

จุลสาร



<http://www.gastrothai.net>

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 27 ฉบับที่ 125 ประจำเดือน พฤษภาคม-สิงหาคม 2563



● Interhospital Conference

- Case 1: A middle age Thai female S/P KT with chronic intermittent voluminous watery diarrhea
- Case 2: A middle age Thai female with duodenal ulcer and chronic watery diarrhea

● Case Report and Short Review

- Colorectal Schwannoma

● Topic Review

- Occupational hazards for the endoscopist and ergonomic in endoscopy
- Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in Gastroenterologist perspective
- Hepatopulmonary syndrome
- Pancreaticobiliary maljunction
- Fecal microbiota transplantation in clinical practice
- Application of Artificial Intelligence (AI) in Hepatocellular Carcinoma (HCC)

สารบัญ

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯวาระ พ.ศ. 2562-2563	1
บรรณาธิการบอกกล่าวเล่าความ	4
รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 1/2563, 2/2563	5

Interhospital Conference

- Case 1: A middle age Thai female S/P KT with chronic intermittent voluminous watery diarrhea	21
- Case 2: A middle age Thai female with duodenal ulcer and chronic watery diarrhea	38

Case Report and Short Review

- Colorectal Schwannoma	52
<i>Atchara Sereepaiboonsub, MD., Nisa Netinatsunton, MD.</i>	

Topic Review

- Occupational hazards for the endoscopist and ergonomic in endoscopy	67
<i>พญ.ศุภวดี วงศ์นิจศีล, อ. พญ.ฉันทพร ฉันทโรจน์ศิริ</i>	
- Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in Gastroenterologist perspective	86
<i>พญ. ชัญญา อภิชาติวัลลภ, อ.นพ.กวิน ตั้งวรพงศ์ชัย</i>	
- Hepatopulmonary syndrome	107
<i>พญ.กอบกาญจน์ งามศรีโสภณ, รศ.พญ.สุภัทศรี เศรษฐสุนทร</i>	
- Pancreaticobiliary maljunction	127
<i>นพ.อนุชิตต์ สุขสมัย, อ. นพ.คามิน หาริณวรรณ</i>	
- Fecal microbiota transplantation in clinical practice	148
<i>นพ. ลิขสิทธิ์ แสงลู่ทอง, ศ.นพ. รัฐกร วิไลชนม์</i>	
- Application of Artificial Intelligence (AI) in Hepatocellular Carcinoma (HCC)	168
<i>พญ.ยิ่งลักษณ์ ศรีธัญรัตน์, อ. ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ</i>	

ใบสมัครสมาชิกสมาคม	185
--------------------	-----

จัดรูปเล่ม

สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร

Bangkok Medical Publisher, Ltd. Part.

3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110

โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347

โทรสาร 0-2258-7954

E-mail : bkkmed@gmail.com

สวัสดิ์คะ ท่านสมาชิกสมาคมฯที่เคารพทุกท่าน

จุลสารสมาคมฯ ฉบับเดือนสิงหาคมนี้ เป็นฉบับพิเศษที่มีหัวข้อ Case report and short review เพิ่มเข้ามาอีกหนึ่งหัวข้อ และมี topic review ที่น่าสนใจมากถึง 6 เรื่อง เรียกได้ว่าเนื้อหาอันแน่นมากๆ ค่ะ ส่วน Interhospital conference ก็มาใน theme “chronic diarrhea” แม้ผู้ป่วยมาด้วยอาการท้องเสียเรื้อรังเหมือนกัน แต่มี key ที่ทำให้นึกถึงโรคและการวินิจฉัยที่แตกต่างกันนะคะ น่าติดตามมากค่ะ

และขอแสดงความยินดีกับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดทุกคนที่สอบผ่านเป็นอายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารกันได้ทั้งหมด 32 คน มีใครกันบ้างดูได้จากหน้าปกจุลสารได้เลยค่ะ

ทางกองบรรณาธิการหวังว่าจุลสารสมาคมฯ ฉบับนี้น่าจะเป็นประโยชน์กับผู้อ่านไม่เฉพาะที่เป็นแพทย์ GI เท่านั้น แต่เป็นประโยชน์กับแพทย์ในเวชปฏิบัติทุกท่านค่ะ หากสมาชิกท่านใดมีคำแนะนำ หรือข้อเสนอแนะเพิ่มเติม สามารถแจ้งมาได้ที่ e-mail : rapat125@gmail.com ทางกองบรรณาธิการยินดีรับฟังความคิดเห็นจากทุกท่านค่ะ แล้วพบกันอีกครั้งในจุลสารฉบับสุดท้ายของปีนี้ในเดือนธันวาคมค่ะ

พญ. รัศมิ์ พิทยานนท์

บรรณาธิการ

8 สิงหาคม 2563

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

รายงานการประชุมครั้งที่ 1/2563

วันศุกร์ที่ 17 มกราคม 2563 เวลา 10.00-12.00 น.

ณ ห้องประชุมบ้านไทย 2 ชั้น 2 โรงแรมสุโกศล ถ.ศรีอยุธยา เขตราชเทวี
กรุงเทพฯ

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.สิน	อนุราษฎร์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุลวงศ์	อุปนายก
3. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษ์	เลขาธิการ
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	รองเลขาธิการ
5. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
6. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชาเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
7. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ผู้แทนชมรมโรคกระเพาะอาหาร
8. น.อ.นพ.ชินวัตร	สุทธิวงษา	กรรมการกลาง
9. พญ.ณภาพร	จำรูญกุล	กรรมการกลาง
10. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
11. พญ.บุบผา	พรธิตาร	กรรมการกลาง
12. นพ.ปิยะพันธ์	พฤษพานิช	กรรมการกลาง
13. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
14. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสิษฐ์	แทน พญ.รัตนา บุญศิริจันทร์ กรรมการกลาง
15. นพ.อุทัย	แก้วเอี่ยม	กรรมการกลาง
16. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	รังตำแหน่งนายก
------------	-------------	----------------



2. นพ.พงษ์ภาพ	อินทระประสงค์	ปฏิคมและสวัสดิการ
3. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฏ์สุข	ประธานฝ่ายวิจัย
4. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
5. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสพชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
6. นพ.มล.ทยา	กิตติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
7. พญ.สติมัย	อนิวรรณ	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
8. นพ.สุริยะ	จ๊กกะพาก	ประธานฝ่ายหาทุน
9. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ประธานฝ่ายจริยธรรม
10. นพ.จุลจักร	ลิ้มศรีวิไล	ผู้แทนชมรมลำไส้เล็กลำไส้ใหญ่
11. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
12. นพ.คมสันต์	เลิศคุณิณีจ	กรรมการกลาง
13. น.ต.พญ.ชนันหา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
14. พญ.ธนิดา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
15. นพ.ธเนศ	ชิตาพনারักษ์	กรรมการกลาง
16. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ	กรรมการกลาง
17. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบุรณ์	กรรมการกลาง
18. นพ.พูนชัย	จรัสเจริญวิทยา	กรรมการกลาง
19. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
20. นพ.โอฬาร	วิวัฒนาช่าง	กรรมการกลาง
21. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
22. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
23. พญ.ชุตินา	ประมุขสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
24. นพ.เดิมีชัย	ไชยนุวัตติ	ที่ปรึกษา
25. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
26. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
27. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
28. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา



29. นพ.รุจาพงษ์	สุขบท	ที่ปรึกษา
30. นพ.บัญชา	โอวาทฟารพร	ที่ปรึกษา
31. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	ที่ปรึกษา
32. พญ.วัฒนา	สุขชีพศาลเจริญ	ที่ปรึกษา
33. พญ.วิโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
34. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
35. นพ.ศตวรรษ	ทองสวัสดิ์	ที่ปรึกษา
36. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฐกุล	ที่ปรึกษา
37. พญ.ศิระพร	ไชยนุวัตติ	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	ไพโรสณสรางกูร	ที่ปรึกษา
43. พญ.อภิัญญา	สิรพันธ์	ที่ปรึกษา
44. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

เปิดประชุมเวลา 10.00 น. โดย นพ.สิน อนุราษฎร์ เป็นประธานในที่ประชุม

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ ไม่มี

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 8/2562 ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 8 โดยไม่มีการแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 ความคืบหน้าเรื่อง Application สำหรับ Entrustable Professional Activities (EPA)

นพ.นรินทร์ อจละนันท์ แจ้งที่ประชุมว่าในเรื่อง application สำหรับการเก็บข้อมูล EPA นั้น ได้ติดต่อกับ 2 บริษัทคือ

1. บริษัทที่ทำ application สำหรับการเก็บข้อมูล EPA ในการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้าน ให้ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยและทำโปรแกรมให้ศูนย์โรคตับ รพ.จุฬาลงกรณ์ ซึ่งมีข้อดีคือ application ที่ใช้ จะเป็นรูปแบบเดียวกับของราชวิทยาลัยฯ ทำให้มีความสะดวกในการใช้งาน โดยมีค่าใช้จ่ายเริ่มต้นในปีแรกให้กับบริษัท 400,000 บาทและให้กับราชวิทยาลัยฯ 50,000 บาท และมีค่าดูแล application ในปีต่อไป ละ 100,000 บาท

2. บริษัทใหม่ที่ นพ.มล.ทยา กิตติยากร ประสานให้ซึ่งมีเจ้าของบริษัทเป็นแพทย์ มีค่าใช้จ่ายเริ่มต้นในปีแรก 350,000 บาท และมีค่าดูแล application ในปีต่อไป ละ 50,000 บาท

ที่ประชุมเห็นว่าควรเลือกบริษัทที่มั่นคงและใช้รูปแบบเดียวกับของราชวิทยาลัยฯแม้ว่าจะมีราคาสูงกว่า

แต่เพื่อลดค่าใช้จ่าย จึงมอบหมายให้ นพ.สมชาย ลีลากุลศลวงค์ ต่อรองราคาให้ลดลงกว่านี้

3.2 ความคืบหน้าในการจัดตั้งมูลนิธิโรคระบบทางเดินอาหาร

นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

3.2.1 ได้ประชุมคณะกรรมการดำเนินการจัดตั้งมูลนิธิครั้งที่ 1 ในวันที่ 19 ธันวาคม 2562 ณ ห้องประชุมสุขงกช โรงแรมอโนมา กรุงเทพฯ โดยมีมติเลือกคณะกรรมการดำรงตำแหน่งดังนี้

- | | |
|-----------------------------|------------------|
| 1. นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา | ประธานกรรมการ |
| 2. นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม | รองประธานกรรมการ |
| 3. นพ.รัฐกร วิไลชนม์ | เลขานุการ |
| 4. นพ.ศักรินทร์ จีรพงศธร | รองเลขานุการ |
| 5. นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ | กรรมการ |
| 6. พญ.วโรชา มหาชัย | กรรมการ |



7. พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา กรรมการ

8. นพ.สิน อนุราษฎร์ กรรมการ

3.2.2 ตำแหน่งเหรียญกษาปณ์ จะแจ้งให้ทราบหลังจากประชุมคณะกรรมการในปลายวันนี้

3.2.3 สำหรับสถานที่ตั้งชั่วคราวของมูลนิธิฯ จะใช้ที่รพ.วิชัยยุทธ โดยอยู่ระหว่างการขออนุมัติใช้สถานที่ ซึ่งอาจจะล่าช้าไปประมาณ 1 เดือน เนื่องจากยังไม่ได้ส่งจดหมายไปยัง นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.3 ความคืบหน้าดำเนินการ Bid-Asia Pacific Digestive Week (APDW2020)

นพ.สมชาย ลีลากุลวงค์ แจ้งที่ประชุมว่า

3.3.1 คณะดำเนินการและวิทยากรที่ได้รับเชิญไปบรรยายในการประชุม APDW 2019 ได้ร่วมกันเดินทางไปเมืองกัลกัตตา ประเทศอินเดีย เมื่อวันที่ 11-15 ธันวาคม 2562

3.3.2 ได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดีจากอาจารย์ผู้ใหญ่ อาจารย์ทุกสถาบันและทุกสมาคมฯ

3.3.3 ประเทศที่เข้าร่วมการ bid ครั้งนี้คือประเทศสิงคโปร์และอินโดนีเซีย โดยประเทศไทยได้รับการคัดเลือกให้เป็นเจ้าภาพในการจัดการประชุม APDW 2022

ที่ประชุมมีมติรับทราบและขอแต่งตั้ง นพ.สมชาย ลีลากุลวงค์ เป็นประธานคณะอนุกรรมการดำเนินการจัดงาน APDW 2022 โดยขอให้ นพ.สมชาย ลีลากุลวงค์ เสนอชื่อคณะอนุกรรมการเพื่อแต่งตั้งต่อไป

3.3.4 นพ.สมชาย ลีลากุลวงค์ แจ้งว่าการบริหารงานในช่วงแรก ยังไม่มีความจำเป็นต้องใช้เงินออมของสมาคมฯ

3.4 ความคืบหน้าหลักสูตรของแต่ละสถาบันเพื่อเตรียมส่งให้ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ



นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล แจ้งที่ประชุมถึงขั้นตอนการเตรียมประเมินหลักสูตรตามมาตรฐาน WFME 2015 ว่า

1. หลักสูตรการฝึกอบรมของทุกสถาบัน (มคอ.2) ได้ผ่านการรับรองจากคณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ (อฝส.) แล้ว ขณะนี้ได้ส่งไปยังราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ เพื่อส่งต่อไปยังแพทยสภาเพื่อการรับรองต่อไป

2. ต้องมีการตรวจประเมินคุณภาพสถาบันเพื่อให้แพทยสภาประกาศรับรองผลการตรวจประเมินภายใน 1 ปี หลังจาก มคอ.2 ได้รับการรับรอง ดังนั้นการตรวจประเมินคุณภาพจะต้องเสร็จสิ้นภายในมกราคม 2564 ซึ่งหากผลการตรวจของสถาบันใดไม่ผ่าน ก็จะไม่สามารถฝึกอบรมเฟลโลว์ได้

3. สถาบันฝึกอบรมต้องส่งผลการประเมินตนเอง (Self-Assessment Report: SAR), organization profile, มคอ.2 ไปยังราชวิทยาลัยฯ และสมาคมฯ 1 เดือนก่อนวันประเมิน

4. ขณะนี้ผู้ตรวจประเมินหลักของสมาคมฯ ยังมีน้อย โดยผู้ที่จะเป็นผู้ตรวจประเมินหลักนั้น ต้องผ่านการอบรม WFME ของแพทยสภาและต้องผ่านการเป็นผู้ตรวจประเมินร่วมอย่างน้อย 2 ครั้ง

เพื่อสนับสนุนสถาบันฝึกอบรมในการรับการตรวจประเมินทางสมาคมฯ จะเชิญ นพ. รัชชชัย สุระ ซึ่งเป็นผู้ที่มีความรู้ความชำนาญในเรื่องหลักสูตร WFME มาจัด workshop โดยจะเชิญตัวแทนของแต่ละสถาบัน สถาบันละ 2-3 ท่านเข้าร่วมอบรม ในวันที่ 28 กุมภาพันธ์ 2563 ณ ห้องประชุมบ้านไทย 2 ชั้น 2 โรงแรมสุโกศล, กรุงเทพฯ ซึ่งหัวข้อที่จะได้รับประเมินมีทั้งหมด 9 องค์ประกอบ โดยจะแบ่งให้แต่ละสถาบันเตรียมมานำเสนอในวันดังกล่าว

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.5 ความคืบหน้าการจัดพิมพ์ จพสท. ฉบับของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ปี 2562

นพ.พิเศษ พิเศษพงษ์ แจ้งที่ประชุมว่าขณะนี้ นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย ประธานฝ่ายวารสาร ได้จัดพิมพ์บทความวิจัยด้านโรกระบบทางเดินอาหารในวารสาร



จดหมายเหตุการณ์แพทย์ (จพสท.) ฉบับพิเศษ (supplement) เดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 เสร็จสิ้นแล้ว ซึ่งมีทั้งหมด 22 บทความ โดยสามารถดาวน์โหลดได้ที่ <http://www.jmatonline.com> และการจัดพิมพ์วารสารจดหมายเหตุการณ์แพทย์ (จพสท.) ฉบับพิเศษ (supplement) ปี 2563 นั้น จะแจ้งความคืบหน้าให้ทราบต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.6 ความคืบหน้าในการเสนองานวิจัยและหัวข้อวิจัยในการประชุมวิชาการประจำปีราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ

ในวันที่ 30 เมษายน - 2 พฤษภาคม 2563 ณ ศูนย์ประชุม PEACH โรงแรมรอยัลคลิฟ บีช รีสอร์ท พัทยา

นพ.พิเศษ พิเศษพงษา แจ้งที่ประชุมว่า

3.6.1 เสนอหัวข้องานวิจัยเพื่อนำเสนอใน Research Highlights: From Research to clinical impact 2 เรื่อง คืองานวิจัยของ พญ.รภัส พิทยานนท์ และ นพ.ชัยพิชิต พุทธาพิทักษ์พงศ์

3.6.2 เสนอผลงานวิจัยเพื่อคัดเลือกรางวัล Research Award จำนวน 1 เรื่อง คืองานวิจัยของ นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.7 พิจารณากำหนดวันนำเสนอ Interhospital GI Conference วันที่ 13 พฤศจิกายน 2563

พญ.รภัส พิทยานนท์ ขอความเห็นจากที่ประชุมว่าจะเลื่อนวันจัด Interhospital GI Conference วันที่ 13 พฤศจิกายน 2563 หรือไม่ เนื่องจากตรงกับการประชุม AASLD

ที่ประชุมเห็นว่าอาจารย์ที่ไปประชุม AASLD มีจำนวนไม่มาก ดังนั้นจึงยังคงวันประชุมตามเดิม



วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

4.1 นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม แจ้งที่ประชุมว่า

4.1.1 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) จะให้มีการเสนอหัวข้อปัญหาและ/หรือเทคโนโลยีสุขภาพเพื่อเข้าสู่กระบวนการพัฒนาชุดสิทธิประโยชน์ระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ซึ่งสมาคมฯสามารถเสนอภายในเดือนธันวาคม 2563 โดยจะมีการประชุมพิจารณาประมาณเดือนมกราคม 2564

4.1.2 เรื่องกรณีจริยธรรม บางครั้งการตอบของสมาคมฯ ไม่ตรงกับคำถามที่แพทย์สภาต้องการ จึงขอทางฝ่ายจริยธรรมของสมาคมฯ พิจารณาตอบให้ตรงประเด็น

ที่ประชุมเสนอให้เชิญผู้ที่มีความรู้ด้านกรณีจริยธรรม เป็นวิทยากรในการประชุมวิชาการกลางปีของสมาคมฯ ในช่วง Presidential Lecture โดย นพ.สินอนุราษฎร์ แจ้งว่าจะเชิญ นพ.สมศักดิ์ โล่ห์เลขา

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.2 นพ.จรินทร์ ไรจน์บวรวิทยา แจ้งที่ประชุมว่าในช่วงเริ่มการดำเนินงานทางมูลนิธิฯ จะขอเงินสนับสนุนจากสมาคมฯ เพื่อเป็นค่าใช้จ่ายต่างๆ เช่น เงินเดือนเจ้าหน้าที่มูลนิธิฯ ค่าจัดพิมพ์ของจดหมาย กระดาษ

ที่ประชุมให้ นพ.จรินทร์ ไรจน์บวรวิทยา ทำจดหมายแจ้งมายังนายกสมาคมฯ เพื่อขอรับเงินสนับสนุนจากสมาคมฯ

ปิดประชุมเวลา 11.45 น.

นพ.พิเศษ พิเศษพงษ์ษา

เลขาธิการสมาคมฯ ตรวจรายงานการประชุม

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

รายงานการประชุมครั้งที่ 2/2563

วันศุกร์ที่ 14 กุมภาพันธ์ 2563 เวลา 10.30-12.00 น.

ณ ห้องประชุมบ้านไทย 2 ชั้น 2 โรงแรมสุโกศล ถ.ศรีอยุธยา เขตราชเทวี
กรุงเทพฯ

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.สิน	อนุราษฎร์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	รองตำแหน่งนายก
3. พญ.รภัส	พิทยานนท์	รองเลขาธิการ
4. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
5. นพ.เนลิมรัฐ	บัญญัติเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
6. นพ.พงษ์ภพ	อินทรประสงค์	ปฏิคมและสวัสดิการ
7. นพ.มล.ทยา	กิตติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
8. นพ.คมสันต์	เลิศคุณิจ	กรรมการกลาง
9. น.อ.นพ.ชินวัตร	สุทธิวนา	กรรมการกลาง
10. พญ.ธนิศา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
11. พญ.นภาพร	จำริญกุล	กรรมการกลาง
12. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
13. พญ.บุบผา	พรธิสาร	กรรมการกลาง
14. นพ.ปิยะพันธ์	พฤกษ์พานิช	กรรมการกลาง
15. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
16. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสิริณัฐ	แทน พญ.รัตนา บุญศิริจันทร์ กรรมการกลาง
17. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
18. พญ.วัฒนา	สุชีพศาลเจริญ	ที่ปรึกษา
19. นพ.ศตวรรษ	ทองสวัสดิ์	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.สมชาย	ลีลากุลดวงค์	อุปนายก
2. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษา	เลขาธิการ
3. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฏ์สุข	ประธานฝ่ายวิจัย
4. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
5. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสพชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
6. พญ.สติมัย	อนิวรรณณ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
7. นพ.สุริยะ	จ๊กกะพาก	ประธานฝ่ายหาทุน
8. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ประธานฝ่ายจริยธรรม
9. นพ.จุลจักร	ลิ้มศรีวิไล	ผู้แทนชมรมลำไ้เล็กลำไ้ใหญ่
10. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ผู้แทนชมรมโรคกระเพาะอาหาร
11. พ.อ.นพ. กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
12. น.ต.พญ.ชนันทา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
13. นพ.ธเนศ	ชิตาพนารักษ์	กรรมการกลาง
14. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	กรรมการกลาง
15. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบูรณ์	กรรมการกลาง
16. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	กรรมการกลาง
17. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
18. นพ.โอฬาร	วิวัฒนาช่าง	กรรมการกลาง
19. นพ.อุทัย	แก้วเอียน	กรรมการกลาง
20. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
21. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
22. พญ.ชุติมา	ประมุขสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
23. นพ.เต็มชัย	ไชยหุวัติ	ที่ปรึกษา
24. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
25. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	ที่ปรึกษา



26. นพ.พิณิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
27. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
28. นพ.รุจาพงษ์	สุขบท	ที่ปรึกษา
29. นพ.บัญชา	โอวาทฟารพร	ที่ปรึกษา
30. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	ที่ปรึกษา
31. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
32. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
33. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิษฐ์	ที่ปรึกษา
34. พญ.ศิระพร	ไชยนุวัตติ	ที่ปรึกษา
35. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ที่ปรึกษา
36. นพ.สวัสดี	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
37. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
38. พล.ท.นพ.สุรพล	ชินรัตนกุล	ที่ปรึกษา
39. นพ.องอาจ	ไพโรสณทรวงูร	ที่ปรึกษา
40. พญ.อภิัญญา	สิร์พันธ์	ที่ปรึกษา
41. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา


เปิดประชุมเวลา 10.30 น. โดย นพ.สิน อนุราษฎร์ เป็นประธานในที่ประชุม

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ ไม่มี

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 1/2563 ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 1 โดยไม่มีการแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 ความคืบหน้าเรื่อง Application สำหรับ Entrustable Professional Activities (EPA)



นพ.นรินทร์ อจละนันท์ แจ้งที่ประชุมว่าในเรื่อง application ที่จะใช้สำหรับการเก็บข้อมูล EPA นั้น นพ.สมชาย สีสากุลวงศ์ ได้พูดคุยเรื่องราคากับบริษัทที่ทำ application ซึ่งเป็นบริษัทเดียวกันที่ทำ application ให้กับราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ และทางบริษัทยินยอมลดราคาให้เป็น 350,000 บาท และลดราคาค่าดูแลรายปีเป็นปีละ 80,000 บาท อย่างไรก็ตามจะมีการเพิ่มรายละเอียดของ EPA9 และ 10 เพิ่มเติมจากของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ โดยเมื่อแก้ไขรายละเอียดของสัญญาครบถ้วนแล้ว จะทำการลงนามในสัญญาภายในเดือนมีนาคม 2563 และคาดว่า application จะสามารถพร้อมใช้ได้ในเดือนสิงหาคม ศกนี้

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.2 ฝ่ายกิจกรรมสังคม

นพ.มล.ทยา กิตติยากร แจ้งในที่ประชุมดังนี้

1. การจัดโครงการส่องกล้องตรวจมะเร็งลำไส้ใหญ่ จ.ระนอง ในปี 2561-2562 ได้จัดทำโครงการส่องกล้องตรวจมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ จ.ระนอง จำนวน 4 ครั้งมีผู้เข้ารับการตรวจทั้งหมดจำนวน 344 ท่าน โดยผลสรุปที่ได้จากโครงการ อาจนำไปเขียนเป็น recommendation หรือ guideline ในการคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ในประเทศไทยได้ ซึ่งจะมีการจัดตั้งคณะทำงาน และจะนำมาเสนอต่อที่ประชุมในครั้งต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

2. เรื่อง Thai Health

ด้วยเครือข่ายรณรงค์กิจกรรมต้านแอลกอฮอล์ ได้เชิญผู้แทนจากหลายองค์กร / หน่วยงาน มาร่วมเป็นกรรมการของเครือข่ายฯ มีนโยบายเชิงรุกในเรื่องการให้ความรู้และให้ข้อมูลที่ถูกต้องกับประชาชน ผลักดันนโยบายต่างๆ เกี่ยวกับแอลกอฮอล์ในประเทศไทย เช่น เรื่องภาษี การโฆษณาส่งเสริมการขาย การควบคุมการเข้าถึง รณรงค์เรื่องการเมาแล้วขับรถ กลุ่มเป้าหมายแรกคือ การดื่มแอลกอฮอล์ของวัยรุ่นนั้เครือข่ายฯ ดังกล่าว ได้มอบหมายให้ผมเป็นประธานเครือข่ายฯ จึงขอ



เรียนปรึกษาสมาคมฯ เรื่องการส่งตัวแทนเข้าร่วมเครือข่ายฯ นี้ โดยสามารถเข้าร่วมได้มากกว่า 1 ท่าน เพื่อทำงานร่วมกันในเชิงรุก โดยจะมีสำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้างเสริมสุขภาพ (สสส.) มาเป็นผู้สนับสนุน แต่เครือข่ายนี้ฯ ไม่ได้ขึ้นกับ สสส. โดยตรง

ที่ประชุมมีมติสนับสนุนการเข้าร่วมเครือข่ายฯ โดยมอบหมายให้ นพ.มล.ทยา กิตติยากร ดำเนินการต่อไป ทั้งนี้หากทางเครือข่ายฯ มีเรื่องที่ต้องการความช่วยเหลือจากสมาคมฯ นพ.มล.ทยา สามารถนำมาเสนอในที่ประชุมได้

3.3 ผู้สมัครเข้าร่วมโครงการ The Asian Young Endoscopist Award (AYEA) 2020 ประเทศเกาหลี ผึกอบรมทางด้านการส่องกล้องให้กับแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารรุ่นเยาว์ ระยะเวลา 2 สัปดาห์

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งในที่ประชุมเรื่องที่สามารถส่งกล้องประเทศเกาหลีใต้ ได้ส่ง e-mail แจ้งมายังนายกสมาคมฯ เพื่อเชิญสมาคมฯ ส่งผู้แทนเข้าร่วมโครงการผึกอบรมทางด้านการส่องกล้องรุ่นเยาว์ที่ประเทศเกาหลีใต้ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ โดยสิ้นสุดการรับสมัครวันที่ 28 กุมภาพันธ์ 2563 ซึ่งขณะนี้ยังไม่มีผู้ยื่นใบสมัคร หากมีผู้สนใจสามารถยื่นใบสมัครได้ถึงวันที่ 21 กุมภาพันธ์ 2563 ทั้งนี้ฝ่ายเลขาสมาคมฯ จะส่ง e-mail แจ้งรายละเอียดโครงการฯ ไปยังคณะกรรมการสมาคมฯ อีกครั้งหลังการประชุมในวันนี้

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.4 กำหนดการจัดประชุม Interhospital GI Conference 4/2563 วันที่ 20 พฤศจิกายน 2563 ณ รพ.รามาศ

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งในที่ประชุมเรื่องการจัด Interhospital GI Conference ประจำเดือนพฤศจิกายน 2563 ว่าจัดประชุมวันที่ 20 พฤศจิกายน 2563 ณ รพ.รามาศิบัติ ทั้งนี้ นพ.นรินทร์ อจละนันท์ ได้ดำเนินการจองห้องประชุมเรียบร้อยแล้ว สำหรับอาจารย์ท่านใดประสงค์จะนำรถไปจอด โปรดแจ้งมายังฝ่ายเลขาสมาคมฯ ล่วงหน้า 2 สัปดาห์

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.5 ปรากฏในปฏิทิน “วิกิจ วีรานูวัตต์” การประชุมวิชาการประจำปี 2563 วันที่ 17-19 ธันวาคม 2563

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล แจ้งแทน นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี เรื่องดังนี้

1. การประชุมวิชาการประจำปี 2562 เมื่อวันที่ 19-21 ธันวาคม 2562 ณ โรงแรมอโนมา, กรุงเทพฯ

1.1 ผู้เข้าร่วมประชุม รวมกรรมการ วิทยากร แพทย์ พยาบาล
จำนวน 381 ท่าน

1.2 รายได้ ทั้งหมด 2,929,820 บาท

1.2.1 บริษัทที่จัด symposium จำนวน 4 symposium เป็น
เงิน 880,000 บาท

1.2.2 บริษัทออกบูธ เป็นเงิน 840,000 บาท

1.2.3 ค่าลงทะเบียน เป็นเงิน 1,209,820 บาท

1.3 รายจ่าย ทั้งหมด 980,511.62 บาท โดยมีค่าใช้จ่ายหลักคือ

1.3.1 ค่าตัว Prof.Alan Barkun

1.3.2 ค่าตัวกรรมการและวิทยากรจากต่างจังหวัด

1.3.3 ค่าตอบแทนวิทยากร

1.3.4 ค่ารางวัล

1.3.5 ค่าเช่าระบบ AV

1.3.6 ค่าอาหารกลางวัน

1.4 มีรายรับสุทธิหลังหักค่าใช้จ่ายแล้ว จำนวน 1,949,308.38 บาท

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

2. ปรากฏในปฏิทิน “วิกิจ วีรานูวัตต์” การประชุมวิชาการประจำปี 2563
วันที่ 17-19 ธันวาคม 2563

เนื่องจากสมาคมฯ กำหนดให้จัดประชุมวิชาการประจำปีในวันที่ 17-19
ธันวาคม 2563 และในการประชุมดังกล่าวมีช่วง Vikit Viranuvatti’lecture ขณะ



นี้มีผู้เสนอชื่อวิทยากร 1 ท่านคือ Professor K. Rajander Reddy, University of Pennsylvania, USA. หากคณะกรรมการท่านใด ต้องการเสนอชื่อวิทยากรโปรดแจ้งรายละเอียดไปยังนพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี ประธานฝ่ายวิชาการ เพื่อรวบรวมรายชื่อและนำเสนอที่ประชุมในครั้งต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ (ถ้ามี)

4.1 นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ แจ้งในที่ประชุม ขอให้ประธานแต่ละฝ่าย เสนองงบประมาณ ปี 2563 ไปที่ற்றுญิก เพื่อรวบรวมนำเข้าที่ประชุมเพื่ออนุมัติในเดือนเมษายน 2563

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.2 นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ เสนอในที่ประชุมเรื่องสมาคมฯ น่าจะมีรางวัล Achievement Award ให้กับสมาชิก โดยจะทำการจัดตั้งคณะอนุกรรมการพิจารณาคุณสมบัติผู้สมควรได้รับรางวัล โดยจะเชิญอาจารย์จากทุกสถาบันมาร่วมเป็นกรรมการ

นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ แจ้งในที่ประชุมว่าเคยได้รับมอบหมายจากที่ประชุมสมาคมฯ ให้ไปศึกษาแนวทางการจัดตั้งคณะอนุกรรมการเพื่อสรรหาแพทย์ดีเด่นเพื่อส่งไปยังราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ซึ่งได้ทำข้อมูลไว้บ้างแล้ว จึงขอสมัครเป็นคณะอนุกรรมการฯ นี้

ที่ประชุมมีมติให้ นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ เป็นประธานการจัดตั้งคณะอนุกรรมการฯ และนำเสนอรายชื่ออนุกรรมการฯ และแนวทางการทำงานเพื่อให้ที่ประชุมพิจารณาในการประชุมครั้งต่อไป

4.3 พญ.รภัศ พิทยานนท์ แจ้งในที่ประชุมแทน พญ.อาภัสณี โสภณสฤษดิ์ สุข เกี่ยวกับงานวิจัยที่สมาคมฯ ส่งไปคัดเลือกเพื่อนำเสนอในการประชุมวิชาการประจำปีราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ในวันที่ 30 เมษายน - 2 พฤษภาคม 2563 ณ ศูนย์ประชุม PEACH โรงแรมรอยัลคัลลิฟ บีช รีสอร์ท พัทยา



1. หัวข้องานวิจัยเพื่อนำเสนอใน Research Highlights: From Research to clinical impact จำนวน 2 เรื่อง ได้ทำการถอนชื่อออกทั้ง 2 เรื่องเนื่องจากเกิดความเข้าใจผิดในหลักเกณฑ์ที่เสนอ

2. เสนอผลงานวิจัยเพื่อคัดเลือกรางวัล Research Award จำนวน 1 เรื่อง ไม่ได้รับการคัดเลือก

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.4 นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา แจ้งในที่ประชุมเรื่องเหรียญกษาปณ์ของมูลนิธิโรคทางเดินอาหาร คือ นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ ส่วนสถานที่ทำงานชั่วคราวของมูลนิธิที่นั่น ได้รับอนุญาตจาก นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ ให้ใช้ที่โรงพยาบาล วิชัยยุทธไปก่อน

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.5 นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งในที่ประชุมเกี่ยวกับกรณีการร้องเรียนแพทย์ไปยังแพทยสภา ซึ่งในบางกรณีก็ควรนำมาเป็นเคสตัวอย่างให้กับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดได้รับทราบ หรือจัดหัวข้ออบรมให้ความรู้ในเรื่องดังกล่าวให้แก่แพทย์ประจำบ้านต่อยอดเพื่อป้องกันข้อผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้น

ที่ประชุมมีมติรับทราบและมอบหมายให้ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญาเป็นผู้พิจารณา

ปิดประชุมเวลา 11.45 น.

พญ.รภัฏ พิทยานนท์

รองเลขาธิการสมาคมฯ ตรวจรายงานการประชุม

A middle age Thai female S/P KT with chronic intermittent intermittent voluminous watery diarrhea

วันที่ 14 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 เวลา 13.00-15.00 น.

ณ ห้องประชุมโรงพยาบาลสุกสก

พญ.ภาลณี พรหมเสน

อ.พญ.ธนิตา สุกรีชัยมงคล

หน่วยทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลศรีนครินทร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 58 ปี ภูมิลำเนา จ.อุดรธานี อาชีพผู้ใหญ่นบ้าน

Chief complaint

ถ่ายเหลว 2 เดือน

Present illness

8 เดือนก่อนมา รพ. เริ่มถ่ายอุจจาระเหลวน้ำปนเนื้อสีเหลือง Bristol stool 6-7 วันละ 3-6 ครั้ง ครั้งละ 200-300 ml (รวม 800-1,500 ml/วัน) ถ่ายทั้งกลางวันและกลางคืน ไม่มีมูกเลือดหรือมันลอย ร่วมกับมีอาการอึดแน่นทั่ว ๆ ท้อง มีท้องโตขึ้น ไม่มีชาวม มีเสียงท้องร้องโครกครากบ่อยๆ กินได้น้อยลงกว่า 50% น้ำหนักค่อยๆ ลด 10 kg ใน 8 เดือน ไปรักษาที่โรงพยาบาลชุมชนได้น้ำเกลือมาดื่ม

5 เดือนก่อน อาการไม่ดีขึ้น จึงมาตรวจเพิ่มเติมที่ รพ.ศรีนครินทร์ ได้ตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้



- Stool examination : watery, no mucous, no pus cell, occult blood positive

- Stool concentration for parasite x 3 days : not found

- Rectal swab culture: no growth

CBC : Hb 9.0 g/dL, Hct 26.5 %, MCV 83.8 fL, RDW 14.6% (normal), WBC 8530 /mcL, platelet 208,000 /mcL, PMN 59.3%, L32.4%, MO 6.4%, EO 13%, BA 0.6%

BUN 12.9 mg/dL, Cr 2.48 mg/dL, Na 143 mEq/L, K 3.4 mEq/L, HCO₃ 24.0 mEq/L, Cl 105 mEq/L

LFT : CHOL 97 mg/dL, TP 6.6 g/dL, Alb 3.2 g/dL, TB 0.2 mg/dL, DB 0.1 mg/dL, ALT 11 U/L, AST 12 U/L, ALP 74 U/L

Colonoscopy (13/5/62): Diverticulum at transverse colon >> random biopsy (can't accessed terminal ileum)

Pathology from Lt. side colon: Chronic non-specific inflammation, no eosinophil predominate

Pathology from Rt. Side colon: Chronic mild active colitis, no eosinophil predominate

ระหว่างนอน รพ. ได้ยา Metronidazole 500 mg iv q8hr x 7 วัน และ Albendazole (200) 1 x 2 po pc x 10 วัน อาการถ่ายเหลวลดเหลือ 1-2 ครั้ง/วัน Bristol stool 4 รับประทานได้ดีขึ้น ไม่อืดท้อง น้ำหนักขึ้น 5 kg จึงกลับบ้าน อาการปกติอยู่ 3 เดือน มาตรวจกลืนแป้งประเมินลำไส้ แต่ไม่ได้มาฟังผลตามนัด

2 เดือนก่อนมา รพ. เริ่มมีอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำแบบเดิมอีก Bristol stool 6 รวม 3-4 ครั้ง/วัน ครั้งละ 200 ml มีถ่ายกลางคืน น้ำหนักลด 8 kg ท้องอืดเพิ่มขึ้น คลื่นไส้ ไม่อาเจียน ไม่มีไข้ รับประทานไม่ได้ ขาบวมเล็กน้อย มา รพ. ได้ยา Ceftriaxone 2 gm iv od x 7 วัน ดีขึ้นจึงกลับบ้าน แต่อาการดีขึ้นได้ 3-4 วัน มีอาการเป็นซ้ำ ไม่ได้รักษาเพิ่มเติมอีก อ่อนเพลียไม่มีวูบเป็นลม จึงมา รพ.

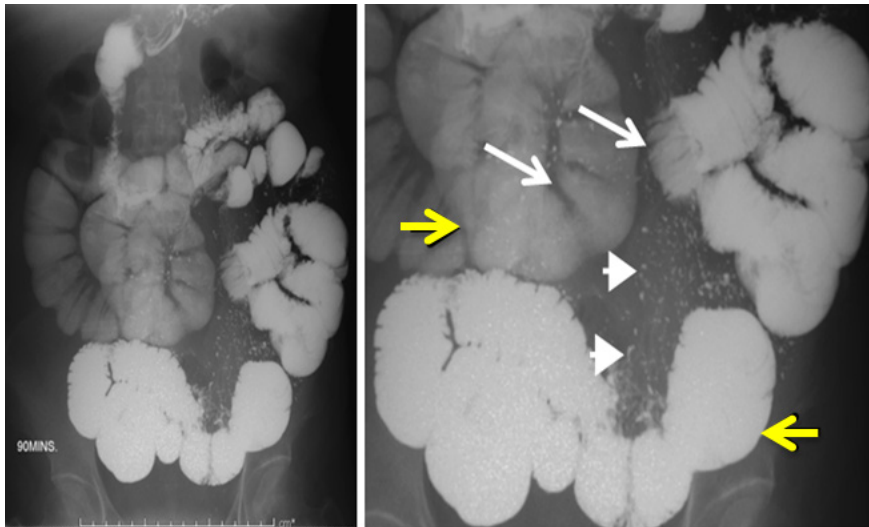


Figure 1 Long GI Study Findings:

- Smooth thickening of mucosal fold of jejunum to terminal ileum (*white arrows*) with residual contrast media within bowel (*arrowhead*). Dilatation of these small bowel loop (*yellow arrows*) is also found. Overall findings are suggestive of malabsorption pattern.
- The small bowel transit time is about 180 minutes. (Normal 90-120 minutes)

Past and personal history

- ESRD with KT ปี 2542 (20 ปี) with chronic active antibody-mediated rejection and slow CKD progression; Cr baseline 2.4-2.8 (GFR 15-18 ml/min/1.73 m²) with anemia of CKD and iron deficiency
- DM type 2, hypertension วินิจฉัย 10 ปี, HbA1C 5.8 (สค. 2562), no diabetic neuropathy/retinopathy
- ปฏิเสธแพ้ยา/แพ้อาหาร/ผ่าตัดเปลี่ยนไต

Current Medication

- Tacrolimus (1) 1 tab po at 8.00 AM and (0.5) 1 tab po at 8.00 PM



- Prednisolone (5) 3 x 1 po pc
- Mycophenolate mofetil (180) 3x2 po pc
- Cotrimoxazole (400/80) 2 tabs po pc
- Erythropoietin 5000 units sc. จันท์, พุท, ศุกรี จันท์, ศุกรี
- Manidipine (20) 1x1 po pc
- Ferrous fumarate (200) 1x3 po pc
- Alfacalcidol (0.25) 2x1 po pc
- Vitamin D2 (20,000) 2 caps po weekly
- CaCO₃ (1) 1x4 po with meal
- Omeprazole (20) 1x1 po ac

Social History

- ดื่มเบียร์ 1 แก้ว/เดือน หยุดมา 10 ปี
- ไม่สูบบุหรี่
- ปฏิเสธประวัติสัปดาห์, รับประทาน, ฉีดยาเข้าหลอดเลือดเอง

Family History

- น้องชายเป็นโรคตับ เสียชีวิต 1 ปีก่อน
- ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นวัณโรค/ โรคมาเร็ง / ลำไส้อักเสบ / โรคภูมิคุ้มกัน

ผิดปกติ

Physical examination

A late middle age woman, fully consciousness, well cooperative

BT 37.3 C PR 110 /min RR 18/min BP upright 134/73 mmHg, supine 130/60 mmHg

BW 40 kg Ht 165 cm BMI 14.69 kg/m²

HEENT: mark pale conjunctivae, anicteric sclerae, flat JVP, loss of temporal fat pad, dry lip and tongue

No oral thrush, seen glossitis, no parotid/ thyroid gland enlarge-



ment, no cervical lymphadenopathy

Heart and lungs: normal

Abdomen: generalized distension with visible peristalsis of bowel loops and seen RLO surgical scar

Hyperactive bowel sound, generalized hyper-tympanic on percussion

Soft, not tender, no abdominal mass

Liver and spleen impalpable, liver span 8 cm, splenic dullness was negative

Shifting dullness/fluid thrill were negative

Extremity: pitting edema 1+, no rash, seen white nail, no spoon nail

PR and proctoscopy: normal perianal skin, normal rectal mucosa, no pseudomembrane

Good sphincter tone, no rectal shelf/mass

Neurological sign: intact

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

- Chronic intermittent voluminous watery diarrhea
- Protein-energy malnutrition with anemia, significant weight loss
- Post kidney transplantation with chronic graft rejection, on immunosuppressive drugs

อภิปราย

ผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนถ่ายไตเพศหญิง อายุ 58 ปี มาด้วยท้องเสียเป็นน้ำเป็นๆ หายๆ รักษาดีขึ้นแล้วกลับเป็นซ้ำ รวมระยะเวลา 8 เดือน ร่วมกับมีน้ำหนักลดลงอย่างมาก ตรวจร่างกายพบภาวะทุพโภชนาการ ซีดและบวม มีแอลบูมินในเลือดต่ำ ตรวจอุจจาระไม่พบความผิดปกติยกเว้นมีเลือดแฝง ผลการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ครั้งแรกและผลชิ้นเนื้อของลำไส้ใหญ่ไม่พบความผิดปกติชัดเจนแต่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะและยาฆ่าเชื้อพยาธิให้ 10 วัน หลังจากนั้นมีอาการกลับเป็นซ้ำ

อีก

จากประวัติดังกล่าวนึกถึงพยาธิสภาพในลำไส้เล็ก เนื่องจากปริมาณอุจจาระมากกว่า 1 ลิตรต่อวัน น้ำหนักลดมาก มีอาการท้องอืดและท้องโครกครากซึ่งมักเกิดจากการย่อยคาร์โบไฮเดรตผิดปกติ ผลตรวจกล้องส่องดูพบเยื่อบุลำไส้เล็กผิดปกติแบบ malabsorption pattern เป็นบริเวณกว้าง สาเหตุที่พบบ่อยคือการติดเชื้อพยาธิในรายนี้นึกถึงการติดเชื้อพยาธิ Capillaria ในลำไส้มากที่สุด โดยเหตุผลสนับสนุนได้แก่ ท้องเสียเรื้อรัง เป็นๆหายๆได้ มีเสียงท้องร้องโครกคราก มีการขยายและมองเห็นการบีบตัวของลำไส้ มีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำทำให้มีชาบวม น้ำหนักลดทั้งจากการเสียน้ำ ร่วมกับการย่อยและดูดซึมอาหารของลำไส้เล็กผิดปกติ การที่ได้ยาฆ่าเชื้อพยาธิ Albendazole 400 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 10 วันแล้วอาการดีขึ้น หลังจากหยุดยากลับเป็นใหม่โดยมีลักษณะอาการเหมือนเดิม ไม่ได้เป็นข้อห้ามของการติดเชื้อพยาธิ Capillaria เนื่องจากผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ อาจจำเป็นต้องรักษาเป็นระยะเวลานานกว่าคนปกติ การให้ยาเพียง 10 วัน จึงอาจไม่สามารถกำจัดเชื้อให้หมดไปได้

การวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ

- **ภาวะแบคทีเรียก่อตัวมากผิดปกติในลำไส้เล็ก (Small intestinal bacterial overgrowth; SIBO)** เนื่องจากมักมีอาการท้องอืดเด่นร่วมกับมีท้องเสียเรื้อรังได้ มีประวัติว่าได้ยาปฏิชีวนะแล้วดีขึ้น แต่กลับเป็นซ้ำหลังรักษา 3 เดือน จากการตรวจ long GI study พบ small bowel transit time ช้ากว่าปกติ (ซึ่งอาจเป็นผลสืบเนื่องจากภาวะอื่นๆ ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบประสาทหรือกล้ามเนื้อ เช่น ผู้ป่วยเบาหวานที่มีระบบประสาทส่วนกลางเสื่อม แต่ในรายนี้ตรวจไม่พบภาวะอ่อนแรงหรือเหน็บชาหรือภาวะจอตผิดปกติ จึงนึกถึงว่าเกิดจากการอักเสบของเยื่อบุลำไส้ที่เป็นรุนแรงถึงชั้น muscularis mucosae ของลำไส้เล็กมากกว่า)

- **Tropical sprue** เป็น primary malabsorption syndrome ที่พบได้ในประชากรที่อาศัยในเขตร้อนรวมถึงประเทศไทย มีความผิดปกติของลำไส้เล็กเป็นบริเวณกว้าง ทำให้การย่อยและการดูดซึมสารอาหารผิดปกติค่อนข้างมาก ดังอาการของผู้ป่วยรายนี้



- **Mycophenolate induced diarrhea** เป็นสาเหตุของภาวะท้องเสียที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน พบจากยา Mycophenolate mofetil (MMF) มากกว่า Mycophenolate sodium ซึ่งผู้ป่วยยังใช้ยาอยู่ตลอด ผู้ป่วยจะมีอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำ มักจะอาการดีขึ้นหรือหายไปประมาณ 20 วันเมื่อเปลี่ยนยาจาก MMF เป็น enteric coat mycophenolate sodium หรือเป็นยากุ่มอื่น ผู้ป่วยส่วนใหญ่พบลักษณะการอักเสบของลำไส้คล้ายกับโรคลำไส้อักเสบ ulcerative colitis (MMF-induced ulcerative colitis) บางส่วนพบว่ามีความผิดปกติที่ลำไส้เล็กเรียกว่า MMF-induced enteropathy แต่ข้อค้นาคือขนาดยาที่จะทำให้เกิดอาการถ่ายเหลวมักมากกว่า 2 กรัมต่อวัน ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาไม่ถึงขนาดดังกล่าว

- **ทั้งสามสาเหตุนี้การส่องกล้องลำไส้จะพบ Flattening of jejunal villi with scalloping and fissuring** ได้ หากรุนแรงหรือเป็นนานสามารถพบความผิดปกติที่ duodenum และ ileum ได้เช่นกัน

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

จากการวินิจฉัยแยกโรคได้ส่งตรวจ Stool concentration for parasite ผลปกติทั้ง 3 วัน จึงได้ส่งตรวจ serology for capillaria and strongyloid infection พบว่า serum capillaria antibody positive (level 2) ยืนยันว่ามีการติดเชื้อพยาธิ Capillaria จริง นอกจากนั้นยังได้ทำการส่องกล้องทางเดินอาหารใหม่อีกครั้ง โดยครั้งนี้ได้ทำ Esophagogastroduodenoscopy (EGD), Retrograde push enteroscopy และ video capsule endoscopy เป้าหมายต้องการที่จะดูลักษณะของ mucosa ว่าเข้าได้กับ malabsorptive pattern หรือไม่และต้องการขึ้นเนื้อเพื่อตรวจพิสูจน์ทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติมและเพื่อตรวจหาตัวหรือไข่พยาธิ ผลเป็นดังรูป (**Figure 2-4**)

แปลผล ลักษณะเยื่อที่ผิดปกติ (abnormal mucosal morphology) แบบ Flattening, scallop and fissuring of villi สามารถพบได้ในหลายภาวะ ได้แก่ celiac sprue, tropical sprue, eosinophilic gastroenteritis, giardiasis, amyloidosis, parasitic infections (including strongyloidiasis, capillariasis, coccidiosis และ hookworm disease) และ HIV enteropathy ซึ่งเป็นสาเหตุของการดูดซึม

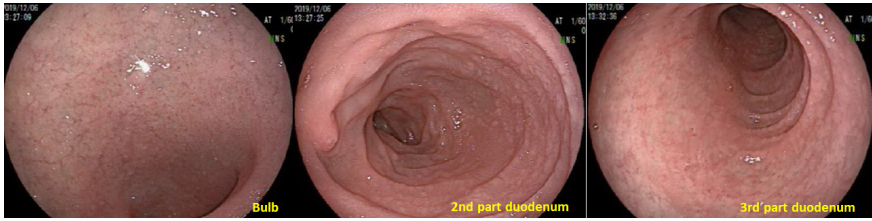


Figure 2 EGD finding : Flattening, scallop and fissuring of villi from bulb to 3rd part of duodenum

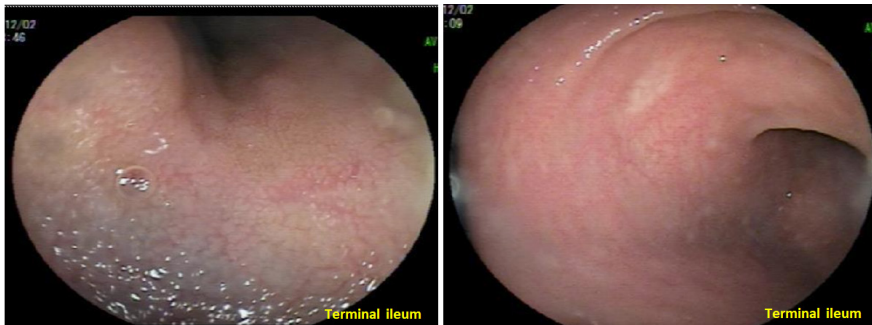


Figure 3 Retrograde push enteroscopy finding : Mild flattening villi of ileum

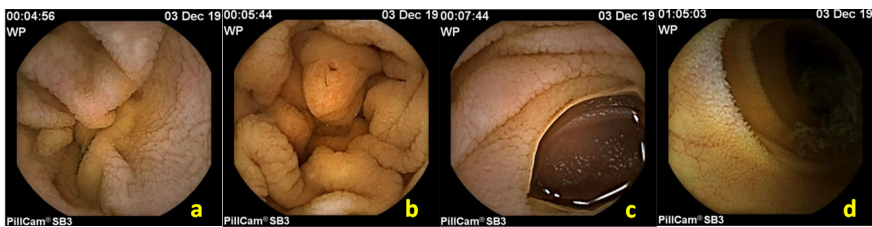
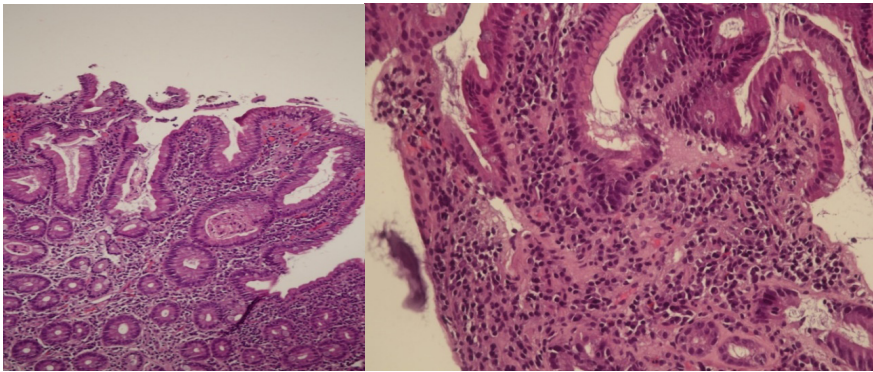


Figure 4 Video capsule endoscopy : Flattening, scallop and fissuring of villi of duodenum (a,b,c), mild flattening and white villi of proximal jejunum, mild flattening of villi of distal jejunum (d), mild flattening of villi with multiple small post-biopsy ulcers at terminal ileum.



อาหารที่ผิดปกติหรือ malabsorption syndrome ในผู้ป่วยรายนี้ที่ยังเป็นไปได้ คือ parasitic infection (capilliasis), tropical sprue และ eosinophilic enteritis จึงต้องตรวจพิสูจน์ชั้นเนื้อเยื่อบุลำไส้เพิ่มเติม

Histopathology จากตำแหน่ง duodenum และ terminal ileum ที่พบ ความผิดปกติจากการส่องกล้อง



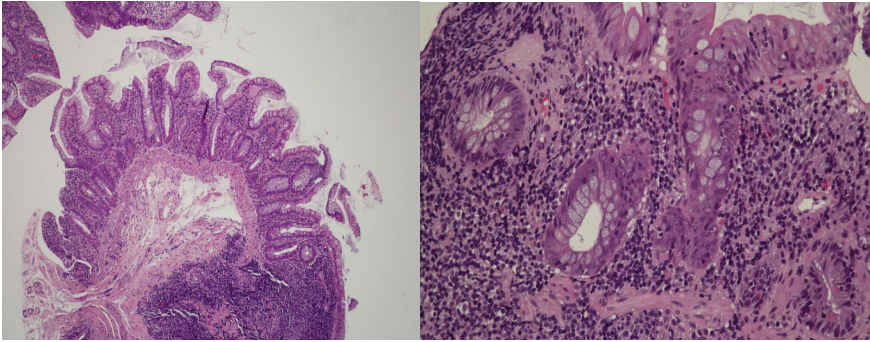
Duodenal, biopsy:- Focal villous flattening and expanding with lymphocytes and plasma cells.

Rare eosinophils was noted. No luminal parasite is seen. Mild increase intraepithelial lymphocytes. Focal dilated lymphatic channels. No granuloma is detected. No organism was found on PAS, Warthin Starry, and Giemsa staining.

Ileum, random, biopsy:- Lymphoplasmacytic infiltration with scattered germinal center formation. Negative for granuloma.

*Per Immunohistochemistry (CD3,20,23,43, kappa, lambda light chain) result suggestive of reactive lymphoid hyperplasia

แปลผล malabsorptive pattern with non-specific mucosal inflammation of duodenum and ileum **ไม่พบไข่หรือตัวพยาธิ**



วินิจฉัย Intestinal capillariasis with malabsorption syndrome จากหลักฐานการตรวจพบ serum capillaria antibody positive (level 2) ในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้ มีความเสี่ยงในการติดเชื้อซ้ำหรือเชื้อเดิมกำเริบที่รักษาไม่นานพอในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ ร่วมกับความผิดปกติแบบ malabsorption จากการส่องกล้อง และผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาไม่พบโรคอื่นๆ

การรักษา ผู้ป่วยได้รับการรักษาครอบคลุมภาวะแบคทีเรียก่อตัวมากผิดปกติ ในลำไส้เล็กด้วย Metronidazole 500 mg iv ทุก 8 ชั่วโมง เริ่มให้ยาตั้งแต่ช่วงแรกที่นอน รพ. จนครบ 14 วัน ยังมีอาการถ่ายเหลวน้ำปนเนื้อ แต่ลดลงเหลือวันละ 2-4 ครั้ง และหลังตรวจพบ serum capillaria antibody positive จึงได้เริ่มรักษาการติดเชื้อพยาธิอีกครั้งด้วย Albendazole (200) 2 tablets po bid pc รวม 20 วัน ติดตามการรักษาพบว่าอาการท้องเสียดีขึ้นมาก ถ่ายอุจจาระวันละ 2 ครั้ง Bristol stool 5 รับประทานอาหารได้ดีขึ้น อาการท้องร้องร่วมกับท้องอืดลดลง อาการบวมค่อยๆ ลดลง น้ำหนักขึ้น ค่าแอลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 3.2 เป็น 4.0 g/dL ทำการตรวจ EGD ซ้ำหลังรักษาครบ 6 สัปดาห์พบว่า duodenal villi เริ่มงอกขึ้นใหม่

บททวนวรรณกรรมเรื่อง Intestinal Capillariasis

การติดเชื้อพยาธิ *Capillaria (Paracapillaria) philipinensis* พบได้ในทวีปเอเชีย โดยเฉพาะประเทศไทยและฟิลิปปินส์¹⁻⁵ ในระยะหลังยังพบรายงานในไต้หวัน เกาหลี อียิปต์ และลาวเพิ่มเติมอีกด้วย⁶⁻¹⁰ จากข้อมูลของไทยมีผู้ติดเชื้อราว



90 คนทุกๆ 10 ปี ร้อยละ 64 เป็นผู้ที่อาศัยอยู่ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ผู้ป่วยมักมีประวัติรับประทานปลาดิบในกลุ่ม cyprinoid เช่น ปลาตะเพียนขาว (*Puntius gonionotus*) ปลาไน (*Cyprinus carpio*) ปลาชิว (*Rasbora boraperensis*)¹⁻² โดยปรุงเป็นอาหารจำพวกก๋วยเตี๋ยวปลาหรือลาบปลา ปลาเหล่านี้เป็น intermediate host ในวงจรชีวิตของพยาธิ^{1,11-12} เมื่อคนรับประทานปลาที่ปรุงไม่สุกดีหรือปลาดิบ จะได้รับ Infective larvae เข้าไปเจริญเป็นตัวเต็มวัย (Adult parasite) ในลำไส้เล็ก ใช้เวลา 10-11 วัน พยาธิเพศเมียจะปล่อยตัวอ่อนพยาธิรุ่นแรก (first stage larvae) ออกมาในลำไส้ผู้ป่วย ตัวอ่อนชุดนี้จะกลายเป็นตัวเต็มวัยในวันที่ 22-24 ของการติดเชื้อ ตัวเต็มวัยเพศเมียชุดที่สองนี้จะวางไข่ชนิด unembryonated egg ในลำไส้ออกมาในอุจจาระของผู้ป่วยที่ 25-35 วันนับจากคนกินปลาที่มีตัวอ่อนพยาธิ พยาธิตัวอ่อนจะออกมาจากไข่ชนิด embryonated egg สู่ลำไส้ของปลา เมื่อคน (หรือนกบางชนิดที่เป็น natural host) กินปลาที่มีตัวอ่อนของพยาธิจึงจะครบวงจรชีวิต ดังรูป (**Figure 5**)¹¹

อาการที่มักนำผู้ป่วยมาพบแพทย์^{1-10,12-13} คือท้องเสียเรื้อรังและถ่ายกลางคืน (ร้อยละ 100) ลักษณะเป็นน้ำหรือน้ำปนเนื้อ บางรายอาจเป็นๆหายๆได้ ลักษณะเด่นอีกอย่างหนึ่งคือมักมีเสียงท้องร้องโครกคราก (ร้อยละ 91-97.6)^{2,5} และท้องอืด (ร้อยละ 81.2) เนื่องจากพยาธิสภาพส่วนใหญ่เป็นการอักเสบบริเวณกว้างที่ลำไส้เล็กส่วน jejunum ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีเยื่อและดูดซึมสารอาหารเกือบทุกประเภท เช่น คาร์โบไฮเดรต โปรตีน เกลือแร่โพแทสเซียม และสารน้ำ ทำให้เกิดก๊าซปริมาณมากร่วมกับสารน้ำที่ดูดซึมไม่ได้ เมื่อมีการบีบตัวของลำไส้จึงมีเสียงดังโครกครากมากผิดปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยเกือบทุกคนจะมีน้ำหนักลด (ร้อยละ 92-98.9)^{2,5} โดยมีค่ากลางของน้ำหนักที่ลดอยู่ที่ 13 กิโลกรัม⁵ อาการบวมพบเพียงร้อยละ 70.5-90^{2,5} ที่น่าสนใจคือการศึกษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ พบอาการลำไส้ไม่บีบตัว (intestinal pseudo-obstruction) เกิดหลังรักษาการติดเชื้อพยาธิร้อยละ 3.5²

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยทุกรายมีค่าแอลบูมินในเลือดต่ำ โดยมีค่ากลางอยู่ที่ 1.4-1.7 g/dL^{2,5} และร้อยละ 85 พบว่าต่ำกว่า 2.0 g/dL⁵ มักพบค่าโพแทสเซียมในเลือดต่ำเฉลี่ย 3.0-3.4 mEq/L^{2,5} ไม่ค่อยพบภาวะเม็ดเลือดขาว

Capillaria philippinensis

Life cycle

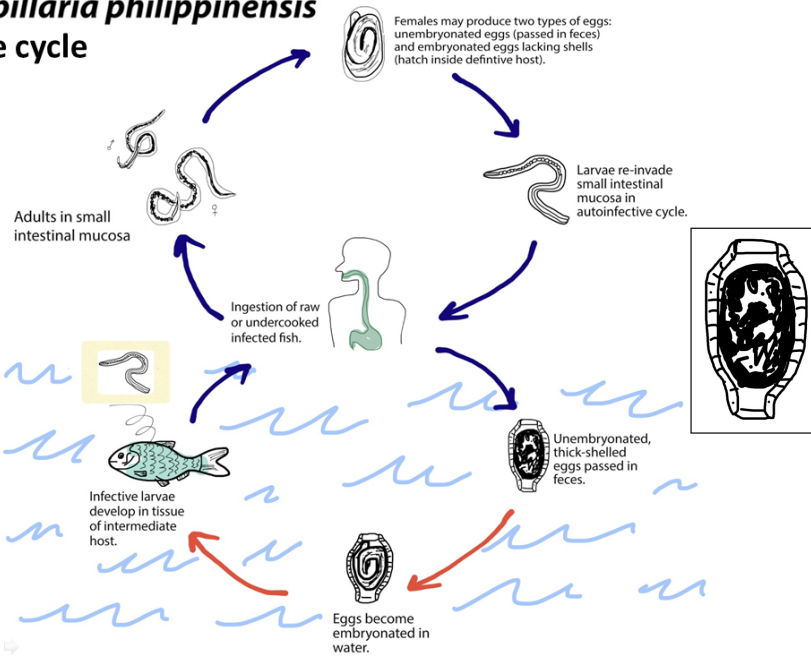


Figure 5 Life cycle of intestinal capillariasis และ Unembryonated *C. philippinensis* eggs are peanut-shaped with flattened bipolar plugs and a striated shell. (ตัดแปลงภาพจาก CDC¹¹)

อีโอสิโนฟิลในเลือดสูง การตรวจพบไข่หรือตัวพยาธิในอุจจาระช่วยในการวินิจฉัย ร้อยละ 57 จากข้อมูลของโรงพยาบาลศรีนครินทร์พบว่าการเก็บอุจจาระ 1 วันหลังจากให้ยา Albendazole 400 มิลลิกรัมจะตรวจพบไข่พยาธิได้เพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 18.8²

การตรวจชิ้นเนื้อที่ได้จากการส่องกล้องด้วยวิธีการต่างๆ ช่วยให้ตรวจพบพยาธิเพิ่มขึ้นร้อยละ 16 โดยพบว่าการทำ enteroscopy ไม่ว่าจะ เป็น push หรือ balloon-assisted enteroscopy หากเข้าถึงตำแหน่งที่เยื่อบุลำไส้ผิดปกติจะสามารถตรวจพบพยาธิได้ร้อยละ 100⁵ และจะพบว่าส่วนของ villi หดสั้นลงจาก 4-5:1 เป็น 1-2:1¹³ จากการศึกษาของ Cross โดยการตรวจศพ (autopsy studies) จะพบ atrophic crypts of Lieberkuhn were atrophied, contained parasites, flattened

jejunal intestinal mucosa, denuded villi with numerous plasma cells, lymphocytes, macrophages และ neutrophils infiltrating the lamina propria¹²

ส่วนความผิดปกติที่พบจากการส่องกล้องนั้น มักพบลักษณะของภาวะ mal-absorption คือ Flattening, scallop and fissuring of villi⁵ โดยพบบ่อยที่ลำไส้เล็กส่วน jejunum อาจพบที่ duodenum หรือ ileum ได้เช่นกัน

ในอดีตการวินิจฉัยการติดเชื้อ *Capillaria philinensis* คือ การตรวจพบไข่พยาธิในอุจจาระหรือตัวพยาธิในการตรวจชิ้นเนื้อจากการส่องกล้อง ซึ่งมีโอกาสพลาดการวินิจฉัยไปกว่าร้อยละ 30 ทำให้ผู้ป่วยอาการแฉะลงจนอาจเสียชีวิตจากการขาดอาหารหรือเกลือแร่ผิดปกติได้ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาการชุดตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อพยาธิ *Capillaria* (Kapillariasis ICT Kit) โดย ศ.พญ.ผิวพรรณ มาลีวงษ์และคณะ ซึ่งเป็นการตรวจหาภูมิคุ้มกันในเลือดต่อแอนติเจนของพยาธิ *Capillaria* โดยใช้แอนติเจนจากหลอดอาหารของพยาธิ *Trichinella spiralis* ที่มีความคล้ายคลึงกับพยาธิ *Capillaria* เป็นอย่างมาก¹⁴⁻¹⁶ ผลการศึกษาพบว่าชุดทดสอบนี้ให้ความไวและ

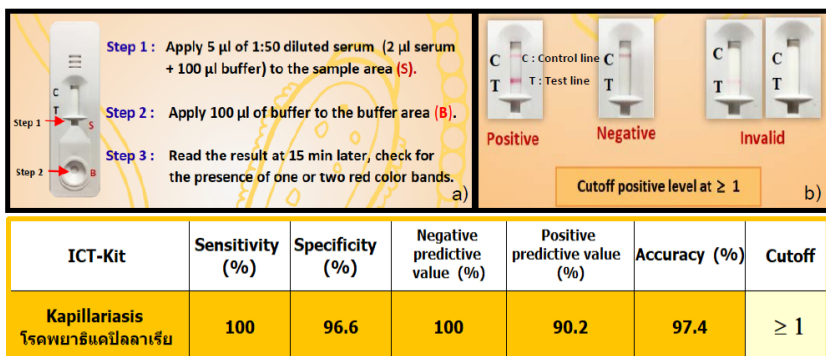


Figure 6 The Kapillariasis ICT kit a) the immunochromatographic device and assay procedure for human capillariasis diagnosis. b) example of a *Capillaria*-positive result on the ICT strip, negative result, and invalid result if no color band is visible in the result window after performing the test. Interpretation when the diagnostic values at level 1 as cutoff point were selected and calculated with the results from all serum samples except trichinellosis sera (table)¹⁵ (เอื้อเฟื้อภาพโดย ศ.พญ.ผิวพรรณ มาลีวงษ์)

ความจำเพาะค่อนข้างสูงตามระดับของปฏิกิริยาที่ตรวจได้¹⁵ ดังรูป (Figure 6)

นอกจากนี้การพบผลบวกจากชุดทดสอบในการติดเชื้อพยาธิชนิดอื่นๆ นั้นแทบไม่พบจากการศึกษา พบเพียงผลบวกจากปฏิกิริยาต่อแอนติเจนจากพยาธิ *Trichinella spiralis* ที่เป็นแอนติเจนต้นแบบ¹⁵ ซึ่งอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยจะแตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง¹⁷ จึงไม่ใช่ปัญหาในการแปลผลจากชุดทดสอบนี้ ผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อพยาธิ *Capillaria* แต่เก็บอุจจาระแล้วไม่พบไข่หรือตัวพยาธิ ทางผู้วิจัยได้ให้คำแนะนำว่ากลุ่มที่ควรเลือกใช้ชุดทดสอบนี้ตรวจพิสูจน์การติดเชื้อ ได้แก่ ท้องเสียเรื้อรังเกิน 1 เดือนและมีประวัติการกินปลาเกล็ดปลาน้ำจืดดิบหรือปรุงไม่สุก ร่วมกับ 2 ใน 4 ข้อต่อไปนี้ ได้แก่ 1) ท้องอืด ปวดท้อง ท้องร้องโครกคราก 2) น้ำหนักลดมากกว่า 5% ของน้ำหนักตัว 3) มีอาการบวมกดบุ๋มที่ปลายขาหรือเท้า และ 4) มีแอลบูมินในเลือดต่ำ

แนวทางการรักษา ปัจจุบันยาหลักที่ใช้รักษาคือ albendazole 200 mg orally twice daily for 10 days หรือ mebendazole 200 mg orally twice daily for 20 days ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้ albendazole เนื่องจากประสิทธิภาพดี สามารถฆ่าพยาธิได้ทั้ง adult และ larvae stage ผลข้างเคียงจากยาน้อย (มีรายงานว่าทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ ท้องเสีย หรือปวดท้องได้)¹³ และรับประทานเพียง 10 วัน หากรับประทานยาน้อยกว่า 10 วันจะเพิ่มการกลับเป็นซ้ำได้ (Relapse capillariasis) ภายหลังการหยุดยา 20-30 วัน นอกจากนี้มีข้อมูลว่าเมื่อรักษาไปอย่างน้อย 4 วันมักจะตรวจไม่พบพยาธิในอุจจาระแล้ว¹² ระยะเวลาเฉลี่ยที่อาการท้องเสียดีขึ้นคือ 2 สัปดาห์ ส่วนค่าแอลบูมินในเลือดกลับมาปกติที่ 2 เดือน^{2,5}

ในกรณีที่ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ แนะนำให้รับประทานนานขึ้น¹²⁻¹³ แต่ยังไม่มีความแนะนำจำนวนวันที่ชัดเจน หากพิจารณาจากวงจรชีวิตของพยาธิดังได้บรรยายไปแล้วข้างต้น จะเห็นว่าการเปลี่ยนระยะของพยาธิจากตัวอ่อนเป็นตัวเต็มวัย หรือตัวอ่อนรุ่นใหม่ใหม่เจริญเป็นตัวเต็มวัยที่สามารถวางไข่ออกมาในอุจจาระผู้ป่วยได้นั้นใช้เวลาประมาณช่วงละ 10-14 วัน การให้ยาต่อเนื่องมากกว่าระยะเวลาดังกล่าว น่าจะช่วยกำจัดพยาธิได้มีประสิทธิภาพมากขึ้นและลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำได้ การติดเชื้อซ้ำ (Recurrent infection) ส่วนใหญ่มักเกิดจากผู้ป่วยกลับไปบริโภคปลาดิบหรือปรุงไม่สุกอีกครั้ง



หลังรักษาจนหายขาดแล้ว^{2,5}

ในกรณีที่มีอาการรุนแรงหรือไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้ ผู้ป่วยอาจมีภาวะหัวใจล้มเหลวหรือหัวใจเต้นผิดจังหวะจากเกลือแร่ผิดปกติ มีการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อน (secondary bacterial infection) ซึ่งเกิดจากภาวะขาดโปรตีนอย่างรุนแรงเป็นเหตุให้ภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติ จนเป็นเหตุให้เสียชีวิตในที่สุด¹⁸ แม้อัตราการเสียชีวิตค่อนข้างน้อย แต่การติดเชื้อพยาธิ Capillaria มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ดังนั้นนอกจากการวินิจฉัยได้และรักษาอย่างถูกต้องแล้ว ควรมีการให้ความรู้เกี่ยวกับการเกิดโรคจากพยาธิ ผลกระทบจากการติดเชื้อพยาธิ และรณรงค์ให้ประชากรบริโภคแต่อาหารที่สุกสะอาดต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Saichua P, Nithikathkul C, Kaewpitoon N. Human intestinal capillariasis in Thailand. *World J Gastroenterol* 2008;14:506-10.
2. Prasongdee TK, Sadaow L, Maleewong W, Sanpool O, Sukeepaisarnjaroen W, Intapan PM. A hospital-based study of intestinal capillariasis in thailand: clinical features, potential clues for diagnosis, and epidemiological characteristics of 85 patients. *Am J Trop Med Hyg* 2018;98:27-31.
3. Chunlertrith K, Mairiang P, Sukeepaisarnjaroen W. Intestinal capillariasis : A cause of chronic diarrhea and hypoalbuminemia. *Southeast Asean J Trop Med Public Health* 1992;23:433-6.
4. Kunaratanapruk SI-OS, Chatsirimongkol C, Dhirasut C, Laohanuwat C. Intestinal Capillariasis in Sisaket Province: a report of 100 cases. *Ramathibodi Med J* 1983, 6:253-258.
5. Limsrivilai J, Pongprasobchai S, Apisarnthanarak P, Manatsathit S. Intestinal capillariasis in the 21st century: clinical presentations and role of endoscopy and imaging. *BMC Gastroenterol* 2014;14:207.
6. Lin MR, Liu JD, Choi WM, Wang TE, Bair MJ, Lu LH, et al. Human intestinal capillariasis (*Capillaria philippinensis*) in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:810-3.

- 
7. Bair MJ, Hwang KP, Wang TE, Liou TC, Lin SC, Kao CR, et al. Clinical features of human intestinal capillariasis in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2004;10:2391-3.
 8. Kamel S, Yones DA, Bakir HY, Attia RAH, Eldeek HEM, Tolba MEM. Capillaria philippinensis in Upper Egypt: Has It Become Endemic? *Am J Trop Med Hyg* 2012;86:126-33.
 9. Jung WT, Kim HJ, Min HJ, Ha CY, Kim HJ, Ko GH, et al. An indigenous case of intestinal capillariasis with protein-losing enteropathy in Korea. *Korean J Parasitol* 2012;50:333-7.
 10. Soukhathammavong P, Sayasone S, Harimanana AN, Akkhavong A, Thammasack S, Phoumindr N, et al. Case report: Three Cases of Intestinal Capillariasis in Lao People's Democratic Republic. *Am J Trop Med Hyg* 2008;79:735-8.
 11. CDC - Capillariasis - Biology - Life Cycle of Capillaria philippinensis [Internet]. [cited 2020 Apr 22]. Available from: https://www.cdc.gov/parasites/capillaria/biology_c_philippinensis.html
 12. Cross JHBT, Murrell KD, Watten RH, Dizon JJ. Intestinal capillariasis. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:120-9.
 13. Elliott DE. Intestinal worms. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1969-89.
 14. Intapan PM, Maleewong W, Sukeepaisarnjaroen W, Morakote N. An enzyme-linked immunosorbent assay as screening tool for human intestinal capillariasis. *Southeast Asean J Trop Med Public Health* 2010;41:298-305.
 15. Intapan PM, Rodpai R, Sanpool O, Thanchomngang T, Sadaow L, Phosuk I, et al. Development and evaluation of a rapid diagnostic immunochromatographic device to detect antibodies in sera from intestinal capillariasis cases. *Parasitol Res* 2017;116:2443-7.
 16. Intapan PM, Maleewong W, Sukeepaisarnjaroen W, Morakote N. Potential use of *Trichinella spiralis* antigen for serodiagnosis of human capillariasis philippinensis by immunoblot analysis. *Parasitol Res* 2006;98:227-31.
 17. Limsuwan S, Siriprasert V. A clinical study on trichinosis in Changwat Phayao,



- Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1994;25:305-8.
18. Thewjitcharoen Y, Medhajirapat S, Sanprasert V, Saksirisampant W, Nuchprayoon S. A fatal case of intestinal capillariasis due to misleading investigations. Asian Biomed 2012;6:781-5.

A middle age Thai female with duodenal ulcer and chronic watery diarrhea

วันศุกร์ที่ 14 กุมภาพันธ์ 2563 เวลา 13.00-15.00 น.
ณ โรงแรมสุโกศล ถ.ศรีอยุธยา เขตราชเทวี กรุงเทพฯ

นพ.นัทธ์ชนัน ปรีชากวิน
ผศ.นพ.จุลจักร สัมศรีวิไล

คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ป่วยหญิงไทยโสด อายุ 56 ปี อาชีพ พนักงานบัญชี ภูมิลำเนา จ. กรุงเทพฯ

อาการสำคัญ : ถ่ายเหลวมา 3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน :

3 เดือนก่อน มีอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำ ครั้งละประมาณ 1-1.5 แก้วน้ำ วันละ 7-8 ครั้ง เป็นทั้งกลางวันและกลางคืน ไม่มีมูก/เลือด ไม่มีถ่ายเป็นมูกมันลอย ไม่มีไข้ ไม่มีคลื่นไส้ อาเจียน ไม่ปวดท้อง เดิมถ่ายวันละครั้ง เป็นก้อนดี อาการเป็นอยู่ 3 วัน ไม่ดีขึ้นจึงไปพบแพทย์โรงพยาบาลเอกชน ได้รับการวินิจฉัยเป็นลำไส้อักเสบ ได้รับยา ORS และ Buscopan มารักษา

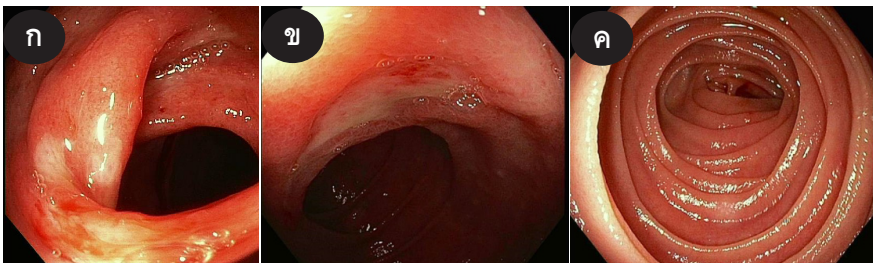
หลังกินยาอาการไม่ดีขึ้น ยังมีท้องเสียเรื้อรัง ลักษณะแบบเดิม จึงไปพบแพทย์ อีกรวมทั้งหมด 5 ครั้งภายใน 1 เดือน ได้รับการตรวจ stool exam พบ WBC 0-1, RBC 1-2 และทุกครั้งที่ได้ไปจะได้รับยาฆ่าเชื้อ ciprofloxacin หรือ norfloxacin มารับประทาน ครั้งละ 5-7 วัน

2 เดือนก่อน ยังถ่ายเหลว เช่นเดิม แต่มีอาการอ่อนเพลียมาก กินได้น้อย น้ำหนักลดลง 14 กิโลกรัม (จากเดิม 50 เหลือ 36 กิโลกรัม) ไม่มีไข้หรือเหงื่อออกกลางคืน จึงไปพบแพทย์โรงพยาบาลเอกชนแห่งเดิม และได้รับการนอนโรงพยาบาล เพื่อให้ IV



fluid และยา ciprofloxacin รูปแบบฉีดเข้าเส้นเลือด และ metronidazole รูปป็น
ตรวจเพิ่มเติม stool exam: WBC 0-1, RBC 0-1, no parasite, stool for *C. difficile*
A/B toxin: negative, Anti-HIV non-reactive, thyroid function test: normal
EGD (20/9/62): diffuse antral gastritis, colonoscopy (20/9/62): colonic polyp
เนื่องจากไม่พบสาเหตุของท้องเสีย จึงได้ส่งตัวผู้ป่วยมารักษาต่อรพ.ศิริราช
ที่รพ.ศิริราช ได้รับการตรวจเพิ่มเติมดังนี้

- CBC: Hb 9.3 g/dl, Hct 27.2 %, MCV 77.9 fL, WBC 7310 u/l, neutrophil 62.5%, lymphocyte 30.5%, eosinophil 0.7%, Platelet 444,000 u/l
- Serum Fe 6.6 umol/L (9.0-29.0), TIBC 16.6 umol/L (45.0-70.0), TS 39.8 % (30.0-50.0)
- Blood chemistry: BUN 4.3 mg/dl, Cr 0.54 mg/dl, Na 135 mmol/L, K 2.7 mmol/L, Cl 102 mmol/L, HCO₃ 20 mmol/L
- TB 0.36 mg/dl, DB 0.15 mg/dl, AST 22 U/L, ALT 14 U/L, ALP 74 U/L, Albumin 1.9 g/dl, Globulin 3.3 g/dl
- Stool exam: WBC 0 cell, RBC 0 cell, stool concentrate for parasite: negative
- Stool fat - negative
- EGD and push enteroscopy (18/10/62) : hemorrhagic gastritis, multiple shallow clean base ulcers, size 0.5-1.2 cm at bulb and along duo-



ภาพที่ 1 ก. 2nd part duodenum ข. 2nd part duodenum ค. Proximal jejunum



denum, flat villi at jejunum mucosa ได้รับการทำ random biopsy และ rapid urease test: negative

- Pathologic findings:

○Stomach: moderate chronic antral gastritis with mild activity

○Duodenum: ulcerated duodenum mucosa with mark chronic active inflammation, no viral inclusion, no parasite or protozoa, no granuloma

○Jejunum: marked villous blunting, mark chronic and moderate active inflammation

- Colonoscopy: normal colonic mucosa, blunt villi at terminal ileum

- Pathologic findings :

○Ileum: chronic ileitis with marked activity

○Left and right colon: colonic mucosa with no significant diagnostic abnormality

ประวัติอดีต

- ปฏิเสธโรคประจำตัวใดๆ มาก่อน

- ปฏิเสธประวัติผ่าตัดหรือฉายรังสีช่องท้องมาก่อน

ประวัติส่วนตัวและสังคม

- ไม่ดื่มเหล้าและ สูบบุหรี่

- ปฏิเสธโรคเมร็งทางเดินอาหาร/ ต่อม้ำเหลือง/ autoimmune disease/ วัณโรคในครอบครัว

- ปฏิเสธการรับประทานอาหารสุกๆ ดิบๆ

Physical examination

Vital signs: Temperature 36.3 C, Pulse rate 94 /min, Respiratory rate 14 /min, Blood pressure 92/58 mmHg, Oxygen saturation 97% at room air



Body weight 37 kg, Height 157 cm, BMI 15 kg/m²

General appearance: hyposthenic built, moderately pale, no jaundice, loss of temporal fat pad

HEENT: no glossitis, no angular stomatitis, no thyroid gland enlargement, no oral ulcer, no oral thrush

Skin and nails: no malar rash, no discoid rash, no white line nail, koilonychia, hair pulling test positive, no PPE

Cardiovascular and respiratory systems: unremarkable

Abdomen: no distention, no superficial vein dilate, normoactive bowel sound, soft, not tender, liver and spleen not palpation, liver span 10 cm, normal splenic dullness, shifting dullness negative

Lymphatic system: no superficial lymphadenopathy

Extremities: no arthritis, pitting edema both leg 1+

Neurological system: grossly intact

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

A 56-year-old woman without known underlying disease presented with

1. Chronic watery diarrhea with severe hypoalbuminemia, iron deficiency anemia, hypokalemia, and significant weight loss for 3 months
2. Endoscopic finding showed multiple duodenal ulcers and blunted villi at jejunum and ileum

การอภิปราย

จากประวัติผู้ป่วยที่มีภาวะท้องเสียเรื้อรังนั้น เมื่อประเมินจากที่มีอาการและอาการแสดงที่พบ severe hypoalbuminemia และ iron deficiency anemia ร่วมกับผลตรวจเพิ่มเติมพบ hypokalemia จึงทำให้คิดถึงพยาธิสภาพของโรคอยู่ที่ลำไส้เล็ก

(small bowel) มากที่สุด ประกอบกับผลจากการส่องกล้องยืนยันพบ blunted villi ที่ jejunum และ ileum ซึ่งอนุมานว่ารอยโรคน่าจะเป็นตลอดลำไส้เล็กนั้นสามารถอธิบายเรื่องภาวะท้องเสียเรื้อรังในผู้ป่วยรายนี้ได้ ส่วน duodenal ulcer ในผู้ป่วยรายนี้อาจคิดแยกเป็นเกี่ยวข้องหรือไม่เกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะท้องเสียเรื้อรังได้ โดยคิดว่าอาจจะไม่เกี่ยวข้องเนื่องจากรอยโรคพบแค่บริเวณ duodenum เด่นส่วนต้น ซึ่ง villous atrophy ของผู้ป่วยพบตลอดลำไส้เล็ก ซึ่งถ้าเกิดจากสาเหตุเดียวกัน น่าจะพบบริเวณอื่นร่วมด้วย จึงคิดว่า duodenal ulcers อาจเป็นจาก acid-related disease ดังนั้นจึงวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยรายนี้ได้ดังนี้

1. Intestinal capillariasis

สามารถอธิบายอาการท้องเสียเรื้อรัง น้ำหนักที่ลดลงเฉย และตรวจพบ hypoalbuminemia ที่รุนแรง อีกทั้ง villous atrophy ที่พบบริเวณตั้งแต่ jejunum ถึง ileum ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า villous atrophy เป็นลักษณะที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคนี้ที่ได้รับการส่องกล้องเพิ่มเติม ประกอบกับประเทศไทยเป็น endemic area ของเชื้อพยาธิ *Capillaria philippinensis* จึงจำเป็นต้องได้รับประเมินเชื้อนี้ ส่วนการที่ไม่พบไข่หรือตัวพยาธิจากอุจจาระหรือผลตรวจชิ้นเนื้อของ push enteroscopy นั้นพบว่า sensitivity ของเครื่องมือทั้งสองนั้นอยู่เพียง 50%¹ ดังนั้นจึงไม่ใช่ข้อค้าน

2. Tropical sprue

จากประวัติที่มีอาการท้องเสียแบบฉับพลันนำมาก่อนชัดเจนแล้วตามมาด้วยประวัติท้องเสียเรื้อรัง น้ำหนักที่ลดลงมากและมีอาการและอาการแสดงของภาวะการดูดซึมของสารอาหารที่ผิดปกติ (malabsorption) ร่วมกับตรวจพบพยาธิสภาพของลำไส้เล็กที่เป็น villous atrophy จากการส่องกล้อง จึงทำให้ควรคิดถึงโรคนี้ โดยเฉพาะประเทศไทยซึ่งอยู่ในประเทศเขตที่มีการรายงานอุบัติการณ์ของโรคนี้ได้

3. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID)/ intestinal T-cell lymphoma

สามารถอธิบายอาการที่เกิดขึ้นทั้งหมดในผู้ป่วยรายนี้ได้ และผลส่องกล้องที่พบเป็น villous atrophy ที่เห็นเด่นบริเวณ jejunum เป็นต้นไปก็เข้าได้กับโรคนี้ ส่วนเรื่องผลชิ้นเนื้อที่เป็น chronic inflammation เนื่องจากไม่ได้รับรู้เรื่องลักษณะ



ของ lymphoplasmacytosis infiltration ว่าลักษณะเซลล์เป็นอย่างไร ประกอบกับโรคนี้อาจจำเป็นต้องใช้การย้อม immunohistochemistry เพิ่มเติมเพื่อช่วยการวินิจฉัย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติมต่อไป

4. Celiac sprue

ถึงแม้จะเป็นโรคที่มีรายงานอุบัติการณ์ต่ำมากในประเทศไทยและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (South-east Asia)^{2,3} แต่เนื่องด้วยโรคนี้สามารถอธิบายเรื่องอาการท้องเสียเรื้อรังที่เป็นผลมาจาก diffuse villous atrophy ของลำไส้เล็กประกอบกับเพศและกลุ่มอายุที่เข้าได้ จึงจำเป็นต้องพิจารณาสืบค้นเพิ่มเติมในกรณีที่ยังไม่พบการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยรายนี้จากโรคที่พบบ่อยกว่า

5. Autoimmune/ Immune mediated enteropathy

สุดท้ายในกรณีที่ตรวจเพิ่มเติมเกี่ยวกับโรคดังกล่าวแล้วข้างต้น แล้วไม่มีหลักฐานสนับสนุน กลุ่มโรค Autoimmune/ Immune mediated enteropathy นี้ก็อาจจะต้องนึกถึงเนื่องจากสามารถทำให้เกิดอาการและอาการดังแสดงแบบผู้ป่วยได้ กล่าวคือ ท้องเสียเรื้อรัง น้ำหนักลดลง และภาวะทุพโภชนาการ ร่วมกับตรวจลำไส้พบลักษณะ villous atrophy แต่เนื่องจากอุบัติการณ์ของโรคต่ำมาก จึงจำเป็นที่จะต้องประเมินด้วยความระมัดระวังและตรวจเพิ่มเติมต่อไป

ส่วนในกรณีที่คิดว่ารอยโรค villous atrophy และ duodenal ulcer เกิดจากสาเหตุเดียวกันนั้น สามารถวินิจฉัยแยกโรคได้เพิ่มเติมดังนี้

1. Small bowel Crohn's disease

เนื่องจากโรคนี้สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการท้องเสียเรื้อรัง น้ำหนักลดลง และในกรณีที่เกิดพยาธิสภาพที่ลำไส้เล็ก ก็สามารถเกิดภาวะการดูดซึมของสารอาหารที่ผิดปกติได้ อีกทั้งผลจากส่องกล้องที่พบแผลและผลชิ้นเนื้อที่เป็นการอักเสบเรื้อรังของลำไส้ ก็เป็นข้อสนับสนุน แต่ข้อค้านคือแผลของผู้ป่วยรายนี้ที่พบเด่นนั้นอยู่ที่ลำไส้เล็กส่วนต้น โดยถ้าจัดกลุ่มของโรคตามตำแหน่งแล้วเข้าได้กับ gastroduodenal Crohn's disease ซึ่งโดยส่วนใหญ่แล้วมักเกิดร่วมกับการอักเสบที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนปลาย (Ileum) และลำไส้ใหญ่ ซึ่งไม่พบในผู้ป่วยรายนี้ อีกทั้งในผู้ป่วยโรค Crohn's disease ยังพบอุบัติการณ์ของ villous atrophy ได้ค่อนข้างต่ำด้วย

2. Zollinger-Ellison syndrome

สามารถอธิบายภาวะท้องเสียและ ulcer ที่เด่นบริเวณ duodenum ซึ่งเป็น acid related part ได้ แต่ข้อค้ำคือ โรคนี้เกิดจากการสร้าง ectopic gastrin secretion ทำให้เกิด gastric acid ที่มากกว่าปกติ ดังนั้นอาการนำและเด่นมักเป็นอาการปวดท้อง ซึ่งพบได้ 75-98%^{4,5} และอาการท้องเสียที่เป็นผลนั้น มักเกิดตามหลัง โดยจากการทบทวนวรรณกรรม พบอาการนำของโรคนี้โดยเป็นภาวะท้องเสียเพียงแค่ 9-10% อีกทั้งจากการทบทวนวรรณกรรม ยังไม่พบการอ้างอิงถึงตัวโรคที่สามารถทำให้เกิด blunt ของ villi ตลอดลำไส้เล็กได้

ผลการตรวจเพิ่มเติม

- Serum fasting gastrin level : 78 pg/mL (Reference range \leq 200)

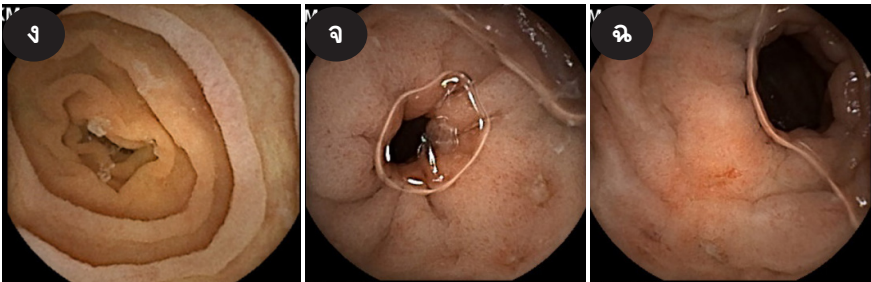
โดยระหว่างรอผลตรวจ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากิน omeprazole 80 mg/day เพื่อประเมินผลตอบสนอง พบว่าอาการท้องเสียยังคงเดิม

- Video capsule enteropathy :

○Healed ulcer at duodenum

○Generalized edematous mucosa with blunting villi causing scalloping appearance along small bowel mucosa

○Multiple small erosions and aphthous ulcers were found at



ภาพที่ 2 ง. Duodenum จ. Jejunum-Ileum ฉ. Terminal Ileum



distal jejunum and ileum

จากผลการตรวจทำให้ไม่คิดถึงโรค Zollinger-Ellison syndrome โดยแผล duodenal ulcers ในผู้ป่วยรายนี้หลังได้รับการรักษาด้วยยา omeprazole และผลตรวจ video capsule enteropathy ซึ่งได้รับการทำหลังได้ยาแล้วพบว่าแผลหายไป คงเหลือแต่ villous atrophy และอาการท้องเสียยังไม่ดีขึ้นจึงช่วยยืนยันว่ารอยโรค ทั้งสองไม่เกี่ยวข้องกัน

- Immunohistochemistry จากผล pathological findings: The results show mixture of T-cells (CD3+) and B-cells (CD20+) within normal limits. No abnormal T-cell or B-cell is detected. Scattered plasma cells are polyclonal (kappa:lambda = 1 :1)

จากผลชิ้นเนื้อที่ย้อมเพิ่มทำให้ตัดโรค Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID)/ intestinal T-cell lymphoma ออก

- Celiac serology :

- Anti-tissue transglutaminase IgA : < 2.00 RU/mL (0-20)

- Anti-tissue transglutaminase IgG : negative

- Anti deamidated gliadin peptide IgA : 5.55 RU/mL (0-25)

- Anti deamidated gliadin peptide IgG : <2.00 RU/mL (0-25)

ประกอบกับให้ผู้ป่วยจำกัดอาหารจำพวกกลูเตน (gluten) แล้วอาการไม่ดีขึ้น สำหรับการวินิจฉัยโรคที่เหลือนั้น ยังไม่พบเครื่องมืออื่นใดที่จะชี้แยกการวินิจฉัยได้นอกจากการพิจารณารักษาและติดตามการตอบสนอง ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้รับการพิจารณารักษาเรียงลำดับดังต่อไปนี้

- Albendazole 400 มิลลิกรัมต่อวัน ระยะเวลา 10 วัน

- Doxycycline 200 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ Folic acid 5 มิลลิกรัมต่อวัน ระยะเวลา 3 สัปดาห์

พบว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วยยังคงมีถ่ายเหลวลักษณะเดิม น้ำหนักตัวลดลงเหลือ 34 กิโลกรัม ระดับอัลบูมินในเลือดลดลงเหลือ 1.4 g/dl จึงจำเป็นต้องได้รับการนอนโรงพยาบาลเพื่อให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ ในส่วนการวินิจฉัยโรค

ในผู้ป่วยรายนี้ จากข้อมูลทั้งหมดหลังจากตรวจเพิ่มเติมทั้งหมดร่วมกับการทดลองรักษาโรคที่อาจเป็นไปได้ในผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้นแล้ว จึงทำให้เกิดคิดถึง autoimmune enteropathy มากที่สุด ซึ่งจากการทบทวนผลชิ้นเนื้อในผู้ป่วยรายนี้อย่างละเอียดกับพยาธิแพทย์แล้วพบว่าสามารถเข้าได้กับโรคนี้ กล่าวคือ มี deep crypt lymphocytosis และ increased crypt apoptotic bodies จึงช่วยยืนยัน ส่วนการตรวจเพิ่มเติมของ anti-enterocyte (AE)/ anti-goblet cell (AG) antibodies นั้นเพื่อเป็นหลักฐานเพิ่มเติมนั้น ในประเทศไทยยังไม่มีสถาบันใดที่รับส่งตรวจ จึงเป็นข้อจำกัด

การรักษา

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา dexamethasone รูปแบบฉีด ปริมาณ 5 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ซึ่งหลังได้รับยา ปริมาณของอุจจาระและความถี่ในการถ่ายลดลงอย่างชัดเจนหลังสัปดาห์แรกของยา และเมื่อติดตามเรื่องระดับอัลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 1.4 เป็น 2.4 g/dl หลัง 2 สัปดาห์ของการได้รับยา จึงได้รับการเปลี่ยนยาเป็น prednisolone รูปแบบกิน ขนาด 40 mg ต่อวัน (เทียบเท่า 1 mg/kg/day) และติดตามผู้ป่วยอีกครั้งหลังครบ 4 สัปดาห์ พบว่าถ่ายเป็นปกติ 1-3 ครั้งต่อวัน และระดับอัลบูมินในเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 3.0 g/dl

Autoimmune enteropathy

Autoimmune enteropathy (AIE) เป็นหนึ่งในโรคของกลุ่ม autoimmune ของระบบทางเดินอาหารที่พบอุบัติการณ์ค่อนข้างน้อย สามารถนำผู้ป่วยมาด้วยอาการท้องเสียเรื้อรัง รับประทานอาหารได้น้อยลง และรอยโรคที่เกิดขึ้นกับลำไส้เล็กทำให้เกิดการดูดซึมของสารอาหารที่ผิดปกติ (malabsorption) ซึ่งนำไปสู่ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ในที่สุด

โรค autoimmune enteropathy ได้นิยามขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1982 โดยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร 2 ท่าน ชื่อ Dr. Unsworth และ Dr. Walker-Smith แห่งโรงพยาบาล St Bartholomew ณ ประเทศอังกฤษ จากการตรวจและดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กอายุ 15 เดือนที่มีอาการท้องเสียเรื้อรัง น้ำหนักลดลง และ

คลื่นไส้ อาเจียน โดยอาการทั้งหมดไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการจำกัดอาหาร จำพวกกลูเตน (gluten) นมวัวและไข่ ผลการตรวจเพิ่มเติมพบ IgG anti-enterocyte antibodies ซึ่งหลังจากได้รับยา cyclophosphamide แล้วอาการดีขึ้นและ antibodies ดังกล่าวหายไป⁶ จึงมีการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยโรค AIE ในผู้ป่วยเด็กขึ้น โดยนายแพทย์ทั้งสองท่านดังนี้^{6,7}

1. มีภาวะท้องเสียเรื้อรัง (intractable diarrhea) อันเป็นผลมาจากรอยโรค villous atrophy ในลำไส้เล็กที่รุนแรงโดยอาการและอาการแสดงทั้งหมดไม่ตอบสนองต่อการปรับและจำกัดอาหารบางประเภท
2. ตรวจพบระดับ circulating gut autoantibodies และ/หรือ autoantibodies อื่นๆ ที่สัมพันธ์กับภาวะ autoimmune ในร่างกาย
3. อาการทั้งหมดไม่ได้เกิดจากโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (severe immunodeficiency)

หลังจากการค้นพบและตีพิมพ์เกณฑ์วินิจฉัยโรคออกไป ก็มีรายงานโรคนี้ในผู้ป่วยเด็กเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าปัจจุบันประมาณอุบัติการณ์อยู่ที่อัตรา 1 คนต่อแสนประชากรเด็ก⁸ นอกจากนี้ยังมีการกล่าวถึงโรคนี้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่เช่นกัน แต่เนื่องจากข้อมูลที่รายงานค่อนข้างน้อย จึงยังไม่สามารถคาดการณ์อุบัติการณ์ในผู้ใหญ่ได้

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

ปัจจุบันข้อมูลกลไกการเกิดโรค AIE นี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าสัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งระบบ humoral และ cell-mediated ที่ถูกกระตุ้นผ่าน CD4+ T cell ทำให้เกิดการสร้าง autoantibodies ซึ่งส่งผลต่อเนื้อเยื่อระบบทางเดินอาหาร (gut epithelium) โดยเฉพาะลำไส้เล็ก⁸ โดย autoantibodies ที่กล่าวถึงบ่อยคือ anti-enterocyte antibodies (AEA) และ anti-globlet cell antibodies (AGA) โดยมีรายงานตรวจพบสารดังกล่าวในผู้ป่วย AIE อยู่ที่ 70-87%⁷ แต่เนื่องจากสารนี้สามารถถูกพบในโรคอื่น อาทิเช่น โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease) โรคติดเชื้อ HIV หรือ allergic enteropathy เช่นกันจึงไม่ได้จำเพาะสำหรับโรค AIE โดยตรงและไม่ถูกจัดอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัย AIE สำหรับผู้ใหญ่ในปัจจุบัน



นอกจากนี้ยังตรวจพบ autoimmune อื่นๆร่วมด้วยได้เช่น antinuclear antibody (ANA), liver/kidney microsomal antibodies (LKM), anti-smooth muscle antibodies (SMA) antibodies against gastric parietal cells/ pancreatic islets/ insulin/ glutamic acid decarboxylase/ smooth muscle/ endoplasmic reticulum/ reticulin/ gliadin/ adrenal cells/ DNA/ thyroglobulin และ thyroid microsomes^{7,9}

อาการและอาการแสดง

สามารถพบโรค AIE ได้ทั้งในเพศชายและหญิงในอัตราส่วนพอๆ กัน และพบได้ทุกช่วงอายุ มีรายงานพบในผู้ป่วยตั้งแต่อายุ 21-75 ปี โดยพบมากในช่วงอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป อาการและอาการแสดงหลักของผู้ป่วยโรคนี้คือ ท้องเสียเรื้อรัง กินได้น้อย อ่อนเพลีย น้ำหนักลดลง จนนำไปสู่ภาวะการดูดซึมของสารอาหารที่ผิดปกติ เมื่อตรวจเพิ่มเติมโดยการส่องกล้องทางเดินอาหาร จะพบลักษณะ villous blunting, scalloping, fissuring หรือ mosaic ของผิวเยื่อบุลำไส้ได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบอาการอื่นที่อาจเกิดขึ้นรวมกันได้ โดยเฉพาะสัมพันธ์กับภาวะภูมิแพ้ตนเอง (autoimmune disease) อาทิเช่น hypothyroidism, nephritic-nephrotic syndrome, autoimmune hemolytic anemia (AIHA), interstitial pneumopathy, rheumatoid arthritis, atopic eczema, autoimmune hepatitis และ chronic pancreatitis^{7,9}

เกณฑ์การวินิจฉัย

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยที่กล่าวขึ้นโดย Unsworth และ Walker-Smith ที่ตั้งขึ้นมาจากการศึกษาโรคในผู้ป่วยเด็ก และด้วยข้อมูลที่มีมากขึ้นของอาการและอาการแสดงของโรคที่แตกต่างระหว่างผู้ใหญ่และเด็ก ทำให้มีการปรับและแก้ไขเกณฑ์การวินิจฉัยใหม่สำหรับผู้ใหญ่โดยเฉพาะได้ดังนี้^{6,9,10}

1. อาการท้องเสียเรื้อรังที่ระยะเวลาานมากกว่า 6 สัปดาห์ ส่งผลให้เกิดภาวะการดูดซึมของสารอาหารที่ผิดปกติ (malabsorption)
2. จากขึ้นเนื้อตรวจพบพยาธิสภาพดังนี้



- Partial/ complete blunting of small intestinal villi
- Increased apoptotic bodies
- Deep crypt lymphocytosis with minimal intraepithelial lymphocytosis

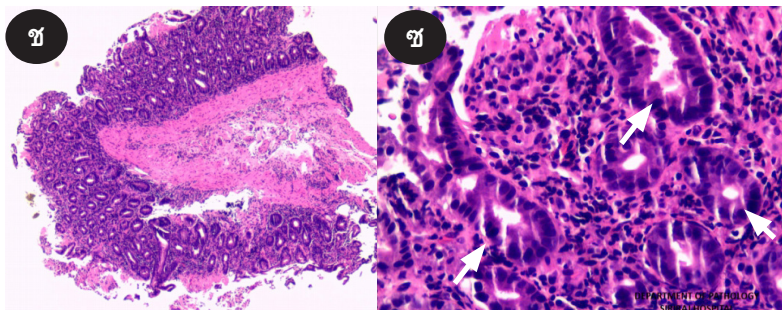
โดยพยาธิสภาพนี้ต้องได้รับการตรวจและแยกโรคอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุของ villous atrophy แล้ว

สำหรับ anti-enterocyte antibodies (AEA) และ anti-globlet cell antibodies (AGA) นั้นเนื่องจากไม่จำเพาะต่อโรค AIE แต่เพียงโรคเดียว ดังนั้นการตรวจพบจึงเป็นเพียงข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติม

โรค Celiac เป็นหนึ่งในโรคที่ต้องได้รับการวินิจฉัยแยกโรคเมื่อคิดถึงโรค AIE เนื่องจากมีอาการและอาการแสดงที่คล้ายคลึงกัน การจำกัดอาหารประเภทกลูเตน (gluten) แล้วประเมินการตอบสนอง หรือการส่องกล้องตรวจเพิ่มเติม เพื่อหา Anti-tissue transglutaminase IgA/ Anti-gliadin อาจช่วยในการวินิจฉัย

จุลพยาธิวิทยา (Histopathology)

เมื่อตรวจจุลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อลำไส้เล็กในผู้ป่วยโรค AIE มักตรวจลักษณะของ blunting และ atrophy ของ villi ซึ่งจะเห็นเด่นชัดบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น บริเวณชั้น mucosa จะพบเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte แทรกตัวอยู่เป็นจำนวน



ภาพที่ 3 ข. Villous atrophy และ deep crypt lymphocytosis with minimal intraepithelial lymphocytosis ช. Apoptotic bodies ดั่งในลูกศร



มาก โดยหนาแน่นบริเวณส่วนฐานมากกว่าส่วนบน ซึ่งเรียกว่ามี minimal intraepithelial lymphocytosis (lymphocytes น้อยกว่า 40 ตัวต่อ 100 epithelial cells) และพบ apoptotic bodies นอกจากนี้อาจพบลักษณะการหายไปของเซลล์ goblet และ paneth cells ได้⁷

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่ชัดเจนสำหรับโรคนี้ ข้อมูลที่มีอยู่และใช้ได้ดีในการรักษายังคงเป็นยากดภูมิคุ้มกันร่างกาย โดยเฉพาะยาสเตียรอยด์ (steroid) โดยพบว่าผู้มีผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาถึง 80% และ 60% ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาการดีขึ้นจนเป็นปกติภายในระยะเวลา 1-8 สัปดาห์ ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ก็มีข้อมูลการใช้ยากลุ่มอื่น อาทิเช่น infliximab, rituximab, azathioprine, tacrolimus, cyclosporine, sirolimus, 6-mercaptopurine หรือ vedolizumab^{6,7,11,12} แต่เนื่องจากข้อมูลยังค่อนข้างน้อยและจำกัดจึงต้องอาจพิจารณาด้วยความระมัดระวัง

การติดตามการตอบสนองต่อยามักใช้ลักษณะการถ่ายอุจจาระ อาการโดยภาพรวม น้ำหนัก ระดับอัลบูมินในเลือดเป็นหลัก เนื่องจากผลการเปลี่ยนแปลงของเยื่อลำไส้และจุลพยาธิวิทยาอาจต้องใช้ระยะเวลา โดยมีรายงานว่าใช้ระยะเวลานานถึง 6 เดือนกว่าจะกลับมาเป็นปกติ

นอกจากการรักษาจำเพาะด้วยยาตามที่กล่าวแล้ว การแก้ไขภาวะโภชนาการก็เป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากผู้ป่วยโรคนี้นักมีปัญหาและภาวะแทรกซ้อนจากภาวะท้องเสียเรื้อรังและการดูดซึมสารอาหารที่ผิดปกติ การให้ parenteral nutrition ในช่วงแรก และปรับเปลี่ยนเป็น enteral nutrition หลังจากอาการดีขึ้นจึงควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป

เอกสารอ้างอิง

1. Limsrivilai J, Pongprasobchai S, Apisarnthanarak P, Manatsathit S. Intestinal capillaritis in the 21 st century: clinical presentations and role of endoscopy and



- imaging. *BMC Gastroenterol* 2014;14:207.
2. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1347-51.
 3. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823-36. e2.
 4. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World journal of gastroenterology: World J Gastroenterol* 2012;18:5495.
 5. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Mazzotta E, Brocchi E, Pezzilli R, et al. Treatment of Zollinger-Ellison Syndrome. *World J Gastroenterol: WJG* 2005;11:5423.
 6. Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1282-90.
 7. Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:380-5.
 8. Ahmed Z, Imdad A, Connelly JA, Acra S. Autoimmune enteropathy: an updated review with special focus on stem cell transplant therapy. *Dig Dis Sci* 2019;64:643-54.
 9. Bishu S, Arsenescu V, Lee EY, Vargas HD, de Villiers WJ, Arsenescu R. Autoimmune enteropathy with a CD8+ CD7-T-cell small bowel intraepithelial lymphocytosis: case report and literature review. *BMC Gastroenterol* 2011;11:131.
 10. Kirn TF. Diagnostic criteria devised for adult autoimmune enteropathy. *Fam Pract News* 2008;38:42-.
 11. Lee B, Napolitano J. Adult autoimmune enteropathy. *Proceedings of UCLA Healthcare* 2013;17.
 12. Robbins G, Tracht J, Davis D, Iskandar H. New treatment option for autoimmune enteropathy: A rare case of intractable diarrhea treated with vedolizumab. *ACG Case Reports Journal* 2018;5.

Colorectal Schwannoma

Atchara Sereepaiboosub
Nisa Netinatsunton

NKC Institute of Gastroenterology and Hepatology, Songklanagarind Hospital

Case presentation

A 59-years old, Thai male presented with a 3 year history of progressive difficulty in defecation, small caliber feces and tenesmus symptom,; without abdominal pain or significant weight loss. He had no known underlying disease. His physical examination was normal; with the eception of digital rectal examination, which showed a bulging area with a smooth surface at the posterior wall of anorectal canal, causing a narrowing of the lumen. Contrast-enhanced computed tomography demonstrated a well-defined, round-shaped homogeneous enhancing mass with internal necrosis. This was measured 10.3x9.6 cm and located in the presacral region of the pelvic cavity; with small pelvic lymph node enlargement, measured at 1.1 cm in diameter. A colonoscopy revealed a round, broad-based polypoid lesion with normal overlying mucosa located at the posterior wall of the rectum. A subsequent endoscopic ultrasonography (EUS) found a large subepithelial mass with heterogeneous echogenicity, and an area of internal necrosis, originating from the fourth layer of the rectum. A EUS-guided fine needle biopsy was then performed. Histopathology and immunostaining confirmed a spindle cell tumor with mitosis




0-1 per 10 high power field, that was marked with s-100 and vimentin. The tumor did not mark with C-kit, CD34, SMA and desmin, which was definitely consistent with schwannoma. The patient underwent exploratory laparotomy with complete tumor removal and achieved an uneventful post-operative course.

Introduction

Jose Juan Verocay, an Uruguayan physician, first described Schwannoma in 1910. The structure was later eponymically named: Verocay body, and is considered a diagnostic of a schwannoma.^{8,9} Later, in 1935, Stout described their characteristics in detail.¹⁰ Then, in 1988, Daimaru et al demonstrated first the case series of GI tract schwannoma of which were definite diagnosis by immunohistochemistry S100 protein and glial fibrillary acidic protein (GFAP).¹¹

Schwannoma is a rare peripheral nerve tumor originating from Schwann cells, which produce an insulating myelin sheath, to form a neural sheath for the covering of peripheral nerves. This tumor mainly appears along the peripheral nerves, and can occur in any nerve region; typically in the extremities, spinal cord and central nervous system. Schwannoma rarely presents in the gastrointestinal (GI) tract, and constitutes only 2 to 8 percent of all GI mesenchymal tumors.^{1,2,3} Among the rarity, Schwannoma occurs frequently in the stomach (83%), followed by the small intestine (12%) and least in the colon and rectum (5%).⁴ Clinical manifestation of GI Schwannoma is non-specific, and depends on the tumor size and location. The clinical presentations can range from asymptomatic, rectorrhalgia, tenesmus, non-specific abdominal pain, changes in bowel habits, occult blood loss, hematochezia, to colo-colonic intussusception. Colonoscopy



along with endoscopic ultrasonography and computerized tomography findings are helpful for making the diagnosis. However, it is difficult to differentiate colorectal schwannoma from other GI tract subepithelial mesenchymal tumors, which differential diagnosis includes leiomyoma, leiomyosarcoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). The definite diagnosis can be made solely on the pathology and immunohistochemistry. The slow growing tumor with extremely low malignant transformation potential made this tumor benign. Surgical resection is the standard method of treatment.^{5,6,7}

Prevalence and Clinical manifestations

Prevalence:

The prevalence of schwannoma worldwide is extremely low. It is found slightly more frequently in females than males (Female: Male ratio 2:1), within a wide age ranged from 27 to 88 years old, and a peak incidence in the fifth and sixth decades of life.^{4,5}

Clinical manifestations:

From the published studies, a total of 106 cases of colorectal schwannoma, including our one case, were reviewed. Clinical manifestations are listed in **Table 1**. The most common presentation is asymptomatic. Thus, the tumors are incidentally found on imaging for other reasons or colonoscopy for routine colorectal cancer screening.

Tumor location

From published studies, a total of 121 cases of colorectal schwannomas, including our one case, were reviewed. The tumor distribution was similar among right-sided and left-sided colon. The details of tumor location are shown in **Table 2**.



Table 1: Clinical manifestations of colorectal schwannoma ^{4,5,12-20,22}

Clinical manifestations	Frequency (%) (n=106)
Asymptomatic	31 (29.2)
Rectorrhagia	16 (15.1)
Abdominal pain /discomfort	13 (12.3)
Fecal occult blood positive	7 (6.7)
Constipation	7 (6.7)
Tenesmus	4 (3.8)
Difficulty in defecation	4 (3.8)
Anorexia and weight loss	2 (1.9)
Hematochezia	3 (2.9)
Melena	2 (1.9)
Protruding rectal mass	1 (0.9)
Abdominal distention	1 (0.9)
Dyspareunia	1 (0.9)
Decrease stool caliber	1 (0.9)
Diarrhea	1 (0.9)
Bloody diarrhea	1 (0.9)
Intussusception	1 (0.9)
Intestinal obstruction	1 (0.9)
Unknown	9 (8.5)

Table 2: Locations of colorectal schwannoma ^{4,5,12-22}

Location	Frequency (%) (n=121)
Cecum	16 (13.2)
Ascending colon	18 (14.9)
Transverse colon	7 (5.8)
Descending colon	11 (9.1)
Sigmoid colon	31 (25.6)
Rectum	32 (26.5)
Appendix	1 (0.8)
Pancolic	1 (0.8)
Unknown	4 (3.3)



Diagnosis

Because of its rarity and non-specific clinical manifestations, diagnosis and management should be made by multidisciplinary subspecialties teams, composing of gastroenterologists; including, advanced GI endoscopic interventionists, radiologists, radiologic interventionists, surgeons and pathologists.

Radiography

Schwannomas lack of specific findings on computerized tomography (CT). A retrospective study from Korea reviewed CT features of 13 colorectal schwannoma patients who were diagnosed between 2000-2015. The tumor usually presented as a round shape, with a smooth margin (84.6%), endophytic growth or dumbbell shaped (69.2%), homogeneous enhancement (92.3%) and high attenuation on portal phase (84.6%). Lymph node enlargement was discovered in 30.8%. However, tumor necrosis, calcification and surface ulceration are uncommon findings. The CT findings of rectal schwannoma are presented in **Figure 1A** and **1B**.

The Magnetic Resonance Imaging (MRI) finding generally has a low signal intensity on T1-weighted sequences, and high signal intensity on T2-weighted sequences, with or without internal cystic necrotic or hemorrhagic components. (**Figure 2A, 2B**) In addition, the tumor usually demonstrates a high signal intensity on diffusion weighted imaging (DWI) sequences.²⁴ The finding of adjacent, significant intraabdominal lymph node enlargement, recurrent tumor or evidence of metastasis are highly suggestive; but not definitive of potential malignant schwannoma.

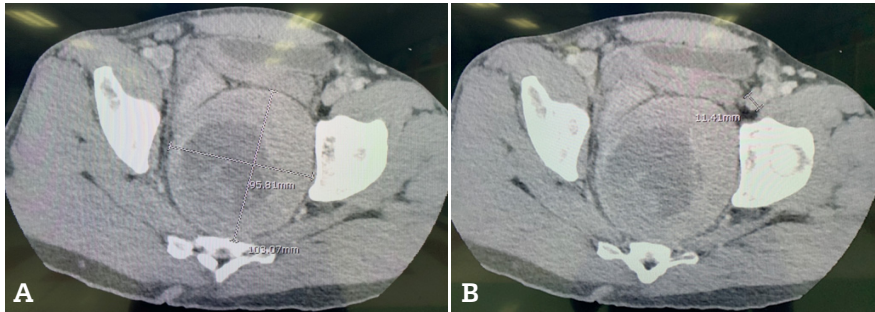


Figure 1 Contrast-enhanced computed tomography of a patient with large rectal schwannoma **A:** A well-defined, round-shaped homogeneous enhancing mass with internal necrosis, measured at 10.3x9.6 cm and located in the presacral region in the pelvic cavity. **B:** Small pelvic lymph node enlargement of 1.1 cm in diameter (arrow).

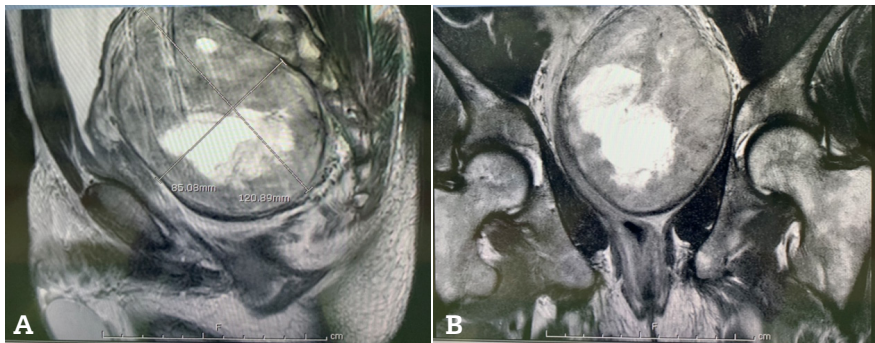


Figure 2 Magnetic Resonance Imaging T2-weighted sequences of a patient with large rectal schwannoma. **2A and 2B:** A vividly enhancing mass 12x8.6x9.6 cm, arising from the rectum with internal cystic portion

Colonoscopy and Endoscopic ultrasonography (EUS)

Endoscopically, schwannoma usually appear as wide-based, well-circumscribed sessile subepithelial lesions with either rubbery or firm to hard consistency, with or without mucosal ulceration. Mucosal

biopsy is usually inconclusive, because of the difficulty of obtaining an adequate specimen. Deep biopsy or submucosal resection can be helpful to distinguish schwannoma from other mesenchymal tumors such as neuroendocrine tumors and subepithelial-like adenocarcinoma.

On EUS, schwannoma presents as hypoechoic, round or oval shaped and well-demarcated lesions that usually arise from the fourth layer (or third layer) of the GI tract wall (**Figure 3**). Likewise, EUS imaging alone is inadequate to establish definite diagnosis. Histology and immunohistochemistry findings are required, as EUS can offer adequate tissue sampling by using either EUS-guided fine needle aspiration or EUS-guided fine needle biopsy.^{25,26,27} EUS findings of lower GI subepithelial lesions are shown in **Table 3**.

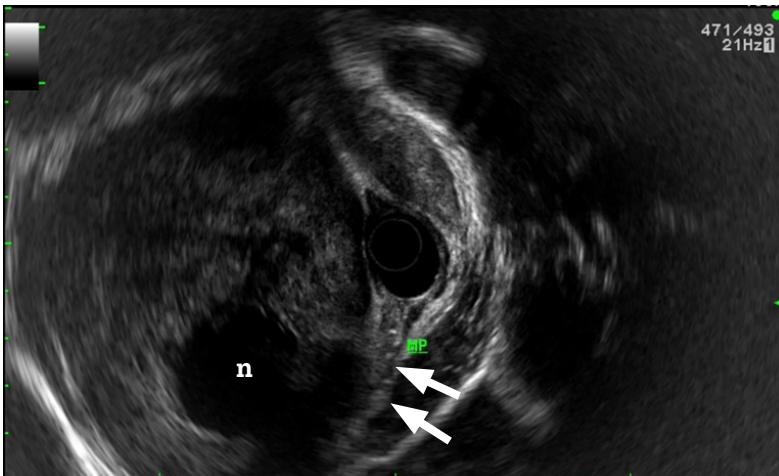


Figure 3 Endoscopic ultrasonography of patient with large rectal schwannoma A 7.2x8 cm heterogeneous hypoechoic mass with an area of internal necrosis(n), with a distinctive border, that is originating from the fourth layer(arrow)



Table 3: Endoscopic ultrasound findings of colorectal subepithelial tumors.²⁸

Tumor	EUS layers	EUS appearances
Schwannoma	Fourth, third	Hypoechoic, round or oval, well demarcated
Gastrointestinal stromal tumors	Fourth, second, third	Hypoechoic, round or oval, well demarcated (if a large tumor > 3 cm it may be heterogeneous with an irregular border and cystic areas of echogenic foci)
Leiomyoma	Fourth, second	Hypoechoic, round or oval, well demarcated
Leiomyosarcoma	Fourth, second	Hypoechoic, heterogeneous, irregular extraluminal border or invasion to adjacent organs
Granular cell tumor	Second, third	Hypoechoic
Neuroendocrine tumor	Third	Hypoechoic
Fibroid lesion	Third	Hypoechoic

Pathology

Macroscopically, schwannomas present as lobulated, and well-defined tumors with a thin wall capsule, with or without internal cystic necrosis portion and, rarely ulcerated or calcified.²⁹

Histologically, schwannoma compose of bundles of spindle cells, aligning in a trabecular pattern. It is surrounded by fibrovascular septa and contains lymphoplasmacytic infiltration. (**Figure 4**) This finding is not sufficient for definite diagnosis, as immunohistochemistry is necessary; which is characterized by a strong positive for S100 protein (a marker for neural crest cells) and CD56 or vimentin (a marker for mesenchymal cells). Some reports showed a positive in glial fibrillary acidic protein (GFAP) that was found in about 75% of schwannomas. Tumors should be negative for

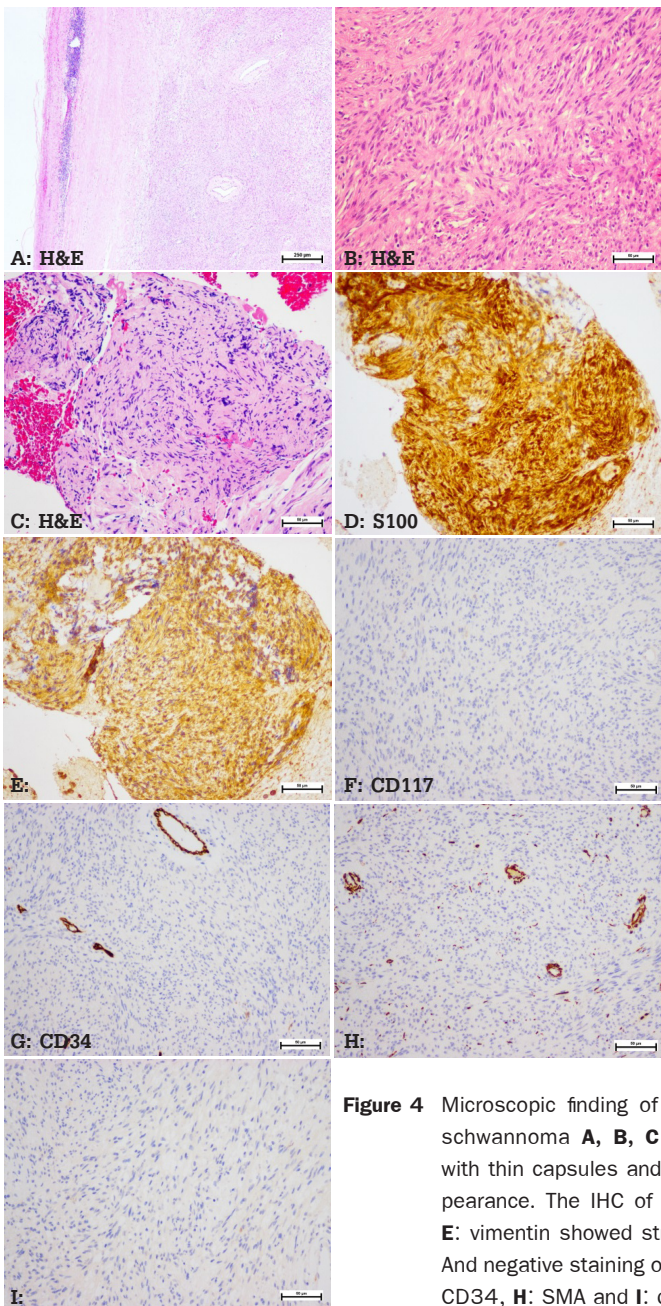


Figure 4 Microscopic finding of a patient with rectal schwannoma **A, B, C**: Spindle cell tumor, with thin capsules and nuclear palisade appearance. The IHC of **D**: S100 protein and **E**: vimentin showed strong positive staining. And negative staining of **F**: CD117 (c-kit), **G**: CD34, **H**: SMA and **I**: desmin.



CD117, CD34, and a smooth muscle actin (SMA).^{27,30} This is essential to differentiate schwannoma from other mesenchymal tumors, such as GIST, that showed positive for CD 117 as well as CD34, and leiomyoma that showed positive for SMA or desmin³¹. Immunohistochemistry of spindle cell tumors are presented in **Figure 5**.

Recent study presented aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) as a new, viable diagnostic marker for Schwann cell tumors. All schwannomas and neurofibromas were strongly positive for ALDH1. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) were positive too; but with a clear reduction of ALDH1 expression. All non-Schwann-cell-derived tumors showed no immunoreaction. Novel ALDH1 can be a diagnostic marker for schwannomas and neurofibromas, and the low level of its expression may provide malignant behavior of the tumor.³²

The microscopic examination of colorectal schwannoma can evaluate the malignant potential of the tumor from atypia of the nucleus

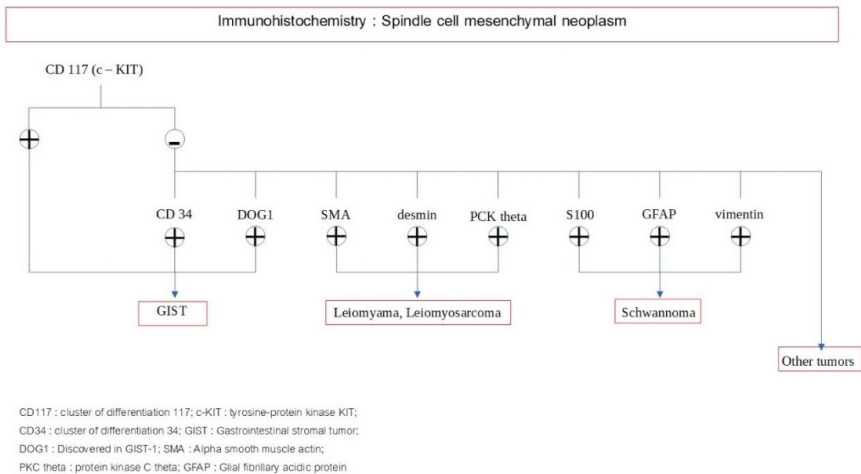



Figure 5 Immunohistochemistry of spindle cell mesenchymal tumors



and mitotic count by low, moderate and high (< 5, 6-10, > 10 per 50 high-power field), wherein high Ki67 expression index indicates malignant transformation.

Management

Minimally invasive procedures are proven to be beneficial due to the benign nature of the tumor, and can be performed safely by endoscopic resection, or transanal resection when the tumor displays no aggressive behaviour⁴. Currently, the standard treatment for colorectal schwannomas is surgical resection, with a free negative margin, so as to prevent the risk of local recurrence.³³ Routine radiotherapy and adjuvant chemotherapy has not been used.

Prognosis

Most colorectal schwannomas are benign with a favorable prognosis. They have an extremely low incidence of malignant transformation, are uncommon for recurrence or metastasis, and have an excellent prognosis after complete removal.

A higher risk of metastasis and recurrence has been associated with a tumor size larger than 5 cm, and mitotic activity rates of more than 5 mitoses per field, at high magnification.³⁴ The published case reports lacked complete pathologic description of the schwannoma, benign and malignant differentiation was not based on mitotic index. Malignant status was diagnosed based on history of local recurrence or distant metastasis. Nowadays, malignant colorectal schwannomas have been reported in about three cases; however, they lacked data on mitotic activity, Ki-67, and Mindbomb homolog 1 antibody (MIB-1).^{35,36,37} In these case reports, the



authors made their conclusions depending on the large size with numerous mitoses³⁵, and on the emergence of long-term local recurrence and liver metastasis.^{36,37} Das Gupta and Brasfield have reported the occurrence of loco-regional metastases in a few aggressive tumors (2%).³⁸ Metastatic spreading in the lymph nodes is rare.

Conclusion

Colorectal schwannoma is a rare primary gastrointestinal tract mesenchymal tumor. Most cases are asymptomatic and usually incidentally discovered during the screening of a colonoscopy. This subepithelial tumor lacks specific findings on CT or MRI and EUS images. A positive staining for S100 and vimentin, with negative staining of CD117, CD 34 along with smooth muscle actin is the gold standard for making a definite diagnosis. Complete surgical resection, with free margin is the mainstay treatment of colorectal schwannomas. It has an excellent prognosis, in which tumor recurrence or metastasis is extremely rare.

References

1. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999 ;30:1213-20.
2. McNeer G, Pack GT. *Neoplasms of the Stomach*. Philadelphia: JB Lippincott; 1974. p. 518-40.
3. Agaimy A, Markl B, Kitz J. Peripheral nerve sheath tumors of the gastrointestinal tract: a multicenter study of 58 patients including NF1-associated gastric schwannoma and unusual morphologic variants. *Virchows Arch* 2010;456:411-22.
4. Bohlok A, Khoury ME, Bormans A, Galdon MG, Vouche M, Nakadi IE, et al. Schwannoma of the colon and rectum: a systematic literature review. *World J Surg Oncol*



- 2018;16:125.
5. Shu Z, Li C, Sun M, Li Z. Intestinal Schwannoma: A Clinicopathological, Immunohistochemical, and Prognostic Study of 9 Cases. *Gastroenterol Res Pract* 2019;2019:3414678.
 6. Kida M, Kawaguchi Y, Miyata E, Hasegawa R, Kaneko T, Yamauchi H, et al. Endoscopic ultrasonography diagnosis of subepithelial lesions. *Digest Endosc* 2017;29:431-43.
 7. Aggarwal G, Satsangi B, Shukla S, Lahoti BK, Mathur RK, Maheshwari A. Rare asymptomatic presentations of schwannomas in early adolescence: three cases with review of literature. *Int J Surg* 2010;8:203-6.
 8. Verocay J. Zur Kenntniss der 'neurofibrome'. *Beitr Pathol Anat* 1910;48:1-692.
 9. Enstable-Puig JF, de Enstable-Puig RF, Haymaker W. Jose Verocay: Pioneer uruguayean neuropathologist. *Arch Fund Roux Ocefa* 1970;4:135-8.
 10. Stout AP. The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemoma). *Am J Cancer* 1935;24(4):751-780. doi: 10.1158/ajc.1935.751.
 11. Daimaru Y, Kido H, Hashimoto H, et al. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Humpathol* 1988; 19:257-64.
 12. Tedeschi M, Cuccia F, Angarano E, Piscitelli D, Gigante G, Altomare DF. Solitary schwannoma of the rectum mimicking rectal cancer. Report of a case and review of the literature. *Ann Ital Chir* 2011;82:309-12.
 13. Zhang K, Qu S, Li J, Cheng Y, Shi J, Liu T. A case report of rectal schwannoma treated with laparoscopic proctectomy. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e9866.
 14. Baig MM, Patel R, Kazem MA, Khan A. Schwannoma in the ascending colon, a rare finding on surveillance colonoscopy. *J Surg Case Rep* 2019;2019:rjz046.
 15. Kawamoto Y, Ome Y, Okabe M, Kawamoto K, Park T, Ito T. Two cases of Schwannoma of the colon. *J Jpn Coll Surg* 2016;41:82-8.
 16. Zibert K, Richards S, Darwin P. A patient with rectal Schwannoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:A25-6.
 17. Wang WB, Chen WB, Lin JJ, Xu JH, Wang JH, Sheng QS. Schwannoma of the colon:



- A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2016;11:2580-2.
18. Chayanupatkul M, Suarez MG, Sealock RJ. Colonic Schwannoma diagnosed by endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:A29-30.
 19. Tsunoda C, Kato H, Sakamoto T, Yamada R, Mitsumaru A, Yokomizo H, et al. A case of benign schwannoma of the transverse colon with granulation tissue. *Gastroenterology* 2009;3:116-20.
 20. Jung EJ, Han HS, Koh YC, Cho J, Ryu CG, Paik JH, et al. Metachronous schwannoma in the colon with vestibular schwannoma. *Ann Surg Treat Res* 2014;87:161-5.
 21. Kim G, Kim SI, Lee KY. Case report: Schwannoma of the sigmoid colon: a case report of a rare colonic neoplasm and review of literature. *F1000Res*. 2019;8:652.
 22. Sandraseca S, Karpayah S, Adznan MA, Hayati F, Azizan N, Sibin R. Huge solitary rectal schwannoma mimicking malignant polyp with a successful transanal excision. Poster presentation at 1st International Borneo Healthcare & Public Health Conference AND 4th Borneo Tropical Medicine and Infectious Disease Congress 2019.
 23. Kang JH, Kim SH, Kim YH, Rha SE, Hur BY, Han JK. CT Features of Colorectal Schwannomas: Differentiation from Gastrointestinal Stromal Tumors. *PLoS One* 2016;11:e0166377.
 24. Crist J, Hodge JR, Frick M, Leung FP, Hsu E, Gi MT, et al. Magnetic resonance imaging appearance of schwannomas from head to toe: a pictorial review. *J Clin Imaging Sci* 2017;7:38.
 25. Kwon JG, Kim EY, Kim YS, Chun JW, Chung JT, You SS, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonographic impression compared with pathologic diagnosis in gastrointestinal submucosal tumors. *Korean J Gastroenterol* 2005;45:88-96.
 26. Chen HT, Xu GQ, Teng XD, Chen YP, Chen LH, Li YM, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography for rectal neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol* 2014;20:10470-7.
 27. Barbeiroa S, Claudia M, Goncalvesa C, Arroja B, Canhoto M, Silva F, et al. Schwannoma-a rare subepithelial lesion of the colon. *Portuguese J Gastroenterol* 2015;22:70-4.



28. Kim TO. Colorectal subepithelial lesions. *Clin Endosc* 2015;48:302-7.
29. Tomozawa S, Masaki T, Matsuda K, Yokoyama T, Ishida T, Muto T. A schwannoma of the cecum: case report and review of japanese schwannomas in the large intestine. *J Gastroenterol* 1998;33:872-5.
30. Miettinen M, Shekitka KM, Sobin LH. Schwannomas in the colon and rectum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;25:846-55.
31. Pekmezci M, Reuss DE, Hirbe AC, Dahiya S, Gutmann DH, von Deimling A, et al. Morphologic and immunohistochemical features of malignant peripheral nerve sheath tumors and cellular schwannomas. *Mod Pathol* 2015;28:187-200.
32. Liesche F, Griessmair M, Barz M, Gempt J, Schlegel J. ALDH1 - A new immunohistochemical diagnostic marker for Schwann cell-derived tumors. *Clin Neuropathol* 2019;38:168-73.
33. Mekras A, Krenn V, Perrakis A, et al. Gastrointestinal schwannomas: a rare but important differential diagnosis of mesenchymal tumors of gastrointestinal tract. *BMC Surg* 2018;18(1):47.
34. Hornick JL, Bundock EA, Fletcher CDM. Hybrid schwannoma/perineurioma: clinicopathologic analysis of 42 distinctive benign nerve sheath tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1554-61.
35. Schwartz DA. Malignant schwannoma occurring with *Schistosoma japonicum*: a case report. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1982;13:601-5.
36. Catania G, Puleo C, Cardi F, Catalano F, Iuppa A, Buffone A. Malignant schwannoma of rectum a clinical and pathological contribution. *Chir Ital* 2001;53:873-7.
37. Bodner E, De los Santos EV. The malignant degeneration of a rectal neurinoma; "views on the tendency of the tumors of the nerve sheaths towards malignant degeneration". *Philipp J Surg Surg Spec* 1965;20:125-41.
38. Akgul E, Inal M, Soyupak SK, Binokay F, Bicakci K. Benign rectal schwannoma. *Eur J Radiol Extra* 2003;45:67-70.

ความเสี่ยงจากการทำงาน และการยศาสตร์ของการส่องกล้องทางเดินอาหาร (Occupational hazards for the endoscopist and ergonomic in endoscopy)

พญ.ศุภวดี วงศ์นิจศีล

อ. พญ.ธัญพร ฉันทโรจน์ศิริ

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลราชวิถี

ปัจจุบันการส่องกล้องเป็นหัตถการที่ทำบ่อยสำหรับแพทย์ระบบทางเดินอาหาร เนื่องด้วยจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น อาจทำให้แพทย์จำเป็นต้องยืนส่องกล้องเป็นระยะเวลานานๆ อาจเกิดการบาดเจ็บต่อร่างกาย ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อแพทย์ในระยะยาวได้ อีกทั้งการส่องกล้องทางเดินอาหาร จัดเป็นงานที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอุบัติเหตุในต่างด้านต่างๆ ทั้งในด้านความปลอดภัยของเครื่องมืออุปกรณ์ ความเสี่ยงที่จะสัมผัสสารคัดหลั่งต่างๆ ของผู้ป่วย สารเคมี การโดนรังสี รวมถึงภาวะการบาดเจ็บของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ การป้องกันความเสี่ยงจากการทำงานในด้านต่างๆ ต้องเริ่มมาจากความตระหนักที่จะสนใจวิธีการป้องกันอันตรายต่างๆ รวมถึงวิธีการทำงานอย่างปลอดภัย และความรู้ด้านการยศาสตร์จะช่วยลดการบาดเจ็บจากการทำงานได้ อย่างไรก็ดีในปัจจุบันยังไม่มามีมาตรฐานในเรื่องการปฏิบัติตัวในการลดความเสี่ยงจากการทำงานในห้องส่องกล้องอย่างจำเพาะเจาะจง บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการทำงานและลดการบาดเจ็บจากการส่องกล้อง

การลดความเสี่ยงจากการทำงานในห้องส่องกล้อง สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มหลักๆ ดังต่อไปนี้⁽¹⁾

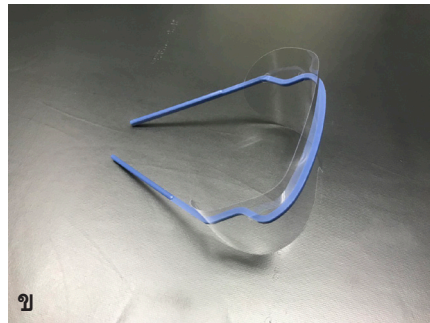
1. การใช้อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคล (Personal Protective Equipment; PPE)
2. การป้องกันอันตรายจากรังสี (Radiation Safety)
3. การยศาสตร์ (Ergonomics)

1. การใช้อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคล (Personal Protective Equipment; PPE)

อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคล (Personal Protective Equipment ; PPE) หมายถึงอุปกรณ์ชนิดต่างๆ ทั้งที่ใช้ชิ้นเดียวหรือใช้ประกอบกันหลายๆชิ้น เพื่อนำมาใช้ป้องกันการสัมผัสจากผู้ป่วย ตั้งแต่ผิวหนังผู้ป่วย เสื้อผ้า เยื่อเมือกต่างๆ ลมหายใจ จากเชื้อโรคที่สามารถแพร่กระจายได้ทั้งจากการสัมผัส ทางเลือด หรือแม้แต่ทางอากาศหายใจ สารคัดหลั่งที่อาจมีการติดเชื้อในห้องส่องกล้อง ประกอบไปด้วย น้ำลาย น้ำย่อยกระเพาะอาหาร น้ำดีจากท่อทางเดินน้ำดี น้ำจากการเตรียมลำไส้ส่องกล้อง อุจจาระ เป็นต้น อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคล ประกอบด้วย เสื้อกาวน์ (Gown), ถุงมือ (Gloves), หน้ากาก (Mask), แว่นตา (Eye protection) เป็นต้น ซึ่งการใช้อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคลนี้ เป็นมาตรฐานเดียวกับสมาคมป้องกันโรคติดเชื้อของสหรัฐอเมริกา (CDC) ที่กำหนดให้ใช้ในการป้องกันอันตรายจากความเสี่ยงในการทำงาน วิธีการใช้อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคล มีรายละเอียดดังต่อไปนี้ (ภาพที่ 1)

1.1 เสื้อกาวน์ (Gown) แนะนำให้ใส่ทุกครั้งและใส่ตลอดการทำหัตถการ เพื่อป้องกันการปนเปื้อน การสัมผัสสารคัดหลั่งของผู้ป่วย

1.2 ถุงมือ (Gloves) ควรใส่ตลอดการทำหัตถการ การจับอุปกรณ์ การขนย้ายผู้ป่วย รวมถึงการสัมผัสสารคัดหลั่งต่างๆ การเลือกใช้ถุงมือต้องเลือกถุงมือที่มีความยืดหยุ่น แข็งแรง ระวังในเรื่องของการแพ้ยางถุงมือในแต่ละบุคคลที่สวมใส่ และการสวมใส่ถุงมือเป็นระยะเวลาสั้นเกินไปอาจเกิดการระคายเคืองได้



ข

ค




ภาพที่ 1 ตัวอย่างอุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคล (Personal Protective Equipment; PPE)
ก. เสื้อคลุมป้องกันสารคัดหลั่ง ข. แว่นตา ค. ถุงมือชนิดใช้แล้วทิ้ง

1.3 แว่นตา (Eye protection) ควรใส่เพื่อลดความเสี่ยงที่สารคัดหลั่งกระเด็นเข้าตา หรือการฝอเลอเอามือขี้ตาซึ่งมือเราอาจปนเปื้อนเชื้อโรคส่งผลให้ตาเกิดการอักเสบติดเชื้อได้ การใส่แว่นสายตาสวนตัว หรือการใส่คอนแทคเลนส์ไม่ถือว่าเป็นการใช้อุปกรณ์ป้องกันที่พอเพียง แว่นตาที่ใช้ควรพอดีกับขนาดศีรษะ สวมใส่สบาย และมองเห็นได้อย่างชัดเจน

1.4 หน้ากาก (Mask) ควรสวมให้ครอบคลุมทั้งจมูกและปาก เพื่อลดความเสี่ยงทั้งจากการสูดดมอากาศที่มีเชื้อโรคปนเปื้อน และน้ำลายของผู้สวมหน้ากากกระเด็นออกสู่สิ่งแวดล้อม

สมาคมป้องกันโรคติดเชื้อของสหรัฐอเมริกา (CDC) ยังแนะนำให้ล้างมือ



(hand hygiene) อย่างถูกวิธี ทั้งก่อนและหลังทำหัตถการ และให้ตระหนักไว้เสมอว่า บริเวณนอกถุงมือ เสื้อกาวน์ หน้ากาก แว่นตา ล้วนปนเปื้อนเชื้อโรคทั้งสิ้น

นอกจากการใช้อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคลแล้ว วิธีการถอดอุปกรณ์ยังสำคัญอีกด้วย โดยสมาคมป้องกันโรคติดเชื้อของสหรัฐอเมริกา (CDC) แนะนำลำดับขั้นตอนการถอดอุปกรณ์คือ ถอดถุงมือ แว่นตา เสื้อกาวน์ และหน้ากาก ตามลำดับ

2. การป้องกันอันตรายจากรังสี (Radiation Safety)

การสัมผัสรังสีสำหรับแพทย์ระบบทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่เกิดระหว่างการทำส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP), การถ่างขยายท่อทางเดินอาหาร (dilatation), การใส่สายระบาย (stent insertion)⁽²⁾

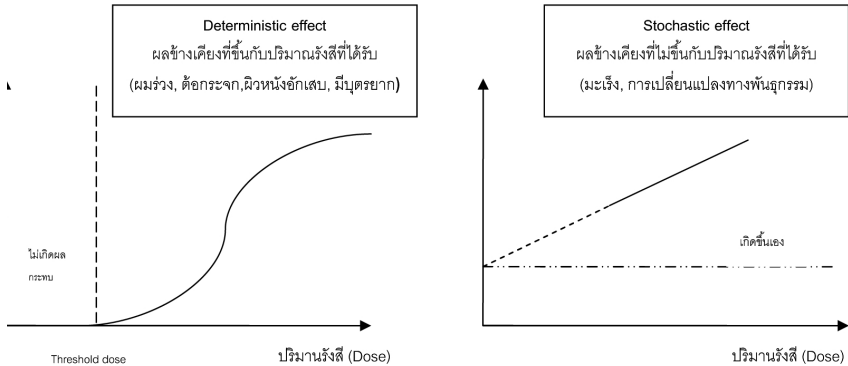
การสัมผัสรังสีสำหรับผู้ป่วยแล้วนั้น เป็นการสัมผัสแบบโดยตรง (direct beam) จากเครื่องฉายรังสีโดยทั่วไปแล้วระหว่างการทำส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนตัวผู้ป่วยจะได้รับรังสีโดยรวมประมาณ 2-16 นาที⁽³⁾ โดยหากมีหัตถการที่มากขึ้น ระยะเวลาที่สัมผัสรังสีก็มากขึ้นตามลำดับ ในขณะที่การสัมผัสรังสีสำหรับแพทย์และพยาบาลผู้ทำหัตถการ เป็นการสัมผัสรังสีแบบกระจัดกระจาย (scatter) จากตัวผู้ป่วย ไม่ได้สัมผัสโดยตรงจากเครื่องฉายรังสี

การบาดเจ็บของเซลล์มนุษย์ (human cellular injury) ที่เกิดจากรังสี ส่งผลให้เกิด 2 ผลกระทบหลักๆ คือ⁽³⁾

1. การทำลายเซลล์โดยตรง (direct cellular damage)
2. เกิดการสร้างอนุมูลอิสระ ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ทางอ้อม (production of reactive oxygen species)

เซลล์ที่บาดเจ็บจากการสัมผัสรังสี ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ชนิดของเซลล์, อายุ, เนื้อเยื่ออ่อน, เป็นต้น ซึ่งเนื้อเยื่อที่แตกต่างกันได้รับผลข้างเคียงจากการสัมผัสรังสีที่แตกต่างกัน แบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทหลักๆ คือ **(ภาพที่ 2)**

1. ผลข้างเคียงที่ขึ้นกับปริมาณรังสีที่ได้รับ (deterministic effect) หมายถึง



ภาพที่ 2 ผลข้างเคียงจากการสัมผัสรังสี

ถึง หากได้รับรังสีปริมาณมากขึ้น ก็จะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากขึ้นตามไปด้วย โดยผลข้างเคียงชนิดนี้ จะมีระดับขั้นที่ค่อนข้างชัดเจน (threshold level) ว่าเมื่อนายแสงไปเท่าใด จะเกิดผลข้างเคียงชนิดใดขึ้น ระดับความรุนแรงแปรผันตรงตามปริมาณรังสีที่ได้รับ (dose related) การบาดเจ็บลักษณะนี้ก่อให้เกิดเนื้อเยื่อผิดปกติ เช่น ต้อกระจก, ผิวหนังอักเสบ, ผมร่วง รวมถึงการมีบุตรยาก (infertility)


2. ผลข้างเคียงที่ไม่ขึ้นกับปริมาณรังสีที่ได้รับ (stochastic effect) หมายถึง เมื่อผู้ป่วยรายใดก็ตามได้รับการฉายรังสี จะมีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงชนิดนี้ โดยไม่ขึ้นกับว่าได้รับการฉายรังสีปริมาณมากหรือน้อย (by chance) ผลข้างเคียงในส่วนนี้ ได้แก่ การมีโอกาสเกิดมะเร็งชนิดใหม่ขึ้นจากการได้รับรังสี และการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม (genetic effect)

ปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยจะได้รับ ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยดังต่อไปนี้

1. ปัจจัยด้านผู้ป่วย (patient factors)

1.1 ขนาดร่างกายผู้ป่วยหรือความหนาของร่างกาย (Body mass or the thickness of the part of the body) ยิ่งผู้ป่วยมีความหนาของรูปร่างมากขึ้นเท่าไร ยิ่งต้องใช้รังสีมากขึ้นเท่านั้น เพื่อให้ได้ภาพที่มีความชัดเจน

1.2 อายุ (young age) เนื้อเยื่อของผู้ป่วยเด็ก มีความเสี่ยงที่จะได้รับผลกระทบมากกว่าเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่อผู้ใหญ่



1.3 โรคและข้อบ่งชี้ในการส่องกล้อง (The patient's disease and the indication for the procedure) หากโรคที่ต้องทำการส่องกล้องที่ได้รับรังสีมีความยากและซับซ้อน มีหัตถการที่ต้องทำหลายขั้นตอน ก็ยิ่งเพิ่มขนาดปริมาณรังสีที่จะได้รับ

1.4 เคยได้รับรังสีมาก่อน (Previous radiation exposure)

1.5 ผู้ป่วยมีภาวะความไวต่อการได้รับรังสี (Radiosensitivity in some patients) เช่น ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อเสื่อมและการประสานงานและหลอดเลือดฝอยพอง (ataxia-telangiectasia), โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective-tissue disease), โรคเบาหวาน เป็นต้น

2. ปัจจัยด้านเครื่องมืออุปกรณ์ (Equipment factors)

2.1 ค่าติดตั้งเริ่มต้นจากเครื่องกำเนิดรังสีที่ผลิตมาจากแต่ละบริษัท (Manufacturers' settings for fluoroscopic dose rates)

2.2 ตำแหน่งที่วางเครื่องกำเนิดรังสี (The position of the x-ray source relative to the patient and staff) การจัดให้หลอดเอกซเรย์อยู่ใต้เตียงผู้ป่วย (under-couch X ray tube) มีการกระเจิงของรังสีสู่เลนส์ตาน้อยกว่าการจัดหลอดเอกซเรย์อยู่เหนือเตียงผู้ป่วย (Over-couch X ray tube) แต่ในทางกลับกันจะมีการกระเจิงของรังสีไปยังขาของบุคลากรมากกว่า

2.3 เครื่องเอกซเรย์ฟลูออโรสโคปีมีระบบการปล่อยรังสีแบบเป็นจังหวะ (Pulse frequency) ยิ่งตั้งจำนวนอัตราการปล่อยรังสีต่ำลง ก็จะช่วยยิ่งทำให้การรับรังสีของผู้ป่วยและบุคลากรลดลง

2.4 มีการควบคุมคุณภาพของอุปกรณ์อย่างเหมาะสม (Appropriate quality control) เครื่องมืออุปกรณ์พร้อมใช้งาน อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคล (PPE) รวมถึงอุปกรณ์กันรังสีเป็นปัจจัยหลักที่สำคัญของการป้องกันอันตรายจากรังสี

2.5 เครื่องเอกซเรย์ฟลูออโรสโคปีมีระบบการเก็บรูปที่ดีที่สุดที่สามารถเปิดดูย้อนกลับได้ เพื่อให้สามารถกลับไปดูภาพเก่าได้ตามต้องการโดยไม่ต้องเสี่ยงต่อการฉายรังสีใหม่อีกครั้ง



2.6 มีระบบตั้งเตือน (Alarm level) หากมีการฉายรังสีเป็นเวลานานหรือปริมาณที่มากเกินไปกำหนด

3. ปัจจัยด้านการทำหัตถการ (Procedure related factors)

3.1 ระยะเวลาการฟลูโอโรสโคป

3.2 การใช้ฟังก์ชันคอลลิเมชัน (collimation) เพื่อปรับพื้นที่ซึ่งรังสีผ่านให้จำกัดอยู่เฉพาะบริเวณที่สนใจ จะช่วยลดปริมาณรังสีต่อผู้ป่วยและบุคลากร

3.3 จำนวนรูปที่ถ่าย

3.4 การใช้ฟังก์ชันขยายภาพ (Magnification) แม้จะทำให้มองเห็นรายละเอียดของภาพได้มากขึ้น แต่มีผลเพิ่มอัตราการใช้รังสีด้วย

3.5 การจัดระยะห่างระหว่างหลอดเอกซเรย์กับตัวผู้ป่วยให้ใกล้ที่สุด และจัดระยะห่างระหว่างตัวผู้ป่วยกับตัวรับภาพให้ใกล้ที่สุด

แนวทางการป้องกันอันตรายจากรังสี

นอกจากนี้ การใช้อุปกรณ์ป้องกันรังสี (Shielding) เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับบุคลากรทุกคนที่ปฏิบัติงาน มาตรฐานของเสื้อตะกั่ว (lead apron) ควรมีความหนาของตะกั่ว 0.5 มิลลิเมตร จะสามารถป้องกันรังสีได้มากกว่าร้อยละ 90

เสื้อตะกั่วที่เหมาะสม ควรเป็นเสื้อตะกั่วแบบ 2 ชั้น (2 lead aprons) เพื่อเป็นการแบ่งน้ำหนักลงที่สะโพกของผู้สวมใส่และลดการดึงตัวของกล้ามเนื้อไหล่และคอ เสื้อตะกั่วรุ่นใหม่อาจมีน้ำหนักที่เบาขึ้นและมีไทรอยด์ชีลด์ (thyroid shield) ในตัว (ภาพที่ 3) และควรแขวนเสื้อตะกั่วในแนวตั้งเพื่อป้องกันการหักงอของแผ่นตะกั่ว

ยังไม่มีข้อแนะนำที่แน่ชัดในเรื่องการใส่แว่นตากันรังสี สมาคมทางเดินอาหารประเทศสหรัฐอเมริกา (ASGE) แนะนำให้สวมแว่นกันรังสีในกรณีที่มีปริมาณผู้ป่วยเยอะหรือเครื่องเอกซเรย์ฟลูโอโรสโคปมีหลอดเอกซเรย์อยู่เหนือตัวผู้ป่วย (over-couch system) ก็เพียงพอ⁽³⁾ แถบวัดปริมาณรังสี (a radiation-exposure dosimeter) ควรติดไว้ใกล้กับเสื้อตะกั่วโดยควรติดไว้ตำแหน่งบริเวณคอ หรืออาจติดไว้บริเวณเอวแทนได้ โดยบุคลากรทุกคนควรได้รับการรายงานปริมาณรังสีที่วัดได้ในแต่ละรอบการรายงาน



แว่นตานิรภัย

ปลอกคอป้องกันรังสี (thyroid shield)

แถบวัดปริมาณรังสี

ชุดตะกั่ว 2 ชั้น

ภาพที่ 3 ตัวอย่างการแต่งกายขณะทำงานที่สัมผัสรังสี

การทำงานที่ต้องได้รับการสัมผัสรังสี สามารถยึดหลัก “ALARA” (As low as reasonably achievable) ดัง ตารางที่ 1

3. การยศาสตร์ (Ergonomics)

การยศาสตร์ (Ergonomics) Ergo มาจากภาษากรีกแปลว่า งาน, nomos แปลว่า การกำหนด การยศาสตร์เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างคนกับลักษณะการทำงาน เครื่องมืออุปกรณ์ สิ่งแวดล้อมเพื่อออกแบบปรับปรุงให้เกิดรูปแบบที่เหมาะสมในการทำงานเพื่อลดอุบัติเหตุการเกิดการบาดเจ็บระหว่างทำงาน และเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพการทำงานสูงสุด⁽⁴⁾

3.1 ความชุกของอัตราการบาดเจ็บของระบบข้อและกล้ามเนื้อของแพทย์ระบบทางเดินอาหาร



ตารางที่ 1 “ALARA” (As low as reasonably achievable) ลดการสัมผัสรังสีขณะทำงาน

1. ใช้เวลาให้สั้นที่สุด
2. บุคลากรควรอยู่ห่างเครื่องฉายรังสีให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้
3. ใส่เสื้อกันตะกั่วกันทรวงอกอย่างถูกต้อง
4. หลีกเลี่ยงการขยายภาพถ้าไม่จำเป็น
5. ใช้ระบบการปล่อยรังสีแบบเป็นจังหวะ (pulsed)
6. การใช้ฟังก์ชันคอลลิเมชัน (collimation) เพื่อปรับพื้นที่ซึ่งรังสีผ่านให้จำกัดอยู่เฉพาะบริเวณที่สนใจ
7. หลีกเลี่ยงการฉายรังสีแนวเฉียง (oblique view)
8. การจัดให้ตัวผู้ป่วยอยู่ใกล้ตัวรับภาพให้มากที่สุด

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่าแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารประมาณร้อยละ 37-89 มีการบาดเจ็บของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อ โดยบริเวณที่มีอาการส่วนใหญ่คือ มือและนิ้วมือ (ร้อยละ 14-82), หลัง (ร้อยละ 15-57), คอ (ร้อยละ 9-46), ไหล่ (ร้อยละ 9-19), และข้อศอก (ร้อยละ 8-15)⁽⁵⁾

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อได้แก่ การทำหัตถการซ้ำๆ (repetition), หัตถการที่ใช้แรงมาก (high force), การอยู่ในท่าทางที่ใช้ข้อต่อ ไหล่ ข้อมือ คอ ไม่เหมาะสม (awkward wrist, shoulder, neck postures) และการยืนเป็นเวลานานๆ (prolonged constrained posture) และอีกทั้งยังมีเทคนิคที่เฉพาะเจาะจงสำหรับการส่องกล้อง (specific maneuver) เช่นการใช้นิ้วในการควบคุมปุ่มการเคลื่อนไหวของกล้อง, การใช้เทคนิคการทอร์ค (torqueing with the right hand) เป็นต้น เหล่านี้ล้วนทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อระบบกระดูกและกล้ามเนื้อทั้งสิ้น

มีการบาดเจ็บบางชนิดที่ได้รับการรายงานว่าเป็นการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นโดยเฉพาะเจาะจงต่อแพทย์ส่องกล้องระบบทางเดินอาหารได้แก่^(2,6) (ภาพที่ 3)

1. Endoscopists' thumb หรือเอ็นข้อมืออักเสบ หัวแม่มือซ้าย (DeQuervain's tenosynovitis of the left thumb) เกิดจากการกางและเหยียดนิ้วหัวแม่มือ

มือซ้ำๆ (repeated abduction and extension) เพื่อจัดการการหมุนของกล้องส่องลำไส้ใหญ่

2. Biliary endoscopist's knuckle เป็นการบาดเจ็บของข้อต่อ metacarpophalangeal ขวาท่าให้เกิดการผิดรูป (deformity) เกิดจากการใส่เครื่องมืออุปกรณ์ต่างๆ ผ่านช่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน (ERCP) โดยเป็นการใส่ซ้ำๆ ใส่ผ่านจุดตีบยากๆ ที่ต้องใช้แรงในการดันต่อสู้กับจุดตีบ

มีการศึกษาสำรวจในแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารประเทศญี่ปุ่น ในปี พ.ศ. 2553⁽⁷⁾ พบว่าการบาดเจ็บของมือและนิ้วมือโดยเฉพาะดัชนีชี้ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหาร เปรียบเทียบกับแพทย์ที่ไม่ใช่แพทย์ส่องกล้อง (ร้อยละ 17 ต่อร้อยละ 6 ค่า $p = 0.04$) โดยมี อายุของแพทย์ เป็นปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์ต่อการเกิดการบาดเจ็บ โดยพบว่าแพทย์อายุมากกว่า 40 ปี ขึ้นไป จะพบอัตราการบาดเจ็บของมือและนิ้วมากกว่าแพทย์ที่อายุน้อยกว่า 40 ปี ถึง 2.7 เท่า ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นๆ ที่อายุไม่ส่งผลต่อการบาดเจ็บ แต่ที่น่าแปลกใจคือในการศึกษาเดียวกันนี้พบว่าแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารกลับมีความสนใจในเรื่องการป้องกันการเกิดการบาดเจ็บของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อน้อยกว่าแพทย์ที่ไม่ใช่แพทย์ส่องกล้อง (ร้อยละ 12 กับร้อยละ 33 ค่า $p < 0.0001$)

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2556⁽⁸⁾ พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการเกิดการบาดเจ็บของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อในแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารคือ ปริมาณผู้ป่วยส่องกล้องที่มากกว่า 20 คน/สัปดาห์, ปริมาณชั่วโมงการยื่นส่องกล้องมากกว่า 16 ชั่วโมง/สัปดาห์ และระยะเวลานับเป็นปีของแพทย์แต่ละคนในการทำงานด้านการส่องกล้อง เหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการบาดเจ็บของระบบกระดูกและกล้ามเนื้อทั้งสิ้น โดยการศึกษาพบว่า บริเวณที่เกิดการบาดเจ็บที่พบบ่อยที่สุดคือ กล้ามเนื้อคอและหลังส่วนบน (ร้อยละ 29) นิ้วหัวแม่มือซ้าย (ร้อยละ 28) และพบว่ามีเพียงร้อยละ 55 ของแพทย์ที่ได้รับการบาดเจ็บมีการปรับปรุงเปลี่ยนแปลงรูปแบบการทำงานเพื่อลดอัตราการเกิดการบาดเจ็บ

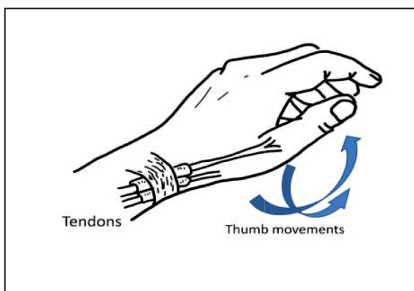
มี 1 การศึกษาที่ศึกษาถึงอัตราการเกิดการบาดเจ็บในแพทย์ต่อยอดระบบทางเดินอาหาร (gastroenterology fellows)⁽⁹⁾ โดยสำรวจแพทย์ต่อยอดระบบทาง



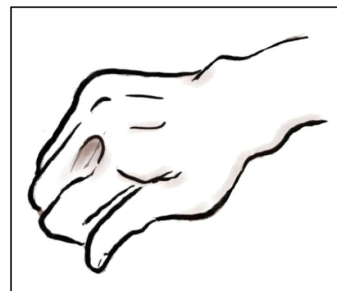
เดินอาหารในประเทศสหรัฐอเมริกา เก็บข้อมูลในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2559 มีผู้ตอบแบบสอบถาม 156 คน พบว่า 74 คนหรือร้อยละ 47 เกิดการบาดเจ็บต่อระบบกระดูกและกล้ามเนื้อที่สัมพันธ์กับการส่องกล้อง โดยร้อยละ 85 เกิดการบาดเจ็บในช่วง 1 ปีแรกของการศึกษาแพทย์ต่อยอด โดยบริเวณที่บาดเจ็บที่พบบ่อยที่สุดคือ ข้อมือขวา (ร้อยละ 53) นิ้วหัวแม่มือซ้าย (ร้อยละ 42) กล้ามเนื้อหลัง (ร้อยละ 27) และคอ (ร้อยละ 22) โดยแพทย์ที่มีการบาดเจ็บนี้พบว่าเป็นแพทย์ผู้ที่ไม่ผ่านการเรียนการยศาสตร์การส่องกล้องมาก่อนถึงร้อยละ 74 โดยไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการบาดเจ็บไม่ว่าจะเป็น เพศ อายุ จำนวนปีที่เรียนแพทย์ต่อยอด จำนวนชั่วโมง หรือ ปริมาณผู้ป่วย และจากการศึกษานี้พบว่าการเรียนการยศาสตร์การส่องกล้องเป็นที่ต้องการมากสำหรับแพทย์ต่อยอดระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มแพทย์ที่ได้รับการบาดเจ็บมาก่อน จึงทำให้สรุปได้ว่าการไม่ได้เรียนด้านการยศาสตร์การส่องกล้องเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้แพทย์ต่อยอดระบบทางเดินอาหารมีโอกาสได้รับบาดเจ็บจากการทำงาน

3.2 การกำหนดการยศาสตร์ที่เหมาะสมในการส่องกล้องทางเดินอาหาร (Optimizing the ergonomics of endoscopy)

ปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานสากลในการกำหนดมาตรฐานสำหรับการจัดวางความสูงของอุปกรณ์ต่างๆ ในห้องส่องกล้องทางเดินอาหาร คำแนะนำต่อไปนี้เป็นการ



endoscopists' thumb/ DeQuervain's tenosynovitis of the left thumb



biliary endoscopist's knuckle

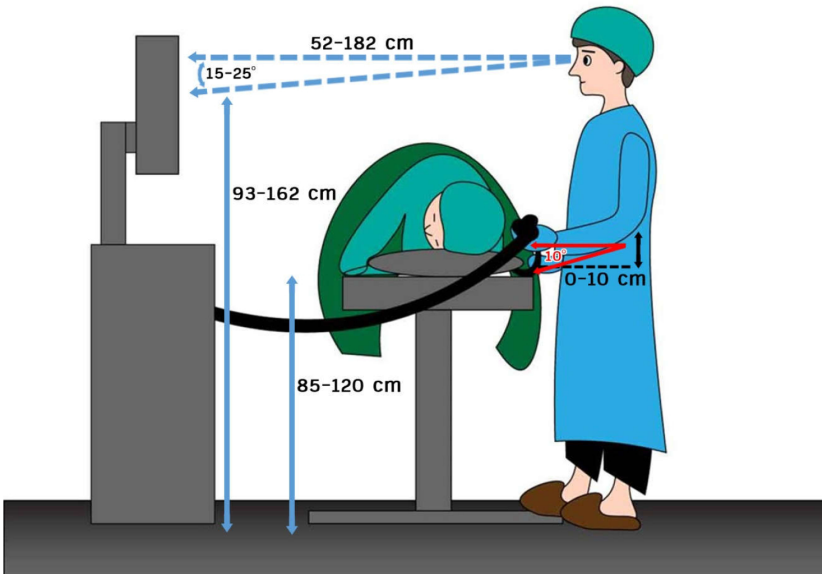
ภาพที่ 4 การบาดเจ็บจากการทำงานของแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหาร

ดัดแปลงมาจากมาตรฐานของการผ่าตัดแบบส่องกล้อง (laparoscopic surgery) และมาจากบทความด้านการยศาสตร์ต่างๆ โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้^(6,10) (ภาพที่ 4)

1. ตำแหน่งการวางจอภาพและความสูงของจอภาพ (Monitor location and height)

- **ตำแหน่งการวางจอภาพ:** ควรตั้งวางอยู่หน้าต่อแพทย์ผู้ทำการส่องกล้อง เพื่อลดการเคลื่อนไหวของกระดูกข้อต่อบริเวณคอ และเพื่อให้กล้ามเนื้อบ่า ไหล่ และหลังวางอยู่ในท่าปกติโดยค่าเฉลี่ยส่วนสูงตั้งแต่ค่าเฉลี่ยเปอเซนไทล์ที่ 5 ของผู้หญิงถึงเปอเซนไทล์ที่ 95 ของผู้ชาย ความสูงที่เหมาะสมของการวางจอภาพ อยู่ที่ประมาณ 93-162 เซนติเมตร (36.6-63.8 นิ้ว) จากพื้น

- **ความสูงของจอภาพจากพื้น:** ควรปรับตำแหน่งให้ขึ้นลงได้ตามความสูงของแพทย์ผู้ทำการส่องกล้อง ความสูงของจอภาพควรจัดให้สูงพอดีกับที่ระดับกึ่งกลางจอภาพอยู่ในระดับสายตาของแพทย์ผู้ส่องกล้อง โดยมีมุมไม่เกิน 15-25 องศา



ภาพที่ 5 ตำแหน่งการวางจอภาพและระยะห่างที่เหมาะสมสำหรับการส่องกล้อง



ระดับสายตา โดยค่าเฉลี่ยส่วนสูงตั้งแต่ค่าเฉลี่ยเปอเซนไทล์ที่ 5 ของผู้หญิงถึงเปอเซนไทล์ที่ 95 ของผู้ชาย ความสูงที่เหมาะสมของการวางจอภาพ อยู่ที่ประมาณ 93-162 เซนติเมตร (36.6-63.8 นิ้ว) จากพื้น

- **ระยะห่างของจอภาพกับแพทย์ผู้ทำการส่องกล้อง:** กึ่งกลางของจอภาพ ควรอยู่ในระดับสายตาของแพทย์ผู้ส่องกล้อง โดยมีมุมไม่เกิน 15-25 องศาใต้ต่อระดับสายตา ระยะห่างจากจอภาพกับแพทย์ผู้ส่องกล้องขึ้นอยู่กับขนาดของจอภาพ ความชัดของภาพ แต่โดยทั่วไปควรมีระยะห่างประมาณ 52-182 เซนติเมตร (20.5-63.8 นิ้ว)

2. ความสูงของเตียง (optimal bed height)

เตียงทำหัตถการการส่องกล้องควรเป็นเตียงที่ปรับขึ้นลงได้ และความสูงของเตียงควรอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสมที่สามารถทำให้ข้อศอก กล้ามเนื้อไหล่ และหลังวางตัวอยู่ในท่าที่สบาย สำหรับการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ตำแหน่งของสายกล้องควรอยู่ในตำแหน่งเดียวกับระดับข้อศอก หรืออยู่ใต้ต่อระดับข้อศอกไม่เกิน 10 เซนติเมตร เพื่อลดโอกาสการงอตัวไปข้างหน้า (forward flexion) และลดการบิดของหัวไหล่ขวา โดยค่าเฉลี่ยระดับความสูงของระดับข้อศอกตั้งแต่ค่าเฉลี่ยเปอเซนไทล์ที่ 5 ของผู้หญิงถึงเปอเซนไทล์ที่ 95 ของผู้ชาย ความสูงของเตียงทำหัตถการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ อยู่ที่ประมาณ 85-120 เซนติเมตร (33.5-47.2 นิ้ว)

3. ที่รองพนักหลัง (cushion mat)

ที่รองพนักหลัง มีประโยชน์ในการช่วยลดความเมื่อยล้าของขาทั้ง 2 ข้าง โดยช่วยลดการเกิดท่ายืนที่ไม่มั่นคง (postural instability) จากการเคลื่อนไหวเบาๆ ของกล้ามเนื้อขา ทำให้เพิ่มการไหลเวียนเลือดไปยังขา 2 ข้างมากขึ้น และที่รองพนักหลังนี้ยังได้ถูกแนะนำให้ใช้ในสถานที่ทำงานต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับงานที่ต้องยืนนานๆ บนพื้นแข็ง⁽¹¹⁾

ที่รองพนักหลังนี้ควรทำความสะอาดได้ง่าย หรือเป็นแบบที่ใช้แล้วทิ้ง และควรมีการออกแบบให้ลดการสั่น เพื่อป้องกันการเกิดการสั่นล้ม นอกจากนี้การใช้ที่รองรองเท้า (cushion insoles) ยังช่วยเพิ่มความสบายของกล้ามเนื้อขา กับการยืนเป็นเวลานานๆ อีกด้วย

4. การพักเบรก (adequate break time)

ระหว่างการทำให้ต้อการส่องกล้องเป็นเวลานาน ควรมีการพักระหว่างทำงานบ้าง เพื่อลดการตึงตัวของกล้ามเนื้อ ให้กล้ามเนื้อทุกส่วนโดยเฉพาะอย่างยิ่งกล้ามเนื้อขา ไหล่ และหลัง เพื่อลดอัตราการเกิดการบาดเจ็บ⁽¹²⁾ การพักไม่ได้หมายความว่าต้องนั่งพักเท่านั้น การพักหมายถึงการพักจากการส่องกล้อง โดยอาจใช้เวลาในการพิมพ์รายงาน เขียนเอกสาร เป็นต้น

5. การออกกำลังกายเพื่อป้องกันการบาดเจ็บ (preventive exercise)

ก่อนทำให้ต้อการควรมีการยืดกล้ามเนื้อนิ้วมือ ข้อมือ คอ บ่า ไหล่ทั้งสองข้าง และหลัง โดยยืดทั้งแบบท่างอและท่าเหยียด (flexion and extension) แม้จะใช้เวลาไม่กี่นาทีก็ตาม ยังสามารถเกิดประโยชน์ ช่วยคลายกล้ามเนื้อ ลดอาการปวดตึงของกล้ามเนื้อจากการใช้งานลักษณะซ้ำๆ และเป็นเวลานาน⁽¹⁰⁾

มีการศึกษาหนึ่งเกี่ยวกับการยศาสตร์การทำงานของอาชีพที่มีลักษณะการทำงานเหมือนแพทย์ผู้ทำการส่องกล้อง⁽¹³⁾ (ยืนนาน ใช้กล้ามเนื้อคอ บ่า ไหล่) แบ่งคนออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ออกกำลังกายเป็นประจำเทียบกับกลุ่มไม่ออกกำลังกาย พบว่ากลุ่มที่ออกกำลังกายเป็นประจำ จะมีอัตราการเกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อคองน้อยกว่า และฟื้นตัวเร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ออกกำลังกาย

3.3 ข้อแนะนำพิเศษในแต่ละหัตถการ (Procedural specific recommendations)⁽⁶⁾

1. การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy; EGD) โดยทั่วไปการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเป็นหัตถการที่ไม่ได้ใช้เวลาาน โดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 14 ± 6 นาที ด้วยระยะเวลาที่ไม่นานจึงเชื่อว่าไม่น่าส่งผลต่อการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ แต่อย่างไรก็ตาม ขณะที่ทำการส่องกล้องควรอยู่ในท่าที่สามารถประคองร่างกายให้อยู่ในลักษณะตรง (maintenance of neutral body posture) เพื่อลดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อบ่าและหลัง

2. การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (colonoscopy) โดยทั่วไปการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และทวารหนัก หากไม่มีการตัดชิ้นเนื้อหรือทำหัตถการเพิ่มเติม ใช้เวลาประมาณ 23.4 ± 11.1 นาที หากมีหัตถการอย่างอื่นเพิ่ม ใช้เวลาโดย



เฉลี่ยประมาณ 26.4 ± 12.5 นาที การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ก่อให้เกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อจากการใช้งานมากเกินไป (Overuse injury) เพราะมีการใช้แรงที่ข้อมือขามากในการบิดซ้ายๆ นิ้วหัวแม่มือซ้ายในการหมุนควบคุมทิศทางกล้อง และมีการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหลังและขาจากการยืนในท่าที่ไม่เหมาะสมเป็นเวลานานมีเทคนิควิธีที่ช่วยลดการเกิดการบาดเจ็บที่นิ้วหัวแม่มือซ้าย หรือที่เรียกว่า endoscopists' thumb หรือ เอ็นข้อมืออักเสบ นิ้วหัวแม่มือซ้าย (DeQuervain's tenosynovitis of the left thumb) คือ

2.1 “Left hand shaft grip” โดยการใช้มือซ้ายในการถือกล้องส่วนที่ควบคุมทิศทาง (control section) และใช้นิ้วนาง นิ้วก้อยข้างซ้ายในการช่วยจับปลายกล้องดันกล้องเข้าลำไส้ใหญ่ ทำให้มือขวาว่าง เพื่อใช้มือขวาในการหมุนปรับทิศทางกล้องที่ตำแหน่งปุ่มใหญ่ (Big knob) หรือใช้ในการใส่สายทำหัตถการอย่างอื่น (ภาพที่ 6)

2.2 “Pinkie maneuver” วิธีเหมือนกับ “left hand shaft grip” แต่ต่างกันที่ใช้นิ้วก้อยซ้ายนิ้วเดียวในการเกี่ยวลำกล้องไว้ โดยเว้นระยะห่างจากผู้ป่วยเพียงเล็กน้อย เพื่อป้องกันการเกิดกล้องไหลกลับ



ภาพที่ 6 Left hand shaft grip การใช้นิ้วนางและนิ้วก้อยมือซ้ายเกี่ยวสาย colonoscope ไว้เพื่อให้มือขวาว่าง และใช้ในการควบคุมทิศทางกล้อง (dial the knob)



ภาพที่ 7 ตัวอย่าง extendor knob

นอกจากนั้นยังมีอุปกรณ์เสริมต่างๆ ที่ช่วยลดแรงในการทำงาน เช่น “extendor knob” เพื่อให้การบังคับทิศทางกล้องด้วยนิ้วมือสะดวกยิ่งขึ้น (ภาพที่ 7) การออกแบบกล้องรุ่นใหม่ๆ ที่มีน้ำหนักเบาขึ้นให้ใช้งานได้ง่ายขึ้น เป็นต้น

3. การส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP) การใส่เสื่อกันตะกั่ว มีน้ำหนักโดยเฉลี่ยประมาณ 6-9 กิโลกรัม ทำให้กระดูกสันหลังของเราต้องได้รับน้ำหนักเป็นจำนวนมาก การใช้เสื่อกันตะกั่ว 2 ชิ้น จึงเป็นการเบี่ยงน้ำหนักจากตัวเลื้อยส่วนบนลงที่สะโพก ช่วยลดการเกร็งของกล้ามเนื้อบ่าและไหล่⁽¹⁶⁾

มีการศึกษาเก็บรวบรวมข้อคิดเห็นของแพทย์ผู้ทำการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน ที่ประเทศแคนาดา⁽¹⁷⁾ พบความเสี่ยงที่เป็นปัจจัยในการเกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อขณะทำการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน ดังตารางที่ 2

4. การส่องกล้องอัลตราซาวด์ (Endoscopic ultrasound; EUS) ในกรณีการส่องกล้องอัลตราซาวด์ มีข้อควรระวังเพิ่มเติมคือน้ำหนักของตัวกล้องนั้นเป็นปัจจัยสำคัญ โดยกล้องอัลตราซาวด์ชนิด mechanic มีน้ำหนักส่วนหัวกล้องประมาณ 0.9 กก. ซึ่งข้อมือซ้ายต้องได้รับน้ำหนักมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกล้องอัลตราซาวด์ชนิด electronic ที่มีน้ำหนักประมาณ 0.5 กก. ดังนั้นการใช้กล้องอัลตราซาวด์ชนิด



ตารางที่ 2 ปัจจัยในการเกิดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อขณะทำการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและ
 ตับอ่อน (อ้างอิงจาก O'Sullivan S, Bridge G, Ponich T. Musculoskeletal injuries
 among ERCP endoscopists in Canada. Can J Gastroenterol 2002;16:369-74)

ปัจจัยเสี่ยง	ร้อยละที่คาด ว่าน่าจะเสี่ยง	วิธีปรับเปลี่ยนแก้ไข
การออกแบบห้องให้ เหมาะกับการทำงาน	58	ควรรออกแบบการวางจอภาพและจอฟลูโอโรสโคป ให้อยู่แนวระดับสายตาและอยู่คู่กันเพื่อลดการ เคลื่อนไหวของกระดูก และกล้ามเนื้อคอ
เตียงที่ปรับขึ้นลงได้	75	เตียงผู้ป่วยควรปรับระดับสูงต่ำได้ตามความสูงของ แพทย์และให้ข้อศอกอยู่ในท่าที่สบายและสามารถ งอได้ 90 องศา
ชนิดของกล้อง	11	กล้อง videoscope ดีกว่ากล้อง fiber optics โดย เฉพาะอย่างยิ่งป้องกันการเกิดการบาดเจ็บของ กล้ามเนื้อคอ
ชนิดของเสื้อกันตะกั่ว	61	เสื้อกันตะกั่ว 2 ชั้นดีกว่าชั้นเดียว
การหยุดพักเบรก	34	การหยุดพักเบรกระหว่างการทำ ERCP เป็นการช่วย ลดการตึงของกล้ามเนื้อ
ชนิดของการรักษาเมื่อ ได้รับบาดเจ็บ	81	การออกกำลังกายเป็นประจำ ช่วยลดการเกิดการ บาดเจ็บของกล้ามเนื้อขณะทำ ERCP

electronic จะช่วยลดการบาดเจ็บของข้อมือ

กล่าวโดยสรุป การส่องกล้องทางเดินอาหารเป็นการทำงานที่เสี่ยงต่อการ
 เกิดการบาดเจ็บต่อกล้ามเนื้อและกระดูก การบาดเจ็บมีตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงพิการผิด
 รูป จนไม่สามารถทำงานต่อไปได้ การป้องกันการบาดเจ็บจากการทำงานจึงเป็นเรื่องที่
 ควรตระหนักและให้ความสำคัญมากพอๆ กับการให้ความสำคัญของการทำงาน ไม่
 ควรละเลยหากเกิดการบาดเจ็บแม้เพียงเล็กน้อย เกิดขึ้น เพราะการบาดเจ็บเล็กน้อย
 น้อยๆเป็นระยะเวลานานๆเป็นการสะสมการบาดเจ็บ อาจทำให้เกิดความพิการได้ไม่
 อนาคต



References

1. Pedrosa MC, Farraye FA, Shergill AK, et al. Minimizing occupational hazards in endoscopy: personal protective equipment, radiation safety, and ergonomics. *Gastrointest Endosc* 2010;72:227-35.
2. Ofori E, Ramai D, John F, Reddy M, Ghevariya V. Occupation-associated health hazards for the gastroenterologist/endoscopist. *Ann Gastroenterol* 2018;31:448-55.
3. Urodomo L, Cohen H, Fried M, et al. Minimizing radiation exposure for patients and staff in endoscopy: a joint ASGE/IAEA/WGO guideline.
4. Siau K, Anderson JT. Ergonomics in endoscopy: Should the endoscopist be considered and trained like an athlete?. *EndoscInt Open* 2019;7(6):E813-5.
5. Yung DE, Banfi T, Ciuti G, et al. Musculoskeletal injuries in gastrointestinal endoscopists: a systematic review. *Expert Rev GastroenterolHepatol* 2017;11:939-47.
6. Shergill AK, McQuaid KR, Rempel D. Ergonomics and GI endoscopy. *GastrointestEndosc* 2009;70:145-53.
7. Kuwabara T, Urabe Y, Hiyama T, et al. Prevalence and impact of musculoskeletal pain in Japanese gastrointestinal endoscopists: a controlled study. *World J Gastroenterol* 2011;17:1488-93.
8. Ridtiti W, Coté GA, Leung W, et al. Prevalence and risk factors for musculoskeletal injuries related to endoscopy. *GastrointestEndosc* 2015;81:294-302.
9. Villa E, Attar B, Trick W, et al. Endoscopy-related musculoskeletal injuries in gastroenterology fellows. *EndoscInt Open* 2019;07:E808-12.
10. Singla M, Kwok R, Deriban G, et al. Training the endo-athlete: An update in ergonomics in endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1003-6.
11. Shelly A. Best practices: ergonomic standing surfaces for workers. *Occup Health Saf* 2005;74:128,130-4.
12. Harvin G. Review of musculoskeletal injuries and prevention in the endoscopy practitioner. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:590-4.
13. Sihawong R, Janwantanakul P, Jiamjarasrangsi W. Effects of an exercise programme on preventing neck pain among office workers: a 12-month cluster-randomised controlled trial. *Occup Environ Med* 2014;71:63-70.



14. Rex DK. Maximizing control of tip deflection with sound ergonomics the “left hand shaft grip” [letter]. *Gastrointest Endosc* 2007;65:950-1:author reply 951.
15. Guelrud M. Improving control of the colonoscope: the “pinkie maneuver” [letter]. *GastrointestEndosc* 2008;67:388-9:author reply 389.
16. Rothmore P. Lead aprons, radiographers and discomfort: a pilot study. *J Occup Health Saf Aust N Z* 2002;18:357-66.
17. O’Sullivan S, Bridge G, Ponich T. Musculoskeletal injuries among ERCP endoscopists in Canada. *Can J Gastroenterol* 2002;16:369-74.

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia ในมุมมองอายุรแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in Gastroenterologist perspective)

พญ.ธัญญา อภิชาติวิมล*
อ.นพ.กวิน ตังจรวงศ์ชัย**

*แพทย์ประจำบ้านต่อยอดชั้นปีที่ 2 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
**อาจารย์แพทย์ประจำหน่วยโรคทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) หรือ Osler Weber Rendu disease เป็นโรคทางพันธุกรรมชนิดหนึ่งถ่ายทอดแบบยีนเด่น (#OMIM18730) ทำให้เกิดความผิดปกติในการพัฒนาหลอดเลือดในอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย ชื่อ Osler Weber Rendu มีที่มาจาก ชื่อของแพทย์ที่ค้นพบโรคนี้ 3 ท่าน ได้แก่ William Osler (รายงานผู้ป่วยเมื่อ ค.ศ. 1896), Henri Jules Louis Marie Rendu (รายงานผู้ป่วยเมื่อ ค.ศ. 1901) และ Frederick Parkes Weber (รายงานผู้ป่วยเมื่อ ค.ศ. 1907) ต่อมา Hanes FM¹ ได้เสนอชื่อใหม่ซึ่งเป็นสากลมากกว่า เมื่อ ค.ศ 1909 คือชื่อ Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT)

ระบาดวิทยาของโรค

จากข้อมูลพบว่าความชุกของโรคคือ 1.5-2 คนต่อประชากร 10,000 คน โดยส่วนใหญ่แล้ว ผู้ป่วยจะไม่ได้แสดงอาการตั้งแต่ช่วงแรกเกิด แต่อาการจะเริ่มแสดงเมื่อ



อายุมากขึ้น ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยจะมีอาการภายในอายุ 16 ปี และจะเพิ่มถึง ร้อยละ 90 ภายในอายุ 40 ปี³

พยาธิกำเนิดของโรค


HHT เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบเด่น ออโตโซม มียีนที่สำคัญที่เกี่ยวข้องโรค 3 ยีน ได้แก่

1. ENG หรือ HHT1 (OMIM#187300): เป็นยีนแรกที่ถูกค้นพบเมื่อ ค.ศ. 1994 พบได้ประมาณร้อยละ 61 ของผู้ป่วย ยีนนี้อยู่บนขาข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 9 ตำแหน่ง 34.11 (9q34.11) และจะถูกถอดรหัสเปลี่ยนเป็นโปรตีนชื่อ Endoglin ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญในเยื่อบุโพรงผนังหลอดเลือด รวมถึงเป็นส่วนหนึ่งของ Transforming growth factor beta signaling complex⁴ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการสร้างและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด

2. ACVRL1 (activin A receptor like type1) หรือ HHT 2 (OMIM#600376): ยีนนี้ถูกค้นพบเมื่อ ค.ศ. 1996 พบได้ประมาณร้อยละ 37 ของผู้ป่วย HHT ยีนนี้อยู่บนขาข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 12 ตำแหน่ง 13.13 (12q13.13) ยีนนี้จะถูกถอดรหัสเปลี่ยนเป็นโปรตีนชื่อ Activin receptor-like kinase 1 (ALK1) ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์โดยเฉพาะเซลล์หลอดเลือดที่กำลังเจริญเติบโต มีบทบาทสำคัญในการสร้างและการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดเช่นเดียวกับ Endoglin⁵

3. SMAD4 (OMIM#175050): พบได้ประมาณร้อยละ 2 ของผู้ป่วย HHT ยีนนี้อยู่บนขาข้างยาวของโครโมโซมคู่ที่ 18 ตำแหน่ง 21.2 (18q21.2) ยีนนี้มีบทบาทในการสร้างโปรตีน SMAD4 ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ Transforming growth factor beta signaling complex มีส่วนในการควบคุมการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์⁶ ยีนนี้ทำให้เกิดโรค Juvenile polyposis syndrome ด้วย

ความผิดปกติของยีนเหล่านี้ทำให้เกิดความไม่สมดุลของการสร้างหลอดเลือด (Angiogenesis) เกิดการสร้าง Vascular endothelial growth factor (VEGF) และ Transforming growth factor beta ซึ่งจะกระตุ้นการผลิตของ VEGF



ส่วนน้อยของผู้ป่วยพบความผิดปกติของโครโมโซมหรือยีนอื่นๆ นอกจากยีนทั้งสามข้างต้น⁷ เช่น

- โครโมโซม 5q31: ความผิดปกติของโครโมโซมนี้ทำให้เกิด HHT3
- โครโมโซม 7q14 : ความผิดปกติของโครโมโซมนี้ทำให้เกิด HHT4
- ยีน BMP9 (Bone morphogenetic protein 9) หรืออีกชื่อ คือ Growth differentiation factor 2 (GDF2) ซึ่งเป็นลิแกนด์ (Ligand) สำหรับโปรตีน ALK1 ความผิดปกติของยีนนี้ทำให้เกิด HHT 5
- ยีน RASA1: มีบางการศึกษาที่แสดงว่ายีนนี้สัมพันธ์กับโรค HHT

การแสดงออกของฟีโนไทป์ของยีน

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน HHT1, HHT2 และ SMAD4 มักจะมาด้วยอาการสำคัญคือ เลือดกำเดาไหล หรือเลือดออกจากทางเดินอาหาร จากการที่มีหลอดเลือดโป่งขยาย (Telangiectasias) หรือหลอดเลือดตอกันผิดปกติ (Arteriovenous malformations: AVMs) ตามระบบอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย เช่น เยื่อปอดวัยวะ, ทางเดินอาหาร, ปอด, ตับและสมอง โดยพบว่ายีน HHT1 จะจำเพาะต่อ AVMs ในปอดและสมอง ส่วนยีน HHT2 จะจำเพาะต่อ AVMs ในตับและไขสันหลัง, เลือดกำเดาไหล รวมถึงภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงจาก AVMs ในตับด้วย³

อาการแสดงของโรค

โรค HHT มีอาการแสดงได้หลากหลาย อาการแสดงส่วนใหญ่เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการมี AVMs ในอวัยวะต่างๆ ผู้ป่วย HHT จะมีความผิดปกติของหลอดเลือดได้ 2 รูปแบบ ได้แก่

1. Arteriovenous shunts หรือทางลัดระหว่างหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ซึ่งอาจจะเป็น Arteriovenous malformation (AVMs) หรือ Arteriovenous fistulae (AVFs)
2. Telangiectasia คือ หลอดเลือดเล็กๆ ที่มีการขยายตัว เป็นได้ทั้ง หลอดเลือดแดง หลอดเลือดดำ และหลอดเลือดฝอย มักพบบริเวณผิวหนังหรือเยื่อปอดวัยวะ

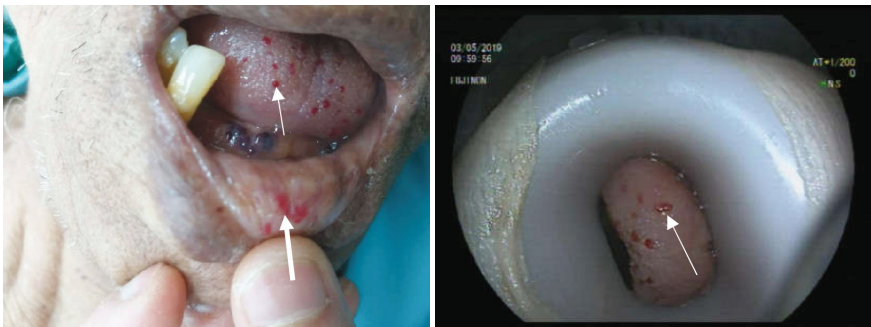


ภายใน³

ส่วนอาการแสดงที่พบได้บ่อย เช่น เลือดกำเดาไหล เลือดออกทางเดินอาหาร ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก หลอดเลือดสมองอุดตันหรือแตก ภาวะหัวใจวายจากเลือดไปเลี้ยงมากกว่าปกติ โดยใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยตามข้อตกลงนานาชาติ “Curacao criteria”⁸ ดังนี้

1. เลือดกำเดาไหล (Epistaxis): โดยอาจเกิดเอง (Spontaneous) หรือออกซ้ำ (Recurrent nose bleeds) ก็ได้
2. หลอดเลือดฝอยขยายตัวที่เยื่อบุอวัยวะภายใน (Mucocutaneous telangiectasia): โดยพบหลายตำแหน่ง ได้แก่ ริมฝีปาก ลิ้น ช่องปาก นิ้วมือ และจมูก
3. ความผิดปกติของหลอดเลือดที่อวัยวะภายใน ได้แก่ หลอดเลือดฝอยขยายตัวในทางเดินอาหาร (GI telangiectasia) ทั้งเลือดออกและไม่มีเลือดออก หรือ AVMs ที่ปอด สมอง ไช้สันหลัง และตับ
4. ประวัติครอบครัว: มีญาติสายตรง (First degree relationship) เป็นโรคตามเกณฑ์วินิจฉัยนี้

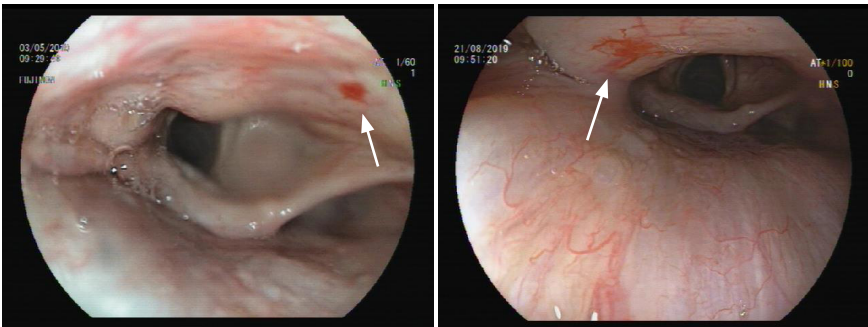
กรณีตรงตามเกณฑ์วินิจฉัยนี้ 3 ข้อขึ้นไป สามารถให้การวินิจฉัยได้ (Definite diagnosis) หากตรงตามเกณฑ์วินิจฉัย 2 ข้อ ให้การวินิจฉัยว่ามีแนวโน้มเป็นไปได้ (Possible or suspected diagnosis) หรือกรณีตรงตามเกณฑ์วินิจฉัยน้อยกว่า 2 ข้อ จะวินิจฉัยว่ายังไม่เข้ากับโรคนี้ (Unlikely diagnosis)



รูปที่ 1 แสดง Mucosal telangiectasia ในช่องปากของผู้ป่วย HHT



รูปที่ 2 แสดง Telangiectasia ที่นิ้วมือของผู้ป่วย HHT



รูปที่ 3 แสดง Telangiectasia ที่บริเวณ Oropharynx

Hereditary Hemorrhagic telangiectasia ในมุมมองอายุรแพทย์โรคทางเดินอาหารและตับ

1. ในทางเดินอาหาร (GI HHT)

อาการแสดง

อาการเลือดออกในทางเดินอาหารเกิดจากหลอดเลือดที่ขยายตัวผิดปกติแตกเป็นอาการแสดงอันดับต้นๆ ของผู้ป่วย HHT (รองลงมาจากอาการเลือดกำเดาไหล) โดยพบได้ร้อยละ 25-30¹ แต่หากทำการตรวจทางเดินอาหารในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการ



อาจพบได้ถึงร้อยละ 80¹⁰ อุบัติการณ์การเกิดพบเท่าๆ กันทั้งใน HHT ชนิดที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยมักเริ่มแสดงอาการตอนอายุประมาณ 40-50 ปี⁹ มีผู้ป่วยจำนวนน้อยมากที่จะมีเลือดออกทางเดินอาหารก่อนอายุ 40 ปี¹¹ และมีอุบัติการณ์สูงสุดที่อายุ 60 ปี¹² ส่วนในผู้ป่วยอายุน้อยเจอได้เพียงร้อยละ 1.5 (อาจเนื่องจากการรายงานที่น้อยกว่าปกติ หรืออาการเลือดออกเพียงเล็กน้อยทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นเลือดกำเดาไหลได้)


อาการแสดงของเลือดออกเป็นได้ตั้งแต่เลือดออกเพียงเล็กน้อย ผู้ป่วยจะมีภาวะโลหิตจางจากการเสียเลือดเรื้อรัง (Obscure gastrointestinal bleeding) จนถึงเลือดออกทางเดินอาหารฉับพลัน (Acute gastrointestinal bleeding) อาการของเลือดออกมักเป็นไปอย่างซ้ำๆ เรื้อรังและเป็นๆ หายๆ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการถ่ายดำ (Melena) มากกว่าถ่ายเป็นเลือดสดหรืออาเจียนเป็นเลือด

ตำแหน่งของทางเดินอาหารที่พบความผิดปกติในผู้ป่วย HHT

ตำแหน่งของทางเดินอาหารที่พบความผิดปกติมากที่สุด คือลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม (ประมาณร้อยละ 86-100 ใน HHT ชนิดที่ 1 และร้อยละ 77-84 ใน HHT ชนิดที่ 2) และกระเพาะอาหารโดยเฉพาะบริเวณฟันดัส (Fundus) ผู้ป่วยที่พบความผิดปกติในลำไส้เล็กมักมีอายุมากกว่ากลุ่มที่ไม่พบความผิดปกติในลำไส้เล็ก (62 ปี และ 45 ปี ตามลำดับ) ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีการเลือดออกทางเดินอาหารจำเป็นต้องได้รับเลือดทดแทน⁹

ตำแหน่งของทางเดินอาหารที่พบความผิดปกติที่อื่นๆ ในผู้ป่วย HHT ที่มีรายงาน เช่น

- หลอดอาหาร¹³ (พบได้ร้อยละ 26 ของผู้ป่วย HHT)
- ลำไส้เล็กส่วนเจริญัม¹⁴ (พบถึงร้อยละ 56 จากการทำ Enteroscopy ในผู้ป่วย HHT)
- ลำไส้ใหญ่ พบความผิดปกติได้ 2 รูปแบบ คือ¹⁵
 - 1) หลอดเลือดโป่งพองผิดปกติ: อุบัติการณ์พบตั้งแต่ร้อยละ 10 ถึง 32 ซึ่งไม่ต่างจากประชากรทั่วไปมากนัก
 - 2) ดิงเนื้อ: อุบัติการณ์พบประมาณร้อยละ 13 สัมพันธ์กับยีน SMAD4 ที่พบในโรค Juvenile polyposis ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความเสี่ยงของการเกิดภาวะโลหิต



จากเลือดออกทางเดินอาหารถึงร้อยละ 69 ซึ่งมากกว่าความผิดปกติจากยีนอื่นๆ เนื่องจากการมีตั้งเนื้อเยื่อเพิ่มความเสียหายของเลือดออกทางเดินอาหาร

วิธีในการตรวจวินิจฉัย HHT ในทางเดินอาหาร

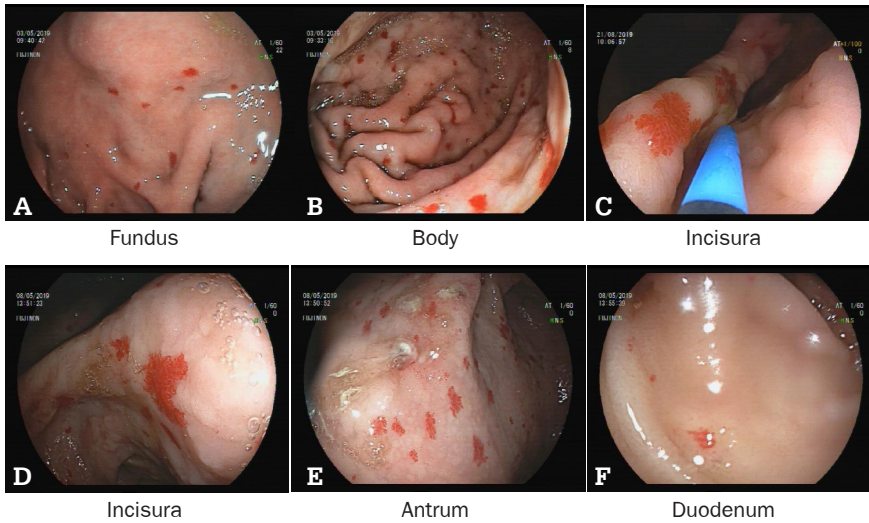
1. การส่องกล้องทางเดินอาหาร

เป็นการตรวจอันดับแรกที่เหมาะสมหากสงสัยหลอดเลือดโป่งขยายในทางเดินอาหาร จะพบหลอดเลือดฝอยขยายตัว (Telangiectasia) หรือกลุ่มหลอดเลือดที่ผิดปกติ (Angiodysplasia) โดยหลอดเลือดที่โป่งขยายมักมีขนาดเล็กมากเท่ากับเมล็ดข้าวฟ่าง (Millet seeds) จุดแดง (Cherry red) เนินเรียบ (Smooth hillocks) หรือขยายเป็นใยแมงมุม (Spider-web-like) สีแดงหรือม่วง ที่มีลักษณะเฉพาะ คือ มักจะซีดลง (Blanchable) เมื่อออกแรงกดที่หลอดเลือด¹²

การเลือกการส่องกล้องที่ตำแหน่งใดนั้น จะขึ้นกับตำแหน่งรอยโรคที่สงสัย รอยโรคที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นสามารถวินิจฉัยได้ด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (Esophagogastroduodenoscopy: EGD). รอยโรคที่ลำไส้ใหญ่สามารถวินิจฉัยได้ด้วยการส่องทางเดินอาหารส่วนล่าง (Colonoscopy) ส่วนรอยโรคที่ลำไส้เล็กนั้น มีทางเลือกในการตรวจวินิจฉัยได้หลายอย่างเช่น Push enteroscopy, Single balloon enteroscopy, Double balloon enteroscopy, Spiral enteroscopy, Intraoperative enteroscopy และ Video capsule endoscopy โดยการจะเลือกการตรวจใดนั้นจะขึ้นกับอาการแสดงของผู้ป่วยซึ่งจะอ้างอิงตามแนวทางการรักษาเลือดออกในลำไส้เล็ก การศึกษาทบทวนอย่างเป็นระบบ และวิเคราะห์อภิมานเมื่อ ค.ศ. 2018¹⁵ พบว่า Video capsule endoscopy มีความสามารถในการวินิจฉัยหลอดเลือดฝอยขยายตัวในผู้ป่วย HHT ที่ร้อยละ 77.0 (95% CI: 66.8-95.4) จึงแนะนำให้ใช้การตรวจนี้ในการวินิจฉัยหลอดเลือดฝอยขยายตัวในทางเดินอาหาร ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เปรียบเทียบความสามารถในการวินิจฉัยหลอดเลือดโป่งพองของการตรวจแต่ละชนิดในผู้ป่วย HHT เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยยังค่อนข้างน้อย

2. การตรวจทางรังสีวิทยา

- การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ชนิด **Multiphasic** และการตรวจวินิจฉัย



รูปที่ 4 แสดง Telangiectasia ในผู้ป่วย HHT ตามบริเวณต่างๆ ของทางเดินอาหาร ตั้งแต่บริเวณ Fundus (A), Body (B), Incisura (C,D) และ Antrum (E) ของกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น (Duodenum) (F) (ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยการจี้ Argon Plasma Coagulation)

หลอดเลือด (Angiography) มีประโยชน์ในกรณีที่เกิดเลือดออกทางเดินอาหารเฉียบพลันที่สัญญาณชีพไม่คงที่ ในกรณีที่เป็นการเชื่อมต่อกับหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำขนาดใหญ่ (Large AVMs) จะพบลักษณะ Focal vascular dilatation or early venous drainage หรือพบลักษณะของเลือดออกฉับพลันซึ่งไม่จำเพาะกับโรค HHT เช่น พบจุดรั่วไหลของ Contrast material ในบริเวณที่มีเลือดออกทางเดินอาหาร (Intraluminal extravasation of contrast material) หรือพบ Hyperattenuating material ในบริเวณที่มีเลือดออกทางเดินอาหาร ซึ่งบ่งบอกว่าเกิดเลือดออกจากทางเดินอาหารบริเวณนั้นไม่นาน (Recent hemorrhage)^{16,17}

- **Computed Tomography Enterography (CTE) และ Magnetic Resonance Enterography (MRE):** มีประโยชน์ในกรณีที่มีลักษณะเลือดออกทางเดินอาหารเป็นไปซ้ำๆ หรือเป็นๆหายๆ (Slow or intermittent bleeding) หรืออาจใช้

เพื่อวินิจฉัยเพิ่มเติมในกรณีที่ไม่พบโรคไม่พบในลำไส้เล็กจากการกลืนกล้องแคปซูล (Video capsule endoscopy)¹⁸

ลักษณะที่พบได้จากการตรวจ เช่น Focal punctate or discoid areas of enhancement ขนาดน้อยกว่า 5 มิลลิเมตร หรือ Bulbous swelling ของ Intramural small bowel vessels. ลักษณะการ Enhancement มักพบ Enhancement มากที่สุดในช่วง Enteric phase และจางลงใน Delayed phase แต่จะไม่ Enhance ใน Arterial phase¹⁸

3. การตรวจทางพยาธิวิทยา

โดยปกติไม่ต้องการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อการวินิจฉัยในโรคนี้นี้ แต่หากมีการตรวจอาจพบความผิดปกติได้ดังนี้

ลักษณะทางพยาธิวิทยา: พบการเปลี่ยนแปลงหลักที่หลอดเลือดฝอยและหลอดเลือดดำเล็กเวนูล (Venule) อาจพบการเปลี่ยนแปลงที่หลอดเลือดแดงเล็กอาเทอริโอล (Arteriole) ด้วยก็ได้ โดยหลอดเลือดจะมีการขยายตัว (Ectatic) คดเคี้ยว (Tortuous) และภายในหลอดเลือดมีเซลล์เยื่อใยเพียง 1 ชั้น รองรับด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันโดยไม่มีชั้น Elastic lamina หรือชั้นกล้ามเนื้อ (Muscular tissue) ทำให้หลอดเลือดเหล่านี้ไม่สามารถบีบตัวได้ เป็นผลให้หลอดเลือดฝอยเหล่านี้เกิดเลือดออกได้ง่าย หลอดเลือดแดงเล็กอาเทอริโอลอาจพบการหนาตัวของชั้นอินทิมา (Intima) ทำให้เลือดไหลช้าลงและมีลิ่มเลือดอยู่ภายใน มีความแตกต่างทางพยาธิวิทยาระหว่างหลอดเลือดที่โป่งขยายในโรค Angioectasia (AE) และ HHT โดย HHT จะมีชั้นกล้ามเนื้อทางยาว (Longitudinal muscle) ที่หนาและชัดกว่า AE¹²

การรักษาความผิดปกติของ HHT ในทางเดินอาหาร

1. การตรวจหาสาเหตุ

เนื่องจากผู้ป่วย HHT มักมีการเสียเลือดเรื้อรังจากเลือดออกทางเดินอาหาร International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia ใน ค.ศ. 2011 จึงแนะนำให้ทำการประเมินความเข้ม



ชั้นของเลือด (Hemoglobin, hematocrit) อย่างน้อยปีละครั้งในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 35 ปี และแนะนำส่องกล้องทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางที่ไม่อธิบายจากเลือดกำเดาไหล โดยแนะนำให้เริ่มจากส่องกล้องกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (EGD) แต่หากผลการส่องกล้องดังกล่าวไม่อธิบายภาวะโลหิตจาง หรือสาเหตุของเลือดออกที่ชัดเจน ให้พิจารณาการส่องกล้องแคปซูล (Capsule endoscopy) เพื่อหารอยโรคที่ตำแหน่งอื่นๆ¹⁰

2. การรักษา

แนะนำให้รักษาแบบประคับประคอง เช่นการให้เลือดและธาตุเหล็กทดแทน หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบประคับประคอง ให้พิจารณาการรักษาด้วยการส่องกล้อง (Endoscopic therapy)

2.1 การให้ธาตุเหล็กทดแทน แนะนำให้ธาตุเหล็กในรูปแบบรับประทาน เช่น Ferrous fumarate ขนาดเริ่มต้นที่ 300 มก. รับประทานวันละครั้ง (ขนาดและระยะเวลาในการให้ยาขึ้นกับระดับความเข้มข้นเลือดของผู้ป่วย และระดับ Ferritin) ผู้ป่วยมักต้องได้ธาตุเหล็กทดแทนเป็นระยะเวลา 6-12 เดือน แต่หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่สามารถรับประทานธาตุเหล็กได้ ให้พิจารณาการให้ธาตุเหล็กผ่านทางหลอดเลือดแทน ผู้ป่วยบางรายอาจต้องได้รับธาตุเหล็กทดแทนไปตลอดชีวิต บางรายอาจพิจารณาให้ฮอร์โมน Erythropoietin ร่วมด้วย แต่ต้องคัดกรองผู้ป่วยเพื่อหาหลอดเลือดโป่งพองหรือผิดปกติในปอด (Pulmonary AVMs; PAVMs) ก่อนให้ยา เนื่องจากการให้ Erythropoietin จะเพิ่มความเสี่ยงการเกิดลิ่มเลือดผิดปกติในหลอดเลือดได้⁷

2.2 การรักษาด้วยการส่องกล้อง (endoscopic therapy)

พิจารณาในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบประคับประคอง โดยแนะนำ Argon plasma coagulation (APC) เป็นการรักษาลำดับแรก (1st line treatment)^{9,10,18} การรักษาในโรค HHT เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีทั้งในกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ แต่หากให้การรักษาด้วยการส่องกล้องไป 1-2 ครั้งแล้วยังไม่ตอบสนองก็ไม่แนะนำให้ทำการรักษาด้วยการส่องกล้องซ้ำอีก เนื่องจากไม่

ได้ประโยชน์และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ภาวะแทรกซ้อนที่พบ ได้แก่

- ทางเดินอาหารทะลุ (Perforation) ตำแหน่งที่พบบมากที่สุด ได้แก่ Cecum เนื่องจากมีผนังที่บาง การป้องกันภาวะแทรกซ้อนอาจทำได้โดยการใช้เทคนิค Submucosal saline injection (อาจผสม Adrenaline ร่วมด้วย) เพื่อยกรอยโรคก่อนการใช้ APC

- Colonic gas explosion: เกิดจากการสะสมของ Gas ในระหว่างการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ภาวะแทรกซ้อนนี้สามารถป้องกันได้โดยการเตรียมลำไส้ผู้ป่วยให้ดีก่อนการส่องกล้องและการรักษา¹⁸

2.3 การรักษาด้วยยาที่จำเพาะต่อโรค: เป็นการรักษาที่ยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อย จึงอาจพิจารณาเป็นการรักษาทางเลือก เช่น เมื่อให้ธาตุเหล็กทดแทนแล้วไม่สามารถรักษาภาวะโลหิตจางได้¹⁸

- **การรักษาด้วยฮอร์โมน (Hormonal therapy):** เช่นการให้ยารวมของ Estrogen และ Progesterone (Ethinylestradiol 0.05 มก. และ Norethisterone 1 มก. วันละครั้ง) หรือให้ยา Danacrine ขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 6 สัปดาห์: จากการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยฮอร์โมนช่วยลดภาวะเลือดออกทางเดินอาหารในผู้ป่วย และลดความต้องการในการรับเลือดทดแทนได้ โดยในผู้ป่วยเพศชาย แนะนำเลือกยา Danacrine เป็นทางเลือกแรกเพื่อลดผลข้างเคียงของฮอร์โมนเพศหญิง เช่น gynecomastia, ขาดความต้องการทางเพศ, น้ำหนักเพิ่ม, หลอดเลือดหัวใจตีบและหลอดเลือดดำอุดตัน

- **Antifibrinolytic drug** เช่น ยา Aminocaproic acid (ขนาด 500 มก. วันละ 4 ครั้งและเพิ่มจนถึงขนาดสูงสุดที่ 2,500 มก. วันละ 4 ครั้ง หรือ 1 กรัมต่อวัน) หรือ Tranexamic acid (ขนาด 500 มก. ทุก 8-12 ชม. และเพิ่มเป็น 1-1.5 กรัม ทุก 8-12 ชม.)

- **Bevacizumab** มีฤทธิ์ในการยับยั้ง Vascular endothelial growth factor (VEGF) การศึกษาพบว่าการให้ Bevacizumab 5 มก./กก. ทางหลอดเลือด ทุก 2 สัปดาห์ รวม 6 ครั้ง ช่วยลด Severe hemorrhage ได้¹⁹ ยานี้มีผลข้างเคียงทำให้เกิดความดันโลหิตสูง หลอดเลือดดำอุดตัน หัวใจห้องซ้ายทำงานผิดปกติ เลือดออก



ผิดปกติ แผลหายช้า และมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้

- **Long acting somatostatin analogue** เช่น Lanreotide²⁰

- **ยาอื่นๆ ที่มีข้อมูลในการรักษา** เช่น Tamoxifen, Interferon, Thalidomide และ Sirolimus¹⁸

2. ในตับ (Hepatic HHT)

ความชุกตั้งแต่ร้อยละ 55-79^{9,20} ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 48-52 ปี และพบใน HHT ชนิดที่ 2 มากกว่า HHT ชนิดอื่นๆ ซึ่งส่วนใหญ่มักจะไม่แสดงอาการ ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงพบเพียงร้อยละ 8-14 อาการแสดงเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดในตับ (Liver Vascular Malformations; LVMs) มีความผิดปกติได้ 3 รูปแบบ (แบ่งตามตำแหน่งของหลอดเลือดผิดปกติที่มาต่อกัน) คือ

1. Hepatic artery ต่อกับ Hepatic vein: เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุด

2. Hepatic artery ต่อกับ Portal vein

3. Portal vein ต่อกับ Hepatic vein

อาการแสดง และชนิดของความผิดปกติของหลอดเลือดในตับที่พบรวมกัน ดังสรุปในตารางที่ 1

การตรวจทางรังสีวินิจฉัย

มักปกติในระยะเริ่มต้นเนื่องจาก telangiectasia ในระยะเริ่มแรกจะวินิจฉัยได้ค่อนข้างยาก ปัจจุบันมีการตรวจเพื่อวินิจฉัยดังนี้

1. **การตรวจด้วยคลื่นความถี่สูงดอปเพลอร์ (Doppler ultrasound)** : พบหลอดเลือดขยายขนาดขึ้น (เส้นผ่านศูนย์กลางของ Common hepatic artery ขนาดมากกว่า 6-7 มม. และ พบ Intrahepatic hypervascularization, pulsatile portal flow (Arterioportal shunt), pulsatile hepatic vein flow (Arteriovenous shunt) สมาคมโรคตับแห่งยุโรปปี ค.ศ. 2015²¹ แนะนำการตรวจนี้เป็นอย่างแรกในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีอาการของหลอดเลือดที่ผิดปกติในตับ เนื่องจากสามารถใช้วินิจฉัยและจัดระยะของโรคได้ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 1 อาการแสดง และชนิดของความผิดปกติของหลอดเลือดในตับในโรค HHT

อาการแสดง	ชนิดของ LVMs
1. หัวใจวายจากการที่ร่างกายต้องการเลือดมากผิดปกติ (High output heart failure; HOHF) (พบบ่อยที่สุด 63%) - Dyspnea on exertion, orthopnea, peripheral edema, atrial fibrillation, pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation	<ul style="list-style-type: none"> ● Hepatic artery - hepatic vein (Arteriovenous shunts) ● Portal vein-hepatic vein (Portovenous shunts)
2. ท่อน้ำดีตีตบตันจากการขาดเลือดไปเลี้ยง (Ischemic cholangiopathy with secondary sclerosing cholangitis) (19%) - RUQ pain, fever, jaundice, pruritus, cholestasis	<ul style="list-style-type: none"> ● Hepatic artery - portal vein (Arteriportal shunts)
3. อาการแสดงของภาวะความดันของระบบหลอดเลือด Portal สูงขึ้น (Portal hypertension) (17%) - ท้องมาน (Ascites) - เลือดออกทางเดินอาหารจากหลอดเลือดโป่งพองในทางเดินอาหาร (Varices)	<ul style="list-style-type: none"> ● Hepatic artery-portal vein (Arteriportal shunts) <p>แต่มักพบสาเหตุจาก Nodular regenerative hyperplasia (NRH) มากกว่า</p>
อาการที่พบบ่อย	
1. Hepatic encephalopathy 2. Mesenteric ischemia	

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography): พบลักษณะ Heterogeneous enhancement ใน Arterial phase ร่วมกับพบ Mosaic perfusion pattern ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของ Arteriportal shunts หรือพบ Telangiectasia คือ Round lesion ที่เป็นลักษณะ Focal หรือ Diffuse ขนาดน้อยกว่า 10 มม. ที่มี Hypervascular ใน Arterial และ Portal phase, หลอดเลือด Hepatic artery ขยายขนาด (Dilate and tortuous hepatic artery) นอกจากนี้ยังอาจพบลักษณะ Focal nodular hyperplasia (FNH) หรือ Pseudocirrhosis^{๒๒} ได้

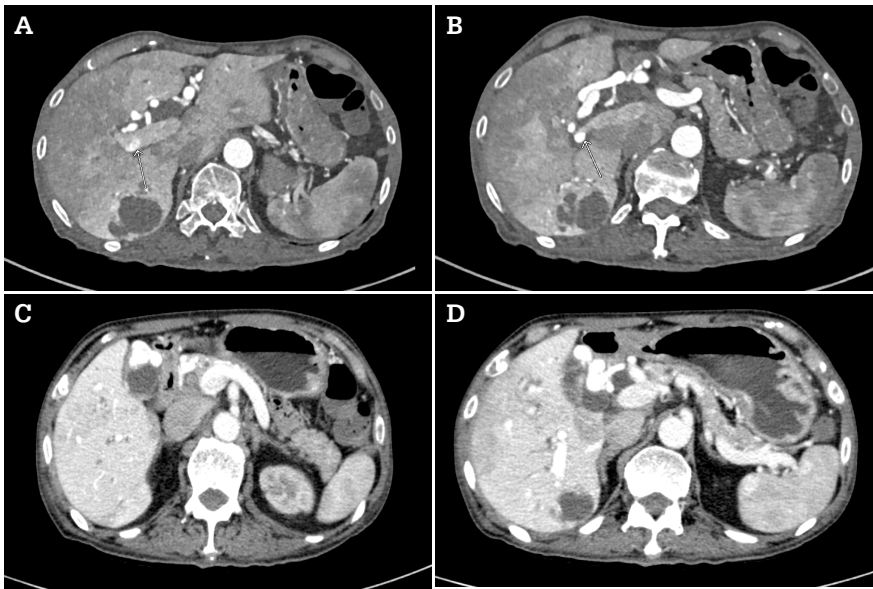


ตารางที่ 2 แสดงระยะของความผิดปกติของหลอดเลือดในตับโนโรค HHT จากการตรวจ Doppler ultrasound (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 21)

ระยะของความผิดปกติของหลอดเลือดในตับ	ความผิดปกติที่พบ
0+	เส้นผ่านศูนย์กลางของ Hepatic artery ขนาด 5-6 มม.และ/หรือ Peak flow velocity (PFV) > 80 ซม./วินาที และ/หรือ Resistivity index (RI) < 0.55 และ/หรือ Peripheral hepatic hypervascularization
1	เส้นผ่านศูนย์กลาง Hepatic artery ขนาด > 6 มม. เฉพาะบริเวณภายนอกตับ (Extrahepatic) PFV > 80 ซม./วินาที และ/หรือ RI < 0.55
2	Hepatic artery ขยายขนาดทั้งส่วนในตับและนอกตับ (Extra and intrahepatic) PFV > 80 ซม./วินาที อาจจะมีการผิดปกติของการไหลของ Hepatic และ/หรือ Portal veins
3	มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมาก (Complex changes) ของ Hepatic artery และแขนง ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมากของการไหลของเลือด (Marked flow abnormalities) มีความผิดปกติของการไหลของ Hepatic และ/หรือ Portal vein flow
4	Decompensation of arteriovenous shunt ร่วมกับ - มีการขยายขนาดของ Hepatic และ/หรือ Portal vein - มีความผิดปกติของการไหลของทั้งหลอดเลือดแดงและดำอย่างมาก

การวินิจฉัยแยกโรค

ลักษณะ Diffuse liver AVMs นอกจากจะพบในโรค HHT แล้ว อาจต้องวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ซึ่งอาจพบลักษณะทางรังสีวิทยาที่คล้ายกันออกไปด้วย เช่น Klippel-Trenaunay-Weber syndrome, Multiple FNH และ Hypervascular metastasis²¹



รูปที่ 5 แสดงภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วย HHT: Arteriportal shunts ที่ Porta hepatis (Hepatic artery, Portal vein) (A and B), Arteriportal shunts ที่ Cystic artery (C and D)

การตรวจทางพยาธิวิทยา

ปัจจุบันไม่แนะนำการเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อวินิจฉัยโรค HHT แล้ว เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนคือ เลือดออก นอกจากนี้การตรวจชิ้นเนื้อยังไม่ช่วยในการวินิจฉัยและอาจสร้างความสับสนในการวินิจฉัยแยกจากโรคตับแข็ง (Cirrhosis) เนื่องจากพบ Nodular regenerative hyperplasia หรือพังผืด (Fibrosis) ในเนื้อตับ²³

การคัดกรองภาวะความผิดปกติของหลอดเลือดในตับ

ในอดีตแนะนำการคัดกรองความผิดปกติของหลอดเลือดในตับในผู้ป่วย HHT ทุกรายแม้ไม่มีอาการ แต่ในปัจจุบันไม่แนะนำการคัดกรองความผิดปกติของ



หลอดเลือดในตับในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ เนื่องจากพบผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยเพียงร้อยละ 8-14 เท่านั้น ที่จะมีอาการเมื่อแรกวินิจฉัย และในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการจะมีโอกาสเกิดอาการเพียงร้อยละ 3.5 ต่อปีเท่านั้น²¹

ตามแนวทางการรักษาของสมาคมโรคตับแห่งยุโรป (EASL guideline) ปี ค.ศ. 2015²¹ และวิทยาลัยทางเดินอาหารแห่งอเมริกา (ACG Clinical Guideline) ค.ศ. 2020²³ แนะนำการคัดกรองเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการ เช่น หัวใจวายจากการที่ร่างกายต้องการเลือดมากผิดปกติ ทางเดินน้ำดีขาดเลือดหรือทางเดินน้ำดีอักเสบ ภาวะสมองจากโรคตับ ลำไส้ขาดเลือด หรือ ภาวะความดันพอร์ทัลสูง (ท้องมาน, เลือดออกทางเดินอาหาร) โดยแนะนำให้ทำการตรวจทางรังสีวิทยาได้ก็ได้ การตรวจที่แนะนำให้ทำเป็นอันดับแรกคือ การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง Doppler นอกจากนี้ อาจใช้การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ร่วมกับใช้สารทึบแสง หรือการตรวจโดยใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของช่องท้อง ท่อทางเดินน้ำดีและถุงน้ำดี ซึ่งจะมีความแม่นยำในการวินิจฉัยสูงขึ้น

การรักษา

แนะนำให้รักษาในผู้ป่วยที่มีอาการจากความผิดปกติของหลอดเลือดในตับ โดยแนะนำการรักษาตามลำดับ^{9,10,21,23} ดังนี้

1. การรักษาด้วยยา (Intensive medical therapy): เป็นการรักษาด้วยยาตามอาการของผู้ป่วย เช่น

- อาการหัวใจวายจากการที่ร่างกายต้องการเลือดมากผิดปกติ: รักษาโดยจำกัดโซเดียม ร่วมกับให้ยาขับปัสสาวะ และยาเบต้าบล็อกเกอร์ กำจัดตัวกระตุ้น เช่น ภาวะโลหิตจาง ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นๆ

- อาการจากภาวะความดันพอร์ทัลสูง เช่น ท้องมาน, เลือดออกจากหลอดเลือดโป่งพองในทางเดินอาหาร: ให้การรักษาตามแนวทางการรักษาแบบผู้ป่วยโรคตับแข็ง

- ภาวะแทรกซ้อนเกี่ยวกับทางเดินน้ำดี เช่นภาวะทางเดินน้ำดีคั่ง อาจรักษาโดยการให้ยา Ursodeoxycholic acid หากมีการติดเชื้อจากทางเดินน้ำดีอักเสบหรือน้ำดีคั่งให้รักษาด้วยการให้ยาฆ่าเชื้อ แต่หากอาการไม่ดีขึ้นหลังให้ยา ให้พิจารณาการ

ระบายน้ำดี

- ภาวะลำไส้ขาดเลือด เริ่มการรักษาโดยปรับอาหารเป็นมื้อเล็กและรับประทานให้บ่อยขึ้น ร่วมกับการให้ยาแก้ปวด

2. การรักษาด้วยยาจำเพาะ: พิจารณาให้ในผู้ป่วยรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา

2.1 Bevacizumab: เป็น antibody ต่อ Vascular endothelial growth factor จึงมีฤทธิ์ antiangiogenic มีการศึกษาเล็กๆ เกี่ยวกับการให้ยาในผู้ป่วย HHT เช่น

- อาการหัวใจวายจากการที่ร่างกายต้องการเลือดมากผิดปกติ: มีการศึกษาการให้ยา Bevacizumab ในขนาด 5 มก./กก. ทางหลอดเลือดเป็นเวลา 2 สัปดาห์ รวมทั้งหมด 6 ครั้ง พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 71 มี Cardiac index ที่ดีขึ้น ร้อยละ 12 Cardiac index กลับมาปกติ และร้อยละ 17 ไม่มีการตอบสนองต่อยา²⁴

- ทางเดินน้ำดีขาดเลือด: พบว่าการให้ยา Bevacizumab ในขนาดเดียวกับการรักษาภาวะหัวใจวายจากการที่ร่างกายต้องการเลือดมากผิดปกติ ต่อด้วยขนาดเดิมต่อเนื่องทุกๆ 3 เดือน เป็นเวลา 12 เดือน สามารถทำให้อาการผู้ป่วยหายได้ และทำให้ภาพถ่ายทางรังสีของผู้ป่วยดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาครั้งนี้ พบมีผู้ป่วย 1 รายที่มีภาวะแทรกซ้อนเรื่องการติดเชื้อมีอยู่ระหว่างได้รับยาที่เวลา 6 เดือน และผู้ป่วย 2 รายที่ไม่สามารถทำการปลูกถ่ายตับต่อได้²⁵

โดยทั่วไป อาการของผู้ป่วยมักกลับเป็นซ้ำที่ 5-26 เดือนหลังได้รับยาทำให้ต้องได้รับยาซ้ำ และมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 14 ที่ไม่ตอบสนองต่อยาและต้องได้รับการรักษาอื่นๆ ที่มากขึ้น²⁶ ส่วนผลข้างเคียงของยาที่สำคัญ เช่น ปวดข้อ ปวดศีรษะ ไพรทีน ริวจากปัสสาวะ ความดันโลหิตสูง แผลหายช้า (ซึ่งอาจจะเป็นผลเสียในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายตับต่อไปได้)^{19,27}

3. การรักษาด้วยการอุดหลอดเลือดแดง hepatic: เป็นการอุดหลอดเลือดแดง hepatic ด้วยสารอุดหลอดเลือด (Embolization) หรือการผูกหลอดเลือด (Surgical ligation) ส่วนใหญ่จะบรรเทาอาการของผู้ป่วยได้เพียงในช่วงแรกเท่านั้น ผลการรักษาจะอยู่ได้เพียงชั่วคราว และมักจะมีผลข้างเคียงของการรักษาจากการที่



เซลล์ตับหรือเซลล์ท่อน้ำดีเกิดการตาย (Necrosis) ทำให้ผู้ป่วยอาจเสียชีวิต หรือต้องได้รับการปลูกถ่ายตับอย่างเร่งด่วน วิทยาลัยทางเดินอาหารแห่งอเมริกา ค.ศ. 2020²³ แนะนำว่า ผู้ป่วย HHT ที่มีภาวะความดันพอร์ทัลสูงหรือภาวะความผิดปกติของทางเดินน้ำดีไม่ควรได้รับการรักษาด้วยการอุดหลอดเลือดแดง Hepatic เนื่องจากมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนและเสียชีวิตสูงขึ้น


4. การปลูกถ่ายตับ: เป็นการรักษามาตรฐานสุดท้ายที่อาจทำให้ผู้ป่วยโรค HHT หายขาดได้ พิจารณาการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา หรือมีอาการกลับเป็นซ้ำหลังได้ยา อย่างไรก็ตามการรักษานี้ยังมีข้อจำกัดที่ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานในการนำผู้ป่วยไปปลูกถ่ายตับ นอกจากนี้หลังจากการปลูกถ่ายตับ มีการศึกษาพบว่าการกลับเป็นซ้ำของโรคเร็วถึง 6 ปี หลังจากปลูกถ่ายตับ มีการประมาณการความเสี่ยงสะสมของการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มนี้ถึงร้อยละ 48 ที่ 5 ปี จึงควรติดตามอาการของหลอดเลือดผิดปกติที่ตับเสมอในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนตับ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีข้อเสนอแนะที่ชัดเจนว่าจะต้องติดตามผู้ป่วยอย่างไร²³

การพยากรณ์โรค (Prognosis)

โดยทั่วไป ผู้ป่วยโรค HHT ที่เข้าสู่ระบบการติดตามและการรักษามักจะมีอายุขัยเฉลี่ยเท่าๆ คนปกติ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากหลอดเลือดที่ต่อกันผิดปกติอาจจะมีอัตราการตายมากขึ้น ทางเดินหายใจ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย HHT จะมีอัตราการตายสูงขึ้นในสองช่วงอายุคือ ช่วงแรก ที่อายุ 50 ปี และช่วงที่สองที่อายุ 60-79 ปี²⁸ สาเหตุหลักของการเสียชีวิตของผู้ป่วย HHT ได้แก่ เลือดออกในสมอง เลือดออกในทางเดินอาหาร และเลือดออกในทางเดินหายใจ²⁹

สรุป

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) เป็นโรคที่มีการแสดงออกของความผิดปกติในหลายระบบ โดยระบบทางเดินอาหารและตับเป็นหนึ่งในระบบที่มีอาการแสดงหลัก อีกทั้งยังส่งผลกระทบต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วยได้ตั้ง



นั้นการค้นหาอาการทางระบบทางเดินอาหารและตับเพื่อการวินิจฉัยและรักษาที่รวดเร็วในผู้ป่วย HHT จึงมีความสำคัญ ซึ่งจะส่งผลให้การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยดีขึ้นและลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1909;20:63-73.
2. Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, Shindo T, Otaka K, Manabe M, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. Hum Mutat. 2002;19:140-8.
3. Claire S. Clinical manifestations and diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome) [Internet] :UpToDate; 2020. [cited 2020 April 6]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
4. www.ncbi.nlm.nih.gov/gene [Internet].ENG endoglin [*Homo sapiens* (human)] [updated 2020 April 5;cited 2020 April 6].Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2022>.
5. Genetic Home Reference [Internet].ACVRL1 gene.[updated 2020 March 31;cited 2020 April 6] .Available from <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ACVRL1#resources>.
6. Genetic Home Reference [Internet].SMAD4 gene.[updated 2020 March 31;cited 2020 April 6] .Available from <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SMAD4#location>.
7. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. Haematologica, 2018;103:1433-43.
8. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet 2000;91:66-7.
9. Tortora A, Riccioni ME, Gaetani E, Ojetti V, Holleran G, Gasbarrini A. Rendu - Osler-Weber disease: a gastroenterologist's perspective. Orphanet J Rare Dis 2019;14:130.
10. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD,



- et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Journal of Medical Genetics* 2011;48:73-87.
11. Kjeldsen AD, Vase P, Green A, Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999;245:31-9.
 12. Lawrence J, Brandt and Olga C Aroniadis. Vascular disorders of the gastrointestinal tract. In: Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt, editors. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2014:625-7.
 13. Proctor DD, Henderson KJ, Dziura JD, Longacre AV, White RI. Enteroscopic evaluation of the gastrointestinal tract in symptomatic patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:115-9.
 14. Longacre AV, Gross CP, Gallitelli M, Henderson KJ, White RI, Proctor DD. Diagnosis and management of gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:59-65.
 15. Singh K, Zubair A, Prindle A, Nadeem AJ, Khan G. Diagnostic yield of capsule endoscopy for small bowel arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2019;7:E282-9.
 16. José M. Artigas, Milagros Martí, Jorge A. Soto, Helena Esteban, Inmaculada Píñilla, Eugenia Guillén. Multidetector CT Angiography for Acute Gastrointestinal Bleeding: Technique and Findings. *RadioGraphics* 2013;33:5, 1453-70.
 17. Carette MF, Nedelcu C, Tassart M, Grange JD, Wislez M, Khalil A. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32(4):745-57.
 18. Becq A, Rahmi G, Perrod G, Cellier C. Hemorrhagic angiodysplasia of the digestive tract: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastrointestinal Endosc* 2017;86:792-806.
 19. Guilhem A, Fargeton AE, Simon AC, Duffau P, Harle JR, Lavigne C. Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. *PloS One* 2017 Nov 30;12(11):e0188943.

- 
20. Hutchinson JM, Jennings JSR, Jones RL. Long-acting somatostatin analogue therapy in obscure-overt gastrointestinal bleeding in noncirrhotic portal hypertension: a case report and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:754-8.
 21. Clinical Practice Guidelines EASL. Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64:179-202.
 22. Carette MF, Nedelcu C, Tassart M, Grange JD, Wislez M, Khalil A. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:745-57.
 23. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, Caldwell SH, Ahn J, Kamath PS. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. *Am J Gastroenterol* 2020;115(1):18-40.
 24. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, Marion D, Guillot E, Decullier E et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012;307:948-55.
 25. Vlachou PA, Colak E, Koculym A, Kirpalani A, Kim TK, Hirschfield GM, et al. Improvement of ischemic cholangiopathy in three patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia following treatment with bevacizumab. *J Hepatol* 2013; 59:186-9.
 26. Chavan A, Schumann-Binarsch S, Schmuck B, Oltmer F, Geithoff U, Hoppe F, et al. Emerging role of bevacizumab in management of patients with symptomatic hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hematol* 2017;92:E641-4.
 27. Buscarini E, Botella LM, Geithoff U, Kjeldsen AD, Mager HJ, Pagella F, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:28.
 28. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE, Elle B, Jacobsen JP, Vase P. Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1999;116:432-9.
 29. Choi EJ, Chen W, Jun K, Arthur HM, Young WL, Su H. Novel brain arteriovenous malformation mouse models for type 1 hereditary hemorrhagic telangiectasia. *PLoS One* 2014;9:e88511.

Hepatopulmonary syndrome

พญ.กอบกาญจน์ จามศรีโสภณ
รศ.พญ.สุภัทศรี เศรษฐสินธุ์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลวชิรพยาบาล

ภาวะความผิดปกติทางเดินหายใจในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังเกิดได้หลายสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะปอดติดเชื้อ, ภาวะที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (hepatic hydrothorax), Hepatopulmonary syndrome และ Portopulmonary hypertension

Hepatopulmonary syndrome (HPS) คือภาวะที่มี alveolar-arterial oxygen gradient (AaO₂) กว้างขึ้น โดยอาจมีหรือไม่มีภาวะพร่องออกซิเจน ลักษณะจำเพาะ 3 ประการ ของภาวะนี้คือ ความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนออกซิเจนที่หลอดเลือดแดง, การขยายตัวของหลอดเลือดในปอด และมีโรคตับเรื้อรังหรือภาวะความดันเลือดสูงในระบบพอร์ทัล (Portal hypertension)¹⁻²

ดังเคสตัวอย่าง ผู้ป่วยหญิงอายุ 57 ปี มีโรคประจำตัว ได้แก่ เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง และตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี มาด้วยอาการเหนื่อยง่ายเรื้อรังขณะเดิน ขึ้นบันไดหรือทำงานบ้าน และตาเหลืองมา 2 วัน ไม่มีไอเรื้อรังหรือไอบ่อยเป็นเลือด ไม่มีเบื่ออาหารน้ำหนักลด ไม่มีไข้ นอนราบได้ ปฏิเสธการดื่มแอลกอฮอล์หรือรับประทานยาสมุนไพร ตรวจร่างกายพบความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดจากเครื่องวัดความเข้มข้นออกซิเจนปลายนิ้วที่อุณหภูมิปกติ ต่ำ (SpO₂) ทั้งทำนั่งและทำนอน (SpO₂ ในทำนั่ง 75% ; SpO₂ ในทำนอน 79%) มีนิ้วป้อมและเขียวที่ปลายนิ้วทั้งสองข้างจึงสงสัยภาวะ HPS

อัตราการเกิดโรค

ผู้ป่วยตับแข็งมีโอกาสเกิด HPS ประมาณ 15-33% โดยมีอัตราการเกิด HPS



ภาพที่ 1 ภาพลักษณะนิ้วป้อมและเขียวที่ปลายนิ้วมือที่พบในผู้ป่วยตัวอย่าง

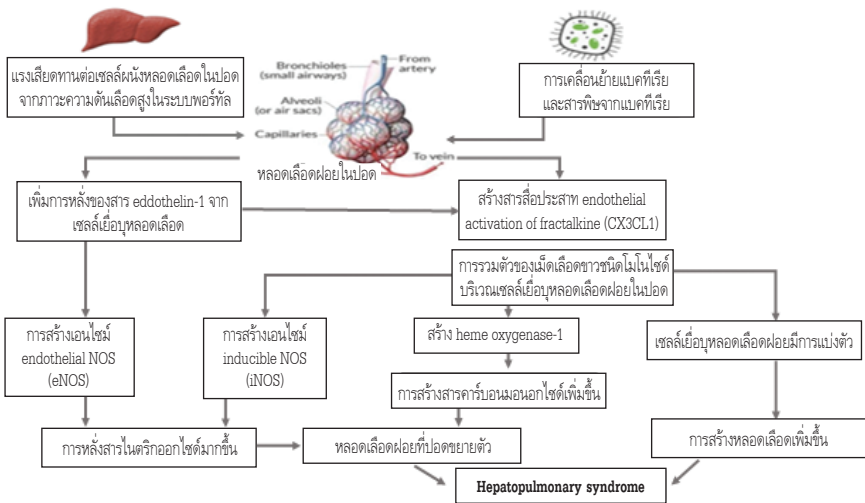
ในเด็กที่มีภาวะตับแข็งราว 3-20% ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบริ่งและผู้ป่วยที่มีภาวะการอุดกั้นของหลอดเลือดดำตับ (Budd-Chiari syndrome) พบ HPS ได้ 10% และ 28% ตามลำดับ³⁻⁸

พยาธิกำเนิด

Berthelot และคณะ⁴ ได้กล่าวถึงกลไกของการเกิด HPS สัมพันธ์กับการขยายตัวของหลอดเลือดขนาดเล็กในปอด⁹ มี 3 กลไก ได้แก่

1. สัดส่วนการระบายอากาศและเลือดที่มาปอดไม่เหมาะสม (ventilation-perfusion mismatch)
2. การแพร่ผ่านของก๊าซผิดปกติ (diffusion defect)
3. การไหลเวียนเลือดในปอดลัดวงจร (shunting)


การขยายตัวของหลอดเลือดฝอยของถุงลมปอด (alveolar capillary) จะเพิ่มปริมาณเลือดเข้าสู่ร่างแหหลอดเลือดฝอย ทำให้เพิ่มระยะทางจากออกซิเจนในถุงลมมาถึงหลอดเลือดแดงกึ่งกลางหลอดเลือดฝอย ส่งผลให้เกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซที่ผิดปกติ (functional diffusion defect) มีการไหลเวียนของเลือดในอัตราที่เร็วขึ้น (hyperdynamic circulation) ทำให้เพิ่มการแลกเปลี่ยนก๊าซ ในผู้ป่วยบางรายมีการไหลเวียนเลือดลัดวงจรทำให้การเชื่อมต่อของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำผิดปกติและเกิดการผสมกันของเลือดดำและเลือดจากพัลโมนารีเวิน (pulmonary vein)



ภาพที่ 2 พยาธิกำเนิดโรค Hepatopulmonary syndrome

กลไกการเกิด HPS

1. การเพิ่มการหลั่งสารไซโตไคน์ (cytokine) เช่น ไนตริกออกไซด์, tumor necrosis factor-1 (TNF-1), endothelin-1 และ vascular endothelial growth factor (VEGF) จากเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์¹⁰ ไนตริกออกไซด์มาจากการเพิ่มแรงเสียดทานต่อเซลล์ผนังหลอดเลือดในปอดจากภาวะความดันเลือดสูงในระบบพอร์ทัลทำให้มีการสร้างเอนไซม์ Nitric oxide synthase ใน 2 รูปแบบคือ endothelial NOS (eNOS) และ inducible NOS (iNOS) eNOS จะกระตุ้นการหลั่งไนตริกออกไซด์มากขึ้น ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดในปอด
2. เซลล์เยื่อและสารพิษจากแบคทีเรียสร้างสารสื่อประสาทระหว่างเซลล์ชื่อ endothelial activation of fractalkine (CX3CL1) มีหน้าที่กระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ให้มาเกาะรวมตัวบริเวณหลอดเลือดขนาดเล็กในปอด จากนั้นเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์จะกระตุ้น iNOS และสร้าง heme oxygenase-1 ส่งผลให้เกิดไนตริกออกไซด์และคาร์บอนมอนอกไซด์ ซึ่งช่วยส่งเสริมการขยายตัวของหลอดเลือด



ในปอดมากขึ้น นอกจากนี้โมโนไซต์ที่วิ่งในหลอดเลือดสามารถสร้าง CX3CL1 และ VEGF ซึ่งจะกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดได้เช่นกัน¹¹ การเพิ่มจำนวนและขยายตัวของหลอดเลือดฝอยในปอดมากกว่า 100 ไมโครเมตร^{9,12} ส่งผลให้เกิดการแลกเปลี่ยนอากาศผิดปกติทั้งสามกลไกคือ สัดส่วนการระบายอากาศและเลือดที่มาปอดไม่เหมาะสม (ventilation-perfusion mismatch), การแพร่ผ่านของก๊าซผิดปกติ (diffusion defect) และการไหลเวียนเลือดในปอดลัดวงจร (shunting)

สาเหตุ

ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันเลือดสูงในระบบพอร์ทัลสัมพันธ์กับตับแข็ง⁴ แต่อาจพบภาวะนี้ได้ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง, โรคตับวายเฉียบพลัน และภาวะการอุดตันของหลอดเลือดดำที่เข้าสู่ปอด เช่น การผ่าตัดนำเลือดดำจากเวนาคาวา (inferior vena cava) ต่อกับหลอดเลือดดำปอด (Cavopulmonary shunt หรือ Fontan operation), สภาวะที่มีหลอดเลือดทางลัดระหว่างหลอดเลือดดำพอร์ทัลตับและหลอดเลือดจากระบบย่อยอาหารโดยที่ไม่ได้ผ่านการกรองจากตับแต่กำเนิด (Abernethy malformation)⁹ ได้เช่นกัน

ผู้ป่วยบางรายสามารถพบร่วมกับโรคปอดซึ่งทำให้การแลกเปลี่ยนอากาศผิดปกติมากขึ้น เช่น โรคถุงลมโป่งพอง, โรคหอบหืด, โรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) เป็นต้น¹³ หรือสามารถพบร่วมกับภาวะความดันเลือดในปอดสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันสูงในหลอดเลือดดำของตับ (Portopulmonary hypertension)¹⁴

อาการและอาการแสดง

ส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่เจาะจง ที่พบบ่อยคือ อาการเหนื่อยง่ายทั้งขณะออกกำลังกายหรือขณะพัก แต่ส่วนใหญ่จะเกิดขณะออกกำลังกายและอาการจะค่อยๆ เป็นมากขึ้น อาการที่มีความจำเพาะสูง ได้แก่

- อาการเหนื่อยที่แย่ลงในขณะนั่งและดีขึ้นขณะนอนราบ (Platypnea)
- ภาวะพร่องออกซิเจนขณะเปลี่ยนจากท่านอนเป็นท่านั่ง (Orthodeoxia)

โดยระดับออกซิเจนในเลือดแดง (PaO₂) ลดลงมากกว่า 5% หรือมากกว่า 4 มิลลิเมตร



ปรอท

สามารถพบ platypnea หรือ orthodeoxia 25% ของผู้ป่วยเท่านั้น แต่หากพบจะมีความจำเพาะที่สูง^{2,6,9} การตรวจร่างกายอาจพบหายใจเร็วกว่าปกติ, หลอดเลือดฝอยขยายตัวผิดปกติที่ผิวหนัง (diffuse telangiectasia), นิ้วป้อม, อาการเขียวที่รยางค์ จะพบในผู้ป่วย HPS ระยะท้าย^{2,4,6}

เกณฑ์การวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัยต้องพบลักษณะทั้ง 3 ประการ ดังแสดงในตารางที่ 1

การตรวจระดับออกซิเจนในเลือด

การตรวจปริมาณออกซิเจนในเลือดจากเครื่องวัดความเข้มข้นออกซิเจนปลายนิ้วเป็นวิธีคัดกรองที่มีประสิทธิภาพ ทำได้ง่าย สามารถทำได้ทุกโรงพยาบาล จึงนิยมใช้ในการคัดกรองโรคโดย มีความไวร้อยละ 100 ความจำเพาะร้อยละ 88¹⁵ หากตรวจพบ $SpO_2 < 96\%$ จะเทียบเท่า $PaO_2 < 70 \text{ mmHg}$ ¹⁶ ควรส่งตรวจเลือด arterial blood gas เพื่อยืนยันภาวะพร่องออกซิเจนและเพื่อช่วยประเมินความรุนแรงของตัวโรค

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรค Hepatopulmonary syndrome

เกณฑ์การวินิจฉัย hepatopulmonary syndrome^{1-2,10}

1. ภาวะพร่องออกซิเจน partial pressure of oxygen $< 80 \text{ mmHg}$ หรือ alveolar-arterial oxygen gradient $> 15 \text{ mmHg}$ ในอากาศปกติ ($> 20 \text{ mmHg}$ ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี) ขณะหายใจในอากาศปกติท่านั่งพัก
2. มีหลักฐานความผิดปกติการขยายตัวของหลอดเลือดในปอด พบความผิดปกติจาก contrast-enhanced echocardiography หรือ uptake in the brain with radioactive lung-perfusion scanning ($> 6\%$)
3. มีโรคตับ (จะมีหรือไม่มี portal hypertension ก็ได้) จะมีหรือไม่มีภาวะตับแข็งก็ได้

คนปกติเมื่ออายุมากขึ้นจะมีค่า AaO₂ มากขึ้น การคำนวณค่า estimated AaPO₂ จะคำนวณจากอายุของผู้ป่วยโดยคำนวณได้จากสูตร¹⁷

$$\text{Estimated AaPO}_2 = (\text{อายุ} + 10) / 4$$

หากค่า AaPO₂ จากการตรวจ arterial blood gas สูงกว่าค่า estimated AaPO₂ แสดงว่ามีความผิดปกติในการแลกเปลี่ยนอากาศของปอด

ความรุนแรงของภาวะ HPS^{2,7,18}

แบ่งตามระดับออกซิเจนในหลอดเลือดแดงเพื่อประเมินความรุนแรงของโรค ทำนายอัตราการรอดชีวิต และการตัดสินใจเปลี่ยนถ่ายตับ ดังแสดงในตารางที่ 2

การถ่ายภาพรังสีทรวงอก

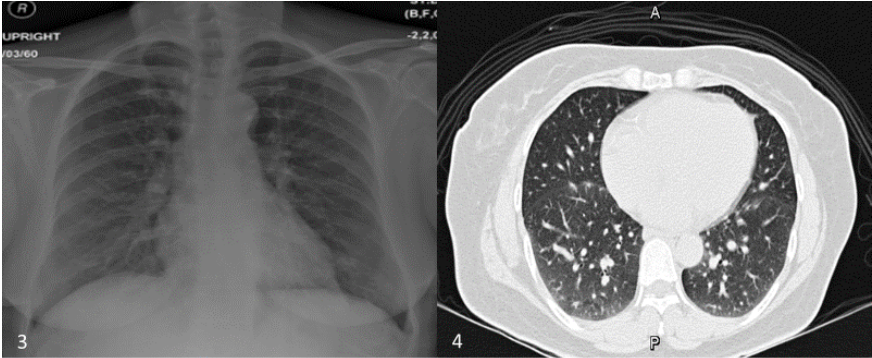
ส่วนใหญ่จะปกติ ความไวต่ำ และไม่มีความจำเพาะต่อโรค HPS บางรายอาจพบจุดขนาดเล็ก (Bibasilar nodular) หรือ reticulonodular ที่ชายปอดทั้งสองข้าง จึงไม่นิยมในการใช้ในการคัดกรองโรค^{2,7,18}

การตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

ส่วนใหญ่ใช้ในการแยกโรคปอดอื่น มีการศึกษากล่าวถึงผู้ป่วย HPS อาจมีการขยายตัวของหลอดเลือดพัลโมนารีในการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เมื่อ

ตารางที่ 2 การแบ่งความรุนแรงของโรค Hepatopulmonary syndrome ตามระดับออกซิเจนในหลอดเลือดแดง (PaO₂)

ความรุนแรง	ระดับ PaO ₂ (mmHg)
น้อย	>80
ปานกลาง	60-79
รุนแรง	50-59
รุนแรงมาก	<50



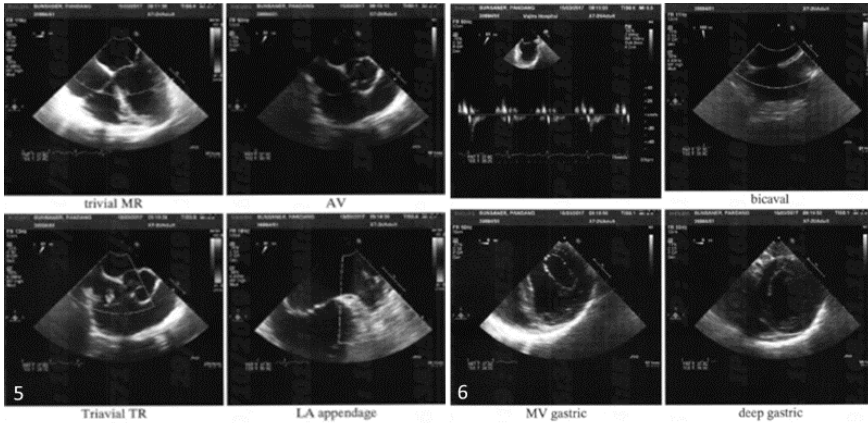
ภาพที่ 3-4 ภาพเอกซเรย์ทรวงอกและภาพการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยตัวอย่าง

เทียบกับผู้ป่วยปกติและผู้ป่วยตับแข็งที่ไม่มีภาวะพร่องออกซิเจน แต่ก็ยังไม่มีข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการวินิจฉัย¹⁹⁻²⁰

การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (contrast echocardiogram)

หากสงสัยภาวะ HPS การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเป็นการตรวจคัดกรองที่สำคัญ หลักการคือปกติหลอดเลือดฝอยในปอดมีเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 8 ถึง 15 ไมครอน การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงด้วยการฉีดน้ำเกลือ (agitated saline test) ทำให้เกิดฟองอากาศขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางฟองอากาศมากกว่า 10 ไมครอนซึ่งไม่สามารถผ่านหลอดเลือด capillary ในปอดปกติได้ หากสังเกตเห็นฟองอากาศแสดงว่ามีกรไหลเวียนเลือดลัดวงจร (shunting)²¹ การศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วย HPS ที่รอการผ่าตัดเปลี่ยนตับพบว่าสามารถตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงถึง 13-47%²²⁻²³

วิธีการทำ agitated saline test เริ่มต้นจากฉีดน้ำเกลือเข้าทางหลอดเลือดที่รยางค์ และสังเกตฟองอากาศของน้ำที่ตำแหน่งหัวใจห้องล่างขวาภายในไม่กี่วินาที ในภาวะที่ไม่มีกรไหลเวียนลัดวงจร ระหว่างหัวใจห้องขวาและห้องซ้าย ฟองอากาศจะถูกดูดซึมไปในปอด แต่ในภาวะ intracardiac shunt จะเห็นฟองอากาศของน้ำที่หัวใจห้องทางซ้ายภายในระยะเวลา 1-2 ครั้งของการบีบตัวของหัวใจ (early shunting)²¹



ภาพที่ 5-6 ภาพการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางทรวงอกของผู้ป่วยตัวอย่าง ไม่พบความผิดปกติของผนังกันห้องหัวใจ

ขณะที่ภาวะการขยายตัวของหลอดเลือดในปอดของ HPS จะเห็นฟองอากาศของน้ำที่หัวใจห้องทางซ้ายหลังจากการบีบตัวของหัวใจระยะเวลามากกว่า 3 ครั้ง (delay shunting) ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของ shunt กับความรุนแรงของการแลกเปลี่ยนอากาศ

การตรวจพบ delay shunting ผู้ป่วยไม่มีภาวะการแลกเปลี่ยนอากาศผิดปกติพบได้ร้อยละ 40 และไม่มีความสำคัญในทางคลินิก การตรวจหัวใจด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางทรวงอกหรือหลอดอาหาร สามารถแยกสาเหตุการไหลเวียนเลือดลัดวงจรมาจากความผิดปกติจากระบบหัวใจหรือจากระบบทางเดินหายใจ โดยดูจากต้นกำเนิดฟองอากาศขนาดเล็กที่ลอยมาหัวใจห้องซ้ายบน ถ้ามาจากผนังหัวใจห้องบนแปลว่ามีความผิดปกติของผนังกันห้องหัวใจทำให้เกิดการไหลเวียนเลือดลัดวงจร หากมาจากหลอดเลือดปัลโมนารีเวนแสดงถึงมีเกิดการไหลเวียนเลือดลัดวงจรในปอด

การตรวจระบบทางเดินหายใจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (Lung perfusion scan)

ได้แก่ 99mTc - Macro Aggregated Albumin with brain uptake im-



aging เป็นการตรวจที่มีความไวในการวินิจฉัยความผิดปกติของหลอดเลือดในปอดขยายตัว และมีความปลอดภัยสูง มีประโยชน์ในการแยกภาวะพร่องออกซิเจนในผู้ป่วยโรคตับว่าเป็นสาเหตุจาก HPS หรือจากความผิดปกติของโรคของเนื้อปอดเช่นโรคถุงลมโป่งพอง หลักการตรวจคือ ฉีดสารรังสี (radiolabeled aggregated albumin) ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางอยู่ระหว่าง 20-50 ไมครอน จำนวนประมาณ 200,000-600,000 อนุภาค และมีสารเภสัชรังสีประมาณ 3-5 มิลลิคูรี เข้าทางหลอดเลือดแดงพัลโมนารี โดยทั่วไปภาวะปกติอนุภาคจะไปติดตามหลอดเลือดฝอยในปอดทั้งหมด แต่ในภาวะ HPS อนุภาคนั้นจะผ่านหลอดเลือดไปและเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตไปสู่หลอดเลือดขนาดเล็กตามอวัยวะอื่น เช่น สมอง, ไต และม้าม จากนั้นจะนำปริมาณสารที่ได้มาคำนวณหาภาวะการไหลเวียนเลือดลัดวงจรในปอด (intrapulmonary shunt) รวมถึงประเมินระดับความรุนแรงของภาวะการไหลเวียนเลือดลัดวงจรได้^{15,17,21}

สารที่ฉีดจะแตกตัวเป็นอนุภาคเล็กๆ ภายใน 30 นาที จากนั้นจะถูกกำจัดโดยตับและม้ามโดยวิธีการขบวนการฟาโกไซโทซิส ประโยชน์ของการตรวจมีดังนี้

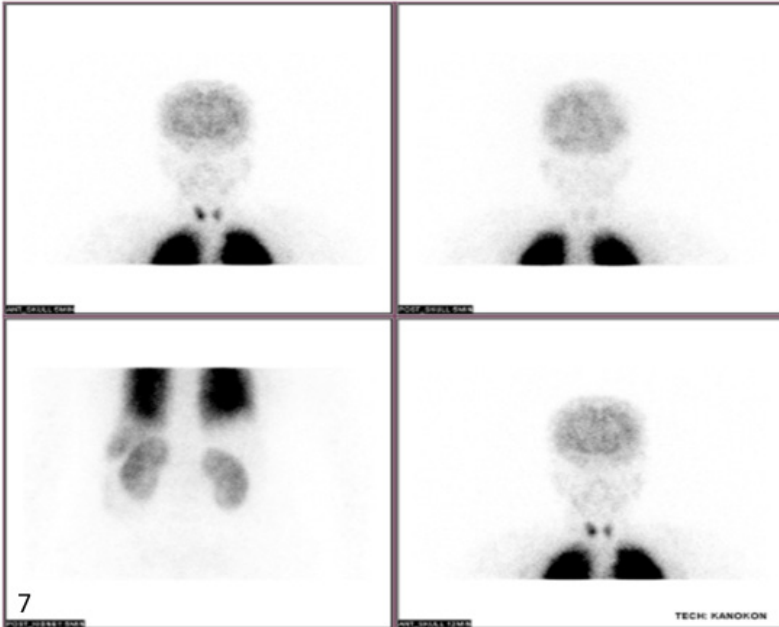
1) ใช้บอกความรุนแรงของโรค HPS และแยกโรคของเนื้อปอด

HPS จะพบว่าหลังจากเลือดไหลเวียนผ่านปอดแล้วจะพบความผิดปกติในการตรวจจับสารนิวเคลียร์สมอง มากกว่า 6% (brain uptake of 99mTcMAA > 6%) และช่วยยืนยันว่าสาเหตุภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรงเป็นจากโรค HPS มากกว่าโรคของเนื้อปอดที่ไม่มีหลอดเลือดฝอยผิดปกติ²⁴

2) ใช้ประเมินความรุนแรงและพยากรณ์โรคก่อนการผ่าตัดเปลี่ยนตับ

ในผู้ป่วยที่สภาพการทำงานของตับคงที่และไม่มีข้อห้าม กล่าวคือโรคในเนื้อปอดรุนแรงระยะสุดท้าย (advanced intrinsic lung disease) ใช้วิธีนี้ประเมินการทำงานของปอดในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดเปลี่ยนตับ²⁴ ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรงมาก ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) และมีการลัดวงจรของหลอดเลือดมากกว่า 20% ($99\text{mTcMAA} \geq 20\%$) บ่งบอกถึงผลลัพธ์ที่ไม่ดีและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัด^{5,25}

เมื่อเปรียบเทียบการตรวจนี้กับวิธีการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงทางหลอดเลือดอาหารพบว่าการตรวจระบบทางเดินหายใจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ไม่สามารถ



ภาพที่ 7 ภาพการตรวจระบบทางเดินหายใจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของผู้ป่วยตัวอย่างพบว่าภาวะการไหลเวียนเลือดลดลงในปอด

แยกภาวะการไหลเวียนเลือดลดลงจากรสาเหตุความผิดปกติจากระบบหัวใจออกจากไหลเวียนเลือดลดลงของระบบทางเดินหายใจได้และมีความไวน้อยกว่าในการตรวจ HPS ระดับน้อยถึงปานกลางโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคของเนื้อปอดร่วมด้วย^{21,26}

การตรวจการทำงานสมรรถภาพของปอด (Pulmonary function test)

การตรวจวิธีนี้ให้ความจำเพาะต่ำ มีประโยชน์ในกรณีที่สงสัยโรคของเนื้อปอดร่วมด้วย อาจพบความผิดปกติของความสามารถในการแพร่กระจาย (DLCO) ของคาร์บอนมอนอกไซด์น้อยกว่าร้อยละ 80 ของค่าปกติและค่าจะไม่กลับมาเป็นปกติหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ค่าปริมาตรของอากาศที่เป่าออกอย่างรวดเร็วทั้งหมดหลังจากหายใจเข้าเต็มที่ (FEV1) จะปกติหรือลดลงก็ได้^{2,7,18}



การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

ส่วนใหญ่จะมีการดำเนินโรคแย่ลงตามระยะเวลาเนื่องจากการเพิ่มของการขยายตัวหลอดเลือดในปอด และความรุนแรงของการขาดออกซิเจน ในผู้ป่วยโรคตับที่มี HPS มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 10.6 เดือนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคตับที่ไม่มีภาวะนี้มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 40.8 เดือน⁴ ในอีกการศึกษาของ Swanson และคณะติดตามระยะเวลากว่า 3 ปีพบอัตราการตายสูงเป็นสองเท่าของผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะ HPS เปรียบเทียบกับผู้ป่วยตับแข็งที่ไม่มีภาวะนี้ สาเหตุการตายส่วนใหญ่เป็นผลมาจากความรุนแรงของภาวะความดันเลือดสูงในระบบพอร์ทัลขนานไปกับความรุนแรงของการขาดออกซิเจน ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรงมาก $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$ ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยพบว่าอัตราการการเสียชีวิตภายหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับสูง⁵

การรักษา

ภาวะ HPS ยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง จำแนกการรักษาออกเป็นแนวทางดังนี้


1. ยา

ปัจจุบันยังไม่พบว่ามียาที่มีประสิทธิภาพชัดเจนในการรักษา²⁹ มีการศึกษาหลายชนิดได้แก่

1.1 ยายับยั้งการสร้าง NO ผ่านทาง iNOS

เช่น Pentoxifylline, Methylene blue, กระเทียม, nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester (L- NAME), Quercetin, *Mycophenolate mofetil* (MMF) เป็นต้น

- Pentoxifylline มีการศึกษาที่ใช้ปริมาณยา 400 มิลลิกรัม รับประทานสามเวลา มีกลไกสามารถยับยั้ง iNOS ทำให้การสร้าง NO ลดลงและลดการสร้างหลอดเลือดผ่าน VEGF ที่ลดลง ช่วยลดอาการหอบเหนื่อยและอาการเขียวตามปลายนิ้วมือเท้า แต่ผลการรักษาดีขึ้นเพียงชั่วคราว หากหยุดยาอาจมีอาการและภาวะพร่องออกซิเจนเช่นเดิม³⁰⁻³³ พบผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารดังเช่น อาเจียน จุกแน่นท้อง เป็นต้น³³



- Methylene blue มีการศึกษาน้อยใช้ยาปริมาณ 3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก กิโลกรัม สามารถยับยั้ง NOS ทำให้หลอดเลือดในปอดหดตัวและลดการสร้างหลอดเลือดโดยการยับยั้ง VEGF³⁴⁻³⁵

- กระเทียม มีกลไกผ่านทางเพิ่มการสร้าง NO ทำให้หลอดเลือดในปอดขยายตัว มีการศึกษา pilot study ที่ผ่านมารูปแบบผงและแคปซูลพบว่าช่วยให้ปริมาณพร่องออกซิเจนลดลงและลดอาการของโรคได้³⁶⁻³⁷ ล่าสุดมีการทดลองทางคลินิกแบบสุ่มของ Binay และคณะแสดงถึงผลของกระเทียมแบบแคปซูลรับประทานทั้งหมด 18 เดือนพบว่าช่วยให้ภาวะพร่องออกซิเจนลดลงและอาการของผู้ป่วย HPS 66% ดีขึ้น³⁸

1.2 ยายับยั้ง Endothelin-1

เช่น Pentoxifylline, Quercetin, MMF

ยา Quercetin มีสารฟลาโวนอยด์ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ มีการทดลองในหนูช่วยลดสาร Endothelin-1 , NOS และ heme oxygenase ซึ่งส่งผลให้ภาวะ HPS ดีขึ้น แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วย HPS³⁹

ยา MMF ยับยั้งการสร้าง TNF- α ,interferon- γ (IFN- γ) และ ET-1 ที่เซลล์ผนังหลอดเลือดปอด ส่งผลให้สร้างสารไนตริกออกไซด์ลดลง มีการศึกษาเดี่ยวที่กล่าวถึงผลดีของยาตัวนี้⁴⁰

1.3 ยายับยั้งการสร้างหลอดเลือดในปอด

เช่น Pentoxifylline, Methylene blue, MMF, Octreotide, Sorafenib, Caffeine เป็นต้น

ยากลุ่ม Somatostatin (Octreotide) ช่วยในขยายตัวของหลอดเลือด แต่จากข้อมูลยังไม่ช่วยลดภาวะพร่องออกซิเจนและรักษา HPS⁴¹

Sorafenib ช่วยลดการสร้างหลอดเลือดผ่านทางลดการทำงานของ VEGF และลดการทำงานของ eNOS⁴²

คาเฟอีนมีการศึกษาของ Chang ในหนูจากการได้รับสารคาเฟอีนช่วยลดพังผืดตับและการสร้างหลอดเลือดในตับแต่ไม่มีผลต่อหลอดเลือดในปอดในหนูตัวแข็งที่มีภาวะพร่องออกซิเจนและไม่ลดอัตราการตาย⁴³

1.4 ยายับยั้งการบุกรุกของเชื้อโรคจากภายนอก



ยากลุ่มควิโนโลน Norfloxacin มีประสิทธิภาพช่วยลดสารพิษจากเชื้อแบคทีเรีย, ป้องกันการบุกรุกของเชื้อโรคจากภายนอกเข้าสู่ปอด, ลดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์และลดการทำงานของ NOS จากการรักษาที่ผ่านมาผลการศึกษายังไม่ชัดเจน⁴⁴⁻⁴⁵

2. การให้ออกซิเจน

เป็นการรักษาตามอาการเพื่อแก้ไขภาวะพร่องออกซิเจนโดยเฉพาะผู้ป่วย HPS ที่ $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ เป็นการรักษาที่มีความเสี่ยงต่ำโดยทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น และในทางปฏิบัติแนะนำให้เป้าหมายค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในหลอดเลือดแดงปลายนิ้ว (SpO_2) ขณะให้ออกซิเจนมากกว่า 88%^{29,46} เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรงที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดเปลี่ยนตับได้

3. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt [TIPS]

การใส่ท่อเพื่อเชื่อมต่อระหว่างหลอดเลือดดำตับเฮปาทิกและหลอดเลือดดำพอร์ทัล เพื่อลดความดันในหลอดเลือดของตับ มีการศึกษาสนับสนุนการทำ TIPS สามารถทำให้ภาวะพร่องออกซิเจนดีขึ้น ลดอาการเขียว แต่ผลการศึกษาไม่ได้แก้ไขภาวะหลอดเลือดขยายตัวในปอดโดยตรงเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่รอการผ่าตัดเปลี่ยนตับ⁴⁷⁻⁴⁸ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีคำแนะนำให้รักษาผู้ป่วย HPS ด้วยการทำ TIPS โดยทั่วไป

4. Inferior vena cava stenting

เป็นการใส่สายเชื่อมต่อระหว่างหลอดเลือดเวนาคาวาและหลอดเลือดดำพอร์ทัล เหมาะสำหรับผู้ป่วยเด็กที่มีการไหลเวียนเลือดล้นดวงจรของหลอดเลือดดำพอร์ทัลผิดปกติในภาวะหลอดเลือดจากระบบย่อยอาหารโดยที่ไม่ได้ผ่านการกรองจากตับแต่กำเนิด (Abernethy malformation) ที่มีภาวะ HPS ผลการรักษาค่อนข้างได้ประโยชน์⁴⁹ แต่ยังไม่แนะนำให้เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วย HPS

5. การผ่าตัดเปลี่ยนตับ

เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพที่สุดในผู้ป่วย HPS ที่มีภาวะพร่องออกซิเจนแบบรุนแรง $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ และเป็นทางเลือกเดียวที่สามารถทำให้ภาวะ HPS ดีขึ้น โดยทำให้ภาวะการพร่องออกซิเจนดีขึ้นและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อย่างไรก็ตาม

ก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรงมาก $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$ และ MAA shunt fraction $\geq 20\%$ อาจไม่เหมาะในการผ่าตัดเนื่องจากมีโอกาสที่การทำงานของตับจะแย่งลงภายหลังการผ่าตัดและเพิ่มอัตราเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดเปลี่ยนตับมากขึ้น^{3,25,50-51} ควรให้ความสำคัญในการคัดเลือกผู้ป่วย ก่อนการผ่าตัด ควรมีการประเมินอายุ, เพศ, เชื้อชาติ, MELD score และระดับความรุนแรงของภาวะพร่องออกซิเจน การเปลี่ยนถ่ายตับเป็นการรักษาเดียวที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย HPS โดยพบว่าหลังการเปลี่ยนถ่ายตับสามารถแก้ไขภาวะพร่องออกซิเจนให้ดีขึ้นได้ถึงร้อยละ 80-85% ภายในระยะเวลา 6-12 เดือน⁵ มีอัตราการรอดชีวิตสูงถึง 87-100% ที่ 3 เดือนและ 93% ที่ 1 ปี⁵³⁻⁵⁴ อัตราเสียชีวิตหลังผ่าตัดเปลี่ยนตับ 21-33%^{5,52} ส่วนใหญ่พบภายใน 90 วันแรก⁵³ นอกจากนี้ตับของผู้บริจาคที่ยังมีชีวิตอยู่อาจเหมาะสมในการปลูกถ่ายมากกว่าของผู้ป่วยเสียชีวิตแต่โอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดไม่แตกต่างกัน⁵⁶

การติดตามการรักษา

ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงการพยากรณ์ของโรค, อัตราการเสียชีวิตและหลักเกณฑ์การติดตามการรักษาที่ชัดเจน แนะนำให้ติดตามภาวะพร่องออกซิเจนด้วยการวัดออกซิเจนจากหลอดเลือดแดงปลายนิ้วอย่างต่อเนื่อง ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ Swanson ทำการศึกษาเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะ HPS และไม่มีภาวะ HPS โดยทั้งสองกลุ่มยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับพบว่าผู้ป่วย HPS มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีน้อยกว่าชัดเจน (23% vs 63%, $P = 0.0003$)⁵ ขณะที่อีกการศึกษาของ Schenk แสดงถึงค่ากึ่งกลางของอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วย HPS ที่ 10 เดือนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยไม่มี HPS ที่ 40 เดือน (10.6 เดือน vs 40.8 เดือน, $P < 0.05$)⁴ สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากตัวโรคตับมากกว่าภาวะแทรกซ้อนทางปอดหลังผ่าตัด 1 ปี⁴

ในผู้ป่วยตัวอย่างข้างต้น พบว่ามีจำนวนเม็ดเลือดแดงสูงจากภาวะพร่องออกซิเจนเรื้อรัง (secondary polycythemia Hb17 g/dL; Hct 55%) โดยระดับ EPO อยู่ในเกณฑ์ปกติและไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน JAK2 V617F สำหรับภาวะ



พร่องออกซิเจน ได้สืบค้นต่อโดยการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ไม่พบลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงในปอด การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงไม่พบผนังกันห้องหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดและเมื่อทำการตรวจด้วยการฉีดน้ำเกลือพบฟองอากาศอยู่ที่ห้องหัวใจซ้ายบนหลังจากที่หัวใจบีบตัว 8 ครั้งแสดงถึงว่ามี การไหลเวียนเลือดล้นตัวจรในปอด การตรวจระบบทางเดินหายใจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์พบ สัดส่วนการระบายอากาศและเลือดที่มาปอดไม่เหมาะสม (VO mismatch) แสดงถึง การไหลเวียนเลือดล้นตัวจรในระบบทางเดินหายใจ ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยโรค HPS และได้รับการรักษาด้วยการให้ออกซิเจนที่บ้านเพื่อแก้ไขภาวะพร่องออกซิเจน ระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016;100:1440-52.
2. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-80.
3. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008; 135:1168-75.
4. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125:1042-52.
5. Swanson K, Wiesner R, Krowka M. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-9.
6. Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.
7. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatol-*



- ogy 2000;32:859-65.
8. Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA, Mateescu BR, Dan GA, Baicus CR, et al. Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. *Liver International* 2015;35:2547-55.
 9. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, et al. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966;274:291-8.
 10. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014;59:1627-37.
 11. Paolo Angeli, Mauro Bernardi, Candid Villanueva, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;64:406-60.
 12. Gómez FP, Barberá JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized N^G -nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2006;43:1084-91.
 13. Martinez G, Barbera J, Navasa M, et al. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999;30:882-9.
 14. Fussner LA, Iyer V, Cartin-Ceba R, et al. Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transplant* 2015;21:1355-64.
 15. Arguedas M, Singh H, Faulk D, et al. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:749-54.
 16. Arun Ma. Correlation between the levels of SpO_2 and PaO_2 . *Lung India* 2017;34(3): 307-8.
 17. Sandeep Sharm, Muhammad F, Hashmi; Bracken Burns. Alveolar Gas Equation. *StatPearls*. 2019 Sep 13.
 18. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:556-60.
 19. Koksall D, Kacar S, Koksall AS, Tufekcioglu O, Kucukay F, Okten S, et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax



- tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:77-83.
20. Lee K-N, Lee H-J, Shin WW, et al. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999;211:549-53.
 21. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1283-8.
 22. Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, et al. Intrapulmonary vascular dilatations in liver transplant candidates: Screening by two-dimensional contrast enhanced echocardiography. *Chest* 1990;97:1165-70.
 23. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992;70:516-9.
 24. Maddrey WC, Van Thiel DH. Liver transplantation: an overview. *Hepatology* 1988;8:948-59.
 25. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, et al. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-7.
 26. Abrams G, Nanda N, Dubovsky E, et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998;114:305-10.
 27. Sunny J Gandhi, Sanjay Babu, Padma Subramanyam, et al. Tc-99m macro aggregated albumin scintigraphy - indications other than pulmonary embolism: A pictorial essay. *Indian J Nucl Med* 2013;28:152-62.
 28. El-Shabrawi MH, Omran S, Wageeh S. 99mTechnetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1006-12.
 - 29 Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome—a liver induced lung



- vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
30. Ahad Eshraghian, Amir A'lam Kamyab, Seung Kew Yoon. Pharmacological Treatment for Hepatopulmonary Syndrome. *BioMed Res Int* 2013;10.
 31. Trajkovi V, Badovinac V, Popadi D, et al. Cell-specific effects of pentoxifylline on nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase mRNA expression. *Immunology* 1997;92:402-6.
 32. Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:3:1070-80.
 33. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: A Pilot Study. *Arch Intern Med* 2008;168:16:1820-3.
 34. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;133:9:701-6.
 35. Jounieaux V, Leleu O, Mayeux I. Cardiopulmonary effects of nitric oxide inhalation and methylene blue injection in hepatopulmonary syndrome. *Intensive Care Med* 2001;27:6:1103-4.
 36. Caldwell SH, Jeffers LJ, Narula OS, Lang EA, Reddy KR, Schiff ER. Ancient remedies revisited: does *Allium sativum* (garlic) palliate the hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:3:248-50.
 37. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* L. (Garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:3:232-5.
 38. De BK, Dutta D, Pal SK, et al. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Canad J Gastroenterol* 2010;24:3:183-8.
 39. Tieppo J, Cuevas MJ, Verdelino R, et al. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. *J Nutr* 2009;139:1339-46.
 40. Moreira Silva H, Reis G, Guedes M, et al. A case of hepatopulmonary syndrome solved by mycophenolate mofetil (an inhibitor of angiogenesis and nitric oxide production). *J Hepatol* 2013;58:630-3.
 41. Söderman C, Juhlin-Dannfelt A, Lagerstrand L, et al. Ventilation-perfusion relationships and central hemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. *J Hepatol* 1994;21:52-7.



42. Fallon MB, Abrams GA, McGrath JW, et al. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1997;272:G779-84.
43. Chang CC, Chuang CL, Tsai MH, et al. Effects of caffeine treatment on hepatopulmonary syndrome in biliary cirrhotic rats. *Int J Mol Sci* 2019;20:1566.
44. Aòel RM, Sheagren JN. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2001;32:10:131-6.
45. Gupta S, Faughnan ME, Lilly L, Hutchison S, Fowler R, Bayoumi AM. Norfloxacin therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:12:1095-8.
46. Fukushima KY, Yatsunami H, Kinoshita A, Ueki T, Matsumoto T, Osumi M, et al. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy. *J Gastroenterol* 2007;42:176-80.
47. Allgaier HP, Haag K, Ochs A, Hauenstein KH, Jeserich M, Krause T, et al. Hepatopulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic porto-systemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol* 1995;23:102.
48. Paramesh AS, Husain SZ, Shneider B, Guller J, Tokat I, Gondolesi GE, et al. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic porto-systemic shunting: case report and review of literature. *Pediatr Transpl* 2003;7:157-62.
49. Howard, E. R., Davenport, M. Congenital extrahepatic portocaval shunts—The Abernethy Malformation. *J Pediatric Surgery*. 1997;32:494-497.
50. Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology* 2013;57:2427-35.
51. Chen K, Li B. Reversal of severe hepatopulmonary syndrome in chronic hepatic cirrhosis by living donor liver transplantation: report of two cases. *Surgery Today* 2011;41:441-3.
52. Schiffer E, Majno P, Mentha G, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study



- in 90 patients. *Am J Transpl* 2006;6:1430-7.
53. Kim HY, Choi MS, Lee SC, et al. Outcomes in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Transplant Proceed* 2004;36:2762-3.
 54. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010;10:354-63.
 55. Pascasio JM, Grilo I, Lôpez-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:1391-9.
 56. Saigal S, Choudhary N, Saraf N, Kotecha H, Kakodkar R, Mohanka R, et al. Excellent outcome of living donor liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome: a single centre experience. *Clin Transplant* 2013;27:530-4.

โรคการเชื่อมต่อผิดปกติของท่อตับอ่อนและท่อน้ำดีแต่กำเนิด (Pancreaticobiliary maljunction)

นพ.อนุชิต สุขสมัย

อ. นพ.คามิน หะรินวรรณ

แผนกโรคระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทนำ

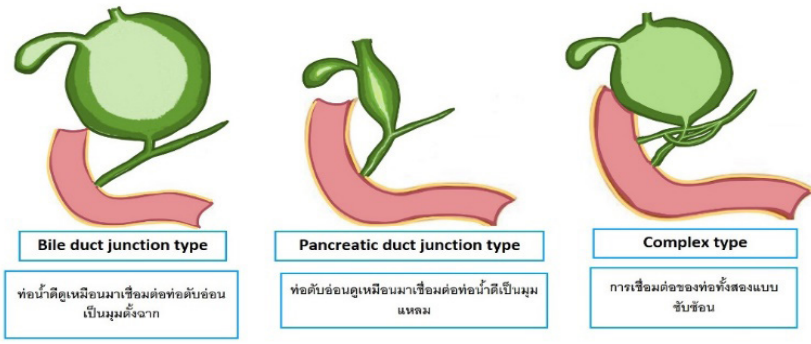
Pancreaticobiliary maljunction (PBM) เป็นโรคความผิดปกติแต่กำเนิดของการรวมตัวกันของท่อน้ำดีและท่อตับอ่อน โดยท่อทั้งสองรวมตัวกันเป็นท่อร่วมกันก่อนเข้าสู่ผนังลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม⁽¹⁾ การเชื่อมกันที่ผิดปกติของท่อทั้งสองนี้ส่งผลให้น้ำย่อยจากตับอ่อนและน้ำดีไม่สามารถไหลออกสู่ลำไส้เล็กได้โดยปกติ ทำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังต่อท่อทางเดินน้ำดีและเนื้อเยื่อตับอ่อนตามมาได้⁽²⁾ โรคนี้แม้จะพบได้น้อยในเวชปฏิบัติแต่อาจทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการของตับอ่อนอักเสบหรือภาวะแทรกซ้อนของโรคทางเดินน้ำดีอุดตันได้ตั้งแต่อายุน้อย ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งของทางเดินน้ำดี (Biliary tract cancer) มากกว่าคนปกติหลายเท่า การวินิจฉัยต้องอาศัยการสังเกตลักษณะทางกายวิภาคของท่อร่วมที่ยาวกว่าคนปกติ ดังนั้นหากแพทย์ไม่ได้ให้ความระมัดระวังในการตรวจวินิจฉัยและให้การดูแลที่เหมาะสม ผู้ป่วย PBM เหล่านี้ก็อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือมะเร็งทางเดินน้ำดีได้ตั้งแต่อายุน้อย จึงมีความสำคัญในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็นอย่างถูกต้อง

ระบาดวิทยา

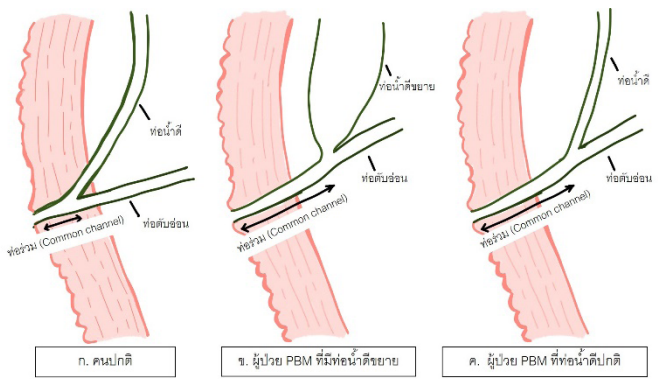
จากรายงานของ Yamao K และคณะในปี พ.ศ. 2539⁽³⁾ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 27,076 รายที่เข้ารับการทำ Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) พบอุบัติการณ์ของ PBM โดยที่ผู้ป่วยไม่มีอาการเพียงร้อยละ 0.03 จากรายงานของ Hasumi A และคณะในปี พ.ศ. 2543⁽⁴⁾ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 12,399 รายที่เข้ารับการทำตัดโรคระบบทางเดินน้ำดีและตับ พบว่าอุบัติการณ์ของโรค PBM พบได้ร้อยละ 3.3 ส่วนในผู้ป่วยที่มีอาการนั้นจะพบอุบัติการณ์ ร้อยละ 0.9⁽⁵⁾ โรคนี้พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายประมาณ 3 เท่า ส่วนมากพบในผู้หญิงตั้งแต่อายุน้อยกว่า 30 ปี คนเอเชียพบ PBM มากกว่าชาวตะวันตก โดยมีรายงานในญี่ปุ่นพบ PBM ร้อยละ 1.5 หรือประมาณ 1 ใน 1,000 ราย ในไต้หวันพบร้อยละ 8.7 ส่วนในยุโรปพบได้ร้อยละ 1⁽⁶⁻¹⁰⁾

การแบ่งชนิด

PBM แบ่งชนิดตามลักษณะทางกายวิภาคตาม Komi's classification⁽¹¹⁾ ได้เป็น 3 ชนิด ตามมุมมองที่เชื่อมต่อกันของท่อน้ำดีและท่อน้ำดีอ่อน คือ (1) Bile duct junction type (C-P type) ซึ่งท่อน้ำดีมารวมตัวกับท่อน้ำดีอ่อนเป็นมุมตั้งฉาก (2) Pancreatic duct junction type (P-C type) ซึ่งท่อน้ำดีอ่อนรวมตัวกับท่อน้ำดีเป็นมุมแหลม และ (3) Complex type ซึ่งการรวมตัวของท่อน้ำดีทั้งสองมีความซับซ้อนไม่เข้ากับสองชนิดข้างต้น (**ภาพที่ 1**) แต่เพื่อประโยชน์ในการรักษานั้นสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดตามขนาดท่อน้ำดีเป็นคือ กลุ่ม PBM ที่เกิดร่วมกับการขยายของท่อน้ำดี (PBM with congenital biliary dilatation) และกลุ่มที่ไม่พบมีการขยายของท่อน้ำดีหรือท่อน้ำดีขนาดปกติ (PBM without biliary dilatation)⁽¹⁾ (**ภาพที่ 2**) โดยคำนิยามของการขยายของท่อน้ำดีทางเดินน้ำดีคือ ขนาดของท่อน้ำดีใหญ่กว่า 10 มิลลิเมตรขึ้นไป นอกจากนี้ยังสามารถแบ่งตาม โรค PBM ที่มีการขยายของท่อน้ำดีนั้นมักจะพบร่วมกับโรคการขยายของท่อน้ำดีแต่กำเนิด (Congenital choledochal cyst) ชนิด Ia, Ic และ IV-A ตาม Todani's classification⁽¹²⁾ (**ภาพที่ 3**)



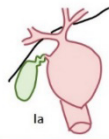
ภาพที่ 1 ภาพการแบ่งผู้ป่วย PBM ตาม Komi's classification ได้ 3 ชนิด



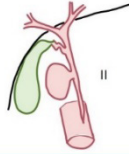
ภาพที่ 2 แสดงการเชื่อมต่อของท่อน้ำดีและท่อน้ำดีของตับอ่อนเป็นท่อร่วมในคนปกติ (ก.), ผู้ป่วย PBM มีท่อร่วมยาวออกนอกผนังลำไส้ดูโอดี้นี้ร่วมกับมีท่อน้ำดีขยาย (ข.) และผู้ป่วย PBM มีท่อร่วมยาวออกนอกผนังลำไส้ดูโอดี้นี้และมีท่อน้ำดีขนาดปกติ (ค.)

พยาธิสรีรวิทยาและกลไกการเกิดโรค

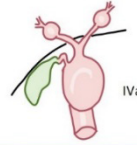
ในคนปกติการเชื่อมต่อเป็นท่อร่วมของท่อน้ำดีและท่อน้ำดีของตับอ่อนนั้นจะอยู่ในผนังลำไส้เล็กและมียากล้ามเนื้อหูรูด Oddi เป็นตัวควบคุมการหลั่งน้ำย่อยตับอ่อนและน้ำดีไม่ให้ไหลปะปนกัน สำหรับพยาธิกำเนิดของ PBM นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการเจริญผิดปกติของตับอ่อนส่วน Ventral ที่มาเชื่อมต่อกับท่อน้ำดี



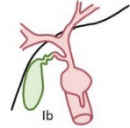
I-a: Saccular cyst



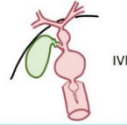
II: Supraduodenal diverticulum



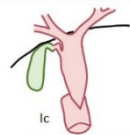
IV-a: Intra and extrahepatic cyst



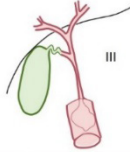
I-b: Segmental cyst



IV-b: Extrahepatic multiple segmental cyst



I-c: Fusiform cyst



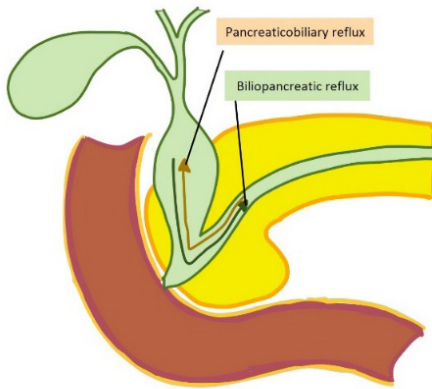
III: Choledocoele or intraduodenal cyst



V: Intrahepatic cyst (Caroli's disease)

ภาพที่ 3 แสดงภาพโรคการขยายตัวผิดปกติของท่อน้ำดีแต่กำเนิด (Congenital choledochal cyst) ตาม Todani's classification

Common bile duct ที่เจริญเติบโตมาจาก Hepatic diverticulum ในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์^(13, 14) การเชื่อมกันที่ผิดปกติของท่อทั้งสองนี้ส่งผลให้ท่อรวมนั้นยาวออกนอกผนังลำไส้เล็กมาทางด้านตับอ่อน ส่งผลให้การทำงานของกล้ามเนื้อหูรูด Oddi ในการควบคุมการไหลของน้ำย่อยจากตับอ่อนและน้ำดีผิดปกติไป กล่าวคือทำให้มีการไหลย้อนกลับไปมาของน้ำย่อยจากตับอ่อนและน้ำดีไปยังท่อทั้งสองได้อย่างอิสระ เกิดภาวะการไหลย้อนของน้ำย่อยจากตับอ่อนไปยังท่อทางเดินน้ำดี (Pancreaticobiliary reflux) และภาวะการไหลย้อนของน้ำดีไปยังท่อตับอ่อน (Biliopancreatic reflux)⁽¹⁵⁾ ส่งผลให้ท่อทางเดินน้ำดีและเนื้อเยื่อตับอ่อนเกิดความผิดปกติตามมา⁽²⁾ (ภาพที่ 4) โดยแบ่งความผิดปกตินี้สามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มใหญ่คือ กลุ่มที่พบมีการขยายของท่อน้ำดีและกลุ่มที่ไม่พบการขยายของท่อน้ำดี ในรายที่มีการขยายของท่อน้ำดีนั้นสาเหตุจากการที่มีแรงดันในท่อตับอ่อนที่มากกว่าในท่อน้ำดี ดังนั้นน้ำย่อยของตับอ่อนจึงสามารถไหลผ่านย้อนขึ้นไปยังท่อน้ำดีได้ทำให้ตรวจพบระดับ



ภาพที่ 4 การไหลย้อนของน้ำดีและน้ำย่อยตับอ่อนทำให้เกิดโรคมะเร็งและนิ่วในทางเดินน้ำดีเมื่อมีการไหลย้อนของน้ำย่อยตับอ่อนเข้าไปในท่อน้ำดี เกิดโรคตับอ่อนอักเสบเมื่อมีการไหลย้อนของน้ำดีเข้าไปยังท่อน้ำตับอ่อน

น้ำย่อยตับอ่อนในท่อน้ำดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนสาเหตุของการเกิดโรค PBM ที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีนั้นยังไม่ชัดเจน⁽¹⁶⁾

การไหลของน้ำย่อยตับอ่อนเข้าไปยังท่อน้ำดีนั้นเกิดขึ้นตลอดเวลาโดยที่ผู้ป่วยไม่แสดงอาการได้ ซึ่งน้ำย่อยตับอ่อนนั้นมีสาร Trypsinogen อยู่และจะถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนเป็น Trypsin แล้วไปเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีน Lithostathine ที่อยู่ในน้ำย่อยตับอ่อน ให้เปลี่ยนจากรูปแบบที่ละลายน้ำได้ให้เป็นรูปแบบที่ไม่ละลายน้ำขึ้นมา ส่งผลให้มีการตกตะกอนของโปรตีนชนิดนี้และจับตัวเป็นกลุ่มก้อนโปรตีน (Protein plug) โดยก้อนโปรตีนเหล่านี้สามารถอุดตันในท่อน้ำดีส่วนปลายและท่อร่วมได้ จึงทำให้แรงดันในท่อน้ำดีและท่อตับอ่อนยิ่งสูงขึ้นไปอีก^(17, 18) โดยโปรตีนเหล่านี้ส่วนใหญ่ค่อนข้างเปราะบางสามารถหลุดออกไปได้เองอีกแต่ก็สามารถจับตัวและอุดท่อน้ำดีใหม่ได้เกิดเป็นวงจรซ้ำไปมา ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องในระดับเล็กน้อย หายได้เองและสามารถเกิดอาการปวดท้องขึ้นใหม่ได้อีก⁽¹⁶⁾ ในบางครั้งการจับรวมตัวกันของโปรตีนเหล่านี้ก็ทำให้เกิดแรงดันในท่อน้ำดีสูงขึ้นอย่างมากและทำให้ท่อน้ำดีทะลุได้ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 3 ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น PBM⁽¹⁹⁾



ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันพบในเด็กที่เป็น PBM ร้อยละ 30 และพบในผู้ใหญ่ร้อยละ 9⁽¹⁹⁾ โดยส่วนใหญ่อาการแสดงมักเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อย ภาพถ่ายทางรังสีมักจะไม่นพบความผิดปกติของตับอ่อน สาเหตุเกิดจากการอุดตันของโปรตีน Lithostathine ในท่อร่วมส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ พบระดับซีรัม Amylase สูงขึ้นได้จากการไหลย้อนของน้ำย่อยตับอ่อนเข้าไปยังท่อน้ำดีและไหลเข้าไปยังกระแสเลือดโดยที่ไม่มีพยาธิสภาพในตับอ่อน โดยอาจเรียกภาวะนี้ว่า Fictitious pancreatitis⁽²⁰⁾ หรือ Pseudopancreatitis⁽²¹⁾

นิ่วในทางเดินน้ำดีสามารถพบได้ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น PBM ร้อยละ 9 และพบในผู้ใหญ่ร้อยละ 25⁽¹⁹⁾ โดยส่วนมากนิ่วในผู้ป่วย PBM มักเกิดในถุงน้ำดีและพบร่วมกับการมีท่อน้ำดีการขยายตัว นิ่วที่เกิดขึ้น นั้นมากกว่าครึ่งเป็นนิ่วชนิดที่เกิดจากเม็ดสีหรือบิลิรูบิน (Pigmented stone) ซึ่งเกิดขึ้นจากการไหลที่ช้าลงของน้ำดี ในผู้ป่วยบางรายสามารถตรวจพบนิ่วชนิดที่เกิดจากคอเลสเตอรอล (Cholesterol stone) ได้ เนื่องจากการไหลของน้ำย่อยตับอ่อนเข้าไปยังท่อน้ำดี อาการปวดท้องจากนิ่วอุดตันทางเดินน้ำดีนั้นมักเป็นอาการแสดงที่ทำให้สามารถนำไปสู่การวินิจฉัยโรคได้โดยเฉพาะในผู้ใหญ่⁽²²⁾ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเด็กอาจยังไม่ใช่นิ่วจริงแต่เป็นเพียงโปรตีนที่ตกตะกอนภายในท่อน้ำดี

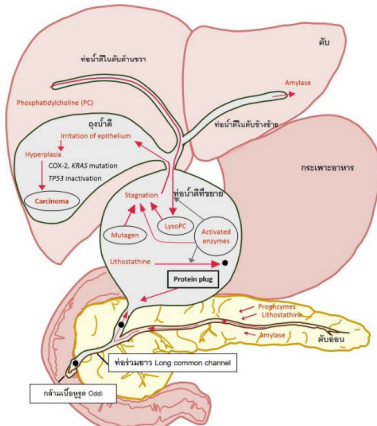
โรคมะเร็งทางเดินน้ำดี (Biliary tract cancer)⁽¹⁹⁾ พบในผู้ป่วย PBM ที่ไม่มีการขยายตัวของท่อน้ำดี และผู้ป่วย PBM ที่มีการขยายของท่อน้ำดีร้อยละ 42 และ 22 ตามลำดับ ผู้ป่วยโรคมะเร็งทางเดินน้ำดีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น PBM พบว่ามีอายุน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี PBM ประมาณ 15 ถึง 20 ปี โรคมะเร็งทางเดินน้ำดี (Biliary tract cancer) ที่พบนั้นเกิดได้ทั้งมะเร็งของถุงน้ำดี (Gallbladder cancer) และมะเร็งท่อน้ำดี (Bile duct cancer) กลไกการเกิดมะเร็งทางเดินน้ำดี (Biliary tract cancer) นั้นเป็นผลมาจากการไหลช้าลงของน้ำดีร่วมกับการไหลของน้ำย่อยตับอ่อนเข้าไปรวมตัวกันกับน้ำดีจนทำให้เอนไซม์น้ำย่อยตับอ่อนถูกกระตุ้น ส่งผลให้มีการหลั่งสาร Phospholipase A2 ออกมาซึ่งเป็นสารที่มีพิษโดยตรงต่อเยื่อบุทางเดินน้ำดี อีกทั้งสาร Phospholipase A2 นี้ยังทำหน้าที่เปลี่ยนสาร Phosphatidylcholine ในน้ำดีให้กลายเป็น Lysophosphatidylcholine (Lysolecithin) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้



เกิดอันตรายต่อท่อทางเดินน้ำดีเป็นอย่างมาก⁽²³⁾ นอกจากนี้ยังพบสารก่อกลายพันธุ์ (Mutagen) เกิดขึ้นในทางเดินน้ำดีของผู้ป่วย PBM ด้วย⁽²⁴⁾ สารพิษเหล่านี้ทำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังของเยื่อบุทางเดินน้ำดี เมื่อเซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดีถูกกระตุ้นให้มีการขยายขนาดของเซลล์และเกิดการแบ่งตัวที่มากขึ้นกว่าปกติส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนที่สำคัญคือ *KRAS* และ *TP53* mutation⁽²⁵⁾ การกลายพันธุ์ของยีน *KRAS* ทำให้เซลล์เยื่อบุผิวทางเดินน้ำดีมีการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดของเซลล์ขึ้น ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญในการเกิดมะเร็งทางเดินน้ำดี (Biliary tract cancer)⁽²⁶⁾ ผู้ป่วย PBM ที่เป็นมะเร็งถุงน้ำ (Gallbladder cancer) ตีพบ *KRAS* mutation ร้อยละ 33 ถึง 83 อย่างไรก็ตาม *KRAS* mutation สามารถพบในผู้ป่วย PBM ที่ยังไม่เป็นมะเร็งทางเดินน้ำดีได้ร้อยละ 17 ถึง 64 ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* ซึ่งปกติทำหน้าที่เป็น Tumor suppressor gene นั้นตรวจพบได้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งถึงร้อยละ 50 และสามารถตรวจพบในมะเร็งทางเดินน้ำดีที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย PBM ได้เช่นเดียวกัน กระบวนการเกิดมะเร็งในผู้ป่วย PBM มักเริ่มต้นจากการกลายพันธุ์ของยีน *KRAS* ก่อนจากนั้นจึงมีการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* ตามมาในภายหลัง ดังนั้นการไหลย้อนของน้ำย่อยตับอ่อนเข้าไปยังท่อน้ำดีแล้วเกิดการอักเสบแบบเรื้อรังส่งผลให้เซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดีขยายขนาดและเจริญเติบโตแบบผิดปกติเป็นกลไกสำคัญในการเกิดมะเร็งทางเดินน้ำดี ซึ่งแตกต่างจากการเกิดมะเร็งทางเดินน้ำดีแบบ Adenocarcinoma ในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ใช่ PBM ที่พบวากลไกสำคัญเกิดจากการกลายพันธุ์ของ *TP53* ซึ่งทำให้เซลล์เจริญเติบโตผิดปกติและเกิดมะเร็งตามมา⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้การอักเสบแบบเรื้อรังในผู้ป่วย PBM ทำให้ร่างกายผลิตสาร Cyclooxygenase-2 (COX-2) มากขึ้น COX-2 เองมีหน้าที่เปลี่ยน Arachidonic acid ให้กลายเป็น Prostaglandin ซึ่งกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดีอักเสบและมีการสร้างเซลล์ใหม่เกิดขึ้นส่งผลให้เกิดกระบวนการสร้างเนื้องอกขึ้นมาได้เช่นกัน⁽²⁷⁾ (ภาพที่ 5)

อาการแสดงทางคลินิก

อาการแสดงที่พบบ่อยคือ อาการปวดท้อง อาเจียน ตัวเหลือง ตาเหลือง และไข้ โดยอาการไข้นั้นพบได้ทุกกลุ่มอายุ และพบได้ในทั้งกลุ่มที่มีและไม่มี การขยายของ



ภาพที่ 5 กลไกการเกิดโรคมะเร็งทางเดินน้ำดีในผู้ป่วย PBM ตัดแปลงจาก Kamisawa T และคณะ⁽²⁸⁾

ท่อน้ำดี ผู้ป่วย PBM ที่มีการขยายของท่อน้ำดีจะพบอาการปวดท้องร้อยละ 78 อาเจียนร้อยละ 36 ตัวเหลืองตาเหลืองร้อยละ 22 และใช้ร้อยละ 22 ผู้ป่วย PBM ที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีพบอาการแสดงใกล้เคียงกันกับกลุ่มแรกคือ พบอาการปวดท้องร้อยละ 79 ตัวเหลืองตาเหลืองร้อยละ 18 ใช้ร้อยละ 17 และอาเจียนร้อยละ 15 ในผู้ป่วยเด็กอาการอาเจียนนั้นพบได้บ่อยกว่าในผู้ใหญ่ อาการปวดท้องจากภาวะตับอ่อนอักเสบแบบฉับพลันในเด็กพบร้อยละ 28 ถึง 32 ส่วนในผู้ใหญ่พบน้อยกว่าคือ พบประมาณร้อยละ 9 ภาวะตับอ่อนอักเสบแบบเรื้อรังพบร้อยละ 5 ถึง 8 ส่วนอาการท่อน้ำดีอักเสบฉับพลันพบได้ร้อยละ 9 ถึง 13 ซึ่งใกล้เคียงกันในเด็กและผู้ใหญ่ทั้งที่มีหรือไม่มีท่อน้ำดีขยาย⁽¹⁹⁾

ตารางที่ 1

ผู้ป่วย PBM มีแนวโน้มในการเกิดนิ่วในทางเดินน้ำดีมากกว่าคนปกติ โดยพบว่าเกิดนิ่วในทางเดินน้ำดีในผู้ป่วย PBM ที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีมากกว่ากลุ่มที่มีการขยายท่อน้ำดีโดยพบร้อยละ 27.3 และ 17.9 ตามลำดับ⁽⁹⁾ เมื่อแยกตามตำแหน่งที่เกิดนิ่วแล้ว พบนิ่วในท่อน้ำดีได้บ่อยในกลุ่มที่มีการขยายของท่อน้ำดี ส่วนนิ่วในถุงน้ำดีพบบ่อยในกลุ่มที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดี โดยกลุ่มที่มีการขยายของท่อน้ำดีพบนิ่วในท่อน้ำดีส่วน Common bile duct ร้อยละ 65.8 ถึง 66.7 พบนิ่วในท่อน้ำดีส่วน




ตารางที่ 1 อาการแสดงสำคัญในผู้ป่วย PBM

อาการแสดง	PBM ที่มีท่อน้ำดี ขยายตัว (PBM with biliary dilatation)	PBM ที่ไม่มีท่อน้ำดี ขยายตัว (PBM without biliary dilatation)
อาการปวดท้องพบร้อยละ	78	79
อาการตัวเหลืองตาเหลืองพบร้อยละ	22	15
อาการตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันพบร้อยละ	9.1	9.1
อาการท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันพบร้อยละ	13.2	8.9
นิ่วในท่อน้ำดี Common bile duct พบร้อยละ	67	25
นิ่วในถุงน้ำดี พบร้อยละ	17	85
นิ่วในท่อน้ำดี Intrahepatic bile duct พบร้อยละ	22	0
มะเร็งของถุงน้ำดี (Gallbladder cancer) พบร้อยละ	62.3	88.1
มะเร็งของท่อน้ำดี (Bile duct cancer) พบร้อยละ	32.1	7.3

Intrahepatic duct ร้อยละ 16.7 ถึง 21.5 และพบนิ่วในถุงน้ำดีร้อยละ 12.7 ถึง 16.7 ส่วนกลุ่มที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีพบนิ่วในถุงน้ำดีประมาณร้อยละ 85 ส่วนนิ่วในท่อน้ำดีส่วน Common bile duct ประมาณร้อยละ 25 และไม่พบนิ่วในท่อน้ำดีส่วน Intrahepatic bile duct นิ่วที่พบในกลุ่มที่มีการขยายของท่อน้ำดีนั้นเป็นลักษณะ Bilirubinate pigmented stones ร้อยละ 58.3 พบ Mixed stones ร้อยละ 25 และ Cholesterol stones ร้อยละ 16.7 ส่วนนิ่วที่เกิดในกลุ่มที่ไม่มีท่อน้ำดีขยายตัวนั้น พบ Bilirubinate pigmented stones ร้อยละ 45 พบ Cholesterol stones ร้อยละ 35 พบ Mixed stones ร้อยละ 10 และ พบ Black pigmented stones ร้อยละ 5⁽²⁹⁾

ผู้ป่วยบางรายอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการของตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งเป็นผลมาจากการไหลของน้ำดีเข้าไปยังตับอ่อนส่งผลให้มีการกระตุ้นเอนไซม์ Trypsin และ Phospholipase A2 ทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อตับอ่อน นอกจากนี้อาจเกิดจากการอุดตันที่ร่วมเนื่องมาจากกลุ่มก้อนโปรตีน (Protein



plug) ทำให้แรงดันในท่อตับอ่อนสูงขึ้นและส่งผลทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ส่วนภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรังพบร้อยละ 5 ถึง 8 โดยผู้ป่วยที่พบส่วนใหญ่มีอายุ 30 ถึง 36 ปี การวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรังอาศัยการพบนิ่วในท่อตับอ่อนที่มีการขยายตัวหรือบริเวณท่อร่วม โดยนิ่วที่พบบ่อยมักเป็นนิ่วชนิดที่มองไม่เห็นจากภาพถ่ายทางรังสี (Radiolucent stones)^(17, 19) นอกจากนี้พบระดับซีรัม amylase สูงขึ้น โดยเกิดจากการไหลของน้ำย่อยตับอ่อนเข้าไปยังท่อน้ำดีแล้วไหลเข้าสู่กระแสเลือดเนื่องมาจากแรงดันที่สูงขึ้นในท่อน้ำดีผ่านการเพิ่มปริมาณสารน้ำในท่อน้ำดีโดยกลไก Cholangiovenous reflux หรือทาง Lymphatic pathway ซึ่งแรงดันที่เพิ่มสูงขึ้นในท่อน้ำดีนี้ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องคล้ายคลึงกับอาการปวดท้องจากตับอ่อนอักเสบได้เช่นกัน⁽²¹⁾

ผู้ป่วย PBM พบอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในทางเดินน้ำดี (Biliary tract cancer) มากกว่าคนปกติ โดยพบมะเร็งทางเดินน้ำดีในผู้ป่วย PBM ที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีมากกว่ากลุ่มที่มีการขยายของท่อน้ำดีซึ่งพบได้ร้อยละ 42.4 และ 21.6 ตามลำดับ ในกลุ่มมะเร็งทางเดินน้ำดีที่พบบ่อย ส่วนใหญ่เกิดจากมะเร็งของถุงน้ำดี (Gallbladder cancer) มากกว่ามะเร็งของท่อน้ำดี (Bile duct cancer) โดยพบมะเร็งของถุงน้ำดี (Gallbladder cancer) ในกลุ่มที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีมากกว่ากลุ่มที่มีการขยายของท่อน้ำดีซึ่งพบได้ร้อยละ 88.1 และ 62.3 ตามลำดับ ส่วนมะเร็งของท่อน้ำดี (Bile duct cancer) นั้นพบได้น้อยกว่า โดยพบมะเร็งของท่อน้ำดี (Bile duct cancer) ในกลุ่มที่มีท่อน้ำดีขยายตัวมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีท่อน้ำดีขยายตัวซึ่งพบได้ร้อยละ 32.1 และ 7.3 ตามลำดับ มะเร็งท่อน้ำดี (Bile duct cancer) ส่วนใหญ่เกิดที่ท่อน้ำดีในตำแหน่งของ Common bile duct มากกว่าท่อน้ำดีในตำแหน่งของ Intrahepatic bile duct โดยกลุ่มที่มีท่อน้ำดีขยายตัวพบมะเร็งของท่อน้ำดีในตำแหน่ง Common bile duct ร้อยละ 85.5 และเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในตำแหน่ง Intrahepatic bile duct ร้อยละ 8.6 ส่วนกลุ่มที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีพบมะเร็งของท่อน้ำดีในตำแหน่ง Common bile duct ร้อยละ 56.3 และเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในตำแหน่ง Intrahepatic bile duct ร้อยละ 37.5 ส่วนมะเร็งชนิดอื่นที่พบคือ มะเร็งตับอ่อนพบร้อยละ 1 มะเร็งตับพบร้อยละ 0.5 ถึง 2.3 นอกจากนี้พบว่าเกิดมะเร็งในทางเดินน้ำดีเร็วกว่าผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้เป็น PBM 15 ถึง 20 ปี โดยผู้ป่วย PBM นั้นมีอายุเฉลี่ย 60



ถึง 65 ปี ในขณะที่เกิดมะเร็ง โดยกลุ่มที่มีการขยายของท่อน้ำดีมีอายุเฉลี่ยที่เกิดมะเร็ง
ถุงน้ำดี (Gallbladder cancer) 60.1 ± 10.4 ปี และอายุเฉลี่ยที่เกิดมะเร็งท่อน้ำดี (Bile
duct cancer) 52 ± 15 ปี ส่วนกลุ่มที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีมีอายุเฉลี่ยที่เกิดมะเร็ง
ถุงน้ำดี (Gallbladder cancer) $58.6.1 \pm 9.6$ ปี และอายุเฉลี่ยที่เกิดมะเร็งท่อน้ำดี (Bile
duct cancer) 63.3 ± 6.8 ปี⁽⁹⁾ ผู้ป่วย PBM ที่เกิดมะเร็งทางเดินน้ำดีมักพบนี้ร่วมด้วย
ประมาณร้อยละ 10 โดยพบนี้ในถุงน้ำดีได้บ่อยในกลุ่มที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดี
และพบนี้ในท่อน้ำดีได้บ่อยในกลุ่มที่มีการขยายของท่อน้ำดีรวมด้วย^(9, 30)

ผู้ป่วย PBM พบอุบัติการณ์ของมะเร็งตับอ่อนร้อยละ 0.8 ในขณะที่ผู้ป่วย
ทั่วไปมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับอ่อนเพียงร้อยละ 0.0162⁽³¹⁾ ซึ่งเห็นได้ว่าผู้ป่วย
PBM มีโอกาสเกิดมะเร็งของตับอ่อนได้มากกว่าคนทั่วไป 49.4 เท่า โดยเชื่อว่ากลไกการ
เกิดมะเร็งตับอ่อนนั้นสัมพันธ์กับการไหลย้อนของน้ำดีไปยังท่อตับอ่อน⁽³²⁾ แต่อย่างไร
ก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง และข้อมูลการศึกษายังมีน้อยเกินไปจึง
ยังไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์และสาเหตุของการเกิดมะเร็งตับอ่อนกับผู้ป่วย PBM
ได้ในปัจจุบัน

การวินิจฉัย^(33, 34)

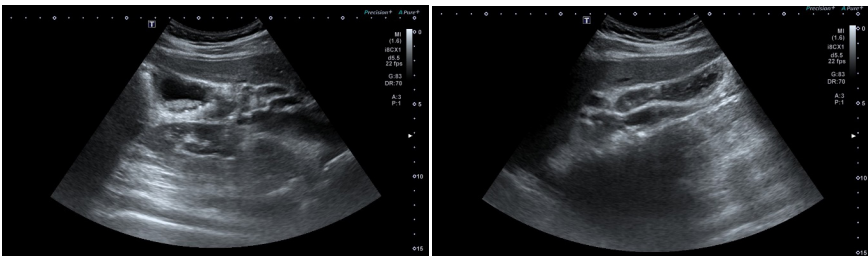
PBM สามารถให้การวินิจฉัยได้เมื่อตรวจพบการเชื่อมต่อกันของท่อน้ำดี
และท่อตับอ่อนภายนอกผนังลำไส้เล็กซึ่งทำให้เกิดท่อร่วมที่ยาวกว่าคนปกติโดยใช้
การตรวจทางรังสี เช่น Computer tomography (CT) หรือ Magnetic resonance
cholangiography (MRCP) และสามารถตรวจพบได้โดยการส่องกล้องตรวจโดยวิธี
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) หรือ Endoscopic
ultrasonography (EUS) นอกจากนี้การตรวจพบระดับ amylase ที่สูงในน้ำดีที่เก็บ
ตัวอย่างมาจากในท่อน้ำดีหรือถุงน้ำดีสามารถช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค PBM
ได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย PBM ที่พบการขยายของท่อน้ำดีร่วมด้วยควรได้รับการ
วินิจฉัยแยกโรคที่ทำให้ท่อน้ำดีขยายจากนิ่วอุดตันในท่อน้ำดีหรือจากโรคมะเร็ง รวม
ถึงควรได้รับการวินิจฉัยโดยการตรวจวัดด้วยวิธีที่ไม่ทำให้แรงต้านทานในท่อน้ำดีเพิ่ม
ขึ้น ซึ่งตรวจได้โดยการทำ MRCP หรือ Ultrasonography โดยทั่วไปการวินิจฉัยว่า

มีการขยายของท่อน้ำดีร่วมด้วยในผู้ป่วย PBM คือเมื่อวัดขนาดท่อน้ำดีได้มากกว่า 10 มิลลิเมตร และท่อร่วมที่ยาวกว่าคนปกติคือ ยาวมากกว่าหรือเท่ากับ 6 มิลลิเมตร ซึ่งเป็นระยะที่หูรูดของ Oddi ไม่สามารถบีบตัวควบคุมการไหลของน้ำย่อยจากทั้งสองได้⁽¹⁾

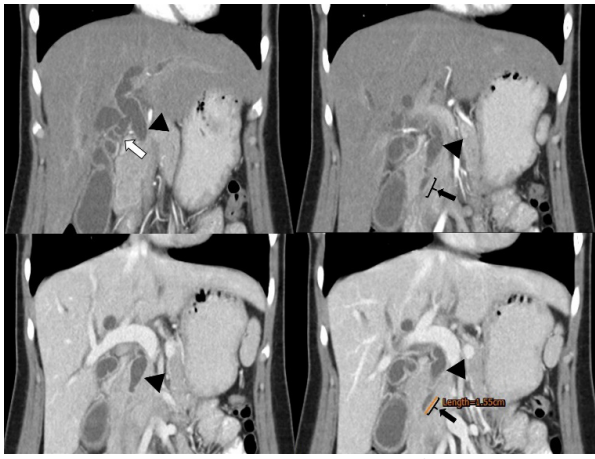
การทำ Ultrasound เป็นวิธีที่สะดวกในการใช้คัดกรองผู้ป่วย PBM ได้ดี หากมองเห็นผนังด้านในของถุงน้ำดีที่หนาตัวขึ้นและการขยายของท่อน้ำดี (ภาพที่ 6) อย่างไรก็ตามการมองหาการเชื่อมต่อที่ผิดปกตินั้นทำได้ยาก และมีข้อจำกัดหากผู้ป่วยมีผนังหน้าท้องที่หนาและขึ้นกับทักษะของแพทย์ผู้ตรวจ

CT เป็นการตรวจที่ไม่อันตราย สามารถมองเห็นลักษณะทางกายวิภาคของท่อน้ำดีและตับอ่อนได้ดี และหากมีการนำภาพมาเชื่อมต่อกันเป็นแบบ 3 มิติด้วย (Multiplanar reconstruction and three-dimensional CT images) ก็ทำให้สามารถมองเห็นทางเดินน้ำดีและท่อตับอ่อนชัดเจนขึ้น (ภาพที่ 7) แต่มีข้อจำกัดคือมองเห็นแขนงของท่อตับอ่อนและท่อน้ำดีได้ไม่ครบถึงผู้ป่วยต้องได้รับรังสี

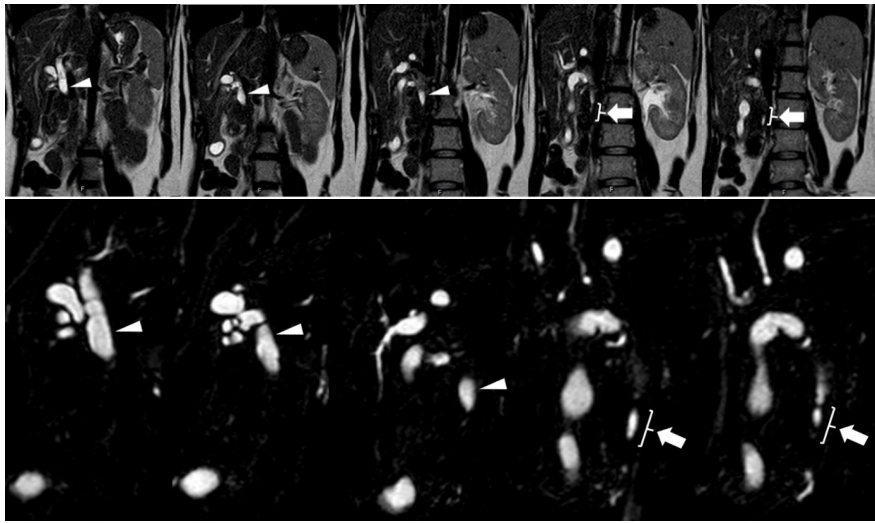
การทำ MRI และ MRCP สามารถมองเห็นการขยายของท่อน้ำดีและการเชื่อมต่อที่ผิดปกติของท่อตับอ่อนได้ชัดเจน (ภาพที่ 8) มีความแม่นยำถึงร้อยละ 60 ถึง 100 ในการวินิจฉัย PBM อีกทั้งมีข้อดีคือ ไม่ได้รับรังสีเหมือนการทำ CT ส่วนข้อจำกัดที่สำคัญคือ ในผู้ป่วยที่ท่อตับอ่อนเล็กหรือมีการเชื่อมต่อที่ซับซ้อนและในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถอยู่นิ่งได้จะทำให้ภาพไม่ชัดเจน



ภาพที่ 6 พบผนังถุงน้ำดีหนาร่วมกับพบนิ่วขนาดเล็กและตั้งเนื้อขนาดเล็กในถุงน้ำดีของผู้ป่วย PBM



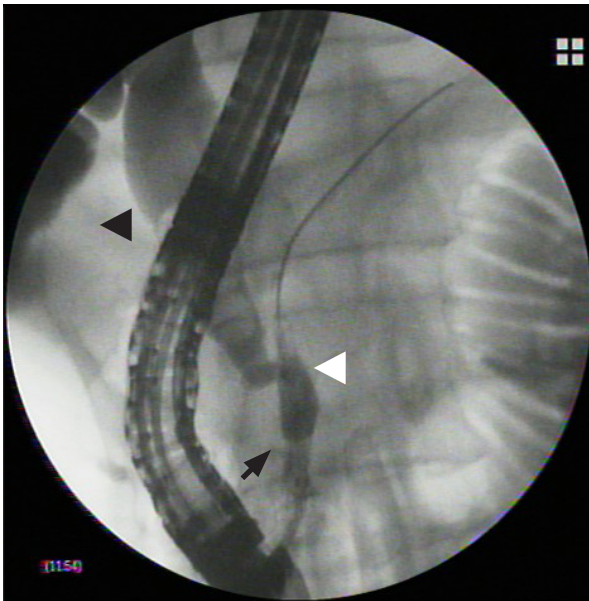
ภาพที่ 7 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องในผู้ป่วย PBM พบท่อน้ำดี Common bile duct ขยาย (หัวลูกศรสีดำ) ร่วมกับท่อร่วมที่ยาว (Long common channel) (ลูกศรสีดำ) และพบ Cystic duct (ลูกศรสีขาว) เชื่อมต่อกับท่อน้ำดีในตับด้านขวาส่วนต้น



ภาพที่ 8 เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าช่องท้องภาพตัดขวาง (MRI) และภาพเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของทางเดินน้ำดีและตับอ่อน (MRCP) ในผู้ป่วย PBM พบท่อน้ำดี Common bile duct ขยาย (หัวลูกศรสีขาว) ร่วมกับท่อร่วมที่ยาว (Long common channel) (ลูกศรสีขาว)

การทำ EUS นั้นสามารถมองเห็นภาพการวินิจฉัย PBM ได้ดีกว่า ultrasound, MRI, MRCP หรือ CT สามารถช่วยยืนยันการมองเห็นภาพการเชื่อมต่อของท่อร่วมภายนอกผนังลำไส้เล็กดูโอติ้นั้นได้ดี อย่างไรก็ตามข้อจำกัดที่สำคัญคือ กล้อง EUS มีใช้ในบางโรงพยาบาลและต้องอาศัยความเชี่ยวชาญของแพทย์ที่ทำการส่องกล้องเป็นสำคัญ

การทำ ERCP ถือเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการวินิจฉัย PBM การฉีดสารทึบรังสีเข้าไปยังท่อน้ำดีและท่อตับอ่อนทำให้สามารถมองเห็นท่อร่วม (Common channel) ที่ยาวกว่าปกติในผู้ป่วย PBM ซึ่งเกิดจากการเชื่อมต่อที่ผิดปกติของท่อน้ำดีและท่อตับอ่อน (ภาพที่ 9) อีกทั้งสามารถมองเห็นการเชื่อมต่อนั้นเกิดขึ้นทั้งในช่วงที่มีการบีบตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อหูรูด Oddi ซึ่งภาพ Cholangiogram ใน



ภาพที่ 9 ภาพ ERCP ฉีดสารทึบรังสีในผู้ป่วย PBM พบท่อร่วมที่ยาว (Long common channel) (ลูกศรสีดำ) สังเกตได้จากระยะห่างระหว่างปลายกล้อง ERCP ถึงจุดที่เห็นรอยต่อระหว่างท่อตับอ่อนและท่อน้ำดี (หัวลูกศรสีขาว) ในขณะที่ใส่แกนนำลวดเชื่อม (Guide-wire) ในท่อตับอ่อน ร่วมกับพบท่อน้ำดี Common bile duct ชยยา (หัวลูกศรสีดำ)



คนปกติขณะที่มีการบีบตัวของกล้ามเนื้อหูรูด Oddi จะไม่พบการเชื่อมต่อกันของท่อทั้งสองเนื่องจากการบีบตัวของกล้ามเนื้อหูรูด Oddi นั้นสามารถปิดท่อร่วมได้ทั้งหมด อย่างไรก็ตามข้อควรระวังที่สำคัญก็คือ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำ ERCP ซึ่งเกิดได้บ่อย


การทำ Intraductal ultrasound สามารถทำเพิ่มเติมในขณะที่ทำ ERCP ได้ ทำให้มองเห็นการเชื่อมต่อของท่อทั้งสองได้ชัดเจนขึ้น สามารถให้การวินิจฉัยมะเร็งของท่อน้ำดีได้ดี ข้อจำกัดคือการดูรอยโรคของท่อน้ำดีในตับและถุงน้ำดีอาจทำได้ยากเนื่องจากความสามารถในการส่งคลื่นเสียงได้จำกัดคือประมาณ 20 เมกะเฮิรตซ์ ซึ่งลึกได้ไม่เกิน 2 เซนติเมตร และการใส่กล้องผ่านท่อน้ำดีที่ตีบนั้นทำได้ยาก อีกทั้งต้องอาศัยความเชี่ยวชาญของแพทย์ผู้ทำการส่องกล้องเป็นอย่างมาก

ผู้ป่วยบางรายอาจวินิจฉัยได้ในขณะที่ทำการผ่าตัดโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กซึ่งมีข้อจำกัดในการตรวจวินิจฉัย สำหรับการวินิจฉัยตั้งแต่ในครรภ์ทำได้โดยการตรวจด้วย Fetal ultrasound หรือ MRI ซึ่งสามารถเริ่มตรวจได้ตั้งแต่ไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ หรือประมาณ 4 ถึง 6 เดือน อย่างไรก็ตามการตรวจพบตั้งแต่ในครรภ์นั้นวินิจฉัยได้น้อยกว่าร้อยละ 5 เนื่องจากข้อจำกัดหลายประการทั้งจากขนาดของรอยโรคและความเชี่ยวชาญของแพทย์

การตรวจอื่นที่ช่วยการวินิจฉัยโรค เช่น การตรวจพบระดับ Amylase ในน้ำดีจากท่อน้ำดีหรือถุงน้ำดีที่สูงกว่า 500 ถึง 1,000 IU/L⁽³⁵⁾ นั้นพบว่าช่วยในการสนับสนุนการวินิจฉัยโรค PBM ได้ อย่างไรก็ตามระดับ Amylase ในน้ำดียังมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาและอายุของผู้ป่วย รวมไปถึงการมีนิ่วหรือมีมะเร็งเกิดขึ้นในท่อน้ำดีนั้นส่งผลต่อการตรวจระดับ Amylase อีกด้วย

การรักษา

ในอดีตการรักษามุ่งเน้นไปในทางการใส่ท่อระบายน้ำดีซึ่งเมื่อติดตามการรักษาในระยะยาวแล้วพบว่าผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อในท่อทางเดินน้ำดีจากนิ่วและมะเร็งทางเดินน้ำดี (Biliary tract cancer) มากขึ้น⁽³⁶⁾ จึงควรหลีกเลี่ยงการรักษาด้วยการใส่ท่อระบายน้ำดีเพียงอย่างเดียว เนื่องจากผู้ป่วย PBM มีโอกาสเกิดมะเร็งในทางเดินน้ำดีได้



เร็วและบ่อยกว่าคนทั่วไป ดังนั้นการผ่าตัดจึงมีบทบาทสำคัญในการดูแลผู้ป่วย PBM ปัจจุบันการรักษาในผู้ป่วย PBM ที่มีการขยายของท่อน้ำดีแนะนำให้ผ่าตัดถุงน้ำดีและผ่าตัดท่อน้ำดีภายนอกตับที่มีการขยายตัวออกรวมกับการผ่าตัดต่อเชื่อมท่อน้ำดีในตับกับลำไส้เล็กเนื่องจากอัตราการเกิดมะเร็งของถุงน้ำดี (Gallbladder cancer) และมะเร็งท่อน้ำดี (Bile duct cancer) นั้นพบได้บ่อย⁽²⁸⁾ การผ่าตัดต่อท่อน้ำดีนิยมนำ 2 วิธีคือ วิธีแรกโดยการผ่าตัด Hepaticojejunostomy with Roux-en-Y anastomosis ซึ่งเป็นวิธีที่นิยมนำมากที่สุด ส่วนวิธีที่สองคือ การผ่าตัด End-to-side Hepaticoduodenostomy ซึ่งเป็นวิธีที่สามารถทำได้โดยการผ่าตัดส่องกล้องได้ แต่นิยมน้อยกว่าเนื่องจากมีอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื่อในทางเดินน้ำดีภาวะ Ileus และมีรายงานการเกิดมะเร็งในท่อน้ำดี (Bile duct cancer) ภายหลังการผ่าตัดได้บ่อยกว่าวิธีแรก^(37,38) ส่วนในผู้ป่วย PBM ที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีแนะนำให้ผ่าตัดถุงน้ำดีออกเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งของถุงน้ำดี (Gallbladder cancer) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในขณะที่การผ่าตัดท่อน้ำดีภายนอกตับเพื่อป้องกันการเกิดมะเร็งของท่อน้ำดี (Bile duct cancer) นั้นยังไม่แนะนำให้ทำในผู้ป่วย PBM กลุ่มนี้เนื่องจากการเกิดมะเร็งของท่อน้ำดี (Bile duct cancer) นั้นพบได้น้อย หลังผ่าตัดควรติดตามอาการผู้ป่วยเนื่องจากมีโอกาสเกิดท่อน้ำดีตีบหรือเกิดการติดเชื่อในทางเดินน้ำดีได้

การพยากรณ์โรค

เนื่องจากผู้ป่วย PBM ที่ไม่มีการขยายของท่อน้ำดีนั้นวินิจฉัยได้ยากกว่ากลุ่มที่มีท่อน้ำดีขยายตัว จึงทำให้การตรวจวินิจฉัยมักพบตอนอายุมาก อีกทั้งอุบัติการณ์ของมะเร็งของถุงน้ำดี (Gallbladder cancer) นั้นพบได้บ่อยในกลุ่มที่ไม่มีท่อน้ำดีขยาย ส่งผลให้การพยากรณ์โรคในกลุ่มที่ไม่มีท่อน้ำดีขยายนั้นแยกว่ากลุ่มที่มีท่อน้ำดีขยาย ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดนั้นพบได้ทั้งช่วงแรกและช่วงหลังของการผ่าตัด โดยภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดในช่วงแรกส่วนใหญ่เกิดจากการผ่าตัดที่ไม่สมบูรณ์ เช่น มีรอยรั่วบริเวณที่เย็บ การเกิดเลือดออก ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน หรือมีการรั่วของท่อน้ำดีอ่อน ซึ่งการแก้ไขด้วยการรักษาแบบประคับประคองหรือแก้ไขด้วยการรักษาด้วยการส่องกล้อง ส่วนภาวะแทรกซ้อนภายหลัง



หลังการผ่าตัดไปนานแล้วพบการติดเชื้อในทางเดินน้ำดี เกิดนิ่วในท่อน้ำดีในตับหรือในท่อน้ำดีอ่อน หรือเกิดมะเร็งของท่อน้ำดีได้⁽³⁹⁾ มีรายงานการเกิดมะเร็งทางเดินน้ำดีประมาณร้อยละ 0.7 ในผู้ป่วย PBM ที่ได้รับการผ่าตัดท่อน้ำดี ซึ่งอุบัติการณ์มากกว่าคนที่ไม่มี PBM 200 เท่า และมักเกิดภายหลังการผ่าตัดไปแล้วประมาณ 10 ปี⁽⁴⁰⁾ ดังนั้นผู้ป่วย PBM ถึงแม้ว่าจะได้รับการผ่าตัดแก้ไขแล้วยังควรนัดติดตามอาการและภาพถ่ายรังสีเป็นระยะตลอดชีวิต ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการติดตามว่าควรติดตามบ่อยเพียงใด และวิธีที่เหมาะสมในการใช้ตรวจติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้

สรุป

PBM เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติแต่กำเนิดของการรวมตัวกันของท่อน้ำดีและท่อน้ำดีอ่อน โดยท่อน้ำดีทั้งสองรวมตัวกันเป็นท่อน้ำดีก่อนเข้าสู่ผนังลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ทำให้ท่อน้ำดีและน้ำย่อยตับอ่อนไม่สามารถไหลลงสู่ลำไส้เล็กได้โดยปกติ ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนได้ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ส่งผลให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการของการอักเสบต่อระบบทางเดินน้ำดีและตับอ่อนได้ตั้งแต่อายุน้อย รวมถึงมีโอกาสเกิดมะเร็งในทางเดินน้ำดีได้บ่อยกว่าคนทั่วไป บทบาทสำคัญของอายุรแพทย์โรกระบบทางเดินอาหารและตับคือ ทำการตรวจเพื่อให้ได้การวินิจฉัยได้เร็ว รวมถึงให้การรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ก่อนส่งต่อให้ศัลยแพทย์พิจารณาผ่าตัดถุงน้ำดีและหรือท่อน้ำดีภายนอกตับ นอกจากนี้ควรตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะถึงแม้จะได้รับการผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติ เพื่อเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดมะเร็งในทางเดินน้ำดีในอนาคต หากไม่ได้รับการรักษาและติดตามอย่างเหมาะสม

References

1. Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, Honda G, et al. Pancreaticobiliary maljunction. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(11 Suppl):S84-8.
2. Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, Fujii H, Koshinaga T, Urushihara N, et al. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013. J Hepatobiliary Pancreat



- Sci 2014;21:159-61.
3. Yamao K, Mizutani S, Nakazawa S, Inui K, Kanemaki N, Miyoshi H, et al. Prospective study of the detection of anomalous connections of pancreatobiliary ducts during routine medical examinations. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1238-45.
 4. Hasumi A, Matsui H, Sugioka A, Uyama I, Komori Y, Fujita J, et al. Precancerous conditions of biliary tract cancer in patients with pancreatobiliary maljunction: reappraisal of nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:551-5.
 5. Mori K, Akimoto R, Kanno M, Kamata T, Hirono Y, Matsumura A. Anomalous union of the pancreatobiliary ductal system without dilation of the common bile duct or tumor: case reports and literature review. *Hepatogastroenterology* 1999;46:142-7.
 6. Tuech JJ, Pessaux P, Aube C, Regenet N, Cervi C, Bergamaschi R, et al. Cancer of the gallbladder associated with pancreatobiliary maljunction without bile duct dilatation in a european patient. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:336-8.
 7. Chang LY, Wang HP, Wu MS, Huang HT, Wang HH, Lin CC, et al. Anomalous pancreatobiliary ductal union- an etiologic association of gallbladder cancer and adenomyomatosis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2016-9.
 8. Miyano T, Yamataka A. Choledochal cysts. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:283-8.
 9. Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, Okada A, Katoh T, Kawaharada Y, et al. Pancreatobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10:345-51.
 10. Yamauchi S, Koga A, Matsumoto S, Tanaka M, Nakayama F. Anomalous junction of pancreatobiliary duct without congenital choledochal cyst: a possible risk factor for gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol* 1987;82:20-4.
 11. Komi N, Takehara H, Kunitomo K. Choledochal cyst: anomalous arrangement of the pancreatobiliary ductal system and biliary malignancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1989;4:63-74.
 12. Todani T, Watanabe Y, Toki A, Morotomi Y. Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:340-4.



13. Odgers PN. Some observations on the development of the ventral pancreas in man. *J Anat* 1930;65(Pt 1):1-7.
14. Tanaka T. Pathogenesis of choledochal cyst. *Am J Gastroenterol* 1995;90:685.
15. Kamisawa T, Okamoto A. Biliopancreatic and pancreatobiliary refluxes in cases with and without pancreaticobiliary maljunction: diagnosis and clinical implications. *Digestion* 2006;73:228-36.
16. Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, et al. Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer. *J Gastroenterol* 2015;50:273-9.
17. Kaneko K, Ando H, Ito T, Watanabe Y, Seo T, Harada T, et al. Protein plugs cause symptoms in patients with choledochal cysts. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1018-21.
18. Kaneko K, Ando H, Seo T, Ono Y, Tainaka T, Sumida W. Proteomic analysis of protein plugs: causative agent of symptoms in patients with choledochal cyst. *Dig Dis Sci* 2007;52:1979-86.
19. Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, Araida T, Endo I, Kubota M, et al. Clinical features of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20:472-80.
20. Stringel G, Filler RM. Fictitious pancreatitis in choledochal cyst. *J Pediatr Surg* 1982;17:359-61.
21. Todani T, Urushihara N, Watanabe Y, Toki A, Uemura S, Sato Y, et al. Pseudopancreatitis in choledochal cyst in children: intraoperative study of amylase levels in the serum. *J Pediatr Surg* 1990;25:303-6.
22. Kaneko K, Ono Y, Tainaka T, Sumida W, Ando H. Fatty acid calcium stones in patients with pancreaticobiliary maljunction/choledochal cyst as another cause of obstructive symptoms besides protein plugs. *J Pediatr Surg* 2008;43:564-7.
23. Sugiyama Y, Kobori H, Hakamada K, Seito D, Sasaki M. Altered bile composition in the gallbladder and common bile duct of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *World J Surg* 2000;24:17-20; discussion 1.
24. Mizuno M, Kato T, Koyama K. An analysis of mutagens in the contents of the biliary tract in pancreaticobiliary maljunction. *Surg Today* 1996;26:597-602.
25. Yamaguchi J, Sasaki M, Harada K, Zen Y, Sato Y, Ikeda H, et al. Papillary hyperplasia



- of the gallbladder in pancreaticobiliary maljunction represents a senescence-related lesion induced by lysolecithin. *Lab Invest* 2009;89:1018-31.
26. Tsuchida A, Itoi T. Carcinogenesis and chemoprevention of biliary tract cancer in pancreaticobiliary maljunction. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:130-5.
 27. Wistuba, II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004;4:695-706.
 28. Kamisawa T, Ando H, Suyama M, Shimada M, Morine Y, Shimada H, et al. Japanese clinical practice guidelines for pancreaticobiliary maljunction. *J Gastroenterol* 2012;47:731-59.
 29. Kusano T, Takao T, Tachibana K, Tanaka Y, Kamachi M, Ikematsu Y, et al. Whether or not prophylactic excision of the extrahepatic bile duct is appropriate for patients with pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1649-53.
 30. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402-10.
 31. Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, Ishihara S. Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:159-69.
 32. Adachi T, Tajima Y, Kuroki T, Mishima T, Kitasato A, Fukuda K, et al. Bile-reflux into the pancreatic ducts is associated with the development of intraductal papillary carcinoma in hamsters. *J Surg Res* 2006;136:106-11.
 33. Kamisawa T, Kaneko K, Itoi T, Ando H. Pancreaticobiliary maljunction and congenital biliary dilatation. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:610-8.
 34. Kamisawa T, Takuma K, Itokawa F, Itoi T. Endoscopic diagnosis of pancreaticobiliary maljunction. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3:1-5.
 35. Imazu M, Iwai N, Tokiwa K, Shimotake T, Kimura O, Ono S. Factors of biliary carcinogenesis in choledochal cysts. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11:24-7.
 36. Trout HH, 3rd, Longmire WP, Jr. Long-term follow-up study of patients with congenital cystic dilatation of the common bile duct. *Am J Surg* 1971;121:68-86.
 37. Matsumoto Y, Fujii H, Itakura J, Matsuda M, Yang Y, Nobukawa B, et al. Pancre-



- aticobiliary maljunction: pathophysiological and clinical aspects and the impact on biliary carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg* 2003;388:122-31.
38. Funabiki T, Matsubara T, Ochiai M, Marugami Y, Sakurai Y, Hasegawa S, et al. Surgical strategy for patients with pancreaticobiliary maljunction without choledochal dilatation. *Keio J Med* 1997;46:169-72.
 39. Todani T, Watanabe Y, Urushihara N, Noda T, Morotomi Y. Biliary complications after excisional procedure for choledochal cyst. *J Pediatr Surg* 1995;30:478-81.
 40. Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:207-12.

การปลูกถ่ายอุจจาระในเวชปฏิบัติ (Fecal microbiota transplantation in clinical practice)

อ. น. ลักษณ์ทิพย์ แซงสุกทอง

ศ. น. น. รัชกร วิลัยชนม์

หน่วยทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

การปลูกถ่ายอุจจาระ (fecal microbiota transplantation) เริ่มนำมาใช้ในการรักษาโรคลำไส้ใหญ่อักเสบชนิด pseudomembranous colitis ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1958¹ หลังจากนั้นได้รับความสนใจและพัฒนาเพื่อนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิกมากยิ่งขึ้นในช่วงตลอดระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา² วิธีการปลูกถ่ายอุจจาระทำได้โดยการนำอุจจาระของผู้บริจาคที่มีระบบทางเดินอาหารที่สมบูรณ์มาปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยเพื่อให้ภาวะ gut dysbiosis กลับมาเป็นปกติ³⁻⁴ การปลูกถ่ายอุจจาระมีกลไกในการรักษาโรค สันนิษฐานว่าเกิดจากการที่จุลชีพในทางเดินอาหาร (gut microbiota) ที่อยู่ในอุจจาระของผู้บริจาคถูกปลูกถ่ายไปยังผู้รับ และช่วยในการสร้างจุลชีพชนิดใหม่ในทางเดินอาหารของผู้รับ จนเกิดการฟื้นฟูการทำงานของลำไส้กลับมาเป็นปกติ⁵⁻⁶ ที่ผ่านมามีการปลูกถ่ายอุจจาระใช้ในการรักษาโรคลำไส้ใหญ่อักเสบจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile* (*C. difficile*) ประสบผลสำเร็จเป็นอย่างสูง โดยพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาร้อยละ 92 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *C. difficile* ซ้ำ⁷ ต่อมาการปลูกถ่ายอุจจาระได้รับการศึกษาพัฒนามากยิ่งขึ้นและนำมาใช้รักษาโรคระบบทางเดินอาหาร และโรคอื่นๆ




ได้ด้วย เช่น โรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome; IBS), inflammatory bowel disease (IBD), autoimmune disorders และ metabolic syndrome เช่น โรคอ้วน^๘ โดยมีงานวิจัยรองรับทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

ความเป็นมา และคำจำกัดความของการปลูกถ่ายอุจจาระ

การปลูกถ่ายอุจจาระ คือ การนำอุจจาระของผู้บริจาคที่มีระบบทางเดินอาหารสมบูรณ์ไปปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยเพื่อให้สมดุลของจุลชีพในลำไส้ กลับมาเป็นปกติ ในศตวรรษที่ 4 แพทย์ชาวจีนนำอุจจาระมาใช้รักษาโรคอาหารเป็นพิษชนิดรุนแรง ในปี ค.ศ. 1958 Eiseman และคณะรายงานการรักษาผู้ป่วย 4 รายที่ได้รับการวินิจฉัยโรค pseudomembranous colitis ด้วยการปลูกถ่ายอุจจาระสวนทางทวารหนัก พบว่าประสบความสำเร็จในการรักษา¹ หลังจากนั้นมีการพัฒนาการเก็บอุจจาระที่ใช้ในการปลูกถ่ายในรูปแบบของ frozen stool เพื่อนำมาใช้รักษากลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ *C. difficile* เป็นครั้งแรก^๙ การปลูกถ่ายอุจจาระถูกนำไปใช้รักษาโรกระบบทางเดินอาหารและโรคระบบอื่นอีกหลายชนิด ได้แก่ โรคลำไส้อักเสบชนิด ulcerative colitis¹⁰, metabolic syndrome¹¹, hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง¹², โรคลมชัก¹³ เป็นต้น อีกทั้งยังได้รับการยอมรับให้ใช้ในแนวทางปฏิบัติเพื่อรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ซ้ำครั้งที่ 2¹⁴

กลไกการออกฤทธิ์ของการปลูกถ่ายอุจจาระ

ในปัจจุบัน การรักษาด้วยการปลูกถ่ายอุจจาระได้รับการยืนยันประสิทธิภาพด้วยงานวิจัยจำนวนมากเพื่อการรักษาการติดเชื้อซ้ำของ *C. difficile* กลไกการรักษาโรคด้วยการปลูกถ่ายอุจจาระยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน สันนิษฐานว่ามี 3 กลไก ดังนี้ กลไกแรก คือ จุลชีพในอุจจาระจะเปลี่ยน primary bile acid เป็น secondary bile acid และ secondary bile acid จะทำหน้าที่ยับยั้ง vegetative *C. difficile* ซึ่งเป็นรูปแบบที่สามารถสร้างทอกซินทำให้ติดเชื้อได้ กลไกที่สอง จุลชีพจะทำหน้าที่เปลี่ยน fiber ที่รับประทานให้เป็น butyrate propionate acetate ที่บริเวณลำไส้ ซึ่งเป็น short chain



fatty acid (SCFAs) รูปแบบหนึ่ง จากนั้นจึงไปยับยั้ง vegetative *C. difficile* และกลไกสุดท้ายคือ จุลชีพจะสร้าง bacteriocin ซึ่งเป็น peptide สังเคราะห์จากไรโบโซมไปยับยั้ง vegetative *C. difficile* เช่นกัน นอกจากนี้ตัวจุลชีพแล้วยังสามารถอธิบายได้จาก bacteriophages ซึ่งเป็นไวรัสที่อาศัยอยู่กับแบคทีเรียในลำไส้ เพื่อการเจริญเติบโต ทำหน้าที่ยับยั้ง vegetative *C. difficile* โดยตรง¹⁵

เทคนิคและขั้นตอนการปลูกถ่ายอุจจาระ

อุจจาระที่ใช้ในการปลูกถ่ายมี 2 รูปแบบ คือ fresh stool และ frozen stool ปัจจุบันมีแนวโน้มใช้ frozen stool มากขึ้น เนื่องจากสะดวกในการขนส่งเพื่อนำไปใช้ และช่วยลดโอกาสการแพร่โรคติดเชื้อ เนื่องจากการตรวจเชื้อในอุจจาระอย่างละเอียดก่อนการนำมาใช้เป็นระยะเวลาานอีกทั้งประสิทธิภาพในการรักษากลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *C. difficile* ช้ำ มีอัตราการหายจากโรคใกล้เคียงกัน เท่ากับร้อยละ 92 และร้อยละ 90 ด้วยการปลูกถ่ายอุจจาระด้วย fresh stool เทียบกับ frozen stool ตามลำดับ⁹

1. เกณฑ์การคัดเลือกผู้บริจาคอุจจาระ

อาสาสมัครผู้บริจาคอุจจาระไม่จำเป็นต้องมีความสัมพันธ์ทางเครือญาติกับผู้ป่วย และควรมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป เพื่อจะได้สามารถลงนามยินยอมบริจาคอุจจาระ โดยความสมัครใจด้วยตนเองได้ การคัดเลือกอาสาสมัครผู้บริจาคอุจจาระเพื่อนำมาใช้ในการปลูกถ่ายอุจจาระนั้นแตกต่างกันไปตามแต่ละสถาบัน และต้องพิจารณาอย่างละเอียดตั้งแต่โรคประจำตัว ปัจจัยเสี่ยงโรคติดเชื้อ ตลอดจนโรคและกลุ่มอาการที่เป็นข้อห้ามในการบริจาคอุจจาระ

การคัดเลือกผู้บริจาคอุจจาระต้องพิจารณาอย่างละเอียดถึงข้อดีและข้อเสีย เช่น การเลือกอุจจาระจากคู่สมรส เนื่องด้วยการใช้ชีวิตประจำวันที่คล้ายคลึงกัน ทำให้ลดการติดเชื้อต่างๆ ได้ การคัดเลือกจากญาติสายตรงทางมารดา มีประโยชน์ในทางทฤษฎี เนื่องจากจุลชีพที่สำคัญในลำไส้คล้ายกัน สันนิษฐานได้ว่า ผู้รับการปลูกถ่ายอุจจาระจะสามารถปรับตัวต่อระบบภูมิคุ้มกันในระบบทางเดินอาหารได้ง่ายกว่า และหากเป็นไปได้ ผู้บริจาคอุจจาระควรจะเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง เนื่องจากเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับ autoimmune disorders และ IBS มากกว่าเพศชาย นอกจากนี้



ยังแนะนำให้เลือกอาสาสมัครผู้บริจาคอุจจาระโดยพิจารณาจากอายุของผู้บริจาคด้วย แต่ยังไม่มีการสนับสนุนดังกล่าวที่ดีพอว่าควรเลือกที่ช่วงอายุเท่าใด

หลักการสำคัญของการคัดกรองอาสาสมัครผู้บริจาคอุจจาระ คือ คัดกรองตั้งแต่พฤติกรรมความเสี่ยงต่อโรคติดเชื้อต่างๆ เช่น พฤติกรรมเสี่ยงทางเพศ ประวัติการใช้เข็มฉีดยา ประวัติการเดินทางไปพื้นที่โรคระบาด เป็นต้น ตรวจร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ แนวทางปฏิบัติการคัดกรองผู้บริจาคอุจจาระในปัจจุบัน¹⁶ แนะนำให้ใช้เกณฑ์คัดเข้าตามแบบสอบถามคัดกรองก่อนการบริจาคโลหิตเพื่อประเมินความเสี่ยงของอาสาสมัครเบื้องต้นก่อน หลังจากนั้นจะซักประวัติเพิ่มเติมเพื่อประเมินเกณฑ์การคัดออกดังแสดงใน**ตารางที่ 1** ทำการตรวจอุจจาระและเลือดของผู้บริจาคอุจจาระเพื่อคัดกรองโรคติดเชื้อต่างๆ ภายในช่วง 4 สัปดาห์ก่อนการบริจาคอุจจาระ อาสาสมัครผู้บริจาคอุจจาระต้องปราศจากโรคที่สามารถถ่ายทอดทางอุจจาระได้ ดังแสดงใน**ตารางที่ 2**

2. ขั้นตอนการเตรียมอุจจาระสำหรับการปลูกถ่าย

คำบรรยายขั้นตอน ดังแสดงตาม**รูปที่ 1-6**

ข้อดีและข้อเสียจากการปลูกถ่ายอุจจาระด้วยวิธีต่างๆ¹⁹

ผลข้างเคียงจากการปลูกถ่ายอุจจาระ

ในปัจจุบันผลข้างเคียงจากการปลูกถ่ายอุจจาระในระยะยาวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การปลูกถ่ายอุจจาระมีความปลอดภัยสูง จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ abdominal discomfort, ท้องเสีย, ท้องผูก, และใช้ต่ำ ๆ มักเกิดหลังการปลูกถ่ายภายใน 24 ชั่วโมง อาการเป็นเพียงชั่วคราว สามารถหายได้เอง ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรงมักจะมีความสัมพันธ์กับการส่องกล้อง และการดมยาสลบผลข้างเคียงจากการปลูกถ่ายอุจจาระแสดงใน**ตารางที่ 4** อย่างไรก็ตามในปี ค.ศ. 2019 มีรายงานผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ 2 ราย²⁰ ที่ติดเชื้อดื้อยารุนแรงชนิด extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* หลังรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ด้วยการปลูกถ่ายอุจจาระ จากอาสาสมัครผู้บริจาคอุจจาระคนเดียวกัน แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการคัดกรองโรคติดเชื้อในอาสาสมัคร

ตารางที่ 1 เกณฑ์การคัดกรองของผู้บริจาคอวัยวะ¹⁷⁻¹⁸

เกณฑ์การคัดกรองของผู้บริจาคอวัยวะ

1. มีประวัติหรือปัจจัยเสี่ยงโรคติดเชื้อ

- เคยสัมผัสเชื้อ HIV หรือ ไวรัสตับอักเสบบ
- มีพฤติกรรมเสี่ยงทางเพศ
- ใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น
- มีรอยสัก หรือเจาะส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกายภายใน 6 เดือนที่ผ่านมา
- จำคุกอยู่ หรือเคยมีประวัติจำคุก
- เคยมีประวัติโรคเขตร้อน หรือโรคติดต่อ (communicable diseases) ได้แก่ โรคอีโบลา ไข้หวัดใหญ่ ไวรัสตับอักเสบบเอ หรือ บี โรคเอดส์ วัณโรค โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โรคพิษสุนัขบ้า โรคไอกรน โรคหัด โรคไขซิกกา
- มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรค Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)
- มีประวัติเดินทางไปพื้นที่โรคระบาด
- มีประวัติเดินทางไปประเทศด้อยพัฒนา ภายใน 1 ปีที่ผ่านมา
- มีความเสี่ยงติดเชื้อดื้อยาหลายชนิด (multi-drug resistant organisms: MDROs) กล่าวรวมถึงผู้ที่ทำงานดูแลผู้ป่วยหรืออยู่ในศูนย์ดูแลผู้ป่วยระยะยาว ผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือเพิ่งออกจากศูนย์ดูแลผู้ป่วยระยะยาว ผู้ที่เข้ารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกบ่อย ๆ ผู้ป่วยที่เพิ่งไปรับการรักษาที่ต่างประเทศ

2. มีประวัติโรคทางเดินอาหาร

- โรคลำไส้อักเสบ inflammatory bowel disease (IBD)
- โรคลำไส้แปรปรวน irritable bowel syndrome (IBS)
- ท้องผูกเรื้อรัง
- ท้องเสียเรื้อรัง

3. มีปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระบบความสมดุลของจุลชีพในลำไส้

- มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะ ยาฆ่าเชื้อไวรัส ยาฆ่าเชื้อรา และ probiotics ภายใน 3 เดือน
- มีประวัติได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
- โรคมะเร็ง
- โรคทางระบบประสาท
- โรคทางจิตเวช
- ภาวะภูมิแพ้ (atopic conditions) ได้แก่ โรคหืด (asthma), โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis), และ eosinophilic disorders ของระบบทางเดินอาหาร
- ภาวะภูมิต้านทานตนเอง (autoimmune conditions) เช่น multiple sclerosis, connective tissue



ตารางที่ 1 (ต่อ) เกณฑ์การคัดกรองของผู้บริจาคอวัยวะ¹⁷⁻¹⁸

เกณฑ์การคัดกรองของผู้บริจาคอวัยวะ
disease
<ul style="list-style-type: none"> • กลุ่มอาการปวดเรื้อรัง (chronic pain syndromes) ได้แก่ fibromyalgia, chronic fatigue • มีโรค metabolic syndrome ที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ม.² หรือ มีภาวะทุพโภชนาการระดับปานกลางถึงรุนแรงขึ้นไป • มีประวัติเคยได้รับการผ่าตัดใหญ่บริเวณช่องท้อง • มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรค IBD หรือมะเร็งลำไส้

ตารางที่ 2 การคัดกรองโรคติดต่อต่าง ๆ ในอาสาสมัครผู้บริจาคอวัยวะ

การตรวจเลือดคัดกรอง	การตรวจอวัยวะคัดกรอง
ตรวจเลือดทั่วไป	ตรวจเชื้อแบคทีเรีย
- Complete blood count (CBC)	- Enteric pathogen culture (<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Vibrio</i> , <i>E. coli</i> Shiga toxin)
- Liver function test	- Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) culture
- ESR	- Extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative rods (ESBL) culture
ตรวจเชื้อแบคทีเรีย	- Carbapenemase-producing gram-negative rods (CRE) culture
- <i>Treponema pallidum</i> (RPR and FTA-ABS)	- <i>Clostridium difficile</i> stool PCR
- <i>Helicobacter pylori</i> serology	ตรวจเชื้อไวรัส
ตรวจเชื้อไวรัส	- Adenovirus EIA
- Hepatitis A virus (Anti-HAV IgM)	- Norovirus EIA or PCR
- Hepatitis B virus (HBsAg, Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG, Anti-HBs)	- Rotavirus EIA
- Hepatitis C virus (Anti-HCV)	ตรวจเชื้อปรสิต
- HIV (Anti-HIV, HIV-1 p24 antigen)	- Ovum and parasite stool examination
- HTLV 1 and 2 antibodies	- <i>Microsporidia</i> stool examination
ตรวจเชื้อปรสิต	- <i>Isospora</i> and <i>Microspora</i> stool mAFB
- <i>Strongyloides stercoralis</i> IgG antibody	- <i>Giardia</i> fecal antigen/EIA
	- <i>Cryptosporidium</i> EIA

EIA = Enzyme immunoassay, PCR = Polymerase chain reaction, HIV = human immunodeficiency virus

1.

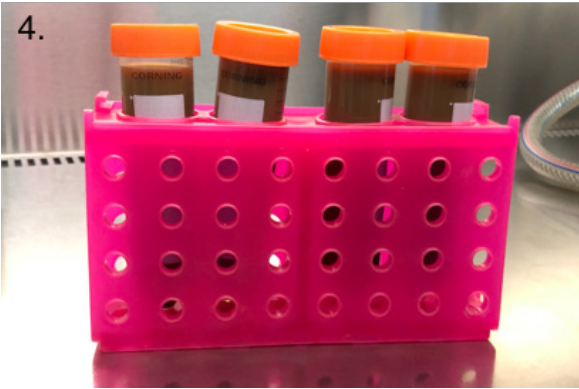


รูปที่ 1 อุจจาระของอาสาสมัครผู้บริจาคจะถูกเก็บในซามรูปไต โดยวิธีปราศจากเชื้อ ก่อนนำไปแบ่งเก็บที่ขนาด 50 มิลลิกรัม ภายในกระบอกสภาวะปิด หลังจากนั้นจึงนำไปเก็บใน freezer ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส

รูปที่ 2 เมื่อต้องการใช้อุจจาระ อุจจาระดังกล่าวถูกนำมา warm down ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 1 ชั่วโมงใน water bath

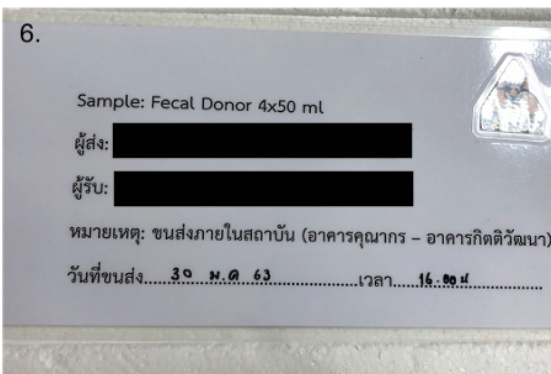


รูปที่ 3 อุจจาระจะถูกกรองผ่าน double layer standard micropore โดยผสมกับ normal saline 200-250 มิลลิลิตร



รูปที่ 4 สดถ่ายจะได้อุจจาระ ปริมาณ 200 มิลลิลิตร แบ่งเก็บใน syringe closed space กระบอกละ 50 มิลลิลิตร นำไปใช้ในการวิจัยภายใน 1-2 ชั่วโมง

รูปที่ 5 ตรวจสอบสภาพความสมบูรณ์และความถูกต้องของ syringe closed space ก่อนบรรจุลงในถุงสุญญากาศ



รูปที่ 6 syringe closed space ที่บรรจุอุจจาระ ถูกใส่ลงในถุงสุญญากาศพร้อมทั้งติดรหัสผู้บริจาค ชนิดและปริมาณของวัสดุชีวภาพ วันที่ขนส่ง และสัญลักษณ์ความปลอดภัยทางชีวภาพ

ตารางที่ 3 ข้อดีและข้อเสียจากการปลูกถ่ายอุจจาระด้วยวิธีต่างๆ

วิธีการปลูกถ่ายอุจจาระ	ข้อดี	ข้อเสีย
ผ่านระบบทางเดินอาหารส่วนบน		
กลืน Capsule ที่บรรจุอุจจาระ	<ul style="list-style-type: none"> - ไม่รุกรานผู้ป่วย - ไม่มีความเสี่ยงจากการดมยาสลบ - สามารถทำได้เองที่บ้าน หรือที่ทำงาน 	<ul style="list-style-type: none"> - ราคาแพง - เสี่ยงต่อการสำลัก และอาเจียน
ผ่านสายยางให้อาหารชนิดต่าง ๆ ได้แก่ nasoga/stric tube, nasoduodenal tube, หรือ nasojejunal tube	<ul style="list-style-type: none"> - ราคาถูก - ไม่มีความเสี่ยงจากการดมยาสลบ - เสี่ยงต่อการสำลัก และอาเจียน 	<ul style="list-style-type: none"> - ไม่สะดวกสบายเนื่องจากต้องใส่สายยางให้อาหารก่อนจะทำการปลูกถ่ายอุจจาระ
ผ่านระบบทางเดินอาหารส่วนล่าง		
สวนทางทวารหนัก	<ul style="list-style-type: none"> - ไม่รุกรานผู้ป่วย - ไม่มีความเสี่ยงจากการดมยาสลบ - ราคาถูก - ทำซ้ำได้ง่าย - สามารถทำได้ที่บ้าน หรือที่ทำงาน 	<ul style="list-style-type: none"> - อุจจาระที่สวนเข้าไปอาจไม่ทั่วถึง - ลำไส้ทั้งหมด
การส่องกล้องลำไส้ใหญ่	<ul style="list-style-type: none"> - สามารถประเมินลักษณะเยื่ออุจจาระได้ และตัดชิ้นเนื้อตรวจได้ - มีประสิทธิภาพมากที่สุดในการรักษาการติดเชื้อ <i>C. difficile</i> - ราคาแพง 	<ul style="list-style-type: none"> - invasive method - มีความเสี่ยงจากการดมยาสลบ - มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้อง ได้แก่ ลำไส้ทะลุ, เลือดออก

การปลูกถ่ายอุจจาระในทางคลินิก

การปลูกถ่ายอุจจาระในปัจจุบัน สามารถนำมาใช้ทั้งรักษาโรกระบบทางเดินอาหาร และโรคนอนกระบบทางเดินอาหาร โดยในบทความนี้จะกล่าวถึง การประยุกต์ใช้




ตารางที่ 4 ผลข้างเคียงจากการปลูกถ่ายอุจจาระแบ่งตามความรุนแรง¹⁹

Minor side effects	Serious side effects	Potential side effects
1. Abdominal discomfort	1. ภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้อง ได้แก่ ลำไส้ทะลุหรือเลือดออก	1. ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ HIV เป็นต้น
2. มีลมในท้อง		2. ก่อโรคเรื้อรังที่มีความสัมพันธ์กับจุลชีพในทางเดินอาหาร เช่น โรคอ้วน, โรคนิ่ว, โรคนิ่ว, IBD, IBS หรือมะเร็งลำไส้ เป็นต้น
3. ท้องผูก	2. ภาวะแทรกซ้อนจากการดมยา เช่น สำลัก	
4. ท้องเสีย	3. Peritonitis มักเกิดในผู้ป่วยวัยที่ล้างไตทางหน้าท้อง	
5. Borborygmus	4. ปอดอักเสบ	
6. คลื่นไส้อาเจียนในระหว่างปลูกถ่ายอุจจาระผ่านทาง การกิน	5. IBD กำเริบ	
7. ไข้ชั่วคราว	6. Post-infectious IBS	

ในโรคที่น่าสนใจ หรือ มีข้อมูลที่ชัดเจน คือ *C. difficile* diarrhea, IBD, IBS, obesity และ malignancy

1. การติดเชื้อ *C. difficile* ซ้ำ

C. difficile เป็นแบคทีเรียแกรมบวกรูปแท่ง ไม่ใช่เชื้อออกซิเจน สามารถสร้างสปอร์และทนต่อความร้อน มีการติดต่อในมนุษย์ผ่านทาง fecal-oral route การติดเชื้อ *C. difficile* ซึ่งเป็นสาเหตุของ antibiotic-associated diarrhea และ pseudomembranous colitis ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของการติดเชื้อ *C. difficile* ยังคงเป็นการใช้ยาปฏิชีวนะ เช่น ampicillin, amoxicillin, cephalosporin, clindamycin และ fluoroquinolone ตลอดในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา พบอุบัติการณ์การติดเชื้อ *C. difficile* มากขึ้นโดยเฉพาะผู้สูงอายุ²¹ และภายหลังการรักษา มีการกลับมาเป็นซ้ำค่อนข้างสูงประมาณร้อยละ 40-65²² มีผู้ป่วยจำนวนมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา vancomycin หรือ fidaxomicin แต่การปลูกถ่ายอุจจาระมีอัตราประสบความสำเร็จมากกว่าร้อยละ 90 ขึ้นไป จนในปัจจุบัน American College of Gastroenterology และ the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases



แนะนำการปลูกถ่ายอุจจาระให้เป็นการรักษาทางเลือกในผู้ป่วยติดเชื้อ *C. difficile* ซ้ำ¹⁴ โดยพบว่าการปลูกถ่ายอุจจาระผ่านการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ให้ประสิทธิภาพดีที่สุดมากกว่าร้อยละ 90 อย่างไรก็ตามคำนี้ถึงภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้องด้วยเสมอ

2. Inflammatory bowel disease (IBD)

2.1 Ulcerative colitis (UC)

การปลูกถ่ายอุจจาระในผู้ป่วย UC มีรายงานครั้งแรก¹⁰ เมื่อปี ค.ศ.1989 พบว่าอาการผู้ป่วยดีขึ้นหลังจากการปลูกถ่ายอุจจาระโดยมีความสัมพันธ์กับปริมาณสัดส่วนของจุลชีพในทางเดินอาหารที่สร้าง butyrate ได้ ซึ่งสันนิษฐานว่าเป็นกลไกที่ทำให้การปลูกถ่ายอุจจาระประสบความสำเร็จ²³ มี 3 การศึกษาที่สำคัญที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพของการปลูกถ่ายอุจจาระในผู้ป่วย UC โดยการศึกษารายแรก ศึกษาที่มหาวิทยาลัย McMaster ผู้ป่วยจะได้รับการปลูกถ่ายอุจจาระชนิดสวนกัน ทุกสัปดาห์เป็นเวลา 6 สัปดาห์²⁴ พบ clinical remission ถึงร้อยละ 24 ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายอุจจาระ ซึ่งแตกต่างกับผู้ที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (risk difference 17%, 95%CI 2-33%) สิ่งที่น่าสนใจในการศึกษานี้ คือ ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่พบ clinical remission ได้รับการปลูกถ่ายอุจจาระเพียงครั้งเดียว และเป็น UC ที่มีระยะเวลาดำเนินโรคน้อยกว่า 1 ปี การศึกษาที่ 2 เกิดขึ้นที่ศูนย์วิจัยใน Amsterdam โดยทำการปลูกถ่ายอุจจาระผ่าน nasoduodenal tube ความถี่ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยจะได้รับการเตรียมลำไส้ก่อนปลูกถ่ายอุจจาระทุกครั้ง²⁵ กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา พบว่ามีความหลากหลายของจุลชีพในลำไส้เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา การศึกษาที่ 3 ศึกษาในผู้ป่วย UC 81ราย ได้รับการปลูกถ่ายอุจจาระโดยการสวนทวาร 5 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ พบว่าได้รับ clinical remission อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 27)²⁶ เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก กล่าวโดยสรุป ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วย UC คือ อาสาสมัครผู้บริจาคอุจจาระ ความถี่ที่ให้ ระยะเวลาที่ให้ ช่องทางที่ให้ และชนิดของจุลชีพในทางเดินอาหาร

2.2 Crohn's disease

ข้อมูลการรักษา Crohn's disease ด้วยการปลูกถ่ายอุจจาระมีจำนวน



น้อยเมื่อเทียบกับ UC มีการศึกษาแบบ Cohort ในผู้ป่วย Crohn's disease จำนวน 30 ราย ที่มีค่า Harvey Bradshaw Index ≥ 7 พบว่าร้อยละ 77 มี clinical remission ที่ 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายอุจจาระทาง nasoduodenal tube เพียง 1 ครั้ง²⁷ และยังพบว่า การปลูกถ่ายอุจจาระมีประโยชน์อื่นๆ ที่สำคัญ คือ ช่วยเพิ่มค่าแอลบูมิน และฮีโมโกลบินที่ 3 เดือน นอกจากลดการกำเริบของโรค การปลูกถ่ายอุจจาระยังเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ²⁸ ข้อมูลของการปลูกถ่ายอุจจาระยังมีแนวโน้มที่ดีใน Crohn's disease ที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยเด็กด้วย²⁹ ผลการศึกษาของ Crohn's disease คล้ายกับในผู้ป่วย UC ที่พบว่า microbiota diversity เพิ่มขึ้นโดยการวัด Bray Curtis similarity index ที่ 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดในการศึกษา เพราะทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อยและขาดกลุ่มเปรียบเทียบ กล่าวโดยสรุปพบว่าการปลูกถ่ายอุจจาระมีแนวโน้มเป็นประโยชน์ต่อการรักษาโรค Crohn's disease

3. Irritable bowel syndrome (IBS)

IBS เป็นโรคในกลุ่ม functional gastrointestinal disorders ที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 11 ของประชากรผู้ใหญ่ทั่วโลก การวินิจฉัยอิงตามเกณฑ์ของ Rome IV criteria³⁰ การศึกษาพบว่าสมดุลของจุลชีพในลำไส้ เป็นสาเหตุสำคัญต่อการเกิดอาการของ IBS โดยสัมพันธ์กับจุลชีพในทางเดินอาหารชนิดที่สร้างสารก่อการอักเสบมากขึ้น โดยเฉพาะเชื้อ *Enterobacteriaceae* และมีความสัมพันธ์กับการลดลงของแบคทีเรียสายพันธุ์ *Lactobacillus* และ *Bifidobacterium*³¹ ซึ่งจุลชีพ 2 ชนิดดังกล่าว สามารถสร้าง bacteriocins ที่มีฤทธิ์ต่อต้านสารก่อโรค เช่น เชื้อ *Salmonella* หรือเชื้อ *Listeria monocytogenes*³² โดยตอบสนองผ่าน dendritic cells โดยทำปฏิกิริยาผ่าน CD209³³ การศึกษาแบบสุ่มครั้งแรก ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงปานกลางขึ้นไป ในผู้ป่วย IBS-D และ IBS-M ในปี 2017³⁴ แสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ที่ดีในการรักษา IBS ด้วยการปลูกถ่ายอุจจาระที่ 3 เดือน และไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรง โดยสรุปการปลูกถ่ายอุจจาระมีประโยชน์ต่อการรักษา IBS แต่ต้องการการศึกษาเพิ่มขึ้นในอนาคต

4. Obesity

สารต่างๆ ที่สร้างมาจากจุลชีพในทางเดินอาหาร เช่น lipopolysaccharides และ SCFAs มีความสัมพันธ์กับเมแทบอลิซึมของไขมัน คอเลสเตอรอล และน้ำตาลของมนุษย์³⁵ รวมถึงพฤติกรรมการกินของมนุษย์ก็ได้รับอิทธิพลจาก microbiota-derived peptides ซึ่งทำหน้าที่คล้ายฮอร์โมนควบคุมความรู้สึกหิว³⁶⁻³⁸ ดังนั้นการปลูกถ่ายอุจจาระจึงถือเป็นการรักษาโรคอ้วนโดยปรับที่กระบวนการเมตาบอลิซึม การใช้พลังงาน และพฤติกรรมการรับประทานอาหาร ในการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อ *C. difficile* แสดงให้เห็นชัดเจนว่าสมดุลของจุลชีพในทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น และ Bacteroidetes ในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอุจจาระก็เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน^{7,39-40} แม้ว่าจะมีการระบุชนิดของจุลชีพในทางเดินอาหารมีความสัมพันธ์กับภาวะอ้วน ในหลายๆ การศึกษาพบว่าหากมีการสูญเสีย microbial diversity เป็นปัจจัยสำคัญที่จะทำให้สูญเสียด้านเมตาบอลิซึมตามมา⁴¹ หลังการปลูกถ่ายอุจจาระพบว่ามี的增加ของจุลชีพชนิดที่สามารถสร้าง SCFAs เช่น *Roseburia intestinalis*⁴¹, *Bryantella formatexigens*, และ *Megamonas hypermegale*¹⁷ ซึ่งช่วยเพิ่ม insulin sensitivity กล่าวโดยสรุปในปัจจุบัน การเปลี่ยนแปลงชนิดจุลชีพในทางเดินอาหาร จากการปลูกถ่ายอุจจาระ มีข้อมูลว่าประสิทธิภาพในการรักษาโรคอ้วน และโรคเมตาบอลิซึม

5. Malignancy

จุลชีพในทางเดินอาหารมีผลต่อการรักษากลุ่มโรคมะเร็งได้ จากข้อมูลในปี 2013 Viaud และคณะ ได้รายงานว่าจุลชีพในทางเดินอาหารบางชนิดสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclophosphamide⁴² โดยมีข้อมูลสนับสนุนจากหนูทดลองที่มีจุลชีพ 2 ชนิดหลัก คือ *Enterococcus hirae* และ *Barnesiella intestihominis*⁴³ การศึกษาต่อๆ มายังพบว่า *Bifidobacterium spp.* สามารถกระตุ้น CD8+ ผ่าน antigen-presenting cells เพื่อกำจัด cell มะเร็งได้⁴⁴ เช่นเดียวกับ เชื้อ *Akkermansia spp.* ที่พบว่าสามารถเพิ่มอายุขัยของหนูทดลองที่เป็นมะเร็ง โดยยับยั้ง anti-PD-1 monoclonal antibodies (PD-1 คือ Immune checkpoint receptor บน T-cell ทำหน้าที่ inhibit การกระตุ้น T-cell)⁴⁵ หรือแม้แต่การให้อาหารเสริมที่มีส่วนประกอบของ *Akkermansia spp.* ก็สามารถช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ



ต่อการรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยได้เช่นกัน⁴⁵ ดังนั้นในปัจจุบันการปลูกถ่ายอุจจาระเป็นที่น่าสนใจว่ามีประโยชน์ในการนำมารักษาโรคมะเร็งได้ ในปัจจุบันข้อมูลต่างสนับสนุนว่า จุลชีพในทางเดินอาหารมีผลต่อการรักษาทั้งมะเร็งในกลุ่มทางเดินอาหาร เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่⁴⁶ มะเร็งตับ⁴⁷ มะเร็งตับอ่อน⁴⁸ และมะเร็งนอกกลุ่มทางเดินอาหาร เช่น มะเร็งเต้านม⁴⁹ เมลาโนมา⁵⁰ โดยสรุปการปลูกถ่ายอุจจาระในผู้ป่วยโรคมะเร็งถือเป็นเรื่องใหม่ที่ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนนำไปใช้รักษา เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับยาเคมีบำบัดที่ทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำ การปลูกถ่ายอุจจาระ จึงอาจทำให้เกิดความเสี่ยงมากขึ้นโดยเฉพาะในแง่โรคติดเชื้อ


การปลูกถ่ายอุจจาระในประเทศไทย

การปลูกถ่ายอุจจาระในประเทศไทย เกิดขึ้นครั้งแรกในเดือนมกราคม ค.ศ. 2020 นำโดยทีมแพทย์หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ โดยได้ปลูกถ่ายอุจจาระในผู้ป่วยชายไทยอายุ 51 ปี นอนโรงพยาบาลด้วย community-acquired pneumonia และได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ceftriaxone และ azithromycin ระหว่างนอนโรงพยาบาลวันที่ 2 ผู้ป่วยถ่ายเหลว 3-4 ครั้ง ผลตรวจอุจจาระพบ toxin B ของเชื้อ *C. difficile* ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น uncomplicated *C. difficile* diarrhea ผู้ป่วยได้รับข้อมูลและตัดสินใจเข้าร่วมงานวิจัย ได้รับการปลูกถ่ายอุจจาระครั้งเดียวปริมาณ 200 มิลลิลิตรโดยการสวนทางทวารหนัก ในวันถัดมาผู้ป่วยอาการดีขึ้น ถ่ายอุจจาระเป็นปกติ หลังจำหน่ายผู้ป่วย ผู้ป่วยได้มาติดตามอาการที่แผนกผู้ป่วยนอกเป็นเวลา 1 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายอุจจาระ พบว่าอาการปกติดี ถ่ายอุจจาระวันละ 1 ครั้ง Bristol stool form scale 3-4 และไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการปลูกถ่ายอุจจาระ

ธนาคารอุจจาระ (Stool bank)

เมื่อปี ค.ศ. 2012 ทีมนักวิจัยทางการแพทย์จาก Massachusetts Institute of Technology ได้ก่อตั้งธนาคารอุจจาระขึ้น มีชื่อว่า

OpenBiome ถือเป็นธนาคารแห่งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกา โดย



วัตถุประสงค์ของการก่อตั้ง คือ จัดเตรียมอุจจาระเพื่อนำมาใช้ในการปลูกถ่ายเพื่อรักษาโรคท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* และศึกษาค้นคว้า วิจัยประโยชน์ของจุลชีพในการนำมารักษาโรคต่างๆ จนในปัจจุบัน ธนาคารอุจจาระได้เพิ่มจำนวนตามความต้องการในหลายประเทศทั่วโลก

unสรุป

การปลูกถ่ายอุจจาระมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคโดยเฉพาะการติดเชื้อซ้ำของ *C. difficile* และยังมีหลักฐานเชิงประจักษ์ต่างๆ ในปัจจุบันที่รับรองว่าสามารถใช้ในการรักษาโรคทางเดินอาหาร และโรคนอกระบบทางเดินอาหารอื่นๆ ได้ การคัดกรองอาสาสมัครผู้บริจาคอุจจาระเป็นสิ่งสำคัญ เพื่อป้องกันการทำให้เกิดโรคติดเชื้อในผู้รับอุจจาระ การปลูกถ่ายอุจจาระสามารถกระทำได้หลายวิธี ได้แก่ ผ่านสายยางให้อาหารชนิด nasogastric tube, nasoduodenal tube, การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน, การสวนทางทวารหนัก, การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่างชนิด colonoscopy หรือ sigmoidoscopy ความปลอดภัยจากโรคติดเชื้อเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึงเป็นอันดับแรก จึงจะตามมาด้วยการพิจารณาด้านอื่นๆ ในปัจจุบันแม้ว่าประสิทธิภาพของการปลูกถ่ายอุจจาระมีหลักฐานเชิงประจักษ์มากมาย แต่อย่างไรก็ตามแพทย์นักวิจัยก็ได้พยายามพัฒนาเทคนิคการปลูกถ่ายอุจจาระตลอดเวลา เพื่อลดความเสี่ยงโรคติดเชื้อ นอกจากการคัดกรองโรคที่ต้องทำเป็นมาตรฐาน ผลข้างเคียงหรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้ในผู้รับการรักษาก็เป็นสิ่งสำคัญเช่นกัน อีกทั้งแพทย์ผู้ทำการรักษาต้องมีการเก็บข้อมูลระยะยาวเพื่อติดตามถึงภาวะแทรกซ้อนในอนาคตด้วย

เอกสารอ้างอิง (reference)

1. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery 1958;44:854-59.
2. Chin SM, Sauk J, Mahabamunuge J, Kaplan JL, Hohmann EL, Khalili H. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: a single-center experience. Clin Gastroenterol



- Hepatology 2017;15:597-9.
3. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:1044-9.
 4. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. Gastrointest Endosc 2013;78:240-9.
 5. Wensich C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996;22:813-8.
 6. Sadowsky MJ, Khoruts A. Faecal microbiota transplantation is promising but not a panacea. Nat Microbiol 2016;1:16015.
 7. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2013;368:407-15.
 8. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. Cell Metabolism 2017;26:611-9.
 9. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. Am J Gastroenterol 2012;107:761-7.
 10. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. Lancet 1989;1:164.
 11. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. Gastroenterology 2012;143:913-6.
 12. Kao D, Roach B, Park H, Hotte N, Madsen K, Bain V, et al. Fecal microbiota transplantation in the management of hepatic encephalopathy. Hepatology 2016;63:339-40.
 13. He Z, Cui BT, Zhang T, Long CY, Ji GZ, Zhang FM. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: the first report. World J



- Gastroenterol 2017;23:3565-8.
14. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478-98.
 15. Juul FE, Garborg K, Bretthauer M, Skudal H, Üines MN, Wiig H, et al. Fecal microbiota transplantation for primary *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2018;378:2535-6.
 16. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*-more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359:1932-40.
 17. Choi HH, Cho YS. Fecal microbiota transplantation: current applications, effectiveness, and future perspectives. Clin Endosc 2016;49:257-65.
 18. Bakker GJ, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation: therapeutic potential for a multitude of diseases beyond *Clostridium difficile*. Microbiol Spectr 2017;5(4).
 19. Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. Gastroenterol Clin North Am. 2017 Mar;46:171-85.
 20. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. N Engl J Med 2019 Nov 21;381:2043-50.
 21. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. Clin Infect Dis 2012;55:65-70.
 22. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:43-50.
 23. Libertucci JW, Whelan FJ, Moayyedi P, Lee CH, Wolfe M, Onishi C, et al. Investigating the microbiome pre and post fecal microbiota therapy from active ulcerative colitis patients in a randomized placebo controlled trial. Gastroenterology 2014;146:902.
 24. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onishi C, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. Gastroenterology 2015;149:102-9.



25. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149:110-8.
26. Paramsothy S, Kamm MA, Walsh A, et al. 600 Multi donor intense faecal microbiota transplantation is an effective treatment for resistant ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:1218-28.
27. Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:51-8.
28. Wei Y, Zhu W, Gong J, Guo D, Gu L, Li N, et al. Fecal microbiota transplantation improves the quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:517597.
29. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:556-63.
30. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257-61
31. Zhuang X, Xiong L, Li L, Li M, Chen M. Alterations of gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:28-38.
32. Angelakis E, Merhej V, Raoult D. Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *Lancet Infect Dis* 2013;13:889-99.
33. Pace F, Pace M, Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus* GG. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2015;61:273-92.
34. Johnsen PH, Hilpýsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;3:17-24.
35. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and



- host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013;54:2325-40.
36. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Micro* 2012;10:735-42.
 37. Swartz TD, Duca FA, de Wouters T, Sakar Y, Covasa M. Up-regulation of intestinal type 1 taste receptor 3 and sodium glucose luminal transporter-1 expression and increased sucrose intake in mice lacking gut microbiota. *Br J Nutr* 2012;107:621-30.
 38. Fetissov SO, Hamze Sinno M, Coëffier M, Bole-Feysot C, Ducrotté P, Hökfelt T, et al. Autoantibodies against appetite-regulating peptide hormones and neuropeptides: Putative modulation by gut microflora. *Nutrition* 2008;24:348-59.
 39. Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J Physiol* 2009;587:4153-8.
 40. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013;500:585-8.
 41. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
 42. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Dailière R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013;342:971-6.
 43. Dailière R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity* 2016;45:931-43.
 44. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350:1084-9.
 45. Routy B, Le CE, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Dailière R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018;359:91-7.
 46. Wong SH, Zhao L, Zhang X, Nakatsu G, Han J, Xu W, et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germfree and conventional mice. *Gastroenterology* 2017;153:1621-33.



47. Ma C, Han M, Heinrich B, Fu Q, Zhang Q, Sandhu M, et al. Gut microbiome-mediated bile acid metabolism regulates liver cancer via NKT cells. *Science* 2018; 360(6391).
48. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, et al. The pancreatic cancer microbiome promotes onco-genesis by induction of innate and adaptive immune suppression. *Cancer Discov* 2018;8:403-16.
49. Maroof H, Hassan ZM, Mobarez AM, Mohamadabadi MA. *Lactobacillus acidophilus* could modulate the immune response against breast cancer in murine model. *J Clin Immunol* 2012;32:1353-9.
50. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018;359:97-103.

นวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์เพื่อการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ

Application of Artificial Intelligence (AI) in Hepatocellular Carcinoma (HCC)

พญ.ยิ่งลักษณ์ ศรีธัญรัตน์
อ. ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ

สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มะเร็งตับ (Primary liver cancer) เป็นโรคที่มีความสำคัญและพบได้บ่อยเป็นอันดับที่ 6 และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับที่ 2 ของผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิดทั่วโลก ในเพศชาย มะเร็งตับพบได้ร้อยละ 7.5 สูงเป็นอันดับ 5 ของผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิด และในเพศหญิงพบได้ร้อยละ 3.4 สูงเป็นอันดับ 9 ของผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิด ซึ่งอุบัติการณ์ทั้งในเพศชายและหญิงพบมากที่สุดในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ข้อมูลของประเทศไทยจากกระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ. 2561 พบว่ามะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจนเป็นสาเหตุการตายก่อนวัยอันควร สูงเป็นอันดับ 1 และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยอันดับ 1 ในผู้ชายและอันดับ 5 ในผู้หญิง² จากสถิติทั่วโลกพบว่า มะเร็งตับ (Primary liver cancer) ที่พบบ่อยที่สุดคือ มะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) โดยพบประมาณร้อยละ 80 รองลงมาคือมะเร็งท่อน้ำดีชนิด intrahepatic cholangiocarcinoma พบประมาณร้อยละ 15³



การตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังมะเร็งตับมีประโยชน์เพื่อเพิ่มโอกาสค้นหาผู้ป่วยมะเร็งตับรายใหม่ก่อนที่จะแสดงอาการ กล่าวคือ พบในระยะเริ่มต้น (early stage) มากขึ้น⁴⁻⁵ ซึ่งมีผลต่อพยากรณ์โรคเป็นอย่างมาก ทั้งในแง่อัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย วิธีการตรวจคัดกรองและระยะเวลาความถี่ในการเฝ้าระวังมะเร็งตับชนิด HCC มีแนวทางปฏิบัติ (Guidelines) คือ การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนทุก 6 เดือน⁶⁻⁹ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาวิจัยที่มีผลต่อการส่งตรวจคัดกรองมะเร็งตับ (HCC) ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงในประเทศไทย พบว่า การขาดแคลนทรัพยากรและบุคลากรเป็นข้อจำกัดสำคัญในการส่งตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนให้ได้ความถี่เป็นไปตามแนวทางปฏิบัติ โดยพบว่าร้อยละ 64 ของแพทย์ให้ข้อมูลว่า เหตุผลที่ไม่สามารถส่งตรวจคัดกรองมะเร็งตับได้ตามแนวทางปฏิบัติเนื่องจากเครื่องมือ การตรวจวินิจฉัย และรังสีแพทย์¹⁰

นอกจากขั้นตอนการตรวจคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังมะเร็งตับที่มีความสำคัญอย่างยิ่ง การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งตับก็มีความสำคัญเพื่อบอกถึงการวางแผนในการรักษาต่อและพยากรณ์โรคของผู้ป่วยในแต่ละราย เช่น หลังการรักษาด้วย trans-arterial chemoembolization (TACE) ซึ่งปัจจุบันมีความพยายามหาเครื่องมือที่มาช่วยทำนายการตอบสนองดังกล่าว โดยอาศัยข้อมูลทางคลินิก (clinical parameters) และภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ประกอบกัน ซึ่งยังอยู่ในระหว่างการศึกษาวินิจฉัย¹¹⁻¹³

ปัจจุบันเทคโนโลยีปัญญาประดิษฐ์ (Artificial intelligence: AI) มีบทบาทมากขึ้นทั่วโลกในทางการแพทย์ ทั้งในแง่การประเมินความเสี่ยงต่อการเป็นโรค การตรวจคัดกรอง รวมถึงการวินิจฉัย และการประเมินการตอบสนองหลังการรักษาด้วยวิธีต่าง ๆ การเรียนรู้เรื่องปัญญาประดิษฐ์น่าจะเป็นประโยชน์ต่อวงการแพทย์ในการนำมาประยุกต์ใช้เพื่อพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยโรกระบบทางเดินอาหารได้อย่างหลากหลาย เช่น การศึกษาวินิจฉัยเรื่อง **“การวินิจฉัยโรคจากภาพอัลตราซาวด์ของก้อนในตับโดยเทคนิค convolutional neural network”** ที่น่าจะเข้ามามีส่วนช่วยแก้ปัญหาการขาดแคลนเครื่องมือการตรวจวินิจฉัย และรังสีแพทย์ในประเทศไทย ที่ส่งผลกระทบต่อการวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งตับชนิด HCC

เทคโนโลยีปัญญาประดิษฐ์ (Artificial intelligence: AI) กับการดูแลผู้ป่วย ประโยชน์ของเทคโนโลยีปัญญาประดิษฐ์กับการดูแลผู้ป่วย มีดังนี้

1. ช่วยลดภาระงานของแพทย์ในการเก็บและประมวลข้อมูล (reduce physicians' workload) โดยเฉพาะข้อมูลขนาดใหญ่
2. มีความถูกต้องแม่นยำมากกว่า เนื่องจากประกอบด้วยระบบที่ซับซ้อนในการตรวจสอบข้อมูลและประมวลผล (more accurate)
3. สามารถทำงานได้ปริมาณมาก ในระยะเวลาเท่ากัน เนื่องจากสามารถเปิดให้ระบบทำงานได้อย่างต่อเนื่องและรวดเร็วมากขึ้น ตามโปรแกรมที่พัฒนาขึ้น (more reproductive)

ตัวอย่างเทคโนโลยีปัญญาประดิษฐ์ (Artificial intelligence: AI) ที่นำมาใช้ ในการดูแลผู้ป่วยโรกระบบทางเดินอาหาร (AI in Gastroenterology and Hepatology)¹⁴

1. การนำมาใช้วิเคราะห์ภาพระหว่างการส่องกล้องทางเดินอาหาร เพื่อตรวจหารอยโรคที่เป็นมะเร็งและก่อนที่จะเป็นมะเร็ง (Analysis of Malignant and Premalignant Lesions) เช่น รอยโรคในหลอดอาหารที่สงสัยมะเร็ง การตรวจหาติ่งเนื้ออกในลำไส้ใหญ่

2. การตรวจหาตำแหน่งที่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Bleeding) มีการนำเทคโนโลยีปัญญาประดิษฐ์มาช่วยตรวจหาตำแหน่งที่มีเลือดออกในลำไส้เล็ก โดยใช้กล้องวิดีโอเอนโดสโคป (Lesion during GI bleeding: endoscopic analysis, VCE)

3. โรคตับ (Hepatology) มีการนำเทคโนโลยีปัญญาประดิษฐ์มาใช้เพื่อตรวจวัดพังผืดในเนื้อตับ (Liver fibrosis), ตรวจรอยโรคในตับ ทั้งในแง่การตรวจหาก้อนในตับและการวินิจฉัยแยกโรคของก้อนในตับ (Focal liver lesion: detection, diagnosis), การหาปริมาตรของเนื้อตับ (liver volumetric assessment) เพื่อประเมินก่อนการผ่าตัดตับ (hepatectomy) โดยวิธี Liver Segmentation, การประเมินคุณภาพภาพเอกซเรย์ตับ (Liver image quality evaluation), การประเมินการตอบสนองต่อ



การรักษาในผู้ป่วยมะเร็งตับและโรคมะเร็งตับอื่น ๆ (Treatment response prediction) โดยมีการใช้ทั้งกับภาพอัลตราซาวด์ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และภาพเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า

4. โรคของตับอ่อน (Pancreatology) มีการนำเทคโนโลยีปัญญาประดิษฐ์ มาใช้เพื่อช่วยในการตรวจพบรอยโรคมะเร็งตับอ่อนจากการการตรวจวินิจฉัยโดย เครื่องส่องกล้องตรวจคลื่นความถี่สูง (Endoscopic Ultrasonography: EUS)

ประวัติความเป็นมาของปัญญาประดิษฐ์


แนวคิดเรื่องสิ่งมีชีวิตเทียมเริ่มมีมาตั้งแต่สมัยกรีกโบราณ^{15,16} เช่น ฟุ่ยนต์ ที่มีความคล้ายกับมนุษย์ หลังจากนั้นแนวคิดดังกล่าวได้มีการพัฒนาจนเกิดเป็นสาขา ปัญญาประดิษฐ์ ซึ่งเริ่มก่อตั้งขึ้นในสหรัฐอเมริกาใน ค.ศ. 1956 และมีแนวโน้มจะไปได้ดี จนกระทั่งปี ค.ศ. 1974 สหรัฐฯ ได้ตัดงบประมาณการวิจัย ด้วยเหตุผลว่า สาขาปัญญาประดิษฐ์มีการพัฒนาแบบไร้ทิศทาง และต้องการสนับสนุนการวิจัยอื่นที่มี ผลผลิตออกมาเป็นรูปธรรมมากกว่า จนในช่วงเวลานั้นจึงกลายเป็น **“หน้าหนาวของปัญญาประดิษฐ์ (AI winter)”**

อย่างไรก็ตามในช่วงปลาย ค.ศ. 1990 จนถึงปัจจุบัน ได้มีการพัฒนาปัญญาประดิษฐ์อย่างเป็นระบบ ที่มีความซับซ้อนเพื่อใช้ในการด้านการขนส่ง การทำเหมืองข้อมูล (data mining) รวมถึงการดูแลรักษาทางการแพทย์สาขาต่าง ๆ

นิยามของปัญญาประดิษฐ์ (Artificial intelligence: AI)

Artificial intelligence (AI) เป็นความฉลาดเทียมที่สร้างขึ้นให้กับสิ่งที่ไม่มีชีวิต เพื่อการเรียนรู้, ทำนาย, สร้างองค์ความรู้ เป็นการนำเอาเครื่องมือมาใช้แทนการทำงานของมนุษย์ โดยเครื่องมือดังกล่าวถูกสร้างขึ้นจากการเรียนรู้ข้อมูลที่ได้รับจากภายนอก หลังจากนั้นนำข้อมูลดังกล่าวมาประมวลเป็นองค์ความรู้ที่สามารถนำไปใช้ในการแก้ไขปัญหาในลักษณะเดียวกันได้

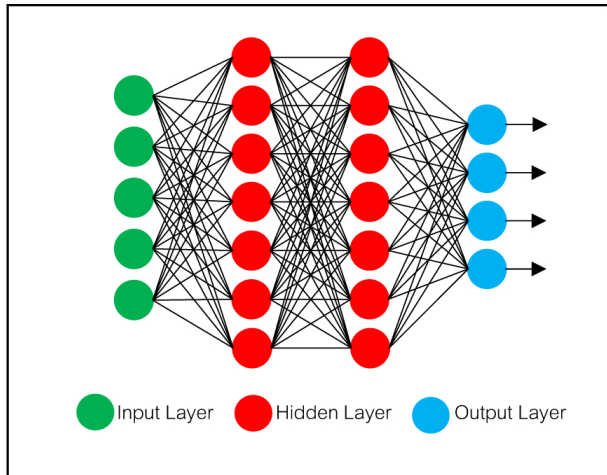
Machine learning (ML) เป็น AI ที่มีการพัฒนาด้วยวิธี supervised (a prior knowledge) และ unsupervised methods (commonalities, no a



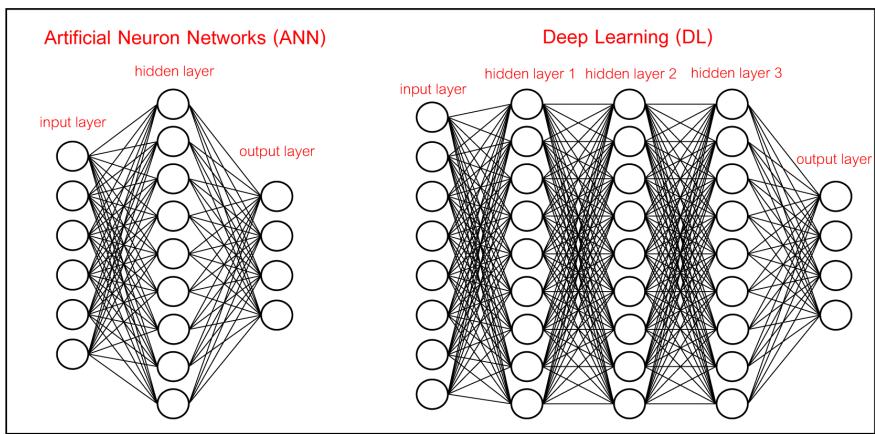
prior knowledge) จนเกิดเป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่สามารถทำงานเฉพาะด้าน โดยสามารถประมวลข้อมูลได้ทั้งข้อมูลเชิงปริมาณและข้อมูลเชิงคุณภาพ ซึ่งนอกจาก ML จะสามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้แล้ว ยังสามารถพยากรณ์ผลของข้อมูลและพัฒนาการทำงานของตัวเองได้ด้วย (progressively improving performance) กล่าวคือ ML ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ได้แก่ การสอนโดยให้ข้อมูล (Input data), ได้เป็นเครื่องมือที่สร้างขึ้นใหม่ (New model) และการทำงานายข้อมูลและนำผลที่ได้มาปรับปรุงการทำงานครั้งต่อไป (Predict new data with progressively improving performance)

Artificial Neural Networks (ANN)¹⁷ เป็นรูปแบบของการนำข้อมูลที่ได้รับมา (Input) ปริมาณมากมายเข้าสู่การเรียนรู้เป็นชั้น ๆ (layer) ซึ่งมีหลายชั้นแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย ซึ่ง layer เหล่านั้นเรียกว่า hidden Layer โดยใน hidden layer จะมีสมการที่ช่วยในการคำนวณเพื่อทำนายว่าอยู่คลา (class) อะไร hidden layer สามารถมีจำนวนมากกว่า 1 ได้ และโดยพื้นฐาน หากจำนวนชั้นของ hidden layer เพิ่มมากขึ้น ก็จะทำให้ความแม่นยำในการทำนายเพิ่มสูงขึ้นได้ แต่ไม่เสมอไป หลังจากผ่าน hidden layer อันสุดท้าย การทำนายจะได้ออกมาเป็นผลการวิเคราะห์ (output) โดยในชั้นของผลการวิเคราะห์นั้น แต่ละผลการวิเคราะห์จะมีค่าน้ำหนักของคลาไม่เท่ากัน ยกตัวอย่างเช่น หากต้องการทำนายรูปสัตว์ว่าเป็นแมวหรือสุนัข ก็จะมีประเภทของ output ทั้งหมด 2 แบบคือ แมว กับ สุนัข เพราะฉะนั้น output layer ของเราจะ มี 2 ตัว ตัวแรกอาจจะเป็นสุนัข ตัวที่สองจะเป็นแมว โดยเมื่อข้อมูลผ่าน hidden layer ไปสู่ output ไปแล้ว ผลการทำนายทั้ง 2 ตัวจะมีค่าข้างในไม่เท่ากัน โดยที่ตัวไหนมีน้ำหนักมากกว่ากัน แสดงว่าเป็นวินิจฉัยเป็นตัวนั้น หมายถึงว่า ถึงแม้ว่าในผลการทำนายจะออกมาว่าเป็นสุนัข หรือแมวเหมือนกัน แต่อาจจะมียาละเอียดภายใน hidden layer ที่ไม่เหมือนกัน การแปลผลจะอิงตามน้ำหนักของข้อมูลที่เป็นไปได้มากที่สุด ดังรูปที่ 1¹⁷

Deep Learning เป็น ML ที่มีความซับซ้อนมากยิ่งขึ้น พัฒนาขึ้นโดยใช้ ANN เพื่อการเรียนรู้ของเครื่อง แต่ความแตกต่างระหว่าง Deep Learning กับ ANN ก็คือระดับ hidden layer ที่ใน Deep Learning มี hidden layer มากกว่าใน ANN ทำให้ผลการวิเคราะห์ (Output) มีความแม่นยำมากยิ่งขึ้น ดังรูป (รูปที่ 2)¹⁷



รูปที่ 1 Artificial Neuron Networks (ANN)



รูปที่ 2 Artificial Neuron Networks (ANN) และ Deep Learning (DL)

นวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์เพื่อการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ (Artificial Intelligence for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma)

การนำนวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์เพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ

ภูมิในปัจจุบัน แบ่งออกเป็น 2 รูปแบบ

- I. การใช้ภาพรังสีวินิจฉัยทางการแพทย์ (Imaging)
- II. การใช้ข้อมูลทางคลินิก (clinical parameters)

I. การใช้ภาพรังสีวินิจฉัยทางการแพทย์ (Imaging)

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis) เมื่อพบก้อนในตับจากภาพรังสีวินิจฉัยทางการแพทย์ อาศัยลักษณะของก้อนที่พบจากภาพลักษณะของตับโดยทั่วไป เช่น cirrhotic background และ dilated bile ducts ประวัติผู้ป่วย อาการ ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ค่าการทำงานของตับ (liver function test: LFT) ค่าภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบ (hepatitis virus serology) และ tumor markers เช่น AFP (Alfa fetoprotein) การวินิจฉัยแยกโรคจากภาพของก้อนในตับมีความสำคัญในการส่งตรวจเพิ่มเติม การวินิจฉัยแยกโรคของก้อนในตับ และตัดสินใจแนวทางการรักษา ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคทางนวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์ที่ใช้อย่างแพร่หลายและได้ผลดีในการวิเคราะห์ภาพรังสีวินิจฉัยทางการแพทย์ ตัวอย่างเช่น

1.1 Convolutional Neural Networks (CNN) เป็นโครงข่ายประสาทที่นำมาใช้ในการแก้ปัญหาทางด้านรูปภาพ (Image Recognition) โดยมีขั้นตอนได้แก่นำรูปที่รวบรวมได้มาเข้ากระบวนการ Convolution เพื่อเพิ่มรายละเอียดให้กับรูป input จากนั้นป้อนรูปทั้งหมดเข้าไปในโปรแกรมเพื่อให้โปรแกรมช่วยในการหารูปแบบ (pattern) ในขั้นตอนนี้ไป จากนั้นก็นำผลลัพธ์ (output) ที่ได้ ส่งต่อไปให้กับโมเดล Neural Network เพื่อเรียนรู้ปรับ weight และ ทำให้เกิดกระบวนการสอนให้เรารู้ว่าแต่ละ combination ของ feature ที่ถ่วงน้ำหนักมาแล้วนั้นหมายถึงอะไร โดยกระบวนการเรียนรู้จะถูกทำซ้ำเพื่อปรับค่าพารามิเตอร์หลายๆ รอบ เพื่อให้ค่าความผิดพลาด (error) จากการทำนายลดลงในแต่ละรอบ

ตัวอย่างการใช้ CNN ในโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ ได้แก่

- การหารอยโรคของก้อนในตับ (Detection)
- การวินิจฉัยชนิดของก้อนในตับ (Classification) โดยบางเครื่องมือสามารถแยกก้อนดังกล่าวเป็น รอยโรคที่ไม่ใช่มะเร็ง (benign) กับรอยโรคที่เป็นมะเร็ง



(malignancy) ในขณะที่บางเครื่องมือสามารถให้การวินิจฉัยชนิดของก้อนในตับได้ ทั้งในกลุ่ม malignancy ได้แก่ HCC, cholangiocarcinoma (CCA), lymphoma และ metastases และกลุ่ม benign ได้แก่ cyst, hemangioma, hepatic adenoma, focal nodular hyperplasia และ focal fatty liver ดังแสดงใน **ตารางที่ 1**

- Liver Segmentation เพื่อประเมินปริมาตรของตับ (liver volumetric assessment) เพื่อประเมินก่อนการผ่าตัด (hepatectomy) ดังแสดงใน **ตารางที่ 2**

ในบทความนี้ผู้เขียนจะขออธิบายขั้นตอนในการนำ Convolutional Neural Networks (CNN) มาใช้ในการวินิจฉัยชนิดของก้อนในตับ (Classification) โดยเป็นการสรุปจากงานวิจัยที่ทำเป็นตัวอย่างก่อนหน้านี้ โดยมีขั้นตอนหลักจะคล้ายคลึงกัน ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่าน หากต้องการทำงานวิจัยด้านปัญญาประดิษฐ์จากภาพรังสีวินิจฉัยทางการแพทย์ในอนาคต

ในที่นี้จะยกตัวอย่างการวินิจฉัยก้อนในตับโดยใช้ Deep learning (DL) และ CNN มาวินิจฉัยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของตับ²⁷ ขั้นตอนดังต่อไปนี้ (**รูปที่ 3**)

- ทำการรวบรวมภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของตับ (triple phase CT images) ที่มีก้อนชนิดต่างๆ ที่แพทย์สนใจ โดยในงานวิจัยนี้ ผู้ทำวิจัยแบ่งก้อนในตับเป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ classic HCCs, ก้อนมะเร็งอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ HCCs, indeterminate masses (เช่น dysplastic nodules), hemangiomas, cysts

- ปรับขนาดและชนิดของไฟล์ภาพให้เหมาะกับชนิดของ CNN ที่จะพัฒนาขึ้นมา (resize it to dimensions appropriate for the CNN)

- เลือกบริเวณในภาพที่สนใจ (region of interest, ROI) เช่น ก้อนในตับ และทำการวางรอบ (label) บริเวณดังกล่าวเพื่อกำหนดขอบเขตของก้อน

- เพิ่มจำนวนรูป (image augmentation) โดยวิธีการต่างๆ เช่น การหมุนรูปให้เปลี่ยนทิศทางการวางตัว (horizontal flip, vertical flip, rotation), การเพิ่มรายละเอียดเล็กๆ ที่ทำให้ภาพแตกต่างจากเดิม (add noise) เพื่อเพิ่มความหลากหลายของลักษณะของก้อนในตับ

- นำรูปที่ได้ทั้งหมดมาแบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่ Training set และ Test set Training set หมายถึง การนำ set รูปภาพมาสอนให้ CNN เรียนรู้จัดจำ

ตารางที่ 1 บทความตีพิมพ์เกี่ยวกับการวิจัยของก้านในตับ (Classification) ด้วยเทคนิค artificial intelligence

Reference	Modality	AI Technique	Total images	Class	Performance
Mittal et al, 2011	US	Neural network based	111	Normal, Cyst, Hemangioma, HCC, Metastasis	Accuracy 86.4%
Vimani et al, 2013	US	SVM	56	Normal, Cirrhosis, HCC	Accuracy 88.8 %
Hassan et al. 2017 ¹⁸	US	Segmentation and Fuzzy c-means clustering algorithm	110	Cyst 44, Hemangioma 18, HCC 32, Normal 16	Accuracy 97.2% Sensitivity 98.0% Specificity 95.7%
Hwang et al. 2015 ¹⁹	US	ANN	99	Cyst 29, Hemangioma 37, Malignancies 33	Accuracy 96-99% depending on feature set selection
Wu et al. 2014 ²⁰	CEUS	Deep learning	26	HCC 6, Hemangioma 10, Abscess 4, Metastases 3 Focal fat sparing 3	Accuracy 86.36% Sensitivity 83.33% Specificity 87.50%
Guo et al. 2017 ²¹	CEUS	Deep canonical correlation analysis and multi-kernel learning	93	Benign tumor 46, Malignant cancer 47	Accuracy 90.41% Sensitivity 93.56% Specificity 86.89%
Yasaka et al. 2017 ²²	Contrast CT	CNN	Training set: 55536 Test set: 100	HCC, Malignant tumors other than HCC, Indeterminate mass, Hemangioma, Cyst	Accuracy 84% AUC 0.92
Sritunyarat et al. 2019 ²³	US	CNN	569	HCCs 138, Cysts 177, Hemangiomas 113, FFIs 47, FFSs 94	Sensitivity 87% Specificity 97% Accuracy 95%

คำย่อ: ANN: artificial neural network, CNN: convolutional neural network, TICs: time-intensity curves, CEUS: contrast-enhanced ultrasound, DL: deep learning, FFI: focal fat infiltration, FFS: focal fat sparing



ตารางที่ 2 บทความตีพิมพ์เกี่ยวกับ Liver Segmentation ด้วยเทคนิค artificial intelligence

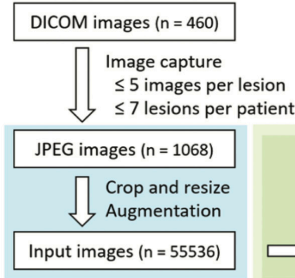
Reference	Task	Modality	Technique	Samples	Performance
Dou et al. (2016) ²⁴	Liver segmentation from other abdominal structures	CT	CNN → CRF to refine segmentation	Validated on MICCAI-Sliver07 dataset: 30 CT images (20 training and 10 testing)	VOE 5.37% RVD 1.32% ASD 0.67 mm RMSD 1.48 mm MSD 29.63 mm
Hoogi et al. (2016) ²⁵	Liver lesion segmentation	CT/MRI	CNN	164 MRI and 112 CT images	Dice score 79%
Lu et al. (2017) ²⁶	Liver segmentation from other abdominal structures	CT	CNN	Validated on 40 CT volumes taken from databases MICCAI-Sliver 07 and 3 Dircadb 1	MICCAI-Sliver 07 and 3Dircadb1: VOE 5.9 & 9.36 RVD 2.7 & 0.97% ASD 0.9 & 1.89 mm RMSD 1.88 & 4.15 mm MSD 18.94 & 33.14 mm

หมายเหตุ VOE: volumetric overlap error, RVD: relative volume difference, ASD: average symmetric surface distance RMSD: root mean square symmetric surface distance, MSD: maximum symmetric surface distance, CNN: Convolutional Neural Networks, CRF: conditional random field

ลักษณะที่หลากหลายของก้อนเนื้อออกตั้งแต่ละชนิด โดยในแต่ละรูปที่นำมาสอนนั้น อ้างอิงจากก้อนได้รับการวินิจฉัยแน่นอนแล้ว โดยใช้วิธี gold standard เช่น การอ่าน โดยรังสีแพทย์ (radiologist) หรือผลทางพยาธิวิทยา (pathologic reports) ซึ่งในขั้นตอนนี้ยังมีจำนวนรูปที่ให้ CNN เรียนรู้มาก ก็จะเพิ่มความถูกต้องแม่นยำของ CNN ได้มากขึ้น เป็นที่มาของขั้นตอน “image augmentation” ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปว่าจำนวนรูปที่น้อยที่สุดใน training set ควรเป็นเท่าใด แต่โดยหลักการคือยิ่งจำนวน มากยิ่งดี

Test set คือ set ของรูปที่เราแบ่งไว้ เพื่อใช้ในการทดสอบความสามารถใน

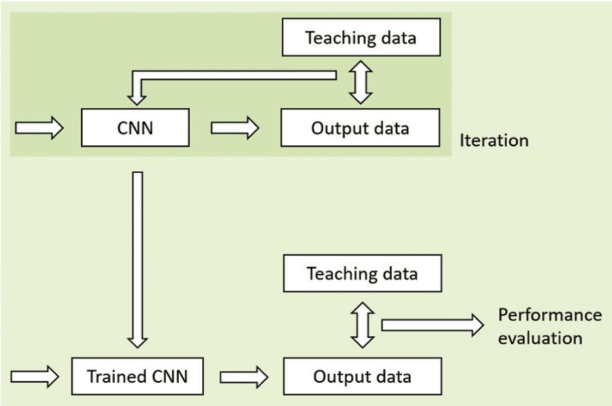
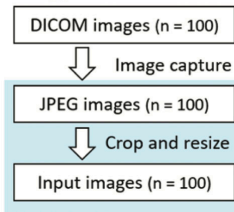
Training phase



CNN = convolutional neural network
DICOM = digital imaging and communication in medicine
JPEG = joint photographic experts group

Python and Pillow
Python and Chainer

Testing phase



รูปที่ 3 ตัวอย่างการวินิจฉัยก้อนในตับในภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยใช้ Convolutional Neural Networks²⁷

การวิเคราะห์รูปของ CNN ที่ถูกสร้างขึ้น กล่าวคือ หลังจากเรียนรู้มาแล้ว ก็จะเป็นการทดสอบ โดยการเอารูปที่ CNN ไม่เคยเห็นมาก่อน (คือไม่ได้อยู่ใน training set) มาทดสอบ CNN ทั้งในแง่ accuracy, sensitivity, specificity หรืออื่นๆ ในการวินิจฉัยก้อนในตับตามกลุ่ม (class) ที่ได้แบ่งไว้ ดังตัวอย่างงานวิจัยนี้ คือ 5 กลุ่ม

จำนวนของ Test set จะแตกต่างกันไปตามผู้ทำวิจัยกำหนด แต่มักเป็นรูปส่วนน้อย เช่น ในงานวิจัยนี้มีจำนวนรูปใน Training set 55536 รูปและใน Test set 100 รูป คิดเป็นอัตราส่วน 555:1 เนื่องจากเราต้องการใช้รูปส่วนใหญ่เป็น training set เพื่อสอน CNN

- นำรูปใน Training set ผ่านเข้าสู่ convolutional layers จนกระทั่งออกมาเป็น CNN ที่สามารถวิเคราะห์ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของตับได้ (CNN with fully connected layers)

- ทำการทดสอบ CNN ที่สร้างขึ้น โดยใช้รูปในส่วน test set ที่แบ่งเก็บไว้ใน



ตอนแรก เพื่อประเมินความสามารถของ AI เช่น ในการวิจัยนี้รายงานเป็น accuracy โดยแยกเป็นตามรูป phase ที่ใช้ กล่าวคือ รูปที่เป็น Triple phase, Non enhance phase, Arterial phase และ Delay phase

นอกจาก CNN ที่ได้กล่าวไป ปัจจุบันยังมีการนำนวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์ในรูปแบบอื่นๆ มาใช้ในการวิเคราะห์ภาพรังสีวินิจฉัยทางการแพทย์ เช่น Support vector machines (SVM), Traditional machine learning algorithms²⁸ ซึ่งผู้อ่านสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้

II. การใช้ข้อมูลทางคลินิก (Clinical parameters)

เป็นการนำนวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์มาใช้ในการหาความสัมพันธ์ของข้อมูลทางคลินิก ซึ่งมักจะมีข้อมูลปริมาณมาก ตัวอย่างการนำมาใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ เช่น การนำข้อมูลทางคลินิกมาหาความสัมพันธ์เพื่อทำนายการตอบสนองต่อการรักษา ด้วยวิธีต่างๆ หรือพยากรณ์อัตราการรอดชีวิต ในบทความนี้ ผู้เขียนขอยกตัวอย่างการใช้นวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์มาใช้ในวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HCV) และไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Non-HCV) (11) โดยการหาความสัมพันธ์ของข้อมูลทางคลินิก ได้แก่

- ปัจจัยด้านผู้ป่วย ได้แก่ อายุ, เพศ, ปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มต่อวันเป็นกรัม, เบาหวาน, Child-Pugh score และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ปริมาณเกล็ดเลือด, AST, ALT, albumin, total bilirubin, PT activity)
- ปัจจัยด้านก้อนมะเร็งตับ ได้แก่ AFP, DCP, ขนาดก้อนมะเร็ง, ระยะของมะเร็งตับ (HCC stage), การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ (hepatic resection, radiofrequency ablation, trans-arterial chemoembolization)

หลังจากนำข้อมูลทั้งหมดมาผ่านสมการโดยใช้ปัญญาประดิษฐ์ชนิดต่างๆ เช่น ในงานวิจัยนี้ใช้ Data Mining, Decision Tree และ Random Forest จะได้ข้อสรุปว่า ปัจจัยที่มีผลต่อพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในกลุ่มที่ศึกษา ได้แก่ ระยะของมะเร็งตับ (HCC stage)

ชนิดของนวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์ที่มักนำมาใช้ในการหาความสัมพันธ์ในลักษณะนี้ ได้แก่

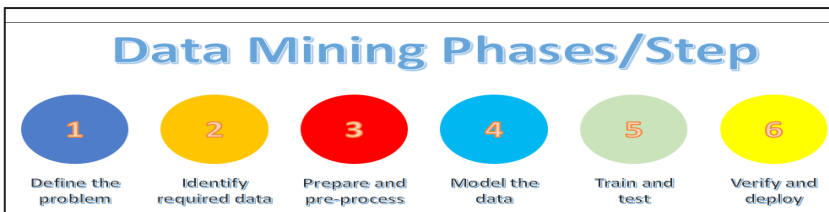
- Data Mining หรือที่เรียกว่า เหมืองข้อมูล เป็นการรวบรวมข้อมูลที่มีปริมาณมาก หลังจากนั้นเลือกส่วนที่สนใจจะศึกษา และนำข้อมูลมาจัดเรียงให้เหมาะสมกับโมเดลที่จะสร้างขึ้น ส่งข้อมูลให้เครื่องเรียนรู้ หลังจากนั้นทดสอบความรู้ของโมเดลที่สร้างขึ้นด้วยข้อมูลที่โมเดลไม่เคยรู้จักมาก่อน สุดท้ายนำโมเดลไปใช้จริงในการวิเคราะห์ข้อมูลทางคลินิก ดังแสดงในรูปที่ 4

- Decision Tree เป็นการเรียนรู้โดยการจำแนกประเภท (Classification) ข้อมูลออกเป็นกลุ่ม (class) ต่างๆ โดยใช้คุณลักษณะ (attribute) ของข้อมูลในการจำแนกประเภท หลังจากนั้นนำข้อมูลมาผ่านสมการแล้วเขียนเป็นลำดับในแผนผังต้นไม้ จากความสำคัญมากไปน้อย โดยการเรียนรู้ของ decision tree โมเดลสามารถลำดับชั้นความสำคัญของข้อมูลในแผนผังต้นไม้ได้เอง

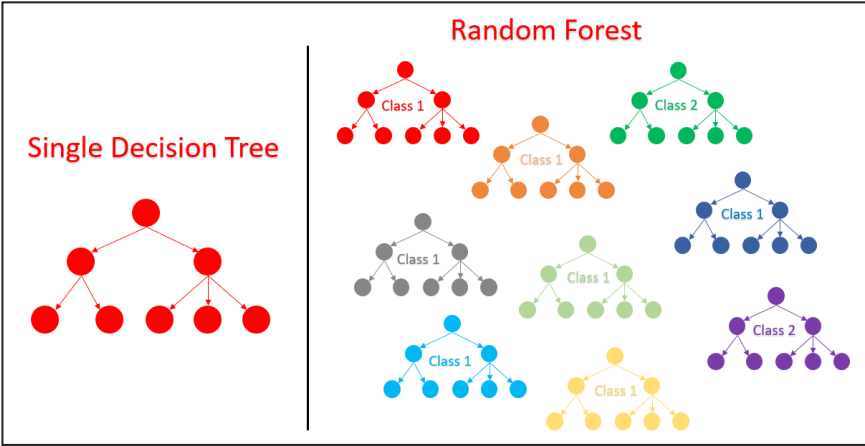
- Random Forest เป็นการนำเอา decision Tree จำนวนมากมารวมกัน เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลที่มีความซับซ้อนมากยิ่งขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 5

นอกจากนี้ยังมีโมเดลอื่นๆ เช่น Logistic Regression ที่ผู้อ่านสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้ โดยการเลือกชนิดของปัญญาประดิษฐ์มาใช้ ขึ้นกับชนิดและความซับซ้อนของข้อมูลที่ต้องการทำการวิเคราะห์ โดยมักจำเป็นต้องใช้หลายวิธีมาประกอบกันในแต่ละขั้นตอนของการวิเคราะห์

ในปัจจุบันเราคงไม่สามารถปฏิเสธได้ว่า นวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์เข้ามามีส่วนในการดำเนินชีวิตของมนุษย์ในเกือบทุกเรื่อง รวมถึงทางการแพทย์ ซึ่งนวัตกรรม



รูปที่ 4 Data Mining process



รูปที่ 5 Decision Tree และ Random Forest

ปัญญาประดิษฐ์เข้ามาช่วยในการตรวจคัดกรอง วินิจฉัย รักษาและตรวจติดตามผู้ป่วยโรคต่างๆ โดยช่วยลดภาระงานของแพทย์ เพิ่มความรวดเร็วและประสิทธิภาพในการดูแลผู้ป่วย ในส่วนของโรคระบบทางเดินอาหารและตับก็เช่นเดียวกัน นวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์ได้เข้ามามีบทบาทอย่างมาก ดังเช่นการนำนวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์มาช่วยในการทำงานดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิดังรายละเอียดข้างต้น ไม่ว่าจะเป็นการใช้ภาพรังสีวินิจฉัยทางการแพทย์และการใช้ข้อมูลทางคลินิก (clinical parameters) ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ความรู้ความเข้าใจในเรื่องพื้นฐานของนวัตกรรมปัญญาประดิษฐ์และการประยุกต์ใช้ความรู้ดังกล่าว จะช่วยให้เกิดประโยชน์ในการสร้างสรรค์ผลงานวิจัยที่จะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359-86.
2. สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์, สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข.



- กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก; 2561.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 11.
 4. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(1):37-47.
 5. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10(4):204-9.
 6. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma - The Japan Society of Hepatology 2009 update. *Hepatology* 2010;40 Suppl 1:2.
 7. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69:182.
 8. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723.
 9. THASL Committee. Thai Guideline for management of Hepatocellular carcinoma 2019. Bangkok. Thai Association for the Study of the Liver 2019.
 10. Sritunyarat Y, Phathong C, Chaiteerakij R, et al. Improvement of Physician's knowledge about Hepatocellular Carcinoma (HCC) Surveillance, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital. DDW 2017.
 11. Noda Y, Kawaguchi T, Kuromatsu R, et al. Prognostic profile of patients with non-viral hepatocellular carcinoma: A comparative study with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma using data mining analysis. *Oncol Lett* 2019;18:227-36.
 12. Morshid A, Elsayes KM, Khalaf AM, et al. A machine learning model to predict hepatocellular carcinoma response to transcatheter arterial chemoemboliza-



- tion. Radiol Artif Intell 2019;1(5):e180021.
13. Abajian A, Murali N, Savic LJ, et al. Predicting Treatment Response to Intra-arterial Therapies for Hepatocellular Carcinoma with the Use of Supervised Machine Learning-An Artificial Intelligence Concept. J Vasc Interv Radiol 2018;29:850-857. e1.
 14. Le Berre, Catherine et al. Application of Artificial Intelligence to Gastroenterology and Hepatology. Gastroenterol 2020;158:76-94.
 15. Stuart J. Russell, Peter N, et al. Artificial Intelligence: A Modern Approach 2003;2.
 16. บุญเสริม กิจศิริกุล และคณะ. ปัญญาประดิษฐ์. เอกสารคำสอนวิชา 2110654 คณะวิศวกรรมคอมพิวเตอร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. กรุงเทพฯ. 2003.
 17. Aurélien Géron, et al. Neural networks and deep learning. 2018.
 18. Hassan TM, Elmogy M, Sallam E-S. Diagnosis of focal liver diseases based on deep learning technique for ultrasound images. Arabian Journal for Science and Engineering 2017;42:3127-40.
 19. Hwang YN, Lee JH, Kim GY, Jiang YY, et al. Classification of focal liver lesions on ultrasound images by extracting hybrid textural features and using an artificial neural network. Biomed Mater Eng 2015;26:1599-611.
 20. Wu K, Chen X, Ding M. Deep learning based classification of focal liver lesions with contrast-enhanced ultrasound. Optik-International Journal for Light and Electron Optics 2014;125(15):4057-63.
 21. Guo L, Wang D, Xu H, Qian Y, Wang C, Zheng X, et al. CEUS-based classification of liver tumors with deep canonical correlation analysis and multi-kernel learning. 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) 2017;11-15 July 2017.
 22. Yasaka K, Akai H, Abe O, Kiryu S. Deep learning with convolutional neural network for differentiation of liver masses at dynamic contrast-enhanced ct: a preliminary study. Radiology 2017;170706.
 23. Sritunyarat Y, Tiyyarattanachai T, Chaiteerakij R, et al. Performance of artificial intelligence in diagnosing focal liver lesions detected by various trans-abdominal ultrasonographic machines: A validation study, In Digestive Disease Week, 2020.



24. Dou Q, Chen H, Jin Y, Yu L, Qin J, Heng P-A. 3D deeply supervised network for automatic liver segmentation from CT volumes. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2016*.
25. Hoogi A, Subramaniam A, Veerapaneni R, Rubin DL. Adaptive estimation of active contour parameters using convolutional neural networks and texture analysis. *IEEE Trans Med Imaging* 2017;36(3):781-91.
26. Lu F, Wu F, Hu P, Peng Z, Kong D. Automatic 3D liver location and segmentation via convolutional neural network and graph cut. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2017;12:171-82.
27. Yasaka K, Akai H, Abe O, et al. Deep learning with convolutional neural network for differentiation of liver masses at dynamic contrast-enhanced CT: a preliminary study. *Radiology* 2018;286:887-96.
28. Ilias G, Stavros T, Stavros S, et al. A machine-learning algorithm toward color analysis for chronic liver disease classification, employing ultrasound shear wave elastography. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:1797-810.

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย” โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [] นายแพทย์ [] แพทย์หญิง

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

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

1. ใบสมัครสมาชิก
2. ค่าสมัครสมาชิก จำนวน 1,000 บาท (ตลอดชีพ)

สถานที่รับสมัคร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร

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

หมายเหตุ: ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์ต่อได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯแล้วเท่านั้น

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

ซึ่งข้าพเจ้า

ได้ชำระเป็น [] เงินสด [] เช็คธนาคาร สาขา เลขที่ ลงวันที่

ลงชื่อ

(.....)