

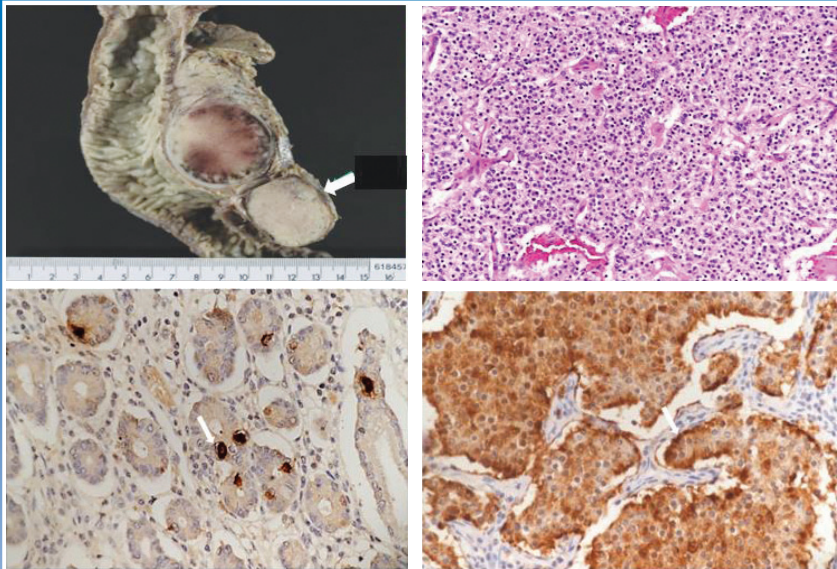
จุลสาร



<http://www.gastrothai.net>

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 26 ฉบับที่ 123 ประจำเดือน กันยายน-ธันวาคม 2562



- A young Thai female with chronic watery diarrhea
- A young Thai male with hematochezia and partial gut obstruction
- How to improve the quality of duodenoscope reprocessing
- Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma
- Irritable bowel syndrome and microbiota

บรรณาธิการ

รภัส พิทยานนท์

สารบัญ

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ วาระ พ.ศ. 2562-2563	1
บรรณาธิการบอกกล่าวเส้าความ	4
รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 4/2562, 5/2562, 6/2562	6

Interhospital Conference

A Young Thai Female with Chronic Watery Diarrhea	28
<i>นพ.กิตติศัพท์ ว่องวิริยะกิจ, อ.นพ.ชาญณรงค์ ตริสุวรรณวัฒน์ ผศ.นพ. กาจพงษ์ เตชภูวานันท์</i>	
A Young Thai Male with Hematochezia and Partial Gut Obstruction	45
<i>พญ.รัตติกร สุนทรารัตน์พงษ์, ผศ.นพ.ศิษฏ์ ศิริมลพิวัฒน์</i>	

Topic Review

การปรับปรุงคุณภาพของการล้างทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดี และตับอ่อน	59
(How to improve the quality of duodenoscope reprocessing)	
<i>นพ.ปิยภูมิ ภาคย์วิศาล, รศ.พญ.วิริยาพร ฤทธิพิศ</i>	
Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma	78
<i>นพ.ธวัชพร ช่อนกลิ่น, รศ.พญ.สุภัทศรี เศรษฐสุนันท์</i>	
โรคลำไส้แปรปรวนและการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้	101
(Irritable bowel syndrome and microbiota)	
<i>พญ.ศุภมา ชื่นสกุล, อ.นพ.สว่างพงษ์ จันดี</i>	

ภาพข่าวสมาคม ฯ

ใบสมัครสมาชิกสมาคม	122
	125

จัดรูปเล่ม

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

สวัสดิ์ค๊ะ ท่านสมาชิกสมาคมฯที่เคารพ

พบกันอีกครั้งนะคะกับจุลสารสมาคมฯฉบับสุดท้าย ของปี 2562 ในเดือนธันวาคมนี้ ที่ผ่านมามีน้ำหนักที่จังหวัดอุบลราชธานีอย่างหนัก จึงทำให้ทางสมาคมต้องเลื่อนการจัด GI สัญจร ที่รพ.สรรพสิทธิ์ประสงค์ จ.อุบลราชธานี มาเป็นวันที่ 25 พฤศจิกายน 2562 แทน แต่บรรยากาศก็ยังคึกคัก ผู้เข้าร่วมฟังประชุมล้นหลามเหมือนเคยค่ะ นอกจากนี้ทางสมาคมฯยังได้ไปออกหน่วยส่งกล้องคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่จังหวัดระนอง 2 ครั้ง บรรยากาศการจัดงานอยู่ในภาพข่าวสมาคมฯ ค่ะ

จุลสารสมาคมฯฉบับนี้ ได้ที่มกอบรรณาธิการ ได้แก่ อาจารย์ธัญพร จันทโรจรัญศิริ อาจารย์พิมพ์ศิริ ศรีพงษ์พันธ์ และ อาจารย์ศุภมาส เจริญอักษร มาช่วยปรับเนื้อหา Topic review จนได้เรื่องที่น่าสนใจมา 3 เรื่อง ต้องขอบพระคุณอาจารย์ทั้ง 3 ท่านด้วยค่ะ ส่วนเคลสจาก Interhospital conference ทั้ง 2 เคลส ก็เป็นเคลสที่น่าสนใจมากค่ะ ขอให้ลองอ่านดูนะคะ ว่าท่านจะวินิจฉัยผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้ได้ถูกต้องหรือไม่ค่ะ

ขอประชาสัมพันธ์งานประชุมวิชาการปลายปีของสมาคมฯ ที่จะจัดขึ้นในวันที่ 19-21 ธันวาคม 2562 นี้ ที่โรงแรม อโนมา แกรนด์ กรุงเทพฯ ค่ะ หัวข้อบรรยายที่น่าสนใจมาก โดยปีนี้ได้รับเกียรติจาก Prof. Alan Barkun จาก McGill University ซึ่งเป็นคนหลักในการเขียน Guideline GI bleeding ในอดีตหลายฉบับ และล่าสุดที่เพิ่งตีพิมพ์ในเดือนตุลาคมที่ผ่านมา มาเป็นผู้บรรยาย “Vikit Viranuvatti’s Lecture” ในหัวข้อ “Non-variceal upper GI bleeding: What do the new international guidelines recommend in 2020” ค่ะ

สุดท้ายนี้ทางสมาคมฯ ขอแสดงความอาลัยแด่ พล.อ.ต.นพ.สุจินต์ จารุจินดา อดีตคณบดีสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่ได้ถึงแก่กรรมเมื่อวันที่ 5 ตุลาคม 2562 ทั้งนี้สมาคมฯได้ร่วมเป็นเจ้าภาพสวดพระอภิธรรมศพ เมื่อวันที่ 10 ตุลาคม 2562 ณ วัดพระศรีมหาธาตุ บางเขน กรุงเทพฯ โดยมีตัวแทนจากสมาคมฯร่วมงานสวดอภิธรรม



ได้แก่ พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา, ศ.นพ.พินิจ กุลละวณิชย์, ศ.นพ.สิน อรุณราชูร์ และ
น.อ.นพ.ชินวัตร สุทธิวนา ค่ะ

หากสมาชิกท่านใดมีคำแนะนำ หรือข้อเสนอแนะเพิ่มเติม สามารถแจ้งมาได้ทั้งที่ e-mail
: rapat125@gmail.com ทางกองบรรณาธิการยินดีรับฟังความคิดเห็นจากทุกท่านค่ะ แล้วพบ
กันอีกครั้งในปี 2563 ค่ะ

พญ. รภัส พิทยานนท์

บรรณาธิการ

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

รายงานการประชุมครั้งที่ 4/2562

วันศุกร์ที่ 21 มิถุนายน 2562 เวลา 10.00-12.00 น.

ณ ห้องประชุมบ้านไทย 2 ชั้น 2 โรงแรมสุโกศล ถ.ศรีอยุธยา เขตราชเทวี กรุงเทพฯ

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.สิน	อนุราษฎร์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	รองตำแหน่งนายก
3. นพ.สมชาย	ลีลากุลวงศ์	อุปนายก
4. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษ์	เลขาธิการ
5. พญ.รภัศ	พิทยานนท์	รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
7. พญ.อาภัสณี	โสภณสถฐ์สุข	ประธานฝ่ายวิจัย
8. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญญัติเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
9. พญ.สตีมีย์	อนิวรรณ	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
10. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
11. น.ต.พญ.ชนันทา	หงษ์ธนากร	กรรมการกลาง
12. พญ.นภาพร	จรรย์กุล	กรรมการกลาง
13. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
14. พญ.บุบผา	พรธิสาร	กรรมการกลาง
15. นพ.ปิยะพันธ์	พฤษพานิช	กรรมการกลาง
16. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
17. นพ.อุทัย	แก้วเอี่ยม	กรรมการกลาง
18. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา



- | | | |
|-------------------|----------|-----------|
| 19. พญ.วโรชา | มหาชัย | ที่ปรึกษา |
| 20. พล.ต.นพ.วิชัย | ชัยประภา | ที่ปรึกษา |

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

- | | | |
|--------------------|-----------------|---------------------------------------|
| 1. นพ.พงษ์ภพ | อินทรประสงค์ | ปฏิคมและสวัสดิการ |
| 2. นพ.ทวีศักดิ์ | แทนวันดี | ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง |
| 3. นพ.มล.ทยา | กิตติยากร | ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม |
| 4. นพ.สุพจน์ | พงศ์ประสพชัย | ประธานฝ่ายวารสาร |
| 5. นพ.สุริยะ | จ๊กกะพาก | ประธานฝ่ายหาทุน |
| 6. นพ.สถาพร | มานัสสถิตย์ | ประธานฝ่ายจริยธรรม |
| 7. นพ.จุลจักร | ลิ้มศรีวิไล | ผู้แทนชมรมลำไส้เล็กลำไส้ใหญ่ |
| 8. นพ.รัฐกร | วิไลชนม์ | ผู้แทนชมรมโรคกระเพาะอาหาร |
| 9. นพ.คมสันต์ | เลิศคุณิณีจ | กรรมการกลาง |
| 10. นพ.ธีระ | พิรัชวิสุทธิ์ | กรรมการกลาง |
| 11. น.อ.นพ.ชินวัตร | สุทธิวนา | กรรมการกลาง |
| 12. พญ.ธนิดา | สุทธิชัยมงคล | กรรมการกลาง |
| 13. นพ.ธเนศ | ชิตาพนารักษ์ | กรรมการกลาง |
| 14. พญ.ปิยะธิดา | หาญสมบุรณ์ | กรรมการกลาง |
| 15. พญ.รัตน์า | บุญศิริจันทร์ | กรรมการกลาง |
| 16. นพ.พูลชัย | จรัสเจริญวิทยา | กรรมการกลาง |
| 17. นพ.รังสรรค์ | ฤกษ์นิมิตร | กรรมการกลาง |
| 18. นพ.โอฬาร | วิวัฒนาช่าง | กรรมการกลาง |
| 19. พญ.กรรณิการ์ | พรพัฒน์กุล | ที่ปรึกษา |
| 20. นพ.จรินทร์ | โรจน์บวรวิทยา | ที่ปรึกษา |
| 21. พญ.โฉมศรี | โฆษิตชัยวัฒน์ | ที่ปรึกษา |
| 22. พญ.ชุตินา | ประมุขสินทรัพย์ | ที่ปรึกษา |
| 23. นพ.เต็มชัย | ไชยhurst | ที่ปรึกษา |

24. นพ.ทวี	รัตน์ชูเอก	ที่ปรึกษา
25. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
26. นพ.พิศาล	ไ้ม่เรียง	ที่ปรึกษา
27. นพ.บัญญัติ	โอวาทฟารพร	ที่ปรึกษา
28. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	ที่ปรึกษา
29. นพ.รุจาพงษ์	สุขบพ	ที่ปรึกษา
30. พญ.วัฒนา	สุขีไพศาลเจริญ	ที่ปรึกษา
31. นพ.ศตวรรษ	ทองสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
32. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฐ	ที่ปรึกษา
33. พญ.ศิวะพร	ไชยนวัต	ที่ปรึกษา
34. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ที่ปรึกษา
35. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
35. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
37. พล.ท.นพ.สุรพล	ชินรัตน์กุล	ที่ปรึกษา
37. นพ.องอาจ	ไพโรสณทรางกูร	ที่ปรึกษา
39. พญ.อภิัญญา	สิรพันธ์	ที่ปรึกษา
40. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

เปิดประชุมเวลา 10.15 น. โดย นพ.สิน อนุราษฎร์ เป็นประธานในที่ประชุม

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ

ไม่มี

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 3/2562

ที่ประชุมมีมติแก้ไขรายงานการประชุมครั้งที่ 3/2562 ดังนี้

หน้า 6 ข้อ 3

แก้จาก



ที่ประชุมพิจารณาเห็นว่าควรจะทำ American Board นั้น ต้องศึกษาความเป็นไปได้แต่ละสถาบันบางแห่งอาจจะทำได้ บางแห่งอาจจะทำไม่ได้ อย่างไรก็ตามฝากไปยังประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญาศึกษาข้อมูลให้ละเอียด และเมื่อได้ข้อมูลที่แน่ใจแล้ว ค่อยมานำเสนอในที่ประชุมที่ประชุม

แก้เป็น

ที่ประชุมพิจารณาเห็นว่าควรจะทำ American Board of Gastroenterology นั้น จะต้องสอบได้ American

Board of Internal Medicine มาก่อน โดย นพ.สิน อนุราษฎร์ จะสอบถามไปยังคณะกรรมการของ American Board of Internal Medicine และ Gastroenterology รวมถึงทางราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ถึงความเป็นไปได้ ซึ่งหากเป็นไปได้ ก็จะต้องมีการตรวจประเมินหลักสูตรฯและความพร้อมของแต่ละสถาบันอีก

หลังจากแก้ไขรายงานการประชุมแล้ว ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 3/2562

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 ผู้บรรยาย “Vikit Viranuvatti's Lecture” ในการประชุมวิชาการประจำปี 2562

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล แจ้งที่ประชุมแทน นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี ประธานฝ่ายวิชาการว่า ขอเสนอ Prof. Alan Barkun จาก McGill University เป็นผู้บรรยาย “Vikit Viranuvatti's Lecture” ในการประชุมวิชาการประจำปี ระหว่างวันที่ 19-21 ธันวาคม 2562 ณ โรงแรมอโนมา แกรนด์, กรุงเทพฯ

ที่ประชุมสรุปมีมติอนุมัติและมีข้อเสนอดังนี้

1. สมาคมฯควรพยายามเสนอชื่อผู้ที่เชิญมาบรรยาย เพื่อรับการคัดเลือกเป็นองค์ปาฐก “ปาฐกถา วิถีจ วิรานูวัตดี”

ในการประชุมวิชาการประจำปีของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยด้วย

2. สมาคมฯควรจะทำสั้งวลและมอบให้แต่ปาฐกเพื่อเป็นเกียรติด้วย

3.2 ทูลสนับสนุนงานวิจัยสำหรับสมาชิกสมาคมฯ จำนวน 1 ทูล

พญ.อาภัสณี โสภณสถุรักษ์สุข แจ้งที่ประชุมว่า ตามที่สมาคมฯ มีประกาศให้ทูลสนับสนุนงานวิจัยสำหรับสมาชิกสมาคมฯ ซึ่งหมดเขตยื่นความจำนงเมื่อวันที่ 30 มิถุนายน 2562 แล้วนั้น มีผู้ยื่นเอกสารเพื่อขอรับทุน 1 ทูล คือ

พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ จากรพ.จุฬาลงกรณ์ ชื่อโครงการ การศึกษาองค์ประกอบของสารประกอบอินทรีย์ระเหยง่ายเพื่อใช้ในการคัดกรองและวินิจฉัยผู้ป่วยโรคมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma โดยขอรับทุนสนับสนุนปีละ 50,000 บาท ระยะเวลาดำเนินการ 2 ปี

ที่ประชุมมีมติอนุมัติทุนปีละ 50,000 บาท เป็นระยะเวลา 2 ปี

3.3 สรุปการจัดงานประชุม WGO-GASTRO2018

พญ.วโรชา มหาชัยและนพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ แจ้งที่ประชุมว่า รายได้สุทธิจากการจัดประชุมครั้งนี้ได้ตามเป้าหมาย และคาดว่าจะสามารถโอนไปยังแต่ละสมาคมฯ ได้ภายในเดือนกรกฎาคมนี้ โดยยังมีเงินเหลือจากในส่วนที่ได้รับจากสำนักงานส่งเสริมการจัดประชุมและนิทรรศการ (Thailand Convention and Exhibition Bureau: TCEB) อีกสี่แสนบาท ซึ่งสามารถใช้ในการกิจการสมาคมฯ รวมถึงการเตรียม Bid-APDW 2022 ได้

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.4 ความคืบหน้าในการเตรียม Bid-APDW2022

นพ.สมชาย สีสากุลวงศ์ แจ้งที่ประชุมว่า

1. คณะกรรมการ Bid-APDW เสนอให้ bid ปี 2022 เนื่องจากคณะกรรมการ APDW ฟูดับปัจจุบัน ซึ่งมีความใกล้ชิดกับทางสมาคมฯ จะหมดวาระในปี 2022 และการแข่งขันฟุตบอลโลก 2022 ไม่น่าจะมีผลกระทบต่อการประชุม

2. ช่วงเวลาประชุมน่าจะเป็นช่วง 10-13 November 2022 ซึ่งยังอาจต้องมีการเปลี่ยนแปลง เนื่องจากต้องจัดห่างจากการประชุม UEGW อย่างน้อย 6 สัปดาห์แต่ขณะนี้ทางการประชุม UEGW ยังไม่ได้กำหนดวันที่แน่นอน



3. สำนักงานส่งเสริมการจัดประชุมและนิทรรศการ (Thailand Convention and Exhibition Bureau: TCEB) ได้ อนุมัติทุนสนับสนุนการ bid เป็นจำนวนเงิน 750,000 บาท ซึ่งหากเงินไม่พอ อาจจะต้องขอรับการสนับสนุนจากสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

4. สำหรับสถานที่จัดประชุมนั้น ข้อกำหนดระบุว่าต้องสามารถรองรับผู้เข้าร่วมประชุมได้ไม่น้อยกว่า 2,000 คน โดยคาดว่าจะมีผู้เข้าร่วมประชุมไม่ต่ำกว่า 3,000 คน คณะกรรมการพิจารณาแล้วเห็นว่าศูนย์ประชุมไบเทคมีความพร้อมมากกว่าศูนย์ประชุมสิริกิติ์ ซึ่งขณะนี้กำลังปิดปรับปรุงและไม่แน่ใจว่าจะเสร็จทันการประชุมหรือไม่

5. คณะกรรมการ Bid-APDW จะเดินทางไป bid ในวันที่ 12-15 ธันวาคม 2562 ณ เมืองกัลกัตตา ประเทศอินเดีย ซึ่งจะมีคณะกรรมการหลายท่านที่เป็นวิทยากรในการบรรยายครั้งนี้ด้วย

6. มีบริษัทาร่วมสนับสนุนทุนในการเดินทางไป bid จำนวน 1 ท่าน
ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.5 การจัดทำวารสารสมาคม

นพ.ก่าธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งที่ประชุมว่า ตามที่นายกสมาคมฯมีความสนใจที่จะทำวารสารสมาคมฯเพื่อจะตีพิมพ์งานวิจัยของแพทย์และเฟลโลว์นั้น ปัจจุบันยังไม่สามารถหาผู้ที่รับเป็นบรรณาธิการได้ แต่ยังมีแนวทางดำเนินการอีกหลายทาง โดยที่ประชุมได้พิจารณาให้ความเห็นและอภิปรายอย่างกว้างขวาง

ที่ประชุมมีมติมอบหมายให้ นพ.ก่าธร เผ่าสวัสดิ์ จัดตั้งคณะทำงานเพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการจัดทำวารสาร

3.6 การจัดตั้งมูลนิธิโรคระบบทางเดินอาหาร

นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา ตัดภารกิจไม่สามารถเข้าร่วมประชุมได้ จึงส่งเอกสารเพื่อให้ที่ประชุมได้พิจารณา



วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ (ถ้ามี)
ไม่มี

ปิดประชุมเวลา 11.35 น.

นพ.พิเศษ พิเศษพงษ์ชา

เลขาธิการสมาคมฯตรวจรายงานการประชุม

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

รายงานการประชุมครั้งที่ 5/2562

วันศุกร์ที่ 2 สิงหาคม 2562 เวลา 10.00-12.00 น.

ณ ห้องประชุมบ้านไทย 2 ชั้น 2 โรงแรมสุโกศล ถ.ศรีอยุธยา เขตราชเทวี กรุงเทพฯ

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.สิน	อนุราษฎร์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	รองตำแหน่งนายก
3. นพ.สมชาย	ลีลากุลวงศ์	อุปนายก
4. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษ์	เลขาธิการ
5. พญ.รภัส	พิทยานนท์	รองเลขาธิการ
6. นพ.พงษ์ภพ	อินทรประสงค์	ปฏิคมและสวัสดิการ
7. พญ.อาภัสณี	โสภณสถฐ์สุข	ประธานฝ่ายวิจัย
8. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญญัติเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
9. นพ.มล.ทยา	กิตติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
10. พญ.สตีมีย์	อนิวรรณ	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
11. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุทัยชัย	กรรมการกลาง
12. น.ต.พญ.ชนันทา	หงษ์ธนากร	กรรมการกลาง
13. น.อ.นพ.ชินวัตร	สุทธิวนา	กรรมการกลาง
14. พญ.ธนิดา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
15. นพ.ภูริพงศ์	กิจดำรงธรรม	แทน นพ.ธนศ ชิตาพานำรักษ์ กรรมการกลาง
16. พญ.เนภาพร	จำรุงกุล	กรรมการกลาง
17. นพ.นรินทร์	อจลชนันท์	กรรมการกลาง
18. พญ.บุบผา	พรธิสาร	กรรมการกลาง
19. นพ.ปิยะพันธ์	พฤษพานิช	กรรมการกลาง

20. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรมการกลาง
21. นพ.กาลพงศ์	เดชภูวนันท์	แทน พญ.รัตนา บุญศิริจันทร์ กรมการกลาง
22. นพ.อุทัย	แก้วเอียน	กรมการกลาง
23. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
24. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
25. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรียญก
2. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
3. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสพชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
4. นพ.สุริยะ	จักกะพาก	ประธานฝ่ายหาทุน
5. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ประธานฝ่ายจริยธรรม
6. นพ.จุลจักร	ลิ้มศรีวิไล	ผู้แทนชมรมลำไส้เล็กลำไส้ใหญ่
7. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ผู้แทนชมรมโรคกระเพาะอาหาร
8. นพ.คมสันต์	เลิศคุณิณีจ	กรมการกลาง
9. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธ์	กรมการกลาง
10. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบุญณ์	กรมการกลาง
11. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	กรมการกลาง
12. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรมการกลาง
13. นพ.ไอฟาร์	วิวัฒนาช่าง	กรมการกลาง
14. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
15. พญ.โฉมศรี	ไฉษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
16. พญ.ชุดิมา	ประมูลสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
17. นพ.เต็มชัย	ไชยภูวัตติ	ที่ปรึกษา
18. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา



19. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
20. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
21. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
22. นพ.บัญชา	โหวาทพารพร	ที่ปรึกษา
23. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	ที่ปรึกษา
24. นพ.รุจาพงษ์	สุขบพท	ที่ปรึกษา
25. พญ.วัฒนา	สุขีไพศาลเจริญ	ที่ปรึกษา
26. นพ.ศตวรรษ	ทองสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
27. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฏฐ์	ที่ปรึกษา
28. พญ.ศิระพร	ไชยนุวัตติ	ที่ปรึกษา
29. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ที่ปรึกษา
30. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
31. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
32. พล.ท.นพ.สุรพล	ชินรัตน์กุล	ที่ปรึกษา
33. นพ.องอาจ	ไพโรสณทรางกูร	ที่ปรึกษา
34. พญ.อภิัญญา	สิริพันธ์	ที่ปรึกษา
35. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

เปิดประชุมเวลา 10.00 น. โดย นพ.สิน อนุราษฎร์ เป็นประธานในที่ประชุม

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ

ไม่มี

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 4/2562

ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 4 โดยไม่มีแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 พิจารณาและรับรองผลสอบแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขา

อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ประจำปี 2562

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

1. เมื่อวันที่ 29 มีนาคม 2562 ได้มีการจัดสอบรายยาวของแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขายูรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ชั้นปีที่ 2 โดยมี 6 สนามสอบ คือ รพ.ศิริราช รพ.รามธิบดี รพ.จุฬาลงกรณ์ รพ.ราชวิถี รพ.พระมงกุฎเกล้า และ รพ.ธรรมศาสตร์

1.1 มีแพทย์ประจำบ้าน ชั้นปีที่ 2 เข้าสอบ 33 ท่าน ซึ่งคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ได้พิจารณาและรับรองผลสอบ ในวันศุกร์ที่ 24 พฤษภาคม 2562 มีมติให้สอบผ่าน 32 ท่าน และไม่ผ่าน 1 ท่าน โดยให้ผู้ที่สอบไม่ผ่าน สอบซ่อมอีกครั้ง ในวันที่ 3 กรกฎาคม 2562 ณ สนามสอบ รพ.ศิริราช

2. เมื่อวันที่ 1-2 กรกฎาคม ได้มีการจัดสอบภาคทฤษฎี ณ ห้องประชุมวิชัยยุทธ 1 รพ.วิชัยยุทธ

3. มีแพทย์ประจำบ้าน ชั้นปีที่ 2 เข้าสอบ 33 ท่านและมีผู้สอบซ่อมภาคทฤษฎี จำนวน 1 ท่าน รวมเป็น 34 ท่าน

3.1 สอบภาคทฤษฎี MCQ และ MEQ ในวันที่ 1 กรกฎาคม 2562

3.2 สอบภาคปฏิบัติ OSCE ในวันที่ 2 กรกฎาคม 2562

3.3 เกณฑ์การพิจารณาผลการสอบใช้ตามหลักสูตรฉบับปรับปรุงใหม่ ฉบับ พ.ศ 2557 ซึ่งได้กำหนดไว้ดังนี้

ก. การสอบข้อเขียน ประกอบด้วยข้อสอบ multiple choices question (MCQ) และ modified essay question (MEQ) หรืออื่นๆ เกณฑ์การตัดสินการสอบผ่านใช้แบบอิงเกณฑ์

ข. การสอบรายยาว (long case) เกณฑ์การตัดสินการสอบผ่าน กำหนดเกณฑ์ผ่านที่ร้อยละ 60

ค. การสอบ Objective Structured Clinical Examination (OSCE) ได้แก่ การแปลผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร ภาพรังสีต่างๆ พยาธิวิทยา การสืบค้นอื่นๆทางทางเดินอาหาร และทักษะอื่นๆ เกณฑ์การตัดสินการสอบผ่านใช้



แบบอิงเกณฑ์

4. การพิจารณาคัดเลือกข้อสอบ MCQ, MEQ และ OSCE

4.1 ส่งจดหมายไปยังสถาบันฝึกอบรม เพื่อขอข้อสอบ MCQ, MEQ และ OSCE

4.2 ประชุมคณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ พิจารณาคัดเลือกข้อสอบ MCQ, MEQ และ OSCE

ทั้งหมด 4 ครั้ง

5. อธิบายถึงขั้นตอนการคิดคะแนนตามเกณฑ์มาตรฐาน กระบวนการคิดค่า AI

ที่ประชุมได้พิจารณาผลสอบแล้ว มีมติรับรองผลการสอบดังนี้

1. คะแนนสอบ MEQ + MCQ ใช้เกณฑ์การตัดสินการสอบผ่านใช้แบบอิงเกณฑ์

ที่ประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคม พิจารณาแล้ว

มีผู้สอบไม่ผ่าน 1 ท่าน ซึ่งเป็นผู้ที่สอบซ่อม

2. คะแนนสอบ OSCE ใช้เกณฑ์การตัดสินการสอบผ่านใช้แบบอิงเกณฑ์

ผู้สอบไม่ผ่าน 1 ท่าน ซึ่งเป็นผู้ที่สอบซ่อม

6. ผู้ที่สอบไม่ผ่านรายยาว 1 ท่านและสอบซ่อมเมื่อวันที่ 3 กรกฎาคม 2562 นั้นสอบผ่าน

7. มีผู้ที่ได้รับวุฒิปริญญาสาขาอายุรศาสตร์โรกระบบทางเดินอาหารจากต่างประเทศ เข้าสอบสัมภาษณ์เพื่อขอหนังสืออนุมัติบัตรฯ 1 ท่าน คือ นพ.ภาฤทธิ์ เมฆอรุณกมล ได้รับการสอบสัมภาษณ์เมื่อวันที่ 2 สิงหาคม 2562 โดยมีกรรมการสอบคือ นพ.สิน อนุราษฎร์, พญ.อาภัสณี โสภณสฤกษ์สุสุข และ นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล ผลการสัมภาษณ์คือผ่าน

ที่ประชุมได้พิจารณาและมีมติดังนี้

1. อนุมัติให้แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาอายุรศาสตร์โรกระบบทางเดินอาหาร สอบผ่านภาคปฏิบัติและภาคทฤษฎี จำนวน 33 ท่าน และสอบไม่ผ่านภา

คทฤษฎี จำนวน 1 ท่าน

2. เสนอให้ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญาทำจดหมายขอข้อสอบ MCQ ไปยังหัวหน้าสถาบันฝึกอบรม เพื่อให้หัวหน้าสถาบันกระจายการขอข้อสอบไปยังอาจารย์ในสังกัดต่อไป

3. สำหรับผู้ที่สอบซ่อมไม่ผ่านหลายครั้ง ขอให้ต้นสังกัดพิจารณาว่าจะส่งสอบในครั้งต่อไปหรือไม่ โดยอาจพิจารณาให้มารับการฝึกอบรมเพิ่มเติมก่อนสอบ

3.2 การเสนอชื่อผู้สมควรได้รับการคัดเลือกเป็นปาฐกในปาฐกถา “วิกิจ วิจารณ์วัตต์” และ “Presidential Lecture” ในการประชุมวิชาการประจำปี 2563 ของ ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นพ.พิเศษ พิเศษพงษา แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าราชวิทยาลัยอายุร แพทย์จะจัดการประชุมวิชาการประจำปี 2563 และได้ทำจดหมายแจ้งมายังนายกสมา คมฯเพื่อขอเชิญให้เสนอชื่อผู้สมควรได้รับเลือกเป็นปาฐกในปาฐกถา “วิกิจ วิจารณ์วัตต์” และ “Presidential Lecture” โดยเมื่อปี 2561 สมาคมฯได้เสนอ Prof. Francis K. L. Chan และได้รับการคัดเลือกให้บรรยายในหัวข้อ “Eat, Drink and be Merry” ดัง นั้นจึงขอเชิญให้กรรมการสมาคมจะเสนอชื่อพร้อมทั้งประวัติผู้ถูกเสนอชื่อไปยังฝ่าย เลขานุการสมาคม ภายในวันที่ 31 สิงหาคม 2562

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.3 การเดินทางไปร่วม bid-APDW2022

นพ.สมชาย สีสากุลวงค์ แจ้งที่ประชุมดังนี้

1. กำหนดวันเดินทางไปร่วม bid-APDW2022 ในวันที่ 12-15 ธันวาคม 2562 ณ เมืองกัลกัตตา ประเทศอินเดีย

2. ผู้ร่วมเดินทางประกอบไปด้วย

2.1 คณะกรรมการดำเนินการ bid-APDW2022 ที่เป็นวิทยากรใน การประชุม APDW2022 จำนวน 8 ท่าน

2.2 คณะกรรมการดำเนินการ bid-APDW2022 จำนวน 8 ท่าน



3. ทูลสนับสนุนบริหารจัดการดำเนินการ bid-APDW2022 ประกอบไปด้วย

3.1 สำนักงานส่งเสริมการจัดประชุมและนิทรรศการ (Thailand Convention and Exhibition Bureau: TCEB) จำนวน 750,000 บาท

3.2 บริษัท สยาม ฟาร์มาซูติคอล จำกัด จำนวน 350,000 บาท

3.3 รายได้ที่เหลือหลังจากหักค่าใช้จ่ายต่างๆของการประชุม WGO-Gastro 2018 ประมาณ 4 แสนบาท

3.4 ในกรณีที่ยังงบประมาณไม่เพียงพอ สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารฯ จะร่วมสนับสนุนด้วย

4. ประเทศที่จะเข้าร่วม bid-APDW2022 มี 4 ประเทศ ได้แก่ มาเลเซีย สิงคโปร์ ฟิลิปปินส์ และไทย

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.4 การจัดตั้งมูลนิธิโรกระบบทางเดินอาหาร

นพ. จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา ได้แจ้งที่ประชุมว่า ตามที่ได้รับมอบหมายจากที่ประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมให้ร่างระเบียบข้อบังคับมูลนิธิโรกระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย จึงขอเสนอเพื่อให้ที่ประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมพิจารณา

ที่ประชุมได้พิจารณาและมีการแก้ไขบางส่วน

1. มอบหมายให้นพ. จรินทร์ โรจน์บวรวิทยาแก้ไขตามที่ประชุมเสนอแนะ

2. แต่งตั้งคณะทำงานประกอบด้วย นพ. อุทัย แก้วเอี่ยม, นพ. จรินทร์ โรจน์บวรวิทยากร และ พญ. วโรชา มหาชัย

3. ให้คณะทำงานเปิดรับสมัครและสรรหากรรมการมูลนิธิ

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.5 สรุปเรื่องการจัดทำวารสารสมาคม



นพ.กำธร เผ่าสวัสต์ดี แจ้งที่ประชุมว่าต้องการขอมติที่ประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมว่าต้องการจัดทำวารสารภาษาอังกฤษของสมาคมฯหรือไม่ แต่ขอเลื่อนการพิจารณาออกไปก่อนเพื่อรอความเห็นจากนายกสมาคมฯด้วย

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ (ถ้ามี)

นพ.พิเศษ พิเศษพงษา ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า World Gastroenterology Organisation (WGO) ประกาศแต่งตั้งคณะกรรมการบริหาร ปี ค.ศ.2019-2021 โดย พญ.วโรชา มหาชัย ได้รับการแต่งตั้งเป็นกรรมการ Publications Committee, นพ.สถาพร มานัสสถิตย์ และ พญ.นนทลี เผ่าสวัสต์ดี ได้รับการแต่งตั้งเป็นกรรมการ Training Centers Committee

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

ปิดประชุมเวลา 12.15 น.

นพ.พิเศษ พิเศษพงษา

เลขาธิการสมาคมฯตรวจรายงานการประชุม

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

รายงานการประชุมครั้งที่ 6/2562

วันศุกร์ที่ 27 กันยายน 2562 เวลา 10.00-12.00 น.

ณ ห้องประชุมบ้านไทย 2 ชั้น 2 โรงแรมสุโกศล ถ.ศรีอยุธยา เขตราชเทวี กรุงเทพฯ

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.สิน	อนุราษฎร์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	รองตำแหน่งนายก
3. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษ์	เลขาธิการ
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	รองเลขาธิการ
5. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
6. นพ.พงษ์ภพ	อินทรประสงค์	ปฏิคมและสวัสดิการ
7. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชาเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
8. พญ.สตีมีย์	อนิวรรณ	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
9. นพ.คมสันต์	เลิศคุณิณี	กรรมการกลาง
10. น.ต.พญ.ชนันทา	หงษ์ธนากร	กรรมการกลาง
11. พญ.นภาพร	จัญญกุล	กรรมการกลาง
12. พญ.บุบผา	พรธิสาร	กรรมการกลาง
13. นพ.ปิยะพันธ์	พฤษพานิช	กรรมการกลาง
14. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	กรรมการกลาง
15. นพ.อุทัย	แก้วเอียน	กรรมการกลาง
16. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.สมชาย	ลีลากุลวงศ์	อุปนายก
-------------	-------------	---------

2. นพ.ทวิศักดิ์	แทนวันดี	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
3. พญ.อาภัสณี	โสภณสถฤกษ์สุข	ประธานฝ่ายวิจัย
4. นพ.มล.ทยา	กิตติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
5. นพ.สุพจน์	พงษ์ประสพชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
6. นพ.สุริยะ	จ๊กกะพาก	ประธานฝ่ายหาทุน
7. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ประธานฝ่ายจริยธรรม
8. นพ.จุลจักร	ลิมศรีวิไล	ผู้แทนชมรมลำไส้เล็กลำไส้ใหญ่
9. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ผู้แทนชมรมโรคกระเพาะอาหาร
10. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุษัณชัย	กรรมการกลาง
11. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทิวินา	กรรมการกลาง
12. พญ.ธนิดา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
13. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
14. นพ.ธเนศ	ชิตาพนารักษ์	กรรมการกลาง
15. นพ.นรินทร์	อจลະนันท์	กรรมการกลาง
16. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบูรณ์	กรรมการกลาง
17. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
18. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	กรรมการกลาง
19. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
20. นพ.โอฬาร	วิวัฒนาช่าง	กรรมการกลาง
21. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
22. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
23. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
24. พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
25. นพ.เต็มชัย	ไชยhurst	ที่ปรึกษา
26. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
27. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
28. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา



29. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
30. นพ.บัญชา	โหวทพารพร	ที่ปรึกษา
31. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	ที่ปรึกษา
32. นพ.รุจาพงษ์	สุขบท	ที่ปรึกษา
33. พญ.วัฒนา	สุชีพพิศาลเจริญ	ที่ปรึกษา
34. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
35. นพ.ศตวรรษ	ทองสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
36. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฐ	ที่ปรึกษา
37. พญ.ศิวะพร	ไชยนวัตติ	ที่ปรึกษา
38. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ที่ปรึกษา
39. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
40. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
41. พล.ท.นพ.สุรพล	ชินรัตน์กุล	ที่ปรึกษา
42. นพ.องอาจ	ไพโรสณทรางกูร	ที่ปรึกษา
43. พญ.อภิัญญา	สิรพันธ์	ที่ปรึกษา
44. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

เปิดประชุมเวลา 10.00 น. โดย นพ.สิน อนุราษฎร์ เป็นประธานในที่ประชุม

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ

นพ.สิน อนุราษฎร์ แจ้งที่ประชุมว่า The Japanese Society of Gastroenterology ขอเชิญวิทยากรจากสมาคมฯ ไปบรรยายในหัวข้อ Emerging interventional EUS in pancreatobiliary diseases ในการประชุมวิชาการ 11th Asian-Pacific Topic Conference ในวันที่ 23-24 เมษายน 2563 ณ เมือง Hiroshima ซึ่งจะได้พิจารณามอบหมายวิทยากรต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 5/2562

ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 5 โดยไม่มีแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 สมาคมเสนอชื่อปาฐกของปาฐกถา “วิกิจ วีรานุวัตต์” ในการประชุมวิชาการประจำปี 2563 ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล แจ้งที่ประชุมว่า ตามที่ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ได้มีจดหมายแจ้งมายังนายกสมาคมฯ เพื่อขอให้เสนอชื่อผู้สมควรเป็นองค์ปาฐกถา “วิกิจ วีรานุวัตต์” และสมาคมฯ ได้เสนอชื่อ Prof. Anna Suk-Fong Lok, University of Michigan นั้น ราชวิทยาลัยฯ ได้แจ้งมาว่า Prof. Anna Suk-Fong Lok ได้รับการคัดเลือกเป็นปาฐกในปาฐกถา “วิกิจ วีรานุวัตต์” ประจำปี 2563

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.2 สรุปการจัดประชุมวิชาการกลางปี ครั้งที่ 59 ในวันที่ 11-12 กรกฎาคม 2562 ณ โรงแรมอโนมา, กรุงเทพฯ

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล แจ้งที่ประชุมเกี่ยวกับสรุปผลการประชุมวิชาการกลางปี ครั้งที่ 59 ดังนี้

1. ผู้เข้าร่วมประชุมทั้งหมด 361 ท่าน รวมวิทยากรและพยาบาล 11 ท่าน
2. บริษัทที่สนับสนุน symposium 6 บริษัท
3. วิทยากรจากต่างประเทศ 1 ท่าน Dr. Wai-Kay Walter Seto ซึ่งสนับสนุนโดยบริษัท Mylan
4. การนำเสนอผลงานวิจัยของเฟลโลว์ 12 ท่าน
5. รางวัลสำหรับผู้ตอบใบประเมินเป็น ipad pro 3 รางวัล
6. handout ประกอบการบรรยาย
7. ผลประเมินด้านหัวข้อ สถานที่ประชุม การเดินทาง อยู่ในเกณฑ์ดี
8. รายได้หลังหักค่าใช้จ่ายแล้วได้ 3,248,618 บาท

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.3 กำหนดวันสอบภาคปฏิบัติรายยาว (long case) ปี 2563

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล แจ้งที่ประชุมว่าฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา กำหนดวันสอบภาคปฏิบัติรายยาว (long case) ของแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขา อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ประจำปี 2563 เป็นวันศุกร์ที่ 27 มีนาคม 2563 โดยมี 6 สนามสอบ คือ ศิริราช รามาธิบดี จุฬาลงกรณ์ ราชวิถี พระมงกุฎเกล้า และ ธรรมศาสตร์

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.4 ทุนวิจัยแพทย์ประจำบ้านต่อยอด (เฟลโลว์) อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ปีที่ 1

นพ.กัทร เฒ่าสวัสดิ์ แจ้งที่ประชุมว่า แพทย์ประจำบ้านต่อยอดปีที่ 1 34 ท่าน ได้นำเสนอโครงร่างวิจัยเสร็จสิ้นเมื่อวันที่ 20 กันยายน 2562 และได้มีการพิจารณา ทุนสนับสนุนวิจัยเป็นจำนวน 808,000 บาท โดยแม้ว่าทุนที่สมาคมฯสนับสนุนนั้นจะไม่เพียงพอต่องานวิจัยของแพทย์ประจำบ้านต่อยอด แต่ยังไม่มีความจำเป็นต้องเพิ่มทุนสนับสนุน เนื่องจากแพทย์ประจำบ้านต่อยอดจะขอรับทุนสนับสนุนจากคณะฯอยู่แล้ว

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.5 เสนอชื่ออายุรแพทย์ดีเด่น, อายุรแพทย์รุ่นใหม่โดดเด่น ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ประจำปี 2563

นพ.พิเศษ พิเศษพงษา ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าในปีนี สมาคมฯไม่ได้ เสนอชื่ออายุรแพทย์ดีเด่นหรือรุ่นใหม่โดดเด่น และทราบว่าสาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร รพ.ศิริราช ได้เสนอชื่อ นพ.สมชาย ลีลากุลत्वงศ์ อายุรแพทย์ดีเด่นด้านคลินิก ที่ประชุมมีมติดังนี้

1. ควรมีรางวัลอายุรแพทย์ดีเด่นหรือโดดเด่นของสมาคมฯ
2. กำหนดเกณฑ์การพิจารณา โดยอาจใช้เกณฑ์ตามราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ
3. เมื่อพิจารณาคัดเลือกแล้ว สมาคมฯจะเสนอชื่อเพื่อรับคัดเลือกเป็น



อายุรแพทย์ดีเด่นหรือรุ่นใหม่โดดเด่นของราชวิทยาลัยฯต่อไป

4. มอบหมายให้ นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์และพญ.สตีมีย์ อนิวรรณ
นัประสาณานในการกำหนดเกณฑ์พิจารณาคัดเลือก

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ (ถ้ามี)

**4.1 ผู้สอบไม่ผ่านแพทย์ประจำบ้านต่อยอด (เฟลโลว์) อนุสาขา
อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร**

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล แจ้งที่ประชุมว่า ในกรณีที่แพทย์ประจำบ้าน
ต่อยอดสอบซ่อมไม่ผ่านหลายปีนั้น เกณฑ์การฝึกอบรมของสมาคมฯและราชวิทยาลัย
อายุรแพทย์ฯไม่ได้ระบุจำนวนครั้งที่อนุญาตให้สอบซ่อมไว้ จึงขอปรึกษาที่ประชุมใน
กรณีนี้

ที่ประชุมได้มีการอภิปรายถึงแนวทางคือ

ให้สถาบันที่ฝึกอบรม รับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดไปอบรมใหม่ แต่
อาจจะมีผลกระทบกับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดที่กำลังอบรมอยู่ รวมทั้งผู้ที่สอบไม่ผ่าน
อาจจะลามาฝึกอบรมไม่ได้ จึงยังไม่สามารถสรุปว่าจะต้องสอบซ่อมกี่ครั้งจึงจะต้องรับ
การฝึกอบรมใหม่และระยะเวลาที่เหมาะสมในการฝึกอบรมควรจะเป็นเวลาเท่าไร

ที่ประชุมมอบหมายให้ นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล หาแนวทางร่วมกับ
คณะกรรมการฝึกอบรมและสอบ

4.2 Interhospital GI Conference

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งที่ประชุมว่า การประชุม Interhospital GI
Conference ครั้งต่อไปคือวันที่ 11 ตุลาคม 2562 ณ ห้องประชุม 1 ภ.อายุรศาสตร์ ตึก
ภูมิสิริ โซน C ชั้น 2 รพ.จุฬาลงกรณ์ โดยจะมีการบรรยายพิเศษก่อนการประชุม โดย
อาจารย์ที่มีความประสงค์จะขอที่จอดรถซึ่งมี 10 ที่ ให้แจ้งทะเบียนรถที่ฝ่ายเลขานุการ
สมาคมฯ

- เวลา 10.00-11.00 น. Critical appraisal โดย พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ

- เวลา 11.00-12.00 น. Understanding in systematic review and



meta-analysis โดย พญ.รภัส พิทยานนท์

- เวลา 12.00-13.00 น. รับประทานอาหารกลางวัน
- เวลา 13.00-15.00 น. นำเสนอ case 1 + 2

4.3 จริยธรรมและความเห็นวิชาการทางการแพทย์

นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม เสนอให้ประธานฝ่ายจริยธรรมของสมาคมฯ นำกรณีทางจริยธรรมที่ทางแพทย์สภาขอความเห็นผ่านมาทางราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ มาเป็นกรณีศึกษาในที่ประชุม เพื่อที่ประชุมจะได้รับทราบปัญหาและหาทางป้องกันต่อไป

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ รับว่าจะแจ้งประธานฝ่ายจริยธรรมเพื่อพิจารณาต่อไป

ปิดประชุมเวลา 12.05 น.

นพ.พิเศษ พิเศษพงษา

เลขาธิการสมาคมฯ ตรวจรายงานการประชุม

A young Thai female with chronic watery diarrhea

วันที่ 11 ตุลาคม พ.ศ. 2562 เวลา 13.00-15.00 น.
ห้องประชุม 1 ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นพ.กิตติศัพท์ ว่องวิริยะกิจ

อ.นพ.ชาญณรงค์ ศรีสุวรรณวัฒน์, ผศ.นพ.กวางพงศ์ เทษสุวรรณันท์

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิราช

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 36 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดกรุงเทพมหานคร อาชีพบรรณารักษ์

อาการสำคัญ : ท้องเสียเรื้อรังมากขึ้น 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน : - 5 ปีก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยเริ่มมีอาการท้องเสียถ่ายเหลวเป็นน้ำ สีเขียวปนเหลือง 3-4 ครั้งต่อวัน มีประวัติตื่นมาอุจจาระกลางคืน อุจจาระแต่ละครั้ง ประมาณ 100-250 มล.ต่อครั้ง ไม่มีถ่ายเป็นมูกเลือด ไม่มีอุจจาระมันลอย มีอาการปวดจุกแน่นท้องบริเวณลิ้นปี่ ระดับความปวด (Pain score) 2-3/10 ไม่ร้าวไปที่ใด อาการปวดเป็นๆหายๆ ทานอาหารแล้วอาการปวดเป็นมากขึ้น บางครั้งมีคลื่นไส้ อาเจียนเป็นน้ำและอาหาร ไม่มีประวัติถ่ายดำหรืออาเจียนเป็นเลือด ไม่มีไข้ ไม่มีน้ำหนักลด ไปพบแพทย์ที่คลินิกบ่อยครั้ง ได้ยาลดกรด ยาแก้ท้องเสียมาทานอาการดีขึ้นชั่วคราว (จำนวนครั้งที่ถ่ายลดลงแต่อุจจาระยังเหลว) จากนั้นอาการกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดยา

- 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล อาการถ่ายเหลวมากขึ้นเป็น 5-6 ครั้งต่อวัน ปริมาณเท่า ๆ เดิม ร่วมกับมีอาการปวดจุกแน่นท้องบริเวณลิ้นปี่ สังเกตว่าพอมลง จึงไปพบแพทย์ที่ รพ. ใกล้บ้าน แพทย์ได้ส่งกล้องและพบว่ามีแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น ได้รับยาลดกรดมาทาน จากนั้นอาการดีขึ้น ผู้ป่วยขาดการรักษา อาการถ่ายเหลวและปวด



ห้องกลับเป็นใหม่ จึงไปซื้อยามาทานเอง อาการดีขึ้นบ้างหลังจากทานยา

- 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล อาการท้องเสียถ่ายเหลวเป็นมากขึ้น 10 ครั้งต่อวัน ครั้งละ 100-200 มล. ยังคงมีอาการปวดจุกแน่นท้องบริเวณลิ้นปี่แบบเดิม น้ำหนักลดลง 3 กก. ใน 1 สัปดาห์ (76 กก. เป็น 73 กก.) จึงมาพบแพทย์

ปฏิเสธประวัติผื่นแพ้แสง ผื่นผมม่วง แผลในช่องปาก ตาอักเสบ ปวดตามข้อ, ปฏิเสธประวัติไอเรื้อรัง ไอเป็นเลือด ใช้เรื้อรัง, ปฏิเสธประวัติไข้หนาวไข้ร้อน, ปฏิเสธประวัติคล้ำได้ก่อนบริเวณใต้ตามร่างกาย

ประวัติอดีต

- โรคประจำตัวเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 วินิจฉัย พ.ศ. 2558 (ขณะตั้งครรภ์บุตรคนที่สอง) ควบคุมน้ำตาลโดยการคุมอาหารไม่เคยทานยาโรคเบาหวาน HbA1C ล่าสุด = 6.3% ไม่มีภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน

- ยาปัจจุบัน :

1. Loperamide (2) 1 tab oral prn for diarrhea q 8 hours
2. Mebeverine (135) 1 tab o tid ac
3. Omeprazole (20) 1 tab o ac หากมีอาการจุกแสบท้อง
4. Peppermint oil (187) 1 tab o tid pc

- ปฏิเสธประวัติผ่าตัดช่องท้องในอดีต

- ไม่มีประวัติแพ้ยาหรือแพ้อาหาร

ประวัติส่วนตัว

- ปฏิเสธสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์หรือใช้สารเสพติด

- ปฏิเสธทานยาสมุนไพร ยาต้ม ยาหม้อ ยาลูกกลอน


- ปฏิเสธประวัติการใช้ยาแก้ปวดชนิดไม่มีสเตียรอยด์ (NSAID)

- ปฏิเสธการรับเลือดบริจาคเลือด

- ประจำเดือนมาปกติดี ประจำเดือนล่าสุด กลางเดือนที่แล้ว มา 3 วัน ใช้

ผ้าอนามัยวันละ 3 ผืน มีบุตร 2 คน ไม่เคยแท้งบุตร

- ปฏิเสธประวัติแพ้ยาและอาหาร

- 
- ปฏิเสธประวัติสัมผัสคนเป็นวัณโรค
 - ทานอาการสูทติบบ้างเป็นบางครั้ง

ประวัติครอบครัว

- ปฏิเสธประวัติมะเร็งในครอบครัว

Physical examination

Vital signs: BT 37 Degree Celsius, BP 130/90 mmHg, PR 80 bpm, RR 18 / min, BW 73 kg. Height 163 cm. BMI 27.47 kg/m²

General appearance: A middle age Thai woman, Good consciousness, normosthenic build, no sign on chronic liver disease, no lymphadenopathy, no palpable mass, Thyroid gland not enlarged

HEENT: Mild pale conjunctivae, anicteric sclerae, no conjunctivitis, no uveitis, No oral thrush, no oral hairy leukoplakia, dry lip and tongue, no glossitis

Lung: Clear and equal breaths sound

Heart: Normal S1 S2, no murmur, PMI at 5 ICS MCL

Abdomen: Soft, not tender, no guarding, no rigidity. no palpable mass, normoactive bowel sound, Liver span 10 cm. Splenic dullness negative, no superficial vein dilatation, Shifting dullness negative

Extremities: No edema, no sign of joint inflammation, no koilonychia

Skin: No scratching mark, no petechia, no ecchymosis, no palpable purpura, no rash

Neurological examination: Grossly intact

PR: Yellow watery feces, no rectal shelf, normal sphincter tone

Laboratory investigations

Hb 10.9 g/dl Hct 32.7 % MCV 71.7 fl WBC 8,200 cells/cumm³ PMN 61.6%

Lymphocyte 31.7% Eosinophil 0.6% Platelet 459,000 cells/cumm³

BUN 12 mg/dl Cr 0.87 mg/dl Sodium 136 meq/L Potassium 3.9 meq/L



Chloride 100 meq/L CO₂ 26 meq/L

AST 23 U/L ALT 25 U/L ALP 79 U/L Albumin 3.3 g/dl Globulin 5.2 g/dl TB

0.25 mg/dl DB 0.04 mg/dl

Stool examination: Yellow, Watery, WBC 0-1, RBC 0-1

Stool fat: Negative, Stool concentration for parasite : Negative x 3 days

Stool toxin A+B for *C. difficile* : Negative

Anti-HIV : Non-reactive

อภิปราย

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 36 ปี โรคประจำตัว เบาหวานชนิดที่สองที่ควบคุมได้ดี และไม่มีประวัติภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวาน ไม่มีประวัติผ่าตัดบริเวณช่องท้อง มาโรงพยาบาลด้วยอาการ ท้องเสียเรื้อรังมากขึ้น 1 ปีก่อนมาโรงพยาบาล โดยอาการดังกล่าวเป็นมากขึ้นในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา มีน้ำหนักลดลง 3 กิโลกรัม โดยอาการท้องเสียมีลักษณะเป็นน้ำปริมาณค่อนข้างมาก (voluminous diarrhea) อุจจาระไม่มีมูกเลือดหรือมันลอย ร่วมกับมีอาการจุกเสียดบริเวณลิ้นปี่ที่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร โดยผู้ป่วยเริ่มมีอาการดังกล่าวมา 5 ปี และรับการรักษาที่คลินิกและ รพ. ใกล้บ้านโดยได้รับยามาเชื้อ ยาลดกรด และยาแก้ท้องเสียมาทาน อาการดีขึ้นจำนวนครั้งในการถ่ายลดลงแต่ลักษณะอุจจาระยังเหลว ตรวจร่างกายพบมีภาวะซีดและขาดน้ำ แต่อาการแสดงด้านขาดสารอาหารไม่ชัดเจน โดยพบพยาธิสภาพหลักๆ สงสัยบริเวณลำไส้เล็ก ตรวจไม่พบอาการแสดงของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องต่างๆ และไม่พบอาการและอาการแสดงของโรคไทรอยด์เป็นพิษ (Thyrotoxicosis) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบมีภาวะซีดแบบเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก และเกร็ดเลือดค่อนข้างสูง ระดับแอลบูมินในเลือดค่อนข้างต่ำ ผลการตรวจอุจจาระ ไม่พบมีหลักฐานของเม็ดเลือดแดงเม็ดเลือดขาวหรือพยาธิ และไม่พบเชื้อพิษของ *Clostridium difficile* จากการตรวจอุจจาระ ซึ่งจากอาการ อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของผู้ป่วย ร่วมกับประวัติที่เคยส่องกล้องกระเพาะอาหารพบว่ามีแผลในลำไส้เล็ก โรคที่นึกถึงในผู้ป่วยรายนี้ คือ



1. การติดเชื้อพยาธิในลำไส้ ได้แก่ *Strongyloidiasis*, *Capillariasis*, *Giardiasis* เป็นโรคที่พบระบาดวิทยาได้ค่อนข้างบ่อยในประเทศไทย มาด้วยอาการท้องเสีย voluminous diarrhea น้ำหนักลด อาจพบมีภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก และสามารถทำให้เกิดแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นได้ แม้การตรวจอุจจาระเพื่อส่งตรวจพยาธิสามครั้งไม่พบเชื้อซึ่งอาจเป็นผลลบลวงได้ จึงนึกถึงโรคดังกล่าวมาในอันดับแรก

2. โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory bowel disease) ในกลุ่มที่เป็น Crohn's disease พบได้ในอายุน้อย พบมีภาวะท้องเสียเรื้อรังและปวดจุกแสบลิ้นหีได้จากแผลในลำไส้เล็กและแผลในกระเพาะอาหาร สามารถพบภาวะขาดน้ำขาดสารอาหารและซีดได้จากการดูดซึมสารอาหารและธาตุเหล็กบกพร่องไปจากพยาธิสภาพในลำไส้เล็ก การตรวจอุจจาระไม่มีหลักฐานของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวอาจมาจากการมีพยาธิสภาพในลำไส้เล็กส่วนต้นๆ แต่นึกถึงน้อยกว่าโรคในกลุ่มแรกเนื่องจากระยะเวลาที่เป็นค่อนข้างนานและยังไม่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น ลำไส้ตีบตันร่วมกับไม่มีประวัติสับสนุนต่างๆ เช่น แผลบริเวณก้น ประวัติผ่าตัดลำไส้ อาการปวดข้อ ผื่นผิวหนัง เป็นต้น

3. Lymphoma ที่บริเวณลำไส้เล็ก พบได้ในทุกกลุ่มอายุ อาจมีพยาธิสภาพหลายๆ ตำแหน่งในลำไส้เล็ก ทำให้อธิบายอาการท้องเสียเรื้อรัง น้ำหนักลดและภาวะซีดได้ โดยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ลำไส้อาจไม่พบอาการไข้หรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณที่คลำได้โตได้ แต่ไม่อธิบายอาการจุกแสบท้อง อาการเป็นมาก่อนข้างนานเกินกว่าการดำเนินโรคของ lymphoma และไม่ควรถอบสนองต่อยาลดกรด ยาฆ่าเชื้อ

4. กลุ่มโรคลำไส้ถูกแทรกซึมโดยเซลล์ผิดปกติต่างๆ เช่น ลำไส้อักเสบจาก eosinophil (Eosinophilic gastroenteritis) โรคแอมิลลอยโดสิสในลำไส้ (Amyloidosis) ซึ่งมาด้วยอาการและอาการแสดงดังกล่าวได้ หากมีการแทรกซึมของเซลล์เหล่านี้ในผนังลำไส้เล็ก และทำให้เกิดแผล อาการและอาการแสดงอาหารไม่ถูกดูดซึม เช่น ซีดจากการขาดเหล็ก ร่วมกับประวัติสามารถเป็นเรื้อรังได้ แต่นึกถึงน้อย เนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนอื่น ๆ จากอาการและอาการแสดง เช่น ประวัติภูมิแพ้ ภาวะลิ้นโต หรืออวัยวะอื่นๆ โต ไม่พบการเพิ่มขึ้นของ eosinophil จากการตรวจเลือด และโรค

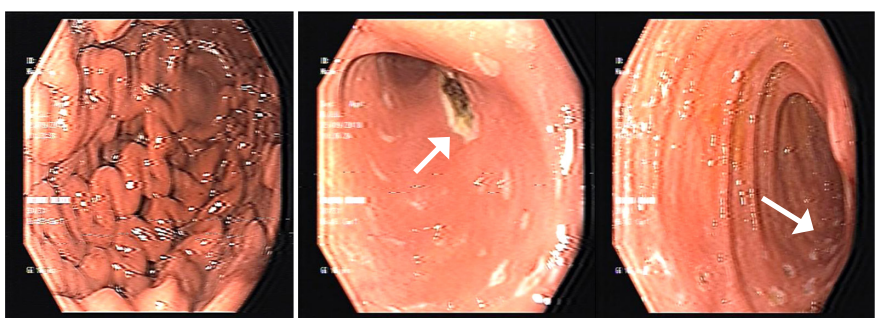


กลุ่มนี้มักไม่ตอบสนองต่อยาลดกรด ยาฆ่าเชื้อ

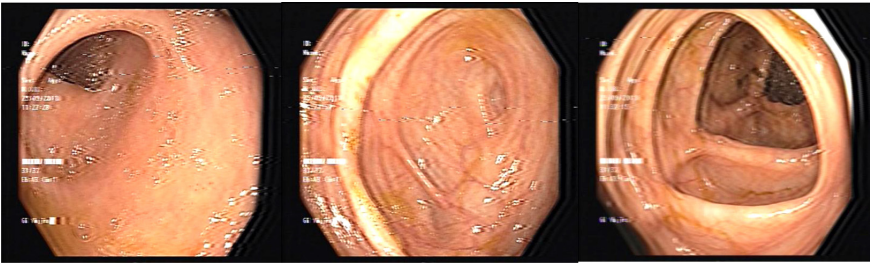
5. Neuroendocrine tumor (NET) โดยโรคที่นึกถึงมากที่สุดในกลุ่มนี้คือ Zollinger-Ellison syndrome โดยผู้ป่วยมีอาการท้องเสียเรื้อรังและสารอาหารต่างๆ เช่น ธาตุเหล็กไม่ถูกดูดซึมจากการที่ลำไส้ส่วนดูโอดีนัมเป็นกรด ส่งผลให้น้ำย่อยต่างๆ ทำงานไม่ได้ อาการปวดจุกแสบลิ้นปี่อาจมาจากภาวะกรดเยาะในกระเพาะอาหารและลำไส้ และมีประวัติทานยาลดกรดแล้วอาการปวดท้องและท้องเสียดีขึ้น อาการเป็นค่อนข้างนานและสามารถพบได้ในกลุ่มอายุ 30-50 ปี แต่เนื่องจากกระเพาะวิทยาพบๆ ได้ค่อนข้างน้อย และยังมีโอกาสเป็นโรคอื่นเช่นพยาธิได้ จึงควรตรวจเพิ่มเติมเพื่อให้มั่นใจว่าไม่มีเชื้อพยาธิในลำไส้ ก่อนจะวินิจฉัยโรคนี้

จากโรคที่นึกถึงดังกล่าวข้างต้น จึงทำการตรวจโดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและลำไส้ใหญ่เพื่อดูความผิดปกติที่ผิวเยื่อทางเดินอาหาร แม้ไม่พบความผิดปกติที่วางแผนตัดชิ้นเนื้อบริเวณเยื่อบุผิวทางเดินอาหารเพื่อหา eosinophil และ tissue parasite ด้วย ผลการส่องกล้องดังแสดงดังรูปที่ 1-6

ผลการตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและลำไส้ใหญ่



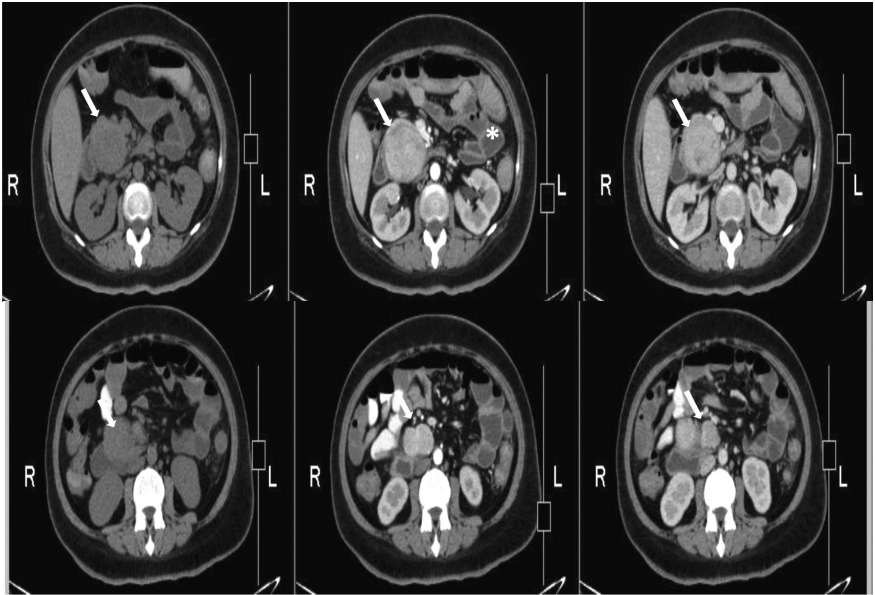
รูป 1-3 ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (EGD) : 1) กระเพาะอาหารส่วนกลาง (body) พบมีการหนาตัวและใหญ่ของส่วนหนูนของกระเพาะอาหาร >1 ซม. (enlarge gastric fold) แม้เป่าลมอย่างเต็มที่แล้ว 2) กระเพาะลำไส้เล็กส่วนต้น (Duodenal bulb) พบมีแผลขนาด 0.2-1.5 ซม. (ลูกศร) 3) ลำไส้เล็กดูโอดีนัมส่วนที่สอง (second part duodenum) พบมีแผลขนาด 0.2-0.5 ซม. (ลูกศร)



รูปภาพ 4-6 : ผลการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ : ไม่พบแผลหรือก้อนบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย และตลอดลำไส้ใหญ่ผนังลำไส้ใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ

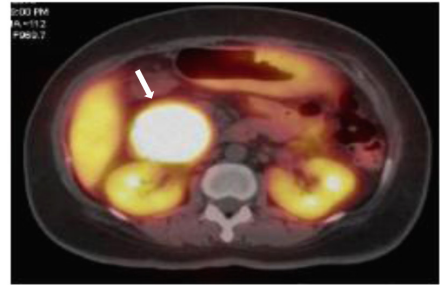
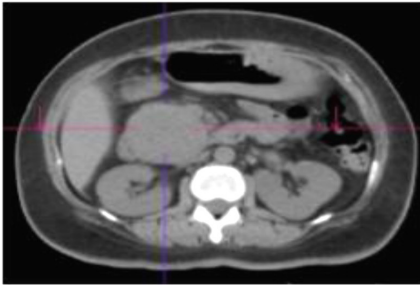
ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบมีการอักเสบเรื้อรังของชิ้นเนื้อที่ส่งตรวจ ไม่พบเซลล์ผิดปกติและเซลล์มะเร็ง ระดับ eosinophil ในชิ้นเนื้ออยู่ในเกณฑ์ปกติ ทั้งตำแหน่งกระเพาะอาหารส่วนกลาง ส่วนปลาย (body และ antrum) บริเวณแผลที่ดูโอดีนัม ลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็กส่วนปลาย ไม่พบเชื้อ *Helicobacter pylori* จากการตรวจชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร และผลการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณแผลลำไส้เล็กไม่พบพยาธิใดๆ

จากข้อมูลทั้งอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการรวมถึงผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและลำไส้ใหญ่ ยังไม่สามารถแยกกลุ่ม NET, lymphoma และ Crohn's disease ที่มีพยาธิสภาพตำแหน่งลำไส้เล็กส่วนที่ไม่สามารถเห็นจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและลำไส้ใหญ่ได้ แต่มีความสงสัย NET ที่เป็น Zollinger-Ellison syndrome มากที่สุด เนื่องจากพบ multiple duodenal ulcer through second part duodenum ประกอบกับประวัติที่อาการปวดท้องตอบสนองต่อการรับประทานยาลดกรด และอาการเป็นๆหายๆมานาน จึงได้ส่งการตรวจเพิ่มเติมคือ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องท้องแบบฉีดสี (CT whole abdomen with contrast) เพื่อหาตำแหน่งของก้อนที่สร้างฮอริโมน ซึ่งพบว่ามีก้อนขนาด 5.2x6.2x5.4 ซม. ที่มีลักษณะ heterogeneous early arterial enhancement และก้อนขนาด 2.7x4.5 ซม. ลักษณะ heterogeneous non-enhancing ที่บริเวณหัวของตับอ่อน (ลูกศร) ไม่พบมีก้อนบริเวณตับ ไม่พบมีการกดเบียดของก้อนต่อท่อน้ำดีและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ไม่มีการอุดตันของหลอดเลือด celiac, mesentery และระบบ portal ไม่พบมีการหนาตัวของลำไส้เล็กส่วนใด ดังรูปที่ 7-12

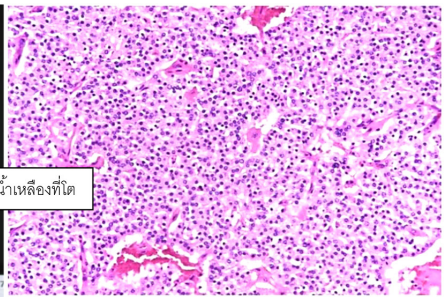


รูปภาพ 7-12: เอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องท้องแบบฉีดสี (CT whole abdomen with contrast) : 7,10) Axial view non-contrast 8,11) Axial view arterial phase 9,12) Axial view portovenous phase

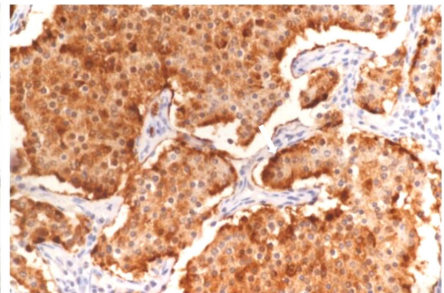
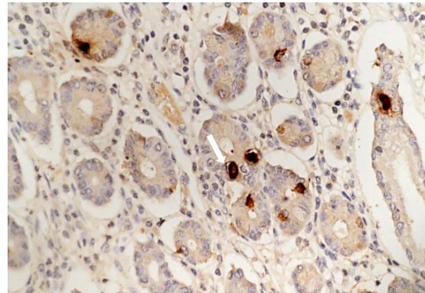
จากข้อมูลข้างต้น รวมถึงผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องท้องแบบฉีดสี นี้ก็ถึงโรค NET ชนิด Gastrinoma บริเวณตับอ่อน จึงได้ทำการส่งตรวจระดับฮอร์โมนแกสตริน (fasting serum gastrin level) โดยทำการหยุดยาลดกรดชนิด proton pump inhibitor 7 วัน และ H2-blocker 2 วัน โดยระดับฮอร์โมนแกสตรินที่วัดได้คือ >5,000 นาโนกรัมต่อลิตร (ค่าปกติ 18-115) ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยว่า Zollinger-Ellison syndrome และได้ทำการสืบค้นภาวะร่วมที่อาจพบได้ ได้แก่ Multiple endocrine neoplasm 1 (MEN-1) โดยไม่พบภาวะ MEN-1 ในผู้ป่วยรายนี้ (ระดับแคลเซียมปกติ ผลการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองไม่พบมีก้อนบริเวณต่อมใต้สมอง) และไม่พบมีหลักฐานการแพร่กระจายของ NET ชนิด Gastrinoma จากการตรวจ 68-Dotatate PET/CT ดังแสดงรูปที่ 13-14



รูปภาพ 13-14: 68-Dotatate PET/CT : 13) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องชนิดไม่ฉีดสีบริเวณก้อนที่หัวตับอ่อน 14) มีการ uptake ของสาร 68-Dotatate บริเวณตำแหน่งของก้อนที่หัวตับอ่อนเข้าได้กับ NET (ลูกรศร)



ต่อมน้ำเหลืองที่โต



รูปภาพ 15-18: ลักษณะของก้อนและลักษณะทางพยาธิวิทยาของก้อนบริเวณหัวตับอ่อน : 15) ลักษณะของก้อนที่หัวตับอ่อนจากการตัดขวาง 16) Microscopic finding พบ Monotonous round cell 17) ชิ้นเนื้อมีการติดสีพิเศษ Chromogranin A (ลูกรศร) 18) ชิ้นเนื้อมีการติดสีพิเศษ Synaptophysin (ลูกรศร)



จากข้อมูลทั้งหมด ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Zollinger-Ellison syndrome ที่ไม่มีภาวะ MEN-1 ระยะไม่แพร่กระจาย จึงได้ทำการปรึกษาศัลยแพทย์ เพื่อทำการผ่าตัด ก่อนผ่าตัดได้ให้ยาลดกรดชนิด proton pump inhibitor สามารถ รับประทานอาหารปวดท้อง อาการถ่ายเหลวลดลงเหลือ 2-3 ครั้งต่อวัน บางครั้งมีเนื้องอก และผลขึ้นเนื่องจากก้อนบริเวณตับอ่อนจากการผ่าตัดพบเซลล์ขนาดเล็กรูปร่างกลม คล้ายกันทั่ว ๆ ก้อน (monotonous round cell) มีหลักฐานของการแทรกซึมของก้อน เข้าสู่ลำน้ำเหลืองและหลอดเลือด เมื่อย้อมพิเศษสามารถติด Chromogranin A และ Synaptophysin ซึ่งลักษณะดังกล่าวเข้าได้กับ NET

จึงยืนยันการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยรายนี้เป็น Zollinger-Ellison syndrome ระยะ สามตาม TNM staging (T3N1Mo)

Review article เรื่อง Zollinger-Ellison syndrome และ Gastrinoma

บทนำ

Zollinger-Ellison syndrome เป็นกลุ่มโรคที่ประกอบด้วยอาการและอาการ แสดงของภาวะกรดเกินในกระเพาะอาหารเนื่องมาจากฮอว์โมนแกสตรินสูง ร่วมกับการ ตรวจพบ NET ชนิด Gastrinoma โดยอุบัติการณ์ในโรคนี้พบค่อนข้างต่ำ ประมาณ 0.1-0.5 ต่อประชากรล้านคนต่อปี พบบ่อยในเพศชายกลุ่มอายุ 30-50 ปี^{1,2)}

Gastrinoma เป็น NET ที่พบใน Zollinger-Ellison syndrome ร้อยละ 75 มีลักษณะเติบโตช้า มักพบมะเร็งชนิดนี้ที่บริเวณตับอ่อนและบริเวณลำไส้เล็กส่วน ดุโอดีนัม โดยส่วนหนึ่งของ Gastrinoma ร้อยละ 60-90 เป็นมะเร็ง¹ คือมีหลักฐานการ แพร่กระจายเข้าสู่หลอดเลือดและท่อน้ำเหลือง หรืออวัยวะอื่น ๆ เช่น ตับ เป็นต้น โดย Gastrinoma เป็น NET ที่มีการสร้างฮอว์โมนแกสตริน Gastrinoma บางส่วนเกิดขึ้น แบบ sporadic บางส่วนเกี่ยวข้องกับพันธุกรรม โดยสาเหตุทางพันธุกรรมมักพบร่วม ในกลุ่มอาการ Multiple Endocrine Neoplasm 1 (MEN-1) โดยประมาณร้อยละ 20 ของ Gastrinoma ตรวจพบมีภาวะ MEN-1 และประมาณร้อยละ 45-50 ของ MEN-1 ตรวจพบมี Gastrinoma ร่วมด้วย^{1,3} MEN-1 มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม



แบบ Autosomal dominant ที่ตำแหน่งโครโมโซม 11q13^{4,5} โดยมักพบกลุ่มอาการผิดปกติทางต่อมไร้ท่ออื่นๆ ร่วมด้วย ได้แก่ ก้อนเนื้อที่ต่อมใต้สมองและก้อนเนื้อของต่อมพาราไทรอยด์ ลักษณะคนไข้ที่บ่งชี้ถึงการมี Gastrinoma ร่วมกับ MEN-1 ได้แก่ อายุน้อย มีประวัตินิ่วในไต และประวัติครอบครัวมีโรคทางต่อมไร้ท่อ⁶

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงเกิดจากภาวะกรดเกินในกระเพาะอาหารสืบเนื่องมาจากฮอร์โมนแกสตรินสูง มักเป็นมาค่อนข้างนานก่อนได้รับการวินิจฉัย ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการจนถึงการได้รับการวินิจฉัยอยู่ที่ประมาณ 5 ปี สาเหตุเนื่องจากการแพร่หลายของยาลดกรดชนิด proton pump inhibitor ซึ่งสามารถบรรเทาอาการของภาวะกรดเกินได้ โดยพบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Zollinger-Ellison syndrome ร้อยละ 32 มีประวัติการให้ยาดังกล่าว อาการนำที่พบบ่อย ได้แก่ ท้องเสียเรื้อรังร้อยละ 76 ปวดแสบท้องร้อยละ 74 และอาการเสาร้อนหน้าอกร้อยละ 46⁷ โดยส่วนน้อยอาจมาด้วยภาวะแทรกซ้อนจากกรดเกินได้ เช่น หลอดอาหารส่วนปลายตีบ เลือดออกจากรำไส้เล็กส่วนต้น เป็นต้น อาการแสดงอาจพบมีภาวะขาดน้ำขาดสารอาหาร และผลการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น มักพบมีการหนาตัวของผนังกระเพาะอาหารร้อยละ 80-94 โดยทุกรายพบแผลที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนกระเพาะดูโอดีนัม และร้อยละ 9 พบแผลที่ดูโอดีนัมส่วนที่สอง^{7,8}

การตรวจหาก้อนเนื้ออกชนิด Gastrinoma

ตำแหน่งของ Gastrinoma มักพบที่ตับอ่อนและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม โดยร้อยละ 60-90 มักอยู่ที่บริเวณตำแหน่งของ Gastrinoma triangle ประกอบด้วย รอยต่อของ cystic duct กับ common bile duct ทางแนวด้านหลัง รอยต่อของลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมส่วนที่สองและสามทางแนวด้านล่าง และแนวกลางคือรอยต่อระหว่างหัวและตัวของตับอ่อน⁹ โดยการหาตำแหน่งของ NET และ Gastrinoma มักใช้การตรวจวินิจฉัยทางรังสีได้แก่

1. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องโดยวิธีการฉีดสารทึบแสง (Dynamic



contrast-enhanced CT of abdomen) โดยมีรายงานความไวร้อยละ 59-78 และความจำเพาะอยู่ที่ร้อยละ 95-98 ในการตรวจพบ NET และ Gastrinoma จะพบลักษณะจำเพาะคือ ในตัวก้อนมีความทึบแสงสม่ำเสมอและก้อนจะเด่นชัดขึ้นหลังจากฉีดสารทึบแสง (isodensity mass with rapid arterial enhancement)^{10,11} อาจพบมีหินปูนเกาะได้ประมาณร้อยละ 20 โดยระดับความไวของการตรวจพบก้อนเนื้อลดลงหากก้อนเนื้อ มีขนาดเล็กกว่า 1 ซม.

2. เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าช่องท้อง (Magnetic resonance imaging of abdomen) โดยมีความไวร้อยละ 25-85 ความจำเพาะร้อยละ 100 มีประโยชน์ในการสืบค้นการแพร่กระจายของ NET และ Gastrinoma และมีรายงานว่ามีความไวมากกว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องในการตรวจพบ NET และ Gastrinoma ขนาดเล็กกว่า 2 ซม. โดยลักษณะที่พบในเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า คือ Hypointensity ในระยะ T1 และ Hyperintensity ในระยะ T2^{10,11}

3. การตรวจ PET คู่กับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องโดยใช้สาร Octreotide, 18-FDG หรือ 68 gadolinium Dotatate เพื่อใช้คุณสมบัติการจับสารดังกล่าวของ NET โดยมีความไวร้อยละ 72-100 และความจำเพาะร้อยละ 83-100 มีประโยชน์ในการตรวจพบ NET และ Gastrinoma ที่มีขนาดน้อยกว่า 1 ซม.^{10,11}

การส่งตรวจระดับ Fasting serum gastrin level, Secretin test และการตรวจ Basal acid output

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ Zollinger-Ellison syndrome ร้อยละ 98 พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ fasting serum gastrin¹² อย่างไรก็ดีตามระดับ fasting serum gastrin อาจมีผลบวกลวงได้ในหลายภาวะ เช่น การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* การใช้ยาลดกรดทั้งในกลุ่ม proton pump inhibitor และ H2 antagonist ภาวะไตวายเรื้อรัง เป็นต้น จึงควรทำการสืบค้นสาเหตุดังกล่าวร่วมด้วย⁽¹³⁾ โดยไม่พบวาระดับของ fasting serum gastrin สัมพันธ์กับการวินิจฉัย Zollinger-Ellison syndrome¹⁴ ในรายที่สงสัย Zollinger-Ellison syndrome แต่หากการวินิจฉัยด้วยวิธีต่าง ๆ ยังไม่ชัดเจน อาจพิจารณาตรวจ Secretin test โดยการฉีด Secretin ในขนาด 2 ยูนิตต่อ กก. โดย



จะมีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum gastrin มากกว่าหรือเท่ากับ 120 พิโคกรัมต่อมล. โดยวิธีการตรวจ Secretin test พบมีความไวร้อยละ 94 และความจำเพาะร้อยละ 100¹² และตรวจระดับ basal acid output เพิ่มขึ้นโดยร้อยละ 90 ของ Zollinger-Ellison syndrome เพิ่มมีการเพิ่มขึ้นของ basal acid output ในรายไม่เคยผ่าตัดกระเพาะเพื่อลดกรด ระดับ basal acid output จะมีค่ามากกว่าหรือ 15 mEq ต่อชั่วโมง และมากกว่า 5 mEq ต่อชั่วโมงในรายที่เคยผ่าตัดกระเพาะอาหารเพื่อลดกรด¹⁵

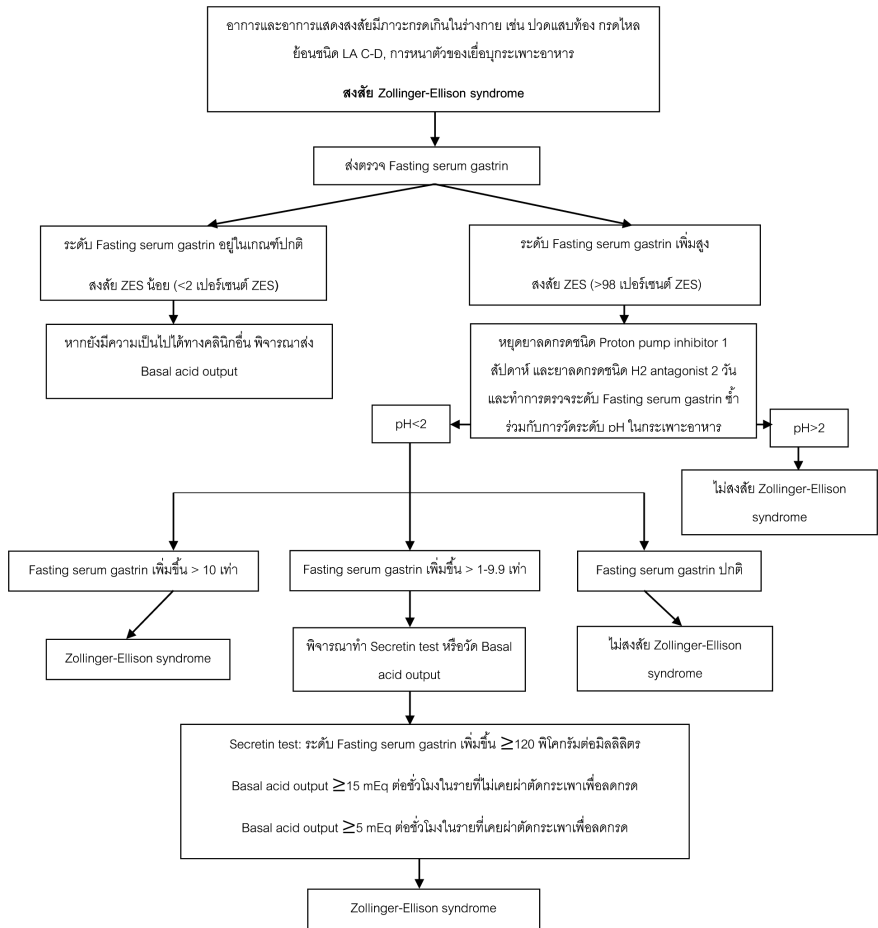
แนวทางการสืบค้น Zollinger-Ellison syndrome ดังแผนภูมิที่ 1

การรักษา

การรักษา Zollinger-Ellison syndrome มีสองประเด็นสำคัญได้แก่
1. การควบคุมระดับของฮอว์โมนแกสตรินและกรดในกระเพาะอาหารให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ
2. การผ่าตัด Gastrinoma ออก¹

1. การควบคุมระดับของฮอว์โมนแกสตรินและกรดในกระเพาะอาหารให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ในปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาหลัก คือ ยาลดกรดในกลุ่ม proton pump inhibitor¹ เนื่องจากมีประสิทธิภาพที่ดี และออกฤทธิ์ค่อนข้างนานเมื่อเทียบกับยาลดกรดกลุ่มอื่น¹⁴ โดยขนาดที่ใช้ คือ Omeprazole 60 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีการศึกษาในอดีตถึง Omeprazole ขนาดดังกล่าวสามารถลดระดับ basal acid output ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ (basal acid output < 10 mEq ต่อชั่วโมง ในรายที่ไม่เคยผ่าตัดกระเพาะอาหารเพื่อทำการลดกรด) โดยระยะเวลาเฉลี่ยในการทานยาชนิดนี้คือ 6 เดือนถึงสองปี¹⁶ โดยอาจประยุกต์ใช้ยา proton pump inhibitor ชนิดอื่น ๆ ได้ เช่น Lansoprazole, Pantoprazole, Esomeprazole และ Rabeprazole^{1,14} ยาลดกรดชนิด H2 antagonist ในขนาดสูง สามารถใช้แทน proton pump inhibitor ในการรักษา Zollinger-Ellison syndrome โดยใช้ Ranitidine 6 กรัมต่อวัน Cimetidine 12 กรัมต่อวัน และ Famotidine 1 กรัมต่อวัน แต่เนื่องจากต้องใช้ขนาดที่สูงและพบการรักษาล้มเหลวประมาณร้อยละ 20 ร่วมกับผลข้างเคียงต่าง ๆ เช่น ภาวะไตอักเสบ



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการสืบค้น Zollinger-Ellison syndrome¹

(Gynecomastia) ความรู้สึกทางเพศลดลง (Impotence) และเกร็ดเลือดต่ำ ในปัจจุบันจึงไม่นิยมใช้ยาดังกล่าวในการรักษา ยังไม่มีรายงานถึงการรักษาล้มเหลวในผู้ป่วย Zollinger-Ellison syndrome ที่ได้รับยาลดกรดชนิด proton pump inhibitor มากกว่า 20 ปี และ H2 antagonist มากกว่า 10 ปี¹⁴

2. การกำจัดเนื้องอก Gastrinoma

ถือเป็นการรักษาหลักของ Zollinger-Ellison syndrome โดยพบว่าผู้ป่วย Zollinger-Ellison syndrome ที่ไม่มีภาวะ MEN-1 ที่ได้รับการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และหากทำการผ่าตัดเอาลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมออกไปด้วยแม้จะตรวจไม่พบก้อนเนื้องอก Gastrinoma พบว่าอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ตัดลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷ (ร้อยละ 65 เทียบกับร้อยละ 44 ; $P= 0.0029$) โดยพิจารณาผ่าตัด Gastrinoma ที่ไม่มีภาวะ MEN-1 ทุกรายในกรณีที่ไม่มีภาวะแพร่กระจายเข้าสู่ตับ ในกรณี Zollinger-Ellison syndrome ที่มีภาวะ MEN-1 มีรายงานการศึกษาในอดีต หากไม่ผ่าตัดก้อนเนื้องอก Gastrinoma ที่ขนาดน้อยกว่า 2 ซม. พบอัตราการรอดชีวิตที่ 15 ปีเทียบเท่ากับกลุ่มคนที่ไม่ได้รับการผ่าตัด^(17,18) และพบภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดมากกว่า ดังนั้นใน Zollinger-Ellison syndrome ที่มีภาวะ MEN-1 พิจารณาผ่าตัดในกลุ่มที่มีขนาดของ Gastrinoma มากกว่า 2 ซม. โดยในปัจจุบันเทคนิคการผ่าตัดที่แนะนำคือการผ่าตัดชนิด Whipple operation (ผ่าตัด ตับอ่อน common bile duct และลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม) เนื่องจากความก้าวหน้าทางเทคนิคการผ่าตัด ในปัจจุบันที่ภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างต่ำ และข้อมูลการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตเมื่อตัดดูโอดีนัมเมื่อเทียบกับไม่ผ่าตัดตามข้อมูลข้างต้น

สรุป

Zollinger-Ellison syndrome เป็นกลุ่มอาการที่พบบ่อย บางส่วนสัมพันธ์กับพันธุกรรมที่พบในกลุ่มอาการ MEN-1 โดยมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกของภาวะกรดเกินในกระเพาะอาหารร่วมกับการตรวจพบ NET ชนิด Gastrinoma การสืบค้นโรคดังกล่าวต้องอาศัยอาการอาการแสดง ควบคู่ไปกับการส่องกล้องทางเดินอาหาร การตรวจระดับฮอร์โมน gastrin ในเลือดและการตรวจทางรังสีวินิจฉัย ปัจจัยหลักในการรักษาหลักคือการควบคุมในร่างกายนให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ และการผ่าตัดเนื้องอก Gastrinoma ออกในรายที่ไม่มีภาวะแพร่กระจายไปตับ ซึ่งสามารถลดอาการและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย Zollinger-Ellison syndrome ได้



เอกสารอ้างอิง

1. Feldman M, et al. Sleisenger and Fortran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology/diagnosis/management. Tenth edition ed. United States: Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier; 2016.
2. Meko JB, et al. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 1995;46:395-411.
3. Jensen RRT, et al. Diagnostic and the management of the Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1983;(Suppl 5);123-31.
4. Jensen RT, Berna MJ, Bingham MD, et al. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 2008;113(7 Suppl):1807-43.
5. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:541-67.
6. Gibril F, Schumann M, Pace A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and ZE syndrome. A prospective study of 107 cases and comparison with 1009 patients from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:43-83.
7. Roy PK, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome, correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis—A Prospective NIH Study of 235 Patients and a Review of 984 Cases in the Literature. *Medicine* 2001;80: 189-222.
8. Wilcox CM, et al. Zollinger-Ellison syndrome: Presentation, response to therapy and outcome. *Dig Liver Dis* 2011;43:439-43.
9. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E Jr. The gastrinoma triangle: Operative implications. *Am J Surg* 1984;147:25-31.
10. Tan EH, et al, *World Journal of Oncology* 2011 January 10;2(1):28-43.
11. Rockall AG, et al. Imaging of neuroendocrine tumors(CT/MR/US). *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:43-68.
12. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al. Serum gastrin in ZE syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of



- Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:295-330.
13. Metz DC, et al. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. *In J Endo Oncol* 2017;10.2217/ije-2017-0018.
 14. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of ZE syndrome: Increasingly difficult. *World J Gastroenterol* 2012;18:5495-503.
 15. Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, et al. Gastric secretion in ZE syndrome: Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis—A prospective NIH study of 235 patients and review of the literature in 984 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:189-222.
 16. Metz DC, et al. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:597-610.
 17. Jeffrey A. Norton et al. Gastrinoma, Medical and surgical treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2018;47:577-601.
 18. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, et al. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001;234(4):495-506.

A young Thai male with hematochezia and partial gut obstruction

วันที่ 23 สิงหาคม พ.ศ. 2562 เวลา 13:00-15:00 น.
อาคารเรียนและปฏิบัติการรวมด้านการแพทย์และโรงเรียนพยาบาลรามธิบดี
ชั้น 8 ห้อง 816 sw. รามธิบดี

พญ.รติกร สุนทรารัตน์พงษ์, ผศ.นพ.ศิษฏ์ ศิริมลพิวัฒน์

โรงพยาบาลธรรมศาสตร์

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 38 ปี อาชีพ ช่างซ่อมรถยนต์ ภูมิลำเนา จังหวัด อ่างทอง

อาการสำคัญ : อาเจียนมากขึ้น 3 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน : 6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการถ่ายเป็นเลือดสด 3 ครั้ง ไม่มีมูกปน ปริมาณครั้งละ 1 แก้วน้ำ ไม่มีอาการปวดท้องนำมาก่อน ไม่มีไข้ ไม่มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ไม่มีการคลำได้ก้อนที่บริเวณหน้าท้อง หลังถ่ายมีอาการวิงเวียน ไม่หมดสติ ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ได้รับการรักษาโดยการให้เลือดประมาณ 2 ถุง แพทย์ให้กลับบ้านได้ ไม่ได้รับการตรวจเพิ่มเติม หลังออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่มีอาการดังกล่าวอีก

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยทานอาหารแล้วอึดง่ายขึ้น มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน 2-3 ครั้งต่อวัน ไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร ไม่ปวดท้อง ไม่มีตาเหลือง ตัวเหลือง ไม่มีไข้ ลักษณะอาเจียนเป็นอาหารที่ย่อยแล้วมีน้ำสีเขียวปน ไม่มีสีน้ำตาล ยังสามารถถ่ายและผายลมได้ ไม่มีถ่ายเป็นเลือด น้ำหนักลดจาก 75 กิโลกรัม 65 กิโลกรัม รับประทานอาหารได้น้อยลงเนื่องจากกลัวอาเจียน



3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยอาเจียนมากขึ้น วันละ 10 ครั้ง ลักษณะอาเจียนเป็นน้ำสีเขียว ไม่มีสีน้ำตาล ไม่มีปวดท้อง ไม่มีไข้ ยังสามารถผายลมและถ่ายอุจจาระได้อ่อนเพลียมากขึ้น จึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต

- ปฏิเสธโรคประจำตัว
- มีประวัติผ่าตัดลำไส้ตอนอายุ 7 ปี ที่รพ.ศิริราช ไม่ทราบผลการวินิจฉัย และไม่มีนัดติดตามอาการต่อเนื่อง
- ไม่มีประวัติแพ้ยาหรือแพ้อาหาร

ประวัติส่วนตัว

- ดื่มแอลกอฮอล์ เป็น social drinking เลิกมา 15 ปี
- สูบบุหรี่ 1/2 ซอง/วัน เป็นเวลา 5 ปี เลิกมา 15 ปี
- ปฏิเสธประวัติการใช้สารเสพติด หรือประวัติ unsafe sex
- ปฏิเสธประวัติใช้ยาสมุนไพรร
- ปฏิเสธประวัติคนใกล้ชิดเป็นวัณโรค

ประวัติครอบครัว

- มารดาเป็นมะเร็งเต้านม เสียชีวิต อายุ 50 ปี
- คุณป้าเป็นมะเร็งต่อมไทรอยด์ เสียชีวิต อายุ 60 ปี
- ลูกพี่ลูกน้องเป็นมะเร็งลำไส้ เสียชีวิต อายุ 30 ปี

Physical examination

Vital signs T 37 ±c PR 110 /min RR 20/min BP 105/74 mmHg

BW 65 kg, height 178 cm, BMI 20.5 kg/m²

General appearance: A Thai male, good consciousness

HEENT: Not pale conjunctivae, no icteric sclerae, **discrete dark brownish papules sized 1-2 mm at lower lip**, loss of temporal fat pad, no glossitis,

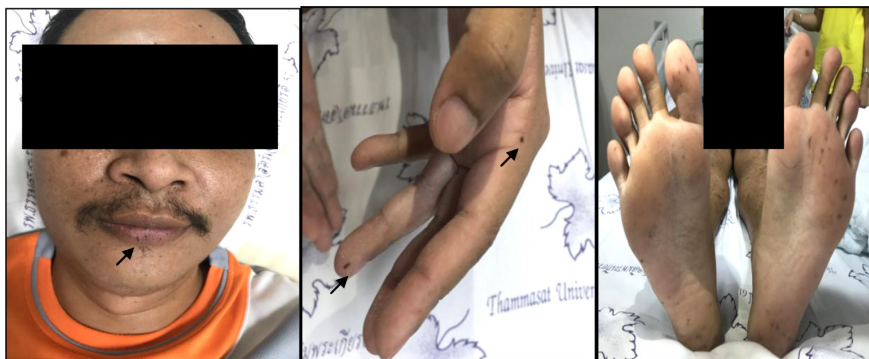


no palpable lymph node.

Heart & Lung: Normal

Abdomen: Mild distension without visible peristalsis, **surgical scar at right paramedian abdomen**, soft, not tender, normoactive bowel sound, liver span 8 cm, normal splenic dullness, no palpable mass or lymph node, negative shifting dullness.

Extremities: **Discrete dark brown macules sized 2-3 mm at both palms and soles.**



รูปภาพ 1-3: ลักษณะผื่นของผู้ป่วยบริเวณริมฝีปาก, ฝ่ามือและฝ่าเท้า

Laboratory investigations

CBC: Hb 14.2 g/dl, Hct 46%, MCV 59 fl, MCH 17 pg, MCHC 30% RDW 21.9%
WBC 10,900/ul (N 82%, L 6.5%, E 1.5%, M 9%), plt 832,000/ul

Chemistry: BUN 20.6 mg/dl, Cr 1.16 mg/dl, Na 127 mEq/L, K 3.9 mEq/L,
Cl 91 mEq/L, HCO₃ 20.9 mEq/L

LFT: TP 5.7 g/dL Alb 2.6 g/dL, Glo 3.1 g/dL, TB 0.59 mg/dL, DB 0.17 mg/dL,
AST 26 U/L, ALT 35 U/L, ALP 123 U/L, Alb 2.6 d/dl, Glo 3.1 g/dl

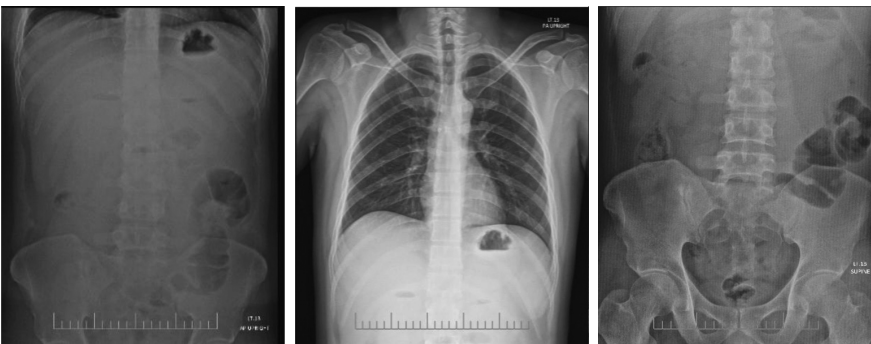
อภิปราย

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 38 ปี ไม่มีโรคประจำตัว มีประวัติเคยรับการผ่าตัดบริเวณลำไส้เมื่ออายุ 7 ปี มาโรงพยาบาลด้วยปัญหา รับประทานอาหารแล้วอึดง่ายขึ้น 1 เดือน ร่วมกับมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และมีน้ำหนักลดมาก และมีประวัติถ่ายเป็นเลือดสดเมื่อ 6 เดือนก่อน แต่ยังสามารถถ่ายอุจจาระหรือผายลมได้ และมีอาการอาเจียนมากขึ้น 3 วันก่อนมาโรงพยาบาล โดยลักษณะอาเจียนเป็นน้ำสีเขียวคล้ายน้ำดี ผลตรวจร่างกายยังไม่พบลักษณะที่เข้าได้กับภาวะลำไส้อุดตัน แต่จากประวัตินั้นยังคงสงสัยภาวะลำไส้อุดตัน กล่าวคือ ลักษณะอาเจียนที่มีน้ำดีปน ร่วมกับการตรวจร่างกายที่พบว่า มีท้องอืดเล็กน้อย และเคยมีประวัติได้รับการผ่าตัดบริเวณลำไส้มาก่อน ซึ่งอาจจะมีภาวะลำไส้เล็กอุดตันบางส่วน (partial small bowel obstruction) จึงได้ส่งการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติม

Plain film acute abdomen series:

ผลการตรวจภาพถ่ายรังสีเบื้องต้น ไม่พบลมรั่วใต้กระบังลม พบลมเล็กน้อยในกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ส่วน rectum แต่มีลำไส้ใหญ่ด้านขวา นั้นขยายใหญ่มากขึ้นและไม่พบลมในลำไส้ใหญ่ส่วน transverse colon

จากผลการตรวจภาพถ่ายรังสี ยังไม่สามารถหาสาเหตุที่จะอธิบายอาการของผู้ป่วยได้ แต่จากอาการของผู้ป่วยทำให้สงสัยภาวะลำไส้อุดตันบางส่วน จึงได้ส่งการตรวจ



รูปภาพ 4-6 : Film acute abdomen series



เพิ่มเติมคือ การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องท้อง (CT whole abdomen) ซึ่งพบว่ามีติ่งเนื้อ (polyp) ทั้งในกระเพาะอาหาร, ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ และพบว่ามีลักษณะลำไส้กลืนกัน 2 ตำแหน่ง ได้แก่ บริเวณลำไส้เล็กส่วนเจจูนัม (jejuno-jejenum intussusception) และบริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileo-colic intussusception) โดยมี polyp เป็น leading point ซึ่งผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ สามารถอธิบายอาการของผู้ป่วยที่มีประวัติถ่ายเป็นเลือดสดที่น่าจะเกิดจากติ่งเนื้อบริเวณลำไส้ใหญ่ และอาการอาเจียนของผู้ป่วยจากสาเหตุที่มีภาวะลำไส้กลืนกันที่ตำแหน่งลำไส้เล็ก จึงส่งปรึกษาทางศัลยกรรมเพื่อรับการรักษภาวะลำไส้กลืนกันทางศัลยกรรมได้ทำการรักษาแบบประคับประคองจนกระทั่งอาการดีขึ้น จึงทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และลำไส้ใหญ่และการผ่าตัดเพื่อไปตัดติ่งเนื้อเนื่องจากมีขนาดใหญ่เพื่อป้องกันภาวะลำไส้กลืนกันอีกในอนาคต

Endoscopy (หลังจากได้รับการรักษาด้วยการดื่มน้ำและอาหาร ใส่อยอาหารและต่อกับเครื่องดูดลม จนกระทั่งอาการดีขึ้น)

จากข้อมูลข้างต้น อาการของผู้ป่วยเข้าได้กับภาวะ partial gut obstruction จาก small bowel intussusception จากการมีติ่งเนื้อ มากที่สุด ซึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยรายนี้ คิดถึง



รูปภาพ 7: Jejun-jejenum intussusception (P : intussusceptiant, T: intussusceptum, arrow: jejunal polyp, leading point)



รูปภาพ 8: Ileo-colic intussusception showed target sign



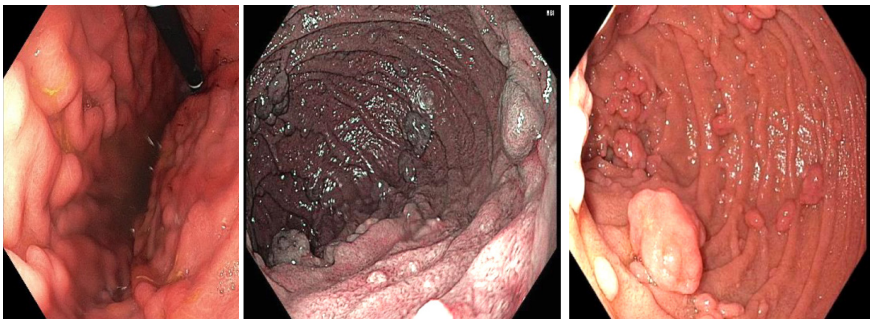
1. Peutz-Jeghers syndrome (PJS) ข้อสันนิษฐานคือ การตรวจพบรอยเม็ดสีตามฝ่ามือฝ่าเท้าและริมฝีปากแม้ว่าจะไม่พบรอยเม็ดสีที่บริเวณเยื่อช่องปาก ร่วมกับการมีติ่งเนื้อในทางเดินอาหารเป็นจำนวนมากและการมีภาวะลำไส้กลืนกัน มีประวัติผ่าตัดลำไส้ตอนอายุน้อยและประวัติที่มีมารดาเป็นโรคมะเร็งเต้านมและลูกพี่ลูกน้องเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ จึงทำให้คิดถึงโรคนี้มากที่สุด

2. Juvenile polyposis syndrome (JPS) ข้อสันนิษฐานคือผู้ป่วยตรวจพบว่า มีติ่งเนื้อเป็นจำนวนมาก แต่ข้อค้านคือโรคดังกล่าวไม่มีรอยโรคทางผิวหนังหรือในเยื่อหูชั้นใน

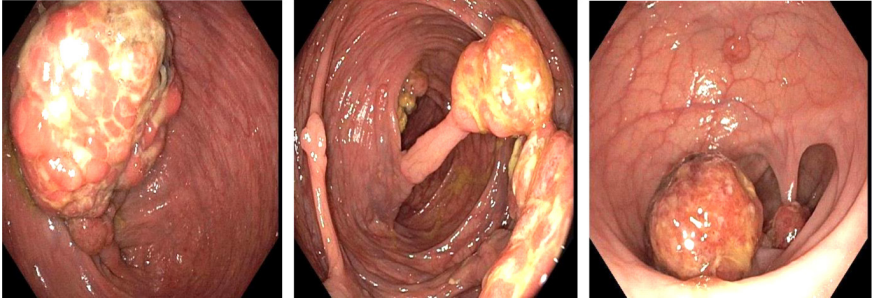
3. PTEN hamartoma syndrome ข้อสันนิษฐานคือ การมีติ่งเนื้อเป็นจำนวนมากและอาจจะมีรอยโรคเม็ดสีได้แต่มักเด่นที่รักแร้ บริเวณอวัยวะเพศ และใบหน้า มากกว่าบริเวณเยื่อหูชั้นใน ข้อคัดค้าน คือ ผู้ป่วยโรคนี้มักมีความผิดปกติทางสมองตั้งแต่กำเนิด

Small bowel cancer คิดถึงน้อย เนื่องจากโดยปกติ sporadic small bowel cancer มักจะพบติ่งเนื้อที่ใหญ่เพียง 1 ตำแหน่ง แต่ผู้ป่วยรายนี้มีจำนวนติ่งเนื้อเป็นจำนวนมากจึงไม่เหมือน แต่อาจมี malignant transformation ในติ่งเนื้อที่มีขนาดใหญ่ได้

ผลการตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและลำไส้ใหญ่
Esophagoduodenoscopy (EGD) : Multiple duodenal polyps, varying in sizes.



รูปภาพ 9-11 : ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (EGD)

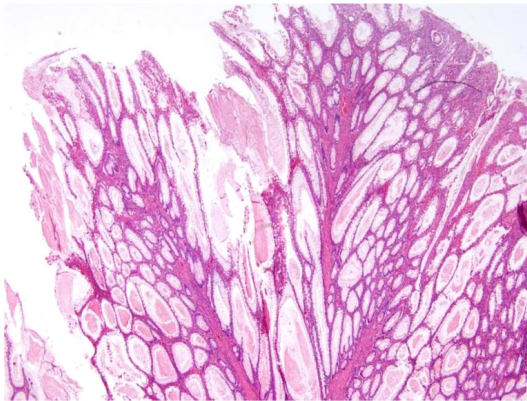


รูปภาพ 12-14 : ผลการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy)

Colonoscopy: Multiple pedunculated polyps, varying in sizes along entire the colon.

ผลพยาธิวิทยาจากติ่งเนื้อ : Hamartomatous polyp with arborizing proliferation of muscularis mucosae and focal adenomatous change

จากข้อมูลทั้งหมด ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น **Peutz-Jeghers syndrome** with jejunojejunal intussusception with ileocolic intussusception



รูปภาพ 15 : Histopathologic finding : Colonic polyp

บทวนวรรณกรรมเรื่อง Peutz-Jeghers syndrome

บทนำ

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) เป็นโรคทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant โดยมีความผิดปกติที่ยีน STK11/LKB1 บนโครโมโซมคู่ที่ 19 โดยลักษณะอาการที่พบได้แก่ การมีเม็ดสีบริเวณเยื่อบุ (mucocutaneous pigmentation) และการมีติ่งเนื้อในทางเดินอาหารแบบ hamartomatous polyp โดยมีนักวิจัยได้ตั้งแต่วัยเด็ก ซึ่งผู้ป่วย PJS จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคมะเร็งระบบทางเดินอาหารและมะเร็งระบบอื่นได้มากกว่าประชากรทั่วไป

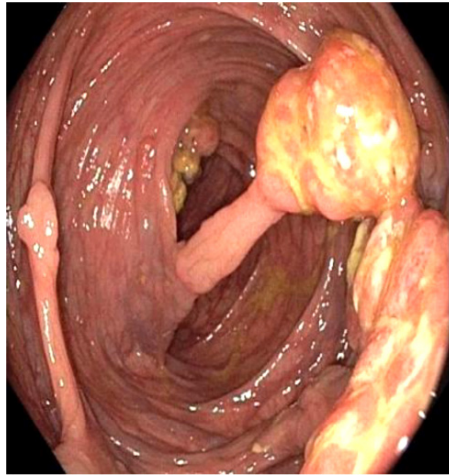
อุบัติการณ์การเกิดโรค

อุบัติการณ์ประมาณ 1 ต่อ 8,300 ถึง 1 ต่อ 280,000 คนประชากร โดยผู้ป่วยมักมีอาการแสดงก่อนอายุ 20 ปี^{1,2} และสามารถพบได้ทั้งในเพศชายเท่ากับเพศหญิง

อาการและอาการแสดง^{2,3}

1. เม็ดสีบริเวณเยื่อบุต่าง ๆ (mucocutaneous pigmentation) พบได้มากถึง 95% ของผู้ป่วย โดยลักษณะของรอยโรคนั้นจะเป็นเม็ดสีที่พื้นผิวเรียบ (Flat) สีน้ำเงินอมเทาหรือสีน้ำตาลเข้ม (blue-grey to brown color) ซึ่งเกิดจากการที่ macrophage จับกินสารเม็ดสีที่ชั้นหนังแท้ (dermis) โดยบริเวณที่พบได้ คือ ริมฝีปาก, รุงมุก, เยื่อบุบริเวณตา, เยื่อบุช่องปาก (buccal mucosa), ฝ่ามือหรือฝ่าเท้า, บริเวณทวารหรืออวัยวะเพศ หรือ บริเวณเยื่อบุลำไส้ เป็นต้น โดยที่เม็ดสีบริเวณริมฝีปากมักจะรอยโรคข้ามขอบริมฝีปาก (Vermilion border) และรอยโรคเม็ดสีอาจจางและหายได้เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่วัยรุ่น

2. ติ่งเนื้อของทางเดินอาหารชนิด hamartomatous พบประมาณ 88-100% ของผู้ป่วย PJS มักเกิดขึ้นตั้งแต่อายุ 11-13 ปี และประมาณ 50% ของผู้ป่วยมีอาการจากการที่มีติ่งเนื้อดังกล่าวตั้งแต่อายุต่ำกว่า 20 ปี ซึ่งอาจจะมาด้วยมีเลือดออกทางอุจจาระ, อาการปวดท้อง, ภาวะซีด, การมีภาวะลำไส้อุดตันหรือภาวะลำไส้กลืนกัน



รูปที่ 16 ตังเนื้อ

โดยขนาดของตังเนื้อมีตั้งแต่เล็กจนถึงมากกว่า 2 เซนติเมตร

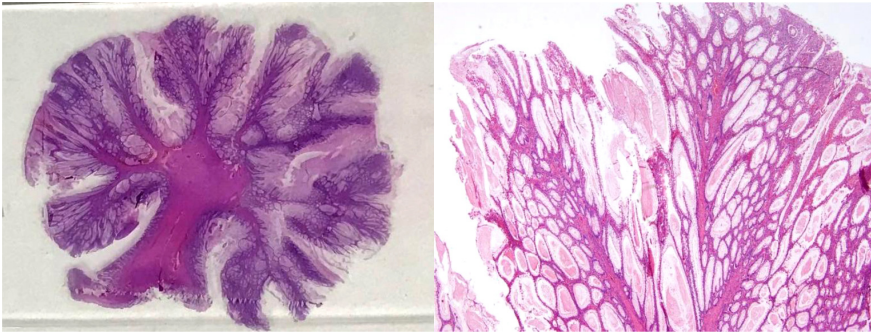
โดยสามารถพบตังเนื้อได้ตลอดทางเดินอาหาร ความชุกตามตำแหน่งดังต่อไปนี้⁽²⁾

1. ลำไส้เล็ก 64%
2. ลำไส้ใหญ่ 53%
3. กระเพาะอาหาร 48%
4. ลำไส้ใหญ่ส่วน rectum 32%

รูปที่ 16 ตังเนื้อในทางเดินอาหาร นอกจากจะพบตังเนื้อในทางเดินอาหารแล้ว ยังสามารถพบตังเนื้อในบริเวณอื่นได้ เช่น ไต, กระเพาะปัสสาวะ, ท่อทางเดินปัสสาวะ, ปอด และ ถุงน้ำดี²

โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาของตังเนื้อในผู้ป่วยโรคนี้ นั้น พบว่าเป็นแบบ Hamartomatous polyp โดยมีลักษณะเฉพาะคือ extensive smooth-muscle proliferation with an elongated, arborized pattern of polyp formation โดยที่เซลล์ต่างๆนั้นยังปกติ² ดังภาพที่ 17

ผู้ป่วย PJS ที่มีตังเนื้อที่เยื่อบุทางเดินอาหารจะมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งในหลายตำแหน่ง ได้แก่ กระเพาะอาหาร, ลำไส้เล็ก, ลำไส้ใหญ่, ตับอ่อน หรือในระบบ



รูปที่ 17

อื่น ๆ เช่น ระบบสืบพันธุ์ (มดลูก, ปากมดลูก หรืออวัยวะ) รวมไปถึงมะเร็งเต้านมและมะเร็งปอด ได้มากกว่าประชากรทั่วไป โดยความเสี่ยงของการเป็นมะเร็งจะยิ่งมากขึ้นถ้าผู้ป่วยนั้นมีความผิดปกติของยีน STK11 ร่วมด้วย⁴ ดังแสดงในตารางที่ 1

การวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค PJS มี 3 ข้อ โดยผู้ป่วยต้องเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย 2 ใน 3 ข้อ^{5,6} จึงสามารถให้วินิจฉัยโรคได้

1. ตรวจพบมีติ่งเนื้อในทางเดินอาหารจำนวนมากว่าหรือเท่ากับ 2 อัน ที่เข้าได้กับติ่งเนื้อของโรค PJS
2. มีรอยโรคเม็ดสีบริเวณเยื่อต่างๆ ที่เข้าได้กับโรค PJS
3. มีประวัติคนในครอบครัวได้รับการวินิจฉัยเป็นโรค PJS

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย

1. การส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร (endoscopy)^{7,8} สามารถพบติ่งเนื้อได้ตลอดทั้งทางเดินอาหาร ตั้งแต่ กระเพาะอาหาร, ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ ซึ่งผู้ป่วยที่สงสัยหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค PJS ควรได้รับการส่องกล้องทุกราย แม้จะไม่มีอาการก็ตาม และควรทำการตัดติ่งเนื้อให้ได้มากที่สุด โดยเฉพาะ ติ่งเนื้อที่มีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร



ตารางที่ 1 ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งในระบบต่าง ๆ ของผู้ป่วย PJS เปรียบเทียบกับประชากรทั่วไป⁵

อวัยวะ	ความเสี่ยงในประชากรทั่วไป	ความเสี่ยงในผู้ป่วย PJS	ค่าเฉลี่ยอายุที่ได้รับการวินิจฉัย (ปี)
มะเร็งลำไส้ใหญ่	5%	39%	42-46
มะเร็งกระเพาะอาหาร	<1%	29%	30-40
มะเร็งลำไส้เล็ก	<1%	13%	37-42
มะเร็งเต้านม	12.4%	32-54%	37-59
มะเร็งรังไข่ (SCTAT)	1.6%	21%	28
มะเร็งปากมดลูก	<1%	10%	34-40
มะเร็งมดลูก	2.7%	9%	43
มะเร็งตับอ่อน	1.5%	11-36%	41-52
มะเร็งอัณฑะ (Sertoli cell tumor)	<1%	9%	6-9
มะเร็งปอด (Non-small cell CA)	6.9%	7-17%	47

2. การตรวจด้วยภาพฉายรังสี (Imaging)^{8,9,10}

a) การสวนลำไส้หรือกลืนแป้งด้วยสารทึบแสง (barium enema or barium swallowing) เพื่อตรวจหาติ่งเนื้อในลำไส้ อย่างไรก็ตามไม่แนะนำการตรวจวิธีนี้ ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะลำไส้กลืนกันหรือภาวะลำไส้อุดตัน เนื่องจากมีความเสี่ยงให้เกิดการอุดตันมากขึ้นหรือเกิดลำไส้ฉีกขาดได้ จึงทำให้การตรวจชนิดนี้ได้รับความนิยมลดลงในปัจจุบัน

b) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) สามารถบอกตำแหน่งและขนาดของติ่งเนื้อได้ค่อนข้างดี มีความไวในการตรวจติ่งเนื้อในลำไส้เล็กอยู่ที่ 92.8% และความจำเพาะที่ 97%⁽⁸⁾

c) การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) การตรวจนี้มีความไวในการตรวจพบติ่งเนื้ออยู่ที่ 86% และความจำเพาะ 98% แต่การตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้านี้จะมีความไวลดลงในการตรวจหาติ่งเนื้อที่มีขนาดเล็กกว่า 0.5 ซม. เนื่องจากการตรวจ

ตารางที่ 2 คำแนะนำในการตรวจคัดกรองมะเร็งในผู้ป่วยโรค Peutz-Jeghers syndrome^{3,5}

การคัดกรอง มะเร็ง	อายุที่ควรเริ่มตรวจ คัดกรอง (ปี)	ระยะเวลาตรวจ คัดกรอง (ปี)	วิธีการตรวจ คัดกรอง
ลำไส้ใหญ่	8, 18 ^d	3	Colonoscopy ^d
กระเพาะอาหาร	8, 18	3	EGD ^d
ลำไส้เล็ก	8, 18 ^d	3	VCE ^d
ตับอ่อน	30	1-2	MRCP or EUS
เต้านม	25	1	ตรวจด้วยตนเอง (เริ่มที่อายุ 18) MRI, Mammogram
รังไข่	25	1	PV, TVS
มดลูก	25	1	PV, TVS
ปากมดลูก	25	1	Pap smear
SCTAT (Sex cord tumor with annular tubules)	25	1	PV, TVS พบได้ผู้หญิงทุกคน โดยที่จะ กลายเป็นมะเร็งประมาณ 20%
อัณฑะ (Sertoli cell tumor)	ตั้งแต่แรกเกิด จนถึงวัยรุ่น	1	ตรวจด้วยตัวเอง, อัลตราซาวด์
Lung	--	--	แนะนำเลิกบุหรี่

^dตรวจคัดกรองที่อายุ 8 ปี ถ้าไม่พบรอยโรค สามารถตรวจคัดกรองอีกครั้งที่อายุ 18 ปี และทำการตรวจคัดกรองทุกๆ 3 ปี

ชนิดนี้ ลำไส้จะไม่ขยายมากนัก⁽⁷⁾

3. การตรวจยีน (genetic Testing) โดยตรวจหาความผิดปกติที่ยีน STK11/LKB1 บนโครโมโซมคู่ที่ 19 โดยมีความไวอยู่ที่ 70% ในผู้ป่วยที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรค PJS และมี 25-50% ของผู้ป่วย PJS ที่ตรวจพบความผิดปกติของยีนได้โดยที่ไม่มีประวัติครอบครัว (de novo gene mutation)^(5,12)



การรักษา

หลักของการรักษาดูแลในผู้ป่วยโรค PJS คือ การตัดติ่งเนื้อด้วยการส่องกล้อง (endoscopic polypectomy) โดยแนะนำให้ตัดติ่งเนื้อ ให้ได้มากที่สุด โดยเฉพาะติ่งเนื้อที่มีขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ซม.^(2,5) อย่างไรก็ตาม ถ้าติ่งเนื้อมีขนาดใหญ่จนไม่สามารถตัดด้วยการส่องกล้องหรือผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อน เช่น ลำไส้อุดตันหรือลำไส้กลืนกันควรรักษาด้วยการผ่าตัด⁽⁷⁾

การป้องกันการเกิดโรคและแนวทางการรักษาในอนาคต

ดังที่กล่าวไปแล้วว่าผู้ป่วยโรค PJS มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งมากกว่าประชากรทั่วไป จึงมีการแนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 2^(3,5)

เอกสารอ้างอิง

1. Korse SE, et al. Small bowel endoscopy and Peutz-Jeghers syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:263-78.
2. Marcela K, et al. Peutz-Jeghers syndrome: Diagnostic and therapeutic approach. World J Gastroenterol 2009;15(43):5397-408.
3. Syngal et al. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. Am J Gastroenterol. 2015;110(2):223-62.
4. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. Clin Cancer Res 2006;12(10):3209-15.
5. McGarity TJ, et al. Peutz-jehgers syndrome. Gene Reviews. July 14, 2016
6. Provenzale D, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Colorectal. NCCN guideline 2017.
7. Tomas C, et al. Current imaging in Peutz-Jeghers syndrome. World J Gastroentrol 201420(31):10864-75.
8. Vijay K, et al. Clinics in diagnostic imaging. Singapore Med J 2015;56(2):81-86.
9. Shah J, et al. Peutz-Jeghers syndrome presenting as colonic intussusception: A



- rare entity. *Gastroenterol Res* 2018;11(2):150-3.
10. Urquhart P, et al. Capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography for the detection of small bowel polyps in Peutz-Jeghers syndrome. *Familial Cancer* 2014;13:249-55
 11. Huang Z, et al. Clinical characteristics and STK11 gene mutations in Chinese children with Peutz-Jeghers syndrome. *BMC Gastroenterol* 2015;15:166.
 12. Latchford et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *JPGN* 2019;68:442-52.

การปรับปรุงคุณภาพของการล้าง ทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดี และตับอ่อน (How to improve the quality of duodenoscope reprocessing)

พว.ปิยภูมิ ภาคย์วิศาล, รศ.พญ.วิริยาพร ฤทธิกิจ

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ในช่วงตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 เป็นต้นมา มีข้อมูลตรวจพบการระบาดของการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายประเภทผ่านทางกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน (endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP) ถึงแม้ว่ากล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน (duodenoscope) เหล่านั้นจะได้รับการทำความสะอาดตามมาตรฐานแล้วก็ตาม¹⁻³ จากรายงานทั่วโลกพบการระบาดนี้มากกว่า 25 ครั้ง ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อของคนที่อาจติดต่อผ่านทางกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนมากกว่า 250 ครั้ง และมีรายงานการเสียชีวิตที่คาดว่าเกิดจากการติดเชื้อดังกล่าวนี้ในผู้ป่วยมากกว่า 20 ราย^{4,5} ทั้งนี้เนื่องจากกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน มีโครงสร้างพิเศษ ที่มีความซับซ้อน ซึ่งเป็นอุปกรณ์ส่วนปลายของกล้องที่เรียกว่า elevator ซึ่งใช้สำหรับช่วยในการนำสาย cannulation catheter หรือท่อระบายน้ำดี (stent) ใส่เข้าไปในรูเปิดร่วมของท่อน้ำดีและตับอ่อน (ampulla of Vater) เพื่อตรวจและรักษาโรคในท่อน้ำดีและตับอ่อน โดยในส่วน elevator นี้เป็นบริเวณที่ล้างทำความสะอาดได้ยาก จึงมักพบการตกค้างและปนเปื้อนของเชื้อที่บริเวณนี้ได้บ่อย^{5,6}



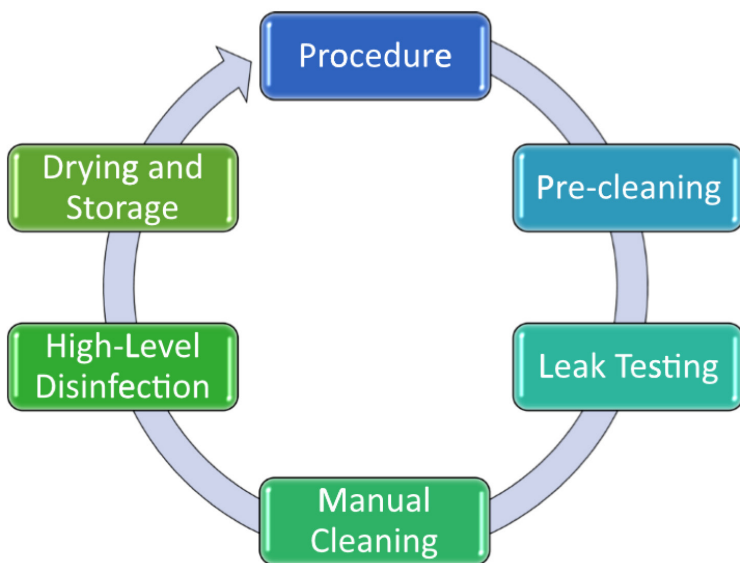
มาตรฐานการล้างกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนในปัจจุบัน (Current standard of duodenoscope reprocessing)

จากการจำแนกของ Spaulding⁶ พบว่ากล้องส่องทางเดินอาหาร จัดเป็นอุปกรณ์ทางการแพทย์ที่อยู่ในระดับ semi-critical เนื่องจากเป็นอุปกรณ์ที่ต้องสัมผัสกับเนื้อเยื่อผิวทางเดินอาหารภายในร่างกาย ซึ่งอุปกรณ์ทางการแพทย์ในระดับนี้จำเป็นต้องได้รับการทำความสะอาด (reprocessing) ด้วยกระบวนการทำลายเชื้อระดับสูง (high level disinfection; HLD)

ขั้นตอนการทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนตามมาตรฐานปัจจุบัน⁶ ประกอบด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้ ตามลำดับ

1. 프리클리닝 (Pre-cleaning)

เป็นขั้นตอนที่ทำทันทีในห้องส่องกล้อง ภายหลังจากนำกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนออกจากร่างกายของผู้ป่วยแล้ว โดยการเช็ดทำความสะอาดพื้นผิวภายนอกกล้อง และการใช้สารชำระล้าง (detergent) ชะล้างภายในท่อน้ำ/ลม (air/water) และ



รูปที่ 1 ขั้นตอนการทำความสะอาดกล้องส่องตรวจระบบทางเดินอาหารตามมาตรฐานปัจจุบัน



ท่อใส่อุปกรณ์ทำงาน (working channel) ของกล้อง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อกำจัดการปนเปื้อนเบื้องต้น ป้องกันไม่ให้คราบเลือดหรือสารคัดหลั่งแห้งแข็งตัว และป้องกันการก่อตัวของไบโอฟิล์ม (biofilm) ของเชื้อแบคทีเรีย

2. การทดสอบรอยรั่ว (Leak testing)

เป็นขั้นตอนทดสอบที่ทำภายในห้องทำความสะอาดกล้อง เพื่อทดสอบการรั่วและความแข็งแรงของกล้อง

3. การล้างกล้องด้วยมือ (Manual cleaning)

หลังผ่านการทดสอบรอยรั่วแล้ว จะเข้าสู่ขั้นตอนการทำความสะอาดด้วยมือให้ทั่วถึงสำหรับตัวกล้องทั้งภายในลำกล้อง ส่วนต่างๆของกล้อง และพื้นผิวภายนอกอย่างละเอียดถี่ถ้วน โดยเฉพาะบริเวณ elevator ที่ทำความสะอาดให้ทั่วถึงได้ยาก ซึ่งจะมีการนำน้ำยาชำระล้างที่มีส่วนประกอบของเอนไซม์ย่อยสลายสารอินทรีย์ที่ได้รับการรับรองจากผู้ผลิตและองค์การอาหารและยาแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (the Food and Drug Administration; FDA) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อกำจัดสารอินทรีย์และไบโอฟิล์มออกให้หมด ขั้นตอนนี้ถือเป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญมาก โดยต้องทำอย่างพิถีพิถัน และมีโอกาสเกิดจากผิดพลาดอันเกิดจากบุคลากร (human error) ได้

4. การทำลายเชื้อระดับสูง (High-level disinfection; HLD)

กล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนจะถูกแช่ในน้ำยาฆ่าเชื้อจุลชีพ โดยทั่วไปคือแอลดีไฮด์ (aldehyde) และสารออกซิไดซิงเอเจนต์ (oxidizing agent) ซึ่งจะมีการทำลายจุลชีพเกือบทั้งหมดยกเว้นสปอร์ของแบคทีเรีย โดยขั้นตอนนี้มักจะทำผ่านระบบเครื่องมืออัตโนมัติ (Automated Endoscope Reprocessing; AER)

5. การทำให้แห้งและจัดเก็บ (Drying and storage)

หลังจากผ่านการทำลายเชื้อระดับสูง กล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนจะถูกล้างน้ำยาฆ่าเชื้อจุลชีพออกจนหมด และถูกทำให้แห้ง จากนั้นควรจัดเก็บโดยการแขวนกล้องในแนวตั้ง โดยมีระยะห่างเพียงพอจากพื้นเพื่อป้องกันการเกิดการปนเปื้อนขึ้นมาใหม่หลังล้างทำความสะอาดเสร็จสิ้นแล้ว แม้จะยังไม่มีการระยะเวลาของการนำกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนไปใช้ในคนไข้รายถัดไปที่กำหนดไว้ชัดเจน แต่โดยทั่วไปควรนำไปใช้ภายใน 7-21 วัน หลังจากการจัดเก็บ



วิธีการเพิ่มคุณภาพของการล้างทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน (Supplemental measures to enhance duodenoscope reprocessing)

สืบเนื่องจากปัญหาการระบาดของเชื้อแบคทีเรียดื้อยาผ่านทางกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่แม้ว่าจะผ่านการทำความสะอาดตามมาตรฐานแล้วก็ตาม ในปี พ.ศ. 2558 องค์การอาหารและยา (FDA) จึงได้ประกาศแนวทางแนะนำในการปฏิบัติเพื่อเพิ่มคุณภาพของการล้างทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน (supplemental measures to enhance duodenoscope reprocessing)⁽⁷⁾ ทั้งหมด 4 วิธี โดยแนะนำให้ปฏิบัติเพิ่มเติมอย่างน้อย 1 ใน 4 วิธีเหล่านี้เข้าไปในขั้นตอนการทำทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน แต่อย่างไรก็ตามวิธีเหล่านี้ยังอาจเป็นแค่เพียงการแก้ไขปัญหาละยะสั้น ซึ่งต้องการงานวิจัยมารองรับประสิทธิภาพของแต่ละวิธีต่อไป⁽⁶⁾ รายละเอียดของวิธีต่างๆจะอธิบายต่อไปดังนี้

1. การเพาะเชื้อจุลชีพ (microbiological culturing)

มีคำแนะนำให้ทำการเพาะเชื้อจากกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน จากบริเวณ elevator และน้ำล้าง working channel โดยผู้ทำการเพาะเชื้อควรเป็นบุคลากรอย่างน้อย 2 คนที่มีความคุ้นเคยกับเครื่องมือและวิธีการเก็บสิ่งส่งตรวจอย่างปลอดภัย จากนั้นรอผลตรวจเพาะเชื้อว่าไม่มีการปนเปื้อนจึงจะสามารถนำกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนไปใช้กับผู้ป่วยในรายอื่นๆได้ (โดยจะถือว่ามีการปนเปื้อนต่อเมื่อ มีการเพาะขึ้นเชื้อแบคทีเรียก่อโรค (high concern organism) เช่น เชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* group, *Enterococcus* ในปริมาณใดๆก็ตาม หรือเพาะขึ้นเชื้อแบคทีเรียที่มักไม่ก่อโรค (low concern organism) อันได้แก่ *Coagulase negative staphylococcus*, *Bacillus*, *Diphtheroid* ในปริมาณมากกว่า 10 Colony Forming Units (CFU) หรือปริมาณที่สูงเกินกว่าระดับที่ยอมรับได้ในแต่ละสถาบัน (โดยแนะนำว่าอาจหาค่าที่เหมาะสมจากการทดลองของแต่ละสถาบัน ได้)⁽⁸⁾

วิธีนี้แม้จะถือว่าเป็นมาตรฐานในปัจจุบัน แต่ยังมีข้อจำกัดหลายอย่าง ได้แก่ เป็นวิธีที่มีราคาสูง และมีความจำเป็นต้องใช้เวลาในการรอผลเพาะเชื้อนานอย่างน้อย



48-72 ชั่วโมง ส่งผลกระทบต่อสถาบันที่มีจำนวนกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนน้อย แต่มีปริมาณผู้ป่วยที่ต้องรับการส่องกล้องเป็นจำนวนมาก นอกจากนี้ยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาความถี่ที่ต้องทำการเพาะเชื้อ

2. การทำความสะอาดซ้ำในขั้นตอนทำลายเชื้อระดับสูง (repeat high level disinfection)

การทำลายเชื้อระดับสูง (HLD) เป็นขั้นตอนที่มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อจุลชีพได้เป็นปริมาณมาก ยกเว้นเพียงแต่สปอร์ของแบคทีเรีย ดังนั้นจึงมีความจำเป็นให้มีการทำความสะอาดกล้องซ้ำในขั้นตอนนี้เพื่อหวังผลว่าจะทำให้กล้องปลอดจากเชื้อมากขึ้นกว่าการทำลายเชื้อระดับสูงเพียงครั้งเดียวตามมาตรฐานปกติ ซึ่งวิธีนี้ถือเป็นวิธีการทำความสะอาดเพิ่มเติมที่ค่อนข้างสะดวก อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของขั้นตอน HLD คือ การไม่สามารถทำลายไปโอฟิล์ม และไม่สามารถเข้าไปทำความสะอาดในบริเวณซอกหลืบที่เข้าถึงได้ยาก รวมทั้งอาจไม่สามารถทำลายเชื้อแบคทีเรียที่ติดต่อน้ำยาแอลกอฮอล์ได้ ดังนั้นการทำความสะอาดด้วยมือ (manual cleaning) อย่างพิถีพิถันเพื่อกำจัดไปโอฟิล์มและทำความสะอาดในบริเวณที่เข้าถึงได้ยากจึงเป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญมาก

มีการศึกษาทดลองแบบสุ่ม ที่ทำโดย Bartles และคณะ⁽⁹⁾ โดยทำการสุ่มล้างกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนด้วยวิธีการล้างตามมาตรฐานเป็นจำนวน 1399 ครั้ง และการล้างด้วยวิธีทำความสะอาดซ้ำในขั้นตอนทำลายเชื้อระดับสูงเป็นจำนวน 1526 ครั้ง จากนั้นทำการเพาะเชื้อจาก elevator และ working channel เปรียบเทียบกัน ผลลัพธ์ของงานวิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเพาะขึ้นเชื้อใดๆ (any growth) หรือการเพาะขึ้นเชื้อแบคทีเรียก่อโรค (high-concern pathogens) ระหว่างการล้างกล้องทั้ง 2 วิธี

3. การทำให้ปลอดเชื้อด้วยแก๊สเอทิลีนออกไซด์ (ethylene oxide sterilization)

วิธีนี้เป็นการทำให้ปลอดเชื้อโดยการนำกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนเข้าไปในตู้อบด้วยแก๊สเอทิลีนออกไซด์ ซึ่งไม่ได้ฟังความร้อนในกระบวนการอบ จึงอาจสามารถนำมาใช้กับกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่ไม่สามารถทนต่อความร้อน



สูงได้ อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของวิธีนี้มีหลายอย่าง ดังเช่น ราคาสูง และมักไม่มีใช้ในสถาบันต่างๆ หากต้องส่งกล่องไปทำความสะอาดด้วยวิธีนี้จะใช้เวลาจนถึง 24-48 ชั่วโมง การทำความสะอาดด้วยวิธีนี้หลายครั้งอาจส่งผลให้อุปกรณ์ชิ้นส่วนของกล่องเกิดความเสียหายขึ้นได้ ซึ่งอาจไม่สามารถเรียกประกันค่าเสียหายจากบริษัทผู้ผลิตกล่องได้ นอกจากนี้แก๊สเอทิลีนออกไซด์นั้นไวต่อการติดไฟ และเป็นพิษ อาจก่อให้เกิดมะเร็งได้หากมีการตกค้างในชิ้นส่วนของอุปกรณ์กล่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน

มีการศึกษาทดลองแบบสุ่ม ที่ทำโดย Snyder และคณะ¹⁰ โดยทำการสุ่มล้างกล่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนออกเป็น 3 วิธี ประกอบด้วย วิธีมาตรฐาน 174 ครั้ง วิธีทำความสะอาดซ้ำในขั้นตอนการทำลายเชื้อระดับสูง 169 ครั้ง และวิธีทำให้ปลอดเชื้อด้วยแก๊สเอทิลีนออกไซด์ (ซึ่งทำหลังจากล้างกล่องด้วยวิธีมาตรฐานเสร็จแล้ว) 173 ครั้ง จากนั้นทำการเพาะเชื้อจาก elevator และ working channel เปรียบเทียบกัน ผลลัพธ์ของงานวิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเพาะขึ้นเชื้อใดๆ (any growth, > 0 CFU) หรือการเพาะขึ้นเชื้อแบคทีเรียปริมาณมากกว่า 10 CFU ระหว่างการล้างกล่องทั้ง 3 วิธี

4. การทำให้ปลอดเชื้อด้วยสารเคมีเหลว (liquid chemical sterilization)

เป็นวิธีที่ใช้สารเคมี paracetic acid เพื่อทำลายเชื้อทั้งหมด โดยจำเป็นจะต้องมีความถูกต้องในแง่ความเข้มข้นของสารเคมี เวลาที่ใช้ในกระบวนการ และอุณหภูมิที่เหมาะสมจึงจะส่งผลให้มีประสิทธิภาพในการทำให้ปลอดเชื้อได้สูงสุด แต่ว่าการบวนการสุดท้ายของการทำให้ปลอดด้วยวิธีนี้ จะเป็นการล้างสารเคมีออกด้วยน้ำสะอาด (ไม่ใช่ น้ำปลอดเชื้อ) ซึ่งอาจทำให้เกิดการปนเปื้อนซ้ำของกล่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนได้อีกในขั้นตอนดังกล่าว นอกจากนี้ปัจจุบันยังไม่พบบางงานวิจัยที่เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่ม เปรียบเทียบการทำความสะอาดกล่องด้วยวิธีนี้กับวิธีมาตรฐานว่ามีประสิทธิภาพแตกต่างกันหรือไม่

จากการสำรวจโดย Thaker และคณะ¹¹ เพื่อดูว่าสถาบัน โรงพยาบาลต่างๆ 249 แห่ง ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีการนำวิธีเพิ่มคุณภาพของการล้างทำความสะอาดกล่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนเหล่านี้ไปใช้งานจริงกันอย่างไรบ้าง ผลสำรวจพบว่ามีหลากหลายของการเลือกวิธีดังกล่าวไปใช้ โดยพบว่า 223 จาก 249 โรงพยาบาล



(ร้อยละ 89.6) มีการนำวิธีดังกล่าวอย่างน้อย 1 วิธี ไปใช้เพิ่มเติมในขั้นตอนการล้างกล้อง โดยเรียงลำดับจากวิธีที่ได้รับการนำไปใช้มากที่สุดไปน้อยตามลำดับดังนี้ การทำความสะอาดซ้ำในขั้นตอนทำลายเชื้อระดับสูง (ร้อยละ 63) การเพาะเชื้อจุลชีพ (ร้อยละ 53) การทำให้ปลอดเชื้อด้วยสารเคมีเหลว (ร้อยละ 35) การทำให้ปลอดเชื้อด้วยแก๊สเอทิลีนออกไซด์ (ร้อยละ 12)

นอกจากนี้ ในการสำรวจครั้งนี้ยังได้สอบถามความคิดเห็นของแพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์ เกี่ยวกับแนวทางการแก้ไขปัญหาในระยะยาวของการล้างกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน พบว่าส่วนใหญ่มีความเห็นว่า ควรมีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของกล้อง (scope redesign) เพื่อให้สะดวกต่อการล้างให้สะอาดทั่วถึง และควรวางวิธีการทำความสะอาดกล้องที่มีประสิทธิภาพ (efficacy) สูงที่สุดมาใช้

วิธีการแก้ไขปัญหาการล้างกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนในระยะยาวที่อาจเป็นไปได้

ดังที่กล่าวมา จะเห็นว่าคำแนะนำในการปฏิบัติเพื่อเพิ่มคุณภาพของการล้างทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน (supplemental measures to enhance duodenoscope reprocessing) ของ FDA ทั้ง 4 วิธีนั้น ล้วนมีข้อจำกัด และประสิทธิภาพที่ยังไม่ชัดเจนนัก จึงมีคำแนะนำที่น่าสนใจเพื่อการแก้ไขปัญหาในระยะยาวของการล้างกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนในอนาคต⁽⁶⁾ ดังต่อไปนี้

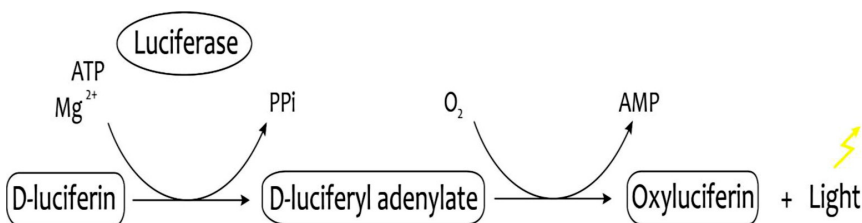
- การพัฒนาส่วนปลายของกล้องให้สามารถถอดทิ้งเปลี่ยนได้ (disposable tip of duodenoscope)
- การเปลี่ยนรูปแบบของ elevator (redesign of elevator)
- การเปลี่ยน elevator เป็นอุปกรณ์ชนิดอื่นแทน
- การทำให้ปลอดเชื้อด้วยวิธีที่ไม่พึ่งความร้อนวิธีอื่นๆ เช่น โอโซน (ozone)
- การพัฒนากล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่ทนต่อความร้อน เพื่อที่จะนำไปเข้าวิธีทำให้ปลอดเชื้อด้วยความร้อนได้
- การพัฒนากล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนแบบปลอดเชื้อ ที่ใช้แล้วทิ้งได้ (disposable sterile single-use duodenoscope)

การตรวจสอบการปนเปื้อนของกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนด้วยการตรวจวัดอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (Adenosine triphosphate; ATP)

อะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (ATP) เป็นสารที่พบอยู่ในจุลชีพ และสารอินทรีย์ ถูกนำมาใช้ในตรวจสอบการปนเปื้อนของสิ่งแวดล้อม โดยมีหลักการว่า เมื่อโมเลกุลของ ATP สัมผัสกับเอนไซม์ luciferase ทำให้มีการเรืองปฏิกิริยาออกซิเดชันของสารตั้งต้น จนเกิดการปลดปล่อยเป็นคลื่นแสงออกมา (รูปที่ 2) ที่สามารถวัดได้ด้วยเครื่อง ATP luminometer และแสดงผลทันทีได้ในหน่วย relative light unit (RLU) ซึ่งปริมาณของคลื่นแสงนี้จะเป็นสัดส่วนแปรผันตรงกับปริมาณของสาร ATP และแปรผันตามปริมาณสารอินทรีย์และจุลชีพที่ปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อมนั้นๆ^{12, 13}

เนื่องจากกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนสูงดังที่กล่าวมาข้างต้น จึงมีการศึกษามากมายเพื่อประยุกต์นำการตรวจวัด ATP มาใช้ประโยชน์ในแง่ของการตรวจสอบการปนเปื้อนหรือประเมินคุณภาพของการทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน¹⁴⁻²²

จากการศึกษาของ Alfa และคณะ^{14,16} พบว่าค่า ATP ที่ระดับน้อยกว่า 200 RLU จากการตรวจวัดจากน้ำล้าง working channel หลังการทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนในขั้นตอนล้างกล้องด้วยมือ (manual cleaning) สามารถใช้เป็นเกณฑ์ควบคุมคุณภาพของการล้างกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนในขั้นตอนล้างกล้องด้วยมือได้ โดยทำการศึกษาในกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่ผ่านการ



รูปที่ 2 การตรวจวัดการปนเปื้อนของจุลชีพในสิ่งแวดล้อม โดยหลักการของการวัดปริมาณอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (ATP)



จำลองการปนเปื้อนเสมือนจริงด้วยเชื้อ *P.aeruginosa* & *E.faecalis* อย่างละ 10^6 CFU จากนั้นนำกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนมาผ่านขั้นตอนการล้างด้วยมือ แล้วจึงทำการตรวจน้ำล้าง working channel ของกล้อง พบว่าได้มาตรฐานตามเกณฑ์ คือมี bioburden น้อยกว่า $4\log_{10}$ CFU/cm², protein น้อยกว่า 6.4 ug/cm², Hemoglobin น้อยกว่า 2.2 ug/cm² และพบว่าสิ่งส่งตรวจเหล่านี้ล้วนมีค่า ATP น้อยกว่า 200 RLU ทั้งสิ้น

การทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (Systematic review) ที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2562 โดย Olafsdottir และคณะ²³ พบว่าค่าอะดีโนซีนไทรฟอสเฟตนั้น ไม่มีความสัมพันธ์ที่ดีกับผลการเพาะเชื้อในกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่ผ่านการทำความสะอาดตามมาตรฐานในขั้นตอนการทำลายเชื้อระดับสูง (high level disinfection) แต่ว่าการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบนี้มีข้อจำกัดที่สำคัญคือ รายงานวิจัย 10 รายงานที่นำมาวิเคราะห์นั้น มีรูปแบบของงานวิจัยที่แตกต่างกันอย่างมาก ทั้งในแง่ของวิธีการเก็บสิ่งส่งตรวจ ตำแหน่งของการเก็บสิ่งส่งตรวจ บริษัทของเครื่องมือที่ใช้ตรวจวัด ATP เกณฑ์ที่บ่งบอกถึงการปนเปื้อนของกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน ด้วยข้อจำกัดเหล่านี้ ทำให้ไม่สามารถทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ของข้อมูลได้อย่างไรก็ตามการงานวิจัยแบบทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบนี้แนะนำว่า การตรวจ ATP หลังจากทำความสะอาดกล้องในขั้นตอนล้างด้วยมือ (manual cleaning) สามารถใช้ตรวจสอบคุณภาพของขั้นตอนการล้างด้วยมือ และ เป็นการทดสอบคุณภาพการทำความสะอาดกล้องในขั้นตอนนี้ของเจ้าหน้าที่ผู้ล้างกล้องได้ด้วย

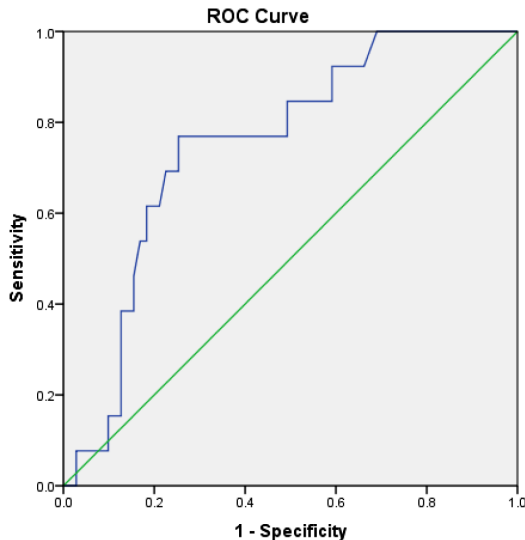
งานวิจัยเกี่ยวกับการตรวจวัดอะดีโนซีนไทรฟอสเฟต ที่ศึกษาในศูนย์การส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1. การวินิจฉัยการปนเปื้อนของแบคทีเรียที่เรียกว่า ATP ในกล้องตรวจท่อน้ำดี และตับอ่อนที่ผ่านการทำความสะอาดตามมาตรฐาน²⁴

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความสามารถของการตรวจวัดค่า ATP ภายหลังจากการทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนในกระบวนการทำลายเชื้อระดับสูง ในการทำนายการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรียก่อโรค โดยมีการเพาะเชื้อเป็น

gold standard โดยการศึกษานี้ได้รวบรวมข้อมูลจากกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน ที่ผ่านการใช้งานในผู้ป่วย 84 ราย ในช่วงเดือนตุลาคม 2560 ถึงกันยายน 2561 โดยได้ทำการเพาะเชื้อ 84 ครั้ง จากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการป้ายตรวจบริเวณ elevator และเพาะเชื้อ 84 ครั้ง จากน้ำล้าง working channel ร่วมกับได้ทำการตรวจวัด ATP จำนวน 168 ครั้ง เพื่อนำมาวิเคราะห์หาค่าความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายโรคเมื่อผลตรวจเป็นบวกและลบ ที่จุดตัดต่างๆ และสร้างกราฟ ROC

ผลการศึกษาพบว่า การตรวจวัดค่า ATP เป็นการทดสอบที่มีประโยชน์ สามารถให้ผลตรวจที่รวดเร็วในการตรวจสอบความสะอาดของกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนภายหลังจากทำความสะอาดในกระบวนการทำลายเชื้อระดับสูง โดยค่า ATP มีความสัมพันธ์ที่ดีกับการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่ตรวจพบได้จากการเพาะเชื้อ (พื้นที่ใต้กราฟ ROC เท่ากับ 0.75) (รูปที่ 3) โดยผู้วิจัยแนะนำให้ใช้ค่าตัวเลขที่ 40



พื้นที่ใต้กราฟ ROC = 0.75

รูปที่ 3 กราฟ Receiver operating characteristic (ROC) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต และการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรียก่อโรค



RLU เป็นจุดตัดของการทดสอบ เนื่องจากมีความไว (sensitivity) และค่าการทำนายโรคเมื่อผลตรวจเป็นลบ (negative predictive value) เท่ากับร้อยละ 100 (ตารางที่ 1)

นอกจากนี้ จากการเพาะเชื้อจากกล้องทั้ง 84 ผลการตรวจ พบเชื้อแบคทีเรียก่อโรคจำนวน 13 ผลการตรวจ (ร้อยละ 15.5) จากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการป้ายตรวจ elevator ในขณะที่ไม่พบการเปื้อนเลยจากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากน้ำล้าง working channel ซึ่งแสดงว่าการปนเปื้อนนั้นมักเกิดขึ้นที่บริเวณ elevator เป็นหลัก

ดังนั้นในแง่ของการนำไปใช้จริงคือ หลังจากทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนในขั้นตอนการทำลายเชื้อระดับสูงเสร็จแล้ว หากตรวจ ATP จากบริเวณ elevator ได้ค่าน้อยกว่า 40 RLU แพทย์สามารถนำกล้องนั้นไปใช้งานกับคนไข้ในรายถัดไปได้เลย โดยที่ไม่ต้องทำการเพาะเชื้อ และเสียเวลาพักการใช้งานกล้อง 48-72 ชั่วโมง เพื่อรอผลเพาะเชื้ออีกต่อไป

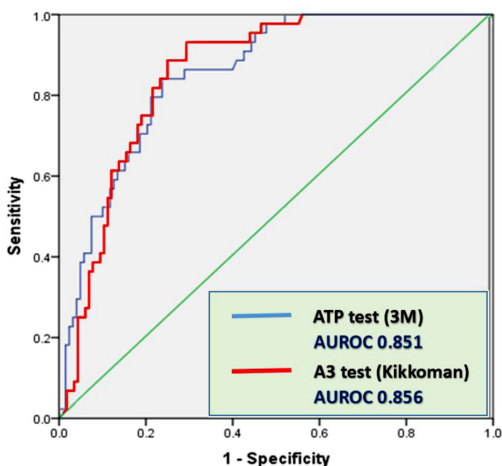
ตารางที่ 1 ความสามารถของค่าอะดีโนซีนไตรฟอสเฟต ในการทำนายการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรียก่อโรค

Duodenoscope part	ATP cut-off (RLU)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Elevator	40	100	23.9	19.4	100	35.7
	50	92.3	38.0	21.4	96.4	46.4
	60	84.6	43.7	21.6	93.9	50.0
	70	84.6	50.7	23.9	94.7	56.0
	80	76.9	56.3	24.4	93.0	59.5
	90	76.9	64.8	28.6	93.9	66.7
	100	76.9	70.4	32.3	94.3	71.4
	150	76.9	74.6	35.7	94.6	75.0
	200	61.5	81.7	38.1	92.1	78.6

2. การเปรียบเทียบความสามารถของ ATP และ triple adenylate nucleotides (A3) ในการวินิจฉัยการปนเปื้อนของแบคทีเรียในกล่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน²⁵

เนื่องจาก ATP อาจมีการย่อยสลายกลายเป็น อะดีโนซีนไดฟอสเฟต (ADP) และอะดีโนซีนโมโนฟอสเฟต (AMP) เมื่อเวลาผ่านไป ดังนั้นจึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาความสามารถของ ATP เปรียบเทียบกับ triple adenylate nucleotides (A3; ATP+ADP+AMP) ในการวินิจฉัยการปนเปื้อนของแบคทีเรียที่เรียกชื่อโรครในกล่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่ผ่านการทำความสะอาดตามมาตรฐานแล้ว

ในงานวิจัยนี้ได้มีการแบ่งกลุ่มกล่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่ผ่านการใช้งานแล้วในผู้ป่วย 80 รายเป็น 2 กลุ่ม ด้วยวิธีการสุ่ม โดยกลุ่มที่หนึ่งจะได้รับการตรวจวัด ATP และเพาะเชื้อจากบริเวณ elevator ส่วนกลุ่มที่สองจะได้รับการตรวจวัด A3 และเพาะเชื้อจากบริเวณ elevator จากนั้นนำผลที่ได้มาคำนวณเพื่อวิเคราะห์หาค่าความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายโรคเมื่อผลตรวจเป็นบวกและลบ ที่จุดตัดต่างๆ และสร้างกราฟ ROC



รูปที่ 4 กราฟ Receiver operating characteristic (ROC) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า ATP (เส้นกราฟสีฟ้า) และ A3 (เส้นกราฟสีแดง) ต่อการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรียที่เรียกชื่อโรคร



ผลการศึกษพบว่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC ของทั้งสองการทดสอบมีค่าใกล้เคียงกัน นั่นคือ 0.851 ในกลุ่มที่ทดสอบด้วย ATP และ 0.856 ในกลุ่มที่ทดสอบด้วย A3 (รูปที่ 4) ส่วนในเรื่องความสามารถของการทดสอบนั้น หากใช้จุดตัดที่ 200 RLU จะพบว่า A3 มีความไว (sensitivity) สูงกว่า ATP (ร้อยละ 93.2 เทียบกับ ร้อยละ 86.4 ตามลำดับ, $p = 0.48$) และ A3 มีค่าการทำนายโรคเมื่อผลตรวจเป็นลบ (negative predictive value) สูงกว่า ATP (ร้อยละ 96.3 เทียบกับ ร้อยละ 92.1 ตามลำดับ,

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบความสามารถของค่า ATP และ A3 ในการทำนายการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรีย

Luminometer	ATP cut-off (RLU)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
ATP test	40	100	29.3	34.9	100	48.7
	50	100	37.9	37.9	100	55.0
	60	100	46.6	41.5	100	61.3
	70	97.7	49.1	42.2	98.3	62.5
	80	97.7	51.7	43.4	98.4	64.4
	90	95.5	51.7	42.9	96.8	63.8
	100	95.5	51.7	42.9	96.8	63.8
	150	88.6	56.9	43.8	93.0	65.6
	200	86.4	60.3	45.2	92.1	67.5
A3 test	40	100	42.2	39.6	100	58.1
	50	97.7	51.7	43.4	98.4	64.4
	60	95.5	56.0	45.2	97.0	66.9
	70	93.2	60.3	47.1	95.9	69.4
	80	93.2	61.2	47.7	95.9	70.0
	90	93.2	61.2	47.7	95.9	70.0
	100	93.2	62.9	48.8	96.1	71.3
	150	93.2	64.7	50.0	96.2	72.5
	200	93.2	66.4	51.3	96.3	73.8

p=0.32) แต่ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อใช้จุดตัดที่ 40 RLU จะพบว่าทั้ง ATP และ A3 มีความไวร้อยละ 100 และค่าการทำนายโรคเมื่อผลตรวจเป็นลบร้อยละ 100 ในการทำนายการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค ทั้งสองการทดสอบ (ตารางที่ 2)

3. การเปรียบเทียบการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียภายหลังจากการล้าง กล้องระหว่าง กล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่สามารถถอดส่วนปลายกล้องออกได้ (detachable distal cap) และกล้องที่ไม่สามารถถอดส่วนปลายกล้องออกได้ (fixed distal cap)²⁶

เนื่องจากบริเวณ elevator เป็นส่วนที่ล้างทำความสะอาดให้ทั่วถึงได้ยาก และเป็นจุดที่มีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนได้สูง ดังนั้นกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่สามารถถอดส่วนปลายกล้องออกได้ อาจส่งผลให้การทำความสะอาดบริเวณ elevator ได้ทั่วถึงยิ่งขึ้น จึงเป็นที่มาของงานวิจัยชิ้นนี้

ในงานวิจัยนี้ได้มีการแบ่งกลุ่มกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อน (ED580XT, Fujifilm, Tokyo, Japan) ที่ผ่านการใช้งานแล้วในผู้ป่วย 108 รายเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่หนึ่งจะถอดส่วนปลายของกล้องออกแล้วนำไปทำความสะอาดตามมาตรฐาน จากนั้นจึงตรวจวัด ATP และเพาะเชื้อจากบริเวณ elevator ส่วนกลุ่มที่สองจะไม่ถอดส่วนปลายของกล้องออก (เพื่อทำเสมือนว่าเป็นกล้องที่ไม่สามารถถอดส่วนปลายออกได้) แล้วนำไปทำความสะอาดตามมาตรฐาน จากนั้นจึงตรวจวัด ATP และเพาะเชื้อจากบริเวณ elevator เช่นเดียวกัน

ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ถอดส่วนปลายของกล้องออกได้ มีค่าเฉลี่ย ATP ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่สามารถถอดส่วนปลายของกล้องออกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (45.2 RLU [พิสัย 9-209 RLU] เทียบกับ 151.9 RLU [พิสัย 19-653 RLU] ตามลำดับ, p<0.001) บ่งบอกถึงการปนเปื้อนที่พบได้สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่สามารถถอดส่วนปลายของกล้องออกได้ แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อในทั้งสองกลุ่ม กล่าวคือ ไม่พบเชื้อแบคทีเรียก่อโรคใดๆ (pathogenic bacteria) จากการเพาะเชื้อของกล้องทั้งสองกลุ่ม ส่วนเชื้อแบคทีเรียที่มักไม่ก่อโรค (low concern organism) นั้นมีการเพาะเชื้อขึ้นเพียง 1 ครั้ง (Coagulase negative staphylococcus) จาก 54 ครั้ง (ร้อยละ 1.9) เฉพาะจากกลุ่ม



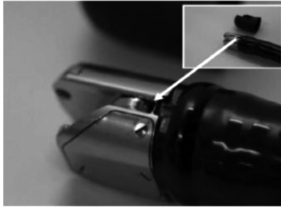
ก. ด้านหลัง **fixed distal cap**



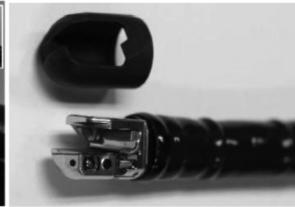
ข. ด้านหน้า **fixed distal cap**



ค. ด้านหลัง **detachable distal cap**



ง. ด้านหน้า **detachable distal cap**



รูปที่ 5 ก. และ ข. กล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนแบบที่ไม่สามารถถอดส่วนปลายกล้องออกได้ (fixed distal cap), ค. และ ง. กล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนแบบที่สามารถถอดส่วนปลายกล้องออกได้ (detachable distal cap; ED 580XT, Fujifilm, Tokyo, Japan) ซึ่งส่งผลให้ทำความสะอาดที่บริเวณด้านหลังของ elevator ได้ดีขึ้น (ลูกศรสีขาว)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบค่า ATP และผลการเพาะเชื้อ ระหว่างกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนที่สามารถถอดส่วนปลายกล้องออกได้ (detachable distal cap) และกล้องที่ไม่สามารถถอดส่วนปลายกล้องออกได้ (fixed distal cap) หลังทำความสะอาดตามมาตรฐาน

	Duodenoscope with detachable distal cap (n = 54)	Duodenoscope with fixed distal cap (n = 54)	P value
ATP [RLU] เฉลี่ย (พิสัย)	45.2 (9-209)	141.0 (19-653)	< 0.001
ATP > 40 RLU	20/54 (37%)	41/54 (75.9%)	< 0.001
ผลการเพาะเชื้อพบเชื้อแบคทีเรียที่มักไม่ก่อโรค	0/54 (0%)	1/54 (1.9%)	0.32
ผลการเพาะเชื้อพบเชื้อแบคทีเรียก่อโรค	0/54 (0%)	0/54 (0%)	N/A



กล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนแบบที่ไม่สามารถถอดส่วนปลายกล้องออกได้

สรุป

การระบาดของเชื้อแบคทีเรียที่ร้ายต่อเยาผ่านทางกล้องส่องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนสามารถพบได้แม้ว่าจะผ่านการทำความสะอาดตามมาตรฐานแล้วก็ตาม องค์กรอาหารและยา (FDA) จึงได้ประกาศแนวทางการปฏิบัติเพื่อเพิ่มคุณภาพของการทำความสะอาดกล้อง 4 วิธี อันได้แก่ การเพาะเชื้อจุลชีพ การทำความสะอาดซ้ำในชั้นตอนทำลายเชื้อระดับสูง การทำให้ปลอดเชื้อด้วยแก๊สเอทิลีนออกไซด์ และการทำให้ปลอดเชื้อด้วยสารเคมีเหลว แต่อย่างไรก็ตามวิธีเหล่านี้ยังเป็นแค่เพียงการแก้ไขปัญหามันในระยะสั้น ที่ประสิทธิภาพยังไม่ดีนัก จำเป็นต้องมีการค้นหาวิธีการแก้ไขปัญหามันในระยะยาวที่ยั่งยืนต่อไป ส่วนการตรวจสอบค่าอะดีโนซีนไตรฟอสเฟตนั้นมิมีบทบาทในแง่ของการประเมินคุณภาพของการทำความสะอาดกล้องตรวจท่อน้ำดีและตับอ่อนในชั้นตอนการล้างกล้องด้วยมือ และจากการศึกษาของผู้นิพนธ์ใน รพ.จุฬาลงกรณ์นั้นยังพบประโยชน์ในแง่ของการใช้ทดแทนการเพาะเชื้อในชั้นตอนหลังการทำลายเชื้อระดับสูงได้อีกด้วย แต่ยังคงต้องการการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการศึกษานี้ในสถาบันต่างๆ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Verfaillie CJ, Bruno MJ, Voor in 't Holt AF, Buijs JG, Poley JW, Loeve AJ, et al. Withdrawal of a novel-design duodenoscope ends outbreak of a VIM-2-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Endoscopy* 2015;47:502.
2. Wendorf KA, Kay M, Baliga C, Weissman SJ, Gluck M, Verma P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-associated AmpC *Escherichia coli* outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:634-42.
3. Epstein L, Hunter JC, Arwady MA, Tsai V, Stein L, Gribogiannis M, et al. New Delhi metallo-beta-lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. *JAMA* 2014;312:1447-55.



4. Grein JD, Murthy RK. New Developments in the Prevention of Gastrointestinal Scope-Related Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32:899-913.
5. Petersen BT, Cohen J, Hambrick RD 3rd, Buttar N, Greenwald DA, Buscaglia JM, et al. Multisociety guideline on reprocessing flexible GI endoscopes: 2016 update. *Gastrointest Endosc* 2017;85:282-94.e1.
6. Kim S, Muthusamy VR. Current Practice of Duodenoscope Reprocessing. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:54.
7. Supplemental Measures to Enhance Duodenoscope Reprocessing: FDA Safety Communication 2015 [updated August 4, 2015. Available from: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/08-15/081015-duodenoscopes-fda.pdf?1520541508>.
8. Duodenoscope Surveillance Sampling and Culturing Protocols: FDA/CDC/ASM Working Group on Duodenoscope Culturing 2018 [Available from: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-duodenoscope-surveillance-protocol.html>.
9. Bartles RL, Leggett JE, Hove S, Kashork CD, Wang L, Oethinger M, et al. A randomized trial of single versus double high-level disinfection of duodenoscopes and linear echoendoscopes using standard automated reprocessing. *Gastrointest Endosc* 2018;88:306-13.e2.
10. Snyder GM, Wright SB, Smithey A, Mizrahi M, Sheppard M, Hirsch EB, et al. Randomized Comparison of 3 High-level Disinfection and Sterilization Procedures for Duodenoscopes. *Gastroenterology* 2017.
11. Thaker AM, Muthusamy VR, Sedarat A, Watson RR, Kochman ML, Ross AS, et al. Duodenoscope reprocessing practice patterns in U.S. endoscopy centers: a survey study. *Gastrointest Endosc* 2018;88:316-22.e2.
12. Omidbakhsh N, Ahmadpour F, Kenny N. How reliable are ATP bioluminescence meters in assessing decontamination of environmental surfaces in healthcare settings? *PLoS One* 2014;9:e99951.
13. Baumgart J. [Possibilities and limits of modern rapid procedures for process control of cleaning and disinfection methods]. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1996;199:366-75.
14. Alfa MJ, Fatima I, Olson N. The adenosine triphosphate test is a rapid and reliable audit tool to assess manual cleaning adequacy of flexible endoscope channels.



- Am J Infect Control 2013;41:249-53.
15. Alfa MJ, Olson N, Murray BL. Comparison of clinically relevant benchmarks and channel sampling methods used to assess manual cleaning compliance for flexible gastrointestinal endoscopes. *Am J Infect Control* 2014;42:e1-5.
 16. Alfa MJ, Fatima I, Olson N. Validation of adenosine triphosphate to audit manual cleaning of flexible endoscope channels. *Am J Infect Control* 2013;41:245-8.
 17. Batailler P, Saviuc P, Picot-Gueraud R, Bosson JL, Mallaret MR. Usefulness of Adenosinetriphosphate Bioluminescence Assay (ATPmetry) for Monitoring the Reprocessing of Endoscopes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:1437-43.
 18. Gillespie E, Sievert W, Swan M, Kaye C, Edridge I, Stuart RL. Using adenosine-triphosphate bioluminescence to validate decontamination for duodenoscopes.. *Aust Nurs Midwifery J* 2016;24:26-8.
 19. Hansen D, Benner D, Hilgenhoner M, Leisebein T, Brauksiepe A, Popp W. ATP measurement as method to monitor the quality of reprocessing flexible endoscopes. *Ger Med Sci* 2004;2:Doc04.
 20. Olafsdottir LB, Wright SB, Smithey A, Heroux R, Hirsch EB, Chen A, et al. Adenosine triphosphate quantification correlates poorly with microbial contamination of duodenoscopes. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:678-84.
 21. Sethi S, Huang RJ, Barakat MT, Banaei N, Friedland S, Banerjee S. Adenosine triphosphate bioluminescence for bacteriologic surveillance and reprocessing strategies for minimizing risk of infection transmission by duodenoscopes. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1180-7.e1.
 22. Visrodia K, Hanada Y, Pennington KM, Tosh PK, Topazian MD, Petersen BT. Duodenoscope reprocessing surveillance with adenosine triphosphate testing and terminal cultures: a clinical pilot study. *Gastrointest Endosc* 2017;86:180-6.
 23. Olafsdottir LB, Whelan J, Snyder GM. A systematic review of adenosine triphosphate as a surrogate for bacterial contamination of duodenoscopes used for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Infect Control* 2018;46:697-705.
 24. Pakvisal P, Ridditid W, Phathong C, Angsuwatcharakon P, Kongkam P, Paitoonpong L, et al. Sa1041 performance characteristics and optimal cut-off value of adenosine



- triphosphate testing for rapid evaluation of bacterial contamination after reprocessing duodenoscopes. *Gastrointestinal Endoscopy* 2018;87:AB155-AB6.
25. Pakvisal P RW, Kongkam P, Rerknimitr R, et al. Performance characteristics of triple adenylate nucleotides (A3) versus adenosine triphosphate (ATP) alone as a quick surveillance for bacterial contamination after duodenoscope reprocessing; DDW 2019 poster presentation .
 26. Pakvisal P RW, Kongkam P, Rerknimitr R, et al. A significant reduction of organic-residue contamination in a new designed duodenoscope with detachable distal cap evaluated by adenosine triphosphate test 2019.

Spontaneous Rupture of Hepatocellular Carcinoma

พว.รภัทร ช่อนกลิ่น, รศ.พญ.สุภัทศรี เศรษฐสินธุ์

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

มะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากกว่า 700,000 รายต่อปี ซึ่งพบ เป็นอันดับ 3 จากการเสียชีวิตเนื่องมาจากโรคมะเร็งทั้งหมด¹ ส่วนใหญ่มะเร็งตับมักพบในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง 85-95%² โดยมีอุบัติการณ์เกิดการแตกของมะเร็งตับในเอเชียประมาณ 10% (spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma)^{3,7} สำหรับประเทศไทยมีรายงานของ Chearanoi O และคณะ พบอุบัติการณ์การเกิดอยู่ที่ 12.4% ของผู้ป่วยมะเร็งตับที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล⁴ และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตรองลงมาจากระยะมะเร็งตับและภาวะตับวาย⁸ ปัจจุบันมีการคัดกรองและตรวจพบมะเร็งตับในระยะเริ่มต้นมากขึ้นจึงทำให้อุบัติการณ์ลดลง^{5,6} ซึ่งปัจจุบันวิธีการรักษาการแตกของมะเร็งตับยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน การรักษาหลักยังเป็นการรักษาภาวะช็อกจากการเสียเลือดและการทำให้สัญญาณชีพผู้ป่วยคงที่ ส่วนวิธีการรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียวนั้นยังได้ผลไม่ดีนัก ทำให้อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลยังสูงอยู่^{4,9} ดังนั้นภายหลังจากที่สัญญาณชีพของผู้ป่วยคงที่แล้ว จึงมีการรักษาหลายวิธี เช่น การทำ transarterial embolization (TAE) ซึ่งสามารถหยุดเลือดได้สำเร็จถึง 53-100%^{6,10-12} หรือการผ่าตัดก้อนมะเร็งตับมีรายงานว่าสามารถหยุดภาวะเลือดออกและยังเป็นการรักษามะเร็งตับให้หายขาดได้ ในผู้ป่วยบางรายที่ก้อนขนาดน้อยกว่า 2 เซนติเมตร⁶

พยาธิสรีรวิทยา

โดยปกติเนื้อตับที่ล้อมรอบมะเร็งตับจะทำหน้าที่เพียงป้องกันการแตกของ



ก้อน¹³ ในขณะเดียวกันเซลล์มะเร็งก็มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วและอาจแบ่งตัวเพิ่มขึ้นจนถึงผิวของตับทำให้เกิดการแตกออกมามากมายนอกตับ มะเร็งตับที่อยู่บริเวณ caudate lobe (segment 1) หรือใต้เปลือกแคปซูลตับ¹³ หรืออยู่ใกล้ตับซ้าย¹⁴ เป็นตำแหน่งที่มีแนวโน้มที่จะเกิดการปริแตกออกได้ง่าย โดยกลไกการเกิดการแตกของมะเร็งตับยังไม่ชัดเจน แต่มีหลายสมมติฐานที่อธิบายถึงการเกิดการแตกของมะเร็งตับดังนี้

1. The small room hypothesis

จากการศึกษาของ Li J และคณะ ได้รวบรวมผู้ป่วยที่มีการแตกของมะเร็งตับ 89 ราย พบว่ามะเร็งตับที่เกิดพยาธิสภาพส่วนใหญ่จะอยู่บริเวณด้านข้างของกลีบตับซ้าย (segment 2 และ 3) และส่วนหลังของกลีบตับขวา (segment 6) ซึ่งเป็นส่วนมีขนาดเล็ก ดังนั้นเมื่อมะเร็งตับแบ่งตัวเพิ่มขนาดขึ้นทำให้เกิดแรงเบียดออกไปภายนอก ทำให้แคปซูลตับฉีกขาดง่าย¹³ และขนาดของมะเร็งตับที่มีขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร ยังเพิ่มความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการแตกของมะเร็งตับด้วย^{14,15}

2. The vascular injury hypothesis

การศึกษาของ Zhu L และคณะ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงตับส่วนที่เป็นมะเร็ง ทำให้เกิดการแตกของก้อนมะเร็งได้ง่าย ซึ่งทฤษฎีนี้ใช้อธิบายก้อนมะเร็งตับขนาดเล็กที่สามารถเกิดการแตกได้¹⁶⁻¹⁸ โดยที่ผนังหลอดเลือดแดงขนาดเล็กที่ไปเลี้ยงมะเร็งตับจะมีการแสดงออกของเอนไซม์ collagenase เกิดการสลายของ type 4 collagen เป็น elastin ส่งผลให้หลอดเลือดเปราะบาง โดยมีปัจจัยร่วมคือภาวะแรงดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertension) หรือเกิดแรงกระแทกต่อก้อนมะเร็งโดยตรง อาจทำให้หลอดเลือดนั้นแตกฉีกขาดออกมาได้ง่ายขึ้น¹⁶⁻¹⁸

3. The venous congestion hypothesis

มะเร็งตับที่โตขึ้นอาจขัดขวางการลำเลียงเลือดของหลอดเลือดดำ hepatic vein ทำให้เกิดแรงดันภายในตัวก้อนมะเร็งตับเพิ่มมากขึ้น จึงทำให้ก้อนมะเร็งตับแตกได้ง่าย^{19,20} ปัจจัยร่วมอื่น ๆ เช่น การเน่าตายของเนื้อเยื่อมะเร็ง (tumor necrosis) และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เป็นปัจจัยส่งเสริมทำให้เกิดเลือดออกในตัวก้อน^{6,9}

4. การแตกของมะเร็งตับที่สัมพันธ์กับการรักษา

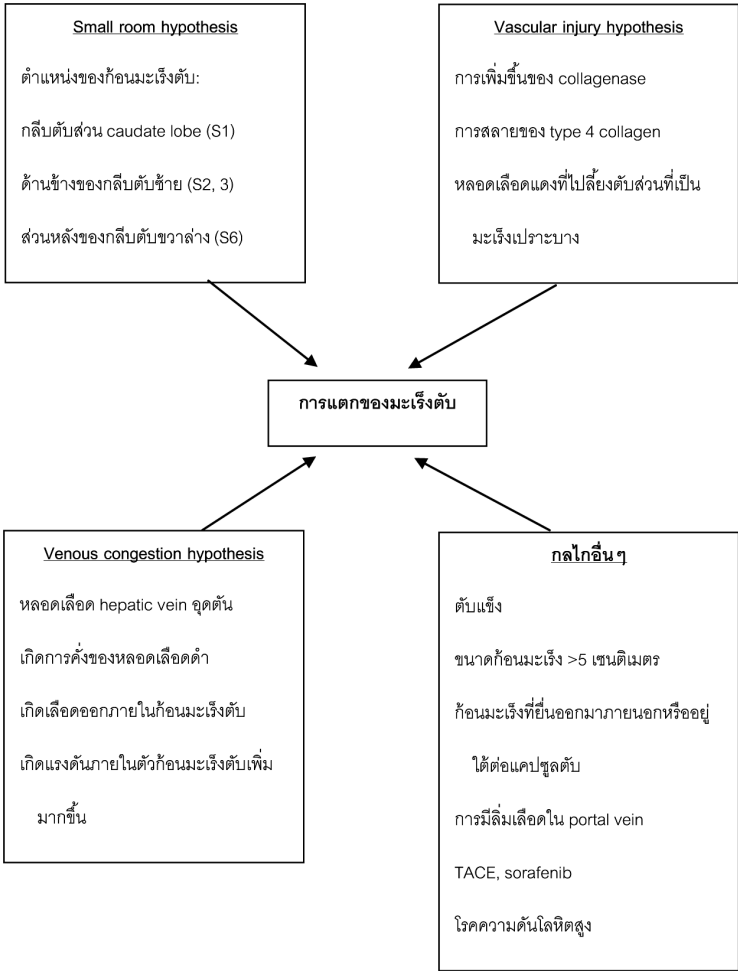
พบอุบัติการณ์การแตกของมะเร็งตับภายหลังการทำ transarterial chemoembolization (TACE) ประมาณ 0.4-0.9%²¹⁻²³ โดยเป็นผลจากการขาดเลือดไปเลี้ยงแคปซูลมะเร็งอย่างเฉียบพลัน หรือเกิดการทำลายของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็ง โดยมักพบในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งตับขนาดใหญ่ หรือมีการกระจายของก้อนมะเร็งตับออกนอกแคปซูล^{21,24} และจากการศึกษาของ Kang HJ และคณะ พบว่าระหว่างการทำ TACE จะมีการหลั่ง inflammatory mediator ออกจากผนังหลอดเลือดที่ทำ TACE ซึ่ง inflammatory mediator เหล่านี้จะไปสลาย elastin และ collagen ที่ผนังหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดเปราะบาง เกิดการแตกของก้อนมะเร็งได้ง่าย โดยจากรายงานพบว่าเกิดได้เร็วที่สุดภายหลังจาก 6 ชั่วโมง ภายหลังจากการทำ TACE²⁵ และจากการศึกษาของ Rombola F และคณะ มีรายงานพบว่าเกิดการแตกของมะเร็งตับหลังการรักษาด้วยยา sorafenib ซึ่งออกฤทธิ์เป็น multikinase inhibitor ของ the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway อีกด้วย²⁶

5. กลไกอื่นๆ

การศึกษาของ Zhu Q และคณะ พบปัจจัยที่พยากรณ์การเกิดการแตกของมะเร็งตับ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง การเป็นตับแข็ง การมีลิ่มเลือดในหลอดเลือดพอร์ทัล (portal vein thrombosis) และการเป็นมะเร็งตับที่แพร่กระจายออกนอกตับ¹⁵ และมีรายงานพบว่า การเกิดอุบัติเหตุจากภายนอกร่างกายกระทำต่อช่องท้องอาจส่งผลต่อมะเร็งที่อยู่บริเวณผิวของตับ และการเสียดสีของมะเร็งตับที่อยู่ใต้กะบังลม อาจทำให้เกิดการแตกของมะเร็งตับได้เช่นเดียวกัน^{9,20,27}

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ควรให้การวินิจฉัยแยกโรคภาวะการแตกของมะเร็งตับในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งตับอยู่ก่อนหรืออาจเป็นผู้ป่วยตับแข็งที่ไม่ทราบว่าเป็นมะเร็ง ที่มาด้วยอาการปวดท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่หรือใต้ชายโครงขวาเฉียบพลัน มีอาการท้องอืดร่วมกับมีอาการแสดงของเยื่อช่องท้องอักเสบ หรือมีภาวะช็อกจากการสูญเสียเลือดโดยไม่พบสาเหตุเลือดออกที่ชัดเจน²⁹ ซึ่งอาการปวดท้องพบได้บ่อยที่สุด 66-100%^{7,30,31} ในบาง



แผนภูมิที่ 1 แสดงพยาธิสรีรวิทยาการเกิดการแตกของมะเร็งตับ²⁸

กรณีผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการและอาการแสดงของตับวาย หรือมีการทำงานของตับที่ทรุดลงอย่างรวดเร็ว หรือมีสารน้ำในช่องท้องเพิ่มขึ้น แล้วทำการเจาะตรวจน้ำในช่องท้องได้ลักษณะเป็นเลือด ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยได้มากกว่า 86%⁷ ส่วนน้อยอาจพบเลือดออกเข้าไปในช่องเยื่อหุ้มปอดซึ่งเกิดจากมะเร็งตับที่แพร่กระจายไปเยื่อหุ้มปอดมากกว่าเป็นจากการแตกของมะเร็งตับโดยตรง³²

การวินิจฉัย

ทำได้หลายวิธีดังนี้

1. การเจาะตรวจน้ำในช่องท้อง

หากตรวจพบน้ำในช่องท้องเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และเมื่อเจาะตรวจน้ำในช่องท้องได้ลักษณะเป็นเลือดที่ไม่ตกตะกอนจะสนับสนุนภาวะการแตกของมะเร็งตับ^{4,9,19,33} และควรส่งตรวจทางรังสีวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

2. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง

เป็น modality of choice ในกรณีที่สงสัยว่ามีการแตกของมะเร็งตับ โดยจะพบลักษณะทางรังสีวิทยาได้ต่าง ๆ กัน ดังนี้³⁴⁻³⁹

2.1 บริเวณผิวของตับบริเวณก้อนมะเร็งมีลักษณะยื่นโป่งออกมา (contour bulge)

2.2 แคปซูลของตับไม่เรียบติดต่อกัน (discontinuity of the liver capsule)

2.3 พบเลือดออกภายในช่องท้อง

2.4 พบก้อนเลือดอยู่ใต้แคปซูลตับหรือใต้กะบังลม

2.5 มีการไหลออกของสารทึบรังสีออกมาภายนอกตับ

2.6 Eenucleation sign มีลักษณะตรงกลางของก้อนมะเร็งเป็น non-enhancing low attenuation และมีบริเวณรอบ ๆ ก้อน

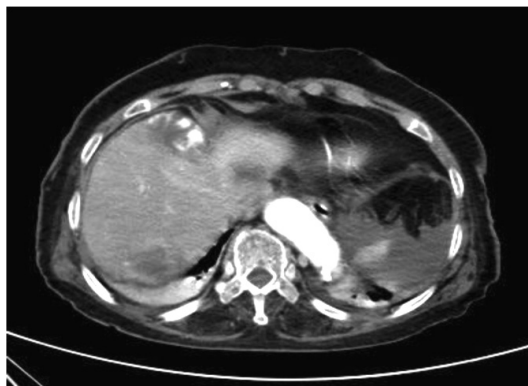
enhancement and focal discontinuity ใน arterial phase โดยลักษณะตัวก้อนที่เป็น non-enhancing low attenuation นั้นเกิดจากมีเลือดออกภายในก้อนร่วมกับมีการหดตัวของเลือดเลือดแดงทำให้เกิดการขาดเลือดไปเลี้ยงก้อน ส่วนบริเวณรอบ ๆ ที่ enhancement ขึ้นนั้นเป็นส่วนของเนื้อตับปกติที่ถูกกดเบียดอยู่รอบก้อนมะเร็ง โดยในช่วง delayed phase ส่วนนี้จะกลายเป็น iso-density หรือ hyperdensity เล็กน้อย ซึ่งถ้าพบ enucleation sign ร่วมกับพบเลือดก้อนเลือดภายนอกตับหรือเห็นการไหลออกของสารทึบรังสี จะเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยการแตกของมะเร็งตับ^{34,35,38}



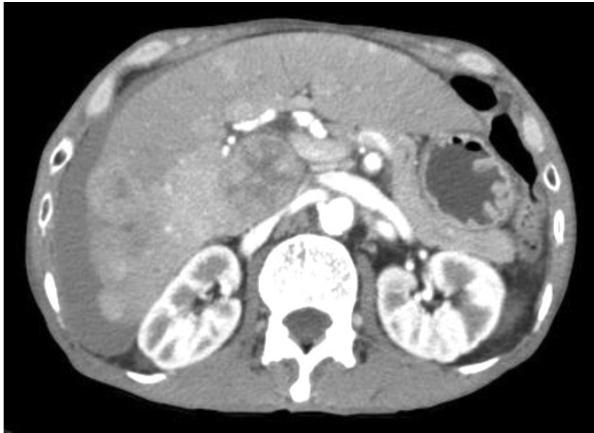
มีการศึกษาว่า ถ้าพบความผิดปกติทางภาพรังสีทั้ง 3 อย่าง อันได้แก่ ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ใกล้ผิวตับ มีสารน้ำในช่องท้อง (intraperitoneal collection) ติดผิวตับ และมีการยุบตัวของแคปซูลตับส่วนที่ติดกับสารน้ำในช่องท้องนั้น ซึ่งเกิดจากก้อนเลือดกดเบียดแคปซูล (pseudo retraction sign) จะมีความไว 100% ในการวินิจฉัย³⁹



รูปที่ 1 Triple phase CT upper abdomen in arterial phase แสดงถึงบริเวณผิวของตับบริเวณก้อนมะเร็งมีลักษณะยื่นโป่งออกมาบริเวณ hepatic segment 3 ร่วมกับพบเลือดออกภายในช่องท้อง



รูปที่ 2 Triple phase CT upper abdomen in arterial phase แสดงถึงผิวแคปซูลตับบริเวณก้อนมะเร็งไม่เรียบติดต่อกัน ร่วมกับมีการไหลออกของสารที่รั้งสีออกมภายนอกตับในผู้ป่วยที่มีมะเร็งอยู่บริเวณ hepatic segment 6



รูปที่ 3 Triple phase CT upper abdomen in arterial phase แสดงถึง enucleation sign โดยมี non-enhancing low attenuating lesion with peripheral rim enhancement and focal discontinuity ที่บริเวณ caudate lobe และมีเลือดออกภายในช่องท้อง

อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งตับและเคยมีผลตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องอยู่ก่อนแล้วว่ามีก้อนมะเร็งอยู่ในตำแหน่งที่เสี่ยงต่อการปริแตก หากผู้ป่วยมีอาการเข้าได้ร่วมกับเจาะตรวจน้ำในช่องท้องได้ลักษณะเป็นเลือด ก็สามารถให้การวินิจฉัยและพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วยได้เลย โดยไม่ต้องทำเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องซ้ำ

3. Hepatic artery angiography

จะพบลักษณะของสารทึบรังสีไหลออกจากก้อนมะเร็ง โดยมีโอกาสพบได้เพียง 13.2-35.7%^{36,40,41} ซึ่งจะพบได้น้อยกว่าการทำ CT เนื่องจากต้องมีอัตราการเลือดที่ออกมากกว่า 1 มิลลิลิตร/นาที³⁷ ส่วนลักษณะอื่น ๆ ที่อาจพบได้ คือ sentinel signs (sentinel vessels, hypovascular area และ delayed dots) ซึ่งเป็นลักษณะทางรังสีที่พบสารทึบรังสีไหลออกจากก้อนมะเร็ง พบ sentinel vessels ซึ่งเป็นหลอดเลือดที่ขยายตัวอยู่ใกล้ก้อนมะเร็ง ร่วมกับมีบริเวณที่สารทึบรังสีเข้าไปได้น้อยในก้อนมะเร็ง และยังพบจุดของสารทึบรังสีที่ยังเหลือค้างอยู่ภายในตัวก้อนมะเร็งภายหลังการทำ angiography มากกว่า 12 วินาที ซึ่งในปัจจุบันนี้มีการทำ angiography เพื่อหา



รูปที่ 4 Hepatic angiography แสดงถึง sentinel vessel ซึ่งเป็น abnormal dilated and tortuous peripheral vessels เมื่อเทียบกับ proximal segmental vessels

sentinel sign มาช่วยค้นหาก้อนมะเร็งระดับที่มีแนวโน้มใกล้จะแตกออก ทำให้สามารถทำการรักษาได้รวดเร็วขึ้นก่อนที่จะแตกออกมาจริง จึงทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตได้มากขึ้น⁴²

4. Contrast enhanced ultrasonography (CEUS)

วิธีนี้มีความไว 75% ความเฉพาะเจาะจง 50% และความแม่นยำ 60% เมื่อเทียบกับ conventional angiography⁴³⁻⁴⁵ โดยจะพบลักษณะของสารรังสีไหลออกจากก้อนมะเร็งระดับมารวมเป็นสารน้ำในช่องท้อง⁴³ โดยเฉพาะถ้าเห็นว่กำลังมีไหลออกมาของสารรังสีหรือมีฟองอากาศปนออกมาด้วย⁴⁵ จะยิ่งแสดงถึงว่กำลังมีเลือดจากก้อนมะเร็งออกอยู่ โดยสารรังสีที่ใช้ในันมีหลายชนิด เช่น sonazoid (Daiichi Sankyo, Japan) ซึ่งสามารถเห็นสารรังสีได้อย่างต่อเนื่อง โดยไม่มีการรบกวนจากฟองอากาศ และสารรังสีนั้นถูกกำจัดออกทางลมหายใจ จึงมักนิยมใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง^{45,46}

การรักษา

การรักษาหลักที่สำคัญ คือ การแก้ไขภาวะช็อกจากการเสียเลือดภายในช่อง



ห้อง และการดูแลรักษาประคับประคองให้ตับส่วนที่เหลือทำงานได้คงเดิม^{6,8,21} ปัจจุบันยังไม่มีความเห็นว่าการรักษาอื่นที่ชัดเจน การเลือกวิธีการรักษาใด ๆ ขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น hemodynamic status, การทำงานของตับเดิม, ลักษณะของก้อนมะเร็งตับ รวมถึงระยะของมะเร็งตับ⁹ ในผู้ป่วยที่สัญญาณชีพคงที่และไม่มีลักษณะที่บ่งถึงเลือดกำลังไหลออกอยู่ สามารถให้การรักษาแบบประคับประคองก่อนแล้วจึงตามด้วยการรักษาที่เฉพาะเจาะจง เช่น การผ่าตัดก้อนมะเร็งตับ หรือ TACE เป็นต้น³³ แต่ในผู้ป่วยที่สัญญาณชีพไม่คงที่ จะต้องรีบรักษาเพื่อทำให้สัญญาณชีพกลับมาคงที่และทำการรักษาเพื่อทำการหยุดเลือด

การรักษาแบบประคับประคอง (conservative treatment)

ได้แก่ การให้สารน้ำ การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด เพื่อทำการแก้ไขภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติและการเฝ้าระวังติดตามสัญญาณชีพอย่างต่อเนื่องใกล้ชิด หลังจากนั้นควรประเมินการทำงานของตับและระยะของมะเร็งตับเพื่อวางแผนการรักษาที่จำเพาะต่อไป เช่น ผ่าตัดก้อนมะเร็งหรือ TACE ผลการรักษายังไม่ดีมาก การรักษาแบบประคับประคองเพียงอย่างเดียว โดยพบอัตราการเสียชีวิตภายในโรงพยาบาลได้ถึง 85-100% และมีการรอดชีวิตเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 13 วัน⁹ โดยสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เป็นจากการเกิดเลือดออกซ้ำและมีภาวะตับวายเฉียบพลัน⁴⁷ การพิจารณาการรักษาแบบประคับประคองอย่างเดียวเหมาะกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับที่ไม่ดีและเป็นมะเร็งตับระยะสุดท้าย ซึ่งไม่เหมาะที่จะทำการผ่าตัดหรือ TACE แล้วเท่านั้น

การรักษาเพื่อทำการหยุดเลือด

1. Transarterial embolization (TAE)

เหมาะกับผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพที่ไม่คงที่ โดยพบว่าการทำ TAE สามารถหยุดเลือดสำเร็จราว 53-100%^{6,10-12,48} และยังพบว่า TAE เกิดอัตราการเสียชีวิตใน 30 วัน (0-37%) น้อยกว่าการผ่าตัด (28-75%) ด้วย⁶ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการผ่าตัด

ภาวะแทรกซ้อนจนทำให้เกิดภาวะตับวายหลังการทำ TAE อาจเกิดได้ 12-



34%^{6,41,48} ในปัจจุบันแพทย์สามารถเลือกแขนงหลอดเลือดแดงที่เกิดการแตกหรือเส้นที่ไปเลี้ยงก้อนที่แตกได้ จาก การทำ CT หรือ angiography ทำให้เกิดภาวะตับวายเฉียบพลันหลังการทำ TAE น้อยลง นอกจากนี้อัตราการรอดชีวิตภายหลังการทำ TAE ขึ้นอยู่กับการทำงานของตับเดิมของผู้ป่วย และค่า serum bilirubin ด้วย โดยพบว่าถ้า serum bilirubin น้อยกว่า 3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จะเป็นตัวพยากรณ์ที่ดีและบอกถึงโอกาสทำ TAE สำเร็จ^{49,50} ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่พบได้ เช่น post embolization syndrome (26-85%), การเกิดฝีในตับ (23-32%) หรือการเกิดการแตกของมะเร็งซ้ำ (0-37%) ซึ่งถ้าเกิดการแตกของมะเร็งซ้ำก็เป็นปัจจัยที่พยากรณ์โรคที่ไม่

ตารางที่ 1 แสดงวิธีการรักษาและผลการรักษาในผู้ป่วยที่มีการแตกของมะเร็งตับ^{10,28,81}

การศึกษา	ประเทศและปีที่ทำการศึกษา	วิธีการรักษา	ผลการรักษา
Aoki T, et al. (n=1160)	ญี่ปุ่น 2543 – 2548	การรักษาแบบประคับประคอง 275 ราย (23.7%) TAE/TACE 489 ราย (42.2%) การผ่าตัดตับ 298 ราย (25.7%) Local ablation 32 ราย (2.8%) การให้เคมีบำบัด 65 ราย (5.6%)	อัตราการรอดชีวิตที่ 1, 3 และ 5 ปี การรักษาแบบประคับประคอง: ไม่มีรายงาน TAE/TACE: 39.7%, 14.1% and 6% ตามลำดับ การผ่าตัดตับ: 76%, 48.6% and 33.9% ตามลำดับ
Jin YJ, et al. (n=54)	เกาหลีใต้ 2546 – 2555	การรักษาแบบประคับประคอง 23 ราย (42.6%) TAE 25 ราย (46.3%) การผ่าตัดตับ 6 ราย (11.1%)	อัตราการรอดชีวิตที่ 2, 4 และ 6 เดือน การรักษาแบบประคับประคอง: 8.7%, 0% and 0% ตามลำดับ TAE: 36%, 20% and 20% ตามลำดับ การผ่าตัดตับ: 60%, 60% and 60% ตามลำดับ
Sahu SK, et al. (n=20)	อินเดีย 2557 – 2560	การรักษาแบบประคับประคอง 5 ราย (25%) TAE 14 ราย (70%) การผ่าตัดตับ 1 ราย (5%)	อัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน การรักษาแบบประคับประคอง: 100% TAE: 29% การผ่าตัดตับ: 0%

2. วิธีการหยุดเลือดทางศัลยกรรม

2.1 การผ่าตัดตับ (hepatic resection)

การผ่าตัดตับส่วนที่มีการแตกของก้อนมะเร็งต้องพิจารณาหลายองค์ประกอบ เช่น ประเมินความรุนแรงของตับแข็ง (Child-Pugh score) และประเมินส่วนของตับที่ยังเหลืออยู่หลังผ่าตัดว่าจะสามารถทำหน้าที่ได้เพียงพอหรือไม่ การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมมาทำการผ่าตัดจะสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้^{6,52} จากการเก็บรวบรวมข้อมูลของ Liu CL และคณะ พบว่าสามารถทำการผ่าตัดได้สำเร็จในผู้ป่วยที่มีการแตกของมะเร็งตับอยู่ที่ประมาณ 12.5-59.3%^{48,53,54} โดยเฉพาะการผ่าตัดตับแบบฉุกเฉิน (emergency liver resection) ซึ่งเป็นการรักษาที่จำเพาะกับมะเร็งตับไปด้วย^{6,47} หลักเกณฑ์การผ่าตัดตับในกรณีมะเร็งตับที่แตกนั้นจะไม่เหมือนกับแนวทางการรักษามะเร็งตับโดยทั่วไป โดยส่วนใหญ่จะพิจารณาทำให้ผู้ป่วยตับแข็งที่เป็น Child-Pugh score A หรือ B ซึ่งผลของการผ่าตัดตับแบบฉุกเฉินได้ผลออกมามาก่อนข้างดี^{27,55,56}

การศึกษาของ Lai EC และคณะ ให้คำแนะนำว่า การผ่าตัดตับนั้นควรพิจารณาทำในรายที่ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็ก อยู่บริเวณผิวของตับ และง่ายต่อการผ่าตัด โดยเฉพาะทำในผู้ป่วยที่ยังไม่มีตับแข็ง จะได้ผลการรักษาออกมามีดี แต่พบว่าการผ่าตัดตับฉุกเฉินจะมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลที่สูงกว่าเมื่อเทียบกับทำ TAE ก่อนแล้วค่อยมาทำการผ่าตัดตับในภายหลัง (staged liver resection)⁶

การศึกษาของ Miyamoto M และคณะ พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการผ่าตัด คือ เกิดตับวายเฉียบพลันซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงถึง 50%⁷ และมีบางการศึกษาที่พบว่าการผ่าตัดแบบฉุกเฉินและรีบกำจัดเลือดที่ออกภายในช่องท้องตั้งแต่แรกจะลดการแพร่กระจายของมะเร็งไปเยื่อช่องท้อง (peritoneal dissemination) ได้^{57,58} และยังพบว่าการทำ staged liver resection มีอุบัติการณ์การเกิด peritoneal dissemination มากกว่าเมื่อเทียบกับการผ่าตัดแบบฉุกเฉิน⁵⁹ ข้อเสียอีกอย่างของการทำ staged liver resection คือ การเพิ่มขนาดของมะเร็งตับระหว่างรอทำการผ่าตัด ต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น และเพิ่มค่าใช้จ่าย⁵⁵ ปัจจุบันมีการพัฒนาทำการผ่าตัดตับโดยการส่องกล้อง (laparoscopic surgery) และ



มีเครื่องมือที่ทันสมัยทำให้สามารถหยุดเลือดสำเร็จได้มากขึ้น ลดระยะเวลาการผ่าตัด โดยเฉพาะมะเร็งตับขนาดเล็กที่อยู่บริเวณผิวตับ ทำให้สามารถผ่าตัดแบบฉลุเงินได้ ผลออกมาดีมากขึ้น^{60,61} และมีบางการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ทำการผ่าตัดตับส่วนที่มีมะเร็งที่แตกออกมีแนวโน้มที่จะมีชีวิตที่ยืนยาวกว่าการทำ TAE แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ^{10,28,62,80}

2.2 Perihepatic packing, suture plications or both

เป็น tamponade effect เหมาะกับผู้ป่วยที่มีสัญญาณชีพที่ไม่คงที่ และไม่สามารถทำ TAE ได้ โดยการทำ packing จะได้ผลดีถ้ามะเร็งตับอยู่ใต้ต่อกะบังลม ซึ่งทำให้เกิดแรงไปกดบริเวณที่แตกออกได้ดี แต่จะมีประโยชน์น้อยกรณีที่มีมะเร็งตับอยู่ผิวส่วนล่างของตับ^{63,64} ซึ่งการทำ packing เป็นหัตถการที่ต้องอาศัยความชำนาญ เพราะต้องทำการผ่าตัดส่องกล้องผ่านหน้าท้อง (laparotomy) ในผู้ป่วยที่สัญญาณชีพไม่คงที่ และสามารถเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้ เช่น เกิดฝีในช่องท้องหลังจากการ packing ภายใน 72 ชั่วโมง ได้ถึง 23-32% และการนำ packing ออกเร็วก็มีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำได้สูงเช่นกัน⁶⁴⁻⁶⁶

2.3 Hepatic artery ligation (HAL)

เป็นการผูกหลอดเลือด hepatic artery เพื่อลดการไหลของเลือดไปยังก้อนมะเร็ง โดยต้องเลือกหลอดเลือด hepatic artery อย่างระมัดระวังและหลีกเลี่ยงการผูกหลอดเลือด common hepatic artery เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดภาวะตับวายหลังการทำหัตถการ⁹ วิธีการนี้มีโอกาสหยุดเลือดได้สำเร็จถึง 68-100% แต่ก็พบอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงถึง 50-77%^{9,20,67} วิธีการนี้เหมาะกับผู้ป่วยที่สัญญาณชีพไม่คงที่และไม่สามารถทำ TAE ได้ โดยเฉพาะมะเร็งที่มี arterioportal venous shunting จะได้ประโยชน์ทำให้ลดความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลด้วย

2.4 Radiofrequency ablation (RFA)

เป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของตับไม่ดีหรือผู้ป่วยมีสมรรถนะร่างกายที่ไม่แข็งแรง ซึ่งการทำ RFA โดยสามารถทำในแบบผ่าตัดเปิดหน้าท้อง ผ่าตัดแบบส่องกล้องหน้าท้อง หรือผ่านทางผิวหนังโดยตรงได้ การศึกษาวิธีการรักษายังมีข้อมูลไม่มาก แต่จะพบว่าการทำ RFA เพื่อหยุดเลือดออกโดยผ่านการ



ผ่าตัดแบบส่องกล้องหน้าท้องสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลได้⁶⁸⁻⁷¹ โดย
 เหมาะกับมะเร็งที่ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 4 เซนติเมตร

3. การปลูกถ่ายตับ (liver transplantation)

แนวทางการรักษามะเร็งตับตาม The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ไม่ได้ครอบคลุมถึงการแตกของมะเร็งตับ(72) แต่แนวทางการรักษาตาม The Seventh American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC/UICC) ซึ่งใช้ระบบ TNM staging ได้จัดให้การแตกของ
 มะเร็งตับเป็น T4 ถึงแม้ว่ามะเร็งตับจะมีขนาดเล็ก หรือมีเพียงก้อนเดียว หรือไม่มีการก
 กระจายออกไปนอกตับ หรือมีการลุกลามเข้าหลอดเลือดแดงก็ตาม^{73,74} ซึ่งการแพร่
 กระจายของมะเร็งตับเข้าไปในช่องท้องภายหลังการแตกออกของมะเร็งตับนั้นพบไม่
 บ่อย ดังมีรายงาน 9.4-20% การทำ peritoneal lavage ด้วยน้ำหรือ 5-fluoro-uracil
 (5-FU) ภายหลังการปลูกถ่ายตับ พบว่าสามารถลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งได้
 และเพิ่ม disease free survival รวมถึง overall survival ได้อย่างมีนัยสำคัญ⁷⁵⁻⁷⁷ จึง
 ทำให้การทำการปลูกถ่ายตับจึงเป็นแนวทางการรักษาหนึ่งในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัด
 ตับออกไปได้ แต่อย่างไรก็ตามควรต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไปเท่านั้น

การพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิต

อุบัติการณ์ของการแตกมะเร็งตับในปัจจุบันลดน้อยลงเนื่องจากพบมะเร็ง
 ตับในระยะเริ่มแรกมากขึ้นจากการคัดกรองมะเร็งตับ ทำให้อัตราการเสียชีวิตเฉลี่ย
 23.5% และถ้าสามารถผ่าตัดมะเร็งตับออกได้สำเร็จ พบว่าอัตราการเสียชีวิตจะลดลง
 เหลือเพียง 0.95%¹⁵

การรอดชีวิตในระยะสั้น (short-term survival)

การแตกของมะเร็งสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในโรงพยาบาล 25-100%^{4,9,12} และ
 ภาวะตับวาย 12-42%¹² มีการศึกษา 15 การศึกษา ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อน
 หลัง (retrospective study) รวมได้ผู้ป่วยที่มีการแตกของมะเร็งตับ 835 ราย ในช่วง
 ปี 2515 ถึง 2547 โดยมะเร็งตับส่วนใหญ่จะเป็นก้อนเดียวและอยู่ใกล้ตับขวา พบว่า
 ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของการเสียชีวิตที่ 30 วัน ตามแต่ละวิธีการรักษา ได้แก่ 71% ด้วย



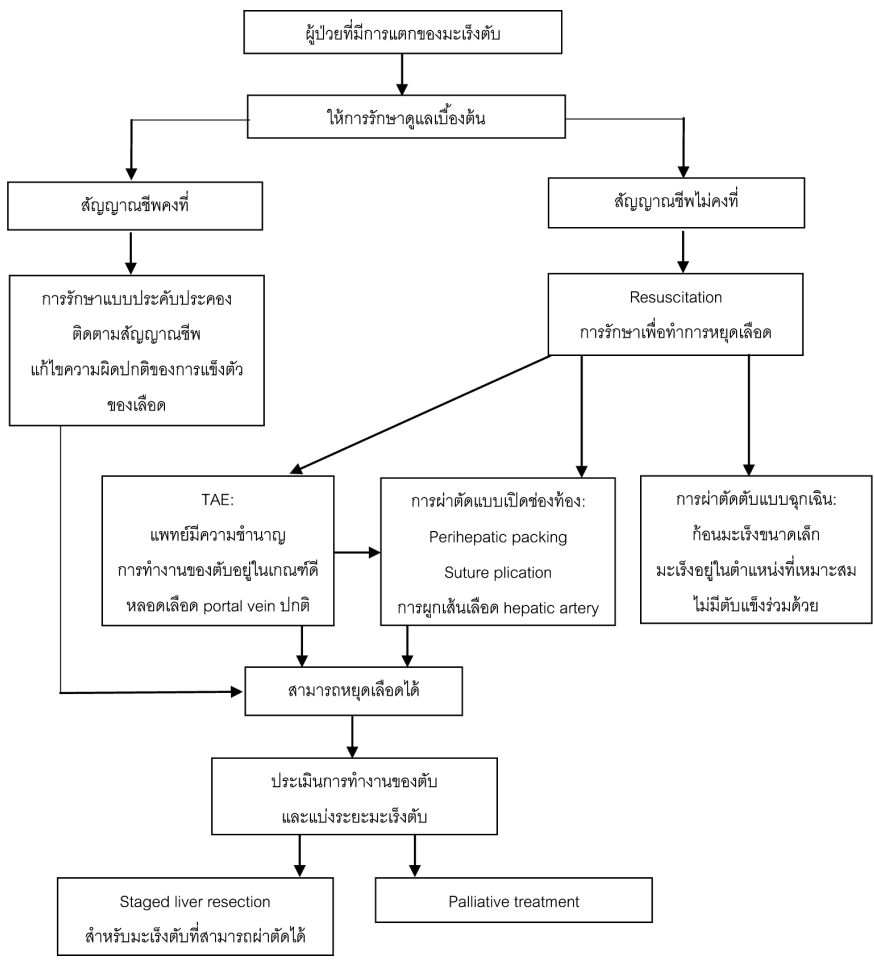
การรักษาแบบประคับประคองอย่างเดียว 50% ด้วยการผ่าตัดตับ และ 48% ด้วยการ
ทำ TAE ซึ่งจะพบว่าการรักษาแบบประคับประคองมีโอกาสรอดชีวิตน้อยที่สุดและ
เพิ่มความเสี่ยงการเสียชีวิตที่ 30 วัน เป็น 61.67 เท่า เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยวิธี
อื่น ๆ⁷⁸

ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตในระยะสั้น ได้แก่ การมีตับแข็งร่วมด้วย, hepatic encephalopathy, Child-Pugh score สูง, ระดับ serum bilirubin สูง, ระดับ serum aspartate aminotransferase สูง, ระดับ serum alkaline phosphatase สูง, prothrombin time ยาว, มีการเพิ่มขึ้นของ indocyanine green retention rate ที่ 15 นาที, ระดับ serum albumin ต่ำ, ระดับ serum alpha-fetoprotein สูง, ความรุนแรงของเลือดที่ออกมาก เช่น มีภาวะช็อกและระดับ haemoglobin ต่ำ เมื่อแรกรับ, ระดับ serum creatinine สูง, เกิดภาวะ acute respiratory failure, มีอาการทางระบบประสาทที่แย่งลง, มีลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำพอร์ทัลร่วมด้วย, ก้อนขนาดใหญ่และทำ TAE ไม่สำเร็จ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ทำให้มีโอกาสรอดชีวิตในระยะสั้นที่ลดลง^{11,21,62,79,80}

การรอดชีวิตในระยะยาว (long-term survival)

การรอดชีวิตในระยะยาวของผู้ป่วยที่มีการแตกของมะเร็งตับจะลดลงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีการแตกของมะเร็ง จากการศึกษานี้ของ Aoki T และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยที่มีการแตกของมะเร็งตับในประเทศญี่ปุ่น 1,160 ราย พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 1, 3 และ 5 ปี เท่ากับ 41.4%, 21.1% และ 13.3% ตามลำดับ และถ้าทำการผ่าตัดตับได้สำเร็จจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1, 3 และ 5 ปี เท่ากับ 76%, 48.6% และ 33.9% ตามลำดับ⁸¹

ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตในระยะยาวที่ลดลง ได้แก่ จำนวนของก้อนมะเร็งตับมากและขนาดของมะเร็งที่ใหญ่ การทำงานของตับที่ลดลงและได้ผลการรักษาที่ไม่ดีเท่าที่ควร⁸⁰ และจากการศึกษาของ Kirikoshi H และคณะพบว่าขนาดของก้อนเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการรอดชีวิตในระยะยาวของผู้ป่วยที่สามารถทำ TAE ได้สำเร็จ⁷⁹



แผนภูมิที่ 2 แสดงถึงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีการแตกของมะเร็งตับ⁸¹

สรุป

การแตกของมะเร็งตับเป็นภาวะแทรกซ้อนของมะเร็งตับที่ส่งผลต่อการรอดชีวิต เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย อัตราการรอดชีวิตในระยะยาวจะมากขึ้นในผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดก้อนมะเร็งออกไปได้และมีการทำงานของตับที่ดีอยู่ก่อน ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปแนวทางการรักษาที่ชัดเจน การรักษาต้องพิจารณาองค์ประกอบหลาย



อย่างได้แก่ สัญญาณชีพ การทำงานของตับเดิม และระยะของมะเร็ง ซึ่งพบว่าการทำ TAE เป็นหัตถการที่ invasive น้อยและมีโอกาสหยุดเลือดทำสำเร็จมากที่สุด การผ่าตัดก้อนมะเร็งตับอาจทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยยาวขึ้นหากเลือกผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
3. The Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Sixth report. *Cancer* 1987;60:1400-11.
4. Chearanoi O, Plengvanit U, Asavanich C, Damrongsak D, Sundhvananda K, Boonyapsit S, et al. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale of treatment by hepatic artery ligation. *Cancer* 1983;51:1532-6.
5. Tanaka A, Takeda R, Mukaiyama S, Hayakawa K, Shibata T, Itoh K, et al. Treatment of ruptured hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2001;6:291-5.
6. Lai EC, Lau WY. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Arch Surg* 2006;141:191-8.
7. Miyamoto M, Sudo T, Kuyama T. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 172 Japanese cases. *Am J Gastroenterol* 1991;86:67-71.
8. Bassi N, Caratozzolo E, Bonariol L, Bridda A, Padoan L, Antoniutti M, et al. Management of ruptured hepatocellular carcinoma: implications of therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16:1221-5.
9. Hirai K, Kawazoe Y, Yamashita K, Kumagai M, Nagata K, Kawaguchi S, et al. Transcatheter arterial embolization for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1986;81:275-9.



10. Jin YJ, Lee JW, Park SW, Lee JI, Lee DH, Kim YS, et al. Survival outcome of patients with spontaneously ruptured hepatocellular carcinoma treated surgically or by transarterial embolization. *World J Gastroenterol* 2013;19:4537-44.
11. Kung CT, Liu BM, Ng SH, Lee TY, Cheng YF, Chen MC, et al. Transcatheter arterial embolization in the emergency department for hemodynamic instability due to ruptured hepatocellular carcinoma: analysis of 167 cases. *Am J Roentgenol* 2008;191:W231-9.
12. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Uchida E. Spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2016;46:13-21.
13. Li J, Huang L, Liu CF, Cao J, Yan JJ, Xu F, et al. Risk factors and surgical outcomes for spontaneous rupture of BCLC stages A and B hepatocellular carcinoma: a case-control study. *World J Gastroenterol* 2014;20:9121-7.
14. Chen CY, Lin XZ, Shin JS, Lin CY, Leow TC, Chen CY, et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a review of 141 Taiwanese cases and comparison with non-rupture cases. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:238-42.
15. Zhu Q, Li J, Yan JJ, Huang L, Wu MC, Yan YQ. Predictors and clinical outcomes for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012;18:7302-7.
16. Zhu LX, Geng XP, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma and vascular injury. *Arch Surg* 2001;137:682-7.
17. Zhu LX, Geng X, Fan S. Relationship between vascular elasticity and spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Chin-German J Clin Oncol* 2003;2:18-22.
18. Zhu LX, Liu Y, Fan ST. Ultra-structural study of the vascular endothelium of patients with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Asian J Surg* 2002;25:157-62.
19. Ong GB, Taw JL. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 1972;4:146-9.
20. Zhu LX, Wang GS, Fan ST. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996;83:602-7.
21. Battula N, Srinivasan P, Madanur M, Chava PS, Oliver P, Rela M, et al. Ruptured



- hepatocellular carcinoma following chemoembolization: a western experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6:49-51.
22. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC, Lee HS, et al. Hepatic tumors: predisposing factors for complications of transcatheter oily chemoembolization. *Radiology* 1996;198:33-40.
 23. Liu CL, Ngan H, Lo CM, Fan ST. Ruptured hepatocellular carcinoma as a complication of transarterial oily chemoembolization. *Br J Surg* 1998;85:512-4.
 24. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, Matsuka Y, Uetani M, Ashizawa K, et al. Complications associated with transcatheter arterial embolization for hepatic tumours. *Radiographics* 1998;18:605-19.
 25. Kang HJ, Lee BH, Han YH, Hwang YJ, Kim SY, Lee JY. Rupture of hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial chemoembolization: a case report. *J Korean Soc Radiol* 2012;67:109-12.
 26. Rombolá F, Caravetta A, Mollo F, Spinoso A, Peluso L, Guarino R. Sorafenib, risk of bleeding and spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a clinical case. *Acta Medica* 2011;54:177-9.
 27. Kew MC, Paterson AC. Unusual clinical presentations of hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterology*. 1985;6:10-22.
 28. Sahu SK, Chawla YK, Dhiman RK, Singh V, Duseja A, Taneja S, et al. Rupture of hepatocellular carcinoma: a review of literature. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:245-56.
 29. กระทรวงสาธารณสุข. Rupture of hepatocellular carcinoma. แนวทางการตรวจคัดกรองวินิจฉัย และรักษา โรคมะเร็งตับและท่อน้ำดี. 2559;1:8.
 30. Dewar GA, Griffin SM, Ku KW, Lau WY and Li AKC. Management of bleeding liver tumours in Hong Kong. *Br J Surg* 1991;78:463-6.
 31. Xu HS and Yan JB. Conservative management of spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma. *Am Surg* 1994;60:629-33.
 32. Fuminori O, Masaki H, Noriyuki O, Manabu S, Akihiro Y, Megumi O, et al. Hemothorax caused by spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *World J Surg* 2012;10:215.
 33. Wang B, Lu Y, Zhang XF, Yu L, Pan CE, Wu Z. Management of spontaneous



- rupture of hepatocellular carcinoma. ANZ J Surg 2008;78:501-3.
34. Choi BG, Park SH, Byun JY, Jung SE, Choi KH, Ham JY, et al. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. Br J Radiol 2001;74:142-6.
 35. Kittijarukhajorn M, Tantivatana J, Vajragupta L. Findings of ruptured hepatocellular carcinoma on computed tomography in Thailand. Asian Biomedicine 2007;1:289-94.
 36. Kim HC, Yang DM, Jin W, Park SJ. The various manifestations of ruptured hepatocellular carcinoma: CT imaging findings. Abdom Imaging 2008;33:633-42.
 37. Kim PT, Su JC, Buczkowski AK, Schaeffer DF, Chung SW, Scudamore CH, et al. Computed tomography and angiographic interventional features of ruptured hepatocellular carcinoma: pictorial essay. Can Assoc Radiol J 2006;57:159-68.
 38. Singhal M, Sinha U, Kalra N, Duseja A, Khandelwal N. Enuclation sign: a computed tomographic appearance of ruptured hepatocellular carcinoma. J Clin Exp Hepatol 2016;6:335-6.
 39. Tsitouridis I, Michaelides M, Christopoulou A, Sidiropoulos D, Kyriakou V, Diamantopoulou A, et al. Early stage of intraperitoneal rupture of hepatocellular carcinoma: CT and MRI evaluation. Ann Gastroenterol 2007;20:282-5.
 40. Marini P, Vilgrain V and Belghiti J. Management of spontaneous rupture of liver tumours. Dig Surg 2002;19:109-13.
 41. Ngan H, Tso WK, Lai CL and Fan ST. The role of hepatic arterial embolization in the treatment of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. Clin Radio 1998;53:338-41.
 42. Yun SJ and Nam DH. Hepatic angiographic findings of ruptured hepatocellular carcinoma: "Sentinel Signs" versus extravasation. J Korean Soc Radiol 2014;70:335-42.
 43. Matsumoto N, Ogawa M, Nakagawara H, Hiroi Y, Yamamoto T, Arakawa Y, et al. Clinical efficacy of contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in the diagnosis of ruptured hepatocellular carcinoma. J Med Ultrasonics 2007;34:101-5.
 44. Shiozawa K, Watanabe M, Ikehara T, Matsukiyo Y, Ishii K, Igarashi Y, et al. Usefulness of contrast enhanced ultrasonography in the diagnosis of ruptured



- hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol* 2013;6:334-7.
45. Sugihara T, Koda M, Okamoto T, Miyoshi K, Matono T, Isomoto H. Two patterns of contrast enhanced ultrasonography with Sonazoid[™] in spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a report of four cases. *J Med Ultrasonics* 2017;45:319-23.
 46. Landmark KE, Johanson PW, Johnson JA, Johansen B, Uran S, Skotland T. Pharmacokinetics of perfluorobutane following intravenous bolus injection and continuous infusion of sonazoid in healthy volunteers and in patients with reduced pulmonary diffusing capacity. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:494-501.
 47. Zhong F, Cheng XS, He K, Sun SB, Zhou J, Chen HM. Treatment outcomes of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma with hemorrhagic shock: a multicenter study. *SpringerPlus* 2016;5:1101-10.
 48. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Tso WK, Poon RT, Lam CM, et al. Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: single centre experience. *J Clin Oncol* 2001;19:3725-32.
 49. Okazaki M, Higashihara H, Koganemaru F, Nakamura T, Kitsuki H, Hoashi T, et al. Intraoperative hemorrhage from hepatocellular carcinoma: emergency chemoembolization or embolization. *Radiology* 1991;180:647-51.
 50. Shin BS, Park MH, Jeon GS. Outcome and prognostic factors of spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma treated with transarterial embolization. *Acta Radiologica* 2011;52:331-5.
 51. Leung CS, Tang CN, Fung KH, Li MKW. A retrospective review of transcatheter hepatic arterial embolization for ruptured hepatocellular carcinoma. *J R Coll Surg Edinb* 2002;47:685-8.
 52. Kumar A, Acharya SK, Singh SP, Saraswat VA, Arora A, Duseja A, et al. The Indian National Association for Study of the Liver (INASL) Consensus on prevention, diagnosis and management of hepatocellular carcinoma in India: The Puri Recommendations. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S3-26.
 53. Cherqui D, Panis Y, Rotman N, Fagniez PL. Emergency liver resection for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Br J Surg* 1993;80:747-9.

- 
54. Nakanishi Y, Sano H, Kimura J, Konno T, Kasai Y. Clinical evaluation of palliative therapy for unresectable primary liver cancer. *Cancer* 1986;58:329-31.
 55. Liu H, Pen YH, Fu Yong, Li RF. One-stage liver resection for spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2005;29:1316-8.
 56. Yang T, Sun YF, Zhang J, Lau WY, Lai EC, Lu JH, et al. Partial hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2013;100:1071-9.
 57. Ong GB, Chu EPH, Yu FYK, Lee TC. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1965;52:123-9.
 58. Zhang H, Cong J, Chen C. Spontaneous rupture of primary hepatocellular carcinoma: experience of emergency laparotomy over a 16-year period. *Chin J Clin Oncol* 2007;4:322-6.
 59. Chotirosniramit A. Delayed versus emergency hepatectomy for ruptured hepatocellular carcinoma. *Indian J Surg* 2009;68:209-15.
 60. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stephan F, Bensaid S, et al. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg* 2000;17:1733-8.
 61. Chiappa A, Bertani E, Biffi R, Zbar AP, Viale G, Pruneri G, et al. Effectiveness of LigaSure diathermy coagulation in liver surgery. *Surg Technol Int* 2008;17:1733-8.
 62. Tan FL, Tan YM, Chung AY, Cheow PC, Chow PK, Ooi LL, et al. Factors affecting early mortality in spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg* 2006;76:448-52.
 63. Hsieh JS, Huang CJ, Huang YS, Sheen PC, Huang TJ. Intraoperative hemorrhage due to spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: treatment by hepatic arterial embolization. *Am J Roentgen* 1987;149:715-7.
 64. Kew MC and Hodkinson J. Rupture of hepatocellular carcinoma as a result of blunt abdominal trauma. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1083-5.
 65. Curaso DM, Battistella FD, Owings JT, Lee SL, Samaco RC. Perihepatic packing of major liver injuries: complications and mortality. *Arch Surg* 1999;134:958-62.
 66. Sharp KW and Locicero RJ. Abdominal packing for surgically uncontrollable hemorrhage. *Ann Surg* 1992;215:467-74.



67. Lai ECS, Wu KM, Choi TK, Fan ST, Wong J. Spontaneous ruptured hepatocellular carcinoma: an appraisal of surgical treatment. *Ann Surg* 1989;210:24-8.
68. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S. Radiofrequency ablation for life-threatening ruptured hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;40:354-5.
69. Manikam J, Mahadeva S, Goh KL, Abdullah BJ. Percutaneous, non-operative radio frequency ablation for haemostasis of ruptured hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2009;56:227-30.
70. Ng KK, Lam CM, Poon RT, Law WL, Seto CL, Fan ST. Radiofrequency ablation as a salvage procedure for ruptured hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1641-3.
71. Sun WB, Ding XM, Ke S, Gao J, Zhang YF. Repeated radiofrequency ablation as both salvage solution and curative treatment for spontaneous rupture of giant medial lobe hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:2067-70.
72. Llovet JM, Brù C, Brùix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
73. Collaborative Staging Task Force of the American Committee on Cancer. Collaborative Staging Manual and Coding Instructions, version 1.0. Published jointly by the American Joint Committee on Cancer (Chicago, IL) and the U.S. Department of Health and Human Services (Bethesda, Maryland). Bethesda: NIH Publication 2004;No.04-5496.
74. Wen HC, Chien FH, Kuang TP, Kar WL, Yu TH, Shen YL, et al. Impact of spontaneous tumor rupture on prognosis of patients with T4 hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2016;113:789-95.
75. Lin CH, Hsieh HF, Yu JC, Chen TW, Yu CY and Hsieh CB. Peritoneal lavage with distilled water during liver resection in patients with spontaneously ruptured hepatocellular carcinomas. *J Surg Oncol*. 2006;94:255-6.
76. Sonoda T, Kanematsu T, Takenaka K and Sugimachi K. Ruptured hepatocellular carcinoma evokes risk of implanted metastases. *J Surg Oncol* 1989;41:183-6.
77. Zhou SJ, Zhang EL, Liang BY, Zhang ZY, Chen XP, Huang ZY. Distilled water lavage during surgery improves long-term outcomes of patients with ruptured



- hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1737-8.
78. Chen WK, Chang YT, Chung YT, Yang HR. Outcomes of emergency treatment in ruptured hepatocellular carcinoma in the ED. *Am J Emerg Med* 2005;23:730-6.
 79. Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, Fujita K, Mawatari H, Uchiyama T, et al. Outcomes and factors influencing survival in cirrhotic cases with spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *BMC Gastroenterol* 2009;9:29.
 80. Battula N, Madanur M, Priest O, Srinivasan P, O'Grady J, Heneghan MA, et al. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a Western experience. *Am J Surg* 2009;197:164-7.
 81. Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, Izumi N, Ichida T, Kudo M. Prognostic impact of spontaneous tumor rupture in patients with hepatocellular carcinoma an analysis of 1160 cases from a nationwide survey. *Ann Surg* 2013;00:1-11.
 82. Ludmil MV. Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma and hemoperitoneum management and long tern survival. *J IMAB* 2009;1:53-7.

โรคลำไส้แปรปรวนและการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Irritable bowel syndrome and microbiota)

พญ.ศุภณา ชื่นสกุล, อ.นพ.สว่างพงษ์ จันดี

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารและตับ สาขาวิชาอายุรศาสตร์ รพ.สงขลานครินทร์

บทนำ

โรคลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome) เป็นโรคที่มีอาการปวดมวนท้องเป็นอาการเด่น อาจร่วมกับท้องอืด โดยอาการมีความสัมพันธ์กับการถ่ายอุจจาระที่ผิดปกติไปจากเดิม ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อุบัติการณ์ของโรคลำไส้แปรปรวนในซีกโลกตะวันตกมีรายงานร้อยละ 10-20¹ สำหรับประเทศไทยอุบัติการณ์ของโรคลำไส้แปรปรวนอยู่ที่ร้อยละ 15² พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคนั้นมีหลายกลไก ส่งผลต่อปฏิสัมพันธ์ระหว่างระบบทางเดินอาหารและสมอง (brain-gut axis) อาทิเช่น ลำไส้ไวต่อสิ่งกระตุ้นมากกว่าปกติ (visceral hypersensitivity) การเคลื่อนไหวของลำไส้ผิดปกติ (abnormal gut motility) หรือระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ (autonomous nervous system dysfunction) เป็นต้น มีการศึกษาทางจุลชีววิทยา และการศึกษาในผู้ป่วยเป็นจำนวนมากที่กล่าวถึง กลไกสำคัญเกี่ยวเนื่องกับการเกิดอาการลำไส้แปรปรวนและการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ ซึ่งมีความสัมพันธ์แบบสองทาง (bidirectional interaction) ต่ออาการของระบบทางเดินอาหาร และการทำงานของสมองของผู้ป่วย (the brain-gut-microbiome axis) ดังจะกล่าวต่อไป



การส่งสัญญาณจากจุลินทรีย์ในลำไส้สู่สมอง (Gut microbiota to brain signaling)

การส่งสัญญาณระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้กับระบบประสาทส่วนกลาง เกิดผ่านสารตัวกลางที่ได้จากจุลินทรีย์ (microbial-derived-intermediates) ได้แก่ กรดไขมันสายสั้น (short chain fatty acid) กรดน้ำดีทุติยภูมิ (secondary bile acid) สารที่เกิดในกระบวนการสลายทริปโตเฟน (tryptophan metabolite) ดังแสดงในตารางที่ 1 อย่างไรก็ตามสารตัวกลางบางชนิดต้องส่งสัญญาณผ่าน enteroendocrine cell, enterochromaffin cell และระบบภูมิคุ้มกันในเยื่อลำไส้ (mucosal immune system) จากนั้นจึงส่งสัญญาณต่อไปสู่ระบบประสาท ในขณะที่สารตัวกลางบางชนิดสามารถผ่านกลไกการปกป้องของลำไส้เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้ทันที หรือแม้กระทั่งสารบางชนิดอาจสามารถผ่าน blood brain barrier ได้เลย อย่างไรก็ตามยังมีหลายประเด็นที่ยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับการทำงานของสารตัวกลางที่ได้จากจุลินทรีย์ เช่น สารตัวกลางที่ได้จากจุลินทรีย์เข้าสู่สมองแล้วมีผลโดยตรงต่อวงจรการทำงานภายในสมองทันที หรือสารตัวกลางมีการส่งสัญญาณผ่านระบบประสาท vagus หรือผ่านระบบประสาทนำเข้าของไขสันหลัง (spinal afferent)

การส่งสัญญาณจากจุลินทรีย์ในลำไส้สู่สมองนี้เป็นการส่งสัญญาณจากด้านล่างขึ้นบน (bottom-up signaling) โดยผ่าน dynamic barrier 2 ชนิด ประกอบด้วย^{3,15,16}

1. Intestinal barrier มีบทบาทสำคัญเนื่องจากในภาวะปกติ microfold cell ของทางเดินอาหาร หรือ mucosa associated lymphoid cells ทำหน้าที่คัดเลือกจุลินทรีย์ และสารโมเลกุลใหญ่ต่างๆจากด้านเยื่อของลำไส้ก่อนจะเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งเยื่อของลำไส้จะมีชั้นเยื่อเมือกปกคลุมไว้ สำหรับส่วนประกอบของเยื่อเมือกที่บุลำไส้แบ่งเป็น เยื่อชั้นบนสุด (outer layer) มีลักษณะเหลวและเป็นที่อยู่ของจุลินทรีย์ที่อยู่ในภาวะอิงอาศัย (commensal bacteria) จำนวนมาก รวมกันกลายเป็น glycoprotein-rich biofilm ซึ่งเป็น dynamic barrier ของลำไส้ โดยจุลินทรีย์ที่อยู่ในภาวะอิงอาศัยนี้มีความสามารถในการผลิตสารเพื่อต่อต้านการ colonization



ตารางที่ 1: ตัวอย่างของสารตัวกลางที่ได้จากจุลินทรีย์ซึ่งส่งสัญญาณสู่สมองและระบบต่างๆ ตัดแปลงจาก Osadchiy V และคณะ³

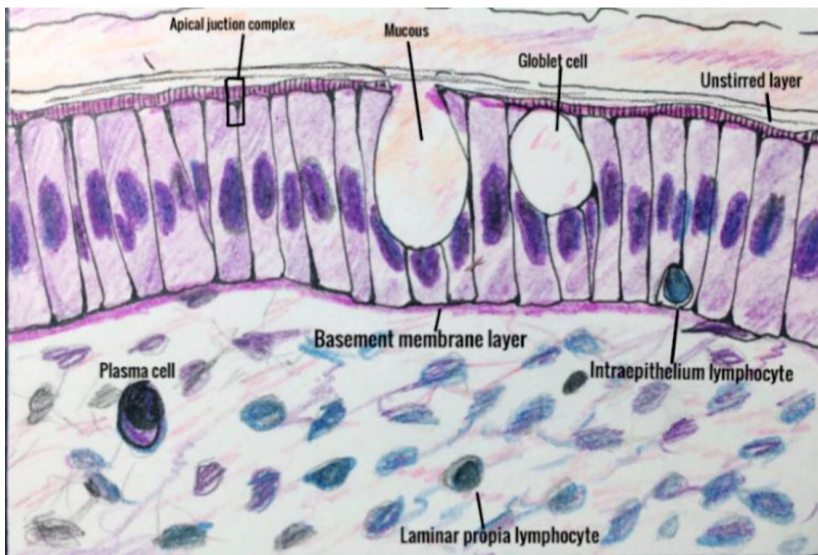
สารตัวกลางที่ได้จากจุลินทรีย์	ผลที่เกิดต่อระบบอื่น
กรดน้ำดีทุติยภูมิ ^{4,5,6,7,8} (secondary bile acid)	<ul style="list-style-type: none"> - ทำให้การควบคุมการสลายน้ำตาลกลูโคสดีขึ้นและกวดการทำงานของ HPA axis ผ่านสารตัวกลาง FGF19 - ทำให้มีการหลั่ง GPL-1 และ peptide YY จาก L cells โดยกระตุ้นผ่าน TGR5 receptor - ทำให้มีการสังเคราะห์และหลั่ง 5-HT จาก enterochromaffin cell
กรดไขมันสายสั้น ^{8,9,10} (short chain fatty acid)	<ul style="list-style-type: none"> - ทำให้มีการหลั่ง GPL-1, GPL-2 และ peptide YY จาก L cells - กระตุ้นการสร้าง leptin จาก adipocyte ผ่าน GPR 41 - ทำให้มีการสังเคราะห์และหลั่ง 5-HT จาก Enterochromaffin cell
Indole ¹¹	<ul style="list-style-type: none"> - ทำให้มีการหลั่ง GPL-1 จาก L cells โดยการกระตุ้นผ่าน voltage-gate potassium channel และ mitochondrial NADH dehydrogenase
TLR ligand ^{12,13,14} (lipopolysaccharide, flagellin)	<ul style="list-style-type: none"> - สร้าง cholecystikinin (CCK) เพิ่มจาก enteroendocrine cell (EECs) ผ่านการกระตุ้น Toll-like receptor - ทำให้มีการหลั่ง peptide YY จาก L cells ผ่านการกระตุ้น Toll-like receptor - ทำให้มีการสังเคราะห์และหลั่ง 5-HT จาก enterochromaffin cell ผ่านการกระตุ้น Toll-like receptor

ของเชื้อก่อโรค สำหรับเยื่อเมือกบุลำไส้ชั้นใน (inner layer) จะเป็นชั้นเมือกชั้นหนากว่าชั้นนอก และมีจุลินทรีย์อยู่ปริมาณน้อยกว่า

ภายในลำไส้ใหญ่จะมีเยื่อเมือกที่บุลำไส้หนาประมาณ 500-1600 ไมครอน ซึ่งหนากว่าในลำไส้เล็ก โดยมีกลไกต่างๆ ที่ช่วยปกป้องลำไส้จากเชื้อก่อโรค เช่น

มี goblet cell ซึ่งทำหน้าที่หลั่งเมือกออกมา โดยส่วนประกอบหลักของเมือกคือ mucin2 (MUC2) เป็นส่วนมาก ร่วมกับบริเวณ intestinal epithelial cell(IEC) มีtransmembrane mucin (MUC1, MUC3,MUC4, MUC12, MUC13 และ MUC17) ซึ่งแทรกตัวอยู่และเกาะติดกันเป็นชั้น glycocalyx มีความสามารถในการป้องกันไม่ให้เชื้อก่อโรคเกาะติดกับผนังลำไส้

นอกจากนี้มีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าส่วนประกอบของเมือกบุลำไส้มีผลต่อจุลินทรีย์ภายในลำไส้ และในทางกลับกันจุลินทรีย์ภายในลำไส้ก็มีผลต่อองค์ประกอบของเมือกบุลำไส้ลำไส้เช่นกัน โดยพบว่าหนูที่ถูกทำให้ปราศจาก MUC2 (MUC2 knockout mice) สามารถเกิดลำไส้อักเสบได้เองโดยไม่ต้องถูกกระตุ้น นอกจากนี้



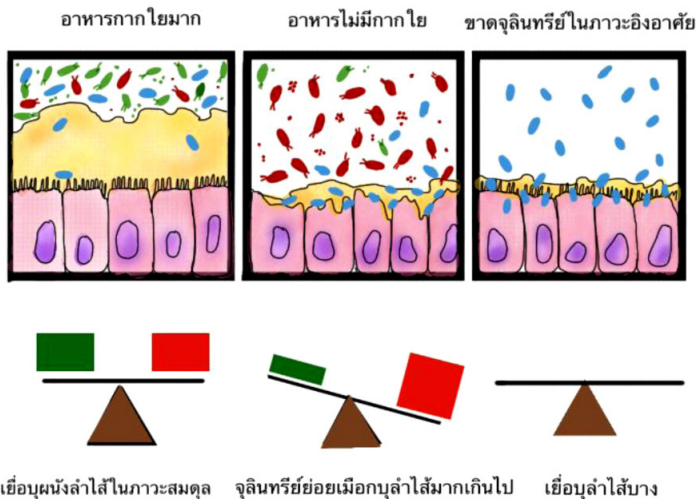
ภาพประกอบด้วยความมอหุเคราะห์จาก
พญ.เกศินี เอียรกานนท์




ภาพที่ 1: ลักษณะของ mucosal barrier บริเวณ apical junction complex มี tight junction เป็นส่วนประกอบ และชั้น unstirred layer เป็นเมือกที่บุลำไส้ชั้นใน (Inner layer) มีลักษณะเป็นเมือกชั้นกว่าเมือกชั้นนอก และมีจุลินทรีย์อยู่ปริมาณน้อย



ในชั้นเมือกของลำไส้ยังมีการหลั่ง IgA ออกมาซึ่ง IgA จะเคลื่อนที่จากด้านฝั่งเยื่อบุลำไส้ไปทางโพรงลำไส้ช่วยต่อสู้กับเชื้อก่อโรค และส่วนประกอบช่องระหว่างเซลล์เยื่อบุลำไส้เชื่อมต่อกันโดย tight junction ซึ่งเป็นบริเวณที่สามารถส่งผ่านหรือลดการผ่านของสารต่างๆ จากโพรงลำไส้เข้าสู่ร่างกาย เป็นบริเวณที่มีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ระคายเคืองต่อเยื่อบุลำไส้ได้

มีการศึกษาพบว่าจุลินทรีย์ *Bifidobacteria* สามารถช่วยเสริม barrier function ของลำไส้ในหนูทดลองที่มีภาวะ necrotizing enterocolitis³ นอกจากนี้ยังพบ



-  จุลินทรีย์ในภาวะอิงอาศัยที่ย่อยอาหารกากใย
-  จุลินทรีย์ในภาวะอิงอาศัยที่ย่อยเมื่อถูกบุลำไส้
-  เชื้อก่อโรค

ภาพประกอบด้วยความอนุเคราะห์จาก
พญ.เกศินี เขียรภานนท์

ภาพที่ 2: แสดงความหนาของเยื่อบุลำไส้ในภาวะต่างๆ
ดัดแปลงจาก Desai MS และคณะ¹⁷



ว่าหนูทดลองที่บริโภคอาหารเส้นใยน้อยจะส่งผลให้ชั้นเมือกบุลำไส้ใหญ่บางลง ทำให้เชื้อก่อโรครสามารถผ่านชั้นเยื่อบุได้มากขึ้น เกิดลำไส้อักเสบได้มากขึ้น และหนูทดลองที่ขาดจุลินทรีย์ในภาวะอิงอาศัย เยื่อเมือกบุลำไส้จะบางลง¹⁷ ดังภาพที่ 2

2. Blood-brain barrier(BBB) มีหน้าที่คัดเลือกและขัดขวางการแพร่ของสารต่างๆ จากร่างกายก่อนจะเข้าสู่ CSF และสมอง

จุลินทรีย์ภายในลำไส้มีผลต่อคุณสมบัติการยินยอมให้สารแพร่ผ่าน blood-brain barrier โดยเพิ่มการทำงานของโปรตีน tight junction(Occludin และ Claudin-5)¹⁸ ของ blood-brain barrier ส่งผลให้มีคุณสมบัติการยินยอมให้สารแพร่ผ่านลดลง มีการศึกษาในหนูทดลองพบว่าหนูที่ถูกทำให้ปราศจากจุลินทรีย์ในลำไส้ (GF mice) จะมี BBB ที่ยินยอมให้สารแพร่ผ่านได้มากกว่าหนูในกลุ่มควบคุมและคุณสมบัติการยินยอมให้สารแพร่ผ่านของ BBB จะลดลงเมื่อมีการเพิ่มจำนวนของจุลินทรีย์ที่สร้าง short chain fatty acid และการให้ oral gavage ด้วย sodium butyrate^{19,20} ซึ่งกรดไขมันสายสั้น (short chain fatty acid) อาจเป็นตัวอย่างของสารตัวกลางสำคัญที่ได้จากจุลินทรีย์และมีผลต่อการพัฒนาของ blood-brain barrier

การส่งสัญญาณจากสมองสู่ลำไส้ (Brain to Gut signaling)

ระบบประสาทมีปฏิกิริยาต่อจุลินทรีย์ภายในลำไส้ผ่านหลายกลไก อาทิ เช่น ต่อมไร้ท่อหรือ enterochromaffin cell เมื่อโดนกระตุ้นจะหลั่งสารต่างๆ เช่น 5-HT, dynorphin หรือ cytokine ซึ่งสามารถติดต่อกับ receptor ของจุลินทรีย์ภายในลำไส้ได้โดยตรง หรือทำให้มีการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมในลำไส้ จากนั้นจึงส่งผลโดยอ้อมต่อการอาศัยของจุลินทรีย์ภายในลำไส้ เช่น ส่งการให้มีการหลั่งสารต่างๆ เพิ่มขึ้นภายในโพรงลำไส้ เป็นต้น นอกจากนี้ระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system: ANS) ก็มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงกระบวนการทำงานต่างๆ ของทางเดินอาหาร โดยความเครียดจะกระตุ้นการหลั่ง catecholamines ทำให้ลำไส้บีบตัวมากขึ้น ส่งผลต่อ transit time และ bacterial clearance rate ของลำไส้ หรือความผิดปกติของ ANS ทำให้ migrating motor complex(MMC) phase ของลำไส้ทำงานผิดปกติ ส่งผลให้เกิด bacterial overgrowth ได้ นอกจากนี้ epinephrine



และ norepinephrine ยังส่งผลต่อการเพิ่มการเกิดโรคจากเชื้อก่อโรคและจุลินทรีย์ในภาวะอิมมูโนดัยผ่านกลไกการกระตุ้น native quorum-sensing mechanism²¹⁻²⁵ ดังที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าระบบประสาทมีผลต่อการทำงานของลำไส้ที่ผิดปกติอย่างมาก ซึ่งตั้งต้นจากการมีภาวะเครียด หรือมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ รวมถึงกลไกของระบบประสาทที่มีผลต่อจุลินทรีย์ภายในลำไส้ เป็นกลไกสำคัญซึ่งต้องทำการศึกษาต่อไป

ปัจจัยที่มีผลต่อจุลินทรีย์ภายในลำไส้

วิธีการคลอด

มีการศึกษาพบว่าจุลินทรีย์ภายในลำไส้มีความแตกต่างกันในทารกที่คลอดด้วยวิธีการต่างกัน เป็นผลจากการที่ทารกสัมผัสกับจุลินทรีย์ที่จะ colonize ในลำไส้ต่างกัน²⁶ กล่าวคือ การคลอดผ่านช่องคลอดจะทำให้ลำไส้ของทารกมีการ colonize จุลินทรีย์ที่คล้ายกับภายในช่องคลอดของมารดา โดยมี *Lactobacillus* และ *Prevotella* species ในปริมาณมาก และจุลินทรีย์ภายในช่องคลอดของมารดาจะมีการเปลี่ยนแปลงตามปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อมารดา เช่น การติดเชื้อ ความเครียดทางจิตใจ เป็นต้น ส่วนการคลอดโดยการผ่าคลอดทางหน้าท้อง จะทำให้ลำไส้ของทารก colonize ด้วยจุลินทรีย์ชนิด *Staphylococcus* และ *Corynebacterium* ซึ่งความแตกต่างของจุลินทรีย์ภายในลำไส้ ผิวหนัง และโพรงจมูกในทารกที่คลอดด้วยวิธีที่ต่างกันนี้จะพบจนถึงอายุประมาณ 2 ปี ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่มีการพัฒนาของสมองทารก^{27,28}

อย่างไรก็ตามข้อมูลในปัจจุบัน ยังไม่พบหลักฐานว่าความไม่สมดุล (dysbiosis) ของจุลินทรีย์ภายในลำไส้ของทารกในช่วงแรกเกิดจนถึงช่วงทารก ส่งผลให้เกิดโรคลำไส้แปรปรวนหรือมีผลต่อความรุนแรงของโรคเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่^{29,30,31}

อาหารที่ทารกได้รับหลังคลอด

ชนิดของนมที่ทารกได้รับหลังคลอดมีผลต่อจุลินทรีย์ภายในลำไส้ พบว่าทารกที่ได้ดื่มนมมารดาหลังคลอดมีปริมาณของจุลินทรีย์ภายในลำไส้ชนิด *Bifidobac-*



terium มากกว่าและมีการพัฒนาของระบบประสาทที่ดีกว่าทารกที่ดื่มนมสูตรสำเร็จ (formula-fed)^{32,33,34} โดยสารสำคัญในนมแม่คือ human milk oligosaccharides เป็นคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนโมเลกุลใหญ่ทำให้ไม่สามารถดูดซึมในบริเวณลำไส้เล็กของทารกได้ จึงเป็นสารสำคัญที่ส่งผลกระทบต่อจุลินทรีย์ภายในลำไส้ของทารก

การใช้ยาปฏิชีวนะ

มีการศึกษาในหนูทดลองพบว่าการได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้างเป็นเวลานานสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของสารเคมีในสมอง ส่งผลให้หนูทดลองมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปโดยมีความกังวลมากขึ้น ความทรงจำแย่งลง รวมถึงมีปริมาณของจุลินทรีย์ในลำไส้ลดลงและมีองค์ประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่เปลี่ยนแปลงไปจากภาวะปกติ จากการตรวจพบว่า หนูที่ได้รับยาปฏิชีวนะมีระดับ tryptophan และ kynurenine ในเลือดลดลง และระดับ metabolite ของ serotonin ในสมองลดลง รวมถึงมีความเข้มข้นของ oxytocin และ vasopressin ลดลงบริเวณ hypothalamus³⁵ นอกจากนี้การศึกษาแบบ nested case-control จากฐานข้อมูลขนาดใหญ่ในประเทศอังกฤษพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างความเสี่ยงในการเกิดภาวะ depression และ anxiety กับการได้รับยาปฏิชีวนะในช่วงระยะเวลา 1 ปี³⁶ ซึ่งอาจอธิบายจากการที่จุลินทรีย์ในลำไส้ของผู้ป่วยบางรายไม่สามารถกลับสู่ภาวะปกติหลังจากการได้รับยาปฏิชีวนะ โดยพบว่าจุลินทรีย์ชนิด *Enterococcus*, *Blautia*, *Faecalibacterium* และ *Akkermansia* จะมีจำนวนมากขึ้นหลังได้รับยาปฏิชีวนะ ในขณะที่จุลินทรีย์ชนิด *Actinobacteria*, *Betaproteobacteria*, *Streptococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae* และ *Clostridiales* มีปริมาณลดลงอย่างมากแม้กระทั่งหลังหยุดยาไปแล้วเป็นเวลานาน^{37,38}

อาหาร

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าอาหารสามารถส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้ในเวลาสั้นๆ แต่ไม่พบผลระยะยาวต่อการเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ในลำไส้³⁹ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาเพิ่มเติม พบว่าการรับประทานอาหารที่



มีกากใยน้อยเป็นเวลานานส่งผลให้จุลินทรีย์ในลำไส้หนูทดลองมีความหลากหลายลดลง และความหลากหลายของจุลินทรีย์ที่ลดลงนี้สามารถถ่ายทอดสู่หนูรุ่นลูกต่อไปได้ และไม่สามารถกลับสู่ภาวะปกติโดยการเปลี่ยนเป็นอาหารที่มีกากใยมากได้⁴⁰ โดยผลการศึกษานี้เป็นไปในทางเดียวกับการศึกษาในอเมริกาเกี่ยวกับทารกแรกเกิดที่มีจุลินทรีย์ในลำไส้ที่มีความหลากหลายน้อย กับการสร้างกรดไขมันสายสั้น (Short chain fatty acid) พบว่าภายหลังเมื่อทารกเติบโต ถึงแม้ว่าบริโภคอาหารที่มีกากใยมากขึ้น ก็สามารถทำให้ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น⁴¹

จุลินทรีย์ในลำไส้และโรคลำไส้แปรปรวน

การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้เป็นกลไกที่สำคัญทำให้เกิดอาการในโรคลำไส้แปรปรวน มีการศึกษา systematic review ล่าสุด⁴² พบว่ามีความแตกต่างของปริมาณจุลินทรีย์ในลำไส้ในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนกับอาสาสมัครสุขภาพดี โดยพบว่ามีจุลินทรีย์ที่มีโอกาสก่อโรคเพิ่มขึ้น เช่น Phylum Proteobacteria, Family Enterobacteriaceae (เช่น *Escherichia*, *Shigella*, *Campylobacter* และ *Salmonella*), Genus *Bacteroides* เช่น *B.fragellis* ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนชนิดถ่ายเหลว (IBS-D) โดยอาจสัมพันธ์กับอาการปวดท้องและถ่ายเหลว จากการสร้าง toxin ของเชื้อซึ่งส่งผลต่อการสร้างเมือกของเยื่อลำไส้ใหญ่และมีผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ ในส่วนของ Family Lactobacillaceae มีการเพิ่มขึ้นของ *Lactobacillus* ซึ่งสามารถสร้างกรดแลคติกหรือกรดอะซิติกจากน้ำตาลกลูโคสหรือฟรุกโตสจากอาหาร ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องหรือท้องอืดได้ สำหรับจุลินทรีย์ที่มีแนวโน้มที่จะมีประโยชน์ในโรคลำไส้แปรปรวน ได้แก่ *Faecalibacterium prausnitzii* ซึ่งสามารถสร้างสาร butyrate ที่มีผลลดการอักเสบในลำไส้ทำให้สามารถ maintain gut barrier integrity ได้ดี รวมถึง Genus *Bifidobacterium* ซึ่งมีปริมาณลดลงในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนทั้งชนิดถ่ายเหลวและท้องผูก ผู้นิพนธ์ systematic review ดังกล่าวได้ให้ความเห็นว่าในส่วนท้ายของบทความไว้ว่า การศึกษาเกี่ยวกับชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้จากอดีตจนถึงปัจจุบันนี้มีความแตกต่างกันในแง่ของวิธีการวัดปริมาณ



รวมถึงชนิดของจุลินทรีย์ในแต่ละการศึกษา ซึ่งการศึกษาในปัจจุบันส่วนใหญ่ใช้วิธีการวิเคราะห์ชนิดและปริมาณจุลินทรีย์โดยการวิเคราะห์ 16sRNA profiling โดยการทำให้ PCR ซึ่งมีการใช้ region sequenced ของจุลินทรีย์แต่ละชนิดที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา จึงอาจส่งผลให้เกิด Taxonomic bias ได้ นอกจากนี้ในแต่ละการศึกษายังมีระเบียบวิธีวิจัยที่แตกต่างกันซึ่งอาจทำให้ผลสรุปของ systematic review บางส่วนไม่ชัดเจน

ความแตกต่างของปริมาณและชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ส่งผลต่ออาการของโรคลำไส้แปรปรวน โดยผ่านกลไกต่างๆ เช่น⁴³

1. Brain-Gut-Microbiome axis ดังที่กล่าวมาข้างต้นว่าการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้มีความสัมพันธ์แบบสองทาง (bidirectional interaction) ส่งผลต่ออาการของระบบทางเดินอาหารและการทำงานของสมอง ผ่านการส่งสัญญาณผ่านสารตัวกลางต่างๆ โดยพบว่าจุลินทรีย์ชนิด *Lactobacilli* และ *Bifidobacteria* สามารถสร้าง γ -aminobutyric acid (GABA) ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ในสมองของมนุษย์ได้⁴⁴

2. ลำไส้ไวต่อสิ่งกระตุ้นมากกว่าปกติ (visceral hypersensitivity) เนื่องจากอาการปวดท้องมักเป็นอาการเด่นในโรคลำไส้แปรปรวน มีทฤษฎีที่ว่าอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนมีการรับรู้ความเจ็บปวดที่ไวกว่าคนปกติ ซึ่งการศึกษาในหนูทดลองที่ถูกทำให้ลำไส้ปราศจากจุลินทรีย์แล้วนำจุลินทรีย์จากลำไส้ของผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนและอาสาสมัครแข็งแรงตีมาปลูกถ่าย เปรียบเทียบพบว่าหนูที่ถูกปลูกถ่ายด้วยจุลินทรีย์จากลำไส้ของผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนมีการรับรู้ความเจ็บปวดต่อการขยายตัวของลำไส้ใหญ่ (colonic pain threshold) มากกว่าอาสาสมัครแข็งแรงดี อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจนที่สามารถอธิบายได้ว่าจุลินทรีย์จากลำไส้ที่เปลี่ยนแปลงไปและมีผลต่อการรับรู้ความเจ็บปวดนั้นเกิดผ่านกลไกใด แต่พบว่ามีจุลินทรีย์ภายในลำไส้ชนิด *Bifidobacteria* ลดลง และมีจุลินทรีย์กลุ่ม *Enterobacteriaceae* ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ที่สลายซัลเฟต (sulfate-reducing bacteria) เพิ่มขึ้น ผลที่เกิดขึ้นคือมีการสร้างก๊าซไฮโดรเจนและซัลไฟด์ รวมตัวเป็น ก๊าซไฮโดรเจนซัลไฟด์ (H₂S) เป็นก๊าซที่มีการศึกษาพบว่าทำให้เกิดอาการปวดท้องได้ นอกจากนี้ยังพบว่า



*Lactobacillus reuteri*⁴⁵ สามารถลดการส่งสัญญาณผ่านเซลล์ประสาทที่ส่งผ่านความรู้สึกเจ็บปวด transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channel proteins ซึ่งพบได้บริเวณระบบประสาทเวกัสและบริเวณประสาทนำเข้าของไขสันหลัง (spinal afferent) กลไกดังกล่าวอาจเป็นคำอธิบายของความสัมพัทธ์ที่ลำไส้มีความไวต่อสิ่งกระตุ้นลดลงกับชนิดจุลินทรีย์ภายในลำไส้หรือการได้รับโปรไบโอติก นอกจากนี้การเคลื่อนไหวของลำไส้ (GI motility) โดยปกติจำเป็นต้องอาศัยการทำงานที่สอดคล้องกันของเซลล์ประสาท, interstitial cell of Cajal, กล้ามเนื้อเรียบ และระบบภูมิคุ้มกัน เพื่อช่วยในการย่อยอาหารและส่งต่อกากใยอาหารโดยจุลินทรีย์ภายในลำไส้ มีผลต่อขั้นตอนต่างๆ ในหลายขั้นตอน เช่น สาร lipopolysaccharide ที่เกิดจากจุลินทรีย์ภายในลำไส้ คือ กรดไขมันสายสั้น (short chain fatty acid: SCFAs) สามารถกระตุ้นการอยู่รอดของเซลล์ประสาทลำไส้ได้⁴⁶ และ SCFAs ยังมีผลต่อการหลั่งสารสื่อประสาทซึ่งทำหน้าที่สื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท ระบบกล้ามเนื้อเรียบในทางเดินอาหาร และ macrophage ในชั้นกล้ามเนื้อเรียบเพื่อช่วยควบคุมการเคลื่อนไหวของลำไส้ มีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่ากระบวนการเปลี่ยนแปลงกรดน้ำดี (bile acid metabolism) ของจุลินทรีย์ภายในลำไส้ ส่งผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้³⁷ รวมถึงมีผลต่อการสื่อสารกับเซลล์ประสาทลำไส้ ซึ่งผลของจุลินทรีย์ภายในลำไส้ที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ มีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการให้โปรไบโอติกที่ประกอบไปด้วย *Bifidobacterium lactis* พบว่าลำไส้มีการเคลื่อนไหวเร็วขึ้นและทำให้อาการโดยรวมของผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกดีขึ้น ส่วนในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนชนิดถ่ายเหลวหลังจากได้รับโปรไบโอติก ที่ประกอบไปด้วย *Bifidobacterium* และ *Lactobacillus* มีลักษณะอุจจาระเป็นก้อนมากขึ้นและอาการโดยรวมของโรคดีขึ้น⁴⁷

3. ผลต่อ Intestinal barrier จุลินทรีย์ภายในลำไส้มีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมให้เยื่อลำไส้แข็งแรง และเมื่อจุลินทรีย์ภายในลำไส้มีการเปลี่ยนแปลงไปจะส่งผลให้เยื่อลำไส้บาดเจ็บได้ โดยพบว่าในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนชนิดถ่ายเหลวอาการที่แยกลงสัมพันธ์กับการมี intestinal permeability เพิ่มขึ้น สาร SCFAs ที่เกิดจากจุลินทรีย์สามารถช่วยให้เยื่อลำไส้แข็งแรงและทำงานได้ปกติ นอกจากนี้สาร butyrate ซึ่งเกิดจากจุลินทรีย์ที่สร้าง SCFAs สามารถป้องกันการเกิด bacterial translocation จาก



ลำไส้ได้โดยทำให้บริเวณ tight junction มีโปรตีน Claudin, Occludin และ Zonula Occludens เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ tight junction เกาะกันแน่นขึ้น⁴⁸ มีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนจะมีจุลินทรีย์ในลำไส้ที่สร้างสาร butyrate ลดลง⁴⁹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ *Lactobacillus rhamnosus GG* ซึ่งเป็นโปรไบโอติกที่สามารถช่วยให้ มี Claudin ในบริเวณ tight junction มากขึ้นในหนูทดลองแรกเกิด ส่งผลให้เยื่อลำไส้เจริญเติบโตได้ดี⁵⁰ จุลินทรีย์ภายในลำไส้ยังส่งผลต่อเมือกที่บุลำไส้โดยพบว่าจุลินทรีย์ชนิด *Ruminococcus torques* และ *Ruminococcus genavus* ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ที่สามารถย่อยเมือกที่บุลำไส้ให้บางลง มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดโรคลำไส้แปรปรวน⁵¹ และการให้โปรไบโอติกที่ประกอบด้วยจุลินทรีย์หลายสายพันธุ์ (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. rhamnosus Lc705*, *Propionibacterium freudenreichii ssp. Shermanii JS*, and *Bifidobacterium breve Bb99*) จะสามารถลดปริมาณของจุลินทรีย์ที่ย่อยเยื่อเมือกที่บุลำไส้ชนิด *Ruminococcus torques* ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนได้⁵²

4. ผลต่อการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน เป็นที่ทราบกันดีว่าในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันมากขึ้น โดยพบว่ามี low grade inflammation เกิดขึ้น พบเซลล์อักเสบชนิด mast cell และ macrophage ในบริเวณเยื่อลำไส้มากกว่าปกติสำหรับ mast cell มีผลต่อการทำงานของ innate immunity โดยบนผิว mast cell มี pattern recognition receptor บนผิวเซลล์ เช่น Toll-like receptor (TLR) โดย Toll-like receptor ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับโรคลำไส้แปรปรวนคือ TLR2 และ TLR4^{13,18} การกระตุ้น TLR ligands บน mast cell จะทำให้มีการหลั่งสารก่อการอักเสบออกมามากหลายตัว เช่น histamine, tryptase, prostaglandin E₂ (PGE₂) สารเหล่านี้จะมีผลกระตุ้นเซลล์ประสาทลำไส้ส่งผลให้ลำไส้มีความไวต่อสิ่งกระตุ้นมากขึ้นในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวน นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนมีสารชนิด pro-inflammatory cytokine มากขึ้น (TNF α , IL-1 β , IL-6 และ IL-8) และมี anti-inflammatory cytokine ลดลง (IL-10) การศึกษาแบบ RCT พบว่าการให้โปรไบโอติกที่เป็นจุลินทรีย์ชนิด *B. infantis* ในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวนเป็นเวลา 12 สัปดาห์ สามารถทำให้ cytokine เข้าสู่สมดุลได้โดยเพิ่มสัดส่วน IL-10/IL-12



ให้ระดับใกล้เคียงกับอาสาสมัครสุขภาพดี⁵³

การรักษาโรคลำไส้แปรปรวนผ่านการจัดการกับจุลินทรีย์ในลำไส้

การรักษามาตรฐานของโรคลำไส้แปรปรวนในปัจจุบัน มุ่งเน้นเพื่อลดอาการที่รบกวนผู้ป่วยเป็นหลัก เช่น การใช้ยากกลุ่ม antispasmodic เพื่อลดการปวดเกร็งของลำไส้ หรือการให้ยากกลุ่ม neuromodulating agents (TCAs หรือ SSRIs) เพื่อลดอาการปวดของทั้งบริเวณระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย โดยออกฤทธิ์ผ่านกลไกของสารสื่อประสาท เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ดังที่กล่าวมาในบทความข้างต้นพบว่าจุลินทรีย์ในลำไส้มีความสัมพันธ์กับอาการของระบบทางเดินอาหารและการทำงานของสมองของผู้ป่วยอย่างมาก จึงมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงการรักษาที่ให้ความสำคัญกับจุลินทรีย์ในลำไส้เป็นหลัก ดังนี้^{54,55}

- **Prebiotic** คือสารที่เอนไซม์ต่างๆ ในทางเดินอาหารไม่สามารถย่อยได้ก่อนที่จะมาถึงบริเวณลำไส้ใหญ่ เมื่อ prebiotic มาถึงบริเวณลำไส้ใหญ่จะถูกย่อยโดยจุลินทรีย์ที่ไม่ก่อโรค และระหว่างการย่อยสลายจะทำให้เกิดสารต่างๆ เช่น SCFAs, acetate, butyrate และ propionate ซึ่งสารเหล่านี้จะจับกับ G-protein coupled receptor ส่งผลให้เกิดความสมดุลในทางเดินอาหาร มีผลต่อการกระตุ้นการอักเสบที่เกิดผ่าน Treg และ dendritic cell มีผลต่อความแข็งแรงของเยื่อบุลำไส้ รวมถึงการทำงานของ IgA และมีผลต่อ gene transcription ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเมือกที่บุลำไส้ การสร้างสารต่อต้านเชื้อก่อโรค และการทำงานของ tight junction บริเวณเยื่อบุลำไส้⁵⁶ โดย prebiotic สามารถแบ่งได้เป็น กลุ่ม Disaccharides เช่น lactulose, Oligosaccharides เช่น Fructo-Oligosaccharide (FOS), Galacto-oligosaccharides (GOS), Isomalto-oligosaccharides, isomalto-oligosaccharides, xylo-oligosaccharides, transgalacto-oligosaccharides (TGOS) และ soybean oligosaccharides รวมถึง polysaccharides เช่น fructan, inulin, reflux starch, cellulose, hemicellulose หรือ pectin ซึ่ง prebiotic นี้สามารถพบได้ในผักผลไม้ และธัญพืชต่างๆ อาทิเช่น ผลไม้กลุ่มเบอร์รี่ มะเขือเทศ กัลย ข้าวบาร์เลย์ ข้าวโอ๊ต ข้าวสาลี หอมใหญ่ กระเทียม เป็นต้น⁵⁴ นอกจากนี้ยังพบว่า prebiotic มีผลอย่าง

ชัดเจนในการเปลี่ยนแปลงชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ Galacto-oligosaccharides (GOS) เป็น prebiotic ที่ถูกย่อยเป็นพิเศษโดย *Bifidobacteria* จึงสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของ *Bifidobacteria* ได้ดี รวมถึง *Bacteroides*, *Lactobacilli* ด้วย อย่างไรก็ตามผลการศึกษเกี่ยวกับการให้ prebiotic ในผู้ป่วยที่มีลำไส้แปรปรวนยังไม่สามารถสรุปผลที่ชัดเจนได้ เนื่องจากมีการศึกษาที่เป็นแบบ RCT ปริมาณน้อย โดยมีสองการศึกษาที่พบว่า prebiotic ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับยาหลอก และอีกสองการศึกษาที่เป็น RCT ที่มีการใช้ prebiotic แล้วอาการของผู้ป่วยดีขึ้น ซึ่งมีการศึกษาที่เป็น RCT single blinded, placebo controlled, crossover โดยใช้ transgalacto-oligosaccharides (TGOS) ปริมาณ 3.5-7 g/day ทั้งหมด 4 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน (ลำไส้แปรปรวนแบบถ่ายเหลว 23 คน, ลำไส้แปรปรวนแบบท้องผูก 12 คน, ลำไส้แปรปรวนแบบผสม 9 คน) พบว่าอาการที่มีลมในท้องหรือท้องอืดลดลง และมีลักษณะอุจจาระดีขึ้น รวมถึงอาการโดยรวมดีขึ้น ($P < 0.005$) การศึกษานี้ยังพบว่าการเพิ่มจำนวน *Bifidobacterium* ในอุจจาระ หลังได้รับ prebiotic เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ($P < 0.005$) ซึ่งเป็นไปในทำนองเดียวกันกับการศึกษาอื่น ๆ⁵⁴

- **Probiotic** คือจุลินทรีย์ที่ยังมีชีวิตแต่ไม่ก่อโรค โดยจุลินทรีย์ที่มีการศึกษาในโรคลำไส้แปรปรวนได้แก่ *Lactobacillus sp.* และ *Bifidobacterium sp.* จุลินทรีย์ทั้งสองชนิดนี้สร้างสารที่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ มีกลไกในการขัดขวางเชื้อก่อโรคเกาะติดเยื่อบุลำไส้ รวมถึงสามารถเติบโตแบบแข่งขันและลดจำนวนเชื้อก่อโรคได้ มีผลต่อการย่อยสลายกรดน้ำดี ลดการอักเสบผ่านการออกฤทธิ์ทาง cytokine และ Toll-like receptor modulation มีผลต่อการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน มีผลต่อ tight junction complex และทำให้ลำไส้เคลื่อนไหวได้ดีขึ้น ลดภาวะลำไส้ไวต่อสิ่งกระตุ้น⁵¹ จากการศึกษา meta-analysis ในปี 2018 ซึ่งรวมผลจากการศึกษา 37 RCT พบว่าการใช้ probiotic เทียบยาหลอก มี relative risk ของ probiotic ต่ออาการของโรคลำไส้แปรปรวนเท่ากับ 0.79 (95% CI 0.68-0.91) NNT=7 อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่า RCT ทั้งหมดมีความแตกต่างกันในระเบียบวิธีวิจัยของการศึกษาแต่ละการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($I^2 = 72\%$ $P < 0.001$) สำหรับชนิดของ probiotic ที่มีประโยชน์ต่อโรคลำไส้แปรปรวนยังไม่สามารถสรุปได้ว่าจุลินทรีย์สายพันธุ์ใดที่มีประโยชน์ชัดเจน เนื่องจาก



มีการศึกษาปริมาณน้อยเกินไปในแต่ละชนิดสายพันธุ์ แต่มีการศึกษาแบบ RCT ที่พบว่า *Lactobacillus plantarum* DSM 9843, *E. coli* DSM1752 และ *Streptococcus faecium* มีประโยชน์ต่ออาการโดยรวมของโรคลำไส้แปรปรวน และผลข้างเคียงของการใช้ probiotic ไม่แตกต่างจากยาหลอก (RR 1.09; 95% CI 0.91-1.29)⁵⁵

- **Synbiotic** คือสารผสมระหว่าง prebiotic และ probiotic มีการศึกษาเกี่ยวกับผลของ synbiotic ต่อโรคลำไส้แปรปรวนจำนวนน้อย โดยมีการศึกษา RCT ทั้งหมด 2 การศึกษาทำในอิตาลีและเกาหลีใต้ อย่างไรก็ตามทั้งสองการศึกษาเมื่อนำมาวิเคราะห์ใน meta-analysis ไม่พบความแตกต่างของอาการของโรคลำไส้แปรปรวนระหว่างการให้ synbiotic และยาหลอก เนื่องจากมีความแตกต่างกันในระเบียบวิธีวิจัยของการศึกษา (SMD = -1.73; 95%CI -3.73-0.27, $I^2 = 96%$ $P < 0.09$)⁵⁵

- ยาปฏิชีวนะที่ดูดซึมในลำไส้สั้น

กลไกเชื่อว่ายาออกฤทธิ์ลดปริมาณจุลินทรีย์ในลำไส้ และทำให้มีการเปลี่ยนแปลงชนิดจุลินทรีย์ในลำไส้ ส่งผลต่อ intestinal permeability

Neomycin เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside ที่มีการดูดซึมในลำไส้สั้น และมีการศึกษาพบว่าสามารถทำให้อาการของโรคลำไส้แปรปรวนโดยรวมดีขึ้นร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่การใช้ neomycin มีข้อเสียคือสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้เร็ว⁵⁴ และอาจต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่สำคัญของยาในกลุ่ม aminoglycoside คือพิษต่อระบบประสาทการได้ยิน โดย meta-analysis พบว่าการใช้ neomycin ดีกว่าเมื่อเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน (RR =0.73; 95% CI 0.56-0.96) NNT=5⁵⁵

Rifaximin เป็นอนุพันธ์ของยาในกลุ่ม rifamycin และเป็นยาปฏิชีวนะที่มีการดูดซึมในลำไส้สั้นเช่นเดียวกับ neomycin ซึ่งมีการศึกษาในโรคลำไส้แปรปรวนแบบถ่ายเหลว (IBS-D) เป็นส่วนมาก โดยมีการศึกษา 4 RCT รายงานว่าทำให้อาการของโรคลำไส้แปรปรวนโดยรวมดีขึ้นเทียบกับยาหลอก (RR 0.84; 95% CI 0.79-0.90) ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันในระเบียบวิธีวิจัยระหว่างการศึกษาทั้งหมด ($I^2 = 0%$ $P = 0.74$) NNT=9 โดยใช้ขนาดยาของ rifaximin 800-1100 มก./วัน เป็นระยะเวลา 10-14 วัน สำหรับผลข้างเคียงของการใช้ rifaximin เบื้องต้นยังไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง

และข้อมูลจาก meta-analysis ยังไม่เพียงพอในการสรุปเกี่ยวกับผลข้างเคียงของ rifaximin⁵⁵

สรุป

ในปัจจุบันมีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดอาการลำไส้แปรปรวนเพิ่มขึ้น โดยกลไกสำคัญ คือการเปลี่ยนแปลงของปริมาณและชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ซึ่งสามารถส่งผลต่ออาการลำไส้แปรปรวนโดยผ่านกลไกต่างๆ และพบว่ามีหลายปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ เช่น วิธีการคลอด, อาหารที่ทารกได้รับหลังคลอด, การใช้ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น วิธีการรักษาโรคลำไส้แปรปรวนโดยผ่านการจัดการกับจุลินทรีย์ในลำไส้จึงเป็นกลไกหนึ่งที่มีหลักฐานการศึกษาเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เพื่อช่วยควบคุมอาการและเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวน อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาวิจัยอีกมาก ก่อนที่จะนำหลักการดังกล่าวไปใช้รักษาผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน

References

1. Canavan C, West J, Card T. Epidemiology of irritable bowel syndrome. Clin Epidemiol 2014;4(6):71-8.
2. Danivat D, Tankeyoon M, Sriratanaban A. Prevalence of irritable bowel syndrome in a non-Western population. Br Med J 1988;296(6638):1710.
3. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. J Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:322-32.
4. Marcelin G, Jo YH, Li X, Schwartz GJ, Zhang Y, Dun NJ, et al. Mol Metab 2014;3:19-28.
5. Ryan KK, Kohli R, Gutierrez-Aguilar R, Gaitonde SG, Woods SC, Seeley RJ. Fibroblast Growth Factor-19 Action in the Brain Reduces Food Intake and Body Weight and Improves Glucose Tolerance in Male Rats. Endocrinology 2013;154(1):9-15.
6. Perry RJ, Lee S, Ma L, Zhang D, Schlessinger J, Shulman GI. FGF1 and FGF19 reverse diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Nat



- Commun 2015;28;6:6980.
7. Bala V, Rajagopal S, Kumar DP, Nalli AD, Mahavadi S, Sanyal AJ, et al. Release of GLP-1 and PYY in response to the activation of G protein-coupled bile acid receptor TGR5 is mediated by Epac/PLC- ϵ pathway and modulated by endogenous H₂S; Front Physiol 2014;5:420.
 8. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. Cell 2015;161(2):264-76.
 9. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. Am J Clin Nutr 2009;90(5):1236-43.
 10. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(4):1045-50.
 11. Chimere C, Emery E, Summers DK, Keyser U, Gribble FM, Reimann F. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. Cell Rep 2014;9(4):1202-8.
 12. Vogel CF, Goth SR, Dong B, Pessah IN, Matsumura F. Aryl hydrocarbon receptor signaling mediates expression of indoleamine 2,3-dioxygenase. Biochem Biophys Res Commun 2008;375(3):331-5.
 13. Larraufie P, Doré J, Lapaque N, Blottière HM. TLR ligands and butyrate increase Pyy expression through two distinct but inter-regulated pathways. Cell Microbiol 2017;19(2).
 14. Kidd M, Gustafsson BI, Drozdov I, Modlin IM. IL1 β - and LPS-induced serotonin secretion is increased in EC cells derived from Crohn disease. Neurogastroenterol Motil 2009;21(4):439-50.
 15. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2018;6(2):133-48.
 16. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. Gut 2019;0:1-11.

- 
17. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell* 2016;167(5):1339-53.
 18. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tòth M. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014;6(263):263.
 19. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003;278(13):11312-9.
 20. Michel L, Prat A. One more role for the gut: microbiota and blood brain barrier. *Ann Transl Med* 2016;4(1):15.
 21. Clarke MB, Hughes DT, Zhu C, Boedeker EC, Sperandio V. The OseC sensor kinase: A bacterial adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(27):10420-5.
 22. Lyte M. The role of catecholamines in Gram-negative sepsis. *Med Hypotheses* 1992;37(4):255-8.
 23. Alverdy J, Holbrook C, Rocha F, Seiden L, Wu RL, Musch M, et al. Gut-derived sepsis occurs when the right pathogen with the right virulence genes meets right host: evidence for *In vivo* virulence expression in *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Surg* 2000;232(4):480-9.
 24. Hughes DT, Sperandio V. Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol* 2008;6(2):111-20.
 25. Cogan TA, Thomas AO, Rees LE, Taylor AH, Jepson MA, Williams PH, et al. Norepinephrine increases the pathogenic potential of *Campylobacter jejuni*. *Gut* 2007;56(8):1060-5.
 26. Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM Jr, Gatti DM, Somes L, Svenson KL et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe* 2015;17(1):72-84.
 27. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol-*



- ogy 2017;153(2):448-59.
28. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144:1394-401.
 29. Dong TS, Gupta A. Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(2):231-42.
 30. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2016;30;16(1):86.
 31. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal microbiota in early life and its implications on childhood health. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2019;17(1):13-25.
 32. Thum C, Cookson AL, Otter DE, McNabb WC, Hodgkinson AJ, Dyer J, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr* 2012;142:1921-8.
 33. Fan W, Huo G, Li X, Yang L, Duan C. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in infants during the six months of life. *J Microbiol Biotechnol* 2014;24(2):133-43.
 34. Marcobal A, Sonnenburg JL. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 4:12-5.
 35. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun* 2015;48:165-73.
 36. Lurie I, Yang YX, Haynes K, Mamtani R, Boursi B. Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a Nested Case-Control Study. *J Clin Psychiatry* 2015;76(11):1522-8.
 37. Ferrer M, Martins dos Santos VA, Ott SJ, Moya A. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut Microbes* 2014;5:64-70.
 38. Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*



- 2013;62:1591-601.
39. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;23:505(7484):559-63.
 40. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016;529(7585):212-5.
 41. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334(6052):105-8.
 42. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *Gastroenterology* 2019;0016-5085(19)34649-9.
 43. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder?. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;312(1):G52-G62.
 44. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 2015;63:1-9.
 45. Perez-Burgos A, Wang L, McVey Neufeld KA, Mao YK, Ahmadzai M, Janssen LJ, et al. The TRPV1 channel in rodents is a major target for antinociceptive effect of the probiotic *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Physiol* 2015;593:3943-57.
 46. Soret R, Chevalier J, De Coppet P, Poupeau G, Derkinderen P, Segain JP, et al. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology* 2010;138:1772-82.
 47. Ki Cha B, Mun Jung S, Hwan Choi C, Song ID, Woong Lee H, Joon Kim H, et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:220-7.
 48. Plöger S, Stumpff F, Penner GB, Schulzke JD, Gabel G, Martens H, et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad*



- Sci 2012;1258:52-9.
49. Pozuelo M, Panda S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with irritable bowel syndrome. *Sci Rep* 2015;5:12693.
 50. Patel RM, Myers LS, Kurundkar AR, Maheshwari A, Nusrat A, Lin PW. Probiotic bacteria induce maturation of intestinal claudin 3 expression and barrier function. *Am J Pathol* 2012;180:626-35.
 51. Tailford LE, Crost EH, Kavanaugh D, Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front Genet* 2015;6:81.
 52. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003;52:827-33.
 53. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-51.
 54. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther* 2018;35(3):289-310.
 55. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EMM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(10):1044-60.
 56. Markowiak P, Ślizewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients* 2017;9(9):1021.

ภาพข่าวสมาคมฯ



(จากซ้ายไปขวา) พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา, ศ.นพ.พินิจ กุลละวณิชชัย,
ศ.นพ.สิน อนุราชภูมิ์ และ น.อ.นพ.ชินวัตร สุทธิวินา
เป็นตัวแทนจากสมาคมฯร่วมงานสวดอภิธรรม พล.อ.ต.นพ.สุจินต์ จารุจินดา
อดีตนายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
ที่ได้ถึงแก่กรรมเมื่อวันที่ 5 ตุลาคม 2562



โครงการส่องกล้องคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ ครั้งที่ 10
วันที่ 15-16 พฤศจิกายน 2562 ณ รพ.ระนอง จ.ระนอง



โครงการวิชาการสัญจร ด้านโรกระบบทางเดินอาหารและตับ ครั้งที่ 5
วันที่ 25 พฤศจิกายน 2562 ณ รพ.สรรพสิทธิ์ประสงค์ จ.อุบลราชธานี

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย” โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [] นายแพทย์ [] แพทย์หญิง

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

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

- ใบสมัครสมาชิก
- 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

(.....)