

# จุลสาร

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 21 ฉบับที่ 108 ประจำเดือน กันยายน-ธันวาคม 2557



<http://www.gastrotha.net>



พิธีมอบรางวัล ส.บ.พ.พิเศษ ปี ๒๕๕๗

- Microscopic Colitis
- Autoimmune Pancreatitis
- Combined Hepatocholangiocarcinoma

## ประธานบรรณาธิการ

จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

## กองบรรณาธิการ

มณฑิรา มณีรัตนะพร

สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

อภิชาติ แสงจันทร์

## สารบัญ

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ วาระ พ.ศ. 2555-2557 1

บ.ก. บอกกล่าว 4

### Review Article

**Combined Hepatocholangiocarcinoma 5**

ธราธิป ประคองวงษ์,

ธีรพันธ์ สรรพจิต

**Microscopic Colitis 21**

พรพรรณ มหาเสาวภาคย์กุล,

รัตนา บุญศิริจันทร์

**Autoimmune Pancreatitis 35**

อุษณีย์ รัตนทรงชัย,

ชนันหา หงส์ธนากร

### เก็บ(ภาพ)มาฝาก

โครงการตรวจคัดกรองและให้ความรู้ผู้ป่วยโรคระบบทางเดินอาหาร 54

ณ โรงพยาบาลนครพนม

พิธีกตเวทิตาจิต รศ.นพ.พิศาล ไม้เรียง ณ จังหวัดนครพนม 58

ประชุมวิชาการประจำปี 2557 59

ใบสมัครสมาชิกสมาคม 61

---

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 รั่งตำแหน่งนายก
3. พญ.โหมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ อุปนายก
4. นพ.สุเทพ กลชาณวิทย์ เลขาธิการ
5. พ.ต.หญิง พญ.จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เทรัญญิก
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 ผู้แทนชมรมโมลิติตี้แห่งประเทศไทย
18. พล.ท.นพ.สุรพล ชื่นรัตนกุล ผู้แทนชมรมโรคกระเพาะอาหาร
19. นพ.พิเศษ พิเศษพงษา ผู้แทนชมรมลำไส้เล็กลำไส้ใหญ่
20. นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิทร์ ผู้แทนชมรมโรคตับแห่งประเทศไทย
21. นพ.อภิชาติ แสงจันทร์ ผู้แทนชมรมตับอ่อนและทางเดินน้ำดี
22. พญ.ชวนพิศ 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 บราวน์	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 |

## สวัสดิ์ค้: กำนสมาชิกสมาคมฯ

ถึงเวลาสิ้นสุดวาระของคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ในปีนี้แล้ว ผลงานสำคัญส่งท้ายปีที่เราได้ร่วมมือกันทำ คือ โครงการส่งกล่องกระเพาะอาหารและให้ความรู้ประชาชน เหมือนดังเช่นปีก่อน ปีนี้เราเดินทางไปจังหวัดที่อยู่สุดชายแดนตะวันออกเฉียงเหนือติตริมฝั่งโขง นั่นคือ จังหวัดนครพนม ซึ่งนอกจากเราจะรู้จักกันดีว่าเป็นจังหวัดที่มีพระธาตุพนมเป็นสิ่งศักดิ์สิทธิ์คู่เมืองแล้ว จังหวัดนครพนมยังเป็นจังหวัดที่ไม่มีแพทย์ระบบทางเดินอาหาร และในปีที่ผ่านมายังได้ตำแหน่งจังหวัดที่มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมากที่สุดในประเทศไทยอีกด้วย สำหรับครั้งนี้เราใช้ชื่อโครงการว่า **“โครงการตรวจคัดกรองและให้ความรู้ผู้ป่วยโรกระบบทางเดินอาหาร”** ทางทีมงานได้เก็บภาพมาฝากกันด้วยค่ะ

จุลสารฉบับนี้ มีภาพเหตุการณ์ต่างๆ มากล็กหน้อย ภาพบรรยากาศงานประชุมวิชาการประจำปีที่เขาใหญ่ในช่วงต้นเดือนธันวาคมสื่ให้ทราบว่หากใครได้อยู่ในงานจะต้องประทับใจทั้งสภาพอากาศและบรรยากาศ จึงเป็นอีกเหตุการณ์หนึ่งทีทางบรรณธิการอดไม่ได้ที่จะเก็บภาพมาฝากกัน

จุลสารฉบับท้ายปียังคงมีบทความที่น่าสนใจเหมือนเช่นเคย และเนื่องจากเป็นฉบับส่งท้ายของคณะกรรมการฯ วาระนี้ ทางกองบรรณธิการจึงขอภัยมาในความล่าช้าและความผิดพลาดทั้งปวงของจุลสารทุกฉบับที่ผ่านมา และแน่นอนว่าในปีต่อไป จุลสารยังคงต้องทำหน้าที่ประชาสัมพันธ์ข้อมูลข่าวสารที่ทางสมาคมฯ จะสื่อไปยังท่านสมาชิกทุกท่าน และเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการต่างๆ หากท่านสมาชิกมีข้อเสนอแนะ หรือบทความที่น่าสนใจ สามารถส่งมาได้ที e-mail ข้างล่างนี้ ขอขอบคุณค่ะ

จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

drjindarat@yahoo.com

# Combined Hepatocholangiocarcinoma

ธราธิป ประคองวงษ์  
ธีรณันท์ สรรพจิต

แผนกทางเดินอาหารและตับ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

## บทนำ

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่หนึ่งในผู้ชายและอันดับที่สามในผู้หญิงในประเทศไทย<sup>1</sup> เกือบทั้งหมดของมะเร็งที่เกิดจากตับเอง (primary hepatic tumor) ได้แก่มะเร็ง 2 ชนิด คือ hepatocellular carcinoma (HCC) ซึ่งมีเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์ตับ (hepatocyte) และ cholangiocarcinoma (CC) ซึ่งมีเซลล์ต้นกำเนิดจากเซลล์เยื่ออุทกทางเดินน้ำดี (cholangiocyte)

อย่างไรก็ตามมีรายงานของมะเร็งที่เกิดจากตับเองที่มีทั้งส่วนของ hepatocellular และ cholangiocellular ในมะเร็งก้อนเดียวกัน โดยเรียกว่า combined hepatocholangiocarcinoma (CHCC) ซึ่งเกิดขึ้นได้ถึง 1-4.7% ของมะเร็งที่เกิดจากตับเองทั้งหมด<sup>2-8</sup>

CHCC ได้ถูกรายงานครั้งแรกในปี 1903 โดย Wells<sup>9</sup> และต่อมาในปี 1949 Allen และ Lisa<sup>2</sup> ได้ทำการศึกษารวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเหล่านี้โดยแบ่งเนื้องอกออกเป็นสามชนิด และได้รายงานเกี่ยวกับมะเร็งชนิดนี้ไว้ หลังจากนั้น Goodman<sup>4</sup> ทำการรวบรวมผู้ป่วยได้จำนวนมากขึ้นและจัดหมวดหมู่เสียใหม่ โดยการจัดหมวดหมู่ของ Allen และ Goodman ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ต่อมาในปี 1978 องค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความของลักษณะทางพยาธิวิทยาของโรคนี้ไว้ ซึ่งจะกล่าวถึงรายละเอียดต่อไป





ตารางที่ 1 การจัดหมวดหมู่ของ combined hepatocellular and cholangiocarcinoma<sup>18</sup>

	Allen		Goodman
Type I	HCC and CC are present at different sites within the same liver (double tumor)	Type I	“Collision tumor” or an apparently coincidental occurrence of HCC and CC within the same liver
Type II	HCC and CC are present at adjacent sites and mingle with continued growth (combined type)	Type II	“Transitional tumor” in which there is transition from elements of HCC to elements typical of CC
Type III	HCC and CC are combined within the same tumor (mixed type)	Type III	“Fibrolamellar type” which resembles the fibrolamellar subtype of HCC but which contains mucin-producing pseudoglands

การวินิจฉัยโรค CHCC บางครั้งอาจทำได้ยาก ต้องอาศัยความรู้ทางด้านรังสีวิทยาและพยาธิวิทยาร่วมด้วย บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ อาการแสดง ลักษณะของภาพรังสี ลักษณะทางพยาธิวิทยา การรักษา และการพยากรณ์โรค สำหรับโรค CHCC เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและแยกแยะภาวะโรคนี้จากโรคอื่น โดยจะเน้นถึง CHCC ตามการจัดกลุ่มของ Allen type II, III และ Goodman type II (มีเซลล์ทั้งสองชนิดอยู่ในก้อนเดียวกัน) เป็นหลัก จะไม่ขอกล่าวถึง fibrolamellar HCC (Good man type III) ซึ่งจะมีลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาที่แตกต่างออกไป

## กลไกการเกิดโรค

กลไกการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ใน CHCC เป็นไปได้ 2 รูปแบบ<sup>10</sup> คือ 1) ส่วนของ CC มีการเปลี่ยนแปลงมาจาก HCC 2) เนื่องจากทั้งหมดมีการเปลี่ยนแปลงมาจาก stem cell ที่สามารถเปลี่ยนไปเป็น hepatocyte หรือ bile duct epithelium ได้ อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลในขณะนี้ยังไม่ชัดเจน



ผู้วิจัยบางกลุ่มคาดว่า ส่วนที่เป็น CC ในเนื้องอก CHCC มีการเปลี่ยนแปลงแบบ metaplasia มาจาก HCC เนื่องจากความคล้ายคลึงทางคลินิกและทางพยาธิวิทยา เช่น อายุ เพศ วัณโรคตับอักเสบเรื้อรัง ระดับ AFP และภาวะตับแข็งนั้นใกล้เคียงกับผู้ป่วย HCC<sup>3,4,6,10</sup> นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบ mutation ของยีนส์ที่บริเวณ P53 และมีการแบ่งตัวผิดปกติที่ตำแหน่ง Rb-1 locus เหมือนกันของทั้งส่วนที่เป็น HCC และ CC<sup>11</sup> จากข้อมูลดังกล่าว แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของทั้งสองส่วนมาจากต้นกำเนิดเดียวกัน อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่กล่าวถึงข้างต้นเป็นการศึกษาจากประเทศในแถบเอเชีย ซึ่งมีความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบริื้อรังอันเป็นสาเหตุของโรคตับแข็งและ HCC

ในขณะที่ข้อมูลจากการศึกษาทางฝั่งตะวันตกมีความแตกต่างออกไป การศึกษาเกี่ยวกับ CHCC ในอเมริกาเหนือ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับโรคตับเรื้อรังและคาดว่า การเกิด CHCC ในประเทศแถบตะวันตกมีกลไกการเกิดที่ต่างกับของเอเชีย<sup>8</sup> นอกจากนี้ ยังพบว่ามะเร็งที่เกิดจากเนื้อตับเอง เกิดจาก immature cell ที่อาจเจริญเติบโตไปเป็น hepatocyte หรือ bile duct epithelial cell ได้<sup>12</sup> ซึ่งสนับสนุนว่า CHCC อาจเกิดจาก stem cell ในตับเอง

## ปัจจัยเสี่ยง

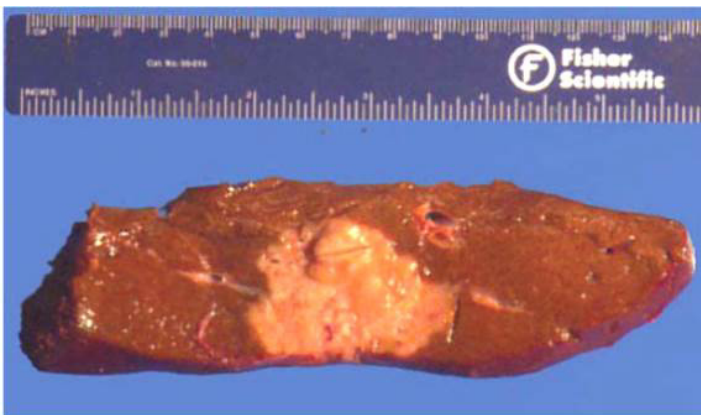
จากหลายรายงานที่ผ่านมาพบว่า CHCC ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกมักพบร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง และตับแข็ง 15-70%<sup>7,8,13</sup> การใช้สารเคมีบางอย่าง เช่น nitrotoluene (สำหรับสังเคราะห์ยาฆ่าแมลง และผลิตภัณฑ์ยาง) หรือการใช้ methyl eugenol (ส่วนผสมของน้ำหอม) สามารถทำให้เกิด CHCC ในหนูได้<sup>14,15</sup> นอกจากนี้ ยังมีกรกล่าวถึงปัจจัยทางพันธุกรรมอื่นๆ ตัวอย่างเช่น พบว่า 20% ของ CHCC สัมพันธ์กับยีนส์ที่ถ่ายทอดโรค hemochromatosis<sup>16</sup> และ 30% ของ CHCC สัมพันธ์กับ PiZ alpha-1- antitrypsin deficiency<sup>17</sup> รวมถึงยังพบความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Opisthorchis viverrini* อีกด้วย

## ลักษณะทางพยาธิวิทยา

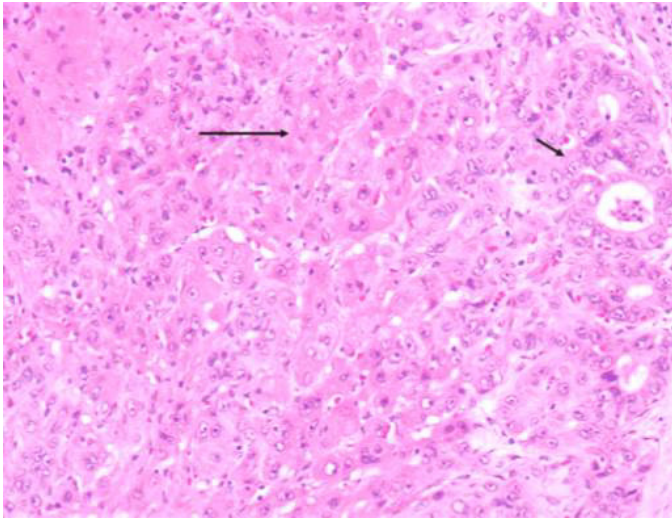
ลักษณะก้อนเนื้อของ CHCC จะมีสีเทา ขอบเขตไม่เรียบ (ภาพที่ 1)<sup>18</sup> ส่วนลักษณะทางพยาธิวิทยาตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลกคือ เนื้องอกที่มีส่วนประกอบของ hepatocellular และ cholangiocellular โดยส่วนของ hepatocellular จะมีการผลิตน้ำดีและพบ intercellular bile canaliculus หรือการเจริญเติบโตแบบ trabecular ในส่วนของ cholangiocellular จะพบการผลิต mucin (ตรวจโดยการย้อม periodic acid-Schiff หรือ Alcian blue stain) หรือมีการสร้าง gland ที่ชัดเจน

อาจใช้การย้อมทางอิมมูโนเคมีช่วยวินิจฉัยได้โดยการติด carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) และ cytotokeratin (CK7 และ CK20) เพื่อยืนยันส่วนที่เป็น CC และ AFP เพื่อยืนยันส่วนที่เป็น HCC

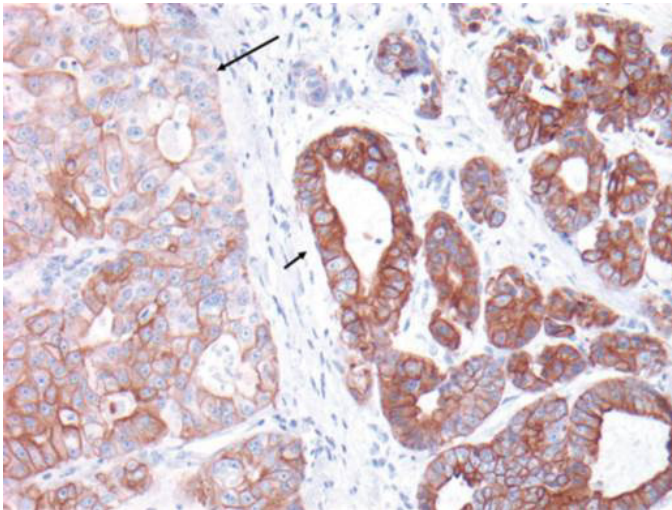
การวินิจฉัย CHCC ต้องมีปริมาณของส่วนที่เป็น HCC และ CC มากกว่า 10% ในก้อนเนื้องอกนั้น<sup>19</sup> ส่วนลักษณะอื่นๆ ที่อาจช่วยวินิจฉัยในส่วนของ CC คือ การพบ fibrous stroma และนิวเคลียสมีลักษณะกลม ส่วนที่เป็น glandular ย้อมติดสี cytotokeratin AE1/AE3, CAM 5.2, CK7, CK 19 ในขณะที่ส่วนของ HCC จะมีการย้อมติดสี Hep Par 1 และ glypican 3<sup>18</sup>



ภาพที่ 1 ลักษณะชิ้นเนื้อของ CHCC เป็นก้อนสีเทาที่ไม่สม่ำเสมอ และขอบเขตไม่เรียบ<sup>18</sup>



ภาพที่ 2 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ CHCC แสดงส่วนที่เป็น hepatocellular carcinoma-like trabecular (ลูกศรยาว) และ cholangiocarcinoma-like glandular (ลูกศรสั้น)<sup>18</sup>



ภาพที่ 3 CHCC ย้อมด้วย CK7 บริเวณ glandular CC ติดสีเข้ม (ลูกศรสั้น) ขณะที่บริเวณ trabecular HCC ติดสีอ่อนกว่า (ลูกศรยาว)<sup>18</sup>

อย่างไรก็ตามยังคงมีข้อโต้แย้งเกี่ยวกับการวินิจฉัยที่แน่นอนทางพยาธิวิทยา ในส่วนที่เป็น cholangiocarcinoma ของ CHCC โดยบางรายงานได้กล่าวว่าจะต้องพบทั้งการสร้าง mucin ที่intraglandular หรือ intracellular จึงเป็นการวินิจฉัยที่แน่นอน<sup>20</sup> ในขณะที่บางรายงานได้กล่าวว่าการติดสี CK 19 ในส่วน gland-like structure ไม่ว่าจะมีการผลิต mucin หรือไม่ เป็นการบ่งชี้ถึง cholangiocarcinoma<sup>21</sup>

จากการศึกษาของ Yano และคณะพบว่าลักษณะก้อนของ CHCC มีขนาดเฉลี่ย 6 เซนติเมตร มักมีหลายก้อนอยู่ในเนื้อตับใกล้เคียงกัน สามารถพบการลุกลามสู่ portal vein ได้ถึง 58% ลุกลามสู่ bile duct ได้ 27% พบการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 8% และมีการสร้าง capsule 46% เมื่อเปรียบเทียบกับ HCC แล้ว CHCC มีการกระจายของก้อนอยู่ในตับใกล้เคียงกันมากกว่า มีการลุกลามสู่ portal vein น้อยกว่า มีการลุกลามสู่ bile duct มากกว่า และกระจายไปต่อมน้ำเหลืองมากกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>22</sup> (ตารางที่ 2)

## ความชุกของโรคและอาการวิทยา

CHCC พบได้ถึง 1-4.7% ของมะเร็งที่เกิดจากตับเองทั้งหมด<sup>2-8</sup> ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (88%) เกิดขึ้นร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี 27% ไวรัสตับอักเสบบีซี (38%) และเกิดร่วมกับตับแข็งได้ถึง 54%<sup>22</sup>

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการปวดท้อง อาการอื่นๆ ที่พบร่วมได้ เช่น อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน น้ำหนักลด หรืออาจไม่มีอาการผิดปกติใดๆ ตรวจร่างกายอาจพบ ตับโต และภาวะท้องมาน ส่วนอาการไข้หนาวสั่นและตัวเหลืองพบได้น้อย การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นอาจพบการเพิ่มขึ้นของ AST, ALT, alkaline phosphatase และ prothrombin time<sup>23</sup>

Bhagat และคณะได้แสดงลักษณะทางคลินิกของ CHCC โดยรวบรวมศึกษาจากผู้ป่วยทั้งหมด 8 คน ดังแสดงไว้ใน ตารางที่ 2 และ 3

## การวินิจฉัย

มาตรฐานการวินิจฉัย CHCC (gold standard) คือ การตรวจลักษณะ

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกและทางพยาธิวิทยาของ CHCC, HCC, CC<sup>22</sup>

Factors	CHCC (n=26)	HCC (n=1093)	CC (n=53)	P
Age (yrs) (median, range)	57 (27-74)	61 (16-84)	63 (40-81)	
Sex				1-2) 0.60
Male	23 (88%)	902 (83%)	35 (66%)	2-3) 0.002
Female	3 (12%)	191 (17%)	18 (34%)	1-3) 0.06
Viral infection				
Negative	3 (12%)	152 (14%)	32 (60%)	
Hepatitis B	7 (27%)	172 (16%)	9 (17%)	
Hepatitis C	10 (38%)	526 (48%)	5 (9%)	1-2) 0.44
B & C	0 (0%)	16 (1%)	1 (2%)	2-3) <0.0001
Unknown	8 (23%)	227 (21%)	6 (11%)	1-3) 0.0002
AFP (ng/mL) (median, range)	75.5 (0-3 366 600)	44.1 (0-749 626)	4.0 (10-369)	
<20	8 (31%)	411 (38%)	37 (86%)	1-2) 0.09
20-200	13 (50%)	323 (30%)	4 (9%)	2-3) <0.0001
≥200	5 (19%)	335 (31%)	2 (5%)	1-3) <0.0001
CEA (ng/mL) (median, range)	3.6 (0.8-12.8)	2.9 (0-214)	2.8 (4.0-479)	1-2) 0.21
<5	18 (69%)	815 (79%)	39 (74%)	2-3) 0.31
≥5	8 (31%)	211 (21%)	14 (26%)	1-3) 0.69
Noncancerous liver parenchyma				
Normal	6 (23%)	68 (6%)	47 (89%)	1-2) 0.002
Chronic hepatitis	6 (23%)	432 (40%)	5 (9%)	2-3) <0.0001
Cirrhosis	14 (54%)	593 (54%)	1 (2%)	1-3) <0.0001
Tumor number				1-2) 0.04
Solitary	8 (31%)	565 (52%)	28 (53%)	2-3) 0.87
Multiple	18 (69%)	528 (48%)	25 (47%)	1-3) 0.06
Tumor size (cm) (mean±SD)	6.0 ± 4.4	4.5 ± 3.3	5.7 ± 3.0	
<3	3 (11%)	404 (37%)	2 (4%)	1-2) 0.03
3-6	14 (54%)	438 (40%)	33 (62%)	2-3) <0.0001
≥6	9 (35%)	251 (23%)	18 (34%)	1-3) 0.39
Intrahepatic distribution				1-2) 0.002
Unilobar	15 (58%)	891 (82%)	47 (89%)	2-3) 0.19
Bilobar	11 (42%)	202 (18%)	6 (11%)	1-3) 0.002
Portal vein invasion				
Absent	11 (42%)	630 (58%)	17 (32%)	1-2) <0.0001
Present	15 (58%)	463 (42%)	36 (68%)	1-2) 0.02
Microscopic	10 (39%)	398 (36%)	26 (49%)	2-3) <0.0001
Macroscopic	5 (19%)	65 (6%)	10 (19%)	1-3) 0.62
Bile duct invasion				1-2) <0.0001
Absent	19 (73%)	1011 (97%)	19 (36%)	2-3) <0.0001
Present	7 (27%)	30 (3%)	34 (64%)	1-3) 0.002
Lymph node metastases				1-2) 0.01
Absent	24 (92%)	1077 (99%)	35 (66%)	2-3) <0.0001
Present	2 (8%)	9 (1%)	18 (34%)	1-3) 0.02
Capsule formation				1-2) <0.0001
Absent	14 (54%)	187 (17%)	49 (92%)	2-3) <0.0001
Present	12 (46%)	906 (83%)	4 (8%)	1-3) 0.0002

1-2), 2-3) และ 1-3) หมายถึงการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม CHCC กับ HCC, กลุ่ม HCC กับ CC และกลุ่ม CHCC กับ CC, a= standard error

ทางพยาธิวิทยา เนื่องจาก CHCC ประกอบไปด้วยเซลล์สองชนิด การย้อมพิเศษต่างๆ จึงช่วยในการแยกแยะเซลล์แต่ละชนิดและช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคได้ รายละเอียดดังได้กล่าวไว้ในส่วนของลักษณะทางพยาธิวิทยาข้างต้นแล้ว

การส่งตรวจอื่นๆ ที่มีส่วนช่วยทำให้นักถึงและสนับสนุนการวินิจฉัย CHCC ได้แก่

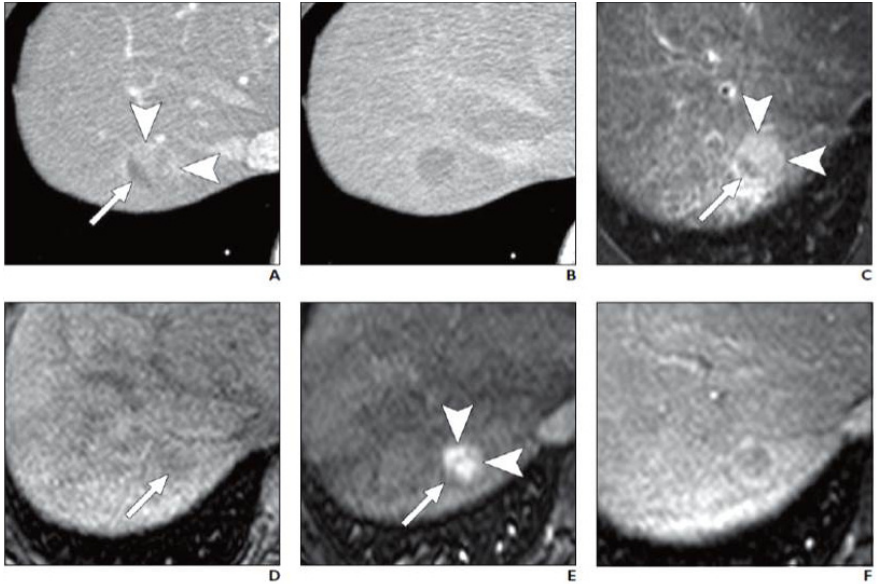
### การตรวจเลือด

ระดับของ AFP และ CA19-9 อาจปกติหรือมีค่าเพิ่มขึ้นก็ได้ ถึงแม้ว่าระดับ tumor marker จะไม่มีความจำเพาะเจาะจงมากนัก แต่หากมีการเพิ่มขึ้นของทั้ง CA19-9 และ AFP พร้อมกันในผู้ป่วยที่มีก้อนในตับจะทำให้นักถึง CHCC มากขึ้น ส่วนการตรวจอื่นๆ เช่น alpha-1 antitrypsin, fibrinogen, IgG หรือ CEA พบว่าสูงขึ้นได้ทั้ง HCC, CC และ CHCC ดังนั้นจึงไม่ช่วยในการวินิจฉัย

จากการศึกษาของ yano และคณะ ได้แสดงถึงร้อยละของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของค่า AFP และ CEA ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย CHCC (n=8)<sup>23</sup>

Symptoms/Signs/Laboratory findings	Number of patients (n, %)
Abdominal pain	6 (75)
Fatigue/ weakness	4 (50)
Nausea/vomiting	4 (50)
Weight loss	4 (50)
Hepatomegaly	4 (50)
Jaundice	2 (25)
Palpable mass	2 (25)
Asymptomatic	1 (12.5)
Ascites detected clinically	1 (12.5)
Elevated transaminases (ALT and/or AST)	5 (62.5)
Elevated alkaline phosphatase	6 (75)
Elevated prothrombin time	2 (25)



ภาพที่ 4 CT scan และ MRI ของ CHCC26

- A. ภาพ CT scan ใน axial arterial phase พบว่ามี enhancement ของก้อน (หัวลูกศรใหญ่) ในขณะที่มีบางส่วนของก้อนไม่ enhancement (ลูกศรเล็ก) และมี hyperenhancing capsule รอบ ๆ ก้อน
- B. ภาพ CT scan ใน portovenous phase แสดงถึง hypoenhancement ของก้อน เมื่อเทียบกับเนื้อตับโดยรอบ เนื่องจากมีการ wash out ของ contrast
- C. ภาพ T2W MRI พบว่าก้อนมีลักษณะ high signal intensity (หัวลูกศรใหญ่) และมีบางส่วนของก้อนที่เป็น low signal intensity (ลูกศรเล็ก)
- D. ภาพ T1W MRI ก้อนมีลักษณะ low signal intensity เมื่อเทียบกับเนื้อตับโดยรอบ
- E. Contrast enhance arterial phase T1W MRI เห็นก้อนส่วนที่ high signal intensity ใน T2 มี strong enhancement (หัวลูกศรใหญ่) ในขณะที่ส่วน low-intensity จาก T2 weight MRI ไม่enhancement (ลูกศรเล็ก) ภายหลังผ่าตัดก้อนนี้ออก ลักษณะทางพยาธิวิทยายืนยันว่าส่วนที่มี enhancement คือส่วนของ HCC ในขณะที่ส่วนที่ไม่มี enhancement คือส่วนที่เป็น CC
- F. MRI ใน equilibrium phase พบว่าก้อนเนื้ออกมี low signal intensity เมื่อเทียบกับเนื้อตับโดยรอบ บ่งบอกถึงการที่ contrast ถูก wash out ออกจากก้อน และเรายังเห็นส่วนที่ enhancement ของแคปซูลรอบ ๆ ก้อน



## ลักษณะทางรังสีวินิจฉัย

CHCC เป็นเนื้องอกที่ประกอบไปด้วยเซลล์สองชนิด ลักษณะของก้อนที่เห็นจากการฉีดสารทึบรังสีจึงขึ้นกับสัดส่วนของเซลล์แต่ละชนิด โดยจากการทำ CT และ MRI (ภาพที่ 4) พบว่า ก้อนที่เป็นเซลล์ชนิด HCC เด่น จะมี enhancement ใน early phase และ wash out ใน late phase ส่วนก้อนที่เป็นเซลล์ชนิด CC เด่นจะพบลักษณะ peripheral enhancement และ delayed enhancement<sup>24,25</sup>

บางครั้งอาจพบลักษณะ heterogeneous enhancement ใน CT scan เนื่องจากส่วนที่เป็น HCC มีลักษณะ hyperenhancement ในขณะที่ส่วนที่เป็น CC มีลักษณะ hypoenhancement ใน arterial phase (เมื่อเทียบกับเนื้อตับโดยรอบ)

ส่วนภาพทางจาก MRI จะพบลักษณะ hypointensity ใน T1 และ heterogeneously hyperintensity ใน T2<sup>26</sup>

จากการศึกษาของ Park และคณะ ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CHCC (โดยทางพยาธิวิทยา) พบว่า CT scan มีลักษณะคล้าย HCC และ CC อยู่ 65.1% และ 27.9% ตามลำดับ โดยมีเพียง 7% เท่านั้นที่เป็น mixed pattern<sup>27</sup> ดังนั้นจึงควรนึกถึงโรคนี้ไว้เสมอในผู้ป่วยที่ CT scan มีลักษณะทางรังสีเข้ากับ HCC แต่มีลักษณะบางอย่างที่ไม่เหมือน HCC ชัดเจน เช่น delayed enhancement หรือมีลักษณะ heterogeneous enhancement

## การประเมินระยะ CHCC

ในปี 2010 AJCC (American Joint Committee on Cancer) staging ได้มีการจัดหมวดหมู่ให้ CHCC มีการแบ่งระยะของโรคตาม intrahepatic bile duct cancer (ตารางที่ 4)

## การรักษา

เนื่องจาก CHCC เป็นโรคที่พบได้น้อย ข้อมูลทางคลินิกยังไม่เพียงพอที่จะเขียนเป็นแนวทางการรักษาที่ชัดเจน ดังนั้นข้อมูลที่ได้จึงมาจากการศึกษาที่ผ่านมา ผู้ป่วยควรได้รับการพิจารณารักษาด้วยวิธีการผ่าตัดก่อนเป็นอันดับแรกโดยศัลยแพทย์

ตารางที่ 4 การประเมินระยะของ CHCC ตาม AJCC staging 7<sup>th</sup> edition<sup>28</sup>

Primary Tumor (T)		Anatomic Stage/Prognostic Groups			
TX	Primary tumor cannot be assessed	Stage	Tumor	Node	Metastasis
T0	No evidence of primary tumor	0	Tis	N0	M0
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (intraductal tumor)	I	T1	N0	M0
T1	Solitary tumor without vascular invasion	II	T2	N0	M0
T2a	Solitary tumor with vascular invasion	III	T3	N0	M0
T2b	Multiple tumors, with or without vascular invasion	IVA	T4	N0	M0
T3	Multiple perforating the visceral peritoneum or involving the local extra hepatic structures by direct invasion		Any T	N1	M0
T4	Tumor with periductal invasion	IVB	Any T	Any N	M1
Regional Lymph Node(N)		Histologic Grading (G)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	G1	Well differentiated		
N0	No regional lymph node metastasis	G2	Moderately differentiated		
N1	Regional lymph node metastasis	G3	Poorly differentiated		
Distant Metastasis (M)		G4	Undifferentiated		
M0	No distant metastasis				
M1	Distant metastasis present				

ซึ่งจะต้องไม่มีข้อห้ามในการผ่าตัด เช่น มีการกระจายของมะเร็งไปนอกตับ (distance metastasis) มีการลุกลามเข้า portal vein, hepatic vein หรือ hepatic artery มีการลุกลามไปท่อน้ำดีของตับทั้งสองข้าง หรือมีตับกลีบตรงข้ามฝ่อ นอกจากนี้ผู้ป่วยต้องแข็งแรงเพียงพอสำหรับการผ่าตัด และมีปริมาณเนื้อตับหลังการผ่าตัดเพียงพอ<sup>29</sup>

การประเมินระยะของโรคมักอาจต้องใช้การทำ laparoscopy เพื่อความถูกต้องแม่นยำ เนื่องจากผู้ป่วยมีพื้นฐานเป็นตับแข็งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ HCC



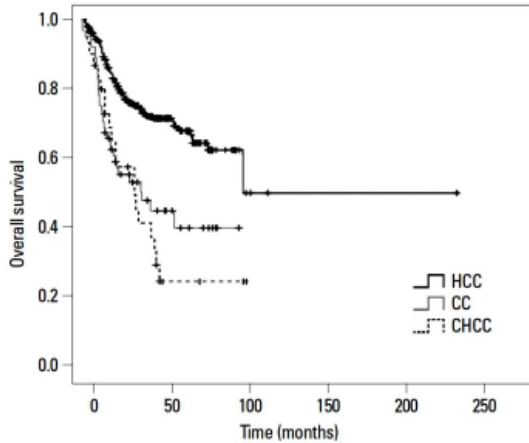
การผ่าตัดทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้นมากเมื่อเทียบกับวิธีอื่นๆ หากผู้ป่วยมีการกลับมาของโรคหลังการผ่าตัดอาจให้การรักษาโดยการให้เคมีบำบัด อย่างไรก็ตาม อัตราการตอบสนองต่อเคมีบำบัดของมะเร็งชนิดนี้ค่อนข้างน้อย ส่วนทางเลือกอื่นในการรักษา ได้แก่ การทำ transcatheter arterial chemoembolization (TACE) ซึ่งจะเลือกในกรณีที่เนื้องอกมีลักษณะมีเลือดมาเลี้ยงมาก แต่หากก้อนเนื้องอกมีลักษณะมีเลือดมาเลี้ยงน้อยหรือมี fibrotic tissue มาก ควรหลีกเลี่ยงการรักษาด้วย TACE หรือ การฉีด ethanol อย่างไรก็ตาม สามารถให้การรักษาด้วย radiofrequency ablation หรือ cryoablation ได้<sup>8</sup>

## การพยากรณ์โรค

ข้อมูลเกี่ยวกับการพยากรณ์โรค ของ CHCC นั้นมีความแตกต่างกันตามภูมิภาคที่ทำการศึกษาวิจัย จากการศึกษาในอเมริกาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย CHCC มักมีขนาดก้อนที่ใหญ่กว่าจากการศึกษาในเอเชียจึงทำให้ยากต่อการรักษาด้วยการผ่าตัด และมักพบการรุกรานของก้อนเข้าหลอดเลือดเล็กๆ และมีการกระจายของก้อนในตับมากกว่า ในขณะที่ข้อมูลจากทางเอเชียพบว่าส่วนใหญ่ออกมีขนาดเล็กลงกว่า 5 ซม. เหตุผลนั้นอาจเนื่องมาจากการตรวจคัดกรองมะเร็งตับอย่างแพร่หลายทำให้ตรวจพบเร็วกว่า

อัตราการรอดชีวิตของ CHCC หลังผ่าตัดจะต่ำกว่า HCC แต่ดีกว่า CC โดยอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของ HCC, CHCC และ CC อยู่ที่ 37%, 33% และ 24% ตามลำดับ แต่หากไม่สามารถรักษาโดยการผ่าตัดได้ จะไม่พบผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดเกิน 18 เดือน<sup>9</sup>

แต่จากการศึกษาของ Park ซึ่งทำในประเทศเกาหลีพบว่า หลังจากการผ่าตัดแล้ว ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิต ที่ 1, 3 และ 5 ปี เท่ากับ 76.6%, 52.7% และ 39.5% ตามลำดับ (ภาพที่ 5) โดย median survival ของ CHCC (34 เดือน) สั้นกว่า HCC (103 เดือน) และ CC (38.9 เดือน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีอัตราการเป็นซ้ำสูงถึง 84.4% ระหว่างการติดตามอาการ



ภาพที่ 5 กราฟ Kaplan–Meier ที่แสดงอัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย HCC, CC และ CHCC<sup>27</sup>

## สรุป

ก้อนเนื้องอก CHCC เป็น primary hepatic tumor ที่พบได้น้อย ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดท้อง อ่อนเพลีย เป็นหลัก โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือโรคตับอักเสบเรื้อรัง การทำ CT scan มีลักษณะจำเพาะ ควรนึกถึงโรคนี้อีกในผู้ป่วยที่ภาพถ่ายทางรังสีสงสัย HCC แต่มีบางส่วนที่ไม่มี arterial enhancement หรือ มี delayed wash out ร่วมด้วย และควรส่งทำ liver biopsy เพื่อยืนยันภาวะนี้ ซึ่งการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาโดยการย้อม immunohistochemistry จะช่วยยืนยันความแตกต่างระหว่างเซลล์สองชนิดได้

การรักษาควรเลือกการผ่าตัดเป็นอันดับแรก เพราะสามารถทำให้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม โรคนี้อัตราการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัดได้สูง จึงทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี โดยมี median survival เพียง 23-34 เดือน<sup>23,27</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Vatanasapt V, Sriamporn S, Vatanasapt P. Cancer control in Thailand. Jpn J Clin Oncol. 2002;32:(Suppl 1) S82-91.



2. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol.* 1949;25:647-55.
3. Edmondson H, Peters RL. Neoplasms of the liver. Disease of the liver, 5th Ed. In: L. Schiff and E. Schiff, editors. Philadelphia, PA: Lippincott 1982.
4. Goodman Z, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A histologic and immunohistochemical study. *Cancer.* 1985;55:124-35.
5. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. *Ann Surg.* 1990;211:277-87.
6. Maeda T, Adachi E, Kajiyama K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: proposed criteria according to cytokeratin expression and analysis of clinicopathologic features. *Human Pathol.* 1995;26:956-64.
7. Ng IO, Shek TW, Nicholls J, Ma LT. Combined Hepatocellular-cholangiocarcinoma: a clinicopathological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998;13:34-40.
8. Jarnagin WR, Weber S, Tickoo SK, Koea JB, Obiekwe S, Fong Y, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: demographic, clinical, and prognostic factors. *Cancer.* 2002;94:2040-6.
9. Wells HG. Primary carcinoma of the liver. *Am J Sci.* 1903;126:403-17.
10. Kojiro M. Pathomorphology of advanced hepatocellular carcinoma. Primary liver cancer in Japan. In: T. Tobe, et al. editors. Tokyo: Springer-Verlag. 1992;31-7.
11. Imai Y, Oda H, Arai M, Shimizu S, Nakatsuru Y, Inoue T, et al. Mutational analysis of the p53 and K-ras genes and allelotype study of the Rb-1 gene for investigating the pathogenesis of combined hepatocellular-cholangiocellular carcinomas. *JJCR.* 1996;87:1056-62.
12. Robrechts C, De Vos R, Van den Heuvel M, Van Cutsem E, Van Damme B, Desmet V, et al. Primary liver tumor of intermediate (hepatocyte-bile duct cell) phenotype: a progenitor cell tumor? *Liver.* 1998;18:288-93.
13. Haratake J, Hashimoto H. An immunohistochemical analysis of 13 cases with combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Liver.* 1995;15:9-15.



14. National Toxicology Program, Public Health Service, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Service. Toxicology and carcinogenesis studies of o-nitrotoluene sulfone (CAS no. 88-72-2) in F344/N rats and B6CF(1) mice (feed studies). *Natl toxicol Program Tech Rep Ser.* 2002;504:1-357.
15. Johnson JD, Ryan MJ, Toft JD II, Graves SW, Hejtmancik MR, Cunningham ML, et al. Two-year toxicity and carcinogenicity study of methyl eugenol in F344/N rats and B6C3F(1) mice. *J Agric Food Chem.* 2000;48:3620-32.
16. Morcos M, Dubois S, Bralet MP, Belghiti J, Degott C, Terris B. Primary liver carcinoma in genetic Hemochromatosis reveals a broad histologic spectrum. *Am J Clin Pathol.* 2001;116:738-43.
17. Zhou H, Fischer HP. Liver carcinoma in PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:742-8.
18. Jakate S, Giusto D. Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma, In: Linda DF, Kakar S, editors. *Liver Pathology.* 4th ed. New York: Demos Medical; 2011. p. 419-20.
19. Gibson J (1978) *Histological typing of tumors of the liver, biliary tract, and pancreas.* World Health Organization, Geneva.
20. Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Shuto T, Ogawa M, Tanaka S, et al. Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence. *Cancer Sci.* 2003;94:851-7.
21. Zhuang PY, Zhang JB, Zhu XD, Zhang W, Wu WZ, Tan YS, et al. Two pathologic types of hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis with distinct prognosis on the basis of CK19 expression in tumor. *Cancer.* 2008;112:2740-8.
22. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, Sakamoto Y, Yamasaki S, Shimada K, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33:283-7.
23. Bhagat V, Javle M, Yu J, Agrawal A, Gibbs JF, Kuvshinoff B, et al. Combined hepatocholangiocarcinoma: case-series and review of literature. *Int J Gastrointest Cancer.* 2006;37:27-34.



24. Fukukura Y, Taguchi J, Nakashima O, Wada Y, Kojiro M. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: correlation between CT findings and clinicopathological features. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21:52-8.
25. Murakami T, Kim T, Tomoda K, Narumi Y, Sakon M, Wakasa K, et al. Combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. *Radiat Med.* 1997;15:243-6.
26. Chung YE, Park MS, Park YN, Lee HJ, Seok JY, Yu JS, et al. Hepatocellular carcinoma variants: radiologic-pathologic correlation. *AJR AM J Roentgenol.* 2009;193:W7-13. doi: 10.2214/AJR.07.3947.
27. Park H, Choi KH, Choi SB, Choi JW, Kim do Y, Ahn SH, et al. Clinicopathological characteristics in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a single center study in Korea. *Yonsei Med J.* 2011;52:753-60. doi: 10.3349/ymj.2011.52.5.753.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancer version 2.2012 [<http://www.nccn.org>] website 2012.
29. Adrian M, Di Bisceglie, Alex SB. Tumor and cysts of the liver. In: Feldman M, Lawrence SJ, Lawrence JB, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 1569-92.

# Microscopic Colitis

พรพรรณ มหาสาวภาคย์กุล  
ธัญญา บุญศิริจันทร์

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

## บทนำ

ภาวะถ่ายเหลวเรื้อรัง หมายถึง อาการถ่ายอุจจาระเหลวเป็นระยะเวลาานานกว่า 4 สัปดาห์ เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ซึ่งมีแนวทางในการหาสาเหตุในเบื้องต้นจากการสังเกตลักษณะของอุจจาระ โดยแบ่งออกเป็น ถ่ายเหลวแบบเป็นน้ำ (watery diarrhea) ถ่ายเหลวแบบเป็นน้ำมัน (steatorrhea) และถ่ายเหลวแบบเป็นมูกเลือด (inflammatory diarrhea)

การถ่ายอุจจาระเหลวเรื้อรังที่มีลักษณะของอุจจาระแบบเป็นน้ำ (watery diarrhea) สามารถแบ่งตามกลไกในการเกิดโรคได้ 2 ชนิด ได้แก่ osmotic diarrhea และ secretory diarrhea

**Secretory diarrhea** เป็นการถ่ายเหลวแบบเป็นน้ำ ไม่สัมพันธ์กับการรับประทานอาหาร อาจมีอาการถ่ายเหลวได้ทั้งกลางวันและกลางคืน โดยเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อบางชนิดในลำไส้ (เช่น *Capillariasis* และ *Giardiasis* เป็นต้น) การใช้ยาละลายต่างๆ โรคที่ทำให้เกิดความผิดปกติเกี่ยวกับการดูดซึมของกรดน้ำดี (bile acid) บริเวณลำไส้เล็กส่วน terminal ileum หรือ โรคเนื้องอกบางชนิดที่ทำให้เกิดการสร้างฮอร์โมนผิดปกติ เช่น Carcinoid tumor (สร้าง serotonin) Zollinger-Ellison syndrome (สร้าง gastrin) Medullary carcinoma of the thyroid (สร้าง calcitonin) VIPoma (สร้าง VIP) และ Glucagonoma (สร้าง glucagon) เป็นต้น





การวินิจฉัยเพื่อหาสาเหตุอาจทำได้โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ (เช่น การตรวจอุจจาระ เป็นต้น) การตรวจทางรังสีวิทยา (เช่น การสวนสารทึบรังสีเข้าทางทวารหนักเพื่อตรวจดูลำไส้ใหญ่ (Barium enema) และการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง เป็นต้น) และอาจทำการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ยังหาสาเหตุไม่พบ

ถ้าผลการตรวจดังกล่าวข้างต้นรวมทั้งผลการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่เป็นปกติทั้งหมด แพทย์อาจต้องคิดถึงภาวะ microscopic colitis ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการถ่ายเหลวเป็นน้ำแบบเรื้อรังร่วมด้วย

เราสามารถวินิจฉัย microscopic colitis ได้จากการตัดชิ้นเนื้อลำไส้ใหญ่ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา โดยแบ่งย่อยออกได้เป็น 2 โรค ตามลักษณะที่พบทางพยาธิวิทยา ได้แก่ collagenous colitis และ lymphocytic colitis ซึ่งทั้งสองโรคนี้อาจมีพยาธิกำเนิด การดำเนินโรค การพยากรณ์โรค รวมทั้งอาการแสดงและแนวทางการรักษาที่คล้ายคลึงกัน

## ระบาดวิทยา

ภาวะ Microscopic colitis ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกในปี ค.ศ. 1980 โดย Read และคณะ<sup>1</sup> แต่เดิมจัดว่าเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยเนื่องจากแพทย์ส่วนใหญ่อาจยังมิได้ตระหนักถึงภาวะนี้มากนัก อุบัติการณ์ที่พบในประเทศตะวันตกคือ 4.2-8.6/100,000 ประชากร/ปี<sup>2-4</sup> ซึ่งทั้งใน collagenous colitis และ lymphocytic colitis จะพบอุบัติการณ์ได้ใกล้เคียงกัน ส่วนในประเทศไทยนั้นยังไม่มีรายงานอุบัติการณ์ของโรคที่ชัดเจนแต่ในปัจจุบันพบว่าภาวะนี้ได้รับการวินิจฉัยเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ทั่วโลก โดยสามารถพบได้ในทุกช่วงอายุ แต่ส่วนใหญ่จะพบมากในวัยกลางคนที่มียุประมาณ 50-70 ปี (อายุเฉลี่ย 65 ปี) และพบได้ในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (อัตราส่วน หญิง:ชาย = 4:1)<sup>2</sup>

## การดำเนินโรค

ผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการถ่ายเหลวเรื้อรัง ซึ่งจะมีลักษณะของอุจจาระแบบ



เป็นน้ำโดยไม่มีมูกเลือดปน ภาวะนี้มีการดำเนินของโรคแบบเรื้อรัง โดยอาการถ่ายเหลวอาจเป็นได้ทั้งแบบต่อเนื่องหรือแบบเป็นๆ หายๆ และมีความรุนแรงได้หลายระดับ แต่ภาวะนี้จะมีกรพยากรณ์โรคค่อนข้างดี โดยมักไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงและไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามมา

ผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 90) จะตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดี<sup>2</sup> แต่อาจพบการกลับเป็นซ้ำของโรคภายหลังหยุดยาได้ค่อนข้างบ่อยถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วย<sup>5</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรได้รับยาต่อเนื่องระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค

## สาเหตุและกลไกการเกิดโรค

ภาวะ microscopic colitis สามารถพบร่วมกับโรคทาง autoimmune ได้หลายโรค ได้แก่ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ autoimmune thyroiditis และ Sjögren's syndrome เป็นต้น นอกจากนี้ยังสามารถพบร่วมกับโรคอื่นๆ ได้ เช่น Celiac disease, inflammatory bowel disease โรคสะกิดเงิน และโรคเบาหวานชนิดที่ 1 เป็นต้น

ส่วนยาที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะนี้ได้แก่ ยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), aspirin, proton pump inhibitors (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole), ranitidine, acarbose, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), statins และ ticlopidine เป็นต้น<sup>2,6</sup>

นอกจากนี้ การสูบบุหรี่ยังเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดภาวะนี้เร็วขึ้นอีกด้วย

สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ microscopic colitis ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ปัจจุบันเชื่อว่ามีกลไกการเกิดได้จากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่

1. ปัจจัยทางพันธุกรรมซึ่งสัมพันธ์กับ human leucocyte antigen (HLA) haplotypes และ gene polymorphism ที่ผิดปกติ<sup>2</sup>
2. ความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน ได้แก่ มีการหลั่งสาร nitric oxide เพิ่มขึ้น ทำให้ผนังลำไส้เกิดการอักเสบ สาร interferon-gamma และ tumor necrosis factor

alpha ที่หลั่งออกมาผิดปกติ ทำให้ barrier ของบริเวณผนังลำไส้ใหญ่ชั้น mucosa มี permeability ที่ผิดปกติไป เชื้อแบคทีเรียและแอนติเจนต่างๆ จึงผ่านเข้าไปได้มากขึ้น สาเหตุเหล่านี้ทำให้เกิดการอักเสบของลำไส้ จนทำให้เยื่อบุผนังลำไส้ถูกทำลายและเกิดการสร้างคอลลาเจนที่ผิดปกติไป<sup>2,7</sup>

3. การติดเชื้อแบคทีเรียบางชนิด เช่น *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*<sup>8-10</sup> เป็นต้น

4. Bile acid malabsorption คือ มีการดูดซึมกลับของกรดน้ำดี (bile acid) ลดลงที่บริเวณลำไส้เล็กส่วน terminal ileum ทำให้มีกรดน้ำดีเหลือค้างผ่านมายังบริเวณลำไส้ใหญ่มากขึ้น ซึ่งกระตุ้นการหลั่งสารน้ำจากเยื่อบุลำไส้ใหญ่ ทำให้เกิดการถ่ายเหลวแบบ secretory diarrhea ตามมา โดยในสัตว์ทดลองพบว่า deoxycholic และ chenodeoxycholic bile acids สามารถกระตุ้นให้ลำไส้ใหญ่หลั่งสารน้ำรวมทั้งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาไปคล้ายคลึงกับลักษณะที่พบใน microscopic colitis ได้ เช่น พบว่ามีการสะสมของ inflammatory cells ต่างๆ ร่วมกับมีการเกิด collagenous band ขึ้นได้<sup>11</sup> นอกจากนี้จากการตรวจ<sup>75</sup>Selenium-75-labeled homocholelic acid-taurine (SeHCAT test) เพื่อวินิจฉัยภาวะ bile acid malabsorption ยังพบว่าภาวะนี้สามารถเกิดร่วมกับ microscopic colitis ได้ถึงร้อยละ 44<sup>12</sup> รวมทั้งการใช้ยาในกลุ่ม bile acid binding agent เช่น cholestyramine ยังสามารถทำให้อาการของโรคดีขึ้นได้อีกด้วย

5. การดูดซึมของโซเดียมและคลอไรด์ในลำไส้ใหญ่ลดลง ร่วมกับการแลกเปลี่ยนระหว่างคลอไรด์-ไบคาร์บอเนตลดลงและการหลั่งคลอไรด์ที่ผิดปกติไป เป็นอีกกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดการถ่ายเหลวขึ้นได้ในภาวะนี้<sup>2,13</sup>

## พยาธิวิทยา

ภาวะ microscopic colitis สามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยา โดยการตัดชิ้นเนื้อลำไส้ใหญ่มาตรวจ แม้ว่าจะไม่พบความผิดปกติของลำไส้ใหญ่ในบริเวณนั้นจากการส่องกล้องตรวจก็ตาม โดยควรสุ่มตัดชิ้นเนื้อจากหลายๆ บริเวณตลอดทั่วทั้งความยาวของลำไส้ใหญ่มาตรวจ เพื่อให้สามารถวินิจฉัยแยกจากโรคอื่นๆ

ได้

ภาวะ microscopic colitis สามารถแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบออกได้เป็น 2 โรค ซึ่งมีอาการแสดงและแนวทางการรักษาลักษณะคล้ายคลึงกันได้แก่

### 1. Collagenous colitis

พบ collagenous band เกิดขึ้นในชั้น subepithelium ของลำไส้ใหญ่ ซึ่งจะมีความหนา  $>10$  ไมโครเมตร (ภาพที่ 1)<sup>7</sup> ซึ่งอาจหนาได้ถึง 100 ไมโครเมตร (ความหนาปกติ 2-7 ไมโครเมตร) ซึ่งระดับของความหนานี้จะไม่สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค<sup>14</sup> และ collagenous band นี้จะไม่ขยายเข้าไปยังบริเวณรอบ crypt ของลำไส้ใหญ่

ส่วนประกอบหลักของ collagenous band นี้ ได้แก่ คอลลาเจนชนิดที่ 4 (type IV collagen) และ tenascin (เป็นไกลโคโปรตีนที่สร้างจาก myofibroblasts ในลำไส้ใหญ่ชั้น subepithelium เพื่อทำหน้าที่ matrix remodeling) นอกจากนี้ยังพบว่ามีคอลลาเจนชนิดที่ 1 และ 3 เป็นส่วนประกอบเสริมอีกด้วย ซึ่งการสะสมของคอลลาเจนต่างๆ ในชั้น subepithelium นี้ เชื่อว่าเกิดจากการลด degradation ของ matrix มากกว่าจากการสร้างที่มากขึ้น<sup>7</sup>



ภาพที่ 1 Collagenous colitis (Courtesy of Thomas C Smyrk, M.D., Mayo Clinic Rochester.)



การย้อม collagen-specific staining เช่น Masson-Trichrome เพิ่มเติมจะช่วยให้สามารถวินิจฉัยภาวะนี้ได้ชัดเจนขึ้น ส่วนในชั้น epithelium ของลำไส้ใหญ่ จะพบว่ามีลักษณะ vacuolization และ desquamation ได้ นอกจากนี้ยังอาจพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ intraepithelial lymphocytes ได้ในปริมาณเล็กน้อย โดยรอยโรคดังกล่าวนี้ ส่วนใหญ่สามารถพบได้บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนต้น แต่มีข้อควรระวังคือ ไม่ควรตัดชิ้นเนื้อแบบ tangential เนื่องจากจะทำให้ดูลักษณะคล้ายมีชั้นคอลลาเจนที่หนาขึ้นได้ ควรตัดชิ้นเนื้อแบบ well-oriented ทุกครั้ง<sup>2</sup>

## 2. Lymphocytic colitis

พบเม็ดเลือดขาวชนิด CD8+ cytotoxic T lymphocyte เพิ่มขึ้นในชั้น epithelium ของลำไส้ใหญ่ (ปกติจะสามารถพบเม็ดเลือดขาวในชั้นนี้ได้ ในลำไส้ใหญ่ส่วนต้นมากกว่าลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย) โดยมีจำนวนของ Intraepithelial lymphocytes > 20/100 epithelial cells (ภาพที่ 2)<sup>7</sup> ซึ่งระดับเม็ดเลือดขาวที่เพิ่มขึ้นจะไม่สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค<sup>14</sup> นอกจากนี้ยังสามารถพบร่วมกับ lamina propria inflammation, flattening of columnar cells, loss of mucin,



ภาพที่ 2 Lymphocytic colitis (Courtesy of Thomas C Smyrk, M.D., Mayo Clinic Rochester.)



decreased goblet cells และพบลักษณะของ degeneration เช่น cytoplasmic vacuoles เป็นต้น ส่วน crypt มักจะมีลักษณะปกติ

ส่วนใหญ่รอยโรคจะพบบ่อยบริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนต้นเช่นเดียวกัน แต่ข้อควรระวังคือ ไม่ควรตัดชิ้นเนื้อจากบริเวณที่มี lymphoid follicles มา<sup>2</sup> (เช่น บริเวณ ileocecal valve และ anorectum) เนื่องจากจะทำให้เกิดความสับสนในการวินิจฉัยภาวะนี้ได้

## อาการแสดง

อาการที่พบบ่อยของภาวะ microscopic colitis (ทั้ง collagenous colitis และ lymphocytic colitis) ได้แก่ อาการถ่ายเหลวเป็นน้ำแบบเรื้อรัง โดยพบอาการถ่ายอุจจาระเวลากลางคืนได้ร้อยละ 30 พบน้ำหนักตัวลดลงได้ร้อยละ 40 พบอาการปวดท้องร้อยละ 40 อาการคลื่นไส้อาเจียนร้อยละ 20 อาการอ่อนเพลียร้อยละ 20 อาการแน่นท้องร้อยละ 10 และกลั้นอุจจาระไม่ได้ (fecal incontinence) ร้อยละ 9 เป็นต้น<sup>6</sup> ซึ่งอาการต่างๆ เหล่านี้จะส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมากถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างเหมาะสม

## การวินิจฉัยแยกโรค

ภาวะ microscopic colitis ควรวินิจฉัยแยกโรคจาก irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการถ่ายเหลวเป็นน้ำแบบเรื้อรังได้โดยพบมากในเพศหญิงเช่นเดียวกัน แต่สามารถพบได้บ่อยกว่าภาวะ microscopic colitis การวินิจฉัยแยกโรคควรประเมินจากอาการของผู้ป่วยเป็นหลัก เช่น ในผู้ป่วยกลุ่มสูงอายุที่มีอาการปวดท้องหรืออ่อนเพลีย (fatigue) ไม่เด่นชัดแต่มีน้ำหนักตัวลดลงมาก ร่วมกับมี onset ของโรคที่ค่อนข้างเฉียบพลันจะทำให้คิดถึงภาวะ microscopic colitis มากกว่า<sup>2</sup>

นอกจากนี้ ภาวะนี้ยังสามารถพบร่วมกับโรค Celiac disease ได้บ่อย โดยควรคิดถึงภาวะ microscopic colitis ร่วมด้วยในผู้ป่วยที่ยังมีอาการถ่ายเหลวอยู่แม้จะให้การรักษาโดยการจำกัดอาหารที่มี gluten แล้วก็ตาม<sup>2</sup>

## การตรวจเพิ่มเติม

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานต่างๆ ของผู้ป่วยในภาวะนี้ ทั้งผลการตรวจเลือดและผลการตรวจอุจจาระเบื้องต้น พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีผลการตรวจอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยอาจมีระดับของ erythrocyte sedimentation rates (ESR) สูงขึ้น หรือตรวจพบ antinuclear antibodies (ANA) เป็นบวกได้ในผู้ป่วยบางราย

ส่วนการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ส่วนมากจะไม่พบความผิดปกติ แต่อาจพบการเปลี่ยนแปลงของเยื่อผนังลำไส้ที่ไม่ได้มีลักษณะเฉพาะเจาะจง เช่น patchy edema, erythema, friability หรือมี vascular pattern ที่ผิดปกติได้เล็กน้อย อย่างไรก็ตามแพทย์ควรทำการสุ่มตัดชิ้นเนื้อลำไส้ใหญ่จากหลายๆ ส่วนส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติม เพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในกรณีที่เกิดถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยร่วมด้วย

## การรักษา

การรักษาภาวะ microscopic colitis มีแนวทางการรักษาเดียวกันทั้งใน collagenous colitis และ lymphocytic colitis โดยสามารถแบ่งการรักษาตามระยะของโรคออกได้เป็น 2 ระยะ ได้แก่

### 1. ระยะเฉียบพลัน

แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยาที่อาจเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะนี้ แนะนำให้หยุดสูบบุหรี่ และพิจารณาใช้ยาในกลุ่มต่างๆ ดังจะกล่าวต่อไปโดยแบ่งตามระดับความรุนแรงของโรค

#### 1.1 ระดับเล็กน้อย (mild)

1.1.1 ยาในกลุ่ม antidiarrheal drug เช่น Loperamide 2-16 มิลลิกรัม/วัน อาจเลือกใช้เป็นยา กลุ่มแรกในการรักษาผู้ป่วย

1.1.2 ยาในกลุ่ม bile acid binding agent เช่น cholestyramine 4

กรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน

1.1.3 ยาในกลุ่ม aminosalicylate เช่น mesalazine 800 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน

1.1.4 ยาในกลุ่ม corticosteroid

1) budesonide 9 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 6-8 สัปดาห์ จากการศึกษามากมายพบว่ายานี้มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาภาวะนี้<sup>15-18</sup> เนื่องจากออกฤทธิ์ช่วยในการลดการอักเสบของผนังลำไส้และมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายา prednisolone เนื่องจากยาถูก metabolize โดยผ่านตับมากกว่าร้อยละ 90 แต่ปัจจุบันยังไม่มียานี้ใช้ในประเทศไทย

2) prednisolone 50 มิลลิกรัม/วัน เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์

## 1.2 ระดับปานกลาง (moderate)

ให้ bismuth subsalicylate 262 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 3 เม็ด (786 มิลลิกรัม) วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยยาจะออกฤทธิ์ได้ทั้ง antidiarrheal, antibacterial และ anti-inflammation

## 1.3 ระดับรุนแรง (severe)

ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroid ซึ่งพบได้ร้อยละ 4<sup>19</sup> ควรได้รับการประเมิน compliance และทบทวนการวินิจฉัยโรคอีกครั้ง รวมทั้งตรวจหาโรคอื่น ๆ ซึ่งอาจเกิดร่วมกับภาวะนี้ได้ ส่วนการรักษาภาวะ refractory microscopic colitis ได้แก่

1.3.1 ใช้ยา methotrexate 7.5-10 มิลลิกรัม/สัปดาห์ ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ ผมร่วง, ตับอักเสบ เป็นต้น

1.3.2 ยา thiopurines ได้แก่ azathioprine/6-mercaptopurine (6-MP) ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ steroid-dependent/refractory โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ เป็นต้น

1.3.3 ยา anti-tumor necrotic factor agents ได้แก่ infliximab, adalimumab เป็นต้น ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่อ steroid และ methotrexate หรือทนต่อผลข้างเคียงของยาดังกล่าวไม่ได้ ส่วนผลข้างเคียงของยานี้ที่พบบ่อย ได้แก่

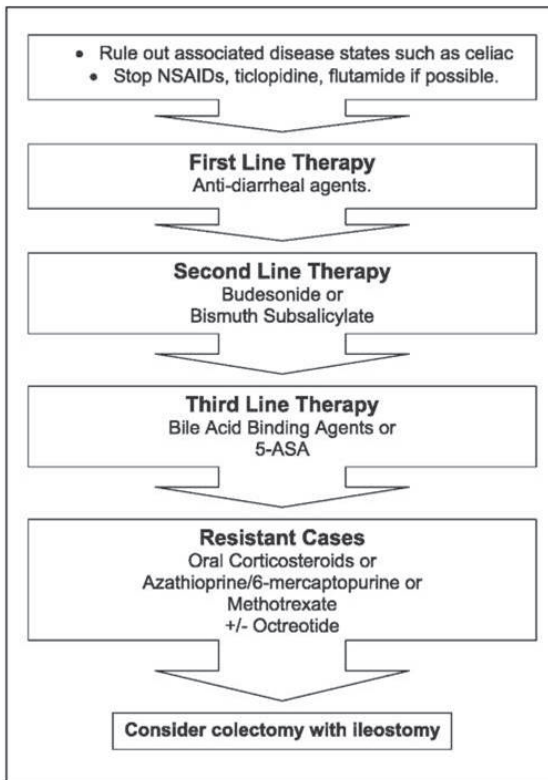


คลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง เป็นต้น

1.3.4 การผ่าตัด ได้แก่ การทำ ileostomy ร่วมกับการทำ colectomy หรือไม่ก็ได้ เป็นทางเลือกในการรักษาวิธีสุดท้ายในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการให้ยาทั้งหมด

## 2. ระยะเวลา Maintenance

เนื่องจากภาวะนี้มักเกิดการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยา (relapse) ได้บ่อยถึงร้อยละ 30<sup>5</sup> จึงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม corticosteroid ต่อในขนาดต่ำๆ เป็นระยะเวลา 6-12 เดือน แล้วจึงค่อยๆ ปรับลดขนาดยาลง ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อผลข้าง



ภาพที่ 3 แนวทางการรักษาภาวะ microscopic colitis<sup>20</sup>



เคียงของยา steroid ได้ อาจใช้ยาในกลุ่ม immunomodulator หรือใช้ bile acid binding agent หรือ aminosalicylate แทนได้ การประเมินผลของการรักษา จะดูการตอบสนองจากอาการของผู้ป่วยเป็นหลัก

## สรุป

ภาวะ microscopic colitis เป็นสาเหตุของอาการถ่ายเหลวเรื้อรังที่มีลักษณะอุจจาระเป็นน้ำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นเพศหญิงวัยกลางคน ซึ่งมักจะมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานและผลการตรวจทางรังสีวิทยาต่างๆ รวมทั้งผลการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ อยู่ในเกณฑ์ปกติ อย่างไรก็ตาม แพทย์ควรสุ่มตัดชิ้นเนื้อลำไส้ใหญ่จากหลายๆ ตำแหน่งในลำไส้ใหญ่ เพื่อส่งตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาต่อไป แม้จะไม่พบรอยโรคของลำไส้ใหญ่บริเวณนั้นๆ ก็ตาม เนื่องจากเป็นวิธีเดียวที่จะสามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะนี้ได้ การรักษาจะทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคได้และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นต่อไป ดังนั้นถึงแม้ภาวะนี้จะเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย แต่จัดเป็นภาวะที่แพทย์ควรตระหนักถึงเสมอในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบสาเหตุเบื้องต้นของอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำแบบเรื้อรัง

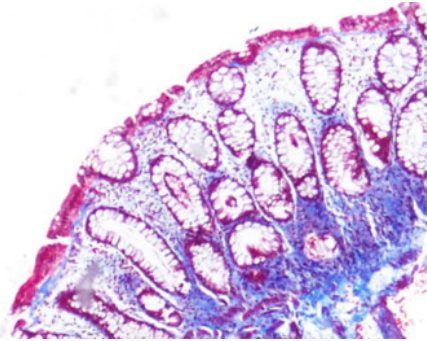
## กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 81 ปี มาด้วยอาการถ่ายเหลวเป็นๆ หายๆ มา 4 เดือน โดยอุจจาระมีลักษณะเป็นน้ำ ไม่มีมูกเลือดปน ถ่ายวันละ 5 ครั้ง ปริมาณครั้งละ 1 แก้ว ไม่มีอาการถ่ายเหลวเวลากลางคืน ไม่ปวดท้อง น้ำหนักตัวปกติดี

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอยู่เดิม ได้แก่ เบาหวานและความดันโลหิตสูง (คุมระดับน้ำตาลอยู่ในเกณฑ์ดี)

ผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานเบื้องต้น อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ไม่พบความผิดปกติชัดเจน จึงได้ทำการสุ่มตัดชิ้นเนื้อจากเยื่อลำไส้ใหญ่หลายๆ ตำแหน่งไปตรวจทางพยาธิวิทยา พบ collagenous band ในบริเวณลำไส้ใหญ่ชั้น subepithelium (ภาพที่ 4 ซ้ายมือ) ซึ่งสามารถเห็นได้



ภาพที่ 4 H&E staining (10x) (ซ้ายมือ) และ Masson trichrome staining (10x) (ขวามือ)

ชัดเจนขึ้นจากการย้อม Masson trichrome stain (ภาพที่ 4 ขวามือ)

ดังนั้นจึงได้ให้การวินิจฉัยในผู้ป่วยรายนี้เป็น collagenous colitis และได้ทำการรักษาโดยให้ยา prednisolone 30 มิลลิกรัม/วัน พบว่าผู้ป่วยถ่ายเหลวลดลงเหลือวันละครั้ง และลักษณะอุจจาระเป็นเนื้อมากขึ้น

## เอกสารอ้างอิง

1. Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology*. 1980;78:264-71.
2. Miehlke S, Munch A. Microscopic Colitis - Creating awareness for an underestimated disease. *Falk Workshop Basel* 2012.
3. Chande N, McDonald JWD, McDonald JK. Interventions for treating microscopic colitis. *Cochrane Database Sys Rev*. 2008: CD003575.
4. Davila M. Neutropenic enterocolitis: Current issues in diagnosis and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9:116-20.
5. Tysk C, Wickbom A, Nyhlin N, Eriksson S, Bohr J. Recent advances in diagnosis and treatment of microscopic colitis. *Ann Gastroenterology*. 2011;24:253-62.
6. Tromm A. *Microscopic colitis - Collagenous and lymphocytic colitis*, Revised edition 2012. Evangelisches Krankenhaus Hattingen, Germany.



7. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. *Gastroenterology*. 2011;140:1155-65.
8. Vesoulis Z, Lozanski G, Loidice T. Synchronous occurrence of collagenous colitis and pseudomembranous colitis. *Can J Gastroenterology*. 2000;14:353-8.
9. Bohr J, Nordfelth R, Jarnerot G, Tysk C. *Yersinia* species in collagenous colitis: a serologic study. *Scand J Gastroenterology*. 2002;37:711-4.
10. Khan MA, Brunt EM, Longo WE, Presti ME. Persistent *Clostridium difficile* colitis: a possible etiology for the development of collagenous colitis. *Dig Dis Sci*. 2000;45:998-1001.
11. Chadwick VS, Gaginella TS, Carlson GL, Debongnie JC, Phillips SF, Hofmann AF. Effect of molecular structure on bile acid-induced alterations in absorptive function, permeability, and morphology in the perfused rabbit colon. *J Lab Clin Med*. 1979;94:661-74.
12. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut*. 2000;46:170-5.
13. Sleisenger, Fordtran. *Gastrointestinal and liver disease*. Ninth edition, 2010.
14. Shaz BH, Reddy SI, Ayata G, Brien T, Farraye FA, Antonioli DA, et al. Sequential clinical and histopathological changes in collagenous and lymphocytic colitis over time. *Mod Pathol*. 2004;17:395-401.
15. Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J. Budesonide treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut*. 2003;52:248-51.
16. Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology*. 2002;122:20-5.
17. Miehleke S, Heymer P, Bethke B, Bastlein E, Meier E, Bartram HP, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology*. 2002;123:978-84.
18. Miehleke S, Madish A, Karimi D, Wonschik S, Kuhlisch E, Beckmann R, et al. A randomized doubleblind, placebo-controlled study showing that budesonide is effective in treating lymphocytic colitis. *Gastroenterology*. 2009;136:2092-100.



19. Gentile NM, Pardi DS, Hhanna S. The epidemiology of microscopic colitis: a population-based update. *Gastroenterology*. 2012.
20. Aaron. Lymphocytic and collagenous colitis: TREATMENT (General approach). 2012. Available from: <http://www.painmedicinetoday.com/Lymphocytic-and-collagenous-colitis-Treatment-General-approach-339.html>. Accessed April 30, 2013.

# Autoimmune Pancreatitis

อุษณีย์ รัตนทรงชัย  
ชนันภา หงส์ธนากร

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารและตับ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

## บทนำ

Autoimmune pancreatitis (AIP) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของตับอ่อน ซึ่งเกิดจากภาวะกลไกความผิดปกติของภูมิคุ้มกันตนเอง โรคนี้พบได้น้อยมากและมักจะต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคมะเร็งตับอ่อนหรือโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง

ในปี ค.ศ. 1961 Sarles<sup>1</sup> เป็นแพทย์คนแรกที่พบภาวะการอักเสบของตับอ่อนซึ่งสัมพันธ์กับระดับ serum gamma-globulin ที่สูงขึ้นและสันนิษฐานว่าอาจมีสาเหตุมาจากระบบภูมิคุ้มกันตนเอง

ในปี ค.ศ. 1995 Yoshida<sup>2</sup> และคณะ ได้ใช้ชื่อ “autoimmune pancreatitis” เรียกภาวะดังกล่าว และเป็นชื่อที่ได้รับการยอมรับมากที่สุด

## คำจำกัดความของโรค

AIP เป็นสาเหตุหนึ่งของโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังซึ่งมีผลจาก immune process ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญคือมีการกระจายตัวของเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ร่วมกับมีพังผืดภายในตับอ่อน

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา โรคนี้เริ่มเป็นที่รู้จักและมีชื่อเรียกแตกต่างกันไปตามลักษณะทางพยาธิวิทยา เช่น nonalcoholic duct-destructive chronic pancreatitis, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis, chronic sclerosing pancreatitis, pseudotumorous pancreatitis และ duct-narrow-

ing chronic pancreatitis

ที่สำคัญ โรคนี้อาจมีอาการแสดงนอกตับอ่อน โดยพบร่วมกับโรคทาง autoimmune disease อื่นๆ และตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์

## ความชุกของโรค

ในอดีตโรคนี้ยังไม่เป็นที่รู้จัก แต่ปัจจุบันมีรายงานความชุกของโรคนี้เพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ในประเทศต่างๆ ประเทศญี่ปุ่นรวบรวมผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรังทั้งหมด 44,700 ราย ผลตรวจยืนยันทางพยาธิวิทยา พบ AIP จำนวน 900 ราย โดยมีความชุกของโรคที่ร้อยละ 2<sup>3</sup> ของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรังทั้งหมด แต่ข้อมูลจากอิตาลี สหรัฐอเมริกา และเกาหลีพบว่า AIP พบได้ประมาณร้อยละ 4-6 ของผู้ป่วยตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง<sup>4</sup>

## พยาธิกำเนิด

เรายังไม่ทราบแน่ชัดว่าสาเหตุที่แท้จริงของ AIP คืออะไร รอยโรคมักพบบริเวณส่วนหัวของตับอ่อน มากกว่าส่วนลำตัวหรือส่วนหางของตับอ่อน ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการคล้ายกับอาการของโรคมะเร็งตับอ่อน ทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้บ่อย ดังนั้นในการวินิจฉัย AIP จำเป็นต้องใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นสำคัญ ซึ่งจะพบพยาธิสภาพที่มีการกระจายของ lymphocytes และ plasma cells รอบ pancreatic ductal epithelium โดยส่วนใหญ่เป็น T lymphocyte ทั้ง CD4 และ CD8 และพบร่วมกับระดับซีรัม IgG4 ที่สูงขึ้น แต่บทบาทของ IgG4 ในพยาธิกำเนิดของ AIP ปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบ

## อาการและอาการแสดง

โรคนี้พบบ่อยในเพศชายมากกว่าเพศหญิง คิดเป็นสัดส่วน 3:1 พบบ่อยในช่วงอายุ 60-70 ปี<sup>5</sup> อาการทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุดจะคล้ายคลึงกับอาการของมะเร็งตับอ่อน ได้แก่ ดีซ่านเนื่องจากตับอ่อนที่บวมกดเบียดท่อน้ำดี (ร้อยละ 40-80)<sup>5-7</sup> รองลงมา ได้แก่ อาการปวดท้อง น้ำหนักลด และภาวะเบาหวาน (ซึ่งส่วนใหญ่เป็น re-

cent-onset type 2 DM) นอกจากนี้ อาจตรวจพบอาการของโรค autoimmune อื่นๆ ซึ่งพบร่วมด้วยร้อยละ 20-40 (ตารางที่ 1)<sup>7</sup>

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พบระดับน้ำย่อยของตับอ่อน เช่น amylase, lipase รวมทั้งระดับ bilirubin และ alkaline phosphatase สูงได้ และอาจมีระดับของเม็ดเลือดขาว eosinophils หรือซีรัม IgE สูงได้ แต่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้ไม่ได้ช่วยในการวินิจฉัยโรค

การตรวจระดับ gammaglobulin<sup>6</sup> ถ้ามากกว่า 2.0 g/dL และระดับของ IgG มากกว่า 1,800 mg/dL<sup>8-10</sup> และ subtype ของ IgG ที่สูงคือ IgG4 มากกว่าค่า cut off คือ >135 mg/dL<sup>12,13,19</sup> จะช่วยในการวินิจฉัย AIP ได้โดยมีความไวร้อยละ 80 และความจำเพาะร้อยละ 98

แต่ในผู้ป่วย AIP ที่วินิจฉัยได้ครั้งแรก ระดับของ IgG4 อาจจะไม่ปกติหรือ

ตารางที่ 1 Extrapancreatic lesion ที่พบร่วมในผู้ป่วย AIP<sup>7</sup>

Close association	Possible association
Lachrymal gland inflammation	Hypophysitis
Sialoadenitis	Autoimmune neurosensory hearing loss
Hilar lymphadenopathy	Uveitis
Interstitial pneumonitis	Chronic thyroiditis
Sclerosing cholangitis	Pseudotumor (breast, lung, liver)
Retroperitoneal fibrosis	Gastric ulcer
Tubulointerstitial nephritis	Swelling of papilla of Vater
	IgG4 hepatopathy
	Aortitis
	Prostatitis
	Schönlein–Henoch purpura
	Autoimmune thrombocytopenia



สูงขึ้นเพียงเล็กน้อยได้ และอาจพบ autoantibody เป็นบวกได้ถึงร้อยละ 40-64 รวมทั้งพบ rheumatoid factor เป็นบวกได้ร้อยละ 25<sup>5,9,10</sup>

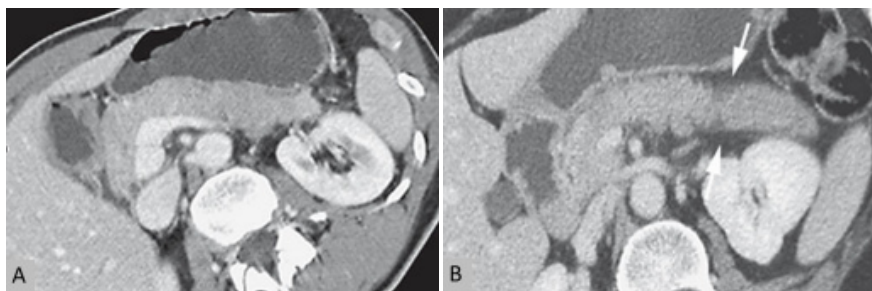
## ลักษณะทางภาพรังสี

### Ultrasonography

อาจพบลักษณะ hypoechogenicity ตับอ่อนโตทั้งอัน หรือโตเฉพาะที่ (focal enlarged pancreas)

### Computed tomography

ลักษณะทางภาพรังสีที่จำเพาะได้แก่ ตับอ่อนบวมทั้งอันแบบไส้กรอก (sausage shape) (ภาพที่ 1A) หรือเป็นตับอ่อนโตเฉพาะที่ (ภาพที่ 1B) ซึ่งอาจแยกยากจากมะเร็งตับอ่อน แต่สิ่งที่แตกต่างจากมะเร็งตับอ่อน คือ อาจพบว่าท่อตับอ่อนเหนือกว่าตำแหน่งก้อนไม่โตขยาย หรือตับอ่อนเหนือกว่าตำแหน่งก้อนไม่มีเนื้อตับอ่อนฝ่อเล็ก ซึ่งแตกต่างจากมะเร็งตับอ่อน นอกจากนี้หลังฉีดสารทึบรังสีขณะทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์อาจพบลักษณะจำเพาะคือตับอ่อนจะมีขอบที่ติดสีน้อยกว่าเนื้อภายในทำให้ดูเหมือนมีแคปซูล (capsule-like low density rim)<sup>14</sup>



ภาพที่ 1<sup>14</sup> CT scan ของผู้ป่วย autoimmune pancreatitis

A: “Sausage shape” ใน diffuse form pancreatitis

B: Hypodensity capsule-like rim หรือ “Rim signs” (ลูกศรทึบ) ใน focal form pancreatitis



## MRI (Magnetic resonance imaging)<sup>15</sup>

อาจพบลักษณะตับอ่อนบวมทั้งอันหรือตับอ่อนโตเฉพาะที่เช่นกันแต่จะเป็น hypointensity with delayed enhancement on T2-weighted และพบ rim-like enhancement ได้ (ภาพที่ 2)

## ERCP (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography)<sup>16</sup>

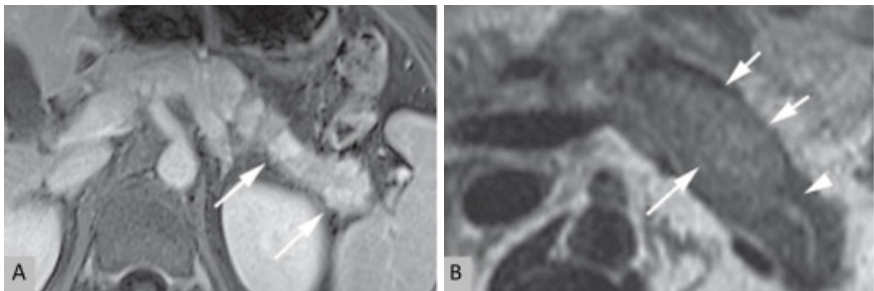
จะพบการตีบแคบและขรุขระของท่อภายในตับอ่อนบางส่วนซึ่งมักยาวกว่าหนึ่งในสามของความยาวท่อ หรือเป็นตลอดทั้งท่อ โดยอาจไม่มีการโตขยายของท่อตับอ่อนเหนือกว่ารอยตีบ (ภาพที่ 3-4)

## ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ AIP (ภาพที่ 5) พบได้ 2 แบบ<sup>17,18,21</sup> คือ

### 1. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)

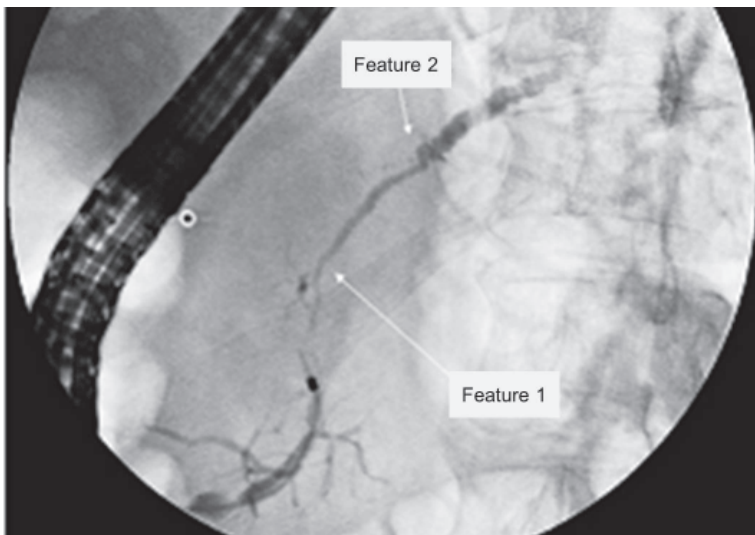
เป็นรูปแบบที่พบได้บ่อยที่สุดของผู้ป่วย AIP โดยจะพบ lymphocytes (ส่วน



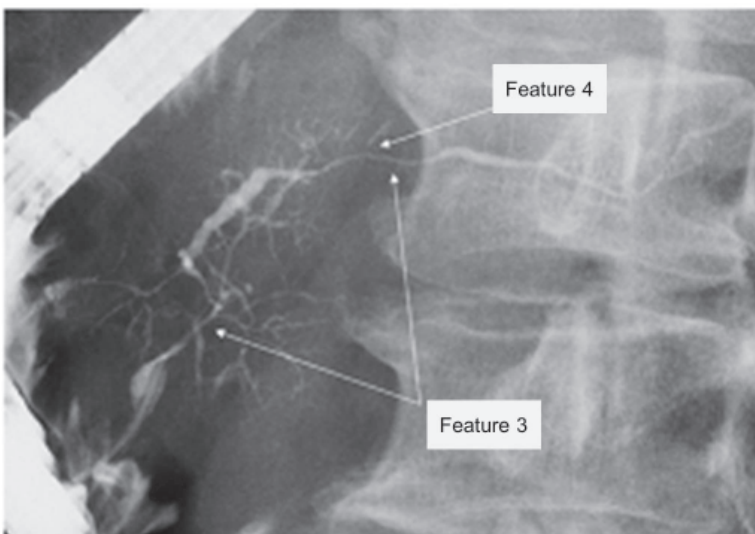
ภาพที่ 2 MR patterns of focal AIP

**A:** Hyperattenuating pattern in the late venous phase (arrows)

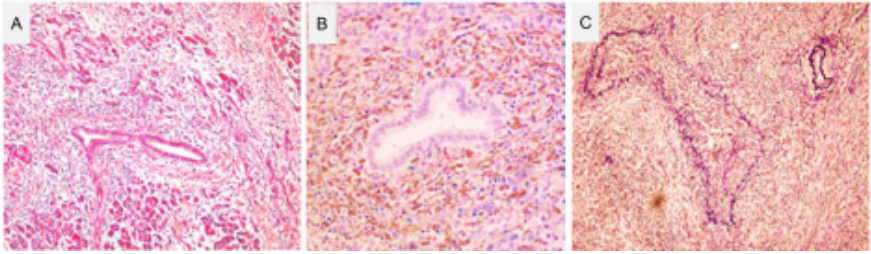
**B:** The most common pattern of a space-occupying lesion with hyperintensity in T2W (long arrow), the hypoattenuating rim (short arrows) and the cutoff of the main pancreatic duct with duct dilation (arrowhead).



ภาพที่ 3 Pancreatography แสดงการตีบแคบของท่อภายในตับอ่อนซึ่งยาวกว่าหนึ่งในสามของความยาวท่อ (Feature 1) และไม่พบการโตขยายของท่อตับอ่อนเหนือกว่ารอยตีบ (Feature 2)



ภาพที่ 4 Pancreatography แสดง multiple stricture (Feature 3) และ side branch จาก stricture site (Feature 4)



ภาพที่ 5 ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบใน AIP<sup>5</sup>

- A:** Prominent periductal and interlobular fibrosis with a dense lymphoplasmacytic infiltration and acinar destruction (H& E)
- B:** Abundant infiltration of IgG4 positive plasma cells (IgG4 immunostaining)
- C:** Obliterative phlebitis of the pancreatic veins with prominent lymphoplasmacytic infiltrate and fibrosis (elastica van Gienson)

ใหญ่เป็นชนิด CD4+ และ CD8+ lymphocytes) และ plasma cells จำนวนมาก กระจายอยู่รอบๆ ผิวของ main และ interlobular pancreatic ducts แทรกสลับ ร่วมกับ collagen fiber ส่วนของ ductal epithelium มักปกติ อาจพบ eosinophils หรือ neutrophils ได้บ้าง พบพังผืดรอบตับอ่อนและพบ obliterative phlebitis ของหลอดเลือดดำในตับอ่อนซึ่งเป็นลักษณะที่ค่อนข้างจำเพาะ

## 2. Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)

เป็นรูปแบบที่พบน้อยกว่า ลักษณะทางพยาธิวิทยาจะพบ neutrophils กระจายอยู่รอบๆ แต่มีการทำลายของผนังภายในท่อของตับอ่อนด้วย ทำให้เกิด focal detachment และ disruption ของ epithelium อาจพบ microabscesses ร่วมด้วย แต่จะไม่พบ obliterative phlebitis

### การวินิจฉัย

การวินิจฉัย AIP นั้น อาศัยทั้งประวัติและการตรวจร่างกายที่เข้าได้ ผลเอกซเรย์ ผลชิ้นเนื้อ และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ เพื่อให้ง่าย



**ตารางที่ 2<sup>5</sup>** เปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกและพยาธิวิทยาใน AIP ระหว่าง Type 1 และ Type 2

Clinicopathological feature	LPSP	IDCP
Age	Elderly	Young or middle aged
Gender affected	Male > female	Male ≥ female
Sclerosing extrapancreatic lesions	Frequent	Rare
Acute pancreatitis	Rare	Occasional
IBD	rare	Occasional
elevation of serum IgG4 levels	Frequent	Rare
Infiltration of IgG4-positive cells	Frequent	Rare
Neutrophilic infiltration	rare	Frequent

IDCP, idiopathic duct centric pancreatitis; LPSP, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

ต่อการวินิจฉัยโรค จึงมีการกำหนดหลักเกณฑ์จากหลายสถาบัน ได้แก่ Mayo clinic (HISORT), Modified Japan และ Italian group criteria (**ตารางที่ 3**)<sup>5,7,19</sup>

เกณฑ์การวินิจฉัย AIP ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ปัจจุบันเกณฑ์ที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในโลก คือ International Consensus Diagnostic Criteria of Autoimmune Pancreatitis 2011 (ICDC)<sup>17</sup> (**ตารางที่ 4-7**)

ในทางคลินิก ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการดีซ่านจากการอุดตันของท่อน้ำดี และพบก้อนที่ส่วนหัวของตับอ่อน ควรสงสัยมะเร็งตับอ่อนก่อนเป็นอันดับแรก แต่สิ่งที่ทำให้ควรสงสัย AIP<sup>4</sup> ได้แก่ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบก้อนที่มี capsule-like rim และมี nonenhancement พบ extrapancreatic lesion และ ERCP พบการตีบแคบและขรุขระของท่อภายในตับอ่อน >3 cm ตับอ่อนเหนือต่อตำแหน่งก้อนท่อตับอ่อน<sup>4</sup> ไม่โต (ไม่มี upstream dilatation และ skipped lesion)

ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจสืบค้นเพิ่มเติม เช่น การส่องกล้องอัลตราซาวด์ ร่วมกับการเจาะชิ้นเนื้อส่งตรวจด้วยเข็ม (EUS guided fine needle aspiration, EUS-FNA) หรือ การทำ ERCP การตรวจ serum gammaglobulin และ IgG4

ตารางที่ 3<sup>5,7,19</sup> เปรียบเทียบเกณฑ์การวินิจฉัย AIP ของแต่ละประเทศ

	HISORt Criteria	Former JPS Criteria	Revised Japanese Criteria	Kim Criteria	Italian Criteria
I. Imaging	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Not essential</li> <li>-Typical and atypical features</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Essential</li> <li>-Duct involvement of more than one third of the length of main pancreatic duct</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Essential</li> <li>-The lower extent limit of pancreatic duct involvement was abandoned.</li> <li>-“Segmental” narrowing of pancreatic duct and “localized” enlargement of pancreas were added.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Essential</li> <li>-No lower limit in the extent of pancreatic duct involvement</li> </ul>	Not included
II. Laboratory criterion	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Elevated level of serum IgG4</li> <li>-No measurement of autoantibody</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Elevated levels of serum gamma-globulin and/or IgG or detected autoantibodies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Elevated serum IgG4 was added.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Elevated levels of serum IgG or IgG4 or detected autoantibodies</li> </ul>	Not included
III. Histopathologic criterion	<ul style="list-style-type: none"> <li>-LPS</li> <li>-Immunostaining of IgG4-positive plasma cells</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-“Marked” lymphoplasmacytic infiltration and fibrosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-“Interlobular” fibrosis was added.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lymphoplasmacytic infiltration and fibrosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Histology or cytology</li> </ul>
IV. Response to steroid therapy	Included	Not included	Not included	Included	Included
V. Other organ involvement	Included	Not included	Not included	Not included	Included
Definite diagnosis	-Diagnostic with histology alone	-Criterion I together with criterion(s) II and/or III	Not changed	-Criterion I and any of criterions II to IV	-Histology is the criterion standard.



ตารางที่ 4<sup>17</sup> Diagnosis of Definite and Probable Type 1 AIP Using ICDC

Diagnosis	Primary Basis for Diagnosis	Imaging Evidence	Collateral Evidence
Definite type 1 AIP	Histology	Typical/indeterminate	Histologically confirmed LPSP (level 1H)
	Imaging	Typical	Any non-D level1/level2
		Indeterminate	Two or more from level1 (+level 2D*)
	Respond to steroid		Level1 S/OOI + Rt or level 1D + level 2 S/OOI/H + Rt
Probable type 1 AIP		Indeterminate	Level 2 S/OOI/H + Rt

\*Level 2D is counted as level 1 in this setting.

level เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง และหลีกเลี่ยงการผ่าตัด Whipple's operation โดยไม่จำเป็นในผู้ป่วยบางราย<sup>5</sup>

อย่างไรก็ตามถ้ายังไม่สามารถแยกจากมะเร็งตับอ่อนได้อย่างมั่นใจ การส่งผู้ป่วยเพื่อผ่าตัดยังน่าจะเป็นแนวทางที่ปลอดภัยกับผู้ป่วยมากที่สุด มากกว่าลองรักษาด้วยสเตียรอยด์เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ เพราะผู้ป่วยที่มีก้อนที่ส่วนหัวของตับอ่อนและต้องผ่าตัดมีเพียงร้อยละ 2-3 เท่านั้นที่เป็น AIP (ภาพที่ 7-8)<sup>17</sup>

## การรักษา

ผู้ป่วยจะตอบสนองดีมากต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ทำให้โรคหายหรือสงบได้ และมีลักษณะทางภาพรังสีของตับอ่อนดีขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยทำให้หน้าที่ของตับอ่อนทั้ง exocrine และ endocrine ดีขึ้น แต่สูตรการให้ยายังคงมีความแตกต่างกัน จึงมีแนวทางปฏิบัติตามภาพที่ 6<sup>5</sup> มักเริ่มด้วยการให้ยา prednisolone ในขนาด 0.6 mg/kg<sup>5</sup> เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลัง 2 สัปดาห์ควรติดตามระดับซีรัม



**ตารางที่ 5<sup>17</sup>** Level 1 and Level 2 Criteria for Type 1 AIP

Criteria	Level 1	Level 2
P Parenchymal imaging	Typical Diffuse enlargement with delay Enhancement (sometimes associated with rim-like enhancement)	Indeterminate (including atypical): Segmental/focal enlargement
D Ductal imaging (ERP)	Long (1/3 length of the main pancreatic duct) or multiple strictures without marked upstream dilatation	Segmental/focal narrowing without marked upstream dilatation (duct size, <5 mm)
S Serology OOI Other organ involvement	IgG4, >2* upper limit of normal value a or b a. Histology of extrapancreatic organs Any three of the following: (1) Marked lymphoplasmacytic infiltration with fibrosis and without granulocytic infiltration (2) Storiform fibrosis (3) Obliterative phlebitis (4) Abundant (> 9-10 cells/HPF) IgG4-positive cells b. Typical radiological evidence At least one of the following: (1) Segmental/multiple proximal (hilar/intrahepatic) or proximal and distal bile duct stricture (2) Retroperitoneal fibrosis	IgG4 1-2* upper limit of normal value a or b a. Histology of extrapancreatic organs including endoscopic biopsies of bile duct Both of the following: (1) Marked lymphoplasmacytic infiltration without granulocytic infiltration (2) Abundant (>10 cells/HPF) IgG4-positive cell b. Physical or radiological evidence At least one of the following: (1) Symmetrically enlarged salivary/lachrymal glands (2) Radiological evidence of renal involvement described in association with AIP
H Histology of the pancreas	LPSP (core biopsy/resection) At least 3 of the following (1) Periductal lymphoplasmacytic infiltrate without granulocytic infiltration (2) Obliterative phlebitis (3) Storiform fibrosis (4) Abundant (> 10 cells/HPF) IgG4-positive cells	LPSP (core biopsy) Any 2 of the following (1) Periductal lymphoplasmacytic infiltrate without granulocytic infiltration (2) Obliterative phlebitis (3) Storiform fibrosis (4) Abundant (> 10 cells/HPF) IgG4-positive cells
Response to steroid (Rt)*	Diagnostic steroid trial Rapid (<2 wk) radiologically demonstrable resolution or marked improvement in pancreatic/extrapancreatic manifestation	



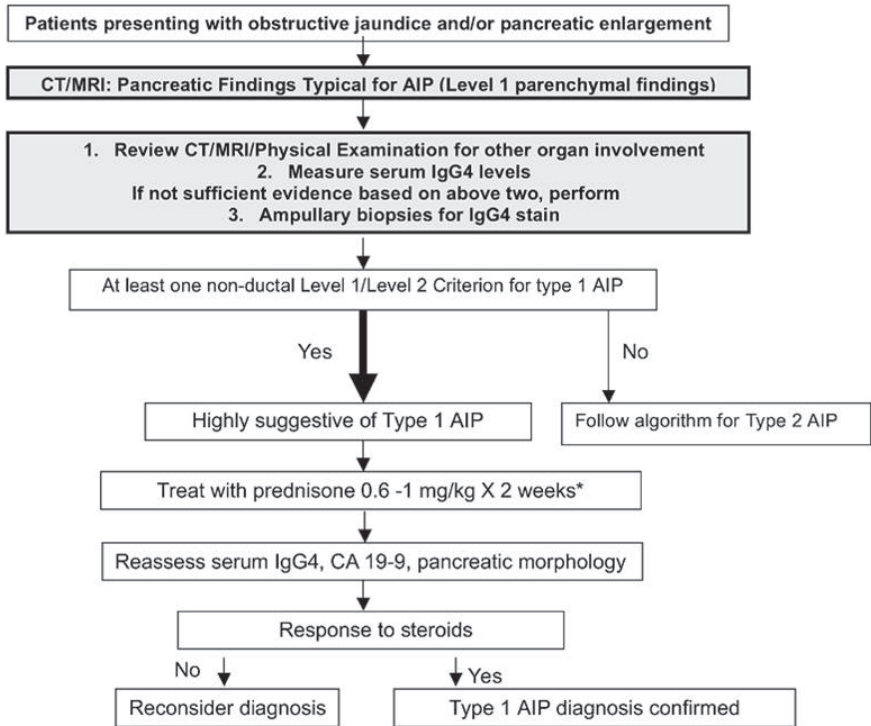


**ตารางที่ 6<sup>17</sup>** Diagnosis of Definitive and Probable Type 2 AIP Using ICDC

Diagnosis	Imaging Evidence	Collateral Evidence
Definite type 2 AIP	Typical/indeterminate	Histologically confirmed IDCP (level1 H) or clinically inflammatory bowel disease + level 2H + Rt
Probable type 2 AIP	Typical/indeterminate	Level 2H/clinical inflammatory bowel disease + Rt

**ตารางที่ 7<sup>17</sup>** Level 1 and Level 2 Criteria for Type 2 AIP

Criteria	Level 1	Level 2
P Parenchymal imaging	Typical: Diffuse enlargement with delayed enhancement (sometimes associated with rim-like enhancement)	Indeterminate (including atypical): Segmental/focal enlargement with delayed enhancement
D Ductal imaging (ERP)	Long (>1/3 length of the main pancreatic duct) or multiple strictures without marked upstream dilatation	Segmental/focal narrowing without marked dilatation (duct size, < 5 mm)
OOI Other organ involvement		Clinically diagnosed inflammatory bowel disease
H Histology of the pancreas (core biopsy/resection)	IDCP: Both of the following: (1) Granulocytic infiltration of duct wall (GEL) with or without granulocytic acinar inflammation (2) Absent or scant ( 0 –10 cells/HPF) IgG4-positive cells	Both of the following: (1) Granulocytic and lymphoplasmacytic acinar infiltrate (2) Absent or scant (0– 10 cells/HPF) IgG4-positive cells
Response to steroid (Rt)*	Diagnostic steroid trial Rapid (<2 wk) radiologically demonstrable resolution or marked improvement in manifestations	



ภาพที่ 6<sup>17</sup> แนวทางการวินิจฉัย type 1 AIP ที่มาด้วยอาการดีซ่านจากการอุดตันของท่อน้ำดี และ/หรือ พบ typical diffuse enlargement of the pancreas on CT/MRI (level 1)

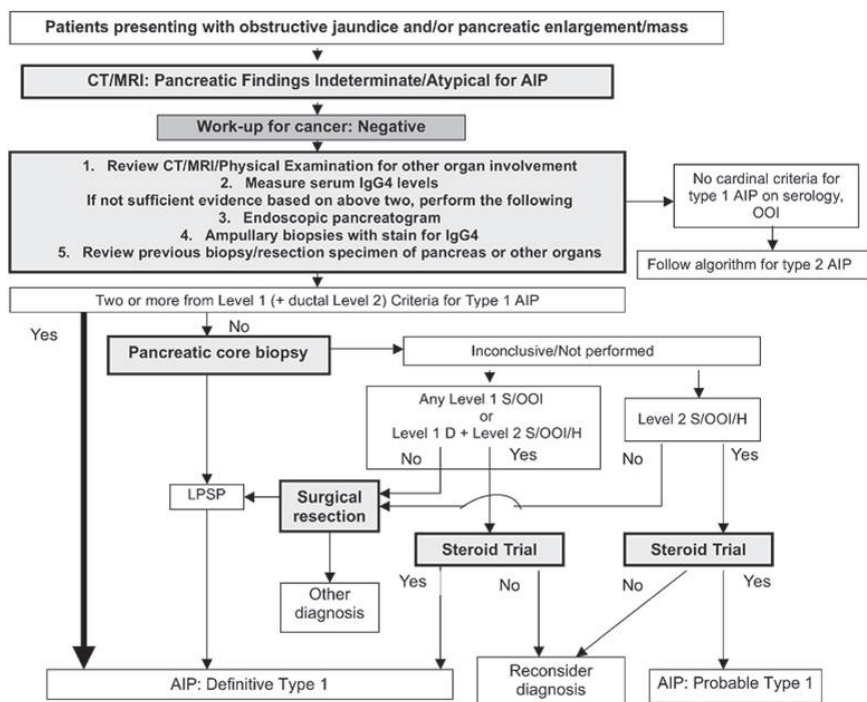
IgG, CA19-9, CT, ultrasound และ MRCP ถ้าตอบสนองต่อการรักษาให้สเตียรอยด์ต่อเพื่อรักษาให้โรคสงบ (induce remission) นาน 3-6 เดือน โดยค่อยๆ ลดขนาดทีละ 5 mg ทุก 1-2 สัปดาห์ จนเหลือยาในขนาด 15 mg/d และติดตามอาการ ระดับ IgG ผลเอกซเรย์ และควรให้ยาต่อเพื่อควบคุมให้โรคสงบ (maintenance of remission) ด้วย prednisolone 5 mg/d เป็นเวลาอย่างน้อย 6-24 เดือน (ภาพที่ 9)<sup>5</sup>

การประเมินว่าโรคมักมีการตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ อาศัยอาการทางคลินิก และการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยอาการทางคลินิกจะดีขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์ ส่วนผลเลือดและผลเอกซเรย์จะดีขึ้นภายในเวลาหลายสัปดาห์ถึงเป็น

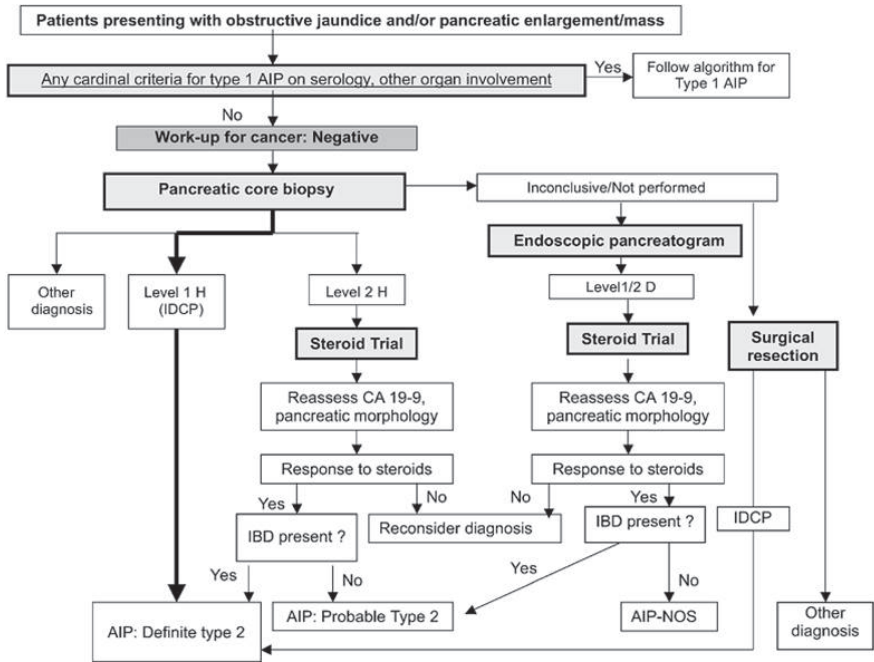
เดือน<sup>22,28</sup> ผู้ป่วยบางรายสามารถหายเองได้โดยไม่ต้องรักษา ส่วนการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น azathioprine และ rituximab<sup>29</sup> มีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วย AIP ที่มีอาการกำเริบหลังหยุดยาสเตียรอยด์ (relapse) แต่ยังไม่แนะนำให้ใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากข้อมูลการศึกษายังน้อย อาจต้องรอการศึกษาในอนาคต

## การดำเนินโรคและพยากรณ์โรค

ข้อมูลการดำเนินโรคของ AIP เมื่อได้รับการรักษายังมีไม่มากนัก<sup>23-28</sup> สรุปว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดหลังการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์มีขนาดของท่อหลักภายในตับอ่อน (main pancreatic duct) ลดลงจนเป็นปกติและผู้ป่วยส่วนใหญ่มีขนาด



ภาพที่ 7<sup>17</sup> แนวทางการวินิจฉัย type 1 AIP ที่มาด้วยอาการดีซ่านจากการอุดตันของท่อน้ำดี และ/หรือ พบ indeterminate or atypical findings of the pancreas จาก CT/MRI (level 2)

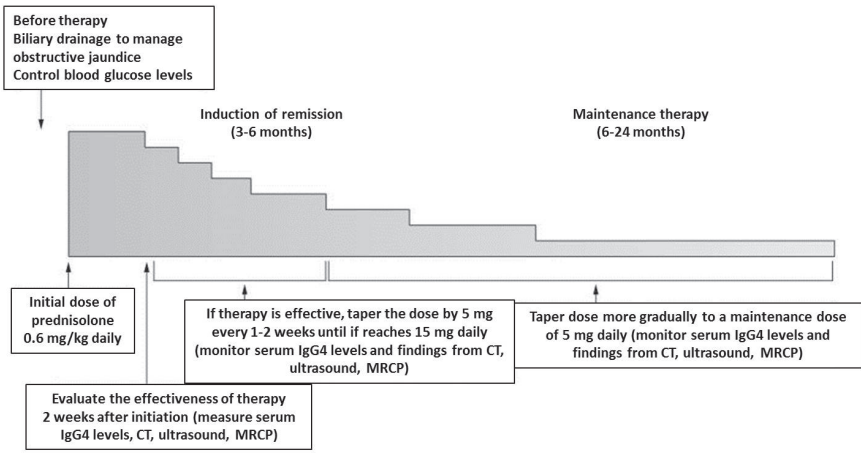


ภาพที่ 8<sup>17</sup> แนวทางการวินิจฉัย type 2 AIP ที่มาด้วยอาการตีขานที่สงสัยจากการอุดกั้นของท่อน้ำดี และ/หรือพบ typical or indeterminate (atypical findings) of the pancreas on CT/MRI (level 1 and 2)

ของตับอ่อนกลับมาเป็นปกติ

มีการศึกษาหนึ่งรายงานว่ามีผู้ป่วย AIP 41 รายเมื่อติดตามหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์ 1-2 ปี พบว่า 12 ราย (ร้อยละ 29) มีตับอ่อนฝ่อ (pancreatic atrophy) ตามมา รายงานของ Kawa<sup>5</sup> พบว่า 7 ใน 21 ราย ของผู้ป่วย AIP ที่กลับเป็นซ้ำ (ร้อยละ 33) พบนิ่วภายในตับอ่อน และผู้ป่วย 11 รายเกิดมะเร็งตับอ่อน

อย่างไรก็ตามผู้ป่วย AIP ประมาณร้อยละ 24 เกิด recurrent pancreatitis (relapse) โดยร้อยละ 32 เกิดขึ้นภายใน 6 เดือนแรกของการลดหรือหยุดยา ร้อยละ 56 เกิดภายใน 1 ปีและอาจสูงถึงร้อยละ 92 ภายหลังหยุดยานาน 3 ปี<sup>23</sup> ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดซ้ำใหม่ ได้แก่ proximal bile duct involvement, persistent el-



**ภาพที่ 9<sup>5</sup>** Standard treatment strategy for autoimmune pancreatitis. The effectiveness of steroid therapy should be monitored throughout by morphological and serological evaluation. To prevent relapse, steroid maintenance therapy is recommended for at least 6 months.

evaluation of serum IgG level การรักษาในรายที่กลับเป็นซ้ำ<sup>5,23-29</sup> สามารถเริ่มการรักษาด้วยสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ เช่น azathioprine 1-2 mg/kg/d หลังจากนั้นควรติดตามตรวจทาง serological และภาพทางรังสีทุก 12 เดือน<sup>28</sup> การพยากรณ์ของโรคในระยะยาวยังไม่ทราบแน่นอน ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosing of the pancreas: an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis.1961;6:688-98.
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci. 1995;40:1561-8.
3. Otsuki M. Annual Report of the Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Kitakyushu. 2004;11:109-12.



4. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas*. 2003;27:1-13.
5. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:401-9.
6. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1605-16.
7. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38:849-66.
8. Kawa S, Hamano H. Autoimmune pancreatitis and bile duct lesions. *J Gastroenterol*. 2003;38:1201-3.
9. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas*. 2003;26:92-4.
10. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2694-9.
11. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4 related sclerosing disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3948-55.
12. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732-8.
13. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1646-53.
14. Vlachou PA, et al. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic Manifestation. *Am J Roentgenol*. 2011;31:1379-402.
15. Rehnitz C, Klauss M, Singer R, Eehalt R, Werner J, B\_chler MW, et al. Morphologic patterns of autoimmune pancreatitis in CT and MRI. *Pancreatolgy*.



- 2011;11:240-51.
16. Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, Webster GJ, Kim MH, Enders F, et al. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut*. 2011;60:666-70.
  17. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40:352-8.
  18. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. 2010;39:549-54.
  19. Naitoh I, Nakasawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Okumura F, et al. Comparative evaluation of the Japanese diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39:1173-9.
  20. Kamisawa T, Kim MH, Liao WC, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, et al. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011;40:200-5.
  21. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:140-8.
  22. Manfredi R, Graziani R, Cicero C, Frulloni L, Carbognin G, Mantovani W, et al. Autoimmune Pancreatitis: CT patterns and their changes after steroid treatment. *Radiology*. 2008;247:435-43.
  23. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58:1504-7.
  24. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1089-96.



25. Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42:59-62.
26. Park D, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1680-9.
27. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2295-306.
28. Kim HM, Chung MJ, Chung JB. Remission and Relapse of Autoimmune Pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas.* 2010;39:555-60.
29. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut.* 2013;62:1607-15.



# โครงการตรวจคัดกรองและให้ความรู้ผู้ป่วย โรกระบบทางเดินอาหาร ณ โรงพยาบาล นครพนม

ดังเช่นปีที่ผ่านๆ มา สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารฯ ได้จัดโครงการ  
ส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารและให้ความรู้แก่ประชาชนปีละครั้ง ถ้าท่านสมาชิก  
ยังจำกันได้ ครั้งที่แล้วเราจัดที่ โรงพยาบาลสตุล มีผู้ป่วยมารับบริการจำนวน 76 คน  
ในปีนี เราย้ายไปทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ โดยเลือกจังหวัดนครพนมซึ่งไม่มี  
แพทย์ทางเดินอาหารอยู่แล้ว แต่ในครั้งนี เราไม่ได้ไปส่องกล้องเพียงอย่างเดียว  
เนื่องจากในปีที่ผ่านมาจังหวัดนครพนมได้ขึ้นชื่อว่าเป็นจังหวัดที่มีผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี  
(cholangiocarcinoma) มากที่สุดในประเทศไทย เราจึงจัดบริการตรวจอุลตรา  
ซาวด์ช่องท้องให้แก่ผู้ป่วยด้วย รวมถึงการตรวจอื่นๆ ได้แก่ การตรวจคัดกรองหา  
ไวรัสตับอักเสบบีและซี และยังมีบรรยายให้ความรู้แก่ประชาชนเกี่ยวกับโรค  
ระบบทางเดินอาหารและตับด้วย



ภาพที่ 1 โครงการตรวจคัดกรองและให้ความรู้ผู้ป่วยโรกระบบทางเดินอาหาร จังหวัดนครพนม

ครั้งนี้ ไปกันในช่วงเทศกาลออกพรรษา เดินทางไปก่อนหนึ่งวันเพื่อเตรียมการเรื่องสถานที่ วันจัดทำโครงการตรงกับวันออกพรรษาพอดี ปรากฏว่ามีผู้ปวยมารับบริการทั้งสิ้น 242 คน ประกอบด้วยผู้ปวยที่มารับการตรวจส่องกล้องกระเพาะอาหารเพียงอย่างเดียว 161 คน ผู้ปวยที่มารับการตรวจจุลตราชาवादช่องท้องเพียงอย่างเดียว 84 คน และผู้ปวยที่มารับการตรวจทั้งสองประเภทอีก 37 คน

ผู้ปวยเหล่านี้ได้รับการตรวจเบื้องต้นจากอายุรแพทย์โรงพยาบาลนครพนมแล้วว่ามิใช่ข้อบ่งชี้ในการตรวจเพิ่มเติม ผู้ปวยเกือบครึ่งหนึ่งที่ได้รับการส่องกล้องตรวจพบว่า มี Helicobacter pylori infection โดยวิธี rapid urease test ผู้ปวยหลายรายพบรอยโรคชัดเจน เช่น gastric ulcer, gastric polyp และ parasite

เราพบผู้ปวยมะเร็งท่อน้ำดีจากการตรวจจุลตราชาवाद 4 ราย ซึ่งได้รับการส่งต่อไปยังโรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น และพบผู้ปวยที่มีนิ่วในท่อน้ำดีในตับ (intrahepatic duct stone) อีก 4 ราย ได้รับการส่งต่อไปยังโรงพยาบาลรามธิบดี

นอกจากนี้ ยังมีการตรวจคัดกรองหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีจากการตรวจ HBsAg 101 ราย พบว่า positive 9 ราย และตรวจ Anti-HCV 197 ราย พบว่า positive 14 ราย



ภาพที่ 2 นายกสมาคมฯ นำทีม จัดเตรียมสถานที่และตรวจดูความเรียบร้อย

การดำเนินโครงการในครั้งนี้ ได้รับความร่วมมือจากหลายๆ ฝ่าย ทั้งแพทย์ที่โรงพยาบาลนครพนม แพทย์ทางเดินอาหารจากโรงพยาบาลในจังหวัดใกล้เคียง

เคียงและจากจังหวัดอื่นๆ มาช่วยกันส่งกล่องผู้ป่วย อีกทั้งอาจารย์เอมอร ไม่เรียม ยังได้กรุณาช่วยพวกเราทำอุลตราซาวด์ด้วย นอกจากนี้ยังมีพยาบาลและผู้ช่วยส่งกล่องจากโรงพยาบาลต่างๆ ตลอดจนเจ้าหน้าที่จากบริษัทเครื่องมือส่งกล่อง และเจ้าหน้าที่ทุกฝ่ายที่ทำให้โครงการนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ผลที่ได้รับจากโครงการในครั้งนี้ ทำให้ผู้ป่วยที่จังหวัดนครพนมได้รับโอกาสในการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรคระบบทางเดินอาหารมากขึ้น และได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมและรวดเร็วเพิ่มขึ้น

ขอขอบคุณผู้มีส่วนร่วมทุกฝ่าย และพบกันอีกครั้งต่อไปค่ะ

**ภาพที่ 3-5** แพทย์และพยาบาลจากที่ต่างๆ ช่วยกันให้บริการส่งกล่องและตรวจอุลตราซาวด์ รวมทั้งได้ความร่วมมือจากบริษัทเครื่องมือส่งกล่องที่มาจัดเตรียมเครื่องมือและล้างกล่องให้ด้วย ทำให้งานดำเนินไปได้อย่างเรียบร้อย



**ภาพที่ 3**



ภาพที่ 4



ภาพที่ 5

## พิธีกตเวทิตาจิต รศ.นพ.พิศาล ไม้เรียง ณ จังหวัดนครพนม

ในโอกาสที่ อาจารย์พิศาล ไม้เรียง นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ได้เกษียณอายุราชการในปี 2557 ทางโรงพยาบาลนครพนม ได้จัดพิธีบายศรีสู่ขวัญ แสดงกตเวทิตาจิต แต่อาจารย์พิศาล ในวันที่ 7 ตุลาคม 2557 ในช่วงเวลาที่ทางสมาคมฯ ได้เดินทางไปจัดโครงการตรวจคัดกรองและให้ความรู้ผู้ป่วยโรคระบบทางเดินอาหาร



ภาพที่ 1 พิธีบายศรีสู่ขวัญ กตเวทิตาจิต แต่ อาจารย์พิศาล ไม้เรียง



ภาพที่ 2 อาจารย์ศศิประภา บุญญพิสิฏฐ์ ผูกข้อมี้อรับขวัญ อาจารย์พิศาล ไม้เรียง

ประชุมวิชาการประจำปี 2557





**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. ทำหน้าที่ปฏิบัติงานด้านโรคระบบทางเดินอาหาร  
[ ] น้อยกว่า 50% ของเวลาทำงาน [ ] มากกว่า 50% ของเวลาทำงาน
3. ที่อยู่ปัจจุบัน (ที่สามารถติดต่อและจัดส่งจดหมายถึงได้) 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. ใบสมัครสมาชิก
2. ค่าสมัครสมาชิก 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 .....

(.....)