

# จุลสาร



<http://www.gastrothai.net>

## สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 24 ฉบับที่ 116 ประจำเดือน พฤษภาคม-สิงหาคม 2560



- An Elderly Man with Chronic Diarrhea and Malabsorption
- ตังเนื้อถุงน้ำดี (Gallbladder polyps)
- Bile Acid Diarrhea
- Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis
- การฉีดวัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง
- Readmission in Cirrhosis: Growing Burden of Healthcare Economic in Thailand

# บรรณาธิการ

เฉลิมรัฐ บุญชรเทวกุล

## สารบัญ

|   |   |
|---|---|
| รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคม วาระ พ.ศ. 2560-2561 | 1 |
| บรรณาธิการบอกกล่าว                                | 3 |
| รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 1/2560   | 5 |

### Interhospital Conference

|   |    |
|---|----|
| <b>An Elderly Man with Chronic Diarrhea and Malabsorption</b> | 10 |
| พญ. เกศินี ยิงเจริญ, อ.พญ. อวยพร เต้าสมบัติวัฒนา              |    |

### Review Article

|  |    |
|--|----|
| <b>ติ่งเนื้อถุงน้ำดี (Gallbladder polyps)</b>        | 24 |
| อ.นพ. สว่างพงษ์ จันดี, อ.พญ. ฌัษฎา จำรูญกุล          |    |
| <b>Bile Acid Diarrhea</b>                            | 40 |
| อ.พญ. เกศรินทร์ ถานะภิรมย์, ศ.นพ. สุเทพ กลชาญวิทย์   |    |
| <b>Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis</b>     | 54 |
| พญ. ศิริมา เอกปัญญาพงศ์, ผศ.นพ. เฉลิมรัฐ บุญชรเทวกุล |    |

### Brief Communication

|  |    |
|--|----|
| <b>การฉีดวัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง</b>                           | 75 |
| พญ. ฌัษฎา จำรูญกุล   |    |
| <b>Readmission in Cirrhosis: Growing Burden of Healthcare Economic in Thailand</b> | 83 |
| Sakkarin Chirapongsathorn, MD, MSc   |    |
| <b>ภาพกิจกรรม ในงานประชุมวิชาการกลางปีสมาคมฯ</b>                                   |    |
| วันที่ 20-22 กรกฎาคม พ.ศ. 2560   | 83 |
| <b>ใบสมัครสมาชิกสมาคม</b>  | 85 |

---

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)

---

# คณะกรรมการอำนวยการ สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย วาระ พ.ศ. 2560-2561

|                                 |                                       |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| 1. พญ. โฉมศรี โฆษิตชัยวัฒน์     | นายกสมาคม                             |
| 2. นพ. สิน อนุราษฎร์            | รองตำแหน่งนายก                        |
| 3. นพ. สมชาย ลีลากุลวงศ์        | อุปนายก                               |
| 4. พญ. นนทลี เผ่าสวัสดิ์        | เลขาธิการ                             |
| 5. นพ. เหลิมรัฐ บัญชรเทวกุล     | รองเลขาธิการ                          |
| 6. พญ. ศิวะพร ไชยhurst          | เหรัญญิก                              |
| 7. นพ. พงษ์ภพ อินทรประสงค์      | ปฏิคมและสวัสดิการ                     |
| 8. นพ. สมบัติ ตรีประเสริฐสุข    | ประธานฝ่ายวิจัย                       |
| 9. นพ. ทวีศักดิ์ แทนวันดี       | ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง |
| 10. นพ. สุพจน์ พงศ์ประสพชัย     | ประธานฝ่ายวารสาร                      |
| 11. นพ. พูลชัย จรัสเจริญวิทยา   | ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา          |
| 12. นพ. มล. ททยา กิตติยาก       | ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม                |
| 13. พญ. อาภัสณี โสภณสถุษฐ์สุข   | ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร       |
| 14. น.อ. นพ. ชินวัตร สุทธิวัฒนา | ประธานฝ่ายหาทุน                       |
| 15. นพ. วีระ พิรัชวิสุทธิ       | ประธานฝ่ายจริยธรรม                    |
| 16. นพ. ไอฟ้าร์ วิวัฒนาช่าง     | ผู้แทนชมรมกระเพาะอาหาร                |
| 17. พญ. คู่ขวัญ สวัสดิ์พาณิชย์  | ผู้แทนชมรมลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่         |
| 18. พญ. รัตนา บุญศิริจันทร์     | ผู้แทนชมรมตับอ่อนและทางเดินน้ำดี      |
| 19. นพ. กิตติ จันทรเลิศฤทธิ์    | กรรมการกลาง                           |
| 20. นพ. คมสันต์ เลิศคุณิณ       | กรรมการกลาง                           |
| 21. นพ. จักรสิน โสถิตสุพร       | กรรมการกลาง                           |
| 22. พญ. ดวงพร วีระวัฒนกานนท์    | กรรมการกลาง                           |
| 23. นพ. ธเนศ ชิตาพนารักษ์       | กรรมการกลาง                           |
| 24. พ.อ. นพ. ธีรพันธ์ สรรพจิต   | กรรมการกลาง                           |




- |                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| 25. พญ.นภาพร จำริญกุล                | กรรมการกลาง |
| 26. พญ.บุบผา พรธิดา                  | กรรมการกลาง |
| 27. พญปิยะธิดา หาญสมบูรณ์            | กรรมการกลาง |
| 28. นพ.ปิยะพันธ์ พุฒษพานิช           | กรรมการกลาง |
| 29. นพพลรัตน์ วิไลรัตน์              | กรรมการกลาง |
| 30. พญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์       | กรรมการกลาง |
| 31. นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร           | กรรมการกลาง |
| 32. นพ.รัฐกร วิไลชนม์                | กรรมการกลาง |
| 33. พ.อ.(พ).นพ.วานิช ปิยนรินทร์      | กรรมการกลาง |
| 34. น.อ.นพ. สุพจน์ ตันติพานิชธีระกุล | กรรมการกลาง |
| 35. นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม              | กรรมการกลาง |
| 36. นพ.กัทร เฝ้าสวัสดิ์              | ที่ปรึกษา   |
| 37. นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา         | ที่ปรึกษา   |
| 38. พญ.ชุติมา ประมูลสินทรัพย์        | ที่ปรึกษา   |
| 39. นพ.เต็มชัย ไชยนุวัตติ            | ที่ปรึกษา   |
| 40. นพ.บัญญัติ โอวาทฟารพร            | ที่ปรึกษา   |
| 41. นพ.พินิจ กุลละวณิชย์             | ที่ปรึกษา   |
| 42. นพ.พิศาล ไม้เรียง                | ที่ปรึกษา   |
| 43. พญ.วโรชา มหาชัย                  | ที่ปรึกษา   |
| 44. พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ          | ที่ปรึกษา   |
| 45. พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา           | ที่ปรึกษา   |
| 46. นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์             | ที่ปรึกษา   |
| 47. พญ.ศศิประภา บุญญพิสิษฐ์          | ที่ปรึกษา   |
| 48. นพ.สถาพร มานัสสถิตย์             | ที่ปรึกษา   |
| 49. นพ.สวัสดิ์ ทิตะนันท์             | ที่ปรึกษา   |
| 50. นพ.สุเทพ กลชาณวิทย์              | ที่ปรึกษา   |
| 51. พล.ท.นพ.สุรพล ชื่นรัตน์กุล       | ที่ปรึกษา   |
| 52. นพ.องอาจ ไพรสณทรางกูร            | ที่ปรึกษา   |
| 53. นพ.อุดม คชินทร                   | ที่ปรึกษา   |

## สวัสดิ์ศรีรับ ท่านสมาชิกสมาคมฯ

ก่อนอื่นผมขอสรุปภาพรวมของงานประชุมวิชาการกลางปีครั้งที่ 56 เมื่อวันที่ 20-22 กรกฎาคม 2560 ที่ผ่านไปแล้วก่อนนะครับ การประชุมครั้งนี้จัดขึ้นที่ Amnoma Grand Hotel Bangkok ซึ่งการประเมินของผู้เข้าร่วมประชุมเกี่ยวกับสถานที่และอาหารส่วนมากอยู่ในเกณฑ์ที่ดี (ยกเว้นเรื่องที่จะจอดรถ ซึ่งมีน้อยเกินไป) การประชุมครั้งนี้มีบริษัทร่วมจัด symposium จำนวน 8 บริษัท และมีบู๊ธจำนวน 22 บู๊ธ มีผู้เข้าร่วมประชุมทั้งหมด 353 ท่าน ซึ่งถือว่ามีย่านจำนวนผู้เข้าร่วมและทำรายได้แก่สมาคมฯมากที่สุดครั้งหนึ่งในประวัติศาสตร์ของสมาคมฯ เลยทีเดียว ครับ ทั้งนี้คงต้องขอบคุณ อ. ทวีศักดิ์ แทนวันดี (ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่องสมาคมฯ) และคณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการที่ช่วยกันสละเวลาในการทำงานครั้งนี้จนประสบผลสำเร็จ และขอบคุณ ท่านสมาชิกสมาคมฯ ทุกท่านที่ทำให้การสนับสนุนเข้าร่วมประชุมกันตั้งแต่ต้นจนจบนะครับ สำหรับสมาชิกที่ไม่สามารถเข้าร่วมประชุมได้สามารถดูภาพบรรยายภาคีในงานประชุมได้ภาพในเล่ม รวมทั้งสามารถ download เอกสารประกอบการประชุมบางส่วนได้จาก website สมาคมฯ นะครับ

สำหรับงานประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 57 ทางสมาคมฯ จะจัดขึ้นระหว่างวันที่ 7-9 ธันวาคม 2560 ที่ Amnoma Grand Hotel Bangkok เช่นเดิมครับ โดย scientific program ยังคงอัดแน่นไปด้วยเนื้อหาที่น่าสนใจ update สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้จริง ตัวอย่าง เช่น Vikit Viranuvatti's Lecture, common GI consultations, commonly used medications, essentials in IBD, innovations in GI, difficult polyps, vascular diseases of GI and liver, IgG4 cholangiopathy, recurrent pancreatitis และ medicolegal issues in GI นอกจากนี้ยังมี panel discussion case ผู้ป่วยที่น่าสนใจ 2 รายโดยอาจารย์ที่มากด้วยความรู้ และประสบการณ์ในวันแรก และในวันสุดท้าย จะมีช่วง year-in-review



ซึ่งจะ wrap up ความรู้ที่น่าสนใจทั้งด้าน gastroenterology, hepatology และ endoscopy ที่เกิดขึ้นในปีที่ผ่านมา ดังนั้นแล้วพลาดไม่ได้นะคะ งานประชุมวิชาการประจำปี

จุลสารสมาคมฉบับนี้เป็นฉบับที่สองของปี ซึ่งเราจะจัดพิมพ์ในรูปแบบ electronic (PDF) เท่านั้น โดยจะส่ง link download PDF ไปยัง email ของสมาชิกสมาคมฯ ทุกคน และ สมาชิกจะสามารถ download ได้จาก website สมาคมฯ ([www.thaigastro.net](http://www.thaigastro.net)) นะคะ (โดยจะต้อง login as member ก่อนนะคะ) เนื้อหาหลักๆในฉบับก็ยังคงเป็นเช่นเดิมค่ะ คือ interhospital case conference และ topic review จากสถาบันต่างๆ นอกจากนี้จะมีบทความจาก อ.พญ. ญัยชญา จำรูญกุล และ อ.นพ. ศักรินทร์ จีรพงศธร ในช่วงท้ายเล่มอีกด้วยค่ะ

สมาชิกท่านใดมีข้อเสนอแนะเพิ่มเติม หรือมีบทความ, ภาพเอกซเรย์ หรือภาพส่องกล้องน่าสนใจ สามารถส่งมาได้ที่ผมได้เลยนะคะ (email: dr.chalermrat@gmail.com) ขอขอบคุณมากค่ะ

**นพ. เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล**

(บรรณาธิการ)

# สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย รายงานการประชุมครั้งที่ 3/2560

วันศุกร์ที่ 9 มิถุนายน 2560 เวลา 10.00-12.00 น.

ณ ห้องประชุมเพื่อญาติ ชั้น 19 รพ.วิชัยยุทธ (อาคารเหนือ), กรุงเทพฯ

## รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

- |                                |                                       |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| 1. นพ.สมชาย ลีลากุลวงศ์        | อุปนายก                               |
| 2. พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์        | เลขาธิการ                             |
| 3. นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล     | รองเลขาธิการ                          |
| 4. พญ.ศิระพร ไชยhurst          | เหรัญญิก                              |
| 5. นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี       | ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง |
| 6. พญ.อาภัสณี โสภณสถฤษ์สุข     | ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร       |
| 7. น.อ.นพ.ชินวัตร สุทธิวนา     | ประธานฝ่ายหาทุน                       |
| 8. นพ.โอฬาร วิวัฒนาช่าง        | ผู้แทนชมรมกระเพาะอาหาร                |
| 9. นพ.กิตติ จันทรเลิศฤทธิ์     | กรรมการกลาง                           |
| 10. พญ.นภาพร จำรูญกุล          | กรรมการกลาง                           |
| 11. พญ.บุบผา พรธิสาร           | กรรมการกลาง                           |
| 12. พญ.ปิยะธิดา หาญสมบูรณ์     | กรรมการกลาง                           |
| 13. นพ.พลรัตน์ วิไลรัตน์       | กรรมการกลาง                           |
| 14. พญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงษ์พันธุ์ | กรรมการกลาง                           |
| 15. นพ.อุทัย เก้าเอี้ยน        | กรรมการกลาง                           |
| 16. นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา   | ที่ปรึกษา                             |
| 17. พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา     | ที่ปรึกษา                             |
| 18. นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์       | ที่ปรึกษา                             |



## รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

- |                                       |                                  |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| 1. พญ. โนมศรี โฆษิตชัยวัฒน์           | นายกสมาคม                        |
| 2. นพ. ลิน อนุราษฎร์                  | รังตำแหน่งนายก                   |
| 3. นพ. พงษ์ภพ อินทรประสงค์            | ปฏิบัติและสวัสดิการ              |
| 4. นพ. สมบัติ ตีระประเสริฐสุข         | ประธานฝ่ายวิจัย                  |
| 5. นพ. สุพจน์ พงศ์ประสพชัย            | ประธานฝ่ายวารสาร                 |
| 6. นพ. พูลชัย จรัสเจริญวิทยา          | ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา     |
| 7. นพ. มล. ทยา กิตติยากร              | ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม           |
| 8. นพ. วีระ พิรัชวิสุทธิ์             | ประธานฝ่ายจริยธรรม               |
| 9. พญ. คู่ขวัญ สวัสดิ์พาณิชย์         | ผู้แทนชมรมลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่    |
| 10. พญ. รัตนา บุญศิริจันทร์           | ผู้แทนชมรมตับอ่อนและทางเดินน้ำดี |
| 11. นพ. คมสันต์ เลิศคุปนิจ            | กรรมการกลาง                      |
| 12. นพ. จักรสิน โสถิตสุพร             | กรรมการกลาง                      |
| 13. พญ. ดวงพร วีระวัฒกานนท์           | กรรมการกลาง                      |
| 14. นพ. ธเนศ ชิตาพานารักษ์            | กรรมการกลาง                      |
| 15. พ.อ. นพ. วีระนันท์ สรรพจิต        | กรรมการกลาง                      |
| 16. นพ. ปิยะพันธ์ พฤษพานิช            | กรรมการกลาง                      |
| 17. นพ. รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร           | กรรมการกลาง                      |
| 18. นพ. รัชกร วิไลชนม์                | กรรมการกลาง                      |
| 19. พ.อ. (พ.) นพ. วานิช ปิยนิรันดร์   | กรรมการกลาง                      |
| 20. น.อ. นพ. สุพจน์ ตันติพานิชธีระกุล | กรรมการกลาง                      |
| 21. นพ. กำธร เผ่าสวัสดิ์              | ที่ปรึกษา                        |
| 22. พญ. ชุติมา ประมูลสินทรัพย์        | ที่ปรึกษา                        |
| 23. นพ. เต็มชัย ไชยhurst              | ที่ปรึกษา                        |
| 24. นพ. บัญชา โอวาทพารพร              | ที่ปรึกษา                        |
| 25. นพ. พินิจ กุลละวณิชย์             | ที่ปรึกษา                        |
| 26. นพ. พิศาล ไม้เรียง                | ที่ปรึกษา                        |



- |                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| 27. พญ.วโรชา มหาชัย            | ที่ปรึกษา |
| 28. พญ.วัฒนา สุชีพไพศาลเจริญ   | ที่ปรึกษา |
| 29. พญ.ศศิประภา บุญญพิสิฐ      | ที่ปรึกษา |
| 30. นพ.สถาพร มานัสสถิตย์       | ที่ปรึกษา |
| 31. นพ.สวัสดิ์ หิตะนันท์       | ที่ปรึกษา |
| 32. นพ.สุเทพ กลชาณวิทย์        | ที่ปรึกษา |
| 33. พล.ท.นพ.สุรพล ชื่นรัตน์กุล | ที่ปรึกษา |
| 34. นพ.องอาจ ไพรสณทรารากร      | ที่ปรึกษา |
| 35. นพ.อุดม คชินทร             | ที่ปรึกษา |

เปิดประชุมเวลา 10.00 น. โดยมี นพ.สมชาย ลีลากุลวงศ์ อุปนายกสมาคม ทำหน้าที่เป็นประธานในที่ประชุม และเปิดประชุมตามวาระการประชุมดังนี้

### **วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ**

นพ.สมชาย ลีลากุลวงศ์ อุปนายกสมาคม ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า เนื่องจากวันนี้ พญ.โหมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ นายกสมาคม ตัดภาระกิจไปเป็นตัวแทนของสมาคม ไม่สามารถมาร่วมประชุมได้ ดังนั้นจึงมอบหมายให้อุปนายกสมาคมทำหน้าที่เป็นประธานในที่ประชุม

#### **ที่ประชุมรับทราบ**

### **วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 2/2560**

ที่ประชุมร่วมกันพิจารณาแล้ว มีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 2/2560 โดยไม่มีการแก้ไข

### **วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา**

3.1 ความคืบหน้าการจัดประชุม WGO-GASTRO 2018

นพ.สมชาย ลีลากุลวงศ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้



3.1.1 การเลือก PCO ขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการพิจารณา ซึ่งมีจำนวน 2 บริษัทคือ Kenes Asia Company Limited และ The Meeting Lab Pte.,Ltd.

3.1.2 การเลือกสถานที่จัดประชุมนั้น วันนี้ นพ.ชินวัตร สุทธิวนา ประธานฝ่ายปฏิบัติการ ได้เชิญตัวแทนของ BITEC และ Plaza Athenee มานำเสนอในรายละเอียดต่างๆ ความคืบหน้าในเรื่องนี้จะแจ้งให้ทราบในโอกาสต่อไป

### **ที่ประชุมรับทราบ**

3.2 ความคืบหน้าของการ bid งานประชุม World Congress of Gastroenterology (WCOG) 2021

นพ.สมชาย ลีลากุลวงศ์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบถึงความคืบหน้าในการที่สมาคมจะยื่นเรื่องเพื่อ bid WCOG 2021 นั้น จะต้องตั้งประธานและคณะกรรมการฝ่ายต่างๆ ดังนั้นขอเสนอให้ พญ.โหมศรี โสภิตชัยวัฒน์ เป็นประธานดำเนินการและ พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์ เป็นเลขานุการ อย่างไรก็ตามการแต่งตั้งคณะกรรมการฝ่ายต่างๆก็คงจะต้องพิจารณากันอีกครั้ง

### **ที่ประชุมมีมติเห็นชอบในหลักการที่เสนอ**

## **วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ**

4.1 สมัชชาสมาชิกสมาคม จำนวน 30 ท่าน

พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า มีแพทย์ประจำบ้านต่อยอด (เฟลโลว์) อนุสาขากายวิภาคศาสตร์โรกระบบทางเดินอาหาร สมัชชาสมาชิกสมาคม จำนวน 30 ท่าน ได้แก่ พญ. สิริลักษณ์ อยู่ประเสริฐ, พญ.วินิตา โอฬารลาภ, นพ.ธนวัฒน์ เหลืองสุขฤกษ์, พญ.สุรีย์พร แจ่มศิริกุล, นพ.กษิติศ นรเศรษฐ์กุล, พญ.จิตราภา เกิดสุขนรินทร์, นพ.พีระนาท โชติวิทยธाराกร, พญ.อัษฎมาศ ชาลีรินทร์, พญ.พัชราภรณ์ เผ่าเจริญ, พญ.นพมาศ แก้วเขียว, นพ.จีรพงษ์ ศิลาสูวรรณ, นพ.นพพรธน์ กันทถาวร, นพ.นิติวัติ ชาญศึก, นพ.เฉลิมพล พรตระกูลพิพัฒน์, นพ.พิศิษฐ์ สร้อยสน, นพ.ปิยพนธ์ อุทะโก, นพ.พิชัย กิตติปัญญาารคุณ, นพ.ฐปนกุล เอมอยู่,

นพ.เกษมศักดิ์ ทัศนพูนชัย, นพ.สราวัักษ์ ชูสกุล, นพ.ปฏิพัทธ์ ดุรงค์พงศ์เกษม,  
นพ.นพเกียรติ อัครนพหงส์, นพ.วิษณุวงกูร วนาลิทธิชัยวัฒน์, พญ.ชัชฎาภรณ์ ไตรวรกุล,  
นพ.ธราดล พูลทวี, พญ.กীরติ อัครปฎิมา, พญ.เกศินี ยิงเจริญ, พญ.ปภัสกร นพจรรยาตรี,  
พญ.พรจุฑา พันธนะอังกูร, พญ.เพ็ญประไพ หงษ์ศรีสุวรรณ

**ที่ประชุมได้ตรวจสอบคุณสมบัติแล้วครบถ้วน เป็นสมาชิกสามัญจำนวนทั้ง**

**30 ท่าน**

4.2 ความคืบหน้าการจัดประชุมวิชาการกลางปี วันที่ 20-22 กรกฎาคม  
2560 ณ โรงแรมอโนมา แกรนด์, กรุงเทพฯ

นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าขณะนี้มีผู้ทยอย  
ลงทะเบียนมาบ้างแล้ว ซึ่งคาดว่าจะมีลงทะเบียนไม่ต่ำกว่า 300 ท่าน สำหรับ  
กรรมการที่มาจากต่างจังหวัด สมาคมจะสนับสนุนค่าที่พักและค่าตัวเครื่องบิน ทั้งนี้  
แจ้งมายังฝ่ายวิชาการเพื่อดำเนินการต่อไป

**ที่ประชุมมีมติรับทราบ**

ปิดประชุมเวลา 11.35 น.

**พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์**

เลขาธิการสมาคม-ตรวจรายงานการประชุม

# An Elderly Man with Chronic Diarrhea and Malabsorption

ผญ. เกศินี ยิ่งเจริญ

อ.ผญ. อวยพร แก้วสมบัติวัฒนา

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 80 ปี อาชีพเกษตรกร ภูมิลำเนา จ.นครสวรรค์

**CC:** ถ่ายเหลว 2 เดือน

**PI:** ได้รับการวินิจฉัย DM (diet control), HT, DLP 20 ปี

2 เดือนก่อน มีอาการถ่ายเหลว จากเดิมถ่ายอุจจาระเป็นก้อนวันละ 2 ครั้ง เพิ่มขึ้นเป็น 6-8 ครั้ง/วัน ถ่ายอุจจาระกลางคืน 2-3 ครั้ง/คืน อุจจาระปริมาณครึ่งละครึ่งแก้ว ลักษณะเป็นน้ำปนเนื้อ สีน้ำตาลมีมูกไม่มีเลือดหรือมันลอย ไม่ปวดท้อง ไม่คลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีไข้ ไปตรวจที่โรงพยาบาล พบโปรตีนในเลือดต่ำ ตรวจอุจจาระพบ WBC 0, RBC 0, parasite not found, FOBT + ได้รับการรักษาด้วย Ciprofloxacin, Metronidazole และ Bifidobacterium นาน 10 วัน อาการไม่ดีขึ้น

1 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> เดือนก่อน เข้าบวมสองข้าง แพทย์วินิจฉัย อาการบวมน้ำจากโปรตีนในเลือดต่ำ ได้รับการรักษาด้วย furosemide 20 mg/d นาน 4 วัน

4 วันก่อน ยังถ่ายเหลว อ่อนเพลีย น้ำหนักลด 13 กก.ใน 1 เดือน ตรวจพบความดันโลหิตต่ำ จึงรักษาใน รพ. 4 วัน ได้สารน้ำและโปรตีนไขขาวทางหลอดเลือดดำ อาการอ่อนเพลียดีขึ้น ขอมารักษาต่อที่ รพ.ศิริราช

เดิมผู้ป่วยแข็งแรงดี ไม่มีไข้ ไม่มีไอเรื้อรัง/เหงื่อออกตอนกลางคืน ไม่มีคนใกล้ชิดเป็นวัณโรค ไม่เคยคล้ำได้ก้อนผิดปกติที่ใด ไม่ทานอาหารสุกดิบ ไม่มีปัสสาวะเป็นฟอง ทานอาหารได้น้อยลง ไม่มีหิวผมหรือขึ้นบันไดลำบาก เห็นชัดเจนในกลางคืน ไม่มีผื่นตุ่มขึ้นตามตัว ไม่มีจุดจ้ำเลือดตามตัว



**PH:** เคยผ่าตัดไส้เลื่อนที่ขาหนีบทั้งสองข้าง

**Personal history:** Ex-smoker 5 pack-year and social drinker quit 20 years

**FH:** ไม่มีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งลำไส้

**Current medication:** Losartan, amlodipine, propranolol, simvastatin

**Physical examination:**

**V/S:** T 36.30 C, PR 104 /min, regular BP 100/60 mmHg, RR 20 /min

**GA:** Cachexia, moderately pale, no jaundice, pitting edema 2+

**HEENT:** Alopecia, loss of temporal fat pad, glossitis, angular cheilitis, no Bitot spot, no thyroid enlargement, no sign of hyperthyroidism

**Skin and nails:** Brittle nails, hyperpigmentation at both cheeks (ภาพที่ 1)

**Heart:** Normal S1 S2, no murmur

**Lung:** Normal breath sound, no adventitious sound

**Abdomen:** Normal abdominal contour, surgical scars at both lower abdomen, no visible peristalsis, normoactive BS, soft, not tender, no palpable mass, liver and spleen cannot be palpated, liver span 8 cm, no increased splenic dullness, shifting dullness and fluid thrill negative

**PR:** Greasy yellowish stool, normal sphincter tone, no mass

**Lymph nodes:** No superficial lymphadenopathy

**Nervous system:** Alert, CN intact, motor power grade V all

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

**CBC:** Hb 7.8 g/dl, Hct 23.7% MCV 110.7 fl, Wbc 11,370 /ul (N 82%, L 13.5%, E 0.1%)

Plt 206,000/ul



**ภาพที่ 1** Physical examination ใต้แก่ alopecia (A), cutaneous hyperpigmentation and glossitis (B) and dystrophic finger and toe nails (C, D)

BUN 8.9 mg/dl, Cr 0.56 mg/dl Na 137 mmol/L, K 3.3 mmol/L, Cl 98 mmol/L, HCO<sub>3</sub> 29 mmol/L,

Total Ca 5.7, PO<sub>4</sub> 2.3, Mg 1.4 ng/ml

TB/DB 0.4/0.2 mg/dl, AST/ALT 35/14 U/L, ALP 47 U/L, Alb/Glob 2.1/1.6 g/dl

Stool exam: Greasy yellowish stool, wbc 0 cell/HD, rbc 0 cell/HD, stool fat positive, stool concentration for parasite found Blastocystis hominis vacuolated form



Urinalysis: Sp.gr. 1.010, wbc 5-10/HP, rbc 0-1/HP, Prot neg, Sugar neg

Anti HIV: Negative

Serum iron 10.1 umol/L (9-29), TIBC 12.2 umol/L (45-70), Transferrin saturation 82.8%(30-50)

Ferritin = 939.2 ng/ml (30 - 400), Reticulocyte count = 4.34%

Serum B12 1,551 pg/ml (197-771), Folate 16.13 ng/ml (3.1-17.5), Vit D < 3.0 ng/ml (> 30)

PBS: RBC : NCNC RBC, polychromasia 1+, no microspherocyte, no macroovalocyte, no schistocyte, no basophilic striping

WBC : normal, no hypersegmented neutrophil

Platelet : 10-15/ HPF

## สรุปปัญหาของผู้ป่วย

80-yr-old male, underlying DM, HT and DLP, presented with

1. Chronic watery diarrhea for 2 months with signs of mixed malabsorption (Edema, loss of temporal fat pad, glossitis/chelitis)
2. Alopecia, hyperpigmentation at both cheeks and dystrophic nails
3. Megaloblastic Anemia
4. Hypoalbuminemia
5. Hypokalemia and hypophosphatemia
6. Significant weight loss

## อภิปราย

ผู้ป่วยชายไทยอายุมาก มาด้วยอาการท้องเสียเรื้อรัง 2 เดือน ลักษณะอุจจาระเป็นน้ำปนเนื้อ ไม่มีมูกเลือดปน ตรวจร่างกายพบ sign of malnutrition ได้แก่





edema, loss of temporal fat pad, glossitis, cheilitis และ brittle nail และตรวจทางห้องปฏิบัติการพบ anemia, hypoalbuminemia และ hypokalemia ทำให้นึกถึงรอยโรคบริเวณลำไส้เล็กมากที่สุด พยาธิสภาพ ควรเป็น diffuse lesion เนื่องจากมีอาการของ malnutrition มาก ไม่มีอาการปวดท้องหรือถ่ายเป็นเลือด จึงไม่ควรเป็นแผลหรือการอักเสบที่รุนแรง

จึงคิดถึงสาเหตุของรอยโรคที่บริเวณลำไส้เล็กดังนี้

1. Parasitic/protozoa infection โดยเชื่อก่อนโรคที่คิดถึง ได้แก่ Capillaria philippinensis, Strongyloides stercoralis และ Giardia lamblia เนื่องจากเป็น parasitic infection ที่พบได้ใน immunocompetent host โดยคิดถึง Capillaria philippinensis infection มากที่สุดเนื่องจากเด่น malabsorptive features ซึ่งใน Capillaria philippinensis infection จากการศึกษาลิมสิริวิไล et al.<sup>1</sup> พบว่ามาด้วยอาการบวม ร้อยละ 97 น้ำหนักลดมาก ร้อยละ 92 โลหิตจาง ร้อยละ 50 ซึ่ง ร้อยละ 85% มีระดับ serum albumin < 2 g/dL ส่วนการไม่พบ peripheral eosinophilia นั้นไม่เป็นข้อค้ำเนื่องจากพบเพียงร้อยละ 8% ส่วนข้อค้ำนี้ได้แก่ ไม่ได้ประวัติทานอาหารสุกดิบ โดยเฉพาะก้อยปลาที่เป็นปัจจัยเสี่ยง และไม่อธิบายการเปลี่ยนแปลงของเล็บและผิวหนังในผู้ป่วยรายนี้

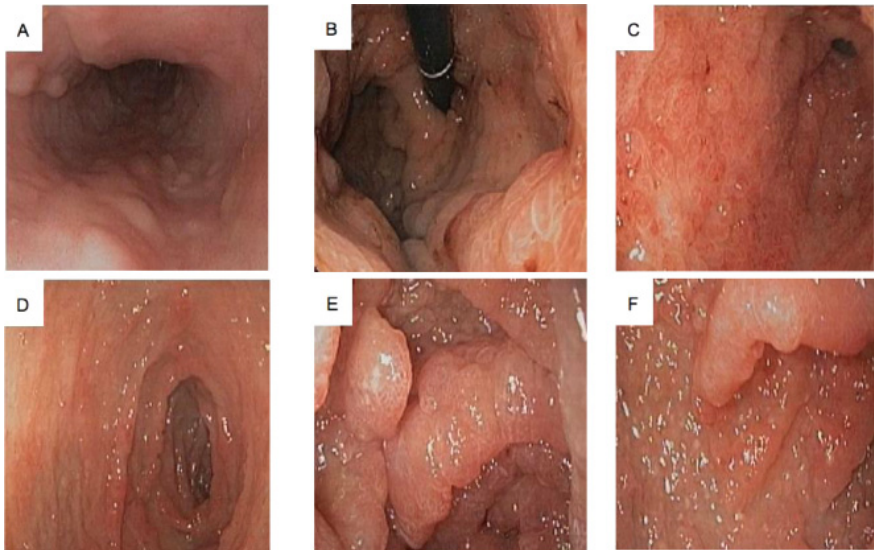
2. Malignancy: ภาวะที่มีลักษณะ malabsorption เด่น โดยไม่มีอาการของเลือดออกหรือก้อนในท้อง ได้แก่ IPSID (Immunoproliferative small intestine disease) แต่อย่างไรก็ตามโรคนี้นักมีการดำเนินโรคช้า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชายอายุน้อย ตรวจร่างกายประมาณครึ่งหนึ่งมี clubbing of fingers และ serum globulin มักจะสูงซึ่งไม่พบในผู้ป่วยรายนี้ ส่วน lymphoma ที่ลำไส้เล็ก มักมีอาการอื่นร่วมด้วยนอกจากอาการถ่ายเหลวอย่างเดียว เช่น ใช้ปวดท้อง ถ่ายเป็นเลือด คลำพบตับม้ามโต มีก้อนในท้อง

3. TB ileitis คิดถึงเนื่องจากประเทศไทยเป็น endemic area of TB ร่วมกับมีประวัติ significant weight loss แต่มีข้อค้ำคือภาวะนี้ malabsorption ไม่เด่น ผู้ป่วยไม่มีประวัติ contact TB และไข้เรื้อรัง

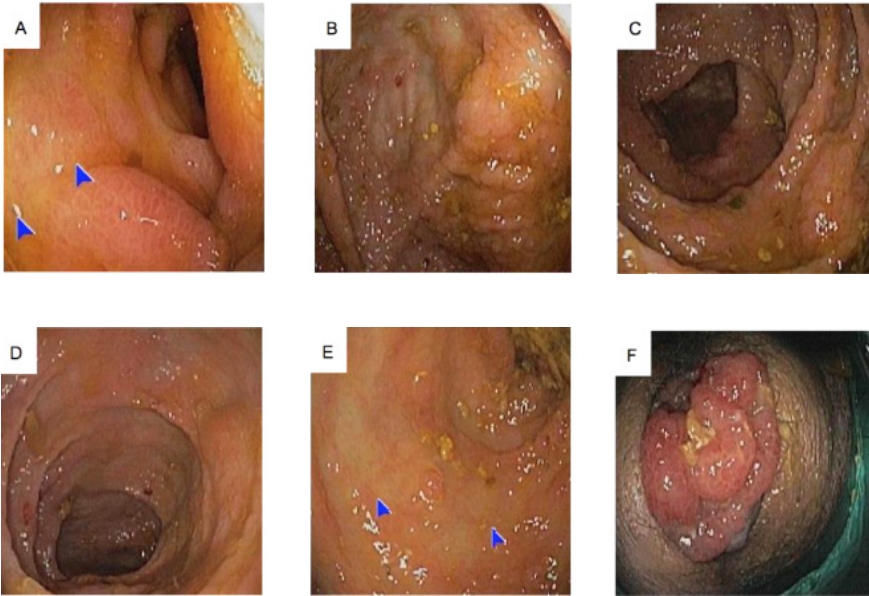
4. SIBO (Small bowel bacterial overgrowth) คิดถึงเนื่องจากผู้ป่วย

มีปัจจัยเสี่ยงของ SIBO คือ เป็น DM มานาน อาจทำให้เกิด small bowel hypomotility เกิด SIBO ได้ง่าย อาการและอาการแสดงของ SIBO เป็นได้หลากหลาย ในรายที่อาการเป็นมากจะมี malabsorption เด่น ส่วนข้อค้ำน คือ มักพบในคนไข้ DM ที่ poor-controlled DM มี peripheral neuropathy ผู้ป่วยรายนี้รักษาเบาหวานด้วยการคุมอาหารอย่างเดียว

ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม คือ push enteroscopy เพื่อประเมินรอยโรคที่ลำไส้เล็กส่วนต้น (ภาพที่ 2) พบลักษณะ diffuse edematous mucosa with carpet-like polyposis ที่กระเพาะอาหารและดูโอดีนัม ส่วนหลอดอาหารปกติ และ colonoscopy เพื่อประเมินรอยโรคที่ terminal ileum (ภาพที่ 3) พบลักษณะ shortening villi with focal denuded mucosa on background diffuse edematous mucosa at terminal ileum ที่ลำไส้ใหญ่พบ diffuse edematous mucosa with nodularity และ rectal prolapse จากลักษณะ



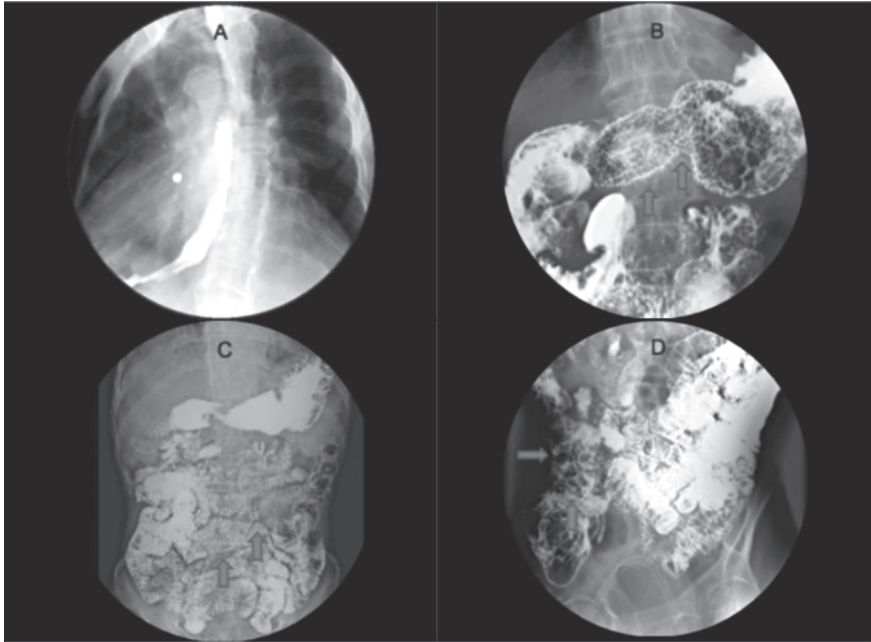
ภาพที่ 2 Push enteroscopy: esophagus(A), cardia(B), antrum(C), duodenal bulb(D), 2nd part duodenum(E), 3rd part duodenum(F)



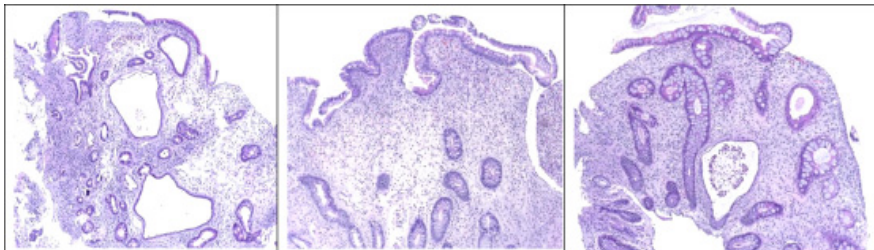
**ภาพที่ 3** Colonoscopy: terminal ileum(A), cecum(B), ascending colon(C), descending colon(D), sigmoid colon(E), anus(F)

endoscopic findings ข้างต้นไม่เหมือนภาวะ parasitic infestation แต่เป็นลักษณะ polyposis-like mucosa ร่วมกับผู้ป่วยเป็นชายสูงอายุและมีความผิดปกติของ ผิวหนังเล็บและผมร่วมด้วย จึงให้การวินิจฉัยเป็น Cronkhite-Canada syndrome นอกจากนี้เพื่อประเมินลำไส้เล็กส่วนที่เหลือ ได้ส่ง GI follow through (ภาพที่ 4) พบว่ามี multiple confluent small filling defects (ลูกศรชี้) compatible with polyps along stomach, small bowel and colon(carpet-like polyposis), sparing esophagus

ผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (ภาพที่ 5) ของติ่งเนื้อกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ส่วนต้น และลำไส้ใหญ่ พบลักษณะ sessile, hyperplastic, cystically dilated glands และมี edema and eosinophilic inflammation ของชั้น lamina propria ซึ่งลักษณะดังกล่าวมีความจำเพาะกับ Cronkhite-Canada syndrome



ภาพที่ 4 GI follow through: esophagus (A), stomach (B), small bowel (C,D)



ภาพที่ 5 Histopathology: gastric mucosa (Left), duodenum (Middle), colon (Right)

## Review: Cronkhite-Canada syndrome(CCS)

Cronkhite-Canada syndrome เป็นหนึ่งในกลุ่มโรคติ่งเนื้อในทางเดินอาหาร (GI polyposis syndrome) ที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ค้นพบครั้งแรกโดย Leonard W. Cronkhite, Jr. และ Wilma Jeanne Canada รายงานผู้ป่วย 2

รายที่มั่วด้วย GI polyposis, pigmentation, alopecia และ onychodystrophy ในปี ค.ศ.1955<sup>3</sup> โดย pathogenesis ของตัวโรคขณะนึ่งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

## Etiology and risk factors

พยาธิกำเนิดของตัวโรคขณะนึ่งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีรายงานในช่วงหลังที่พบว่าโรค Cronkhite-Canada syndrome มีความเกี่ยวข้องกับ 2 สาเหตุ คือ autoimmune และ infectious association โดยในกลุ่ม autoimmune association พบว่ามีรายงานร่วมกับ high serum titer of ANA<sup>4</sup>, IgG4 plasma cell infiltration<sup>5</sup> และ พบการเพิ่มขึ้นของ immunostaining of IgG4 Ab ใน CCS polyps<sup>6</sup> แต่บางรายงานกลับไม่พบลักษณะดังกล่าว<sup>7</sup> ในส่วนของ infectious association มีรายงานร่วมกับ Helicobacter pylori-associated gastritis โดยมีหลักฐานสนับสนุนจากการหายของ CCS หลังจาก HP eradication<sup>8,9</sup> แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลที่ได้ข้างต้นมาจากการศึกษาที่เป็น case report, case series และ retrospective study เท่านั้น

## Clinical manifestation

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นเพศชาย สัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 1.8 : 1 พบในอายุเฉลี่ย 63 ปี (31-86 ปี)<sup>7,11</sup> มาด้วยอาการท้องเสียเรื้อรัง หรือ protein-losing enteropathy เ่น มักถ่ายเหลวเป็นน้ำ ไม่มีเลือดปน แต่มีรายงานถ่ายเป็นเลือดออกจากติ่งเนื้อในกระเพาะอาหารหรือมะเร็งที่พบร่วมกันได้ อาการปวดท้องหรือการเกิดลำไส้ลื่นกันพบไม่บ่อย ผู้ป่วยจะมีน้ำหนักลดมาก ร่วมกับมักพบการเปลี่ยนแปลงของ ectoderm ซึ่งแสดงออกเป็น extra-intestinal manifestation ที่สำคัญคือ alopecia, cutaneous hyperpigmentation ที่เป็น macule สีน้ำตาลพบในบริเวณใบหน้า ลำคอ หน้าอก แขนขา ฝ่ามือฝ่าเท้า และ dystrophic fingernails ส่วนอาการรับรสเสียไป (dysgeusia) อธิบายจาก zinc and copper deficiencies<sup>12</sup> โดยจากการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่นของ Watanabe C et al.<sup>10</sup> รายงานความชุกของอาการและอาการแสดงดังตารางที่ 1



**ตารางที่ 1** Clinical manifestation of GI polyposis syndrome and distribution of polyps<sup>2</sup>

|                                | FAP   | PJS  | JP                                 | CD   | CCS   |
|--------------------------------|---|--|------------------------------------|--|---|
| Age                            | 15-20   | 23-26  | < 10                               | 9-20   | 50-60   |
| Transmission                   | AD  | AD   | AD                                 | AD   | Sporadic  |
| Initial presentation           | Nonspecific GI symptom  | SB obstruction<br>Intussusception                            | GIB,obstruction<br>Intussusception | GI symptoms<br>uncommon  | Chronic diarrhea  |
| PLE                            |   |  |                                    |  |   |
| Polyps                         |   |  |                                    |  |   |
| -Stomach                       | 30-100%   | 25%  | 14%                                | 20%  | 100%  |
| -Small bowel                   | 10%   | 64-96%   | <10%                               | 20%  | 50%   |
| -Large bowel                   | 100%  | 25-35%   | 100% (rectum)                      | 30%  | 100%  |
| Histology                      | Adenoma   | Hamartoma<br>Adenoma (LB)                                    | Hamartoma                          | Hamartoma  | Hamartoma   |
| Extra-intestinal manifestation | - Mandibular osteoma<br>- Gardner : CHRPE<br>thyroid tumor<br>Desmoids<br>- Turcot : CHRPE<br>brain tumor | Mucocutaneous melanosis : 95% (lips, nose and buccal mucosa) | -                                  | -Facial trichilemmomas<br>eye, nose, mouth<br>- Orocutaneous hamartomas<br>- Cancers (breast, uterus, thyroid) | - Alopecia<br>- Cutaneous hyperpigmentation<br>- Dystrophic fingernails |

Note: AD=Autosomal dominant, CCS=Cronkhite-Canada syndrome, CD= Cowden's disease, CHRPE=Congenital hypertrophy of retinal epithelium, FAP=Familial adenomatous polyposis, GI=Gastrintestinal, GIB=Gastrointestinal bleeding, JP=Juvenile polyposis, LB=Large bowel, PJS=Peutz-Jeghers syndrome, PLE=Protein-losing enteropathy, SB=Small bowel

## Endoscopic and histologic findings

รอยโรค ใน CCS จะพบบ่อยที่กระเพาะอาหาร ดูโอดินัมและ ลำไส้ใหญ่ พบน้อยที่ลำไส้เล็กส่วนเจริญนมและอิลีียม ส่วนหลอดอาหารพบได้น้อยมาก โดยตั้งเนื้อในกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่จะมีลักษณะฐานกว้างเป็นขนาดประมาณ 0.2-4 ซม. มักอยู่ต่อเนื่องกันเต็มพื้นที่โดยเฉพาะในกระเพาะอาหาร ทำให้วินิจฉัยยาก



เนื่องจากมีลักษณะเหมือนเยื่อบุมีความหนา บวมจ้ำและอักเสบ มากกว่าจะเห็นเป็นเหมือนติ่งเนื้อ ขณะที่ติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็กจะกระจายตัวมากกว่า<sup>10</sup>

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของกระเพาะอาหารที่พบ ได้แก่ hyperplasia ของ foveolar epithelium มีการหนาตัวอย่างมากของ lamina propria และมักมี focal dilated cystic glands ลักษณะจำเพาะคือมีเซลล์อักเสบมาแทรกอยู่โดยเฉพาะ eosinophils จำนวนมาก ซึ่งบางครั้งวินิจฉัยผิดเป็น eosinophilic gastroenteritis ได้<sup>13</sup>

## Diagnosis

การวินิจฉัย Cronkhite-Canada syndrome ทำโดยอาศัยลักษณะทางคลินิก คือมีอาการท้องเสียเรื้อรังที่มี malabsorption เด่น ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของผิวหนัง ผม เล็บ การส่องกล้องทางเดินอาหารพบรอยโรคที่มีลักษณะดังกล่าว และผลการตรวจทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้กับภาวะนี้<sup>2</sup> จะเห็นได้ว่าการวินิจฉัยค่อนข้างยาก เนื่องจากเป็นโรคที่พบบ่อย บางรายงานพบว่าการวินิจฉัยใช้เวลาตั้งแต่ 2-20 เดือน โรคหรือภาวะที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคได้แก่ ภาวะที่มีติ่งเนื้อในทางเดินอาหารอื่นๆ ดังแสดง**ตารางที่ 2** ในทางพยาธิวิทยา CCS จะมีลักษณะ hamartomatous polyp ที่คล้าย juvenile polyposis มาก นอกจากอาการทางคลินิก แล้วจุดที่ช่วยแยก 2 ภาวะนี้ คือ เยื่อบุทางเดินอาหารใน CCS จะผิดปกติคือพบเป็น edema, conges-

**ตารางที่ 2** อาการและอาการแสดงของ Cronkhite-Canada syndrome<sup>10</sup>

| Symptoms and signs | At initial diagnosis (%) | Overall frequency (%) |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|
| Diarrhea           | 70                       | 78                    |
| Dysgeusia          | 65                       | 81                    |
| Alopecia           | 49                       | 80                    |
| Onychodystrophy    | 64                       | 89                    |
| Hyperpigmentation  | 49                       | 70                    |
| Bleeding           | 1.5                      | 10                    |
| Intussusception    | 1                        | 5                     |

tion และมีการอักเสบ lamina propria ในขณะที่ juvenile polyposis จะพบเป็นเยื่อที่ปกติ<sup>14</sup>

## Treatment

จุดประสงค์ของการรักษาคือ ทำให้เกิด regression ของ polyp ซึ่งจะช่วยให้ไขภาวะขาดสารอาหาร และป้องกันการเกิดมะเร็งทางเดินอาหาร แนวทางการรักษาจึงประกอบด้วย nutritional support การใช้ยา และ endoscopic หรือ surgical treatment Nutritional support เพื่อแก้ไขภาวะ malnutrition ของผู้ป่วยโดยอาจให้ในรูปของ parenteral nutrition หรือ formula diet ในส่วนของ standard treatment เนื่องจากเป็นโรคที่พบน้อย จากการศึกษานี้ยังไม่มี evidence-based treatment ที่ชัดเจน มีการพยายามศึกษาและใช้ยาหลายชนิด ยาที่ใช้เป็นหลัก คือ corticosteroids ซึ่งขนาดที่ใช้รักษาส่วนใหญ่เริ่มด้วย prednisolone 40 mg/day ในสัปดาห์แรก หลังจากนั้นลดลง 5 mg/สัปดาห์ จนหมดอาการผู้ป่วยมักดีขึ้นภายใน 3 เดือน แต่การตอบสนองในระยะยาวพบประมาณร้อยละ 60 ขณะที่ร้อยละ 40 มีอาการกลับซ้ำได้บ่อยในระหว่างปรับลด prednisolone จึงมีคำแนะนำให้ลดยาช้าๆหลังจากยืนยันด้วยการส่องกล้องแล้วพบว่าตั้งเนื้อมีการลดจำนวนลง การทดลองใช้ยา steroid-sparing drugs ได้แก่ azathioprine 2 mg/kg/day พบว่าตอบสนองดี ส่วนยาอื่นๆที่มีการศึกษา ได้แก่ mesalazine, calcineurin inhibitor, octreotide, antiTNF- $\alpha$  agent และ HP eradication ส่วนบทบาทของการผ่าตัด ใน CCS ยังไม่ทราบชัดเจน<sup>6</sup>

เนื่องจาก CCS มีความสัมพันธ์ในการเกิดมะเร็งทางเดินอาหาร จึงมีคำแนะนำให้ส่องกล้องกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่หลังจากตั้งเนื้อลดจำนวนลงแล้วทุกปี เพื่อเฝ้าระวังมะเร็งที่อาจวินิจฉัยได้ยากขณะที่มีการอักเสบของตั้งเนื้อมากๆ อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาดังกล่าวทำในประเทศญี่ปุ่น ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารสูงอยู่แล้ว การนำมาประยุกต์ใช้ในประเทศไทยจึงยังไม่มีความเพียงพอ

## Prognosis

ผู้ป่วย CCS มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ประมาณร้อยละ 55 สาเหตุการเสียชีวิต





ชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากภาวะทุพโภชนาการ การติดเชื้อ และภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรค เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร ลำไส้กลืนกัน และการเกิดมะเร็งทางเดินอาหาร การศึกษาใหญ่ที่สุดในประเทศญี่ปุ่นจากผู้ป่วย CCS 203 ราย พบมะเร็งกระเพาะอาหาร 19 รายและมะเร็งลำไส้ใหญ่ 41 ราย ทั้งระหว่างและหลังการวินิจฉัยภาวะ CCS<sup>11</sup> โดยเฉลี่ย พบประมาณร้อยละ 14-25 เชื่อว่าผ่านทาง serrated-adenoma-carcinoma sequence<sup>15</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Limsrivilai J, Pongprasobchai S, Apisarnthanarak P, Manatsathit S. Intestinal capillariasis in the 21 st century: clinical presentations and role of endoscopy and imaging. *BMC Gastroenterology*. 2014;14(1):207.
2. Seshadri D, Karagiorgos N, Hyser MJ. A case of Cronkhite-Canada syndrome and a review of gastrointestinal polyposis syndromes. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2012;8(3):197-201.
3. Cronkhite Jr LW, Canada WJ. Generalized gastrointestinal polyposis: an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophy. *N Engl J Med*. 1955;252(24):1011-5.
4. Takeuchi Y, Yoshikawa M, Tsukamoto N, Shiroy A, Hoshida Y, Enomoto Y, et al. Cronkhite-Canada syndrome with colon cancer, portal thrombosis, high titer of antinuclear antibodies, and membranous glomerulonephritis. *J Gastroenterol*. 2003;38(8):791-5.
5. Riegert-Johnson DL, Osborn N, Smyrk T, Boardman LA. Cronkhite-Canada syndrome hamartomatous polyps are infiltrated with IgG4 plasma cells. *Digestion*. 2007;75(2-3):96-7.
6. Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, Sanderson SO, Smyrk TC, Chari ST, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. *Dig Dis Sci* 2012;57(2):496-502.
7. Bettington M, Brown IS, Kumarasinghe MP, De Boer B, Bettington A, Rosty C. The challenging diagnosis of Cronkhite-Canada syndrome in the upper gastrointestinal tract: a series of 7 cases with clinical follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(2):215-23.



8. Kim MS, Jung HK, Jung HS, Choi JY, Na YJ, Pyun GW, et al. A case of Cronkhite-Canada syndrome showing resolution with *Helicobacter pylori* eradication and omeprazole. *The Korean journal of gastroenterology= Taehan Sohwagi Hakhoe chi.* 2006;47(1):59-64.
9. Okamoto K, Isomoto H, Shikuwa S, Nishiyama H, Ito M, Kohno S. A case of Cronkhite-Canada syndrome: remission after treatment with anti-*Helicobacter pylori* regimen. *Digestion.* 2008;78(2-3):82-7.
10. Kato K, Ishii Y, Mazaki T, Uehara T, Nakamura H, Kikuchi H, et al. Spontaneous regression of polyposis following abdominal colectomy and *helicobacter pylori* eradication for Cronkhite-Canada syndrome. *Case Rep Gastroenterol.* 2013;7(1):140-6.
11. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, et al. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2016;51(4):327-36.
12. Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ, Ruprecht RM, Rajacich GM, Schwabe AD. The Cronkhite-Canada syndrome: an analysis of clinical and pathologic features and therapy in 55 patients. *Medicine.* 1982;61(5):293-309.
13. Berzin TM, Greenberger NJ, Levy BD, Loscalzo J. Worth a second look. *N Engl J Med.* 2012;366(5):463-8.
14. Kopáčová M, Urban O, Cyrany J, Laco J, Bureš J, Rejchrt S, et al. Cronkhite-Canada syndrome: review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013.
15. Burke AP, Sobin LH. The Pathology of Cronkhite-Canada Polyps: A Comparison to Juvenile Polyposis. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(11):940-6.
16. Goto A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan. *Nihon Geka Hokan Archiv fur Japanische Chirurgie.* 1995;64(1):3-14.

# ติ่งเนื้อถุงน้ำดี (Gallbladder polyps)

อ.พพ. สว่างพงษ์ จันดี

อ.พญ. นัยชนญา จำริญกุล

สาขาวิชาทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

## นิยาม

ติ่งเนื้อถุงน้ำดีคือติ่งเนื้อซึ่งงอกจากผนังชั้นในถุงน้ำดี มักพบโดยบังเอิญจากการทำอัลตราซาวด์หรือจากชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่ได้จากการผ่าตัดถุงน้ำดี<sup>1-3</sup> ส่วนใหญ่ของติ่งเนื้อถุงน้ำดีเป็นติ่งเนื้อชนิด hyperplastic และติ่งเนื้อที่เกิดจากการมีไขมันสะสม (cholesterolosis) มากกว่าติ่งเนื้อชนิด neoplastic ปัญหาที่สำคัญของการดูแลภาวะนี้คือการพิจารณาความจำเป็นในการผ่าตัดถุงน้ำดี เพราะลักษณะทางรังสีเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอสำหรับการแยกติ่งเนื้อที่เป็นมะเร็ง (gallbladder carcinoma) หรือติ่งเนื้อที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง (premalignant adenomas) ออกจากติ่งเนื้อธรรมดา (benign polyp) ได้ และในผู้ป่วยบางรายถึงแม้จะเป็นติ่งเนื้อธรรมดาก็สามารถที่จะก่อให้เกิดอาการได้เหมือนกับอาการที่เกิดจากนิ่วในถุงน้ำดีได้

ในระยะหลังมีการนำอัลตราซาวด์มาใช้มากขึ้นในเวชปฏิบัติ ทำให้อุบัติการณ์ของการตรวจพบติ่งเนื้อถุงน้ำดีเพิ่มขึ้นตามไปด้วย แต่แนวทางปฏิบัติในการประเมินและจัดการกับภาวะดังกล่าวยังไม่ชัดเจนและเป็นที่ยกเถียงกันอยู่

## ระบาดวิทยา

การตรวจพบติ่งเนื้อถุงน้ำดีมีความชุกอยู่ที่ประมาณร้อยละ 0.004-13.8 ของการผ่าตัดถุงน้ำดี<sup>1</sup> และร้อยละ 1.5- 4.5 จากการทำอัลตราซาวด์<sup>2,3</sup> พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างการตรวจพบติ่งเนื้อถุงน้ำดีกับอายุ เพศ น้ำหนัก จำนวนครั้งของ



การตั้งครุฑ หรือการใช้ฮอร์โมนเพศหญิง รวมถึงปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับการตรวจพบนิ่วในถุงน้ำดี<sup>3</sup>

## การจำแนกประเภทของติ่งเนื้อถุงน้ำดี

ติ่งเนื้อของถุงน้ำดีสามารถจำแนกเบื้องต้นเป็นติ่งเนื้อชนิดธรรมดา (benign polyps) และติ่งเนื้อชนิดเนื้อร้าย (malignant polyps) โดยติ่งเนื้อชนิดธรรมดาสามารถแบ่งย่อยอีกเป็นติ่งเนื้อชนิด neoplastic และ non-neoplastic<sup>4,5</sup> (ตารางที่ 1) โดยติ่งเนื้อชนิดธรรมดาประเภท neoplastic ที่พบบ่อยที่สุดคือติ่งเนื้อ adenoma

**ตารางที่ 1** การจำแนกประเภทของติ่งเนื้อถุงน้ำดี (ดัดแปลงจาก Weedon, D. Benign mucosal polyps. In pathology of the gallbladder, Mason, New York 1984. p.195. and Laitio, M, Pathol Res Pract 1983: 178:57).

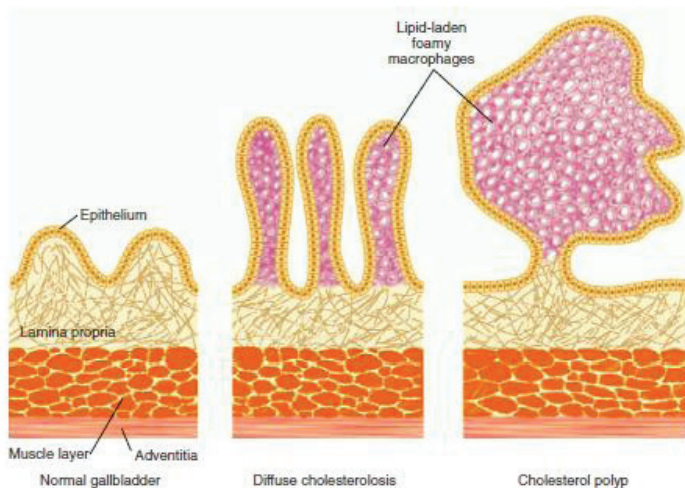
| ชนิดของติ่งเนื้อถุงน้ำดี                           | ความชุก   |
|--|-----------|
| <b>ติ่งเนื้อชนิดธรรมดา (benign polyps)</b>         |           |
| Non neoplastic polyps                              |           |
| ติ่งเนื้อ cholesterol                              | ร้อยละ 60 |
| ติ่งเนื้อ adenomyomas                              | ร้อยละ 25 |
| ติ่งเนื้อที่เกิดจากการอักเสบ (inflammatory polyps) | ร้อยละ 1  |
| Neoplastic polyps                                  |           |
| ติ่งเนื้อ adenomas                                 | ร้อยละ 4  |
| อื่นๆ  | ร้อยละ 1  |
| Leiomyomas   |           |
| Fibromas   |           |
| Lipomas  |           |
| <b>ติ่งเนื้อชนิดเนื้อร้าย (malignant polyps)</b>   |           |
| ติ่งเนื้อ adenocarcinoma                           | ร้อยละ 80 |
| อื่นๆ  | ร้อยละ 20 |
| Mucinous cystadenomas                              |           |
| Squamous cell carcinoma                            |           |
| Adenoacanthomas                                    |           |



และติ่งเนื้อชนิดธรรมดาประเภท non-neoplastic ที่พบบ่อยที่สุดคือติ่งเนื้อที่เกิดจากการสะสมของไขมัน (cholesterol polyps) ตามด้วยติ่งเนื้อ adenomyomas โดยทั้งคู่จัดอยู่ในติ่งเนื้อประเภท hyperplastic ตามกลไกการเกิด<sup>6</sup> สำหรับติ่งเนื้อชนิดเนื้อร้ายพบว่า adenocarcinoma เป็นติ่งเนื้อที่พบบ่อยที่สุดและพบได้บ่อยกว่าติ่งเนื้อ adenoma ซึ่งตรงข้ามกับอุบัติการณ์ของติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่ที่พบ adenoma มากกว่า adenocarcinoma

## ติ่งเนื้อถุงน้ำดีที่เกิดจากการมีไขมันสะสม (cholesterolosis and cholesterol polyps)

การสะสมของไขมันในผนังถุงน้ำดีชั้นใน (cholesterolosis) เป็นภาวะที่เกิดขึ้นโดยมีการสะสมของคอเลสเตอรอล เอสเทอร์ (cholesterol esters) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) อย่างมากมายอยู่ภายในมาโครฟาจ (macrophages)<sup>7</sup> (รูปที่ 1) โดยทั่วไปมักพบโดยบังเอิญจากการตรวจทางพยาธิวิทยาหลังการผ่าตัดถุงน้ำดี และ



รูปที่ 1 แสดงลักษณะจำลองของชั้นถุงน้ำดีปกติ (normal gallbladder), ภาวะที่มีการสะสมของไขมันในผนังชั้นในถุงน้ำดีชนิดกระจาย (diffuse cholesterolosis) และติ่งเนื้อถุงน้ำดีที่เกิดจากการมีไขมันสะสม (cholesterol polyp), ดัดแปลงจาก Sleisenger 9<sup>th</sup> edition chapter 67

พบได้บ่อยโดยมีความชุกอยู่ที่ร้อยละ 9-26 เมื่ออ้างอิงจากการศึกษาที่มาจาก การผ่าตัด<sup>8</sup> และร้อยละ 12 จากการศึกษาที่มาจาก การชันสูตร (autopsy)<sup>9</sup> และพบได้ เท่ากันระหว่างผู้ชายและผู้หญิง

## ลักษณะทางพยาธิวิทยา

การที่ตัวเนื้อมีการสะสมของไขมันอย่างกระจายภายในผนังชั้นในของน้ำดีทำให้ สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่าเป็นจุดสีเหลืองบนพื้นผิวสีแดงจากการที่มีเลือดมา เลี้ยงเป็นจำนวนมาก (hyperemic mucosa) และให้ลักษณะคล้ายผลสตรอเบอรี่ (strawberry gallbladder) โดยการสะสมของไขมันดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับระดับ คอเลสเตอรอลในเลือด

ลักษณะทางจุลทรรศน์จะพบมาโครฟาจที่มีไขมันสะสมอยู่เป็นจำนวนมาก (foamy) แทรกตัวอยู่ภายในวิลโลที่ยืดยาว (elongated villi) เป็นลักษณะเด่น (**รูปที่ 2**) โดยการสะสมของไขมันเหล่านี้สามารถแบ่งได้เป็น 4 รูปแบบด้วยกันดังนี้<sup>7</sup>

1. การที่มีการสะสมของไขมันภายในผนังถุงน้ำดีอย่างกระจายทั่วไป (diffuse): พบได้ร้อยละ 80
2. มีการสะสมของไขมันเป็นลักษณะตั้งเนื้อ (cholesterol polyps): พบ



**รูปที่ 2** แสดงลักษณะทางจุลทรรศน์ของการที่มีการสะสมของไขมันภายในผนังถุงน้ำดีอย่างกระจาย (diffuse cholesterosis), ตัดแปลงจาก Sleisenger 9<sup>th</sup> edition, chapter 67

ได้ร้อยละ 10

3. ลักษณะผสม (combined): พบได้ร้อยละ 10

4. มีการสะสมของไขมันเพียงเฉพาะส่วน (focal cholesterosis)

และเนื่องจากผนังพื้นผิวของตังเนื้อไขมันเหล่านี้มีลักษณะเปราะง่าย จึงอาจมีการปริแตกและหลุดลอกของเซลล์ที่บรรจุไขมันดังกล่าว และอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้เช่นเดียวกับนิ่วขนาดเล็กในถุงน้ำดี

## ลักษณะทางคลินิก

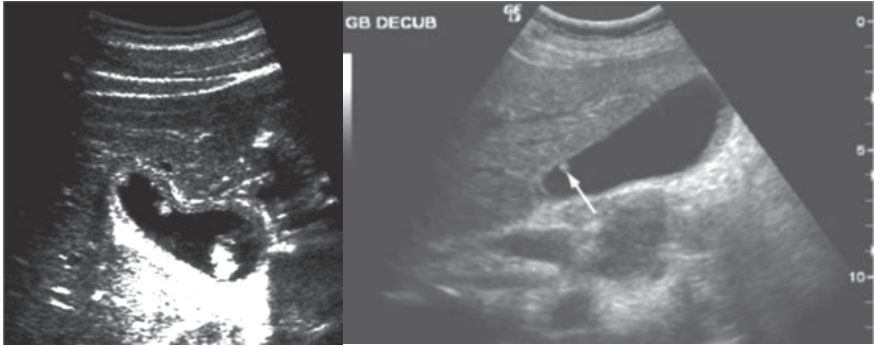
โดยทั่วไปมักไม่ก่อให้เกิดอาการ แต่มีส่วนน้อยอาจมาด้วยอาการจุกแน่นบริเวณลิ้นปี่หรือขวาบนในลักษณะของอาการปวดที่เกิดจากระบบทางเดินน้ำดี (biliary pain) ได้ ซึ่งยืนยันภายหลังการผ่าตัด ถุงน้ำดีและผู้ป่วยอาการดีขึ้น<sup>10</sup> นอกจากนี้ยังอาจเป็นสาเหตุของตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (acute pancreatitis) และภาวะเหลืองจากการอุดตันทางเดินน้ำดี (obstructive jaundice)

## การวินิจฉัย

ส่วนใหญ่ผลการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยาจะชัดเจนในกรณีที่มีการสะสมของไขมันจนเป็นลักษณะตังเนื้อแล้ว (polypoid form) ซึ่งจากอัลตราซาวด์อาจเห็นเป็นตังเนื้อเดี่ยว หรือตังเนื้อจำนวนมากหลายตังไม่เคลื่อนที่ตามการพลิกตัวของผู้ป่วย มีลักษณะเฉพาะคือ non-shadowing, และให้ลักษณะของ echogenicity ที่มากกว่าเนื้อตับข้างเคียง ส่วนใหญ่มีขนาดเล็กประมาณ 2 ถึง 10 มิลลิเมตร (รูปที่ 3) และมีความแม่นยำจะมากขึ้นเมื่อทำส่องกล้องอัลตราซาวด์ (EUS) พบลักษณะการรวมกลุ่มของ hyperechoic spots<sup>11</sup>

## การรักษา

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ จึงไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา จำเพาะหากมีการวินิจฉัยชัดเจนแล้วว่าเป็นตังเนื้อชนิดนี้ แต่ในผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีอาการจาก polyps ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้นและไม่มีเหตุอื่นซึ่งสามารถอธิบาย



**รูปที่ 3** ภาพอัลตราซาวด์แสดงติ่งเนื้อถุงน้ำดีที่เกิดจากการสะสมของไขมัน (cholesterol polyps) ซึ่งมีลักษณะจำเพาะคือ non shadow, hyperechoic ส่วนใหญ่มีขนาดไม่เกิน 1 เซนติเมตร, ตัดแปลงจาก Uptodate, Courtesy of Salam F Zakko, MD, FACP. และ Sleisenger 9<sup>th</sup> edition, chapter 67

อาการของผู้ป่วยได้ การผ่าตัดถุงน้ำดีออกก็มีข้อมูลพบว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีอาการดีขึ้นหลังผ่าตัด<sup>10</sup> ซึ่งต้องพิจารณาเป็นรายๆไป

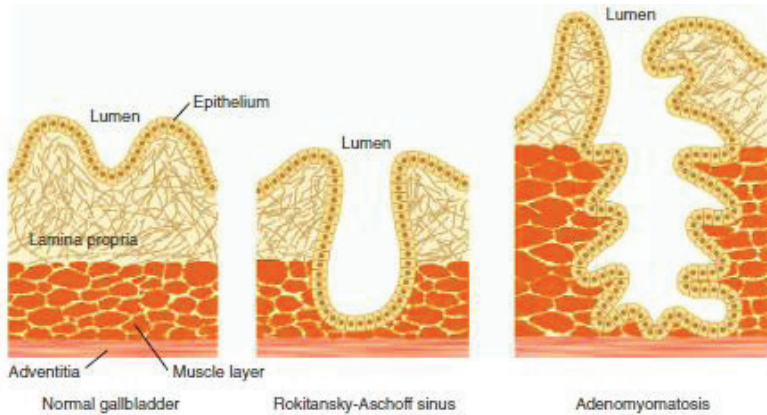
### ติ่งเนื้อ Adenomyomatosis

เป็นความผิดปกติที่ไม่ได้เกิดขึ้นแต่กำเนิด เกิดจากการมีการเจริญที่ผิดปกติของผนังถุงน้ำดีชั้นใน (overgrowth of the mucosa) เข้าไปใน (invagination) ชั้นกล้ามเนื้อที่มีการหนาตัวขึ้นอย่างมาก (thickening of the muscle wall)<sup>12</sup> (**รูปที่ 4**) และพบว่ามีความสัมพันธ์กับการตรวจพบนิ่วในถุงน้ำดี (cholelithiasis) อย่างชัดเจน ในผู้ที่ติ่งเนื้อ adenomyomatosis ชนิด segmental โดยมีรายงานพบได้กว่า ร้อยละ 89<sup>13</sup>

### ระบาดวิทยา

โดยทั่วไปพบได้ไม่บ่อย โดยมีรายงานตรวจพบเพียงร้อยละ 1 จากการศึกษาก่อนที่อ้างอิงจากการทำผ่าตัดถุงน้ำดี<sup>13</sup> ทั้งนี้พบว่าเพศหญิงมีความชุกของการตรวจพบมากกว่าเพศชายในสัดส่วน 3 ต่อ 1 และเพิ่มขึ้นตามอายุ





**รูปที่ 4** แสดงลักษณะจำลองของผนังถุงน้ำดีปกติซึ่งจะไม่มีชั้น muscularis mucosae เหมือนกับทางเดินอาหารส่วนอื่น ๆ, Rokitansky-Aschoff sinus ซึ่งโดยทั่วไปตรวจพบได้ประมาณร้อยละ 90 ของคนปกติและ adenomyomatosis ดัดแปลงจาก Sleisenger 9<sup>th</sup> edition, chapter 67

## พยาธิวิทยา

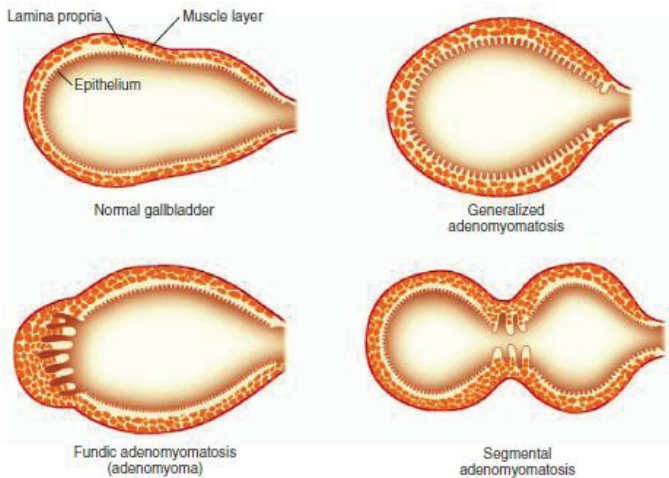
ติ่งเนื้อ adenomyomatosis สามารถแบ่งเป็น 3 ประเภทคือ generalized, localized และ segmental adenomyomatosis (**รูปที่ 5**) ซึ่งจะพบว่ามี การหนาตัวอย่างมากของผนังถุงน้ำดีอาจถึง 1 ซม.หรือมากกว่า นอกจากนี้ลักษณะทางจุลทรรศน์จะพบว่ามี การ hyperplasia ของชั้นกล้ามเนื้อ และผนังเยื่อบุด้านในบางครั้งพบเป็นลักษณะ intestinal metaplasia และพบหลักฐานของการอักเสบเรื้อรังในระดับอ่อน (mild chronic inflammation) พบร่วมได้บ่อย

## ลักษณะทางคลินิก

โดยทั่วไปมักไม่มีอาการและตรวจพบโดยบังเอิญ แต่อาจพบอาการที่เกิดจากนิ่วในถุงน้ำดีซึ่งพบรวมกันได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีติ่งเนื้อชนิดนี้ติ่งเนื้อที่กล่าวไปแล้วข้างต้น

## ความสัมพันธ์ระหว่างติ่งเนื้อ adenomyomatosis และมะเร็งถุงน้ำดี

มีหลายรายงานที่พบมะเร็งงอกอยู่ในบริเวณของติ่งเนื้อชนิดนี้โดยเฉพาะติ่ง



**รูปที่ 5** แสดงตึ่งเนื้อ adenomyomatosis ประเภทต่าง ๆ ตัดแปลงจาก Sleisenger 9<sup>th</sup> edition, chapter 67

เนื้อ adenomyomatosis ประเภท segmental และ fundal แต่ความล้มพันธ์ดังกล่าวยังมีข้อขัดแย้งในหลายการศึกษา ดังนั้นจึงยังสรุปไม่ได้ว่าการมีตึ่งเนื้อ adenomyomatosis เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด มะเร็งถุงน้ำดีหรือไม่ แต่ถ้ามีก็เป็นเพียงเล็กน้อย (ไม่เกิน 2 เท่าของความเสี่ยงโดยเฉลี่ย)<sup>14-17</sup> แต่ที่ชัดเจนคือการมีตึ่งเนื้อดังกล่าวล้มพันธ์กับการตรวจพบมะเร็งถุงน้ำดีในระยะท้ายซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากความยากในการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยาของมะเร็งถุงน้ำดีระยะต้นในผู้ป่วยที่มีตึ่งเนื้อชนิดนี้<sup>18</sup>

### การวินิจฉัย

การทำอัลตราซาวน์ไม่มีลักษณะที่จำเพาะชัดเจน อาจพบเพียงลักษณะหนาตัวเฉพาะที่ของถุงน้ำดีที่มากกว่า 4 มม. (**รูปที่ 6**) การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ตรวจพบ differential enhancement ของผนังถุงน้ำดี, พบช่อง Rokitsansky-Aschoff อยู่ภายในกล้ามเนื้อที่หนาตัว และตรวจพบ subserosal fatty proliferation เป็นลักษณะจำเพาะที่ตรวจพบได้ในตึ่งเนื้อชนิดนี้ เช่นเดียวกับการทำ



**รูปที่ 6** แสดงตึ่งเนื้อ adenomyomatosis บริเวณ fundus ตัดแปลงจาก Uptodate, Courtesy of Salam F Zakko, MD, FACP.

ส่องกล้องอัลตราซาวน์ซึ่งจะตรวจพบ multiple microcysts ร่วมกับการขยายตัวของ Rokitansky-Achoff sinuses อย่างมาก<sup>11</sup>

## การรักษา

ในกรณีที่ไม่มีอาการ ไม่มีความจำเป็นในการผ่าตัดถุงน้ำดี และอย่างที่กล่าวไปแล้วข้างต้นว่าความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งถุงน้ำดียังไม่มีข้อมูลชัดเจน จึงไม่แนะนำให้ผ่าตัดในผู้ป่วยทุกราย จะทำในกรณีที่ลักษณะทางคลินิกและรังสีวิทยา สงสัยหรือแยกไม่ได้ว่าอาจมีมะเร็งเกิดร่วมหรือไม่เท่านั้น อาทิเช่น ผู้ที่ตรวจพบตึ่งเนื้อชนิดนี้เป็นลักษณะ segmental และภาพรังสีพบลักษณะเป็นก้อนหรือตึ่งเนื้อที่มีขนาดมากกว่า 1 ซม.<sup>14-18</sup>

## ตึ่งเนื้อถุงน้ำดีที่เกิดจากการอักเสบ (inflammatory polyps)

พบได้ไม่บ่อย มีลักษณะเป็น sessile หรือ pedunculate ก็ได้จากการทำอัลตราซาวน์ โดยประกอบไปด้วยเนื้อเยื่อ granulation และพังผืดที่มีเซลล์พลาสมาและลิมโฟไซต์แทรกตัวอยู่ โดยทั่วไปมีขนาดประมาณ 5-10 มม.<sup>19</sup>



## ติ่งเนื้อชนิด adenoma (Adenomas)

พบได้น้อยมาก โดยมีรายงานพบน้อยกว่าร้อยละ 0.5<sup>20</sup> และพบน้อยกว่า มะเร็งถุงน้ำดี (adenocarcinoma) โดยทั่วไปมักพบเป็นติ่งเดี่ยวในลักษณะที่ยื่น ยาวออก (pedunculated masses) มีขนาดประมาณ 5-20 มม. และสามารถเกิด ในตำแหน่งใดก็ได้ภายในถุงน้ำดี ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยอาจพบติ่งเนื้อจำนวน มากกว่าหนึ่ง โดยอาจมีจำนวน 2 ถึง 5 ติ่งเนื้อ

ติ่งเนื้อชนิดนี้สามารถแบ่งย่อยได้เป็น 2 ชนิดคือ papillary และ nonpapillary<sup>21</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยกว่าครึ่งที่มีติ่งเนื้อชนิดนี้ มักตรวจพบนิ่ว ในถุงน้ำดีร่วมด้วย

## ความสัมพันธ์ของติ่งเนื้อ adenoma และมะเร็งถุงน้ำดี

ความถี่ของการที่ติ่งเนื้อ adenoma จะพัฒนากลายเป็น adenocarcinoma ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับขนาดของติ่งเนื้ออย่างชัดเจน โดยเฉพาะติ่งเนื้อ adenoma ที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 1-1.2 ซม. โดยมีการตรวจพบ foci ของ adenocarcinoma ภายในติ่งเนื้อขนาดดังกล่าวได้มากกว่าติ่งเนื้อ adenoma ขนาดเล็ก<sup>20,22,23</sup>

## ลักษณะทางคลินิก

เช่นเดียวกับติ่งเนื้อถุงน้ำดีชนิดอื่นๆที่มักไม่เกิดอาการและตรวจพบโดย บังเอิญจากการตรวจอัลตราซาวด์และรังสีวิทยา หรือการผ่าตัดถุงน้ำดี หรือหากมี อาการก็จะเป็นอาการปวดท้องที่เป็นลักษณะ biliary type ซึ่งอาจเกิดจากการที่มีการโพลีปี (prolapsed) ของติ่งเนื้อเข้าไปที่ Hartmann's pouch ในขณะที่ถุง น้ำดีบีบตัว ซึ่งอาจมีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดถุงน้ำดี หาก สามารถตัดเหตุดังกล่าวที่เป็นสาเหตุของอาการปวดท้องออกไปแล้ว

## การวินิจฉัย

อัลตราซาวด์จะพบติ่งเนื้อที่มีลักษณะ homogeneous และ isoechoic กับ



**รูปที่ 7** แสดงติ่งเนื้อถุงน้ำดีชนิด adenoma ซึ่งมีลักษณะ homogeneous และ isoechoic กับเนื้อตับข้างเคียง ดัดแปลงจาก Uptodate, Courtesy of Salam F Zakko, MD, FACP.

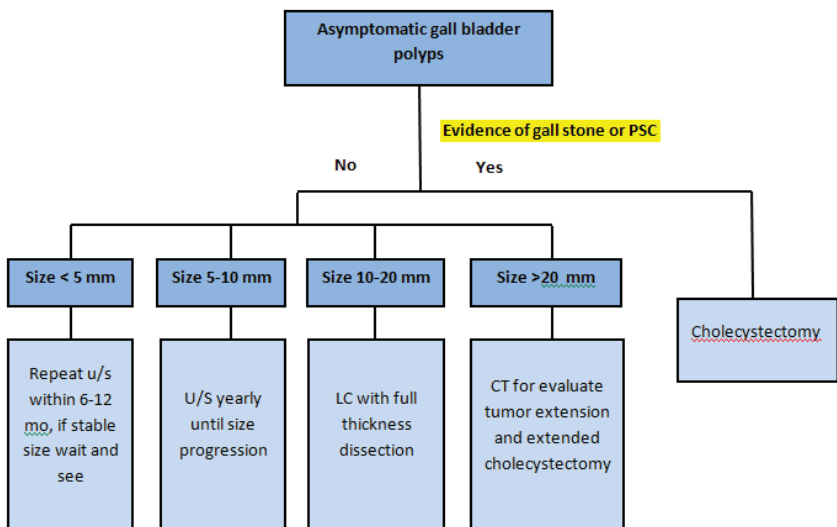
เนื้อตับข้างเคียง ผิวเรียบและ ไม่มี pedicle (**รูปที่ 7**) แต่การใช้อัลตราซาวด์เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอที่จะแยกชนิดของติ่งเนื้อถุงน้ำดีแต่ละชนิดได้ โดยในรายงานหนึ่งพบความแม่นยำของอัลตราซาวด์ในการวินิจฉัยติ่งเนื้อชนิดต่างๆก่อนการผ่าตัดดังนี้<sup>24</sup> ร้อยละ 89 สำหรับติ่งเนื้อชนิดคอลลอเรียล ร้อยละ 81 สำหรับติ่งเนื้อที่เป็นเนื้อร้าย และร้อยละ 50 สำหรับติ่งเนื้อ adenoma โดยความแม่นยำจะมากขึ้นเมื่อตรวจด้วยการส่องกล้องอัลตราซาวด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (contrast enhanced CT)

### **การจัดการติ่งเนื้อถุงน้ำดีที่ไม่มีอาการ (asymptomatic gallbladder polyps)**

ถึงแม้ว่าติ่งเนื้อถุงน้ำดีส่วนใหญ่จะไม่ใช่อันตราย แต่การแยกติ่งเนื้อที่มีโอกาสมีมะเร็งร่วมด้วยเพื่อรับการผ่าตัดในระยะต้นก็เป็นเรื่องสำคัญเนื่องจากการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีของมะเร็งถุงน้ำดี ร่วมกับที่กล่าวไปแล้วข้างต้นว่าการตรวจทางรังสีวิทยาก็ไม่ได้มีความแม่นยำเทียบเท่ากับการตรวจทางพยาธิวิทยา ดังนั้นจากการ

ทบทวนวรรณกรรมและการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้ จึงเสนอแนวทางการจัดการกับ ตึงเนื้อถุงน้ำดีที่นอกเหนือจากตึงเนื้อชนิด cholesterol และ adenomyomatosis ดังนี้ (แผนภาพที่ 1 และตารางที่ 2)

- ตึงเนื้อถุงน้ำดีที่พบร่วมกับนิ่วในถุงน้ำดีหรือ primary sclerosing cholangitis โดยไม่ขึ้นกับขนาดของตึงเนื้อ แนะนำให้ผ่าตัดเนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งถุงน้ำดี<sup>25-29</sup>
- ตึงเนื้อถุงน้ำดีที่มีขนาดมากกว่า 18-20 มม.: เนื่องจากตึงเนื้อขนาดนี้ส่วนใหญ่มักเป็นมะเร็งและอาจเป็นมะเร็งที่มีการลุกลาม (advanced cancer) การผ่าตัดถุงน้ำดีในกรณีนี้จึงอาจมีความจำเป็นต้องทำ extended cholecystectomy ร่วมกับ lymph node dissection และ partial hepatic resection บริเวณ gallbladder bed โดยก่อนผ่าตัดมีความจำเป็นที่จะต้องทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือส่องกล้องอัลตราซาวนด์เพื่อประเมินการลุกลามของโรคก่อน<sup>24</sup>
- ตึงเนื้อถุงน้ำดีขนาด 10-20 มม.: เนื่องจากตึงเนื้อในขนาดนี้มีโอกาสที่จะมีมะเร็งซ่อนอยู่ แต่โดยทั่วไปมักเป็นระยะต้น จึงแนะนำให้ทำการผ่าตัดตึงน้ำดีด้วยวิธี



แผนภาพที่ 1 แสดงแนวทางการจัดการตึงเนื้อถุงน้ำดีในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ

ตารางที่ 2 จำแนกชนิดของติ่งเนื้อถุงน้ำดีชนิดต่างๆ และลักษณะเฉพาะ

| ชนิดของติ่งเนื้อ<br>ถุงน้ำดีแบ่งตาม<br>พยาธิวิทยา        | ความชุก<br>(ร้อยละ) | คุณสมบัติ<br>ของการเป็น<br>เนื้องอก<br>(neoplastic) | ขนาด<br>(มิลลิ<br>เมตร) | จำนวน<br>ติ่งเนื้อ    | วิจารณ์   |
|--|---------------------|---|-------------------------|-----------------------|---|
| ติ่งเนื้อคลอเลสเทอรอล                                    | 60                  | ไม่ใช่  | 2-10                    | หลายติ่ง              | อาจมีอาการได้เหมือนนิ่วใน<br>ถุงน้ำดี กรณีที่มีการปริแตก  |
| ติ่งเนื้อ adenomyoma<br>(fundic adenomyo-<br>matosis)    | 25                  | ไม่ใช่  | 10-20                   | เดี่ยว                | พิจารณาผ่าตัดเฉพาะกรณีที่<br>ผู้ป่วยมีอาการหรือไม่<br>สามารถแยกการมีเซลล์<br>มะเร็งร่วมด้วย   |
| ติ่งเนื้อที่เกิดจากการ<br>อักเสบ (inflammatory<br>polyp) | 10                  | ไม่ใช่  | 5-10                    | เดี่ยว<br>(กว่าครึ่ง) | ประกอบไปด้วยเซลล์และ<br>เนื้อเยื่ออักเสบ ไม่มีจำเป็น<br>ต้องผ่าตัด  |
| ติ่งเนื้อ adenoma  | 4                   | ใช่   | 5-20                    | เดี่ยว<br>(2 ใน 3)    | - พบได้น้อยมาก โดยทั่วไป<br>เป็นติ่งยื่นและพบร่วมกับนิ่ว<br>ในถุงน้ำดี<br>- ขนาดที่มากกว่า 12 มิลลิ<br>เมตรอาจมีเซลล์มะเร็งร่วมด้วย |
| ติ่งเนื้อชนิดอื่นๆ                                       | <1                  | ใช่   | 5-20                    | เดี่ยว                | พบได้น้อยมาก  |

ดัดแปลงจาก Sleisenger 9<sup>th</sup> edition, chapter 67

laparoscopic cholecystectomy with full thickness dissection<sup>24,29</sup>

● ติ่งเนื้อถุงน้ำดีขนาด 5-10 มม.: สำหรับติ่งเนื้อในขนาดนี้ เนื่องจากมีการ  
ศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีขนาดใหญ่ขึ้นของติ่งเนื้อ (ร้อยละ 3.5) และมี  
ส่วนน้อยที่มีโอกาส พัฒนาเป็นมะเร็ง จึงแนะนำให้มีการติดตามขนาดของติ่งเนื้อดัง  
กล่าวโดยทำอัลตราซาวด์ ประเมินปีละครั้ง และพิจารณาผ่าตัดเมื่อพบว่าติ่งเนื้อมี  
ขนาดใหญ่ขึ้น<sup>29,30</sup>

- ตึงเนื้อถุงน้ำดีขนาดเล็กกว่า 5 มม.: เนื่องจากตึงเนื้อขนาดนี้ส่วนใหญ่ไม่ใช่เนื้อร้าย และมักเป็นตึงเนื้อคลอเรสเตอรอล จึงไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาใดๆ แต่ได้มีการแนะนำให้ทำอัลตราซาวด์ประเมินขนาดซ้ำอีกครั้งที่ 6 และ 12 เดือน โดยไม่มีความจำเป็นต้องติดตามต่อ หากตึงเนื้อดังกล่าวมีขนาดคงที่<sup>31</sup>

## สรุป

ตึงเนื้อของถุงน้ำดีสามารถเป็นได้ทั้งที่ไม่ใช่เนื้อร้ายและเนื้อร้าย โดยตึงเนื้อคลอเรสเตอรอลเป็นตึงเนื้อที่มีลักษณะเฉพาะตัวจากอัลตราซาวด์และพบได้บ่อยที่สุด โดยทั่วไปผู้ที่มิตึงเนื้อของถุงน้ำดีมักไม่มีอาการและตรวจพบโดยบังเอิญจากการทำอัลตราซาวด์หรือผ่าตัด ความสำคัญของตึงเนื้อเหล่านี้ขึ้นอยู่กับอาการและโอกาสที่จะมีเซลล์มะเร็งร่วมหรือพัฒนาเป็นมะเร็งในอนาคต โดยมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับขนาดของตึงเนื้อ และวิธีการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการหรือมีความเสี่ยงที่จะมีเซลล์มะเร็งร่วมด้วยตลอดจนตึงเนื้อที่มีโอกาสพัฒนาไปเป็นมะเร็งในอนาคตคือการผ่าตัดถุงน้ำดี

## เอกสารอ้างอิง

1. Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. Br J Surg 1992;79:227.
2. Heyder N, Gunter E, Giedl J, et al. Polypoid lesions of the gallbladder. Dtsch Med Wochenschr 1990;115:243.
3. Jorgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder. A prevalence study. Scand J Gastroenterol 1990;25:281.
4. Weedon D. Benign mucosal polyps. In: Pathology of the gallbladder. New York: Mason; 1984. p. 195.
5. Laitio M. Histogenesis of epithelial neoplasms of human gallbladder II. Classification of carcinoma on the basis of morphological features. Pathol Res Pract 1983;178:57.
6. Jutras JA. Hyperplastic cholecystoses; Hickey lecture, 1960. Am J Roentgenol





- Radium Ther Nucl Med 1960;83:795.
7. Weedon D. Cholesterolosis. In: Sternberg SS, editor. Pathology of the Gasllbladder. New York: Masson; 1984. p. 161-5.
  8. Salmenkivi K. Cholesterolosis of the gallbladder. A clinical study based on 269 cholecystectomies. Acta Chir Scand Suppl 1964;105: Suppl 324:1.
  9. Feldman M, Feldman M Jr. Cholesterolosis of the gallbladder; an autopsy study of 165 cases. Gastroenterology 1954;27:641.
  10. Kmiot WA, Perry EP, Donovan IA, et al. Cholesterolosis in patients with chronic acalculous biliary pain. Br J Surg 1994;81:112-15.
  11. Akatsu T, Aiura K, Shimazu M, et al. Can endoscopic ultrasonography differentiate nonneoplastic from neoplastic gallbladder polyps? Dig Dis Sci 2006;51:416-21.
  12. Weedon D. Adenomyomatosis. In: Sternberg SS, editor. Pathology of the Gallbladder. New York: Masson; 1984. p. 185-94.
  13. Nishimura A, Shirai Y, Hatakeyama K. Segmental adenomyomatosis of the gallbladder predisposes to chlecystolithiasis. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004; 11:342
  14. Ootani T, Shirai Y, Tsukada K, Muto T. Relationship between gallbladder carcinoma and the segmental type of adenomyomatosis of the gallbladder. Cancer 1992;69:2647.
  15. Nabatame N, Shirai Y, Nishimura A, et al. High risk of gallbladder carcinoma in elderly patients with segmental adenomyomatosis of the gallbladder. J Exp Clin Cancer Res 2004;23:593.
  16. Kim JH, Jeong IH, Han JH, et al. Clinical/pathological analysis of gallbladder adenomyomatosis; type and pathogenesis. Hepatogastroenterology 2010;57:420.
  17. Kasahara Y, Sonobe N, Tomiyoshi H, et al. Adenomyomatosis of the gallbladder: a clinical survey of 30 surgically treated patients. Nihon Geka Hokan 1992; 61:190.
  18. Kai K, Ide T, Masuda M, et al. Clinicopathologic features of advanced gallbladder cancer associated with adenomyomatosis. Virchows Arch 2011;459:573.



19. Maeyama R, Yamaguchi K, Noshiro H, et al. A large inflammatory polyp of the gallbladder masquerading as gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol* 1998;33:770.
20. Farinon AM, Pacella A, Cetta F, Sianesi M. "Adenomyomatous polyps of the gallbladder" adenomas of the gallbladder. *HPB Surg* 1991;3:251.
21. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. *Arch Pathol* 1970;90:423.
22. Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982;50:2226.
23. [Collective review of 503 cases of small polypoid lesions(less than 20 mm in maximum diameter) of the gallbladder: size distribution in various diseases and the depth of carcinomatous invasion]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Aasshi* 1986; 83:2086.
24. Kubota K, Bandai Y, Noie T, et al. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995;117:481.
25. Patino JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World J Surg* 1998;22:1119.
26. Terzi C, Sokmen S, Seckin S, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000;127:622.
27. Buckles DC, Lindor KD, Larusso NF, et al. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1138.
28. Schramm C, Lohse AW. Gallbladder polyps in primary sclerosing cholangitis: indication for early intervention. *Hepatology* 2012;56:396.
29. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Standards of Practice Committee, Anderson MA, Appalaneni V, et al. The role of endoscopy in the evaluation and treatment of patients with biliary neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2013;77:167.
30. Park JY, Hong SP, Kim YJ, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:219.
31. Yamamoto T. A study of cholesterol gallstone formation in cases of cholesterosis of the gallbladder(author's transl. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1979;76:91.

# Bile Acid Diarrhea

อ.พญ. เกศรินทร์ ทานะภิรมย์

ศ.นพ. สุเทพ กลชาตวิทย์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ภาวะถ่ายเหลวเรื้อรัง อันเนื่องมาจาก Bile acid นี้ มีการค้นพบในเวลาใกล้เคียงกับความรู้อันเพิ่มขึ้นในเรื่อง enterohepatic circulation Bile acid diarrhea (BAD) เดิมเป็นที่รู้จักกันในชื่ออื่นๆ เช่น choleraic, choleric enteropathy, bile salt malabsorption หรือ bile acid malabsorption (BAM) แต่ในภายหลังเมื่อมีความเข้าใจในเรื่องนี้มากขึ้น จึงได้มีการกำหนดนิยามชัดเจนขึ้นว่า BAD หมายถึง ภาวะท้องเสียที่เกิดจาก BA อาจเกิดจากการมีการสร้าง BA ที่มากขึ้นหรือจากการเกิด malabsorption ขณะที่ BAM นั้นหมายถึงภาวะท้องเสียที่เกิดจากกระบวนการ malabsorption ของ BA เพียงอย่างเดียว

## อุบัติการณ์ของ BAD

แต่เดิมนั้น ไม่ค่อยได้มีการตระหนักถึง ภาวะ BAD นัก ต่อมาจึงพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนหนึ่งจะถูกวินิจฉัยไปเป็น Functional gastrointestinal (GI) disorder โดยเฉพาะ IBS-D และในระยะไม่นานนี้ทั่วโลกเริ่มตระหนักถึงภาวะนี้กันมากขึ้น และได้เริ่มมีการศึกษาอุบัติการณ์ของ BAD ที่แท้จริง ตัวอย่างเช่น การศึกษาจากประเทศแถบสแกนดิเนเวีย ในปี ค.ศ. 2011 พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 39.2 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IBS-D เมื่อตรวจ SeHCAT test แล้วพบว่ามี BAM<sup>1</sup> เช่นเดียวกับ systematic review ที่รวบรวม 18 การศึกษาจากทั่วโลก มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IBS-D กว่า 1,223 คน โดยพบอุบัติการณ์ของ BAM ถึงร้อยละ 44.5<sup>2</sup> อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของ BAD ในผู้ป่วย IBS และความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ



เช่น transit time, colonic motility และ permeability ยังไม่ชัดเจนนัก พบว่าประมาณ ประชากรในกลุ่มประเทศตะวันตกประมาณร้อยละ 1 จะถูกรบกวนจากอาการอันเนื่องมาจากภาวะ BAD<sup>3</sup>

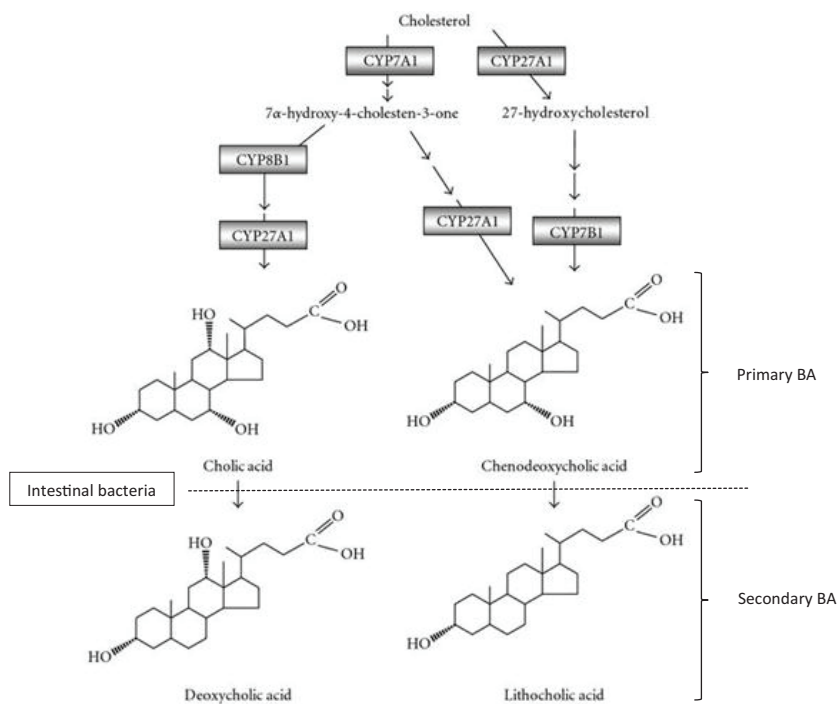
## พยาธิสรีรวิทยาการเกิด bile acid-induced diarrhea (Pathophysiological mechanisms of bile acid-induced diarrhea)

ตับเป็นอวัยวะที่สร้าง BA ซึ่งมีหน้าที่หลักในการช่วยย่อย และดูดซึมไขมันในลำไส้เล็ก กระบวนการสร้าง BA แบ่งออกเป็น 2 pathway ได้แก่ Classic pathway คิดเป็นร้อยละ 90-95 ของ BA ที่สร้างทั้งหมด โดยใช้ cholesterol เป็นสารตั้งต้นและมี key enzyme ที่สำคัญชื่อ cholesterol-7 $\alpha$ -hydroxylase (หรือ CYP7A1) เกิดเป็น intermediate product คือ 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholestene-3-one หรือ C4 เพื่อสร้างเป็น primary BA ที่สำคัญคือ cholic acid และ chenodeoxycholic acid ซึ่งจะถูก conjugation โดยใช้ glycine และ taurine แล้วหลั่งออกทางท่อน้ำดี ในภาวะที่เอนไซม์ cholesterol-7 $\alpha$ -hydroxylase ทำงานลดลงเช่น เป็นโรคตับ จะมี Alternative pathway มาช่วยทำงานโดย BA จะจับกับไขมันเกิดเป็น micelle และเมื่อมาถึงบริเวณ terminal ileum ร้อยละ 95 ของ BA เหล่านี้จะถูกดูดกลับเข้าสู่ตับ โดยผ่านทาง Portal venous system (Enterohepatic circulation) ดังนั้น จะมี BA เพียงแค่ร้อยละ 3-5 ที่จะผ่านไปยังลำไส้ใหญ่และขับออกมาทางอุจจาระ ในคนปกติ BA kinetic แสดงในตารางที่ 1 BA ส่วนน้อยที่ไม่ถูกดูดซึมบริเวณ terminal ileum เมื่อเข้าสู่ลำไส้ใหญ่จะถูกแบคทีเรีย deconjugation (เอาส่วนของ taurine และ glycine ออก) และ dehydroxylation (เอาส่วนของ 7-hydroxy ออก) เกิดเป็น secondary BA (deoxycholic acid และ lithocholic acid) ดังแสดงในภาพที่ 1 ซึ่ง secondary BA บางชนิด เช่น dihydroxylated BA chenodeoxycholate และ deoxycholate จะกระตุ้น intracellular secretory process ให้เกิด fluid secretion เพิ่ม mucosal permeability เพิ่ม mucus secretion เพิ่ม GI motility ลดระยะเวลาของ colonic transit time และยับยั้ง Cl/OH- exchange<sup>4</sup> ก่อให้เกิดอาการท้องเสียและอาการอื่นๆ เช่น



ตารางที่ 1 แสดง Bile acid kinetic ในภาวะปกติ<sup>6,7</sup>

| Parameter             | Value       |
|-----------------------|-------------|
| Bile acid secretion   | 12 g/day    |
| Bile acid pool size   | 2-3 g       |
| Cycling frequency     | 4-6 x/day   |
| Amount absorbed/cycle | ~ 95%       |
| Fecal bile acid loss  | < 0.5 g/day |
| Average half-life     | ~ 3 days    |



ภาพที่ 1 แสดง Bile acid metabolism<sup>8</sup>



bloating, urgency และ fecal incontinence ตามมา ซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดของ BAD หรือ BAM

ในระยะเวลาไม่กี่ปีมานี้ มีการค้นพบกลไกการควบคุมการสร้าง BA เพิ่มเติมที่น่าสนใจ กล่าวคือ BA ที่ผ่านมาที่ ileum จะจับกับ Farnesoid X receptor (FXR) ของเซลล์ enterocyte แล้วทำให้เกิด negative feedback ไปที่ตับให้ลดการสร้าง BA โดยอาศัยฮอร์โมนที่ชื่อ Fibroblast growth factor 19 (FGF19)<sup>4</sup> ฉะนั้น หากมี FGF19 ลดลง จะทำให้กระบวนการ negative feedback เสียไป จึงไม่สามารถยับยั้งการสร้าง BA จากตับได้ ซึ่งเป็นกลไกที่เชื่อว่าเป็นเหตุของการเกิด Primary หรือ idiopathic BAD<sup>5</sup>

## การจำแนกชนิดของ Bile acid diarrhea<sup>9</sup>

แบ่งจำแนกได้เป็น 3 ชนิด ตามตารางที่ 2 ได้แก่

ตารางที่ 2

| Classification                               | สาเหตุ  | กลไก   |
|--|---|--|
| Type 1<br>Ileal abnormalities                | Ileal dysfunction   | ไม่สามารถ reabsorption BA ที่ distal ileum   |
| Type 2<br>Idiopathic BAD หรือ<br>Primary BAD | ไม่รู้สาเหตุ  | ไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจาก <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutation ของ BA transporter</li> <li>• การ expression ของ BA transporter ลดลง</li> </ul> |
| Type 3<br>Miscellaneous disorders            | Post-cholecystectomy, post-vagotomy, celiac disease, bacterial overgrowth, pancreatic insufficiency | การเปลี่ยนแปลง motility ของลำไส้เล็ก, จำนวนของ BA cycling หรือส่วนประกอบของ Ileal content  |

## อาการ/อาการแสดงทางคลินิก

1. Watery diarrhea พบถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย<sup>10</sup> อาจมีอาการมานานเป็นปี และถ้าเป็นรุนแรงอาจเกิด steatorrhea ผู้ป่วย BAD โดยเฉพาะ type 2 idiopathic มักจะได้รับการวินิจฉัยเป็น Functional GI disorder
2. อาการทางระบบทางเดินอาหารอื่นๆ เช่น bloating, abdominal distention fecal urgency และ fecal incontinence

## การวินิจฉัย Bile acid diarrhea/Bile acid malabsorption

### 1. <sup>75</sup>Selenium Homotaurocholic Acid Test (<sup>75</sup>SeHCAT)

เป็นการตรวจที่ใช้ <sup>75</sup>selenium homotaurocholic BA ซึ่งเป็น BA สังเคราะห์ มีคุณสมบัติที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ enterohepatic circulation และขับออกสู่อุจจาระได้เช่นเดียวกับ cholic acid มีค่า half-life ประมาณ 118 วัน สามารถทนต่อการ deconjugation จากแบคทีเรียในลำไส้ และใช้การตรวจวัดปริมาณรังสีโดยใช้ gamma camera โดยการเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนตรวจ ควรให้หยุดยาในกลุ่ม bile acid sequestrant ก่อนอย่างน้อย 2 วันและงดน้ำอาหารก่อนตรวจ 6-8 ชั่วโมง การตรวจจะเริ่มจากให้ผู้ป่วยรับประทานแคปซูลที่บรรจุ <sup>75</sup>selenium homotaurocholic BA หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง <sup>75</sup>selenium จะกระจายไปทั่วทั้งทางเดินอาหารซึ่งเราจะทำการสแกนครั้งแรกไว้เป็นค่า baseline ซึ่งบอกถึง 100% retention จากนั้นสแกนซ้ำที่ 7 วัน ดูว่า % retention เหลือเท่าไร

**การแปลผล** ที่ 7 วันหลังการกลืนแคปซูล หากมีค่า retention  $\geq 15\%$  ถือว่าปกติ ส่วนค่าที่ผิดปกติคือ 10-15% เป็น mild BAM, 5-10% เป็น moderate BAM และถ้า  $< 5\%$  เป็น severe BAM จากการศึกษาต่างๆ พบว่า cut-off ที่ retention  $< 15\%$  นี้มี sensitivity 89-97% specificity 99-100% และ accuracy 88% ในการวินิจฉัย BAM<sup>11,12</sup> อีกทั้งยังบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาด้วย BA sequestrants

**ข้อดี-ข้อเสีย** ข้อดีคือสามารถตรวจได้ง่าย ทำให้ผู้ป่วยมี compliance ดีขึ้น แต่ก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น <sup>75</sup>SeHCAT สามารถตรวจได้ในบางประเทศ



เช่นในยุโรป แต่ไม่มีในประเทศสหรัฐอเมริกา<sup>13</sup> ประการที่สองคือเกิด false positive ได้ในกรณีที่มี rapid transit time เช่นในผู้ป่วย Post-vagotomy diarrhea<sup>14</sup> และเกิด false negative ได้หากมีการตีบตันของ descending colon ทำให้เกิด prolonged colonic transit time<sup>15</sup> ข้อเสียอีกประการหนึ่งคือการ exposure ต่อ radiation อย่างไรก็ตามปริมาณรังสีที่ได้รับก็ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย

## 2. Serum 7 $\alpha$ -hydroxy-4 cholesten-3-one (7 $\alpha$ C4)

เป็นการวัด C4 ซึ่งเป็นผลผลิตที่เกิดจากกระบวนการสร้าง BA ซึ่งควบคุมด้วยเอนไซม์ที่สำคัญคือ cholesterol 7 $\alpha$  hydroxylase (CYP7A1) การตรวจนี้ได้ถูกนำมาตรวจสอบในหลายการศึกษาแล้วพบว่า ค่า C4 สัมพันธ์ดีกับการสร้าง BA<sup>16</sup> ในการส่งตรวจระดับ C4 จะต้องให้ผู้ป่วยงดอาหารตอนกลางคืนแล้วเจาะเลือดในช่วงเช้า แล้วตรวจวัด C4 ด้วยวิธี liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LCMS/MS)<sup>17</sup>

**การแปลผล** จาก 2 การศึกษาก่อนนี้พบว่าค่ามัธยฐานของ serum C4 ใน healthy volunteer เท่ากับ 14.3-16.9 ng/mL<sup>17,18</sup> และบางการศึกษาอ้างอิงค่าที่มากกว่า 60 ng/mL เป็นค่า cut-off<sup>17</sup>

**ข้อดี-ข้อเสีย** ข้อดีคือการส่งตรวจทำได้ง่าย เพียงแค่เจาะเลือดส่ง โดยมี sensitivity 90% specificity 79% negative predictive value (NPV) 98% Positive predictive value 74% ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าการมี NPV สูง มีประโยชน์เพื่อนำมาใช้ในการ rule out BAM และปัจจัยด้าน อายุ เพศ ระดับ cholesterol ไม่มีผลต่อ C4 อีกทั้งผู้ป่วยไม่ต้องเสี่ยงต่อ radiation แต่มีข้อจำกัดกล่าวคือมี diurnal variation โดยมีระดับสูงสุดในช่วง 13.00 และ 21.00 น.<sup>19</sup> อีกทั้งภาวะที่มี cholestatic liver disease, hepatic inflammation โดยเฉพาะเมื่อระดับ AST หรือ ALT มากกว่า 2 เท่า หรือใช้ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor อาจจะทำให้เกิด false positive ได้<sup>17</sup>

## 3. <sup>14</sup>C-glycocholate Breath and Stool Test

เป็นวิธีที่ใช้ในการในการประเมินภาวะ bacterial deconjugation ซึ่งอาจเกิดจาก small bowel bacterial overgrowth (SIBO) หรือ BAM ก็ได้ วิธีนี้



การตรวจโดยให้ผู้ป่วยทาน  $^{14}\text{C}$ -glycocholate solution พร้อมกับอาหารและจากนั้นให้ตรวจลมหายใจออกทุกชั่วโมงต่อเนื่องไปอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ร่วมกับอาจจะเก็บอุจจาระ 24 ชั่วโมง โดยหลังจากทาน  $^{14}\text{C}$ -glycocholate จะถูกแบคทีเรียตัดสายแยกเป็น cholic acid และ  $^{14}\text{C}$ -glycine ซึ่งจะเข้าสู่ portal circulation และถูกเมตาบอลิซึมในตับกลายเป็น  $^{14}\text{CO}_2$  ออกสู่ลมหายใจ<sup>20</sup> ถ้าตรวจพบ  $^{14}\text{CO}_2$  ในลมหายใจตั้งแต่ช่วงแรกๆ ให้สงสัยภาวะ SIBO ขณะเดียวกันถ้า  $^{14}\text{C}$ -BA ไม่ถูกดูดกลับที่ terminal ileum เช่นในผู้ป่วยที่ทำ ileal resection หรือผู้ป่วย Crohn's disease ที่มี ileitis จะทำให้  $^{14}\text{C}$ -BA ผ่านเข้าสู่ลำไส้ใหญ่และถูก deconjugation โดยแบคทีเรีย ดังนั้นการตรวจ  $^{14}\text{C}$ -glycocholate ทั้งในลมหายใจและในอุจจาระสามารถที่จะใช้ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ BAM ได้

**การแปลผล** ค่อนข้างซับซ้อนและมีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน เนื่องจากยังไม่มีค่าของ healthy volunteer มาใช้เทียบ แต่การตรวจพบ  $^{14}\text{CO}_2$  จากลมหายใจหลังจากที่ทานไป 3 ชั่วโมง ถือว่าเป็น BAM อย่างไรก็ตาม ต้องระมัดระวังในการแปลผล เนื่องจากเวลาที่ตรวจพบ  $^{14}\text{CO}_2$  นี้ไม่สามารถที่จะแยกภาวะ SIBO และ BAM ได้อย่างชัดเจน<sup>21</sup>

**ข้อดี-ข้อเสีย** ข้อดีคือสามารถที่จะใช้ในการวินิจฉัยภาวะ SIBO ด้วยได้ แต่ข้อจำกัดที่สำคัญคือทำให้มีความเสี่ยงจาก radiation exposure อีกทั้ง  $^{14}\text{C}$ -glycocholate มี half-life ยาวนานถึง 5,730 ปี และในขั้นตอนการเก็บโดยเฉพาะอุจจาระค่อนข้างยุ่งยากและอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือ ประกอบกับในปัจจุบันมีการตรวจใหม่ๆ ที่มีความสะดวกและประสิทธิภาพที่ดี บางสถาบันจึงได้เลิกใช้การตรวจนี้เพื่อมาวินิจฉัยภาวะ BAM<sup>13</sup>

#### 4. Fecal BA

ในปัจจุบันนี้บางสถาบันสามารถวัด BA ในอุจจาระได้ทั้งวัดออกมาเป็นปริมาณ total BA หรือ individual BA แต่อย่างไรก็ตามในการเก็บอุจจาระนั้นค่อนข้างยุ่งยากและต้องใช้เจ้าหน้าที่ที่มีความชำนาญ วิธีการโดยให้เก็บอุจจาระเป็นเวลา 48 ชั่วโมงโดยให้ทานอาหารที่จำกัดไขมันอยู่ที่ 100 กรัม/วันก่อนประมาณ 4 วัน สำหรับการวัด Fecal BA ทำได้ 2 วิธี คือ enzymatic หรือ chromatographic

assays

**การแปลผล** ปัจจุบันนี้ยังไม่มีการกำหนด cut-off ที่ชัดเจนของ 48-h stool fecal BA ที่นำมาใช้ในการวินิจฉัย แต่จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็น IBS-D จะมีระดับของ Primary unconjugated BA (cholic และ cheodeoxycholic acid) มากกว่า healthy volunteer (1,204 vs. 511  $\mu\text{mol/L/48 h}$ ;  $p < 0.01$ )<sup>22</sup>

**ข้อดี-ข้อเสีย** เช่นเดียวกับการตรวจ serum C4 ข้อจำกัดที่สำคัญของการตรวจวัด fecal BA มี BA excretion มีความเปลี่ยนแปลงตามเวลา ระยะเวลาที่ควรเก็บเองก็ยังไม่ได้มีการ validation ที่แน่ชัด<sup>23</sup> อีกทั้งค่าปกติที่ควรนำมาใช้อ้างอิงก็ไม่แน่ชัด จึงยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

### 5. Serum fibroblast growth factor 19 (FGF19)

เป็นการตรวจวิธีใหม่ที่กำลังมีการศึกษากันมากในช่วงนี้ โดยพบว่าค่า FGF19 มีความสัมพันธ์ไปกับ SeHCAT ขณะที่ inverse relationship ไปกับระดับ C4<sup>24,18</sup>

**การแปลผล** พบว่าในผู้ป่วยอาการท้องเสียเรื้อรังที่หาสาเหตุไม่ได้จะมีระดับ FGF19 เฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (120 vs. 231 pg/ml,  $p < 0.005$ )<sup>25</sup> ค่า cut-off fasting FGF19 ที่  $< 145$  pg/ml จะมี sensitivity เท่ากับ 46% Specificity เท่ากับ 85% NPV เท่ากับ 68% PPV เท่ากับ 69% และ accuracy เท่ากับ 68% ตามลำดับ<sup>26</sup> นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่าที่ cut-off นี้ผู้ป่วย primary BAD 93% จะตอบสนองต่อการรักษาด้วย BA sequestrants โดยดูจากอาการที่ดีขึ้น<sup>26</sup>

**ข้อดี-ข้อเสีย** ข้อดีที่ชัดเจนคือ ตรวจง่าย ไม่ยุ่งยาก เพียงเจาะเลือดแค่ครั้งเดียว และไม่เสี่ยงต่อ radiation แต่ข้อจำกัดที่สำคัญคือระดับของ FGF19 จะไม่คงที่ในแต่ละช่วงของวัน และเนื่องจากการตรวจที่ใหม่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

**6. Therapeutic trials** โดยใช้ BA binders เหมาะสำหรับกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจเพิ่มเติมได้ อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่มีความจำเพาะต่อ BAD ในผู้ป่วยที่ท้องเสียจาก Clostridium difficile ก็จะได้ดีขึ้นได้เช่นกัน<sup>27</sup>



**ตารางที่ 3** การวินิจฉัยแยกโรคของ bile acid diarrhea (Differential diagnoses of bile acid diarrhea)

| Disease                          | Diagnosis   | Disease management                |
|----------------------------------|---|-----------------------------------|
| Food allergy                     | N   | จำกัดอาหารที่มีปัญหา              |
| Sugar maldigestion               | Hydrogen breath test  | จำกัดอาหารที่มีปัญหา              |
| Celiac disease                   | IgA tissue transglutaminase serology + duodenal biopsy                      | Gluten-free diet                  |
| Gluten intolerance               | HLA-DQ2/8   | Gluten-free diet                  |
| Microscopic/lymphocytic colitis  | Fecal calprotectin; colon biopsy  | bismuth subsalicylate, budesonide |
| Small bowel bacterial overgrowth | Duodenal aspirate and culture; glucose/lactulose-breath H <sub>2</sub> test | รักษาด้วยยาฆ่าเชื้อ               |

## Management of bile acid diarrhea

### 1. Non-medical treatment

1.1 อาหาร มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการทำงานอาหารที่มีไขมันน้อยคือ 1.5 กรัมต่อวัน สามารถลด fecal BA excretion ได้ในผู้ป่วย Crohn's disease<sup>28</sup>

### 2. Medical treatment

#### 2.1 Specific treatment

รักษาโรคที่เป็นสาเหตุของ BAD เช่น Crohn's disease

#### 2.2 Bile acid sequestrants (BAS)

BAS เป็นโพลีเมอร์ขนาดใหญ่ที่จะจับกับ Bile salts ในลำไส้เล็กและทำให้ BA ไม่ผ่านกลับเข้าสู่ enterohepatic circulation แต่จะถูก excretion ออกมาทางอุจจาระ ได้แก่ Cholestyramine เป็นยาที่มีการศึกษามากที่สุด พบว่าประสิทธิภาพในการรักษา BAD เฉลี่ยประมาณ 70% แนะนำให้เริ่มที่ขนาด 4 กรัม 3 ครั้งต่อวันและสามารถปรับเพิ่มได้แต่ไม่ควรเกิน 36 กรัม/วัน การตอบสนองจะดีขึ้น

ถ้าปรับเพิ่มขนาด (Dose-response)<sup>2</sup> และพบว่าเมื่อเทียบกลุ่มที่เป็น mild, moderate, severe BAD จะมีการตอบสนองต่อ cholestyramine ไม่ต่างกัน<sup>29</sup>

Colestipol มีข้อมูลการศึกษาน้อย แต่ก็พบว่าสามารถลดอาการท้องเสียได้ภายใน 1 สัปดาห์<sup>30</sup> ขนาดแนะนำให้เริ่มที่ 5 กรัม 3 ครั้งต่อวัน และขนาดมากที่สุดที่แนะนำคือ 30 กรัมต่อวัน โดยยา 2 ตัวข้างต้นเป็นในรูป powder หรือ granule การรับประทานให้ผสมน้ำ

Colesevelam-HCL เป็นยาใหม่ซึ่งมีในรูปแบบเม็ดและเจล ทำให้ลดผลข้างเคียงในทางเดินอาหารได้<sup>31</sup> แม้การศึกษาจะยังมีไม่มากนัก แต่ก็พบว่าสามารถที่จะรักษาอาการได้ถึงร้อยละ 87<sup>32</sup> ขนาดแนะนำให้ 1.25-3.75 กรัมต่อวันแบ่งให้ 2 ครั้งต่อวัน ขนาดมากที่สุดที่แนะนำคือ 4.375 กรัมต่อวัน

ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ได้แก่ ท้องผูก ปวดท้อง คลื่นไส้ และบางครั้งอาจทำให้ต้องหยุดยา และยังทำให้ลดการดูดซึมไขมัน และ fat-soluble vitamin นอกจากนี้ยังมีผลต่อการดูดซึมยาบางอย่างเช่น warfarin<sup>33</sup> ยา cholestyramine และ colestipol เองมีรสชาติไม่ดีอาจจะทำให้ผู้ป่วยมี compliance ที่ไม่ดี

### 2.3 Non-BAS therapy

1. Aluminium hydroxide สามารถจับกับ BA และลดอาการท้องเสียในผู้ป่วย BAM ได้เช่นกัน<sup>34</sup> โดยพบว่าทำให้ Aluminium hydroxide ในผู้ป่วยที่มี BAM และ ไม่ตอบสนองต่อ cholestyramine ยังลดอาการท้องเสียได้ถึงร้อยละ 77<sup>35</sup> ข้อจำกัดที่สำคัญคือยังไม่มีการ approved ข้อบ่งชี้ในกลุ่มผู้ป่วย BAM

2. FXR agonist เช่น Obeticholic acid (OCA) เป็นยาที่กำลังเป็นที่สนใจกันมากขึ้น สัมเคราะห์มาจาก chenodeoxycholic acid (CDCA) และมีการศึกษาที่ยืนยันแล้วว่าสามารถรักษา BAM ได้<sup>36</sup>

3. Anti-diarrheal drugs เช่น codeine, loperamide ให้ผลการรักษาที่ไม่ดี มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 28 ที่อาการท้องเสียดีขึ้น<sup>37</sup> แต่ข้อดีคือผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่ม BA sequestrants



## เอกสารอ้างอิง

1. Kurien M, Evans KE, Leeds JS, Hopper AD, Harris A, Sanders DS. Bile acid malabsorption: an under-investigated differential diagnosis in patients presenting with diarrhea predominant irritable bowel syndrome type symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(7-8):818-22.
2. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Therap* 2009;30(7):707-17.
3. Walters JR, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3(6):349-357.
4. Johnston I, Nolan J, Pattni SS, Walters JR. New insights into bile acid malabsorption. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(5):418-25.
5. Bajor A, Kilander A, Fae A, et al. Normal or increased bile acid uptake in isolated mucosa from patients with bile acid malabsorption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4):397-403.
6. Pattni S, Walters JR. Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption. *Br Med Bull* 2009;92:79-93.
7. Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(10):751-90.
8. IM A, WB J, HP. Enterohepatic circulation. *Liv Biol Pathol* 1988;2:591.
9. Fromm H, Malavolti M. Bile acid-induced diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986;15(3):567-82.
10. Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S, Scarsbrook AF, Chowdhury FU, Ford AC. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2012;24(11):983-e538.
11. Sciarretta G, Vicini G, Fagioli G, Verri A, Ginevra A, Malaguti P. Use of 23-selena-25-homochoyltaurine to detect bile acid malabsorption in patients with



- ileal dysfunction or diarrhea. *Gastroenterology* 1986;91(1):1-9.
12. Merrick MV, Eastwood MA, Ford MJ. Is bile acid malabsorption underdiagnosed? An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of SeHCAT retention. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6469):665-8.
  13. Sauter GH, Munzing W, von Ritter C, Paumgartner G. Bile acid malabsorption as a cause of chronic diarrhea: diagnostic value of 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in serum. *Dig Dis Sci* 1999;44(1):14-9.
  14. al-Hadrani A, Lavelle-Jones M, Kennedy N, Neill G, Sutton D, Cuschieri A. Bile acid malabsorption in patients with post-vagotomy diarrhoea. *Ann Chir Gynaecol* 1992;81(4):351-3.
  15. Olmos RV, den Hartog Jager F, Hoefnagel C, Taal B. Imaging and retention measurements of selenium 75 homocholelic acid conjugated with taurine, and the carbon 14 glycochol breath test to document ileal dysfunction due to late radiation damage. *Eur J Nucl Med* 1991;18(2):124-8.
  16. Galman C, Arvidsson I, Angelin B, Rudling M. Monitoring hepatic cholesterol 7alpha-hydroxylase activity by assay of the stable bile acid intermediate 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in peripheral blood. *J Lipid Res* 2003;44(4):859-66.
  17. Camilleri M, Nadeau A, Tremaine WJ, et al. Measurement of serum 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7alphaC4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Neurogastroenterol Motil : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. Jul 2009;21(7):734-e743.
  18. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012;10(9):1009-15.e1003.
  19. Galman C, Angelin B, Rudling M. Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis. *Gastroenterol* 2005;129(5):1445-53.
  20. Scarpello JH, Sladen GE. Appraisal of the 14C-glycocholate acid test with spe-



- cial reference to the measurement of faecal  $^{14}\text{C}$  excretion. *Gut* 1977;18(9):742-8.
21. Fromm H, Hofmann AF. Breath test for altered bile-acid metabolism. *Lancet* 1971;2(7725):621-5.
  22. Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, et al. Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013;11(10):1270-5.e1271.
  23. Griffiths WJ, Sjovall J. Bile acids: analysis in biological fluids and tissues. *J Lipid Res.* Jan 2010;51(1):23-41.
  24. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, Walters JR. Fibroblast growth factor 19 and  $7\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one in the diagnosis of patients with possible bile acid diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol* 2012;3:e18.
  25. Walters JR, Tasleem AM, Omer OS, Brydon WG, Dew T, le Roux CW. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009;7(11):1189-94.
  26. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, et al. Fibroblast growth factor 19 in patients with bile acid diarrhoea: a prospective comparison of FGF19 serum assay and SeHCAT retention. *Aliment Pharmacol Therap* 2013;38(8):967-76.
  27. Weiss K. Toxin-binding treatment for *Clostridium difficile*: a review including reports of studies with tolevamer. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(1):4-7.
  28. Koga T, Nishida T, Miwa H, et al. Effects of dietary butter fat on fecal bile acid excretion in patients with Crohn's disease on elemental diet. *Dig Dis Sci* 1984;29(11):994-9.
  29. Borghede MK, Schlutter JM, Agnholt JS, Christensen LA, Gormsen LC, Dahlerup JF. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholeic acid taurine ( $^{75}\text{SeHCAT}$ ) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2011;22(6):e137-40.
  30. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid



- binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut*. Feb 2000;46(2):170-175.
31. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(5):779-90.
  32. Wedlake L, Thomas K, Lalji A, Anagnostopoulos C, Andreyev HJ. Effectiveness and tolerability of colesevelam hydrochloride for bile-acid malabsorption in patients with cancer: a retrospective chart review and patient questionnaire. *Clin Ther* 2009;31(11):2549-58.
  33. Out C, Groen AK, Brufau G. Bile acid sequestrants: more than simple resins. *Curr Opin Lipidol* 2012;23(1):43-55.
  34. Sali A, Murray WR, MacKay C. Aluminium hydroxide in bile-salt diarrhoea. *Lancet* 1977;2(8047):1051-3.
  35. Ford GA, Preece JD, Davies IH, Wilkinson SP. Use of the SeHCAT test in the investigation of diarrhoea. *Postgrad Med J* 1992;68(798):272-6.
  36. Johnston I, Nolan J, Dew T, Shapiro D, Walters JR. A novel, rational approach to treating primary bile acid diarrhoea: a proof of concept study of the FXR agonist obeticholic acid. *Gut* 2013;62:A217-8.
  37. Smith MJ, Cherian P, Raju GS, Dawson BF, Mahon S, Bardhan KD. Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *J R Coll Physicians Lond* 2000;34(5):448-51.



# Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis

พญ. ศิริณา เอกปัญญาพงศ์  
พศ.นพ. เฉลิมรัฐ บัญชรทอกุล

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลราชวิถี

## บทนำ (Introduction)

ภาวะการอุดตันของหลอดเลือดดำ (Venous thromboembolism: VTE) เดิมเคยเป็นโรคที่เชื่อว่ามักไม่เกิดในผู้ป่วยโรคตับแข็งเนื่องจากผู้ป่วยจะมีภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันกลับพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำได้เช่นกัน<sup>1,2</sup> โดยสามารถเกิดการอุดตันได้ทั้งของหลอดเลือดดำพอร์ทัล (Portal vein thrombosis :PVT) หลอดเลือดดำที่ขา (Deep vein thrombosis :DVT) และหลอดเลือดดำที่ปอด (Pulmonary embolism :PE) ความรู้ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีการเสียสมดุลระหว่างสารก่อการแข็งตัวของเลือดและสารต้านการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีการสร้าง factor VIII มากขึ้นแต่จะมีระดับ protein C ต่ำลง<sup>3</sup> อันจะนำมาซึ่งการอุดตันของหลอดเลือดดำ ได้มากกว่าปกติ จึงนำมาสู่แนวคิดใหม่ของการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทั้งกลุ่ม Heparin และ Vitamin K antagonist (VKA) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำ ซึ่งแตกต่างจากแนวทางการรักษาในสมัยก่อน

Portal vein thrombosis (PVT) คือโรคที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลหรือแขนงด้วยลิ่มเลือด อาการมาได้หลากหลายตั้งแต่แบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง เป็นที่ทราบกันดีว่าสาเหตุของการอุดตันของหลอดเลือดดำ



พอร์ทัลมักสัมพันธ์กับโรคเลือดคั่งกลุ่ม myeloproliferative disease (MPD) อย่างไรก็ตาม ภาวะตับแข็งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งของการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลได้เช่นกัน ซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเพิ่มอุบัติการณ์การเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง เช่น การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนจาก esophageal varices bleeding หรือลำไส้ขาดเลือด (acute intestinal ischemia) เป็นต้น<sup>4-6</sup> เนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยนัก จึงมีข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินโรคและแนวทางการรักษาค่อนข้างน้อย บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลสำคัญและทันสมัย สำหรับอธิบายกลไกการดำเนินโรค อาการ การวินิจฉัย สืบค้นสาเหตุ และแนวทางการรักษาเพื่อการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้เหมาะสมต่อไป

## อุบัติการณ์และความชุก (Incidence and prevalence of PVT in cirrhosis)

Portal vein thrombosis (PVT) คือโรคที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล ซึ่งเป็นการอุดตันของหลอดเลือดที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคตับแข็งอุบัติการณ์ 2.1-23.3% ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนตับที่ไม่มีมะเร็งตับ<sup>7</sup> ส่วนอุบัติการณ์ในผู้ป่วยตับแข็งทั่วไป 0.6-15.8%<sup>8-14</sup> โดย 0.6% จากการวินิจฉัยด้วย angiogram<sup>8</sup>, 4.4% จากการวินิจฉัยด้วยอัลตราซาวด์<sup>9</sup> และ 10-12% จากการวินิจฉัยด้วย CT หรือ MRI<sup>10</sup> โดยอุบัติการณ์จะเพิ่มมากขึ้นตามอายุของผู้ป่วยและความรุนแรงของโรคตับ โดยพบได้ถึง 15% ในผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรงที่เข้าคิวรอการเปลี่ยนตับ<sup>11-14</sup> มีการศึกษาขนาดวิทยาแบบ cohort พบว่าอุบัติการณ์การอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็งประมาณ 7.4-11% ต่อปี<sup>15-16</sup> ในประชากรผู้ป่วยตับแข็งทั่วไปจะมี relative risk 7.3 เท่าในการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลเมื่อเทียบกับประชากรปกติ<sup>17</sup>

## นิยามคำศัพท์ (Definitions)

การอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล สามารถแบ่งได้ 2 ชนิด คือ การอุดตันแบบเฉียบพลัน และ การอุดตันแบบเรื้อรัง ซึ่งเป็นการดำเนินโรคที่ต่อเนื่องกัน

สาเหตุมักคล้ายคลึงกัน แต่แนวทางการรักษาแตกต่างกัน<sup>18</sup>

**Acute Portal Vein Thrombosis** คือ การเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลแบบเฉียบพลัน (ทั้งนี้ยังไม่มีข้อสรุปเรื่องระยะเวลาที่แน่นอน) โดยลิ่มเลือดสามารถอุดตันไปถึงตำแหน่ง mesenteric vein และ/หรือ splenic vein ได้ โดยการอุดตันอาจเป็นแบบ complete หรือ partial ก็ได้<sup>19</sup>

**Chronic Portal Vein Thrombosis** คือ การที่หลอดเลือดดำพอร์ทัลมีการอุดตันแบบเรื้อรังจนทำให้เกิด hepatopetal collateral แทนที่ตำแหน่งหลอดเลือดดำพอร์ทัลเดิม หรือเกิดเป็น Portal cavernoma<sup>19</sup>

อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งซึ่งมีภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลมากและมี collateral circulation อยู่เดิม อาจแยกระยะเวลาการอุดตันแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรังได้ยาก<sup>20-21</sup>

## กลไกการดำเนินโรค (Pathophysiology)

การเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยโรคตับแข็งเป็นกลไกที่เกิดได้จากหลายสาเหตุร่วมกัน ส่งผลให้เกิดการลดลงของการไหลเวียนเลือดที่ไปยังหลอดเลือดดำพอร์ทัลและเกิดการแข็งตัวของเลือดได้ง่าย ในผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีการสร้างสารก่อการแข็งตัวของเลือด (procoagulant) และสารต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ลดลง<sup>22</sup> (ตารางที่ 1) สารก่อการแข็งตัวของเลือดทุกชนิดจะถูกสร้างลดลงยกเว้น factor VIII และ Von Willebrand factor (vWF) ที่ถูกสร้างมากขึ้นในผู้ป่วยโรคตับแข็ง<sup>23-24</sup> ส่วนสารต้านการแข็งตัวของเลือดที่สร้างลดลงได้แก่ protein C, protein S<sup>25-26</sup> ซึ่งโดยส่วนใหญ่มักเกิดสมดุลย์ของภาวะการแข็งตัวของเลือด แต่หากเกิดความไม่สมดุลจะกระตุ้นให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลและหลอดเลือดบริเวณอื่นๆได้ เช่น หลอดเลือดดำที่ขา (DVT) และ หลอดเลือดดำที่ปอด (PE) โดยพบอุบัติการณ์ของ DVT/PE ในผู้ป่วยโรคตับแข็งประมาณ 0.5-1.87%<sup>27-29</sup> ซึ่งสารก่อการแข็งตัวของเลือดที่มีการศึกษาพบว่ามีผลสำคัญและสัมพันธ์กับการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลมากที่สุด คือ factor VIII โดยระดับที่มากขึ้นของ factor VIII จะยิ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับที่



## ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของสารก่อการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง<sup>22</sup>

| Factors promoting bleeding  | Factors promoting thrombosis  |
|---|---|
| <p><b>Decreased levels of the following:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Coagulation factors II, V, VII, IX, X, XI</li> <li>● <math>\alpha</math>2-antiplasmin</li> <li>● Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor</li> <li>● Histidine-rich glycoprotein</li> </ul> <p><b>Platelet abnormalities</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Thrombocytopenia</li> <li>● Impaired platelet function</li> <li>● Impaired platelet-wall interaction</li> <li>● Enhanced platelet inhibition by nitric oxide and prostacyclin</li> </ul> <p><b>Fibrinogen abnormalities</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Qualitative</li> <li>● Quantitative</li> </ul> <p><b>Nutritional deficiency</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Vitamin K</li> <li>● Folate</li> </ul> <p><b>Increased level of plasma tissue-type plasminogen activator</b></p> | <p><b>Decreased levels of the following:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Protein C</li> <li>● Protein S</li> <li>● Protein Z</li> <li>● Antithrombin <math>\alpha</math>2-macroglobulin</li> <li>● Heparin cofactor II</li> <li>● Plasminogen</li> </ul> <p><b>Increased levels of the following:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Factor VIII</li> <li>● von Willebrand factor</li> </ul> |

มากขึ้น (Child-Pugh class)<sup>30</sup> (ตารางที่ 1)

### สาเหตุ (etiology)

เป็นที่ทราบกันดีว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคตับแข็งที่เกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล สาเหตุมักเกิดจากโรคกลุ่ม myeloproliferative disease

และโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้สร้างสารต้านการแข็งตัวของเลือดลดลง<sup>19</sup> (ตารางที่ 2) แต่สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็ง กลไกที่สำคัญต่อการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล ได้แก่การมี portal flow velocity ที่ลดลง ตามระยะโรคตับแข็งที่เป็นมากขึ้น เนื่องจาก intrahepatic vascular resistance ที่มากขึ้น<sup>16,31</sup> และ independent risk factor อื่นๆ ได้แก่ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ<sup>16,32</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็งสัมพันธ์กับโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของยีนส์ ได้แก่ G20210A prothrombin gene ซึ่งพบได้บ่อยที่สุด รวมไปถึงโรคตับแข็งระยะที่รุนแรงขึ้น (Child-Pugh C) การมีภาวะแทรกซ้อนของ portal hypertension<sup>33-34</sup> และมีรายงานว่าจะสัมพันธ์กับประวัติที่เคยได้รับการทำ endoscopic sclerotherapy<sup>7</sup> (ตารางที่ 2)

## อาการและอาการแสดง (Clinical Manifestations)

อาการของผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล (PVT) โดยทั่วไปสามารถมาได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงขั้นรุนแรงเป็นเหตุแก่การเสียชีวิตได้ กรณีที่เป็น Partial portal vein thrombosis ผู้ป่วยมักไม่มีอาการและพบได้โดยบังเอิญจากการทำอัลตราซาวด์หรือ CT แต่หากเป็นชนิด Complete portal vein thrombosis สามารถเกิดอาการปวดท้องอย่างรุนแรงในเวลาไม่กี่วัน หากการอุดตันของเส้นเลือดลูกลามไปถึง mesenteric veins จะทำให้เกิดการปวดท้องแบบ colicky pain ผู้ป่วยมักมีอาการถ่ายเหลว หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงเช่นลำไส้ขาดเลือดอันเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้<sup>4-6</sup>

สำหรับในผู้ป่วยตับแข็งที่มีหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันนั้น มักไม่มีอาการและพบการอุดตันของหลอดเลือดโดยบังเอิญจากการตรวจคัดกรองอัลตราซาวด์ หรืออาจพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งขณะที่มี decompensation ค่าผลทางห้องปฏิบัติการที่พบได้ใน acute PVT เช่น serum aminotransferases, fibrin, fibrinogen degradation products และ d-dimers มักยังคงเป็นปกติ การมีหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันในผู้ป่วยตับแข็งถือเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระ (independent risk factor) หนึ่งของการเกิด variceal bleeding ความล้มเหลวในการรักษาด้วยการส่อง



## ตารางที่ 2 สาเหตุของ Portal vein thrombosis<sup>35</sup>

---

### Hypercoagulable States

Antiphospholipid syndrome  
Antithrombin deficiency  
Factor V Leiden mutation  
Methylenetetrahydrofolate reductase  
TT677 polymorphism  
Myeloproliferative neoplasm  
Nephrotic syndrome  
Oral contraceptives  
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria  
Pregnancy  
Prothrombin gene mutation G20210A  
Protein C deficiency  
Protein S deficiency  
Sickle cell disease

### Infections

Appendicitis  
Cholangitis  
Cholecystitis  
Diverticulitis  
Liver abscess (amebic or pyogenic)  
Schistosomiasis  
Umbilical vein infection

### Inflammatory Diseases

Behçet's disease  
IBD  
Pancreatitis

### Complications of Therapeutic Interventions

Alcohol injection  
Colectomy  
Endoscopic sclerotherapy  
Fundoplication  
Gastric banding  
Hepatic chemoembolization  
Hepatobiliary surgery  
Islet cell injection  
Liver transplantation  
Peritoneal dialysis  
Radiofrequency ablation of hepatic tumor(s)  
Splenectomy  
TIPS procedure  
Umbilical vein catheterization

### Impaired Portal Vein Flow

Budd–Chiari syndrome  
Cirrhosis  
Cholangiocarcinoma  
Hepatocellular carcinoma  
Nodular regenerative hyperplasia  
Pancreatic carcinoma  
Sinusoidal obstruction syndrome

### Miscellaneous

Bladder cancer  
Choledochal cyst  
Living at high altitude

---

กล็อง และการเกิดเลือดออกซ้ำ ซึ่งเพิ่มอัตราการตายที่ 6 สัปดาห์ (36% ในกลุ่ม PVT เทียบกับ 16% ในกลุ่ม non-PVT)<sup>36-38</sup> จากการศึกษาของ Englesbe และคณะ พบว่าผู้ป่วยตับแข็งที่มีหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันชนิด complete PVT จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่เข้าคิวรอการปลูกถ่ายตับ (HR 1.99)<sup>39</sup> และสัมพันธ์กับการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันและ 1 ปีหลังการปลูกถ่ายตับเมื่อเทียบกับผู้ป่วยตับแข็งที่ไม่มีหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตัน<sup>7</sup>

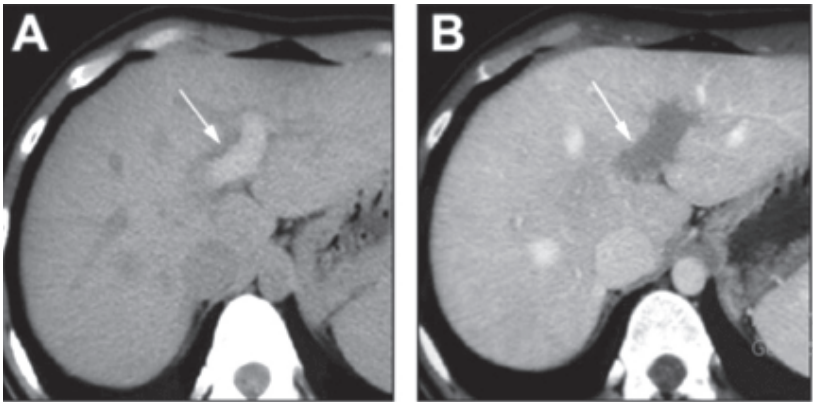
สำหรับ chronic PVT โดยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ หรืออาจมาด้วยอาการของ hypersplenism หรือ portal hypertension เช่นเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนน้ำในช่องท้องหรือภาวะ hepatic encephalopathy นั้นพบได้น้อย 6 ค่าผลทางห้องปฏิบัติการที่พบได้ใน chronic PVT เช่น ในผู้ป่วยที่มี portal cavernoma แต่ยังไม่มีการตีบแข็งค่าการทำงานของตับมักยังปกติ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการกดเบียดท่อน้ำดีเช่น portal cholangiopathy พบได้น้อย ผู้ป่วยมักมาด้วยตัวเหลือง ปวดท้องแบบ biliary pain ท่อน้ำดีอักเสบหรือตับอ่อนอักเสบได้<sup>40</sup> ภาวะแทรกซ้อนแบบ hepatopulmonary syndrome พบได้ประมาณ 10%

## การวินิจฉัย (Diagnosis)

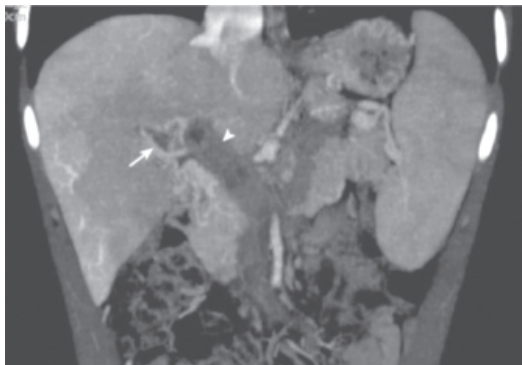
ปัจจุบันสามารถวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันได้บ่อยขึ้น เนื่องจากเทคนิคภาพทางรังสีที่ดีขึ้น จึงสามารถวินิจฉัยได้ตั้งแต่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการ โดยตรวจพบจากการคัดกรองอัลตราซาวด์ตามปกติในผู้ป่วยตับแข็ง การทำอัลตราซาวด์และอัลตราซาวด์ Doppler นั้นเพียงพอในการวินิจฉัยภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันในผู้ป่วย acute PVT อัลตราซาวด์จะพบลักษณะ hyperechoic ของลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำพอร์ทัล และ อัลตราซาวด์ Doppler จะเห็นลักษณะการขาดการไหลเวียนของเลือดไปยังหลอดเลือดดำพอร์ทัลและแขนงภายในตับได้<sup>41-42</sup> โดยอัลตราซาวด์ Doppler ถือเป็นทางเลือกแรกที่เหมาะสมในการวินิจฉัยโดยมีความไว 90% ใน complete PVT และความจำเพาะ 50% ใน partial PVT<sup>7</sup>

Multiphasic CT จะเห็นลักษณะการไม่มี enhancement ของหลอดเลือดดำพอร์ทัล ใน arterial phase จะพบการเพิ่มขึ้นของ hepatic enhancement

แต่จะลดลงใน portovenous phase<sup>43</sup> (รูปที่ 1-2) การใช้ CT และ MRI จะสามารถบอกตำแหน่งของเส้นเลือดที่มีการอุดตันได้ดีกว่า อัลตราซาวด์ Doppler เช่นการประเมินว่ามีลิ้มเลือดอุดตันใน mesenteric vein ร่วมด้วยหรือไม่ (ความไว และความจำเพาะ 98-100%) สามารถดู collateral circulation และหลอดเลือด inferior vena cava รวมถึงการประเมินภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น ลำไส้ขาดเลือดหรือก้อนมะเร็งตับ<sup>44</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงต้องแยกจากการอุดตันของหลอดเลือด

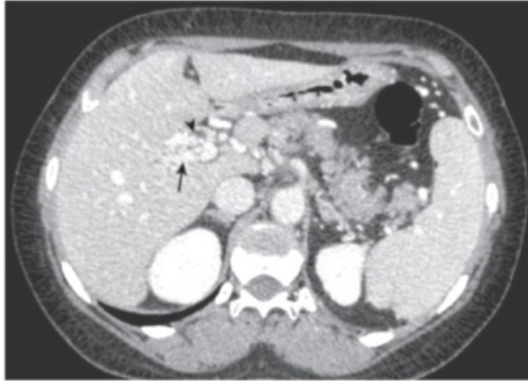


รูปที่ 1 CT Acute portal vein thrombosis (A: non-contrast, B: portovenous phase)



รูปที่ 2 CT Acute portal vein thrombosis (portovenous phase) จะเห็นลักษณะการอุดตันของ main portal vein และ superior mesenteric vein<sup>35</sup>





**รูปที่ 3** CT Chronic portal vein thrombosis (portovenous phase) แสดงลักษณะ portal cavernoma<sup>35</sup>

เลือดดำพอร์ทัลนั้นเกิดจากลิ่มเลือดหรือเนื้อเยื่อมะเร็ง (tumor thrombus) ซึ่งสามารถแยกโดยการมี enhancement ของ tumor thrombus ใน arterial phase<sup>45</sup> การวินิจฉัยภาวะ cavernoma ใน chronic PVT สามารถเห็นได้จากทั้งอัลตราซาวด์ CT หรือ MRI โดยจะเห็นเป็นลักษณะของเส้นเลือดที่คดเคี้ยว (serpiginous) แทนที่ตำแหน่งหลอดเลือดดำพอร์ทัลตามปกติ (**รูปที่ 3**)

## การรักษา (Treatment)

### ยาละลายลิ่มเลือด (Anticoagulants)

มีการศึกษาของ Maruyama และคณะ ที่มีการติดตามผู้ป่วยที่เกิดการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัลขึ้นใหม่ในระยะยาว 150 ราย พบว่าภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันสามารถสลายได้เอง (spontaneous resolution) 47.6% ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง 45.2% และลิ่มเลือดอุดตันมากขึ้น 7.2% การดำเนินโรคไม่ขึ้นกับตำแหน่งของการอุดตัน การเกิดการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัลพบได้ 21.4%<sup>32</sup> หากไม่รักษาภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันในผู้ป่วยตับแข็งจะสามารถเพิ่มอัตราการเจ็บป่วย (morbidity) และควบคุมภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจาก

variceal bleeding ได้ยากขึ้น รวมถึงเพิ่มอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำ<sup>38</sup> นอกจากนี้ การเกิดภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยตับแข็ง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับ<sup>39</sup>

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยตับแข็ง จะมีอัตราการสลายลิ่มเลือดได้ทั้งหมด (complete resolution) 33-45% และสลายได้เพียงบางส่วน (partial resolution) 15-35%<sup>49</sup> โดยการเลือกชนิดของยาละลายลิ่มเลือดนั้นยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ในแง่ของประสิทธิภาพของทั้ง Low-molecular weight heparin (LMWH) และ Vitamin K antagonist (VKA) นั้นไม่แตกต่างกัน แต่ข้อดีของการให้ LMWH คือไม่มีผลรบกวนค่า INR จึงไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า MELD หรือ Child Pugh Score แต่ข้อเสียคือยากต่อการบริหารยาเนื่องจากเป็นยาฉีดและการประเมินระดับยาด้วย Anti-Xa ซึ่งทำได้ยาก ส่วนการให้ VKA นั้นมีข้อดีคือสามารถบริหารยาด้วยการกินได้ แต่ข้อเสียคือมีผลเปลี่ยนแปลงระดับ INR และขนาดยาที่สามารถรักษาระดับยาละลายลิ่มเลือดให้ได้ค่าที่เหมาะสม เนื่องจากผู้ป่วยตับแข็งมักมีค่า INR ที่ไม่ปกติอยู่เดิม แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่มักรักษาระดับ INR ที่ 2-3<sup>49,52</sup> ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ๆ เช่น Dabigatran และ Rivaroxaban นั้นมีข้อมูลเบื้องต้นว่าสามารถใช้ในผู้ป่วยตับแข็ง แต่ยังไม่มีความชัดเจนโดยตรงมากนักถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็ง<sup>53</sup>

การให้ยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันแต่ไม่มีอาการนั้นยังไม่มีข้อมูลในแง่ประโยชน์ที่แน่ชัด<sup>19,52</sup> แต่ถ้าผู้ป่วยตับแข็งเข้าคิวรอการปลูกถ่ายตับอยู่นั้นควรให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดเนื่องจากจะทำให้อัตราการรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับดีขึ้น (2-year survival 82-83% versus 50%)<sup>15</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำ superior mesenteric หรือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดได้ง่าย (hypercoagulable state) ก็ควรให้การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดในระยะยาว มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ในช่วงที่ผ่านมาพบว่ากรฉีด Enoxaparin 4,000 IU วันละครั้งเป็นเวลา 1 ปีนั้นเพียงพอแก่การป้องกันการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัลโดย

ไม่เพิ่มภาวะแทรกซ้อนที่ทำให้เลือดออก<sup>46</sup> และมีการศึกษา cohort study 5 การศึกษา<sup>15,47-50</sup> รวบรวมคนไข้ 163 รายซึ่งส่วนใหญ่เป็น partial PVT ได้การรักษาทั้ง LMWH หรือ VKA พบว่าการสลายของลิ่มเลือดใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 55-75% ที่ 6 เดือน ระยะเวลาตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือดเป็นปัจจัยที่สำคัญต่อผลการตอบสนองต่อการรักษา โดยเมื่อหยุดยาละลายลิ่มเลือดพบว่าเกิดการอุดตันของหลอดเลือดได้ใหม่ถึง 38% ภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกผิดปกติพบได้ 5% โดยสัมพันธ์กับปริมาณเกร็ดเลือดที่ต่ำกว่า  $50 \times 10^9/L$

ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่มี chronic PVT และมี cavernous transformation แล้ว ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในเรื่องการให้ยาละลายลิ่มเลือด โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องแบ่งการรักษาเป็น 3 ส่วน<sup>56</sup> ได้แก่

1) การป้องกันหรือรักษาภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (variceal bleeding) เช่น การให้ยากลุ่ม non-selective beta-blockers (NSBB) การทำ endoscopic EVL และการทำ TIPS

2) การป้องกันการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำพอร์ทัล โดยอาจพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดระยะยาวในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercoagulable state หรือมีการอุดตันของเส้นเลือดดำ superior mesenteric ร่วมด้วย

3) การรักษาภาวะ portal cholangiopathy

การให้ยากลุ่ม NSBB หรือ band ligation สามารถใช้เป็นแนวทางป้องกันการเกิด variceal bleeding ก่อนเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือด

### **Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)**

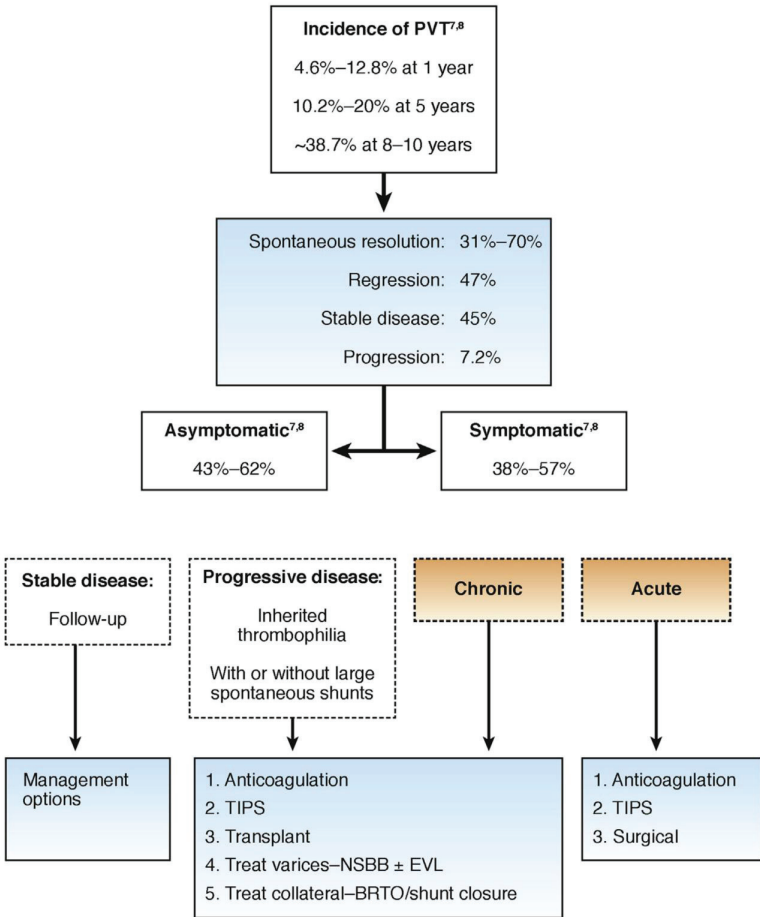
TIPS อาจเป็นทางเลือกในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด มีการเก็บข้อมูลว่าสามารถทำให้เกิดการสลายของลิ่มเลือดได้ถึง 57% ในผู้ป่วยตับแข็ง โดยแนะนำให้ใช้เป็นชนิด covered stents ส่วนภาวะแทรกซ้อนกลุ่ม hepatic encephalopathy พบได้ 27% ที่ 12 เดือนและ 32% ที่ 24 เดือน<sup>54</sup> อย่างไรก็ตามต้องคำนึงถึงความชำนาญของการทำหัตถการในแต่ละสถานที่ เนื่องจากเป็นหัตถการที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการทำได้ อันจะเป็นเหตุนำไปสู่อัตราการ



เสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้นของผู้ป่วยได้<sup>55</sup>

### การปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation)

มีการศึกษาของ Yerdel และคณะ<sup>12</sup> แนะนำให้แบ่งชนิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลเป็น 4 ระดับ เพื่อช่วยในการประเมินก่อนการผ่าตัด



รูปที่ 4 แนวทางการรักษา portal vein thrombosis ในผู้ป่วยตับแข็ง ตามลักษณะการดำเนินโรค<sup>57</sup>



ระดับ 1 : partial thrombosis ของ portal vein โดยลิ่มเลือดจะอุดตัน < 50% ของหลอดเลือด

ระดับ 2 : ลิ่มเลือดอุดตัน > 50% ของหลอดเลือด portal vein รวมถึงกลุ่ม total occlusion โดยอาจมี/ไม่มีการอุดตันของ superior mesenteric vein (SMV)

ระดับ 3 : complete thrombosis ของหลอดเลือด portal vein และ proximal SMV

ระดับ 4 : complete thrombosis ของหลอดเลือด portal vein, proximal และ distal SMV ซึ่งจะมีผลต่อการประเมินเทคนิควิธีการผ่าตัดช่วงปลุกถ่ายตับของคัลยแพทย์

### ตารางที่ 3 Anatomico-Functional Classification of PVT in Cirrhosis<sup>57</sup>

---

#### Site of PVT – (Type 1, 2a, 2b, 3)

Type 1: Only trunk

Type 2: Only branch: 2a, one branch; 2b, both branches

Type 3: Trunk and branches

#### Degree of portal venous system occlusion (O, NO)

O: Occlusive: No flow visible in PV lumen on imaging/Doppler study

NO: Nonocclusive: Flow visible in PV lumen through imaging/Doppler study

#### Duration and Presentation (R, C)

R: Recent (first time detected in previously patent PV, presence of hyperdense thrombus on imaging, absent or limited collateral circulation, dilated PV at the site of occlusion)

Asymptomatic: (As)

Symptomatic: (S), Acute PVT features (with or without ABI)

Ch: Chronic (no hyperdense thrombus; previously diagnosed PVT on follow-up, portal cavernoma and clinical features of PHT)

Asymptomatic

Symptomatic: features of portal hypertension (with or without PHT)

#### Extent of PV system occlusion (S, M, SM)

Splenic vein, mesenteric vein or both

#### Type and presence of underlying liver disease:

Cirrhotic, noncirrhotic liver disease, post-liver transplant, HCC, local malignancies, and associated conditions

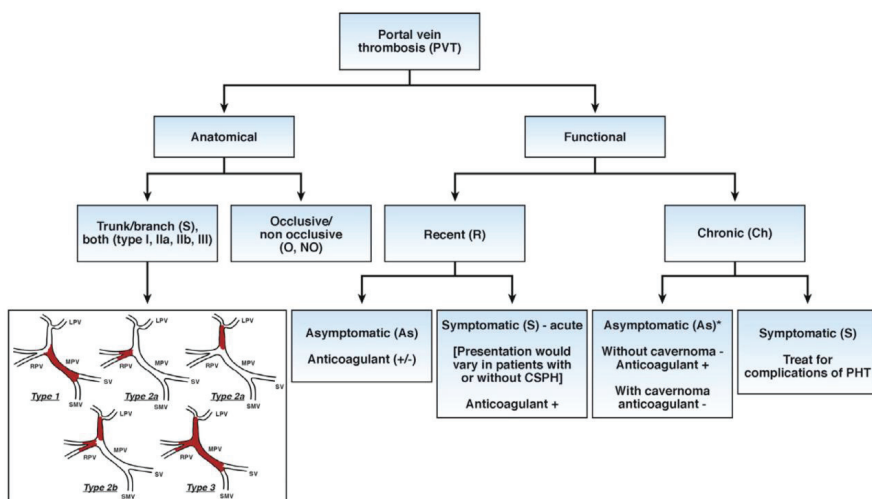
---

ABI, acute bowel ischemia; HCC, hepatocellular carcinoma; IMV, inferior mesenteric vein; PHT, portal hypertension; PVT, portal vein thrombosis; PV, portal vein; SV, splenic vein.

ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะหลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตันที่ได้รับการปลูกถ่ายตับพบว่าอัตราการรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับต่ำกว่าผู้ป่วยตับแข็งทั่วไป และมีอัตราการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลซ้ำ 9-42%<sup>7</sup> จึงยังไม่มีบทบาทชัดเจนในเรื่องระยะเวลาการให้ยาละลายลิ่มเลือดภายหลังการปลูกถ่ายตับแล้ว โดยทั่วไปแนะนำให้ยาละลายลิ่มเลือดต่อไปอีกประมาณ 6 เดือนหลังผ่าตัด

## การแบ่งประเภท portal vein thrombosis (Classifications) และแนวทางการดูแลรักษา<sup>57</sup>

มีข้อเสนอแนะในการแบ่งประเภท portal vein thrombosis รูปแบบใหม่เพื่อการรายงานที่เป็นมาตรฐานเดียวกันในการเก็บข้อมูลการศึกษาต่อไป ทั้งนี้เพื่อการศึกษารายละเอียดของการดำเนินโรคและประโยชน์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดในแต่ละประเภทของ portal vein thrombosis ในผู้ป่วยตับแข็งได้ดียิ่งขึ้น รวมทั้งแนะนำให้แนวทางการรักษาตามข้อมูลการดำเนินโรค ดังนี้



\*In patients with procoagulant states, anticoagulation is recommended to prevent extension of PVT.<sup>7</sup>

รูปที่ 5 แนวทางการดูแลรักษาตาม Anatomico-Functional classification of PVT in Cirrhosis<sup>57</sup>

#### ตารางที่ 4 คำแนะนำการดูแลรักษา portal vein thrombosis ในผู้ป่วยตับแข็ง จาก EASL Guideline 2015<sup>51</sup>

- 1) ประเมินการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลในผู้ป่วยตับแข็งทุกรายที่เข้าคิวรอการปลูกถ่ายตับ (B2)
- 2) ประเมินตำแหน่งและการกระจายของการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลด้วย CT scan หรือ MRI เสมอ (A1)
- 3) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับ ควรประเมินสาเหตุการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลว่าเป็นจากลิ่มเลือดหรือเนื้อเยื่อมะเร็งด้วย contrast enhanced ultrasound/CT scan/MR imaging หรือการตัดชิ้นเนื้อลิ่มเลือดมาตรวจ (A1)
- 4) ผู้ป่วยตับแข็งที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล ควรได้รับการคัดกรองหากลุ่มโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ทำให้เลือดแข็งตัวง่าย (B2)
- 5) ควรเริ่มยาละลายลิ่มเลือดในผู้ป่วยทุกราย ที่มีการ prophylactic variceal bleeding ได้อย่างเพียงพอแล้ว (A1)
- 6) ควรให้ระดับยาละลายลิ่มเลือดได้ระดับของการรักษาเป็นเวลาน้อยกว่า 6 เดือน (B1)
- 7) ผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดดำ superior mesenteric และเคยมีประวัติอาการที่เข้าได้กับภาวะลำไส้ขาดเลือดหรือผู้ป่วยที่เข้าคิวรอการปลูกถ่ายตับ ควรพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดตลอดชีพ (C2)
- 8) หากผู้ป่วยเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัลซ้ำ ให้ขยายระยะเวลาการให้ยาละลายลิ่มเลือดไปจนกว่าผู้ป่วยจะได้รับการปลูกถ่ายตับ (B2)
- 9) ในผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการเข้าคิวรอปลูกถ่ายตับและมีการขยายขนาดของลิ่มเลือดที่อุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล โดยไม่ตอบสนองต่อยาละลายลิ่มเลือด พิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปทำ TIPS (B2)

## บทสรุป (Conclusion)

ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำพอร์ทัล (Portal vein thrombosis) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งเรื้อรังที่เป็นระยะรุนแรง ซึ่งมีความสำคัญในแง่การบอกพยากรณ์โรคโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับการปลูกถ่ายตับ อย่างไรก็ตามกลไกการดำเนินโรคที่แท้จริงยังไม่สามารถอธิบายได้แน่ชัดแต่เชื่อว่าเกิดจาก portal vein flow ที่ลดลงและการมีเหตุที่ทำให้เลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติ นอกจากนี้การมีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสัมพันธ์กับ

การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (variceal bleeding) และการหยุดเลือดที่ยากขึ้น จึงนำไปสู่แนวทางการรักษาด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือด ซึ่งต้องชั่งกับความเสี่ยงที่อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนคือเลือดออกได้ง่าย ดังนั้นจึงต้องมีการให้ยากลุ่ม NSBB ร่วมกับการรัด EVL เพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร ปัจจุบันมีการศึกษาในกลุ่มโรคนี้และมีข้อมูลเพิ่มเติมมากขึ้นเรื่อยๆ แต่ยังคงต้องการการศึกษาที่เป็น controlled trials ต่อไปในอนาคตเพื่อที่จะได้ข้อมูลแนวทางการรักษาซึ่งเป็นบทสรุปที่เหมาะสมและปลอดภัยสำหรับการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

## เอกสารอ้างอิง (Reference)

1. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-8.
2. Sogaard KK, Horvath-Puho E, Gronbaek H, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:96-101.
3. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-56.
4. Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. *Am J Med* 1992;92:173-82.
5. Janssen HL, Wijnhoud A, Haagsma EB, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001;49:720-4.
6. Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120:490-7.
7. Rodriguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, et al. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012;94:1145-53.
8. Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 1985;89:279-





86.

9. Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, et al. Prevalence of spontaneous hepatofugal portal flow in liver cirrhosis. Clinical and endoscopic correlation in 228 patients. *Gastroenterology* 1991;100:160-7.
10. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004;40:736-41.
11. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, et al. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992;16:1195-8.
12. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000;69:1873-81.
13. Charco R, Fuster J, Fondevila C, et al. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3904-5.
14. Manzanet G, Sanjuán F, Orbis P, et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2001;7:125-31.
15. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005;54:691-7.
16. Zocco MA, Di SE, De CR, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009;51:682-9.
17. Ogren M, Bergqvist D, Bjorck M, et al. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12:2115-9.
18. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, et al. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000;32:466-70.
19. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-64.



20. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:366-74.
21. Amitrano L, Guardascione MA. Management of portal vein thrombosis in cirrhotic patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009;1:e2009014.
22. Raja K, Jacob M, Asthana S. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4(4):320-31.
23. Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2009;13:1-9.
24. Jennings I, Calne RY, Baglin TP. Predictive value of von Willebrand factor to ristocetin cofactor ratio and thrombin-antithrombin complex levels for hepatic vessel thrombosis and graft rejection after liver transplantation. *Transplantation* 1994;57:1046-51.
25. De Caterina M, Tarantino G, Farina C, et al. Haemostasis unbalance in Pugh scored liver cirrhosis: characteristic changes of plasma levels of protein C versus protein S. *Haemostasis* 1993;23:229-35.
26. Raya-Sanchez JM, Gonzalez-Reimers E, Rodriguez-Martin JM, et al. Coagulation inhibitors in alcoholic liver cirrhosis. *Alcohol* 1998;15:19-23.
27. Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008;53:3012-7.
28. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-8.
29. Garcia-Fuster MJ, Abdilla N, Fabia MJ, et al. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:259-62.
30. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137:2105-11.
31. Shah V. Molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:S259-61.
32. Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, et al. De novo portal vein thrombosis



- in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol* 2013;108:568-74.
33. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia. *Endoscopy* 2002;34:535-8.
  34. Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, et al. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:339-43.
  35. Valla DC, Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th edition: Chapter 85 Vascular Diseases of the Liver. 1393-408.
  36. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Splanchnic vein thrombosis and variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1381-5.
  37. Augustin S, Altamirano J, Gonzalez A, et al. Effectiveness of combined pharmacologic and ligation therapy in high-risk patients with acute esophageal variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1787-95.
  38. D'Amico G, de Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Posttherapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
  39. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16:83-90.
  40. Condat B, Vilgrain V, Asselah T, et al. Portal cavernoma-associated cholangiopathy: a clinical and MR cholangiography coupled with MR portography imaging study. *Hepatology* 2003;37:1302-8.
  41. Subramanyam BR, Balthazar EJ, Lefleur RS, et al. Portal venous thrombosis: correlative analysis of sonography, CT and angiography. *Am J Gastroenterol* 1984;79:773-6.
  42. Ueno N, Sasaki A, Tomiyama T, et al. Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of cavernous transformation of the portal vein. *J Clin Ultrasound* 1997; 25:227-33.
  43. Bach AM, Hann LE, Brown KT, et al. Portal vein evaluation with US: compari-



- son to angiography combined with CT arterial portography. *Radiology* 1996; 201:149-54.
44. Lee HK, Park SJ, Yi BH, et al. Portal vein thrombosis: CT features. *Abdom Imag* 2008;33:72-9.
  45. Tublin ME, Dodd GD, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:719-23.
  46. Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-60.
  47. Senzolo M, Sartori M, Rossetto V, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:919-27.
  48. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:448-51.
  49. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and Safety of Anticoagulation on Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis 1. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:776-83.
  50. Werner KT, Sando S, Carey EJ, et al. Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2013;58(6):1776-80.
  51. Garcia-Pagàn JC, Buscarini E, Janssen HL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016;64(1):179-202.
  52. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 2008;47:1384-93.
  53. Lisman T, Kamphuisen PW, Northup PG, et al. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis -possibilities and caveats. *J Hepatol* 2013;59:358-66.
  54. Luca A, Miraglia R, Caruso S, et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with



cirrhosis. Gut 2011;60:846-52.

55. Ferral H, Gamboa P, Postoak DW, et al. Survival after elective transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation: prediction with model for end-stage liver disease score. Radiology 2004;231:231-6.
56. Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. World J Hepatol 2014;6(2):64-71.
57. Sarin SK, Philips CA, Kamath PS, et al. Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. Gastroenterology 2016;151(4):574-577.e3.

# การฉีดวัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง

อ.พญ. ณัชชญา จำริญกุล

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหารและตับ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ปัจจุบันถึงแม้คุณภาพในการรักษาพยาบาลที่ดีขึ้นจะทำให้ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังมีอายุเฉลี่ยที่ยืนยาวขึ้น แต่โรคติดเชื้อก็ยังคงเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่เป็นเหตุนำไปสู่การมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคตับชนิดเรื้อรัง ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยเพื่อป้องกันการติดเชื้อจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งไม่ยิ่งหย่อนไปกว่าการให้การรักษาด้านอื่นๆ สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในการป้องกันภาวะการติดเชื้อนอกเหนือจากการให้คำแนะนำเรื่องสุขลักษณะ อาหารและการปฏิบัติตัวด้านต่างๆ แล้วนั้น การฉีดวัคซีนป้องกันโรคก็เป็นกรรมวิธีการหนึ่งในการป้องกันโรคติดเชื้อที่สำคัญจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เป็นที่น่าเสียดายว่าในการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาในหลายประเทศ พบว่าอัตราของผู้ป่วยโรคตับที่ได้รับการฉีดวัคซีนที่ถูกต้องเหมาะสมนั้นยังอยู่ในเกณฑ์ที่ต่ำคือน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมด<sup>1,2</sup> ดังนั้นการรณรงค์ในเรื่องดังกล่าวจึงน่าจะมีประโยชน์ในการยกระดับการดูแลผู้ป่วยโรคตับชนิดเรื้อรังให้ดียิ่งขึ้นไป

หลักคิดสำคัญสำหรับการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคตับ มีสิ่งที่แพทย์ต้องคำนึงถึงอยู่หลายประการด้วยกัน กล่าวโดยสรุปได้แก่

1. วัคซีนป้องกันโรคต่างๆที่มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยโรคตับและหรือผู้ป่วยรายนั้นๆ ชนิดของวัคซีนและโปรแกรมการฉีดวัคซีน
2. ข้อมูลความปลอดภัยในการใช้วัคซีนในแต่ละชนิดในผู้ป่วยโรคตับ

3. ประสิทธิภาพการสร้างภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคตับ ซึ่งอาจจะลดลงในโรคตับบางชนิดหรือตามความรุนแรงของโรคตับ

## ข้อมูลทั่วไปสำหรับการฉีดวัคซีนในผู้ใหญ่

### ชนิดของวัคซีน

1. Live attenuated vaccine ได้แก่ varicella, measles, mumps, rubella (MMR), Influenza (nasal spray), zoster, yellow fever, rotavirus
2. Inactivate/killed vaccine ได้แก่ hepatitis A, Rabies, Polio (IPV)
3. Toxoid (inactivated toxin) ได้แก่ diphtheria, tetanus
4. Conjugate vaccine ได้แก่ hepatitis B, influenza (injection), pertussis, haemophilus influenza b, pneumococcal, meningococcal, human papillomavirus

วัคซีนหลายชนิดสามารถให้พร้อมกันในวันเดียวกันได้แต่ต้องฉีดในตำแหน่งที่ต่างกันและไม่นำวัคซีนไปผสมกัน ผู้ป่วยทั่วไปที่เป็นหวัดหรือมีไข้ต่ำๆ สามารถฉีดวัคซีนได้ สำหรับวัคซีนชนิด live attenuated vaccine ไม่ควรให้แก่หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยากดภูมิและผู้ป่วยเพิ่งได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือดไม่เกิน 3 เดือน และการฉีดวัคซีนชนิด live attenuated vaccine นี้สามารถให้พร้อมกันในวันเดียวกันได้แต่ถ้าไม่สามารถให้พร้อมกันได้ควรเว้นระยะห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน

ซึ่งกล่าวโดยรวมผู้ป่วยโรคตับชนิดเรื้อรังเองนั้นไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องซึ่งเป็นข้อห้ามสำหรับวัคซีนบางประเภท ดังนั้นจึงสามารถฉีดวัคซีนได้ทุกประเภท ยกเว้นผู้ป่วยกลุ่มโรค autoimmune hepatitis และผู้ป่วยหลังการเปลี่ยนตับ ซึ่งไม่สามารถฉีด live attenuated vaccine ได้

## การฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง

การฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังนั้นมีข้อบ่งชี้หลักอยู่ 2 ประการคือ

1. ข้อบ่งชี้ตามอายุและโรคประจำตัวอื่นๆ ซึ่งไม่แตกต่างจากบุคคลทั่วไป



## 2. ข้อบ่งชี้ที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับโรคตับเรื้อรัง

โดยมีข้อมูลที่น่าสนใจหนึ่งที่ได้ศึกษาพบว่า หากผู้ป่วยติดตามดูแลรักษาด้วยแพทย์เฉพาะทางด้านโรคตับโดยมากจะได้รับการฉีดวัคซีนที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับโรคตับโดยตรงครบถ้วนกว่าในกลุ่มที่ได้รับการดูแลโดยแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป แต่ในทางกลับกันผู้ป่วยกลุ่มนี้กลับได้รับวัคซีนที่มีข้อบ่งชี้ตามอายุน้อยกว่าผู้ป่วยที่ติดตามที่ระดับปฐมภูมิ<sup>2</sup> ซึ่งเป็นประเด็นที่แพทย์เฉพาะทางควรเพิ่มความตระหนักในการดูแล

**ตารางที่ 1** คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ป่วยและผู้สูงอายุ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ปีพ.ศ 2557<sup>3</sup>

| ช่วงอายุ      | วัคซีนป้องกันโรคที่แนะนำให้ฉีด   | ตารางการฉีด                    |
|---------------|--|--------------------------------|
| 18-26 ปี      | Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap)*                              | ฉีดกระตุ้นทุก 10 ปี (Td or TT) |
|               | Influenza  | ฉีดทุกปี                       |
|               | MMR  | ฉีด 2 dose ห่างกัน 1 เดือน     |
|               | HPV <sup>#</sup>   | ฉีด 3 dose                     |
|               | HBV หากพบว่าไม่มีภูมิคุ้มกัน   | ฉีด 3 dose                     |
| 27-65 ปี      | Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap)*                              | ฉีดกระตุ้นทุก 10 ปี (Td or TT) |
|               | Influenza  | ฉีดทุกปี                       |
|               | HBV หากพบว่าไม่มีภูมิคุ้มกัน   | หากพบว่าไม่มีภูมิคุ้มกัน       |
|               | 13-valent pneumococcal conjugate vaccine<br>ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี | ฉีด 1 dose                     |
| มากกว่า 65 ปี | Tetanus, diphtheria, pertussis (Td/Tdap)*                              | ฉีดกระตุ้นทุก 10 ปี (Td or TT) |
|               | Influenza  | ฉีดทุกปี                       |
|               | HBV หากพบว่าไม่มีภูมิคุ้มกัน   | ฉีด 3 dose                     |
|               | 13-valent pneumococcal conjugate vaccine                               | ฉีด 1 dose                     |
|               | 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine                          | ฉีด 1 dose                     |

\*สำหรับการฉีดวัคซีน tetanus, diphtheria, pertussis นั้นครั้งแรกควรเริ่มจากการให้ Tdap แต่สำหรับการฉีดวัคซีนเพื่อกระตุ้นนั้นให้เฉพาะ TT หรือ DT ก็เพียงพอ

<sup>#</sup>HPV วัคซีนแนะนำในเพศหญิง สำหรับเพศชายแนะนำเฉพาะในกลุ่มชายรักร่วมเพศ



ส่วนนี้ให้มากขึ้น

## การให้วัคซีนที่มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยโรคตับ

เป็นที่ทราบอย่างดีว่า ในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังการเกิดภาวะตับอักเสบชนิดเฉียบพลันเป็นสาเหตุหนึ่งซึ่งสามารถก่อให้เกิดการทำลายตับที่รุนแรง และอาจถึงขั้นทำให้เกิดภาวะตับวายและผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีจึงมีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังทุกคนที่ตรวจไม่พบว่ามีภูมิคุ้มกัน

### วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

ข้อมูลการศึกษาจากประเทศไทยโดย ชูติมา ประมูลสินทรัพย์และคณะในผู้ป่วยที่มีผู้ป่วยไวรัสบีหรือซีและที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน พบผู้ป่วยร้อยละ 46.8 เกิด severe hepatitis และมีอัตราการเสียชีวิตถึงหนึ่งในสามโดยผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมดมีอายุมากกว่า 50 ปี<sup>4</sup> ดังนั้นการให้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง โดยแนะนำให้ตรวจภูมิคุ้มกันก่อนเนื่องจากพบว่าผู้ป่วยไทยมากกว่า 25 ปีมากกว่าร้อยละ 80 มีภูมิคุ้มกันต่อต้านไวรัสตับอักเสบบีแล้ว<sup>5</sup>

สำหรับประสิทธิภาพการสร้างภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังนั้น พบว่าในผู้ป่วยตับแข็งระยะ compensate นั้นการสร้างภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 2 เข็มไม่ได้แตกต่างจากประชากรปกติ แต่สำหรับผู้ป่วยโรคตับแข็งในระยะ decompensate และผู้ป่วยหลังเปลี่ยนตับนั้น พบว่าอัตราการสร้างภูมิคุ้มกันลดเหลือเพียงร้อยละ 49-66 เท่านั้น<sup>6-9</sup> จึงมีความสำคัญอย่างมากที่ผู้ป่วยควรได้รับวัคซีนตั้งแต่แรกเริ่มการวินิจฉัยโรคตับแข็งเพื่อการสร้างระดับภูมิคุ้มกันที่ดีที่สุด ไม่แนะนำการตรวจระดับภูมิคุ้มกันหลังการฉีดวัคซีน และไม่มีข้อมูลสำหรับการให้วัคซีนซ้ำในกรณีที่การฉีดวัคซีนครั้งแรกไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้ ข้อมูลเรื่องความปลอดภัยนั้นพบว่าผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป

### วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

เนื่องจากประเทศไทยเป็น endemic area ของไวรัสตับอักเสบบี ราชวิทยาลัย

อายุรแพทย์แนะนำการฉีดวัคซีนในผู้ใหญ่ทุกคนที่ตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี<sup>3</sup> นอกจากนี้มี ดั้งนั้นราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเฉียบพลันพบว่า ร้อยละ 28 ของผู้ป่วยเกิดตับอักเสบนิดรุนแรง ได้แก่ hepatic encephalopathy, ascites หรือ prolonged prothrombin time<sup>10</sup> สำหรับประสิทธิภาพของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับแบบเรื้อรังขึ้นอยู่กับชนิดและความรุนแรงของโรค ในผู้ป่วยไขมันคั่งตับพบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดนี้เทียบเท่ากับในบุคคลทั่วไป<sup>11</sup> ในขณะที่ผู้ป่วยโรคตับจากการดื่มเหล้า ผู้ป่วยก่อนและหลังเปลี่ยนตับมีรายงานการสร้างภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่า<sup>12-14</sup> สำหรับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีนั้นอัตราการสร้างภูมิคุ้มกันมีรายงานระหว่างร้อยละ 69-100<sup>15,16</sup> และในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่อยู่ในระหว่างการรักษาด้วย interferon นั้นพบว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย interferon อัตราการสร้างภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอยู่นั้นน้อยกว่า (87% เทียบกับ 93%) แต่ไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ<sup>17</sup> อัตราการสร้างภูมิคุ้มกันมีการศึกษาโดยเพิ่มขนาด hepatitis B vaccine จาก 20 microgram เป็น 40 microgram พบว่าอัตราการสร้างภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคตับที่เกิดจากเหล้าเพิ่มขึ้นจาก 46% ในกลุ่มขนาดมาตรฐาน เป็น 75% ในกลุ่มที่ใช้วัคซีนขนาดสูง<sup>18</sup> แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นคำแนะนำสากล ยังคงต้องการข้อมูลจากการศึกษาวิจัยในประชากรขนาดใหญ่และผู้ป่วยโรคตับอื่นๆ กลุ่มอื่นเพิ่มเติมต่อไป

สำหรับการติดตามการสร้างภูมิคุ้มกันหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีนั้นไม่ได้แนะนำให้กระทำในทุกรายยกเว้นในกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูง เช่น ผู้ป่วยล้างไต บุคคลากรในสาขาวิชาชีพทางสุขภาพ กลุ่ม multiple sex partner เป็นต้น ส่วนผลข้างเคียงของการฉีดวัคซีนนี้ในผู้ป่วยโรคตับไม่แตกต่างจากบุคคลทั่วไป

### วัคซีนนิวโมคอคคัส

นอกเหนือจากผู้สูงอายุที่มีอายุเกิน 65 ปี พบว่าผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง โดยเฉพาะโรคตับที่เกิดจากการดื่มเหล้ามีอัตราการติดเชื้อ *S. pneumoniae* ที่สูงเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงเป็นข้อแนะนำมาตรฐานในการฉีดวัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัส โดยวัคซีนมี 2 รูปแบบ ได้แก่ 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar 13®)

และ 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (Pneumovax) ซึ่งในผู้ป่วยโรคตับนั้นแนะนำให้ฉีดทั้ง 2 ชนิด สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการสร้างภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนชนิดนี้ มีเพียงการศึกษาเดียว ในผู้ป่วยโรคตับจากการดื่มเหล้าจำนวน เพียง 15 คนพบว่าอัตราการสร้างภูมิคุ้มกันหลังวัคซีนนี้ ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม<sup>19</sup>

### วัคซีนไข้วัดใหญ่

ถึงแม้จะมีรายงานการเกิด liver decompensation และการตายจากการติดเชื้อไข้วัดใหญ่เพียงประปรายในผู้ป่วยโรคตับ แต่เป็นคำแนะนำสากลให้ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังทุกคนฉีดวัคซีนนี้ สำหรับข้อมูลประสิทธิภาพของวัคซีนนี้ไม่มีการรายงาน แต่พบการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยตับแข็งในประเทศเกาหลีที่ได้รับวัคซีนและไม่ได้รับพบว่าอัตราการป่วยด้วยอาการเหื่อนไข้วัดใหญ่ ภาวะแทรกซ้อนจากไข้วัดใหญ่ และจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อไข้วัดใหญ่จากการตรวจเพาะเชื้อ พบว่าน้อยกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน<sup>20</sup> สำหรับข้อมูลความปลอดภัยพบว่าวัคซีนชนิดนี้มีความปลอดภัยในการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่สำหรับวัคซีนที่เป็น nasal spray ซึ่งเป็นเชื้อที่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์ไม่มีข้อมูลมากเพียงพอ อย่างไรก็ตาม วัคซีนในรูปแบบนี้ยังไม่จำหน่ายในประเทศไทย

โดยสรุปการฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันโรคในผู้ป่วยโรคตับนั้นเป็นมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยที่สำคัญซึ่งแพทย์เวชปฏิบัติในทุกกระดับพึงตระหนักถึงความสำคัญศึกษาทำความเข้าใจ และผนวกโปรแกรมการฉีดวัคซีนเข้าเป็นส่วนหนึ่งของการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ในแบบองค์รวม และเนื่องจากผู้ป่วยโรคตับที่มีอาการรุนแรงส่วนใหญ่มักมีการสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่ดีนัก ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรได้รับวัคซีนตั้งแต่เริ่มแรกการวินิจฉัยโรคตับเรื้อรังนั้นๆ เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุดในการสร้างภูมิคุ้มกันโรค

## เอกสารอ้างอิง

1. Shim M, Khaykis I, Park J, Bini EJ. Susceptibility to hepatitis A in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus infection: missed opportunities for vaccination. *Hepatology* 2005;42(3):68.



2. Jacobs RJ, Meyerhoff AS, Saab S. Immunization needs of chronic liver disease patients seen in primary care versus specialist settings. *Dig Dis Sci* 2005;50(8):1525.
3. คณะอนุกรรมการร่างคำ เสนอแนะการให้วัคซีนในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557. คำแนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคสำหรับผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ (Recommended Adult and Elderly Immunization Schedule) ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2557 Available in <http://www.rcpt.org/index.php/2012-10-03-16-53-39/category/6-2013-02-02-09-02-52.html#>
4. Pramoolsinsap C, Poovorawan Y, Hirsch P, Busagorn N, Attamasirikul. Acute, hepatitis-A super-infection in HBV carriers, or chronic liver disease related to HBV or HCV. *Ann Trop Med Parasitol* 1999;93(7):745.
5. Ratanasuwan W, Sonji A, Tiengrim S, Techasathit W, Suwanagool S. Serological survey of viral hepatitis A, B, and C at Thai Central Region and Bangkok: a population base study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35(2):416-20.
6. Smallwood GA, Coloura CT, Martinez E, Stieber AC, Heffron TG. Can patients awaiting liver transplantation elicit an immune response to the hepatitis A vaccine?. *Transplant Proc* 2002;34(8):3289
7. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1601
8. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001;34(1):28.
9. Stark K, Günther M, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Linnig S, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1999;180(6):2014.
10. Sagnelli E, Coppola N, Messina V, Di Caprio D, Marrocco C, Marotta A, et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology* 2002;36(5):1285.
11. Koślińska-Berkan E, Kuydowicz J. The comparison of the humoral response among the patients with liver cirrhosis and steatosis of the liver after HBV



- vaccination. *Przegl Epidemiol* 2006;60(2):199.
12. Bronowicki JP, Weber-Larivaille F, Gut JP, Doffoël M, Vetter D. Comparison of immunogenicity of vaccination and serovaccination against hepatitis B virus in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21(11):848.
  13. Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 1997;103(3):217.
  14. Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanroman A, Nuño J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000;6(4):440.
  15. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999;59(4):463.
  16. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31(1):230.
  17. Elefsiniotis IS, Vezali E, Kamposioras K, Pantazis KD, Tontorova R, Ketikoglou I, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in treatment-naive and treatment-experienced chronic hepatitis C patients: the effect of pegylated interferon plus ribavirin treatment. *World J Gastroenterol* 2006;12(27):4420
  18. Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 1997;103:217.
  19. Pirovino M, Lydick E, Grob PJ, et al. Pneumococcal vaccination: the response of patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:946.
  20. Song JY, Cheong HJ, Ha SH, et al. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *J Clin Virol* 2007;39:159.

# Readmission in Cirrhosis: Growing Burden of Healthcare Economic in Thailand

**Sakkarin Chirapongsathorn, MD, MSc**

*Best Abstract of the Year Award: Academic Center, RCPT 2017  
Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine  
Phramongkutklo Hospital, College of Medicine*

Cirrhosis is the final pathway for several chronic liver diseases and is one of the leading causes of mortality worldwide. Cirrhosis is comprised of two broad prognostic stages. The stage where there is absence of any complications is termed compensated cirrhosis. The development of complications from portal hypertension including ascites, jaundice, variceal hemorrhage, hepatic encephalopathy, and hepatocellular carcinoma, characterizes decompensated cirrhosis, which is associated with shortened survival. Patients with decompensated cirrhosis are at risk for hospitalization due to complications of liver disease and readmissions following hospital dismissal. Patients with compensated cirrhosis are at lower risk for hospitalization and the reasons for hospitalization are non-hepatic comorbidity.

Patients with cirrhosis are also at risk for several complications that require readmission. Readmissions are a direct burden on the patient and the family and are associated with negative outcomes to the health care system. Several recent studies have shown a high rate of readmission in patients with cirrhosis and a trend towards an increase



in cost of health care delivery. According to the nationwide population-based study in Thailand using data from the National Health Security Office. The overall 30-day readmission rate in cirrhosis was 17% and most of patients were readmitted to primary care section. Compared with heart failure data from referral centers in Thailand, patients with cirrhosis have more 30-day readmission rate after their hospitalization. After readmission, 63.5% of patients died within 1 year. Causes of death were mostly from liver-related mortality and infection.

Physicians and hospitals should recognize the patient at high risk for readmission not only at dismissal from hospital but also at admission. Several strategies have been proposed to reduce the number of readmissions, but the efficacy of these strategies is questionable. Although the Model for End-Stage of Liver Disease (MELD) score can be a tool for risk stratification, many other factors such as frailty, comorbidity, socioeconomic status, and type of health care delivery system are probably independent risks for readmission. Studies aimed at the reduction of readmission in patients with cirrhosis are very limited, and much research is required before specific recommendations can be made to reduce readmissions.

## References

1. Chirapongsathorn S, Talwalkar JA, Kamath PS. Strategies to reduce hospital readmissions. *Semin Liver Dis* 2016;36(2):161-6.
2. Chirapongsathorn S, Talwalkar JA, Kamath PS. Readmission in cirrhosis: a growing problem. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016;14(2):236-46.
3. Chirapongsathorn S, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, Pan-ngum W, Phaosawasdi K, Treeprasertsuk S. Tu1526-30-day readmission and cost-analysis in patient with cirrhosis: a nationwide population-based data. *Gastroenterology* 2017;152 (Suppl 1):S1196.

# ในงานประชุมวิชาการกลางปีสมาคมฯ วันที่ 20-22 กรกฎาคม พ.ศ. 2560

Booth 1



Booth 2

การแข่งขัน GI Tournament







จุดลงทะเบียน

ทีมจากราชาวิถีชนะเลิศการแข่งขัน  
GI Tournament



**รางวัล**

- ทีมที่ 1 Gift voucher มูลค่า 5000 บาท + หนังสือ
- ทีมที่ 2 Gift voucher มูลค่า 4500 บาท + หนังสือ
- ทีมที่ 3 Gift voucher มูลค่า 3000 บาท + หนังสือ
- ทีมที่ 4 หนังสือ



นพ.พีระนาท โชติวิทย์ธรากร  
ได้รับรางวัลผลงานวิจัยระดับดีเด่น  
ประจำปี 2560



นพ.ศุภวัฒน์ จิรไพโรจน์  
ได้รับรางวัล Ipad Pro



นพ.สรารักษ์ ชูสกุล  
ได้รับรางวัลผลงานวิจัยระดับ  
ดีเด่นประจำปี 2560



พญ.รจนา ธนะเจริญกิจ ได้รับรางวัล Ipad Pro



พญ.วรวรรณ บุญญากาศ ได้รับรางวัล Ipad Pro



พญ.ศุภฤดี บุญญากาศ ได้รับรางวัลผลงานวิจัยระดับตีประจำปี 2560



บรรยากาศในห้องประชุม 1



บรรยากาศในห้องประชุม 2

**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 (ที่สามารถติดต่อและส่งจดหมายถึงได้) บ้านเลขที่ ..... ตรอก/ซอย ..... ถนน .....  
ตำบล/แขวง ..... อำเภอ/เขต ..... จังหวัด ..... รหัสไปรษณีย์ .....  
โทรศัพท์ .....
4. ที่ทำงาน .....  
โทรศัพท์ ..... โทรสาร .....
5. การติดต่อทางไปรษณีย์ กรุณาส่งไปที่ [ ] บ้าน [ ] ที่ทำงาน
6. ผู้รับรองในการสมัครสมาชิกของสมาคมฯครั้งนี้ คือ  
1) .....  
2) .....

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

1. 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 .....

(.....)