีบทบาทสำคัญในการวินิจฉัยภาวะ RPC ตลอดจนช่วยประเมินตำแหน่ง และความรุนแรงของพยาธิสภาพ โดยเครื่องมือที่มีบทบาทดังกล่าว ได้แก่ ultrasound, computed tomography (CT) scan, contrast cholangiography และ magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) สำหรับ plain radiography of the abdomen มักไม่ช่วยในการวินิจฉัย



ตารางที่ 1 ความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกระหว่าง primary sclerosing cholangitis และ hepatolithiasis

	Primary Sclerosing Cholangitis	Hepatolithiasis
Ethnic group	พบบ่อยในยุโรปและอเมริกา	พบบ่อยในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้
Age	พบมากช่วงอายุ 25-40 ปี	พบมากช่วงอายุ 50-60 ปี
Gender	ชาย : หญิง 2-3 : 1	พบในชายและหญิงพอ ๆ กัน
Presenting symptoms and signs	Fatigue, vague upper abdominal pain, intermittent jaundice Cholangitis less common	Epigastric pain, backache, fever, jaundice A significant proportion asymptomatic
Laboratory investigations	Raised serum ALP, GGT Bilirubin raised as disease progresses	During attacks, raised ALP, bilirubin and ALT levels WBC may also be raised
Radiologic findings	Typically "beaded" appearance involving both intra- and extrahepatic bile ducts, strictures, diverticula	Dilatation of first and second divisions of intrahepatic ducts, abrupt nonvisualization of peripheral divisions; calculi, pneumobilia, lobar atrophy
Associated diseases	Idiopathic inflammatory bowel disease, including ulcerative colitis and Crohn's disease	Parasitic infestation, including Clonorchiasis and Ascariasis
Typical clinical course	Progressive, overall 12 to 18 years from diagnosis to death or transplantation May be complicated by cholangiocarcinoma	Recurrent attacks of cholangitis, may die of sepsis May be complicated by cholangiocarcinoma
Microscopic findings	Lymphoplasmacytic infiltrates around large intrahepatic ducts, +/- acute inflammatory infiltrates Onion-skin type of periductal fibrosis around medium-sized to large bile ducts Obliteration of bile ducts that are replaced by fibrous whorls; extensive duct loss Portal tract inflammation +/- interface hepatitis, ductular reaction, and chronic cholestasis	Bilirubinate stones, fibrous thickening of ectatic large ducts, with lymphoplasmacytic infiltration, +/- suppurative cholangitis Periductal lamellar fibrosis of septal and small interlobular ducts Small bile ducts may show duct atrophy, fibrous obliteration, and duct loss Hyperplasia of peribiliary glands

(From SEMINARS IN LIVER DISEASE/VOLUME 31, NUMBER 1 2011)

เนื่องจากนิ่วในทางเดินน้ำดีส่วนน้อยเท่านั้นที่เป็น radiopaque

Ultrasonography

เป็นภาพวินิจฉัยแรกๆที่ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการ และอาการแสดงของการติดเชื้อในตับและทางเดินน้ำดี ประโยชน์ คือ หาได้ง่าย ปลอดภัย และสามารถตรวจข้างเตียงได้ แต่ก็มีข้อจำกัดคือ เป็นการตรวจที่ผลลัพธ์ขึ้นกับความชำนาญของผู้ตรวจ

ในภาวะ RPC การตรวจ ultrasonography จะพบท่อทางเดินน้ำดีขยาย และนิ่วที่อาจพบ posterior acoustic shadow ในท่อทางเดินน้ำดีนั้น โดยอาจพบความผิดปกติของท่อทางเดินน้ำดีทั้งในและนอกตับ การตรวจพบนิ่วในภาวะนี้ขึ้นกับขนาด shadowing characteristics ลักษณะ echogenicity และตำแหน่งของนิ่ว

การศึกษาของ Lim ในผู้ป่วย 48 ราย พบว่า ultrasound ตรวจพบนิ่วในทางเดินน้ำดีได้ร้อยละ 98³⁸ โดยพบลักษณะ echogenic with shadowing ร้อยละ 77 without shadowing ร้อยละ 13 และ mixed pattern ร้อยละ 10 สำหรับ echogenic stones นั้นจำเป็นต้องแยกกับภาวะ pneumobilia ด้วย บางครั้งพบลักษณะ prominent periportal echogenicity อันเนื่องมาจาก pericholangitis และ periportal fibrous thickening ได้ร้อยละ 30³⁹ ลักษณะอื่นๆ ที่ยังสามารถพบได้จาก ultrasound ได้แก่ gallstones, liver abscesses, biloma และ cholangiocarcinoma

ข้อจำกัดของ ultrasound ยังพบในการตรวจผู้ป่วยที่อ้วนซึ่งตับวางตัวอยู่ในตำแหน่งสูง หรือในผู้ป่วยที่มีลมในทางเดินอาหารมาก หรือมีแผลผ่าตัดผนังหน้าท้องมากในบริเวณที่จะตรวจ และภาวะ extensive pneumobilia ยังอาจรบกวนการตรวจได้

CT scan

นอกจากการวินิจฉัยภาวะ RPC ได้ดีแล้ว CT scan ยังสามารถให้ข้อมูลของภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น liver abscess, liver cirrhosis, biloma, bile duct rupture with peritonitis, cholangiocarcinoma และ pancreatitis



พบว่าร้อยละ 90 ของ pigmented stones ในภาวะ RPC มีลักษณะ hyperdensity เมื่อเทียบกับ non-contrasted liver parenchyma

จากการศึกษาโดย Chan ในผู้ป่วย RPC 50 ราย พบว่าทุกรายมี intrahepatic duct dilatation จากการตรวจโดย CT scan⁴⁰ ส่วนลักษณะอื่นๆ ที่พบน้อยลงไปตามลำดับ ได้แก่ intrahepatic calculi, common duct dilatation, pneumobilia, segmental atrophy, common duct calculi, strictures และ splenomegaly

จากการศึกษาของ Kim พบว่า cholangiocarcinoma ที่เกิดใน RPC นั้น มักพบในตับส่วนที่ atrophy และมี portal vein narrowing หรือ obliteration โดยในการศึกษานั้นพบอุบัติการณ์ของ peripheral cholangiocarcinoma ร้อยละ 88 ใน hepatic atrophy และร้อยละ 83 ในบริเวณที่มี portal vein narrowing หรือ obliteration⁴¹

Contrast cholangiography

เป็นการตรวจที่สำคัญในการประเมินผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดโดยอาจใช้วิธี percutaneous transhepatic cholangiography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), operative cholangiography หรือ T-tube cholangiography

ลักษณะที่จำเพาะของภาวะนี้จาก cholangiography คือ decreased arborization of intrahepatic ducts, distortion of branching pattern, central dilatation of ducts with rapid tapering at the periphery (the arrowhead sign) (ภาพที่ 1), complete non-opacification of bile ducts (missing duct sign) (ภาพที่ 2) และ dilatation of the common bile duct โดยภาพรวมของท่อทางเดินน้ำดีดังกล่าว อาจเรียกเป็น pruned-tree appearance

เมื่อเปรียบเทียบกับ MRCP พบว่า contrast cholangiography สามารถประเมิน peripheral หรือ smaller ducts ได้ดีกว่า แต่มีข้อจำกัดคือ อาจไม่สามารถแสดงท่อทางเดินน้ำดีที่ผิดปกติบางตำแหน่งได้ หากมีท่อทางเดินน้ำดีตีบมากหรือตัน ตลอดจนไม่สามารถแสดงถึงพยาธิสภาพนอกท่อทางเดินน้ำดีได้ หาก



ภาพที่ 1 T-tube cholangiography แสดงลักษณะ typical rapid tapering of the peripheral ducts (arrowhead sign) (From SEMINARS IN LIVER DISEASE/VOLUME 31, NUMBER 1 2011)



ภาพที่ 2 ERCP แสดงลักษณะ non-opacification ใน right intrahepatic bile ducts ที่บ่งถึงการอุดตันจากการตีบของท่อทางเดินน้ำดี (missing duct sign) (From SEMINARS IN LIVER DISEASE/VOLUME 31, NUMBER 1 2011)



พยาธิสภาพนั้นไม่ได้มีผลต่อท่อทางเดินน้ำดี

MRCP

ใช้เทคนิค heavily T2-weighted imaging sequences ทำให้สัญญาณของ fluid-filled structures เช่น ท่อทางเดินน้ำดีและท่อของตับอ่อน เพิ่มชัดขึ้นเมื่อเทียบกับ background ข้อดีของ MRCP เมื่อเทียบกับ contrast cholangiography คือสามารถประเมินท่อทางเดินน้ำดีตีบหรือตัน ได้และการใช้เทคนิค thin-slice, less heavily T2-weighted images สามารถประเมินนี้ขนาดเล็กๆ ได้

ลักษณะอื่นๆ ที่สามารถตรวจพบจาก MRI ได้แก่ thickening of the bile duct wall, segmental atrophy, biloma, abscesses, cirrhotic changes และ cholangiocarcinoma

การวินิจฉัยแยกโรคจากภาพทางรังสี

Dilated duct

รูปแบบของท่อทางเดินน้ำดีที่ขยายตัวในภาวะ RPC ต่างจากการอุดตันของทางเดินน้ำดีจากเหตุอื่น (ซึ่งจะพบลักษณะ diffusely dilated ducts with smooth and gradual change of caliber of bile ducts) คือภาวะ RPC จะพบลักษณะ rapid tapering of the peripheral ducts และพบน้อยมากที่จะมีพยาธิสภาพทุกส่วนของตับ

สำหรับภาวะ sclerosing cholangitis จะพบ focal และ discontinuous ของ bile duct dilatation บางครั้งมีลักษณะ beaded appearance และ serpiginous course และพบ thickening of the bile ducts

ส่วนใน Carolis disease ที่มักพบในผู้ป่วยอายุน้อย จะพบ segmental dilatation และ dilated saccules ของ intrahepatic ducts

Filling defects or lesions in ducts

ภาวะ pneumobilia จะพบลักษณะ air bubbles เป็น round หรือ columnar shape กระจายอยู่ในส่วนที่เป็น nondependent ซึ่งอาจเป็นปัญหาในภาพวินิจฉัยจาก ultrasound ที่มีลักษณะ echogenic และ MRI ที่มีลักษณะ sig-



nal void แต่ CT scan สามารถแยกภาวะนี้ได้ดี central cholangiocarcinoma จะพบเป็น filling defect ใน dilated duct โดยมักจะเป็น immotile irregular หรือ eccentric mural thickening

นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์ intraductal papillary neoplasm เพิ่มขึ้นใน RPC⁴² ซึ่งอาจให้ลักษณะคล้ายนิ่วในทางเดินน้ำดีได้ การส่องตรวจ CT scan และ MRI จะช่วยแยกภาวะนี้ และการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้นอาจพบ mucus บริเวณ ampulla หรือ duodenum

Mass within or adjacent to liver parenchyma

พบ focal hepatic abscesses ได้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วย RPC โดยมีลักษณะ uni- หรือ multi-loculated collection with rim and septal enhancement อาจพบ biloma ซึ่งมีลักษณะเป็น unilocular collection without enhancing wall

นอกจากนี้ผู้ป่วย RPC ยังพบอุบัติการณ์ของ peripheral cholangiocarcinoma ที่เป็น hypovascular tumor มีลักษณะ delayed enhancement และ retraction of liver margin และยังพบ hepatocellular carcinoma เพิ่มขึ้นด้วย

Yoon ได้แนะนำให้รวม inflammatory pseudotumor ไว้ในการวินิจฉัยแยกโรคของก้อนในตับในผู้ป่วย RPC ไปด้วย⁴³ ซึ่งจะพบลักษณะ central hypo-attenuating areas with iso/hyperattenuating thickened periphery หรือ multi-septate appearance with hyper-attenuating internal septa and periphery

ตารางที่ 2 Tsunoda Classification for severity of intrahepatic disease

I	No marked dilatation or strictures of intrahepatic ducts
II	Diffuse dilatation of intrahepatic ducts without strictures
III	Unilateral solitary or multiple cystic dilatation of intrahepatic ducts with strictures
IV	Bilateral solitary or multiple cystic dilatation of intrahepatic ducts with strictures

การประเมินความรุนแรงของโรค

มีการใช้ Tsunoda Classification (ตารางที่ 2) ในการแสดงความรุนแรงของภาวะนี้

การรักษา

เป้าหมายหลัก คือ การรักษาทางเดินน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน และยับยั้งการดำเนินโรคอันจะนำไปสู่การเกิดภาวะ biliary cirrhosis ในที่สุด⁴⁴⁻⁴⁶

Endoscopic approach

ถึงแม้ว่า ERCP จะมีประโยชน์ในการประเมินกายวิภาคของทางเดินน้ำดีในภาวะนี้ แต่บทบาทในการรักษา hepatolithiasis ยังคงมีจำกัด เนื่องจากการมี bile duct strictures, peripheral stone impaction หรือ ductal angulation^{47,48}

จากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Tanaka⁴⁹ ในการรักษาผู้ป่วย hepatolithiasis 57 ราย ด้วยการทำ sphincterotomy และนำนิ่วใน common bile duct ออก พบว่าสามารถนำนิ่วใน intrahepatic duct ออกได้หมด 18 ราย และนำออกได้บางส่วน 36 ราย โดย 3 รายในกลุ่มที่ยังคงมีนิ่วค้างในช่วงแรกนั้น นิ่วสามารถหลุดออกมาได้เองจนหมดในเวลาต่อมา และจากการติดตามไปนาน 66-183 เดือน (ค่ามัธยฐาน 114 เดือน) พบว่าผู้ป่วยรายที่ยังมีนิ่วค้างอยู่มีภาวะแทรกซ้อนตามมาได้แก่ cholangitis 7 ราย (เสียชีวิต 2 ราย) liver abscess 3 ราย (เสียชีวิต 1 ราย) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีนิ่วเหลือค้างอยู่ซึ่งไม่พบภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวเลย

Percutaneous approach

มีการพัฒนาวิธี percutaneous transhepatic drainage และ dilation procedures โดยสามารถวาง catheters ใน intrahepatic duct และขยายขนาดท่อทางเดินน้ำดีเป็น 18 Fr ผลลัพธ์ของ percutaneous transhepatic cholangioscopy (PTCS) ในการกำจัดนิ่วออกจนหมดและโอกาสในการมีนิ่วกลับ

มาเป็นช้ำนั้นเทียบเท่ากับการผ่าตัด อย่างไรก็ตามโอกาสสำเร็จจะลดลงหากผู้ป่วยมีท่อทางเดินน้ำดีตีบมาก

จากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Huang⁵⁰ ในผู้ป่วย hepatolithiasis 245 รายที่รับการรักษาด้วย PTCS lithotomy และติดตามไป 1-22 ปี พบว่า สามารถกำจัดนิ่วออกได้หมด 209 ราย (85.3%) โดยมักจะเหลือนิ่วค้างหากเป็นผู้ป่วยที่มีท่อทางเดินน้ำดีตีบ (29/118, 24.6% เทียบกับ 7/127, 5.5%; $p=0.002$) พบภาวะแทรกซ้อนรุนแรง 4 ราย (1.6%) ได้แก่ liver laceration 2 ราย intra-abdominal abscess 1 ราย และ disruption of the percutaneous transhepatic biliary drainage fistula 1 ราย อัตราการเป็นซ้ำของ hepatolithiasis และ/หรือ cholangitis อยู่ที่ร้อยละ 63.2 โดยอัตราการเป็นซ้ำของนิ่วนั้นไม่สัมพันธ์กับภาวะท่อทางเดินน้ำดีตีบ (51/89, 56.2% เทียบกับ 53/120, 44.4%; $p=0.08$) แต่ระยะเวลาในการเป็นนิ่วซ้ำของผู้ป่วยที่มีภาวะท่อน้ำดีตีบจะสั้นกว่าของผู้ป่วยที่ไม่มีท่อน้ำดีตีบอย่างมีนัยสำคัญ (11 ปี เทียบกับ 18 ปี; $p=0.007$) อัตราการเป็นซ้ำจะสูงกว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะท่อทางเดินน้ำดีขยาย (20/34, 58.8% เทียบกับ 33/86, 38.4%; $p=0.042$) และการเกิด recurrent cholangitis หรือการเกิด cholangiocarcinoma ในกลุ่มที่มีนิ่วกลับเป็นซ้ำและไม่สามารถกำจัดออกได้หมดจะสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่มีนิ่วซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (44.3%, 27/61 เทียบกับ 16.2%, 24/148; $p<0.001$ และ 6.6%, 4/61 เทียบกับ 0.7%, 1/148; $p=0.026$)

Lee⁵¹ ติดตามผู้ป่วย 92 รายที่ได้รับการรักษาด้วย PTCS พบว่าสามารถกำจัดนิ่วออกได้หมด 74 ราย (80%) โดยอัตราการกำจัดนิ่วได้จะน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีท่อทางเดินน้ำดีในตับตีบอย่างรุนแรงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีท่อทางเดินน้ำดีตีบ (14/24, 58% เทียบกับ 16/16, 100%, $p<0.01$) หรือเทียบกับกลุ่มที่มีท่อทางเดินน้ำดีในตับตีบเล็กน้อยถึงปานกลาง (14/24, 58% เทียบกับ 44/52, 85%, $p<0.05$) ผู้ป่วยที่มีท่อทางเดินน้ำดีในตับตีบอย่างรุนแรงยังพบอัตราการเกิดนิ่วซ้ำมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีท่อทางเดินน้ำดีตีบหรือตีบเพียงเล็กน้อย (100% เทียบกับ 28%, $p<0.01$) และจากการศึกษานี้หากแบ่งความรุนแรงของโรคตาม Tsunoda classification พบว่าในผู้ป่วย type I, II มีผู้ป่วยกลับเป็นนิ่วซ้ำ 2 ราย (12%) ที่ 28 และ 32

เดือนหลังการกำจัดนิ่วออกจนหมด ส่วนผู้ป่วย type III, IV มีอัตราการเป็นนิ่วซ้ำ ร้อยละ 50 ที่ 60 เดือน

ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด

หากพยาธิสภาพของ hepatolithiasis นั้นจำกัดในส่วนใดส่วนหนึ่งของตับ วิธีการรักษาหนึ่งที่ยอมรับคือการผ่าตัดตับส่วนที่มีพยาธิสภาพออกไปพร้อมกับนิ่วและท่อทางเดินน้ำดีที่ผิดปกติในบริเวณนั้น

จากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Jan ในผู้ป่วยทั้งหมด 614 ราย โดยมีการติดตามผู้ป่วย 427 รายนาน 4-10 ปี ซึ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด 380 ราย และรักษาด้วย PTCS 47 ราย พบว่า มีอัตราการเกิดนิ่วซ้ำร้อยละ 29.6 (105/355) มีการผ่าตัดซ้ำร้อยละ 18.7 (80/427) มีภาวะ secondary biliary cirrhosis ร้อยละ 6.8 (29/427) เกิด cholangiocarcinoma ร้อยละ 2.8 (12/427) และเสียชีวิต ร้อยละ 10.3 (44/427) ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดตับส่วนที่มีพยาธิสภาพออกมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า คือ ไม่มีอาการ มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของนิ่วน้อยกว่า (ร้อยละ 9.5) มีอุบัติการณ์ของ secondary biliary cirrhosis น้อยกว่า (ร้อยละ 2.1) และ ไม่พบ cholangiocarcinoma เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด ($p < 0.01$)

หากพยาธิสภาพจำกัดเฉพาะตับกลีบซ้าย โดยทั่วไปการรักษาที่แนะนำคือการผ่าตัดตับส่วนนั้นออก^{53,54} แต่จะไม่แนะนำการรักษาวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีความซับซ้อนของพยาธิสภาพ เช่น มีนิ่วอุดตันอยู่ในตับทั้ง 2 กลีบ หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ต่อการผ่าตัด

Tsunoda ได้เสนอแนวทางการรักษาโดยการผ่าตัดตามความรุนแรงของโรค (Tsunoda classification)⁵⁵ ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย 119 รายที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนางซากิระหว่างปี ค.ศ. 1969-1984 พบว่าผู้ป่วย type I, II จะได้รับการรักษาโดย choledocholithotomy หรือ choledochojejunostomy ส่วนผู้ป่วย type III จะได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดตับออกบางส่วน และ ผู้ป่วย type IV จะได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดตับออกบางส่วนร่วมกับ bilioenteric anastomosis รวมไปถึง extended hepatico-



choledochojunostomy ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับการผ่าตัดจะเป็น type IV อัตราการเสียชีวิตในช่วงแรกก็มักจะพบใน type IV เช่นเดียวกัน ผู้ป่วยเกือบทุกรายจะยังเหลือนิ่วอยู่ หลังจากติดตามผู้ป่วยในระยะยาวเป็นจำนวน 88 ราย พบว่า ผู้ป่วยอาการดีขึ้นร้อยละ 100 ใน type I, ร้อยละ 87 ใน type II, ร้อยละ 83 ใน type III, และร้อยละ 84 ใน type IV

เอกสารอ้างอิง

1. Choi TK. Intrahepatic stones. *Br J Surg.* 1989;76:213-4.
2. Leung JW, Yu AS. Hepatolithiasis and biliary parasites. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1997;11:681-706.
3. Wu PC. Recurrent pyogenic cholangitis and clonorchiasis. In: Ho FCS, Wu PC editors. *Topics in Pathology for Hong Kong.* Hong Kong: Hong Kong University Press; 1995. p. 21-32.
4. Strichartz SD, Abedin MZ, Ippoliti AF, Derezin M, Roslyn JJ. Intrahepatic cholesterol stones: a rationale for dissolution therapy. *Gastroenterology.* 1991;100:228-32.
5. Digby KH. Common-duct stones of liver origin. *Br J Surg.* 1930;17:578-91.
6. Cook J, Hou PC, Ho HC, McFadzean AJ. Recurrent pyogenic cholangitis. *Br J Surg.* 1954;42:188-203.
7. Lim JH. Oriental cholangiohepatitis: pathologic, clinical, and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157:1-8.
8. Carmona RH, Crass RA, Lim RC Jr, Trunkey DD. Oriental cholangitis. *Am J Surg.* 1984;148:117-24.
9. Mage S, Morel AS. Surgical experience with cholangiohepatitis (Hong Kong disease) in Canton Chinese. *Ann Surg.* 1965;162:187-90.
10. Harrison-Levy A. The biliary obstruction syndrome of the Chinese. *Br J Surg.* 1962;49:674-85.
11. Nakayama F, Furusawa T, Nakama T. Hepatolithiasis in Japan: present status. *Am J Surg.* 1980;139:216-9.



12. Nakayam F. Intrahepatic stones: Epidemiology and etiology. In: Okuda K, Nakayama F, Wong J, editors. Intrahepatic calculi. New York: AR Liss; 1984. p.17.
13. Cetta F, Lombardo F, Giubolini M, Malet P. Hepatolithiasis: Frequency, stone type and composition in a consecutive series of 1,350 surgical patients (abstract). Gastroenterology. 1993;104:A355.
14. Glenn F, Moody FG. Intrahepatic calculi. Ann Surg. 1961;153:711-24.
15. Miyake H, Johnston CG. Gallstones: Ethnological studies. Digestion. 1968;1:219-28.
16. Nakayama F, Soloway RD, Nakama T, Miyazaki K, Ichimiya H, Sheen PC, et al. Hepatolithiasis in East Asia. Retrospective study. Dig Dis Sci. 1986;31:21-6.
17. Ker CG, Huang TJ, Sheen PC. [Intrahepatic stones. 1. Etiological study (author's transl)]. Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi. 1981;80:698-711.
18. Ong GB. A study of recurrent pyogenic cholangitis. Arch Surg. 1962;84:199-225.
19. Cheung KL, Lai EC. The management of intrahepatic stones. Adv Surg. 1996;29:111-29.
20. Ong GB. A study of recurrent pyogenic cholangitis. Arch Surg. 1962;84:199-225.
21. Fan ST, Choi TK, Lo CM, Mok FP, Lai EC, Wong J. Treatment of hepatolithiasis: improvement of result by a systematic approach. Surgery. 1991;109:474-80.
22. Lim JH. Oriental cholangiohepatitis: pathologic, clinical, and radiologic features. AJR Am J Roentgenol. 1991;157:1-8.
23. Lo CM, Fan ST, Wong J. The changing epidemiology of recurrent pyogenic cholangitis. Hong Kong Med J. 1997; 3:302-4.
24. Chou ST; Chan CW. Recurrent pyogenic cholangitis: a necropsy study. Pathology. 1980;12:415-28.
25. Seel DJ, Park YK. Oriental infestational cholangitis. Am J Surg 1983;146:366-70.
26. Huang MH, Chen CH, Yen CM, Yang JC, Yang CC, Yeh YH, et al. Relation of hepatolithiasis to helminthic infestation. J Gastroenterol Hepatol. 2005;20:141-6.
27. Yellin AE, Donovan AJ. Biliary lithiasis and helminthiasis. Am J Surg. 1981;142:128-36.



28. Lim JH. Oriental cholangiohepatitis: pathologic, clinical, and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157:1-8.
29. Matsushiro T, Suzuki N, Sato T, Maki T. Effects of diet on glucaric acid concentration in bile and the formation of calcium bilirubinate gallstones. *Gastroenterology.* 1977;72:630-3.
30. Caroli J. Diseases of the intrahepatic biliary tree. *Clin Gastroenterol.* 1973;2:147-61.
31. Lee WJ, Lim HK, Jang KM, Kim SH, Lee SJ, Lim JH, et al. Radiologic spectrum of cholangiocarcinoma: emphasis on unusual manifestations and differential diagnoses. *Radiographics.* 2001;21 Spec No:S97-S116.
32. Chen MF, Jan YY, Wang CS, Jeng LB, Hwang TL, Chen SC. Intrahepatic stones associated with cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1989;84:391-5.
33. Chen MF, Jan YY, Wang CS, Hwang TL, Jeng LB, Chen SC, et al. A reappraisal of cholangiocarcinoma in patient with hepatolithiasis. *Cancer.* 1993;71:2461-5.
34. Tsui WM, Tse CC. Biliary epithelial dysplasia in recurrent pyogenic cholangitis. *Int J Surg Pathol.* 1994;2:205 (Abstract).
35. Ohta G, Nakanuma Y, Terada T. Pathology of hepatolithiasis: cholangitis and cholangiocarcinoma. In: Okuda K, Nakayama F, Wong J, editors. *Intrahepatic Calculi.* New York: AR Liss; 1984. p. 91-113.
36. Chijiwa K, Ichimiya H, Kuroki S, Koga A, Nakayama F. Late development of cholangiocarcinoma after the treatment of hepatolithiasis. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;177: 279-82.
37. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009;10:321-2.
38. Lim JH, Ko YT, Lee DH, Hong KS. Oriental cholangiohepatitis: sonographic findings in 48 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155:511-4.
39. Chau EM, Leong LL, Chan FL. Recurrent pyogenic cholangitis: ultrasound evaluation compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Clin Radiol.* 1987;38:79-85.



40. Chan FL, Man SW, Leong LL, Fan ST. Evaluation of recurrent pyogenic cholangitis with CT: analysis of 50 patients. *Radiology*. 1989;170:165-9.
41. Kim JH, Kim TK, Eun HW, Byun JY, Lee MG, Ha HK, et al. CT findings of cholangiocarcinoma associated with recurrent pyogenic cholangitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:1571-7.
42. Lee PSF, Auyeung KM, To KF, Chan YI. Biliary papillomatosis complicating recurrent pyogenic cholangitis. *Clin Radiol*. 2001;56:591-3.
43. Yoon KH, Ha HK, Lee JS, Suh JH, Kim MH, Kim PN, et al. Inflammatory pseudotumor of the liver in patients with recurrent pyogenic cholangitis: CT-histopathologic correlation. *Radiology*. 1999;211:373-9.
44. Ohto M, Kimura K, Tsuchiya Y, Saisho H, Matsutani S, Kuniyasu Y, et al. Diagnosis of hepatolithiasis. *Prog Clin Biol Res*. 1984;152:129-48.
45. Federle MP, Cello JP, Laing FC, Jeffrey RB Jr. Recurrent pyogenic cholangitis in Asian immigrants. Use of ultrasonography, computed tomography, and cholangiography. *Radiology*. 1982;143:151-6.
46. vanSonnenberg E, Casola G, Cubberley DA, Halasz NA, Cabrera OA, Wittich GR, et al. Oriental cholangiohepatitis: diagnostic imaging and interventional management. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;146:327-31.
47. Lam SK, Wong KP, Chan PK, Ngan H, Ong GB. Recurrent pyogenic cholangitis: a study by endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology*. 1978;74:1196-203.
48. Choi TK & Wong J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic papillotomy in recurrent pyogenic cholangitis. *Clin Gastroenterol*. 1986;15:393-415.
49. Chijiwa K, Yamashita H, Yoshida J, Kuroki S, Tanaka M. Current management and long-term prognosis of hepatolithiasis. *Arch Surg*. 1995;130:194-7.
50. Suhocki PV. Long-term outcome of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for hepatolithiasis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2589-90.
51. Lee SK, Seo DW, Myung SJ, Park ET, Lim BC, Kim HJ, et al. Percutaneous transhepatic cholangioscopic treatment for hepatolithiasis: an evaluation of long-



- term results and risk factors for recurrence. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:318-23.
52. Jan YY, Chen MF, Wang CS, Jeng LB, Hwang TL, Chen SC. Surgical treatment of hepatolithiasis: long-term results. *Surgery.* 1996;120:509-14.
 53. Fan ST, Lai EC, Wong J. Hepatic resection for hepatolithiasis. *Arch Surg.* 1993;128:1070-4.
 54. Otani K, Shimizu S, Chijiwa K, Ogawa T, Morisaki T, Sugitani A, et al. Comparison of treatments for hepatolithiasis: hepatic resection versus cholangioscopic lithotomy. *J Am Coll Surg.* 1999;189:177-82.
 55. Tsunoda T, Tsuchiya R, Harada N, Yoshino R, Noda T, Izawa K, et al. Long-term results of surgical treatment for intrahepatic stones. *Jpn J Surg.* 1985;15:455-62.