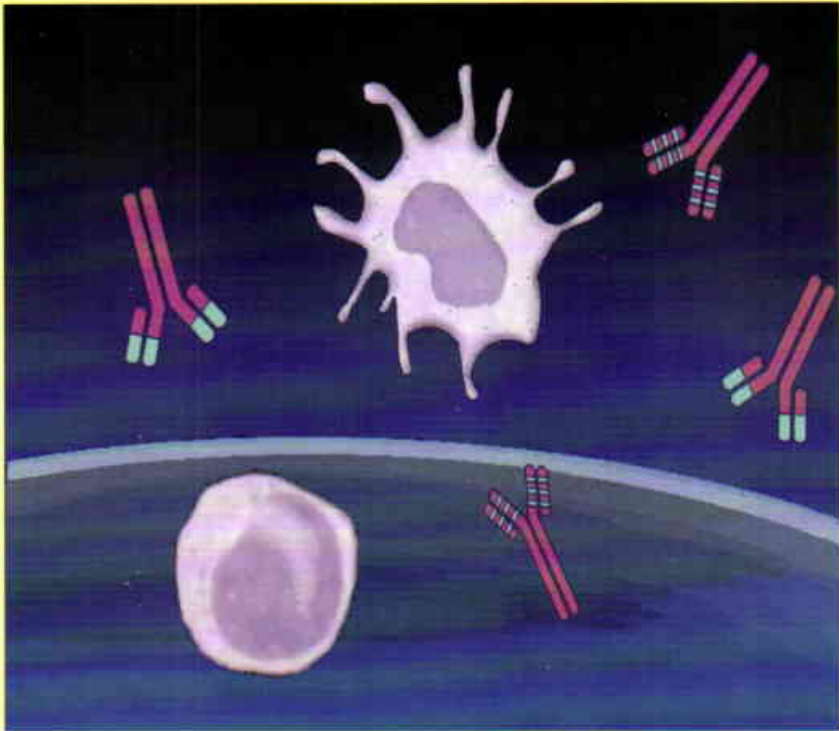




# Immunologic disease of the GI tract



บรรณาธิการ

นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสมชัย

นายแพทย์สมบัติ ศรีประเสริฐสุข

นายแพทย์สมชาย ลีลากุลดวงศ์

นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี



# **Immunologic disease of the GI tract**

## **บรรณาธิการ**

นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสมชัย

นายแพทย์สมบัติ ดรีประเสริฐสุข

นายแพทย์สมชาย ลีลากุลวงศ์

นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี

Immunologic disease of the GI tract  
ISBN 974-11-0358-1

บรรณาธิการ นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสพชัย  
นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข  
นายแพทย์สมชาย ลีลากุลดวงศ์  
นายแพทย์ทวีศักดิ์ แทนวันดี

พิมพ์ครั้งที่ 1: พฤศจิกายน 2548

เจ้าของ สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร  
รพ.ศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

พิมพ์ที่ ศุภวณิชการพิมพ์  
767/3 ถ.อรุณอัมรินทร์ บางกอกใหญ่ กรุงเทพมหานคร  
โทร 02-4669253

ราคา 200 บาท

## คำนำ

ด้วยปัจจุบันนี้ การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์มีความสำคัญและจำเป็นอย่างมาก ทางสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยได้เล็งเห็นความสำคัญของการศึกษาดังกล่าว และได้จัดให้มีการจัดประชุม Postgraduate Course ในการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมฯทุกปี เพื่อให้แพทย์ได้ติดตามความรู้ และวิทยาการความก้าวหน้าใหม่ๆ สำหรับในปี พ.ศ. 2548 นี้ ทางสมาคมฯ ได้เล็งเห็นถึงความสำคัญ of โรคระบบทางเดินอาหารต่างๆ ซึ่งการจัดประชุมครั้งนี้ สมาคมฯ ได้เห็นความสำคัญ ของ Immunologic disease of the GI tract พร้อมกับได้ให้วิทยากรหลายท่านเขียนบทความรวบรวมเป็นหนังสือความก้าวหน้าในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งฉบับนี้นับเป็นเล่มที่ 3 โดยฉบับแรกเริ่มเมื่อเดือนธันวาคม 2546 ดังได้ปรากฏสู่สายตาของท่านแล้วในฉบับที่ 1 และ 2

สุดท้ายนี้ ในนามของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ขอขอบพระคุณวิทยากรผู้นิพนธ์ทุกท่านเป็นอย่างสูง ที่ได้กรุณาสละเวลาอันมีค่าของท่าน ในการเขียนต้นฉบับ รวมทั้งกองบรรณาธิการทุกท่านที่ได้ตั้งใจรวบรวมบทความในหนังสือเล่มนี้จนเป็นรูปเล่มที่สมบูรณ์ ซึ่งในอนาคตทางสมาคมฯ จะได้พยายามจัดให้มีการพิมพ์หนังสือในลักษณะเช่นนี้ออกมาทุกปี เพื่อเป็นการเพิ่มพูนความรู้โรคระบบทางเดินอาหารแก่สมาชิกและแพทย์ผู้สนใจโรคระบบทางเดินอาหารทุกท่านรวมทั้งแพทย์ทั่วไปด้วย

รองศาสตราจารย์นายแพทย์สถาพร มานัสสฤติย์  
นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย  
วาระ พ.ศ.2548-2549

## คำนำ

ความรู้ทางด้านโรกระบบทางเดินอาหารและโรคตับได้มีความก้าวหน้าอยู่ตลอดเวลาซึ่งทางสมาคมได้เล็งเห็นถึงความสำคัญนี้จึงได้จัดให้มี "Postgraduate Course" ขึ้นทุกๆปีก่อนการประชุมประจำปีของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหาร ในปีนี้นับเป็นปีที่3 แล้ว ทางสมาคมได้จัดให้มี Postgraduate Course เรื่อง "Enlightment of Immunologic diseases of the GI tract" ซึ่งถึงพบไม่มากแต่ก็ไม่ค่อยและพบมากขึ้นตามลำดับ โรคหลายอย่างมีความแตกต่างกับที่พบในต่างประเทศ เหมาะกับแพทย์ทั้งแพทย์โรกระบบทางเดินอาหาร อายุรแพทย์และแพทย์ผู้สนใจทั่วไปเอาไว้ศึกษา

ทางคณะกรรมการต้องขอขอบคุณคณาจารย์ผู้ทรงคุณวุฒิซึ่งให้เกียรติเขียนบทความลงในหนังสือเล่มนี้เพื่อเป็นวิทยาทาน และขอขอบคุณ คุณพรทิพย์ จิณแพทย์ ที่ทุ่มเทจัดทำหนังสือ สำเร็จออกสู่สายตาท่านได้

กองบรรณาธิการ

# สารบัญ

Practical Use of Autoimmune Testing in GI and Liver Diseases	1
นพ.รณชัย วิริยะทวีกุล	
Inflammatory Bowel Disease	42
นพ.พิเศษ พิเศษพงษา	
นพ.องอาจ ไพรสณขารางกูร	
Immunoproliferative Small Intestinal Disease (IPSID)	53
นพ.อภิชาติ แสงจันทร์	
Eosinophilic Gastroenteritis	64
นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข	
Autoimmune Pancreatitis	79
นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย	
Autoimmune Cholestatic Syndrome	100
พญ. อภัสณี ไสภณสฤกษ์สุข	
Gastrointestinal Manifestations of Autoimmune Diseases	121
นพ.บัญญัติ โอวาทฟารพร	
Gastrointestinal Problems in the Elderly	127
นพ.ธเนศ ชิตาพนารักษ์	





# Practical Use of Autoimmune Testing in GI and Liver Diseases

นพ.รณชัย วริยะทวีกุล

ในการวินิจฉัยโรคออโตอิมมูนต่าง ๆ ออโตแอนติบอดีมีส่วนช่วยอย่างมาก ซึ่งบางชนิดมีความจำเพาะสูงก็จะช่วยในด้านการวินิจฉัย บางชนิดมีความจำเพาะต่ำ แต่ช่วยด้านการทำนายหรือเฝ้าติดตามโรคได้ ดังนั้น การจะขอส่งตรวจการทดสอบใดก็ควรพิจารณาถึงประโยชน์แต่ละด้านของการทดสอบนั้น ๆ ว่าจะเหมาะสมอย่างไร สำหรับในบทความนี้จะขอแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ ออโตแอนติบอดีในโรคตับและโรคทางเดินอาหาร

## ออโตแอนติบอดีในโรคตับ

การทดสอบของออโตแอนติบอดีที่เกี่ยวข้องกับโรคตับ จะมีดังนี้

- Antinuclear antibody (ANA)
- Smooth muscle antibody (SMA)
- Liver kidney microsomal antibody (anti - LKM)
- Anti-soluble liver antigen or liver pancreas (anti- SLA/LP)

- Anti – liver cytosolic protein type 1 (anti - LC 1)
- Anti – asialoglycoprotein receptor (anti – ASGPR)
- Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)
- Antimitochondrial antibody (AMA)

## ANA

ANA นิยมส่งตรวจในกลุ่มโรคออโตอิมมูน รวมทั้งในโรคตับด้วย<sup>1,2</sup> ANA ตรวจพบในผู้ป่วย autoimmune hepatitis (AIH) ได้สูงถึง 70 %<sup>3,4</sup> โดยส่วนใหญ่จะพบร่วมกับ SMA ในกรณีของ ANA อย่างเดียว จะพบได้ประมาณ 15% หรือ SMA อย่างเดียว 35 %<sup>5-7</sup> ลักษณะรูปแบบของ ANA ที่ตรวจพบบ่อย คือ homogenous (34 – 58%) และ speckled (21 – 34%) แอนติเจนของ ANA ในผู้ป่วย AIH คือ DNA ทั้ง single และ double stranded, sn RNP, lamin A และ C, histone, cyclin A, t RNA และ SSA<sup>7-12</sup>

Anti-DNA เป็นแอนติบอดีที่สำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยโรค systemic lupus erythematosus (SLE)<sup>13-15</sup> แต่ก็สามารถตรวจพบในผู้ป่วย AIH ได้ 10 – 50 % ขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจ<sup>16-19</sup> แอนติบอดีตัวนี้ไม่มี ความสำคัญในด้านการวินิจฉัยหรือการบ่งบอกความรุนแรงของโรค

Antihistone เป็นแอนติบอดีช่วยในการวินิจฉัยโรค SLE ที่เกิดจากยา และสามารถตรวจพบในผู้ป่วย AIH ได้ 25 – 35 %<sup>20-21</sup> มีรายงานว่าผู้ป่วย AIH ที่มี antihistone จะสัมพันธ์กับระยะเวลาที่โรคกำลังมีปัญหาและ sicca

syndrome<sup>22</sup> แสดงว่าแอนติบอดีชนิดนี้ไม่จำเพาะต่อ AIH แต่จะสร้างในระยะเวลาที่ตับมีการอักเสบ

Anticentromere ตรวจพบใน AIH ได้ประมาณ 40% ขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจแอนติบอดีชนิดนี้จะช่วยในการวินิจฉัยในผู้ป่วยโรค scleroderma โดยเฉพาะ CREST syndrome

Antilamin lamin เป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของผนังของนิวเคลียส ซึ่งมี lamin A, B และ C antilamin จะตรวจพบในโรคออโตอิมมูนอื่น ๆ ได้ด้วย เช่น scleroderma, SLE, neutropenia<sup>23-27</sup> สำหรับใน AIH ตรวจพบได้ 23 % แต่พบได้น้อยใน primary biliary cirrhosis (PBC)<sup>25</sup> antilamin ที่พบบ่อยคือ antilamin A และ C ส่วน B พบได้น้อยกว่า antilamin มักจะตรวจพบร่วมกับโรค AIH ที่กำลังมีอาการ<sup>26-27</sup>

ในกลุ่มป่วย PBC ตรวจพบ ANA ได้ 20 - 50%<sup>28-31</sup> ซึ่งในกรณีผู้ป่วย PBC ที่ตรวจไม่พบ AMA และให้ผลบวก ANA จะช่วยในการวินิจฉัยได้ โดยพบว่ามีแอนติเจนหลายชนิดที่มีความจำเพาะต่อโรค PBC และมีลักษณะของ ANA ที่มีรูปแบบจำเพาะ 2 ลักษณะคือ rim - like และ nuclear dot  
Rim-like pattern

1. 210 kDa glycoprotein of nuclear membrane<sup>30,32</sup> (gp 210) ซึ่งพบใน PBC ได้ 10 - 47% มีความจำเพาะต่อ PBC สูงแต่ไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค มีรายงานว่าตรวจพบ anti gp 210 ใน AMA -negative PBC สูงถึง 47%<sup>33</sup>
2. Nucleoporin 62 พบได้ 32% และมีความจำเพาะต่อ PBC<sup>34</sup>
3. Lamin B receptor<sup>35</sup> มีความจำเพาะต่อ PBC

### Nuclear dot pattern

1. Nucleoprotein 100 kDa (Sp 100) พบได้ 20%<sup>36,37</sup> มีความจำเพาะต่อ PBC สูง<sup>38</sup>
2. Promyelocytic leukemia protein (PML)39 มีความจำเพาะต่อ PBC เช่นกัน

อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่จะได้จากลักษณะของ ANA หรือแอนติบอดีจำเพาะที่เกี่ยวกับ ANA ใน AIH มีน้อย<sup>7-12</sup> แต่สำหรับ PBC การตรวจ ANA จะมีส่วนช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ การตรวจก็มีทั้งวิธี indirect immunofluorescence (IIF) และ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) โดยวิธี IIF เป็นวิธีมาตรฐานและทำให้เห็นลักษณะรูปแบบการติดฟลูออเรสเซนต์และอาจบ่งบอกถึงชนิดของแอนติบอดีบางชนิดได้ ขณะที่ ELISA จะมีแบบตรวจคัดกรองหรือจำเพาะต่อแอนติบอดี ซึ่งรายงานผลเป็นบวกหรือลบ

### SMA

แอนติเจนของ SMA จะมีทั้งส่วนที่เป็น actin และไม่ใช่ actin ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 ชนิดคือ actin, tubulin และ intermediate filaments<sup>40-42</sup> การตรวจที่นิยมจะเป็นวิธี IIF โดยใช้ substrate เป็นกระเพาะของหนูตรวจดูที่บริเวณชั้นกล้ามเนื้อ หรือใช้ตับ หรือไตของหนูตรวจดูบริเวณหลอดเลือด สำหรับ AIH type I แอนติบอดีของ SMA ส่วนใหญ่จะเป็น antiactin<sup>43</sup> ซึ่งมีความจำเพาะสูงกว่า<sup>44,45</sup> แต่เนื่องจากวิธีการตรวจยังไม่สามารถเป็นมาตรฐานเดียวกันได้<sup>46-49</sup> และเนื่องจากความไวของ antiactin น้อยกว่า SMA จึงยังไม่

สามารถใช้แทน SMA ได้<sup>50,51</sup> Czaja และคณะ<sup>43</sup> ได้ศึกษาพบว่า antiactin จะสัมพันธ์กับกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มเป็นเมื่ออายุน้อย, มีโอกาสมากกว่าที่การรักษา จะล้มเหลวหรือเสียชีวิตและต้องการ การเปลี่ยนตับที่เร็วขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ antiactin

โดยปกติทั้ง ANA และ SMA จะให้ผลบวกที่ไตเตอร์ต่ำ ในผู้ป่วยโรค ตับอักเสบจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบ B หรือ C ซึ่ง SMA ในกลุ่มนี้มักจะไม่ใช่ antiactin<sup>52-55</sup> และให้ผลการตรวจเป็นลบได้ในระหว่างได้รับการรักษาด้วย immunosuppression<sup>56</sup> อย่างไรก็ตามไตเตอร์ของ ANA และ SMA ทั้ง ในช่วงแรกของการวินิจฉัยหรือระหว่างการดำเนินโรคไม่สามารถทำนายการ ดำเนินของโรคได้<sup>52,53,56</sup> ดังนั้น แอนติบอดีนี้จะมีประโยชน์ในการวินิจฉัย มากกว่า

### Anti - LKM

anti - LKM มี 3 ชนิด คือ anti - LKM 1, anti - LKM 2 และ anti - LKM- 3 แอนติเจนของ anti - LKM ทั้ง 3 ชนิด คือ cytochrome P450 2D6, cytochrome P450 2C9, และ family 1UDP glucuronosyltransferase ตามลำดับ ตำแหน่งของแอนติเจน LKM 1 มี 5 ตำแหน่งคือ peptide ระหว่าง 193 - 212, 257 - 269, 321 - 351, 373 - 389 และ 410 - 429 โดย ตำแหน่งหลักคือ 257 - 269 รองลงมาคือ 321 - 351<sup>57,58</sup> เนื่องจากการ ตรวจหา anti - LKM 1 จะช่วยในการวินิจฉัยโรค AIH type 2 และตรวจพบได้ 0 - 10 % ในผู้ป่วยตับอักเสบบจากไวรัสตับอักเสบบ C<sup>52,55,59-64</sup> ดังนั้นควร พิจารณาตรวจ anti - LKM 1 ในผู้ป่วยตับอักเสบบ C ก่อนให้การรักษาด้วย

interferon - alpha เนื่องจาก interferon - alpha อาจทำให้เกิด AIH ได้<sup>65-68</sup> ส่วน anti - LKM 2 จะสัมพันธ์กับตับอักเสบที่เกิดจากยาขับปัสสาวะชื่อ tienilic<sup>52,60</sup> ซึ่งมีใช้ในอเมริกาและฝรั่งเศส ส่วน anti -LKM 3 จะสัมพันธ์กับผู้ป่วยตับอักเสบ D และ AIH type 2 บางราย การตรวจ anti - LKM มีหลายวิธีคือ IIF, competitive ELISA และ immunoblotting

การตรวจโดยวิธี IIF จะใช้ตับและไตหนูเป็น substrate โดยจะเห็นการติดฟลูออเรสเซนต์ ทั้งเซลล์ตับ โดยทั่วและโดยเฉพาะ ส่วน proximal renal tubule ซึ่งต้องระวังในการอ่านผลจะสับสนกับ antimitochondrial antibody (AMA) ได้ ซึ่ง AMA จะติดทั้งส่วนของ proximal และ distal renal tubule กรณีที่เห็นฟลูออเรสเซนต์ เฉพาะที่เซลล์ตับอย่างเดียวไม่เห็นในไตจะหมายถึงแอนติเจนตัวอื่น เช่น liver microsomal antigen (CYP1 A2)<sup>69</sup> ซึ่งจะสัมพันธ์กับตับอักเสบ เนื่องจากยา (dihydralazine) หรือเกี่ยวกับ autoimmune polyendocrinopathy - candidialis - ectodermal - dystrophy<sup>69,70</sup>

### Anti - SLA/LP

Anti - SLA และ Anti - LP เคยคิดว่าเป็นแอนติบอดีคนละชนิดกัน ต่อมา Wies และคณะ<sup>71</sup> พบว่าแอนติบอดีทั้ง 2 ชนิด เป็นชนิดเดียวกัน (35 - 50 kDa protein) และไม่ใช่ cytokeratin 8 หรือ 18 และ glutathione-S - transferase isoenzyme แต่แอนติเจนของมันคือ UGA-suppressor t RNA protein แอนติบอดีชนิดนี้ตรวจไม่พบในผู้ป่วย AIH type 2, PBC, PSC ตับอักเสบจากไวรัสและแอลกอฮอล์และโรคออโตอิมมูนอื่นๆ ซึ่งเป็นการตรวจโดย

วิธี ELISA<sup>72-75</sup> แต่การศึกษาไม่นานมานี้ พบว่าสามารถตรวจพบได้ใน AIH type 2 และ PSC โดยวิธี radioligand assay ซึ่งมีความไวมากกว่า ELISA<sup>76</sup>

ในผู้ป่วย AIH อาจตรวจพบ anti SLA/LP ชนิดเดียวหรือร่วมกับ SMA หรือ ANA หรือ SMA และ ANA ได้<sup>73,74,77,78</sup> และหากพิจารณาอาการผู้ป่วย AIH type 1 และผู้ป่วย AIH ที่มี SLA/LP จะคล้ายกันทำให้เป็นไปได้ว่า SLA/LP น่าจะเป็นเพียงแค่ออโตแอนติบอดีอีกชนิดหนึ่งที่ช่วยในการวินิจฉัยโรค AIH type I ออโตแอนติบอดีชนิดนี้มีความจำเพาะต่อ AIH สูง 99 % แต่ตรวจพบได้เพียง 16 %<sup>79</sup> และผู้ป่วยที่มี anti SLA/LP จะมีปัญหาการกลับมามีอาการอีกบ่อยกว่าคนที่ไม่มีหลังหยุดยา corticosteroid<sup>80</sup> และมีรายงานสนับสนุนว่า SLA/LP สามารถบ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคได้<sup>75,76,81</sup>

โดยสรุป anti SLA/LP เป็นการทดสอบที่ช่วยในการวินิจฉัย AIH และบ่งบอกถึงอาการที่รุนแรงกว่ากลุ่มที่ไม่พบ SLA/LP

#### Anti - LC<sub>1</sub>

ตรวจพบ anti- LC<sub>1</sub> ในผู้ป่วย AIH<sub>2</sub> ประมาณ 30%<sup>82,83</sup> และตรวจพบ anti - LC<sub>1</sub> เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย AIH 10%<sup>82</sup> แอนติเจนของ anti LC<sub>1</sub> คือ formiminotransferase cyclodeaminase ซึ่งเกี่ยวข้องกับ folate metabolism และ argininosuccinate lyase (ASL)<sup>84</sup> เคยเชื่อว่า anti - LC<sub>1</sub> มีความจำเพาะมากกว่า anti - LKM1 เนื่องจากไม่มีความสัมพันธ์กับตับอักเสบจาก HCV เลย<sup>82,83</sup> ต่อมา มีรายงานว่าตรวจพบ HCV ในผู้ป่วยบางราย<sup>85</sup> ผู้ป่วยที่ตรวจพบ anti -LC<sub>1</sub> จะกลายเป็นตับแข็งได้รวดเร็ว<sup>86,87</sup>

ไตเตอร์ ของ anti -LC<sub>1</sub> จะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค<sup>88</sup> แต่อย่างไรก็ตาม บทบาทสำคัญของ anti -LC<sub>1</sub> ยังไม่ทราบแน่ชัด วิธีการตรวจ คือ IIF แต่เนื่องจากมักพบร่วมกับ anti-LKM1 จึงมักมีปัญหาในการอ่านผล, ouchtertony double diffusion หรือ counter-immuno electrophoresis และ immunoblotting

สรุป anti-LC<sub>1</sub>, ช่วยทั้งในด้านการวินิจฉัย การทำนาย และการเฝ้าติดตามโรค AIH ได้

### Anti-ASGPR

ASGPR เป็น glycoprotein ของผนังเซลล์ ตรวจพบอโตแอนติบอดีตัวนี้ได้ถึง 88 % ในผู้ป่วย AIH<sup>89,90</sup> แต่พบได้น้อยและมีไตเตอร์ต่ำ<sup>52,53,89,90</sup> ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบ B , C และจากแอลกอฮอล์ระดับของ Anti ASGPR จะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค นอกจากนี้ระดับจะลดลงเมื่อผู้ป่วยได้รับยา immunosuppression หรือจะตรวจพบได้อีกเมื่อโรคกลับมามีอาการ<sup>89,91</sup>

สรุป การทดสอบนี้อาจช่วยในการวินิจฉัย หากการทดสอบอื่นๆ เป็นลบ แต่เนื่องจากการตรวจวัดทำได้ยาก จึงยังไม่มีการใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป

### ANCA

เป็นการทดสอบที่ช่วยในการวินิจฉัย AIH ได้ระดับหนึ่ง ในผู้ป่วย AIH type 1 จะมี P - ANCA ไตเตอร์ที่สูงและพบได้ 40-96%<sup>92-97</sup> ขณะที่ผู้ป่วย



PBC พบได้น้อยกว่าคือ 0-39 %<sup>93,97,98</sup> และไม่พบเลยใน AIH Type 2 สำหรับโรคตับอักเสบที่เกิดจากแอลกอฮอล์หรือไวรัสพบ ANCA ได้น้อย และไตเตอร์จะต่ำ<sup>93,96,99</sup> ยกเว้นโรคไวรัสตับอักเสบ C พบได้สูงถึง 55.6%<sup>100</sup> และเป็น C - ANCA ไม่ใช่ P - ANCA สำหรับการบอก prognosis ของ ANCA ในโรค AIH type 1, PBC หรือ PSC มีทั้งการวิจัยที่สนับสนุน<sup>93,101</sup> และไม่สนับสนุน<sup>92,93</sup> แอนติเจนของ ANCA ที่ตรวจพบสำหรับ AIH type 1 จะมี cathepsin G, catalase, alpha - enolase, lactoferrin, actin และ non - histone, chromosomal protein HMG 1 และ 2<sup>52,60,93,95,97,101-103</sup> และแอนติเจนจำเพาะเหล่านี้ไม่มีความสัมพันธ์กับอาการของโรค AIH type 1 มีแอนติเจนอีกกลุ่มหนึ่ง ซึ่งอยู่ในนิวเคลียสของนิวโตรฟิลและเห็นติดฟลูออเรสเซนต์บริเวณ lamina โปรตีนบริเวณ lamin A, C, B, และ lamin B receptor<sup>104</sup> มีขนาด 50 kDa ซึ่งพบได้ 92 % ของผู้ป่วย ulcerative colitis (UC) primary sclerosing cholangitis (PSC)<sup>105</sup> และ AIH แอนติเจนเหล่านี้จะให้ลักษณะการติดฟลูออเรสเซนต์ที่เรียกว่า granulocyte specific antinuclear antibody (GS ANA) ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดในหัวข้อการตรวจ ANCA

สรุป ANCA ช่วยในการวินิจฉัย AIH type 1 โดยเฉพาะกรณีไม่พบ ANA/SMA/ Anti - LKM 1 หรือ กรณีผู้ป่วยที่เกิดตับอักเสบจากไวรัสและมีผลบวก ANA หรือ SMA ร่วมด้วย

#### Antimitochondrial antibody (AMA)

AMA เป็นการตรวจที่มีความไวและความจำเพาะสูงสำหรับในการวินิจฉัยโรค primary biliary cirrhosis (PBC) ในผู้ป่วยโรค PBC จะตรวจพบ

AMA สูงถึง 95 %<sup>106,107</sup> นอกจากนี้การตรวจพบ AMA ในคนที่ยังไม่มีอาการ หรือผลเลือดปกติก็ยังช่วยบ่งบอกถึงความผิดปกติของเนื้อเยื่อตับที่เข้าได้กับ PBC<sup>108</sup> และเมื่อเฝ้าติดตามอาการไประยะหนึ่ง (median 17.8 ปี) พบว่า คน เหล่านี้ (76%) จะมีอาการของ PBC ตามมา หรือมีผลเลือดบ่งชี้ถึงการ ทำงานของตับที่เข้าได้กับ cholestasis (83 %)<sup>109</sup>

แอนติเจนของ AMA แบ่งได้เป็น 9 กลุ่มย่อยคือ M<sub>1</sub>-M<sub>9</sub> ซึ่ง M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub>, M<sub>8</sub> และ M<sub>9</sub> จะเป็นที่ยอมรับว่ามีความเกี่ยวข้องกับโรค PBC โดยเฉพาะ M<sub>2</sub><sup>110</sup> และแอนติบอดีต่อ M<sub>4</sub> และ M<sub>8</sub> จะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

<sup>111-113</sup> แอนติเจนของ M<sub>2</sub> มีหลายชนิดซึ่งอยู่ที่บริเวณด้านในของ mitochondrial membrane<sup>110</sup> ที่สำคัญคือ dihydrolipoamide acyltransferase (E<sub>2</sub> subunit) ของกลุ่มเอนไซม์ 2-oxo - acid dehydrogenase complex (OADC) ซึ่งประกอบด้วย pyruvate dehydrogenase complex (PDC), branched - chain 2-oxo-acid dehydrogenase complex (BCOADC), 2-oxo glutarate dehydrogenase complex (OGDC) นอกจากนี้ยังมี subunit อื่น ๆ อีกคือ decarboxylase (E<sub>1</sub>), lipamide dehydrogenase (E<sub>3</sub>)

AMA ต่อแอนติเจนเหล่านี้พบในผู้ป่วย PBC ที่มีความชุกแตกต่างกัน ดังตารางที่ 1<sup>114-118</sup> อย่างไรก็ตามผลตรวจที่ได้ไม่ว่าจะเป็นไตเตอร์ที่สูงหรือ ชนิดของแอนติบอดีจำเพาะ จะไม่สัมพันธ์กับอาการของผู้ป่วย ดังนั้นจึงไม่สามารถจะนำมาใช้เฝ้าติดตามอาการได้<sup>119</sup>

**ตารางที่ 1** อัตราความชุกของแอนติเจนใน PBC

Antigen	ความชุก
PDC – E2	90 – 95 %
BCOADC – E2	53 – 55 %
OGDC – E2	39 – 88 %
PDC – E1 $\alpha$	41 – 66 %
PDC – E3 – binding protein	90 – 95 %

**วิธีการตรวจ**

1. Indirect Immunofluorescence (IIF)
2. Immunoblotting
3. Enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA) .

การตรวจโดยวิธีที่ 2 และ 3 จะเป็นการตรวจหาแอนติบอดีจำเพาะแต่ละชนิดของ  $M_2$  ส่วนวิธีที่ 1 จะเป็นการตรวจหาแอนติบอดีรวม ๆ แต่ก็เป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากที่สุด ซึ่ง substrate ที่ใช้ก็จะมี Hep 2 cell หรือ เป็นไตของหนู (rat หรือ mouse ก็ได้) โดยไตเตอร์ที่นิยมใช้กันคือ 1:40, 1:80, 1:160, 1:320, และ 1:640 และการติดสีฟลูออเรสเซนต์ก็จะมีลักษณะเฉพาะ แต่อย่างไรก็ตามการอ่านผลยังจำเป็นต้องอาศัยความชำนาญของผู้ปฏิบัติงาน ในผู้ป่วย PBC บางรายจะตรวจไม่พบ AMA แต่สามารถตรวจพบได้ โดยวิธี ELISA ซึ่งประกอบด้วยแอนติเจน 3 กลุ่มหลักและ E2 subunit ได้ถึง 73<sup>120</sup> ดังนั้นในการส่งตรวจและการแปลผลก็ควรพิจารณาถึงข้อดีและข้อจำกัดของวิธีการตรวจนั้น ๆ ด้วยเสมอ

สรุป AMA เป็นการทดสอบที่มีความไวและความจำเพาะสูง และสามารถบ่งบอกถึงการจะเป็นโรคในอนาคตได้ จึงเป็นการทดสอบที่มีประโยชน์มาก

### อโตแอนติบอดีในโรคทางเดินอาหาร

Inflammatory bowel disease (IBD) ที่สำคัญมี 2 โรค คือ Crohn's disease (CD) และ ulcerative colitis (UC) การทดสอบที่นำมาใช้เพื่อช่วยการวินิจฉัยก็มี 2 ชนิด คือ antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) และ anti-*saccharomyces cerevisiae* (ASCA)

### ANCA

60–80% ของผู้ป่วย UC จะตรวจพบ ANCA ส่วนที่เหลือจะไม่พบตลอด<sup>121</sup> และในผู้ป่วย CD พบได้ 20 – 30 % ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีปัญหาด้าน colitis มากกว่าที่ลำไส้เล็ก ANCA ที่ตรวจพบจะเห็นการติดฟลูออเรสเซนซ์บริเวณผนังนิวเคลียสที่ชัดเจนมาก ส่วนบริเวณอื่นจะติดจางๆ ทั้งในนิวเคลียสและชัยโตพลาสซึม ที่เรียกว่า atypical ANCA เมื่อดูด้วยสไลด์ที่เตรียมจากเอทานอลแต่ถ้าตรวจดูด้วยสไลด์ที่เตรียมจากฟอร์มาลิน ลักษณะที่เห็นจะติดฟลูออเรสเซนซ์จางๆ บริเวณชัยโตพลาสซึมหรือไม่เห็นเลย

### ASCA

แอนติเจนของ ASCA เป็น oligomannoside ของยีสต์ในขนมปังหรือเบียร์ การตรวจ ASCA จะตรวจทั้งชนิด Ig G และ Ig A โดยพบในผู้ป่วย CD

ประมาณ 35 – 80 % ซึ่งเป็นการตรวจหาได้จากชนิด Ig G 50–80 % และ Ig A 35 – 50 %<sup>123</sup> ตรวจพบในผู้ป่วยโรค UC 2 – 14 %, PSC 20 %, PBC 19 %, AIH 22 % และคนปกติ 1–7 %<sup>122,123</sup> ดังนั้น ในผู้ป่วยที่มีอาการและตรวจพบ ANCA แต่ไม่พบ ASCA ก็สนับสนุนว่าน่าจะเป็น UC

สรุป การตรวจทั้ง 2 การทดสอบนี้จะช่วยในการวินิจฉัยโรคสำหรับ IBD

## ANCA

เนื่องจากการ ANCA มีบทบาทสำคัญในการช่วยวินิจฉัยและเฝ้าติดตามอาการที่เกี่ยวข้องกับหลายโรคจึงขอให้รายละเอียดเพิ่มเติมในด้านวิธีการตรวจและแปลผล เพื่อประโยชน์ในการพิจารณาของส่งตรวจและแปลผลให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

วิธีตรวจมีหลายวิธี ที่นิยมใช้บ่อยๆ มี 2 วิธี คือ

1. Indirect immunofluorescence (IIF) เป็นการตรวจหาแอนติบอดี ซึ่งไม่จำเพาะต่อแอนติเจนตัวใดโดยเฉพาะ ประมาณ 10% ของน้ำเหลืองที่ให้ผลบวกต่อ ANCA จะตรวจได้โดยวิธี IIF เท่านั้น
2. Enzyme immuno assay (EIA) เป็นการตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจนบางตัวเช่น Anti MPO หรือ PR<sub>3</sub> ประมาณ 5% ของน้ำเหลืองที่ให้ผลบวกต่อ ANCA จะตรวจได้โดยวิธี EIA เท่านั้น

การตรวจโดยวิธี EIA มีทั้งแบบ direct และ capture ELISA ซึ่งเชื่อว่าวิธี capture ELISA จะให้ผลที่สอดคล้องกับวิธี IIF มากกว่า เนื่องจากแอนติเจนที่ใช้จะมีความแตกต่างกันระหว่าง 2 วิธีนี้ และผลที่ได้จากวิธี EIA จะเป็นค่าต่อเนื่อง ซึ่งจุดตัดที่จะเป็นบวกหรือลบขึ้นอยู่กับการศึกษาและการกำหนดของแต่ละบริษัท แต่สำหรับ IIF จะต้องทราบวิธีการเตรียมสไลด์และลักษณะรูปแบบของการติดฟลูออเรสเซนต์ (pattern) เพื่อช่วยการแปลผลที่มีประสิทธิภาพ

### การเตรียมสไลด์

เทคนิคที่ใช้ในการเตรียมสไลด์ มี 2 วิธี คือ การเตรียมเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลจากเอทานอล และฟอร์มาลิน ซึ่งในการเตรียมที่ต่างกันจะทำให้การแปลผลต่างกันและประโยชน์ที่ได้ก็ต่างกัน ควรพิจารณานำทั้ง 2 วิธี มาใช้ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การเตรียมจากวิธีเอทานอลจะมีผลทำให้โปรตีนบางชนิดซึ่งมีประจุเป็นบวกใน granule มีการซึมผ่านออกมาและจะไปจับกับนิวเคลียส ซึ่งเป็นประจุลบ ในขณะที่โปรตีนบางชนิดจะอยู่ที่เดิม ดังนั้นลักษณะที่เห็นจึงมีได้หลายลักษณะ ซึ่งจะกล่าวต่อไป ขณะที่ถ้าเป็นสไลด์ที่เตรียมโดยวิธีฟอร์มาลินจะไม่มี การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวข้างต้นจึงทำให้เห็นลักษณะเดียวคือ c-ANCA

### ลักษณะการติดฟลูออเรสเซนต์จะมี 4 แบบ <sup>124</sup> ดังนี้

1. c-ANCA (classical) : จะเห็นการติดฟลูออเรสเซนต์เป็นจุด ๆ กระจายอยู่ใน cytoplasm และสีของ ฟลูออเรสเซนต์จะเข้มขึ้น

บริเวณระหว่าง lobe ของนิวเคลียส ลักษณะที่เห็นนี้จะสัมพันธ์กับแอนติเจนชนิด serine proteinase 3 (PR<sub>3</sub>)

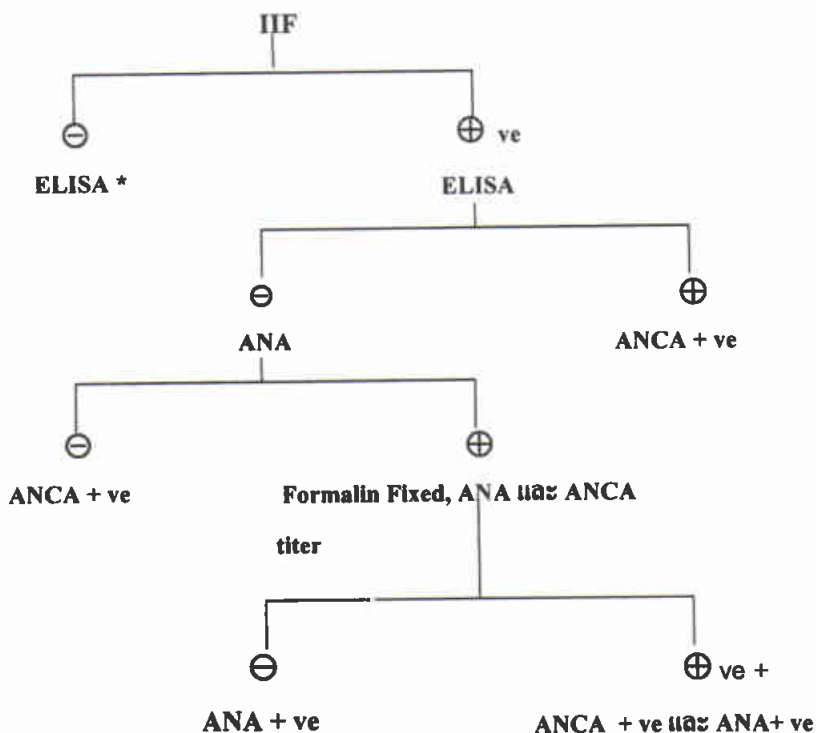
2. c – ANCA (atypical) : เป็นการติดฟลูออเรสเซนซ์ที่เห็นต่างออกไปจาก ข้อ 1 ส่วนใหญ่จะเห็นติดสี ฟลูออเรสเซนซ์ที่สม่ำเสมอไม่มีสีเข้มระหว่างบริเวณ lobe ของนิวเคลียส แอนติเจนที่สัมพันธ์กับลักษณะนี้ ส่วนใหญ่ไม่ทราบ แอนติเจนที่พบมี myeloperoxidase (MPO), bactericidal permeability increasing protein (BPI)
3. p-ANCA : มีหลายลักษณะ
  - 3.1 classical p-ANCA: จะเห็นการติดฟลูออเรสเซนซ์เป็นลักษณะ homogeneous บริเวณขอบของนิวเคลียส และมีการขยายขอบกว้างออกไป แอนติเจน ที่สัมพันธ์กับลักษณะนี้มักจะเป็น MPO
  - 3.2 Atypical p-ANCA: จะเห็นการติดฟลูออเรสเซนซ์ เป็นลักษณะที่ไม่ใช่ homogeneous บริเวณขอบของนิวเคลียสและไม่มีการขยายขอบกว้างออกไป แอนติเจนที่สัมพันธ์กับลักษณะนี้คือ BPI, cathepsin G, elastase, lactoferrin, lysozyme, และ แอนติเจนชนิดอื่น ๆ ลักษณะแบบนี้จะพบได้บ่อยที่สุด
  - 3.3 Granulocyte – Specific ANA (GS – ANA) : จะเห็นลักษณะคล้ายกับ 3.2 หรือติดสี ฟลูออเรสเซนซ์ ทั้ง

นิวเคลียส แอนติเจนที่สัมพันธ์กับลักษณะนี้เกิดจาก  
แอนติเจน ที่มีเฉพาะในส่วนของนิวเคลียส ของนิวโตรฟิล

4. Atypical-ANCA: ลักษณะที่เห็นจะเป็นลักษณะที่แตกต่างจากที่  
กล่าวมาแล้วข้างต้น ซึ่งโดยปกติจะเป็นลักษณะของการติด  
ฟลูออเรสเซนต์ ทั้งที่บริเวณผนังของนิวเคลียสและไซโตพลาสซึม  
แอนติเจนที่สัมพันธ์กับลักษณะนี้จะคล้ายกันกับ แอนติเจน ใน  
atypical p – ANCA

ดังนั้น ในการส่งตรวจควรพิจารณาส่ง IIF เป็นการตรวจคัดกรอง  
เบื้องต้น เนื่องจากมีราคาถูกและมีความไวมากกว่าหลังจากนั้นจึงพิจารณา  
ต่อว่าควรส่ง ELISA, formalin-fixed slide, หรือ ANA ขึ้นกับผลและลักษณะ  
รูปแบบที่ปรากฏตัวอย่างดังรูป 1 ซึ่งเป็นแบบหนึ่งเท่านั้น





\* ถ้าอาการนำสงสัยอย่างมาก เนื่องจาก 5 % ของตัวอย่างนำเหลือง จะให้ผลบวกต่อวิธี ELISA

### โรคที่มีความสัมพันธ์กับ ANCA

1. กลุ่ม vasculitis<sup>125-127</sup> เช่น Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome
2. กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาบางชนิด<sup>128-129</sup> เช่น hydralazine, penicillamine, phenytoin, allopurinol, sulphasalazine, minocycline, cefotaxime, ciprofloxacin, thioridazine, clozapine โดยเฉพาะยา

propylthiouracil และ carbimazole ซึ่งเป็นยาสำหรับรักษาผู้ป่วยโรคไทรอยด์เป็นพิษ (Grave's disease) ทำให้เกิดผลบวกต่อการตรวจ ANCA สูงถึง 30% โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าได้ยามานาน <sup>130,131</sup>

3. กลุ่ม IBD : ตรวจพบ ANCA ในผู้ป่วย UC และ CD ประมาณ 60-87 % และ 5-25 % <sup>132-136</sup> ตามลำดับ ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ANCA ที่พบจะมีลักษณะเป็น (atypical) P - ANCA หรือ GS - ANA และ ระดับของแอนติบอดีมักจะต่ำ แอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจนซึ่งตรวจพบ ได้แก่ nuclear membrane, BPI, เป็นส่วนใหญ่ แอนติเจนอื่น ๆ ซึ่งพบได้น้อยกว่า ได้แก่ MPO, cathepsin G, elastase, lactoferrin lysozyme <sup>137,138</sup> ในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคเหล่านี้ถ้ามีการตรวจพบ ANCA หรือ แอนติบอดีจำเพาะเหล่านี้ ไม่ได้แสดงถึงความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค <sup>139</sup>

4. กลุ่มผู้ป่วยโรคเกี่ยวกับตับ : ตรวจพบ ANCA ได้สูงประมาณ 33-85 % <sup>133,140</sup> ในผู้ป่วย primary sclerosing cholangitis ประมาณ 50-96 %, <sup>134,141-145</sup> ในผู้ป่วย chronic autoimmune hepatitis ลักษณะรูปแบบการตีตฟลูออเรสเซนซ์ และ แอนติบอดีจำเพาะ จะคล้ายกับของข้อ 3 บางรายงานกล่าวว่าผู้ป่วย PSC ที่มี IBD ด้วยจะมี prevalence ของ ANCA (88%) สูงกว่า PSC อย่างเดียว (40%) ซึ่งผู้ป่วย PSC ประมาณ 70% จะมี IBD ร่วมด้วย <sup>146-148</sup>

5. กลุ่มผู้ป่วย connective tissue disease ซึ่งจะตรวจพบ ANCA ได้สูงถึง 90% ในผู้ป่วย Felty's syndrome <sup>149</sup> 20% ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis <sup>150</sup> โดยเฉพาะที่มีปัญหาของ vasculity และ 20 % ใน SLE <sup>151</sup>

6. กลุ่มผู้ป่วยโรคติดเชื้อต่างๆเช่น suppurative lung disease, การติดเชื้อ Pseudomonas ใน cystic fibrosis, subacute bacterial endocarditis,<sup>152-154</sup> malaria, amoebiasis, blastomycosis, leptospirosis และ onchocerciasis<sup>6,38,39/</sup> ลักษณะการติดฟลูออเรสเซนซ์ที่พบบ่อยจะเป็น atypical C-ANCA ซึ่งแอนติเจนมักเป็น BPI

สรุป การตรวจ ANCA มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยได้หลายโรค แต่การพิจารณาส่งตรวจและการแปลผลแพทย์ต้องมีความรู้ความเข้าใจพอควร กับวิธีการตรวจและข้อจำกัดในผลที่ได้ เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ถูกต้อง

ออโตแอนติบอดีที่เกี่ยวข้องกับโรคออโตอิมมูนในตับและทางเดินอาหารมีหลายชนิด เพื่อให้ได้ประโยชน์ในการนำไปใช้และง่ายต่อการปฏิบัติ จึงสรุปไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างโรคออโตอิมมูนในตับและทางเดินอาหารและออโตแอนติบอดี

	AIH	PBC	PSC	CD	UC
ANA	D	D			
anti - SMA	D				
anti - LKM 1	D				
anti - SLA/LP	D, P				
anti - LC 1	D, M, P				
anti - ASGPR	D, M, P				
AMA		D, P			
ANCA	D		D	D	D
ASCA				D	D

D = Diagnosis, P = Prognosis, M = monitor

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ พญ. จารุตา รัตนมาศ, คุณสายขวัญ ศรีจำรูญ, คุณศิริพร ก้องเกียรติเดช และบริษัทเฮลส์เซน เบอรัลสไตน์ จำกัด ที่กรุณาช่วยให้การสนับสนุนด้านข้อมูลต่างๆ อย่างดียิ่ง จนทำให้บทความนี้สำเร็จลุล่วงได้ในเวลาอันจำกัด และต้องขอขอบคุณ คุณอภิศรา โชติภาภรณ์ ที่กรุณาสละเวลาอย่างมากในการพิมพ์บทความนี้เพื่อให้เสร็จทันกำหนด

## เอกสารอ้างอิง

1. Manns MP & Strassburg MP. Chronic hepatitis. In Lichtenstein LM & Fauci As (eds) Current Therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology. Philadelphia: Mosby, 1996. 301-309.
2. Strassburg CP & Manns MP. Immunological, serological and molecular biological tests in liver diseases. In Peter H-H et al. (eds) Klinik der Gegenwart (Contemporary Clinic), . Munich: Urban and Schwarzenberg, 1998; vol 4, 1-16.
3. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis Ann NY Acad Sci 1965; 124:767-780.
4. Czaja AJ, Nishioka M, Morshed S, Hachiya T, Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis, Gastroenterology 1994;107:200-207.
5. Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2000, 32(suppl 1): 181-197.

6. Czaja AJ, Manns MP: The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: A point of view. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:1206-1211.
7. Czaja AJ, Nishioka M, Morshed SA, Hacia T: Patterns of nuclear immunofluorescence and reactivities to recombinant nuclear antigens in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994, 107:200-207.
8. Strassburg CP, Manns MP: Antinuclear antibody (ANA) patterns in hepatic and extrahepatic autoimmune disease. *J Hepatol* 1999, 31:751.
9. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB: Antinuclear antibodies and patterns of nuclear immunofluorescence in type I autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1997, 42:1688-1696.
10. Strassburg C, Alex B, Zindy F, Gerken G, Luttig B, Meyer zum Buschenfelde KH, Brechot C, Manns MP: Identification of Cyclin A as a molecular target of antinuclear antibodies (ANA) in hepatic and non-hepatic diseases. *J Hepatol* 1996, 25:859-866.
11. Czaja AJ, Morshed SA, Parveen S, Nishioka M: Antibodies to single stranded and double-stranded DNA in antinuclear antibody-positive type I autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997, 26:567-572.
12. Parveen S, Morshed SA, Arima K, Nishioka M, Czaja AJ, Chow WC, Ng HS: Antibodies to Ro/La, Cenp-B, and snRNPs antigens in autoimmune hepatitis of North America versus Asia: patterns of immunofluorescence, ELISA reactivities, and HLA association. *Dig Dis Sci* 1998, 43:1322-1331.
13. Schwartz RS, Stollar BD. Origins of anti-DNA autoantibodies. *J Clin Invest* 1985;75:321-327.

14. Pisetsky DS, Grudier JP, Gilkeson GS. A role for immunogenic DNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990;33:153-159.
15. Stollar BD. The origin and pathogenic role of anti-DNA antibodies. *Curr Opin Immunol* 1990;2:607-612.
16. Smeenk R, van der Lelij G, Swaak T. Specificity in systemic lupus erythematosus of antibodies to double-stranded DNA measure with the polyethylene glycol precipitation assay. *Arthritis Rheum* 1982;25:631-638.
17. Gurian LE, Rogoff TM, Ware AJ, et al. The immunologic diagnosis of chronic active "autoimmune" hepatitis: distinction from systemic lupus erythematosus. *Hepatology* 1985;5:397-402.
18. Leggett BA, Collins RV, Cooksley WGE, et al. Evaluation of the Crithidia assay to distinguish between chronic active hepatitis and systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol Hepatol* 1987;21:202-211.
19. Wood JR, Czaja AJ, Beaver SH, et al. Frequency and significance of antibody to double-stranded DNA in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1986;6:976-980.
20. Penner E. Nature of immune complexes in autoimmune chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:304-308.
21. Czaja AJ, Ming C, Shirai M, Nishioka M. Frequency and significance of antibodies to histones in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1995;23:32-38.
22. Konikoff F, Swissa M, Shoenfeld Y. Autoantibodies to histones and their subfractions in chronic liver diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;51:77-82.

23. McKeon FD, Tuffanelli DI, Fukuyama K, Kirschner MW. Autoimmune response directed against conserved determinants of nuclear envelope protein in a patient with linear scleroderma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4374-4378.
24. Reeves WH, Chaudhary N, Salemo A, Blobel G. Lamin B autoantibodies in sera of certain patients with systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1987;165:750-762.
25. Wesierska-Gadek J, Penner E, Hitchman E, Sauermann G. Antibodies to nuclear lamins in autoimmune liver disease, *Clin Immunol Immunopathol* 1988;49:107-115.
26. Lassoued K, Guilly M-N, Danon F, et al. Antinuclear autoantibodies specific for lamins, *Ann Intern Med* 1988;108:829-833.
27. Konstantinov K, Halberg P, Wiik A, et al, clinical manifestation in patients with autoantibodies specific for nuclear lamin proteins, *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:112-118.
28. Strassburg CP, Jaeckel E & Manns MP. Anti-mitochondrial antibodies and other immunological tests in primary biliary cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1999;11:595-601.
29. Kurki P, Gripenberg M, Teppo AM & Salaspuro M. Profiles of antinuclear antibodies in chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis and alcoholic liver disease, *Liver* 1984; 4:134-138.
30. Lassoued K, Brenard R, Degos F et al, Antinuclear antibodies directed to a 200-kilodalton polypeptide of the nuclear envelope in primary biliary cirrhosis, A clinical and immunological study of a series of 150 patients with primary biliary cirrhosis, *Gastroenterology* 1990;99:181-186.

31. Zuchner D, Sternsdorf T, Szostecki C et al, Prevalence, kinetics, and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp 100 and promyelocytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis, *Hepatology* 1997;26: 1123-1130.
32. Nickowitz RE, Wozniak RW, Schaffner F & Worman HJ. Autoantibodies against integral membrane proteins of the nuclear envelope in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106:193-199.
33. Bandin O, Courvalin JC, Poupon R et al. Specificity and sensitivity of gp 210 autoantibodies detected using an enzyme-linked immunosorbent assay and a synthetic polypeptide in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 1020-1024.
34. Wesierska-Gadek J, Hohenuer H, Hitchman E & Penner E. Autoantibodies against nucleoporin p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 110: 840-847.
35. Lin F, Noyer CM, We Q et al. Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a region within the nucleoplasmic domain of inner nuclear membrane protein LBR. *Hepatology* 1996; 21:57-61.
36. Szostecki C, Krippner H, Penner E & Bautz FA. Autoimmune sera recognize a 100 kD nuclear protein antigen (sp-100). *Clinical and Experimental Immunology* 1987; 68: 108-116.
37. Szostecki C, Will H, Netter HJ & Guldner HH. Autoantibodies to the nuclear Sp 100 protein in primary biliary cirrhosis and associated diseases : epitope specificity and immunoglobulin class distribution. *Scandinavian Journal of Immunology* 1992; 36: 555-564.



38. Luettig B, Boeker KH, Schoessler W et al. The antinuclear autoantibodies Sp 100 and gp 210 persist after orthotopic liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology* 1998; 28: 824-828.
39. Stemsdorf T, Guldner HH, Szostecki C et al. Two nuclear dot-associated proteins, PML and Sp 100, are often co-autoimmunogenic in patients with primary biliary cirrhosis. *Scandinavian Journal of Immunology* 1995; 42: 257-268.
40. Kurki P, Miettinen A, Linder E, et al. Different types of smooth muscle antibodies in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis: their diagnostic and prognostic significance. *Gut*. 1980;21:878-884.
41. Pedersen JS, Toh BH, Mackay IR, et al. Segregation of autoantibody to cytoskeletal filaments, actin and intermediate filaments with two types of chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol*. 1982;48:527-532.
42. Kurki P, Miettinen A, Salaspuro M, et al. Cytoskeleton antibodies in chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, and alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1983;3:297-302.
43. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valenti P, Bianchi FB: Frequency and significance of antibodies to actin in type I autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996, 24:1068-1073.
44. Lidman K, Biberfeld G, Fagraeus A, Norberg R, Tortensson R, Utter G, Carlsson L, Luca J, Lindberg U. Anti-actin specificity of human smooth muscle antibodies in chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1976;24:266-272.

45. Bretherton L, Brown C, Pedersen JS, Toh B-H, Clarke FM, Mackay IR, Gust ID. ELISA assay for IgG autoantibody to actin: comparison of chronic active hepatitis and acute viral hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1983;51:611-616.
46. Bottazzo GF, Florin-christensen A, Fairfax A, Swana G, Doneach D, Groeschel-Stewart U. Classification of smooth muscle anti-bodies (SMA) detected by immunofluorescence. *J Clin Pathol* 1976;29:403-410.
47. Cassani F, Fusconi M, Bianchi FB, Selleri L, Baffoni L, Lenzi M, Pisi E. Precipitation antibodies to rabbit thymus extractable antigens in chronic liver disease: relationship with anti-actin antibodies. *Clin Exp Immunol* 1987;68:588-595.
48. Fusconi M, Cassani F, Zauli D, Lenzi M, Ballardini G, Volta U, Bianchi FB. Anti-actin antibodies: a new test for an old problem. *J Immunol Methods* 1990;130:1-8.
49. Cancado ELR, Vilas-Boas LS, Abrantes-Lemos CP, Novo NF, Porta G, Da Silva LC, Laudanna AA. Heat serum inactivation as a mandatory procedure for antiactin antibody detection in cell culture. *Hepatology* 1996;23:1098-1104.
50. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996;24:1068-1073.
51. Dighiero G, Lymberi P, Monot C, Abuaf N. Sera with high levels of anti-smooth muscle and anti-mitochondrial antibodies frequently bind to cytoskeletal proteins. *Clin Exp Immunol* 1990;82:52-56.

52. Dalekos Gn, Zachou K, Liaskos C, Gastselis N: Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview. *Eur J Intern Med* 2002,13:293-303.
53. Strassburg CP, Manns MP: Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002, 22:339-351.
54. Dalekos GN, Manoussakis MN, Zervou E, Tsianos EV, Moutsopoulos HM: Immunologic and viral markers in anti-HIV negative heroin addicts. *Eur J Clin Invest* 1993, 23:219-225.
55. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, Muratori L, Lenzi M, Bianchi G, Zauli D, Bianchi FB: Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on disease profile. *Hepatology* 1997, 26:561-566.
56. Czaja AJ: Behaviour and significance of autoantibodies in type I autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 30:394-701.
57. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, et al. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest.* 1991;88:1370-1378.
58. Yamamoto AM, Cresteil D, Homberg JC, et al. Characterization of the anti-liver-kidney microsome antibody (anti-LKM1) from hepatitis C virus-positive and -negative sera. *Gastroenterology.* 1993;104:1762-1767.
59. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WGE, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston ALWF, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RNM, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buxchenfelde K-H, Mieli-Vergani G,

- Nakanuma Y, Nishioka M, Penner E, Porta G, Portmann BC, Reed DW, Rodes J, Schalm SW, Scheuer PJ, Schrumpf E, Seki T, Toda G, Tsuji T, Tygstrup N, Vergani D, Zeniyq M: International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31:929-938.
60. Czaja AJ, Homburger HA: autoantibodies in liver disease. *Gastroenterology* 2001; 120:239-249.
61. Nishioka M, Morshed SA, Kono D, Himoto T, Parveen S, Arima K, Watanabe S, Manns MP: Frequency and significance of antibodies to P45011D6 protein in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997, 26:992-1000.
62. Clsifford BD, Donahue D, Smith L, Cable E, Luttig B, Manns M, Bonkovsky HL: High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995, 21:613-619.
63. Bortolotti F, Vajro P, Balli F, Giacchino R, Crivellaro C, Barbera C, Cataleta M, Muratori L, Pontisso P, Nebbia G, Zancan L, Bertolini A, Alberti A, Bianchi F: Non-organ specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996,25:614-620.
64. Dalekos GN, Makri E, Loges S, Obermayer-Straub P, Zachou K, Tsirikas T, Schimdt E, Papadamou G, Manns MP: Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of HCV patients from central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, 14:35-42.
65. Dalekos GN, Wedemeyer H, Obermayer-Straub P, Kayser A, Barut A, Frank H, Manns MP: Epitope mapping of cytochrome P4502D6 autoantigen in

- patients with chronic hepatitis C under  $\alpha$ -interferon treatment. *J Hepatol* 1999, 30:366-375.
66. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Carreno V, Quironga JA, Manns M, Meyer zum Buschenfelde K-H: Autoimmune chronic active hepatitis type 2 manifested during interferon therapy in children. *J Hepatol* 1991, 12:265-266.
67. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G, Zauli D, Bianchi FB: Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type I-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994,21:199-203.
68. Todros L, Saracco G, Durazzo M, Abate ML, Touscoz G, Scaglione L, Verme G, Rizzetto M: Efficacy and safety of interferon alpha therapy in chronic hepatitis C with autoantibodies to liver-kidney microsomes. *Hepatology* 1995,22:1374-1378.
69. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, Harms A, Dalekos G, Strassburg C, Manns MP: Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001, 121:668-677.
70. Clemente MG, Obermayer-Straub P, Meloni A, Strassburg CP, Aranino V, Tukey RH, De Virgiliis S, Manns MP: Cytochrome P4501A2 is hepatic autoantigen in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1353-1361.
71. Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW: Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000, 355:1510-1515.
72. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Buschenfelde K-H characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active

- hepatitis by autoantibodies against soluble liver antigen. *Lancet* 1987;i:292-294.
73. Ballot E, Homberg JC, Johaner C: Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type I autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000, 33:208-215.
74. Manns MP: Antibodies to soluble liver antigen: specific marker of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000,33:326-328.
75. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, Porta G, Nishioka M, Simon T, Daehrich C, Schlumberger W, Galle PR, Lohse AW: Establishment of standardized SLA/P immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002,51:259-264.
76. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, Underhill J, Durr R, Mieli-Vergani G, Vergani D: Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002, 36:658-664.
77. Czaja AJ, Manns MP: The validity and importance of subtypes in autoimmune hepatitis: A point of view. *Am J Gastroenterol* 1995,90:1206-1211.
78. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW: Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999,31:635-640.
79. Baeres M, Herkel H, Czaja AJ, et al. Establishment of standardized SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut*. 2002;51:259-264.

80. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antidodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors in type I autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:413-419.
81. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW: Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type I autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:413-419.
82. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC: Antibody to liver cytosol (anti-LC) in patients with autoimmune hepatitis type2. *Hepatology* 1988, 8:1662-1666.
83. Clemente MG, Obermayer-Straub P, Meloni A, Strassburg CP, Arangino V, Tukey RH, De Virgiliis S, Manns MP: Cytochrome P450IA2 is a hepatic autoantigen in autoimmune poluglandular syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metal* 1997;82:1353-1361.
84. Pelli N, Fensom AH, Slade C, Boa F, Mieli-Vergani G, Vergani D: Argininosuccinate lyase: a new autoantigen in liver disease. *Clin Exp Immunol* 1998, 114:455-461.
85. Lenzi M, Manotti P, Muratori L, Cataleta M, Ballardini G, Cassani F, Bianchi FB: Liver cytosolic I antigen-antibkody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995, 36:749-754.
86. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, et al. Antibody to liver cytosol (anti-LC 1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988; 8: 1662-1666.
87. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, et al. Characterization of the liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1992; 16: 892-898.

88. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB: Liver/kidney microsomal antibody type I and liver cytosol antibody type I concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998, 42:721-726.
89. Trechel U, McFarlane BM, Seki T, Krawitt EL, Alessi N, Stickele F, McFarlane IG, Kiyosawa K, Furuta S, Freni MA: Demographics of anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1994, 107:799-804.
90. Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH, Vallari AS: Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type I autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996, 41:1733-1740.
91. Treichel U, Gferken G, Rossol S, Rotthauwe HW, Meyer zum Bunschenfelde K-H, Poralla AS: Autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor: effects of therapy in autoimmune and virus induced chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1993, 19:55-63
92. Terjung B, Herzog V, Worman HJ, Gestmann I, Bauer C, Sauerbruch T, Spengler U: Atypical antineutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel diseases and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. *Hepatology* 1998, 28:332-340.
93. Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CGM: Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000, 32:734-741.
94. Terjung B, Herzog V, Worman HJ, Gestmann I, Bauer C, Sauerbruch T, Spengler U: Atypical antineutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear



- fluorescence in chronic inflammatory bowel disease and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. *Hepatology* 1998, 28:332-340.
95. Roozendaal C, Kallenberg CGM: Anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *Hepatogastroenterology* 1999, 46:3034-3040. (56/A)
96. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, Muratori L, Bianchi FB: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997, 25: 1105-1107.
97. Lindgren S, Nilsson S, Nassberger L, Vervaan H, Wieslander J: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic liver diseases: prevalence, antigen specificity and predictive value for diagnosis of autoimmune liver disease. *Swedish Internal Medicine Liver Club. J Gastroenterol Hepatol* 2000, 15:437-442.
98. Claise C, Johanet C, Bouhnik Y, Kapel N, Homberg JC, Poupon R: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in autoimmune liver and inflammatory bowel diseases. *Liver* 1996, 16:1095-1100.
99. Dalekos GN, Tsianos EV: Antineutrophil antibodies in chronic viral hepatitis. *H Hepatol (Letter)* 1994, 20:561.
100. Wu Y-Y, Hsu T-C, Chen T-Y, Liu T-C, Liu G-Y, Lee Y-J, Tsay G-J: Proteinase 3 and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis c virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol* 2002, 128:347-352.

101. Mulder AHL, Horst G, Haagsma EB, Limburg PC, Kleibeuder JH, Kallenberg GM: Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases, *Hepatology* 1993, 17:411-417.
102. Sobajima J, Ozaki S, Uesugi H, Osakada F, Inoue M, Fukuda Y, Shirakawa H, Yoshida M, Rokuhara A, Lmia H, Kiyosawa K, Nakao K: High mobility group (HMG) non-histone chromosomal proteins HMGI and HMG2 are significant target antigens of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune hepatitis. *Gut* 1999, 44:867-873.
103. Orth T, Gerken G, Kellner R, Meyer zum Buschenfelde K-H, Mayet W-J: Actin is a target antigen of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis type-I. *J Hepatol* 1997, 26:37-47.
104. Terjung B, Herzog V, Worman HJ, et al. Atypical antineutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel diseases and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. *Hepatology*. 1998; 28:332-340.
105. Terjung B, Spengler U, Sauerbruch T, et al. Atypical p-ANCA in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterology*. 2002; 119:310-322.
106. Gershwin ME, Coppel RL & Mackay IR. Primary biliary cirrhosis and mitochondrial autoantigens insights from molecular biology. *Hepatology* 1988; 8:147-151.
107. Gershwin ME & Mackay IR. Primary biliary cirrhosis: paradigm or paradox for autoimmunity *Gastroenterology* 1991; 100:822-833.

108. Michison HC, Bassendine MF, Hendrick AM, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal liver function tests: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1986; 6:1279-84.
109. Metcalf JV, Michison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399-1402.
110. Berg PA, Doniach D & Roitt IM. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I. Localization of the antigen to mitochondrial membranes. *Journal of Experimental Medicine* 1967; 126:277-290.
111. Klein R, Kloppel G, Garbe W, et al. Anti-mitochondrial antibody profiles determined at early stages of primary biliary cirrhosis differentiate between a benign and a progressive course of the disease: a retrospective analysis of 76 patients over 6-18 years. *J Hepatol* 1991; 12:21-7.
112. Klein R, Huizenga JR, Gips CH, et al. Antimitochondrial antibody profiles in patients with primary biliary cirrhosis before orthotopic liver transplantation and titers of AMA-subtypes after transplantation. *J Hepatol* 1994; 20:181-9.
113. Klein R, Huizenga JR, Gips CH, et al. Antimitochondrial antibody profiles in primary biliary cirrhosis distinguish at early stages between a benign and a progressive course: a prospective study on 200 patients followed for 10 years. *Liver* 1997; 17:119-28.
114. Fregeau DR, Davis PA, Danner DJ et al. Antimitochondrial antibodies of primary biliary cirrhosis recognize dihydrolipoamide acyltransferase and inhibit enzyme function of the branched chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase complex. *Journal of Immunology* 1989; 142:3815-3820.
115. Surh CD, Danner DJ, Ahmed A et al. Reactivity of primary biliary cirrhosis sera with a human fetal liver cDNA clone of branched-chain  $\alpha$ -keto acid

- dehydrogenase dihydrolipoamide acyltransferase, the 52 kD mitochondrial autoantigen. *Hepatology* 1989; 9:93-68.
116. Surh CD, Roche TE, Danner DJ et al. Antimitochondrial autoantibodies in primary biliary cirrhosis recognized cross-reactive epitope(s) on protein X and dihydrolipoamide acetyltransferase of pyruvate dehydrogenase complex. *Hepatology* 1989; 10:127-133.
117. Fregeau DR, Prindiville T, Coppel RL et al. Inhibition of  $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase activity by a distinct population of autoantibodies recognizing dihydrolipoamide succinyltransferase in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990; 11:975-981.
118. Fregeau DR, Roche TE, Davis PA et al. Primary biliary cirrhosis. Inhibition of pyruvate dehydrogenase complex activity by autoantibodies specific for E1 $\alpha$ , a non-lipoic acid containing mitochondrial enzyme. *Journal of Immunology* 1990; 144:1671-1676.
119. Van Norstrand MD, Mainchoc M, Lindor KD, et al. Quantitative measurement of autoantibodies to recombinant mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis: relationship of levels of autoantibodies to disease progression. *Hepatology* 1997; 25:6-11.
120. Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, et al. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. *Hepatology*. 2001; 34:243-248.
121. Hardarson, S., D. R. Labrecque, F. A. Mitros, G. A. Neil, and J. A. Goeken. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in inflammatory bowel and hepatobiliary diseases: high prevalence in ulcerative colitis, primary

- sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis *AM. J. Clin. Pathol.* 1993; 99:277-281.
122. Bianchi FB, Muratori P, Muratori L. New autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2002; 6:785-797.
123. Norman GL. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in inflammatory bowel disease. *Clin Applied Immunol Rev.* 2001; 2:45-63.
124. Savage J, Gillis D, Benson E et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 507-513.
125. Davies DJ, Moran JE, Niall JF et al. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; 285: 606.
126. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1:425-429.
127. Savage COS, Winearls CG, Jones S et al. Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1: 389-1393.
128. Choi HK, Merkel PA, Walker AM et al. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 405-413.
129. Choi HK, Slot MC, Pan G et al. Evaluation of antineutrophil cytoplasmic antibody seroconversion induced by minocycline, Sulphasalazine, or penicillamine. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2488-2492.
130. Afeltra A, Paggi A, De Rosa FG et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune thyroid disorders. *Endocr Res* 1998; 24: 185-194.

131. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P et al. Prevalence of positive antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving antithyroid medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:587.
132. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1590-1596.
133. Seibold F, Weber P, Klein P et al. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992; 33: 657-662.
134. Hardarson S, LaBrecque DR, Mitros FA et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody in inflammatory bowel and hepatobiliary diseases. *American Journal of Clinical Pathology* 1993; 99: 277-281.
135. Saxon A, Shanahan F, Landers C et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1990; 86: 202-210.
136. Cambridge G, Rampton DS, Stevens TRJ et al. Antineutrophil antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1992; 33: 668-674.
137. Mehal WZ, Gregory WL, Lo YM et al. Defining the immunogenetic susceptibility to primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20: 1213-1219.
138. Mackay IR. Primary biliary cirrhosis showing a high titer of autoantibody. *New England Journal of Medicine* 1958; 258: 707-713.
139. Wiik A. Neutrophil-specific autoantibodies in chronic inflammatory bowel diseases. *Autoimmun Rev* 2002; 1: 67-72.

140. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1385-1391.
141. Claise C, Johanet C, Bouhnik Y et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in autoimmune liver and inflammatory bowel diseases. *Liver* 1996; 16: 28-34.
142. Mulder AHL, Horst G, Haagsma EB et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology* 1993; 17: 411-417.
143. Targan S, Landers C, Vidrich A & Czaja AL. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1159-1166.
144. Bansi DS, Fleming KA & Chapman RW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1995; 109: 2049-2055.
145. Zauli D, Ghetti S, Grassi A et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997; 25: 1105-1107.
146. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1284-90.
147. Combes B, Carithers RL, Jr, Maddrey WC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 759-66.
148. Jones DEJ, Palmer JM, Yeaman SJ, et al. Breakdown of tolerance to pyruvate dehydrogenase complex in experimental autoimmune cholangitis: a murine model of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 65-70.

149. Coremans IE, Hagen EC, van der Voort EAM et al. Autoantibodies to neutrophil cytoplasmic enzymes in Felty's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 255-262.
150. Savige JA, Gallichio MC, Stockman A et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 92-98.
151. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus : prevalence, clinical associations and correlations with other autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 541-546.
152. Nolan P & Singh B. Specificity of cANCA for Wegener's granulomatosis. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 720-721.
153. Zhao MH, Jayne DRW, Ardiles LG et al. Autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein in patients with cystic fibrosis. *QJM* 1996; 89: 259-265.
154. Subra JF, Michelet C, LaPorte J et al. The presence of cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA) in the course of subacute bacterial endocarditis with glomerular involvement, coincidence of association? *Clin Nephrol* 1998; 49: 15-18.
155. Yahya TM, Benedict S, Shalabi A & Bayoumi R. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in malaria is directed against cathepsin G. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 41-44.
156. Pudifin DJ, Duursma J, Gathiram V & Jackson TF. Invasive amoebiasis is associated with the development of antineutrophil cytoplasmic antibody. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 48-51.



157. Savige J, Davies D, Falk RJ et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000; 846-862.

# Inflammatory Bowel Disease

นพ.พิเศษ พิเศษพงษา  
นพ.องอาจ ไพรสณทรางกูร

Inflammatory bowel disease (IBD) เป็นโรคที่มีพยาธิกำเนิดซับซ้อนซึ่งเกี่ยวข้องกับทั้งปัจจัยทางจุลชีพ ปัจจัยทางพันธุกรรม ปัจจัยทางภูมิคุ้มกัน และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ดังนั้นการให้การรักษาในปัจจุบันจึงจำเป็นต้องอาศัยความเข้าใจในเรื่องของพยาธิกำเนิดทั้งในส่วนที่เป็นสาเหตุของโรคและในส่วนที่เป็นกลไกที่ทำให้เกิดการอักเสบเพื่อที่จะให้การรักษาได้ผลดียิ่งขึ้น

## ปัจจัยทางจุลชีพ

แม้ว่าแนวความคิดที่ว่าการติดเชื้อก่อโรคบางชนิดเช่น

*Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* อาจทำให้เกิด IBD ได้จะมีมานาน แต่ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนพอที่จะให้ข้อสรุปได้ในเรื่องนี้ ในทางตรงกันข้ามกลับพบว่าจุลชีพที่มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของ IBD กลับเป็นแบคทีเรียที่เป็นเชื้อประจำถิ่นที่ไม่ก่อโรคในลำไส้ของมนุษย์เอง โดยมีหลักฐานทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์

จากการทดลองในสัตว์พบว่าหนูที่ใช้เป็นแบบจำลองต่างๆของ IBD เช่น HLA-B27 transgenic rat จะไม่เกิดการอักเสบของลำไส้ถ้าอยู่ในภาวะปราศจากเชื้อ แต่ถ้าได้รับเชื้อประจำถิ่นที่ไม่ก่อโรคเข้าไปในลำไส้ก็จะเกิดการอักเสบของลำไส้ขึ้น ซึ่งการอักเสบของลำไส้ี้สามารถป้องกันได้ด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ<sup>2, 3</sup> จากผลการศึกษาเหล่านี้ทำให้เกิดแนวคิดที่ว่า "ไม่มีแบคทีเรีย ไม่มีการอักเสบของลำไส้" ซึ่งการศึกษาในผู้ป่วย IBD โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย Crohn's disease (CD) ก็สนับสนุนแนวคิดนี้เช่นเดียวกัน โดยพบว่ารอยโรคของ IBD มักพบในบริเวณที่มีปริมาณความหนาแน่นของแบคทีเรียสูง เช่น ลำไส้ใหญ่ และ ileocecal valve และในผู้ป่วย CD ซึ่งหลังได้รับการผ่าตัด ileal resection ร่วมกับ ileocolonic anastomosis แล้วมักจะเกิดรอยโรคอีกใน ileum บริเวณ anastomosis ซึ่งจะสามารถป้องกันการเกิดโรคซ้ำได้โดยการผ่าตัดทำ ileostomy เหนือต่อ anastomosis ร่วมด้วย แต่ผู้ป่วยจะเกิดการอักเสบของ ileum อีกถ้าได้รับการผ่าตัดปิด ileostomy ให้อุจจาระไหลผ่าน anastomosis ตามปกติหรือถ้านำน้ำอุจจาระในลำไส้ส่วนที่เหนือต่อ ileostomy มาฉีดเข้าใน ileum ส่วนที่อยู่ใต้ต่อ ileostomy แสดงให้เห็นว่าการเกิดรอยโรคซ้ำจะสัมพันธ์กับการสัมผัสกับอุจจาระในลำไส้ และการรักษาที่มีผลต่อแบคทีเรียในลำไส้ ได้แก่การให้ยาปฏิชีวนะเช่น ciprofloxacin และ metronidazole ในผู้ป่วย CD<sup>5</sup> และการให้ probiotics ในผู้ป่วยโรค UC ทำให้การอักเสบของลำไส้ลดลงเช่นเดียวกับการใช้ 5-ASA<sup>6</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่า T cell จากรอยโรคของผู้ป่วย CD จะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ antigen ของแบคทีเรียในลำไส้ของตนเองในขณะที่ T cell จากเยื่อลำไส้ของคนปกติจะมีการตอบสนองต่อ antigen ของ

แบคทีเรียจากลำไส้ของคนอื่นแต่จะไม่มี การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ antigen ของแบคทีเรียในลำไส้ของตนเอง แสดงว่าในคนปกติจะมี tolerance ต่อแบคทีเรียในลำไส้ของตนและเมื่อ tolerance นี้เสียไปก็จะมี การกระตุ้นจาก แบคทีเรียทำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังของลำไส้ขึ้น<sup>7</sup> ซึ่งกลไกในการเสีย tolerance นี้เชื่อกันว่าจะเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (ดูใน "ปัจจัยทางพันธุกรรม") ทำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของเยื่อลำไส้ ผิดปกติไป เช่น ความผิดปกติของ Toll-like receptors ซึ่งมีหน้าที่จดจำสารที่ แบคทีเรียสร้างขึ้นได้แก่ lipopolysaccharide (LPS) และ lipoteichoic acid (LTA)<sup>8</sup> หรือการกลายพันธุ์ของยีน CARD15 ที่ ซึ่งจะสร้างโปรตีนที่มีหน้าที่ จดจำ muramyl dipeptide ของแบคทีเรีย<sup>9</sup>

อย่างไรก็ตามนอกจากการสูญเสีย tolerance ต่อแบคทีเรียในลำไส้ แล้วยังพบว่า แบคทีเรียในลำไส้ของผู้ป่วย IBD ยังมีความผิดปกติทั้งในเรื่อง ของปริมาณความหนาแน่นและชนิดของแบคทีเรีย คือ จะมีความหนาแน่น ของแบคทีเรียที่เยื่อลำไส้สูงกว่าคนปกติอย่างมากทั้งในบริเวณที่มีการ อักเสบและไม่มีการอักเสบโดยมีความหนาแน่นของ *Bacteroides* และ *Enterobacteriaceae* เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน<sup>10</sup> ดังนั้นการรักษาที่สามารถ เปลี่ยนความหนาแน่นของแบคทีเรียที่ผิดไปจากปกตินี้จึงน่าจะมีประโยชน์ใน การรักษาเช่นกัน<sup>11</sup>

### ปัจจัยทางพันธุกรรม

มีหลักฐานทางระบาดวิทยาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญ ของพันธุกรรมในโรคIBD (ตารางที่ 1 ) และนำไปสู่การตรวจคัดกรองหายีนที่เป็นสาเหตุของ IBD ในครอบครัวที่เป็นโรค พบว่ามียีนที่น่าจะเป็นสาเหตุอยู่ 7

ตำแหน่งคือ IBD1 บนโครโมโซม 16q, IBD2 บนโครโมโซม12q, IBD3 บนโครโมโซม 6p, IBD4 บนโครโมโซม14q, IBD5 บนโครโมโซม 5q, IBD6 บนโครโมโซม19p และ IBD7 บนโครโมโซม1p<sup>12</sup> ซึ่งบางตำแหน่งจะสัมพันธ์กับการเกิด UC (IBD2) ขณะที่บางตำแหน่งจะสัมพันธ์กับการเกิด CD (IBD1, IBD4, IBD5) ส่วนตำแหน่งที่เหลือจะสัมพันธ์กับทั้งสองโรค<sup>13</sup> โดยตำแหน่งที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ IBD อย่างชัดเจนที่สุดคือ CARD15/NOD2 (IBD1) เพราะผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งนี้จะมีความเสี่ยงที่จะเกิด CD เพิ่มขึ้นอย่างมาก<sup>14</sup> อย่างไรก็ตามโอกาสที่ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนจะเกิดโรคจริงๆแม้ในกลุ่มที่เป็น homozygous ก็ยังต่ำมากคือน้อยกว่า 1 ใน 25 (ตารางที่ 2) แสดงว่ายังจะต้องมีปัจจัยทางพันธุกรรมหรือสิ่งแวดล้อมอื่นอีกที่จะทำให้ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน CARD15/NOD2 เกิด CD ขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วย CD มีผู้ที่เป็น heterozygotes เพียงร้อยละ 10-30 และเป็น homozygotes หรือ compound heterozygotes แคร้อยละ 3-15 เท่านั้นและยังไม่พบการกลายพันธุ์ของ ยีน CARD15/NOD2 นี้ในผู้ป่วย CD ที่เป็นคนจีนเกาหลีและญี่ปุ่นอีกด้วย แสดงให้เห็นว่าน่าจะมียีนอื่นอีกหลายตำแหน่งที่เป็นสาเหตุของโรคนี้<sup>12</sup>

ดังนั้นถ้าสามารถหาหน้าที่และความสัมพันธ์ของโปรตีนที่สร้างจากยีนเหล่านี้ได้ก็จะทำให้เข้าใจถึงพยาธิกำเนิดของ IBD ได้ดีขึ้นและอาจนำไปสู่การรักษาใหม่ๆอีกด้วย แต่ในปัจจุบันยังไม่มี การรักษาโดยตรงที่ยีนเหล่านี้<sup>15</sup>

**ตารางที่ 1 ความสำคัญของพันธุกรรมในโรค IBD<sup>13</sup>**

1. อัตราการเกิดโรค IBD ในชาติพันธุ์ต่างๆมีความแตกต่างกันมาก เช่น CD พบได้ 43.6 ต่อแสนในคนผิวขาวแต่พบเพียง 5.6 ต่อแสนในคนเอเชีย
2. พบได้บ่อยขึ้นในหมู่ญาติของผู้ป่วย คือในญาติชั้นที่ 1 มีความเสี่ยงสัมพัทธ์ของโรค UC เพิ่มขึ้น 10 เท่า และของ CD เพิ่มขึ้น 14 เท่าแต่มีความเสี่ยงต่ำมากในคู่สมรส
3. พบในฝาแฝดได้บ่อยขึ้น
  - Monozygotic twins (CD, 37%; UC, 10%)
  - Dizygotic twins (CD, 7%; UC, 3%)
4. มีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการทางพันธุกรรมอื่น ได้แก่ Hermansky-Pudlak syndrome, Turner's syndrome, pachydermoperiostosis, glycogen storage disease type 1b, Wiskott-Aldrich syndrome
5. มีความสัมพันธ์กับโรคที่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรม ได้แก่ ankylosing spondylitis, psoriasis, eczema
6. มีความสัมพันธ์กับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคทางพันธุกรรม เช่น ASCA (Anti *Saccharomyces cerevisiae* antibody)

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13

**ตารางที่ 2 ความเสี่ยงต่อการเกิด CD ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของ CARD15/NOD2<sup>14</sup>**

Genotype	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR)	ความเสี่ยงสัมบูรณ์ (AR)
No mutation	1	.007
Simple heterozygous	3	.002
Compound heterozygous	44	.03
Homozygous	38	.03

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 14

## ปัจจัยทางภูมิคุ้มกัน

โดยปกติระบบภูมิคุ้มกันเยื่อบุลำไส้จะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแบคทีเรียในลำไส้ด้วยกลไกอันซับซ้อนที่จะจดจำเชื้อประจำถิ่นที่ไม่ก่อโรคและเชื้อก่อโรค โดยจะมี tolerance ต่อเชื้อประจำถิ่นที่ไม่ก่อโรคและจะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเพื่อกำจัดเชื้อก่อโรค ทำให้มีความสมดุลระหว่าง pro-inflammatory และ anti-inflammatory ซึ่งถ้ามีความผิดปกติทำให้เกิดความไม่สมดุลดังกล่าวมาแล้วก็จะทำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังของลำไส้ขึ้น<sup>16</sup>

ภาวะของการอักเสบแบบเรื้อรังที่เกิดขึ้นใน UC และ CD นี้จะเกิดโดยการทำงานของ T-cell lymphocytes โดยแม้ว่าการอักเสบที่เกิดขึ้นในลำไส้จะมีลักษณะแบบเดียวกันแต่กลไกการเกิดการอักเสบในทั้งสองโรคนี้น่าจะเกิดจากการกระตุ้นด้วยกลไกทางภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันเพราะการอักเสบใน CD จะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบ Th1 คือมีการสร้าง cytokines IL-12, TNF-alpha, และ interferon gamma อย่างมากในขณะที่การอักเสบใน UC จะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบ Th2 คือเป็นแบบ humoral immunity<sup>17</sup> ดังนั้น UC และ CD จึงอาจต้องการรักษาที่แตกต่างกันเนื่องจากมีกลไกในการเกิดการอักเสบที่ต่างกัน เช่นการให้ anti-tumor necrotic factor จะได้ผลดี ใน CD แต่จะไม่ค่อยได้ผลใน UC<sup>18</sup>

นอกจากนี้ยังมีเซลล์อื่น ๆ ที่มีส่วนในการทำให้เกิดการอักเสบ ได้แก่ epithelial, endothelial, mesenchymal และ nerve cell โดยเซลล์เหล่านี้จะสร้างสารที่ทำให้เกิดการอักเสบได้มากขึ้น เช่น cytokines, chemokines, prostanoids, neuropeptides รวมถึงมีการ express ของ adhesion

molecules บนพื้นผิวเพิ่มขึ้น<sup>19</sup> ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ก็น่าจะนำไปสู่การรักษาที่มีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้นได้เช่นเดียวกัน<sup>20</sup> (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 Biotechnology compounds ที่มีการศึกษาในการรักษา IBD<sup>20</sup>

เป้าหมายในการออกฤทธิ์	ข้อบ่งชี้	ระยะของการศึกษา
<b>Differentiation of Th lymphocytes into Th1 and Th2</b>		
Anti-interferon $\gamma$ antibody	CD	ระยะที่ II
Anti-interleukin 2 receptor antibody	UC	ระยะที่ IIa
Anti-interleukin 12 antibody	CD	ระยะที่ II
Interleukin 10	CD/UC	ระยะที่ III/II failed
<b>Lymphocyte trafficking</b>		
Anti-alpha4 integrin antibody (natalizumab)	CD/UC	ระยะที่ III/ IIa
Anti-alpha4beta7 integrin antibody (LDP-2)	CD/UC	ระยะที่ II/II
Anti-sense ICAM-1 (Isis 2302)	CD/UC	ระยะที่ III, failed/II
<b>TNF-mediated inflammation</b>		
Chimeric anti-TNF antibody (infliximab)	CD/UC	ระยะที่ IV/III
Humanized anti-TNF antibody (CDP571)	CD/UC	ระยะที่ III/IIa
TNF receptor fusion protein (etanercept)	CD	ระยะที่ II, failed
p55 TNF binding protein (onercept)	CD	ระยะที่ II
CNI-1493 (MAP-kinase inhibitor)	CD	ระยะที่ II
Thalidomide	CD	ระยะที่ IIa
<b>Miscellaneous</b>		
Interferon beta -1a	CD/UC	ระยะที่ II/ II
Granulocyte macrophage CSF	CD	ระยะที่ II
Epidermal growth factor	UC	ระยะที่ II
Keratinocyte growth factor 2 (repifermin)	UC	ระยะที่ II
Interleukin 11	CD	ระยะที่ III, failed
Anti-CD40 ligand antibody	CD	ระยะที่ II

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 20



## ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม

การที่มีอุบัติการณ์ของ IBD เพิ่มขึ้นในช่วงสั้นๆคือประมาณ 50 ปีมานี้ แสดงให้เห็นว่าปัจจัยที่น่าจะทำให้มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นน่าจะเป็นปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมมากกว่าปัจจัยอื่น<sup>21</sup> โดยมีสมมติฐานว่าการที่มีการติดเชื้อต่างๆ รวมถึงเชื้อปรสิตลดลงในช่วงต้นของวัยเด็กจะทำให้เกิดโรคภูมิแพ้และโรคภูมิแพ้ตนเองเพิ่มขึ้น เนื่องจากมีการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกันที่ลดลงในช่วงต้นของชีวิต (hygiene hypothesis)<sup>22, 23</sup> ซึ่งก็มีรายงานว่า การให้การรักษาด้วย ไข่ของปรสิต *Trichuris suis* จะทำให้การอักเสบของลำไส้ในผู้ป่วย UC ลดลงได้<sup>24</sup>

สำหรับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมอื่นๆที่มีผลต่อการเกิด IBD ได้แก่ การสูบบุหรี่, อาหารและยา, ภูมิลำเนา, สถานะทางสังคม, ความเครียด รวมไปถึงประวัติการผ่าตัดไส้ติ่ง โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนที่สุดคือ การสูบบุหรี่ซึ่งจะทำให้มีโอกาสเป็น CD สูงขึ้นแต่มีโอกาเป็น UC ลดลง<sup>21</sup> ซึ่งความรู้เกี่ยวกับปัจจัยเหล่านี้ก็จะทำให้สามารถดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ดีขึ้นอีกส่วนหนึ่งนอกเหนือไปจากการรักษาด้วยยา

จะเห็นได้ว่าความรู้ในเรื่องของพยาธิกำเนิดของ IBD จะทำให้มีความเข้าใจในการดูแลผู้ป่วยและให้การรักษาได้ดีขึ้นและจะเป็นพื้นฐานในการพัฒนาการรักษาต่อไป จึงควรที่แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องดังกล่าวด้วย

**References:**

1. Sartor RB. Does *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease? *Gut* 2005;54:896-8.
2. Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The immunology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol* 2002;20:495-549.
3. Rath HC, Schultz M, Freitag R, Dieleman LA, Li F, Linde HJ, Scholmerich J, Sartor RB. Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. *Infect Immun* 2001;69:2277-85.
4. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114:262-7.
5. Ohkusa T, Sato N. Antibacterial and antimycobacterial treatment for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:340-51.
6. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-9.
7. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Buschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995;102:448-55.
8. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004;118:229-41.
9. Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, Philpott DJ, Sansonetti PJ. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan

- through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 2003;278:8869-72.
10. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:44-54.
  11. Kennedy RJ, Kirk SJ, Gardiner KR. Promotion of a favorable gut flora in inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:189-95.
  12. Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, Colombel JF. Clinical relevance of advances in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Gastroenterology* 2004;126:1533-49.
  13. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003;124:521-36.
  14. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
  15. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: therapeutic implications. *Chin J Dig Dis* 2005;6:6-9.
  16. Singleton JW. Progress in inflammatory bowel disease. *Chin J Dig Dis* 2005;6:59-61.
  17. Monteleone I, Vavassori P, Biancone L, Monteleone G, Pallone F. Immunoregulation in the gut: success and failures in human disease. *Gut* 2002;50 Suppl 3:III60-4.

18. Hanauer SB. Medical therapy for ulcerative colitis 2004. *Gastroenterology* 2004;126:1582-92.
19. Fiocchi C. Intestinal inflammation: a complex interplay of immune and nonimmune cell interactions. *Am J Physiol* 1997;273:G769-75.
20. Sandborn WJ, Targan SR. Biologic therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:1592-608.
21. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004;3:394-400.
22. Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL. The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001;1:69-75.
23. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
24. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Jr., Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825-32.

# Immunoproliferative Small Intestinal Disease (IPSID)

นพ.อภิชาติ แสงจันทร์

IPSID หรืออีกชื่อหนึ่งที่ใช้กันทั่วไปคือ alpha heavy chain disease ในปัจจุบันถือว่าเป็น variant ของ extranodal marginal zone B-cell (MALT) lymphoma<sup>1</sup> พบบ่อยในประเทศกำลังพัฒนาโดยเฉพาะอย่างยิ่งแถบตะวันออกเฉียงและแอฟริกาเหนือ ผู้ป่วยจะมีปัญหาเรื่อง malabsorption หรือ protein losing enteropathy จึงถือว่า IPSID เป็น B-cell neoplasm ที่มีเอกลักษณ์ทางด้านระบาดวิทยา อาการทางคลินิก ลักษณะทางพยาธิวิทยาและพยาธิกำเนิดทางคลินิกหรือ molecular pathogenesis เป็นของตนเอง

## ระบาดวิทยา

ผู้ป่วย IPSID ส่วนใหญ่มีรายงานมาจากประเทศแถบแอฟริกาเหนือตะวันออกเฉียงและประเทศแถบเมดิเตอร์เรเนียน และมีรายงานส่วนน้อยมาจากแอฟริกากลางและใต้ เอเชียตะวันออกเฉียง อเมริกากลาง อเมริกาใต้<sup>2</sup> และมี

รายงานผู้ป่วยจากประเทศไทย<sup>3</sup> ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีฐานะยากจนอายุ  
ค่อนข้างน้อยโดยมีอายุเฉลี่ย 20-30 ปี

### ลักษณะอาการทางคลินิก

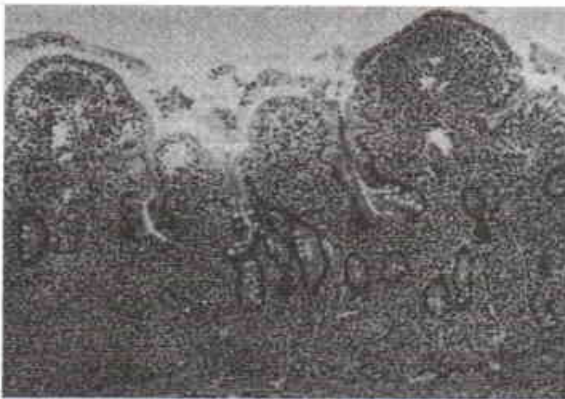
ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการท้องเสียเรื้อรังและมีอาการปวดท้องมานาน  
หลายเดือนหรือเป็นปี มีอาการและอาการแสดงของ malabsorption  
syndrome เช่น ชีด บวม ท้องมาน น้ำหนักลด อาจคลำพบก้อนในท้อง  
ร่วมกับมีอาการและอาการแสดงของลำไส้อุดตัน<sup>4</sup>

ผลตรวจ barium contrast study ของลำไส้เล็กจะพบลักษณะของ  
small bowel intestinal malabsorption (segmentation, dilation of bowel  
loops, distally diluted barium) และเมื่อการดำเนินโรคกลายเป็น  
lymphoma แล้วก็ไม่มีความแตกต่างจาก small bowel lymphoma อื่นๆ แต่  
อาจพบลักษณะที่จำเพาะในโรคนี้คือ serrated pattern หรือ postage stamp  
edge ของ duodenal mucosal fold<sup>5</sup> เมื่อส่องกล้องตรวจลำไส้เล็กจะพบ  
mucosa fold ของ second, third, fourth duodenum และ upper jejunum  
มีลักษณะบวม แดงและขรุขระเป็น nodule<sup>6</sup> เมื่อโรคเป็นมากขึ้นอาจเห็นเป็น  
เนื้องอกชัดเจนมักพบบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น

### ลักษณะทางพยาธิวิทยา

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญของ IPSID คือ พบ plasma cell  
และ centrocyte-like แทรกอยู่อย่างหนาแน่นกระจายไปตลอดลำไส้เล็กโดย  
เฉพาะที่ลำไส้เล็กส่วนต้น โดยที่เซลล์อยู่นิวรัลยังอยู่ในสภาพปกติส่วน crypt

จะมีจำนวนลดน้อยลง (รูปที่ 1) เมื่อโรคเป็นมากขึ้นจะพบว่า villi จะมีขนาดใหญ่ขึ้นและแบนลง (broadening and effacement of villi) และจะพบ high grade large-cell lymphoplasmacytic และ immunoblastic lymphoma แทรกเข้าไปใน submucosa และ muscular propria และพบ mucosal ulcer ได้ (รูปที่ 2)<sup>2</sup> ระยะเวลาในการเปลี่ยนแปลงจาก low grade เป็น high grade นั้นยังไม่ทราบชัดเจน แต่ผู้ป่วยที่เป็น IPSID associated lymphoma จะมีอายุเฉลี่ยมากกว่า low grade IPSID ประมาณ 6 ปี และส่วนใหญ่มักจะมีอาการย้อนหลังไป 5-10 ปี<sup>7</sup> แต่ก็มีรายงานผู้ป่วย IPSID เป็นโรคนานถึง 30 ปี โดยที่ไม่กลายเป็น lymphoma<sup>8</sup> ผู้ป่วย IPSID มักไม่มีรอยโรคที่ตับ ม้ามหรือต่อมน้ำเหลืองยกเว้นในระยะท้ายของโรค



รูปที่ 1 IPSID ระยะ early stage พบ lymphoplasmacytic proliferation ในชั้น lamina propria และมี villi ขนาดใหญ่ขึ้นร่วมกับ crypt มีจำนวนน้อยลงและขนาดสั้นลง



รูปที่ 2 IPSID ระยะ intermediate stage พบว่า villi แบนลงมากและมี crypt หลงเหลืออยู่น้อยมากพร้อมกับมี lymphoplasmacytic proliferation ในชั้น lamina propria และ submucosa และมี reactive follicles พบมี cellular atypia มากขึ้น

### พยาธิกำเนิด

1. genetic predisposition จากการพบ IPSID ในหมู่ญาติของผู้ป่วยร่วมกับพบความผิดปกติทางภูมิคุ้มกันในญาติใกล้ชิดของผู้ป่วย<sup>9</sup> แต่เป็นการยากที่จะบอกว่าสิ่งที่พบเป็นความผิดปกติเนื่องจากสาเหตุทางพันธุกรรมหรือเป็นจากการอยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน

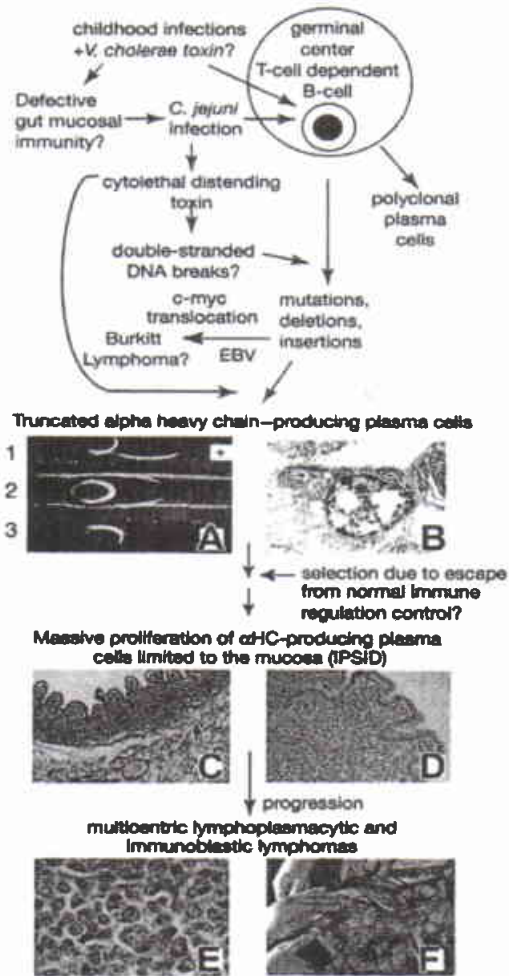
2. Acquired immune deficiency ทั้ง humeral และ cellular immunity ผู้ป่วย IPSID จะมีระดับ serum immunoglobulin ต่ำกว่าปกติและตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย tuberculin, mump ต่ำกว่าปกติ รวมถึง T lymphocyte ในผู้ป่วย IPSID ก็มีระดับต่ำกว่าปกติ<sup>10</sup>



3. Prolonged antigenic stimulus ในปัจจุบันมีหลักฐานว่าเชื้อที่อาจเป็นสาเหตุคือ *Campylobacter jejuni* เนื่องจากตรวจพบ *C. jejuni* ในลำไส้ของผู้ป่วย IPSID ที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ<sup>11</sup> และมีการศึกษาพบว่า cytolethal distending toxin ของ *C. jejuni* สามารถทำลาย double strand DNA ได้<sup>12</sup> จึงมีโอกาที่จะเกิดการกลายพันธุ์ของ B cell จนกลายเป็น plasma cell ที่ผิดปกติที่สร้าง alpha heavy chain (AHC) ที่ตัดสั้นผิดปกติได้ แต่ *C. jejuni* จะเป็นสาเหตุของ IPSID หรือไม่ยังไม่ทราบชัดเจนเพราะเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และโดยปกติแล้วเชื้อชนิดนี้จะไม่ colonized อยู่ในลำไส้ของมนุษย์ ยกเว้นในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ซึ่งในผู้ป่วย IPSID การพบ *C. jejuni* อาจเป็นผลที่ตามมาแทนที่จะเป็นต้นเหตุของโรคก็ได้<sup>13</sup>

ในปัจจุบันยังไม่ทราบว่าความผิดปกติใดเป็นสาเหตุที่เกิดขึ้นก่อนใน ระยะแรกของ IPSID จนกระทั่งมีการกลายพันธุ์เกิดเป็น lymphoplasmacytic และ immunoblastic lymphoma ซึ่งเป็นระยะสุดท้ายของโรค สรูป พยาธิกำเนิด ของ IPSID ได้ดังรูปที่ 3

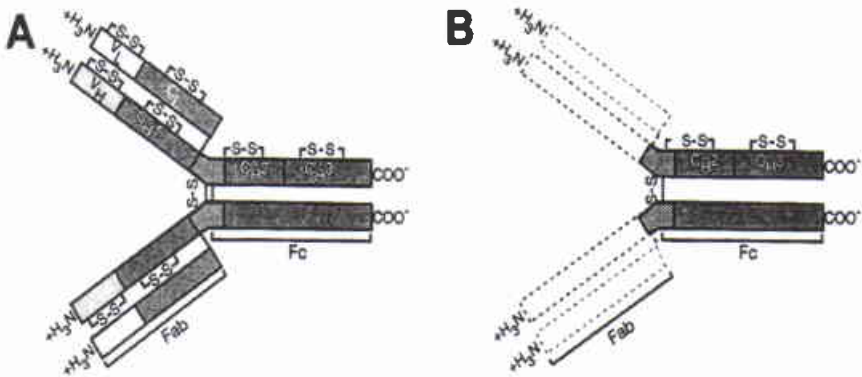
# Immunoproliferative Small Intestinal Disease (IPSID)



รูปที่ 3 แสดง pathogenesis และ progression ของ IPSID.

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ**

ความผิดปกติที่เป็นลักษณะสำคัญของ IPSID คือ พบ alpha heavy chain ( $\alpha$ HC) ที่ผิดปกติซึ่งเป็น heavy chain ของ alpha1 subclass ของ IgA ที่ขาดส่วน variable heavy chain ( $V_H$ ) และส่วนแรกของ constant domain ตามรูปที่ 4<sup>6</sup> สามารถตรวจพบได้ใน serum, jejunal juice โดย immunoelectrophoresis หรือ immunoselection technique หรือตรวจพบในชิ้นเนื้อของเยื่อบุลำไส้เล็กโดยวิธี immunohistochemical staining พบได้ถึงร้อยละ 70 ใน early IPSID แต่ใน advanced case จะพบเพียงร้อยละ 30 เท่านั้น<sup>14</sup> และตรวจไม่พบ light chain ในสิ่งส่งตรวจดังกล่าวข้างต้นและไม่พบ Bence Jones protein ในปัสสาวะ



รูปที่ 4 ภาพ  $\alpha$ HC molecular structure ของ IPSID (B) เทียบกับ normal IgA molecule (A).

จากการตรวจวิเคราะห์ DNA ในผู้ป่วย IPSID พบว่ามีการเรียงตัวผิดปกติของ heavy และ light chain gene ตั้งแต่ในระยะแรกของโรค ส่วนการศึกษาทาง cytogenetic พบว่ามี clonal abnormality ที่ตำแหน่ง p32 heavy chain locus บนโครโมโซม 14 และ light chain locus บนโครโมโซม 2 และ 22 ซึ่งเป็นความผิดปกติที่พบร่วมกับ lymphoma และ immunoproliferative disease<sup>6</sup>

### การวินิจฉัยโรค

ผู้ป่วย malabsorption syndrome ที่เกิดจาก IPSID จะตรวจ long GI study พบ serrated pattern ของ mucosal fold เมื่อส่องกล้องตรวจลำไส้เล็กจะพบ diffuse nodular lesion เนื่องจากมี diffuse infiltration ของ mucosal fold. การวินิจฉัยที่แน่นอนทำได้โดยการส่องตัดเย็บลำไส้เล็กมาตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยและส่งตรวจ immunologic study เพื่อหา  $\alpha$ HC ใน serum, jejunal juice, urine หรือ intestinal tissue

### การรักษา

เมื่อได้การวินิจฉัยแล้วต้องทำการผ่าตัดเพื่อประเมินระยะของโรค เนื่องจากพยาธิสภาพในลำไส้และในต่อมน้ำเหลืองไม่เท่ากัน การแบ่งระยะของ IPSID มีดังนี้<sup>4</sup>

Stage A: mature-looking lymphoplasmacytic infiltrate

Stage B: histologic transition between A and C

Stage C: unequivocal lymphoma

## Chemoattraction

หลังจาก eosinophil เข้าไปยังเนื้อเยื่อแล้ว โดยไปยังชั้น lamina propria ของระบบทางเดินอาหาร จะมีสาร chemotactic cytokine หลั่งออกมา เช่น leukotriene B<sub>4</sub>, platelet activating factor, IL<sub>16</sub>, eotaxin 1 and 2 ซึ่งสาร chemotaxine หรือเรียกว่า chemotactic cytokine เหล่านี้จะควบคุมการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว นำไปจับกับ CCR - 3 receptor ซึ่งเป็นที่จำเพาะของ eosinophil

## Survival and destruction in tissue

Eosinophil สามารถอยู่ในเนื้อเยื่อได้นานเป็นหลายๆ สัปดาห์ ขึ้นอยู่กับ cytokine ที่มีในกระแสเลือด ได้แก่ IL<sub>3</sub>, IL<sub>5</sub> และ GM-CSF ซึ่งสามารถยับยั้ง eosinophil apoptosis ได้นานอย่างน้อย 12-14 วันในหลอดทดลอง ขณะที่ถ้าไม่มี cytokine เหล่านี้ eosinophil จะอยู่ได้เพียง 48 ชั่วโมง glucocorticoid สามารถลดภาวะ eosinophilia ได้โดยการกดกระบวนการ transcription ของยีนในการสร้างสารตัวกลางของกระบวนการอักเสบ ได้แก่ IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, GM-CSF เป็นต้น และยังไปยับยั้ง cytokine dependent survival ของ eosinophil ได้ด้วย อย่างไรก็ตามอาจมีภาวะ glucocorticoid resistance ได้ การพิจารณายากกลุ่มอื่นๆ เช่น myelosuppressive agent เช่น hydroxyurea, interferon-alfa อาจช่วยลด eosinophilia ลงได้ แต่ทั้งนี้ก็ขึ้นกับความรุนแรงและสาเหตุของโรคเป็นสำคัญ ยากกลุ่มอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อกระบวนการ eosinophil chemotactic signal ที่มีใช้ ได้แก่

- 3<sup>rd</sup> generation antihistamine (เช่น cetirizine) จะทำหน้าที่ยับยั้ง vacuolization, accumulation ของ eosinophil หลังการถูกกระตุ้นด้วย allergen
- Cromolyn จะยับยั้ง mast cell degranulation; effector function ของ eosinophil มีผลต่อกระบวนการหลั่งสาร mediator
- Ketotifen ก็มีรายงานการใช้บ้าง แต่มีไม่มากนัก
- Montelukast สามารถลด eosinophilia ได้ แต่ไม่ลดอาการ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก

### ลักษณะอาการและอาการแสดง

EG มักพบในคนที่อายุน้อยกว่า 50 ปี และในเด็ก ส่วนลักษณะของอาการนั้น ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของระบบทางเดินอาหาร และความลึกของผนังลำไส้ที่ถูกทำลาย<sup>3, 8-17</sup> ตำแหน่งที่พบได้บ่อยของ EG คือส่วนกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งมักพบ eosinophil ทั้ง 2 ตำแหน่งร่วมกัน ส่วนในลำไส้ใหญ่มักพบความผิดปกติที่ cecum และ ascending colon นอกจากนี้ยังสามารถพบได้ทั้งในหลอดอาหาร ดับอ่อน และท่อทางเดินน้ำดี

ระดับความลึกของผนังลำไส้ที่ถูกทำลาย จะมีผลต่อลักษณะอาการและแบ่งได้ดังนี้

1. Mucosal predominant EG เป็นลักษณะที่พบได้บ่อยที่สุด มักแสดงอาการคล้ายภาวะลำไส้อักเสบเรื้อรัง คือมีถ่ายเหลว ปวดบิดรอบๆ สะดือ คลื่นไส้ อาเจียน ถ้าระดับความลึกของผนังลำไส้ที่ถูกทำลายมีมากขึ้น

อาจมีอาการของ malabsorption น้ำหนักลด ภาวะซีด ถ่ายมีเลือดปนได้  
ลักษณะทางพยาธิวิทยา อาจพบเป็น crypt abscess, erosion หรือ  
ulceration

2. Muscularis layer EG อาจมาด้วยอาการของ intestinal  
obstruction เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้อง ปวดท้อง ลักษณะอาการ  
ทางพยาธิวิทยาจะพบ eosinophil แทรกไปตามชั้นกล้ามเนื้อ โดยที่ mucosa  
จะดูปกติ

3. Serosal involvement EG จะพบได้น้อยกว่ากลุ่มอื่นๆ และอาจ  
มาด้วยอาการของ ascites ที่มี eosinophil เด่น อาจมี pleural effusion หรือ  
ร่วมกับมีอาการของ gut obstruction ลักษณะพยาธิวิทยาจะพบเป็น  
fibrinous exudate ร่วมกับเซลล์ eosinophil

ในประเทศไทยนั้นได้มีรายงานผู้ป่วย eosinophilic gastroenteritis  
ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2525-2543 รวมทั้งสิ้น 15 รายดังสรุปไว้ในตารางที่ 1 แต่อาจมี  
อคติจากการที่เป็นกรณีที่ค้นได้ จากรายงานผู้ป่วยที่ได้ผลขึ้นเนื่องจากการ  
ผ่าตัดเป็นส่วนใหญ่ และปัญหาการสืบค้นชื่อโรคที่ยังไม่มีใน ICD system

ส่วน eosinophilic esophagitis (EE) นั้น มีรายงานช่วงแรกๆ ใน  
ผู้ป่วยเด็กที่มีอาการ gastroesophageal reflux ซึ่งเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับ  
food allergy ต่อมาก็มีรายงานในผู้ป่วยผู้ใหญ่ มีอายุเฉลี่ย  $42 \pm 4$  ปี<sup>18-20</sup> ซึ่ง  
สาเหตุการเกิดโรคยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเหมือนในผู้ป่วยเด็กหรือไม่ เริ่มรายงาน  
โดย Kelly's ในปี 1995 หลังจากนั้นก็มีรายงานเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ อาการหลักที่มา  
พบแพทย์คือ dysphagia (ร้อยละ 93), reflux symptom (ร้อยละ 43), food  
impaction ร้อยละ 50 , พบว่ามีประวัติภูมิแพ้ ร้อยละ 22 ตำแหน่งที่มีอาการ

ผิดปกติจากการตรวจด้วยการกลืนแบบเรียม พบ stricture เฉลี่ย 5.1 ซม. โดยเฉพาะที่ distal part พบถึงร้อยละ 70 ลักษณะเด่นคือ multiple fixed ring-like indentation concentric pattern

ตารางที่ 1 รายงานผู้ป่วย Eosinophilic gastroenteritis ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2525-2543

รายงาน	จำนวนผู้ป่วย	อาการแสดง	ตำแหน่งโรค ผลการรักษา
อรุณ เผ่าสวัสดิ์ รพ.ศิริราช พ.ศ.2525	1	diffuse gastritis with sea food and dust allergy (without eosinophilia)	surgery
Saowanee Yenrudi รพ.จุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2529	8 range 30 – 50 yr .M5, F3	abdominal pain - 4/8 large bowel - 3/8 small bowel - 1/8 stomach	surgery
Songroj Pradubkaew ร.พ. Macormic เชียงใหม่ พ.ศ.2529	1 (24 yr, M)	intussusception with focal eosinophilic leading point	surgery (recovered uneventful)
วิโรจน์ พานิช รพ. ชุมพร พ.ศ. 2533	1 (15 yr, F)	intestinal obstruction at jejunum with polypoid mass (intussusception)	surgery (no symptom at 5 months follow-up)
Panida Mukdeeprom ร.พ. สระบุรี พ.ศ.2535	1	chronic abdominal pain, diarrhea vomiting	-



## Eosinophilic Gastroenteritis

สยาม ศิรินครปัญญา ร.พ. ราชวิถี พ.ศ.2540	1 (32 yr,F)	abdominal pain with diarrhea	
สุมนา รัตนนันทวาที ร.พ.ชลบุรี พ.ศ.2541	1 (40 yr,F)	small bowel obstruction	surgery + prednisolone 1 month (no recurrence at 1year)
Sirikan Yamada ร.พ.เชียงใหม่ พ.ศ.2543	1	partial small bowel obstruction	surgery

: จาก Thai Index Medicus (ตุลาคม 2548)

### การตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารอาจพบลักษณะ

superficial white exudate และ eosinophilic microabscess (ขนาด 1-2 มม.) ในชั้น squamous epithelium มีบางรายงานใช้คำว่า "red on microscopy, white on endoscopy" อย่างไรก็ตามปริมาณ eosinophil ที่ตรวจพบไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการ มีข้อมูลติดตามผู้ป่วย EE กลุ่มนี้ไปนาน โดยเฉลี่ย 7.2 ปี พบว่ากว่าร้อยละ 90 ยังมีอาการกลืนลำบากแต่น้ำหนักของผู้ป่วยส่วนใหญ่ปกติ ได้ทำการส่องกล้องซ้ำและตรวจผลชิ้นเนื้อจากหลอดอาหาร ยังคงพบ eosinophil อยู่ กลุ่มผู้ป่วยที่มี peripheral eosinophilia จะมีอาการ dysphagia ได้บ่อยกว่ากลุ่มที่ไม่มี และไม่พบว่ามี eosinophil เคลื่อนไปยังอวัยวะส่วนอื่นๆ เช่น กระเพาะอาหารและลำไส้

## การวินิจฉัยโรค

จำเป็นต้องอาศัยข้อมูลหลายด้านประกอบกัน คือ

1. ประวัติ อาการและอาการแสดง
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจเอ็กซเรย์ และการตรวจด้วยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร ร่วมกับลักษณะพยาธิสภาพที่ตรวจพบ โดยต้องแยกสาเหตุอื่นๆ ที่พบได้บ่อยกว่า เช่น การติดเชื้อหนอนพยาธิ เป็นต้น

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ที่สำคัญมีดังนี้

- CBC อาจพบ eosinophilia แต่ในผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีค่าสูงขึ้นไม่มากนัก
- การตรวจอุจจาระ ว่ามีลักษณะการอักเสบมีเลือดปนหรือไม่ รวมทั้งตรวจหาหนอนพยาธิ เช่น strongyloidiasis เพื่อแยกโรค ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการคล้ายๆ กันออกไปก่อนหรือมองหาหลักฐานของ malabsorption
- Stool Charcot-Leyden crystal อาจพบได้จากการมี eosinophil ถูกขับออกมาในลำไส้ โดยมีลักษณะเป็น "hexagonal bipyramidal crystal" ดังรูปที่ 1 ซึ่งจะเห็นได้ดีขึ้นเมื่อตรวจหาโดยใช้กล้อง fluorescence microscopy
- การตรวจ stool เพื่อหาสาร mediator เช่น eosinophil cation protein, eosinophil protein อาจช่วยในการวินิจฉัยได้

### แนวทางการรักษามีดังนี้<sup>15</sup>

- ใน early-stage ให้รักษาด้วย tetracycline หรือ metronidazole+ampicillin หรือ metronidazole+tetracycline ถ้าไม่ดีขึ้น ภายใน 6 เดือนหรือไม่ได้ complete response ภายใน 12 เดือน ควรให้ยาเคมีบำบัด ในการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะนั้นถ้าลักษณะทางพยาธิวิทยา มี atypia มาก การตอบสนองต่อการรักษาจะยิ่งต่ำลง

- ในกรณีที่เป็น lymphoma แล้วควรเริ่มการรักษาด้วยเคมีบำบัด ร่วมกับการผ่าตัดเอา lymphoma mass ที่มีขนาดใหญ่ออก ถ้ามีก้อนในท้อง มากอาจให้ total abdominal radiation ร่วมด้วย

### การพยากรณ์โรค

พยากรณ์โรคดีในผู้ป่วย stage A ที่ตอบสนองต่อการให้ยาปฏิชีวนะ โดยรวมทุกระยะแล้วอัตราการมีชีวิตอยู่ที่ 5 ปีมีประมาณร้อยละ 70<sup>16</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissue. Lyon, France:IARC;2001
2. Fine KD, Stone MJ.  $\alpha$ - Heavy chain disease, Mediterranean lymphoma, and immunoproliferative small intestinal disease. A review of clinicopathological features, pathogenesis and differential diagnosis. Am J Gastroenterol 1999;94:1139-52

## Immunoproliferative Small Intestinal Disease (IPSID)

3. Pramoolsinsap C, Kurathong S, Atichartakarn V, Nitiyanand P. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID) in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993;24:11-7.
4. Khojasteh A, Haghghi P. Immunoproliferative Small Intestinal Disease: Portrait of a potentially preventable cancer from the third world. *Am J Med* 1990;89:483-90.
5. Vessal K, Dutz W, Kohout E, Rezvani L. Immunoproliferative small intestinal disease with duodenojejunal lymphoma: radiologic changes. *Am J Roentgenol*. 1980;135:491-7.
6. Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood* 2005;105:2274-80.
7. Al-Saleem T, Zardawi IM. Primary lymphomas of the small intestine in Iraq : a pathological study of 145 cases. *Histopathology*. 1979;3:89-106.
8. Lin OS, Gray GM. Immunoproliferative small intestinal disease: Prolonged 30-year course without development of lymphoma. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2769-74
9. Alsabti EAK, Safo MH, Shaheen A. Lymphocyte subpopulations in normal family members of patients with alpha-chain disease. *J Surg Oncol* 1979;11:365-74.
10. Al-Saleem T. Evidence of acquired immune deficiencies in Mediterranean lymphoma : a possible aetiological link. *Lancet*. 1978;2:709-12.
11. Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P and et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350:239-48.

12. Hassane DC, Lee RB, Pickett CL. *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin promotes DNA repair responses in normal human cell. *Infect Immun* 2003;71:541-5.
13. Peterson MC. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. 2004;350:1685-6.
14. Al-Saleem TI, Qadiry WA, Issa FS, King J. The immunoselection technic in laboratory diagnosis of alpha heavy-chain disease. *Am J Clin Pathol*. 1979;72:132-3.
15. Rambaud JC, Halphen M, Galian A, Isapis A. Immunoproliferative small intestinal disease: Relationships with alpha-chain disease and Mediterranean lymphomas. *Springer Semin Immunopathol* 1990;12:239-50.
16. Akbulut H, Soykan I, Yakaryilmaz F, Icii F, Aksoy F and et al. Five-year results of the treatment of 23 patients with immunoproliferative small intestinal disease: a Turkish experience. *Cancer*. 1997;80:8-14.

## Eosinophilic Gastroenteritis

นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข

Eosinophilic gastroenteritis (EG) เป็น spectrum ของโรคที่มีรายงานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1937 โดย Kaijser มีลักษณะเด่นที่พบเซลล์ eosinophil แทรกในชั้นเนื้อเยื่อของระบบทางเดินอาหาร ทำให้มีความหลากหลายของอาการและอาการแสดงโดยมีสาเหตุกระตุ้นให้เกิดอาการแตกต่างกันไป ภาวะ food hypersensitivity ถูกตั้งไว้เป็นสาเหตุอันหนึ่ง แต่ข้อมูลสนับสนุนยังมีไม่มากพอ และมักจะพบหลักฐานในเด็กมากกว่าในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามการหยุดหรือหลีกเลี่ยงอาหารที่สงสัยว่าเป็นต้นเหตุก็อาจไม่ช่วยให้อาการดีขึ้น นอกจากนี้เกือบร้อยละ 50 ของผู้ป่วย EG ไม่มีประวัติภูมิแพ้เลย<sup>1-3</sup>

### พยาธิกำเนิด

หลักฐานสำคัญที่พบเกี่ยวกับโรค EG ก็คือการพบบทบาทที่สำคัญของ eosinophil chemotaxine หรือ cytokine เช่น eotoxin, GCSF, IL<sub>3</sub>, IL<sub>5</sub> ซึ่งนำไปสู่การทำให้เกิดการทำลายเยื่อบุลำไส้ ในระดับต่างๆกันไปส่งผลให้เกิดอาการทางทางคลินิกนั้น แต่สิ่งนี้อาจนำไปสู่ข้อสงสัยและนำไปสู่การ

วินิจฉัยโรคคนนอกจากลักษณะอาการทางคลินิกก็คือ การตรวจพบว่ามีภาวะ eosinophilia โดยค่าปกติจะพบ eosinophil ได้ ร้อยละ 1-3 ของเม็ดเลือดขาว ใน peripheral blood และค่าปกติสูงสุดที่มีได้คือ 350 เซลล์/ม.ม.<sup>3</sup> และแบ่ง eosinophilia เป็น 3 ระดับ ตามจำนวน ได้ดังนี้

- Mild eosinophilia: มีจำนวน eosinophil 351-1,500 เซลล์/ม.ม.<sup>3</sup>
- Moderate eosinophilia: มีจำนวน eosinophil 1,500-5,000 เซลล์/ม.ม.<sup>3</sup>
- Severe eosinophilia: มีจำนวน eosinophil >5,000 เซลล์/ม.ม.<sup>3</sup>

สาเหตุของ eosinophilia ที่พบบ่อยทั่วโลกคือ การติดเชื้อหนอนพยาธิ ภาวะภูมิแพ้ การแพ้ยา โรคที่มีอาการแสดงแบบ systemic เช่น Churg-Strauss syndrome, idiopathic hypereosinophilic syndrome, lymphoma เป็นต้น

ระดับ eosinophil ที่สูงขนาด moderate-severe จำเป็นต้องได้รับการตรวจหาสาเหตุ ซึ่งอาจแบ่งสาเหตุเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้<sup>4,5</sup>

1. Primary eosinophilia ซึ่งเป็นความผิดปกติของ hemotopoietic stem cell บางครั้งอาจเรียก eosinophilic leukemia อาจเป็นผลจากการเพิ่มจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวอย่างผิดปกติ เช่น ใน chronic myelomonocytic leukemia

2. Secondary eosinophilia เป็นกลุ่มที่ระบบ hematopoietic ปกติ แต่มีจำนวน eosinophil ที่เพิ่มขึ้นจาก cytokine ที่เกิดจากระบบการอักเสบมากกระตุ้น ซึ่งมีกระบวนการ 4 ขั้นตอน<sup>6-7</sup>

1. Differentiation ของ progenitor cell เป็นขั้นตอน proliferation ในไขกระดูก
2. Adhesion และ migration ที่เป็นขั้นตอนการเกิดปฏิกริยาระหว่าง eosinophil กับ endothelial cell
3. Chemoattraction เป็นขั้นตอนการนำ eosinophil ไปยังตำแหน่งจำเพาะของโรค
4. Activation destruction ของ eosinophil

#### Differentiation ของ progenitor cells และ proliferation

กระบวนการ proliferation นั้น มี cytokine ที่สำคัญ 3 ตัวคือ interleukin-3 ( $IL_3$ ),  $IL_5$  และ granulocyte-macrophage colony stimulatory factor (GM-CSF) โดย  $IL_5$  เป็นตัวสำคัญที่สุดที่นำไปสู่การ differentiation และกระตุ้นให้มีการปล่อย eosinophil จากไขกระดูกไปสู่กระแสเลือด ซึ่งการสร้าง  $IL_5$  ที่มากเกินไป มักเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของ T-helper lymphocyte (Th - 2) โดยเฉพาะผู้ป่วยภูมิแพ้

#### Adhesion-Migration

ขั้นตอนนี้เป็นการนำเอา eosinophil จากกระแสเลือดไปยังเนื้อเยื่อ ซึ่งเป็นผลจากปฏิกริยาระหว่าง eosinophil กับ endothelial cell โดยผ่านโมเลกุลที่นำไป คือ P-selectin และมี adhesion molecule คือ integrin family มาทำให้ eosinophil ยึดแน่นในเนื้อเยื่อบริเวณนั้นๆ



- การส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อตัดชิ้นเนื้อบริเวณที่สงสัยว่ามี การอักเสบมาตรวจทางพยาธิวิทยา      ดูว่ามีลักษณะของ eosinophil infiltration ในผนังลำไส้หรือไม่ โดยแนะนำให้ biopsy ที่ส่วนกระเพาะอาหารตรงที่เป็น fold บวมหนา โดยเฉพาะที่ antrum ส่วนในลำไส้เล็ก อาจพบลักษณะ diffuse mucosal pattern with nodules, sawtooth mucosa ซึ่งแนะนำให้ทำ sampling biopsy หลายๆ ชิ้น ในตำแหน่งต่างๆ กัน โดยทางพยาธิวิทยาใช้เกณฑ์การตรวจพบ eosinophil > 20 เซลล์/ high power field ในลำไส้เล็กส่วนปลายหรือลำไส้ใหญ่ อาจพบเป็น intraluminal mass ซึ่งจะมีอาการของลำไส้อุดตันได้นั้น การตรวจทางรังสีวิทยา เช่น barium study หรือ long GI อาจช่วยให้เห็นตำแหน่งการอุดตันได้

### การวินิจฉัยแยกโรค

1. Hypereosinophilic syndrome ซึ่งมีลักษณะการอักเสบของ กระเพาะอาหารและลำไส้แบบ diffuse มักพบ peripheral eosinophilia (> 1,500 เซลล์/ม.ม.<sup>3</sup> นานเกินกว่า 6 เดือน) มีอาการปวดท้อง และพบ eosinophil ในอวัยวะอื่นๆ ได้ด้วย

2. Periarteritis nodosa มีอาการแบบ systemic มากกว่าและ ลักษณะการเกิดโรคคือมี eosinophil แทรกบริเวณ prevascular อาจมี nodular polypoid mucosa จากการตรวจเอ็กซเรย์หรือการส่องกล้องได้ ซึ่ง เกิดจากภาวะอักเสบหรือภาวะขาดเลือด

3. Parasitic infestation ซึ่งพบได้บ่อยในบ้านเรา ได้แก่ hookworm, ascariasis, strongyloidiasis, capillariasis ซึ่งอาจทำให้มี peripheral eosinophilia ได้ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ก็มีท้องเสีย ปวดท้องเรื้อรัง การตรวจหาไข่พยาธิโดยวิธี concentration 2-3 ครั้ง ร่วมกับการตรวจหาพยาธิจาก duodenal juice จะช่วยเพิ่มโอกาสการพบพยาธิได้มากขึ้น

4. กลุ่มโรคที่มีการดำเนินโรคเรื้อรังซึ่งอาจมาด้วยอาการแรกๆคล้ายกับ EG ได้เช่น gastrointestinal lymphoma, Crohns disease แต่ในทางพยาธิสภาพวิทยาของ Crohns disease อาจพบลักษณะ granuloma, architectural distortion, และ fibrosis ได้มากกว่า

### การรักษา<sup>3, 21-26</sup>

1. การหา food allergen อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีสิ่งกระตุ้นชัดเจน แต่ในผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่พบ จึงไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบ skin test หรือดกินอาหารนั้นๆ ไปตลอดชีวิต แนะนำให้งดอาหารนั้นๆ ชั่วคราว และติดตามดูอาการ

2. Oral corticosteroid ขนาด 20-40 ม.ก./วัน มักได้ผลดีในผู้ป่วยส่วนใหญ่ โดยให้ทาน 7-10 วัน มักจะมีอาการดีขึ้น แต่อาจมีอาการเป็นซ้ำๆ ได้

- กรณี EE มีการใช้ esophageal dilatation ในรายที่มีอาการตีบชัดเจน ร่วมกับการใช้ยา oral steroid, topical steroid เช่น propionate fluticasone ก็พบว่ามียารายงานสนับสนุนว่าได้ผล แต่ไม่มี randomized controlled trial ส่วนยาอื่นๆ เช่น proton

pump inhibitor, antihistamine ก็มีการใช้ร่วมด้วย เพื่อช่วยลด  
อาการ reflux

3. การรักษาอื่นๆ เช่น การผ่าตัดลำไส้ส่วนที่มีการอักเสบมักไม่มีความจำเป็น ยกเว้นกรณีมีอาการของลำไส้อุดตันชัดเจน

### การพยากรณ์โรค

หลังการรักษาอาการของ EG มักควบคุมได้ใน 2 สัปดาห์ และส่วนใหญ่จะมีพยากรณ์โรคที่ดีในระยะยาว แต่อาจมีอาการเป็นๆ หายๆ โดยมีรายงานประมาณร้อยละ 33 ที่มีอาการเป็นซ้ำ จากการติดตามนาน 4 ปี<sup>3, 8-26</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Blackshaw AJ, Levisohn DA. Eosinophilic infiltrates of the gastrointestinal tract. *J Clin Pathol* 1986; 39:1-7.
2. Wershil BK, Walker WA. The mucosal barrier, IgE-mediated gastrointestinal events, and eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 387-404.
3. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathologic study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990;31:54-8,
4. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991;324:1110-8.
5. Rothenberg ME . Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338:1592-600.

## Eosinophilic Gastroenteritis

6. Guitart J, Roufosse F, Schandene L, Cogan E, Suzuki R, Seto M, et al. Idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 2000;342: 659-61.
7. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:11-28.
8. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, Shih SC, Wang TE. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol.* 2003 ;9:2813-6.
9. Chak A, Faulx A, Davessar N, Willis J. Eosinophilic enteritis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:601-2.
10. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine* 1970; 49: 299-319.
11. Kristopaitis T, Neghme C, Yong SL, et al. Giant antral ulcer: a rare presentation of eosinophilic gastroenteritis - case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1205-1208.
12. McNabb PC, Fleming CR, Higgins JA, Davis GL. Transmural eosinophilic gastroenteritis with ascites. *Mayo Clin Proc* 1979; 54:119-22.
13. Naylor AR, Pollet JE. Eosinophilic colitis. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 615-18.
14. Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:S28-S35
15. Schoonbroodt D, Horsmans Y, Laka A, et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting with colitis and cholangitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40:308-14.
16. Bolukbas FF, Bolukbas C, Uzunkoy A, Baba F, Horoz M, Ozturk E. A dramatic response to ketotifen in a case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1782-5.

17. Le CD, Nguyen H. Eosinophilic gastroenteritis, ascites, and pancreatitis: a case report and review of the literature. *Southern Med J* 2004; 97:906-5.
18. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003 ;125:1660-9.
19. Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C, Kocoshis SA, Putnam PE. Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia. *Dig Dis Sci*. 2003;48:22-9.
20. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, et al. White specks in the esophageal mucosa: An endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc*. 2004 ;59:835-8.
21. Zimmerman SL, Levine MS, Rubesin SE, Mitre MC, Furth EE, Laufer I , et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis in adults: the ringed esophagus. *Radiology* 2005;236:159-65.
22. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 ;4:221-9.
23. Hogan SP, Rothenberg ME. Review article: The eosinophil as a therapeutic target in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ;20:1231-40.
24. Kukuruzovic RH, Elliott EE, O'Loughlin EV, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004065.
25. Noel RJ, Putnam PE, Collins MH, Assa'ad AH, Guajardo JR, Jameson SC, Rothenberg ME. Clinical and immunopathologic effects of swallowed

fluticasone for eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004 ;2:568-75.

26. Katsinelos P, Pilpilidis I, Xiarchos P, Christodoulou K, Papagiannis A, Tsolkas P, et al . Oral administration of ketotifen in a patient with eosinophilic colitis and severe osteoporosis. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1072-4.

# Autoimmune Pancreatitis

นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

สาเหตุของภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรังหรือ chronic pancreatitis (CP) ที่พบบ่อยที่สุดในทางคลินิกได้แก่ alcoholic และ idiopathic CP ซึ่งมีลักษณะที่สำคัญได้แก่ อาการปวดท้องเรื้อรัง pancreatic calcification การเกิดพังผืดแทนที่เนื้อตับอ่อนจนเกิด exocrine และ endocrine insufficiency ในที่สุดมักมีลักษณะการดำเนินโรคที่เป็นการทำลายแบบถาวร ในช่วง 10 ปี หลังนี้ได้มีความตื่นตัวกันอย่างมากถึง autoimmune pancreatitis (AIP) ซึ่งเป็น CP ที่มีลักษณะพิเศษและจำเพาะในหลายๆด้านที่แตกต่างจาก CP ทั่วไป (ตารางที่ 1) ทั้งทางคลินิก รังสีวิทยา พยาธิวิทยา และที่สำคัญที่สุดคือ พบว่าเป็น CP ที่ reversible ได้ด้วยการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์

## Nomenclature และคำจำกัดความ

Sarles เป็นแพทย์คนแรกที่รายงานผู้ป่วย primary inflammatory sclerosis of the pancreas ร่วมกับ hypergammaglobulinemia และสงสัยว่าน่าจะเป็น autoimmune disease ในปี 1961<sup>1</sup> นับตั้งแต่นั้นก็ได้มีรายงานผู้ป่วยที่มีลักษณะคล้ายคลึงกันในชื่อต่างๆ ได้แก่ lymphoplasmacytic

sclerosing pancreatitis, chronic inflammatory sclerosis of the pancreas, chronic sclerosing pancreatitis, sclerosing pancreatocholangitis, nonalcoholic duct-destructive pancreatitis, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis, pseudotumorous (tumefactive) chronic pancreatitis ในปี 1995 Yoshida <sup>2</sup> เป็นคนแรกที่เสนอให้ใช้ชื่อ "autoimmune pancreatitis" และเป็นชื่อที่ได้รับการยอมรับมากที่สุดในปัจจุบัน

#### ตารางที่ 1 ลักษณะของ autoimmune pancreatitis

ลักษณะทางคลินิก	Abdominal pain: none or minimal Obstructive jaundice Absence of acute pancreatitis
หลักฐานทาง autoimmunity	Increased gammaglobulin Presence of autoantibodies Coexisting or preceding autoimmune diseases
ภาพทางรังสีวิทยา	Diffuse enlargement of pancreas Diffuse irregular narrowing of main pancreatic duct Biliary stricture Rare pancreatic calcifications or pseudocysts
ลักษณะทางพยาธิวิทยา	Lymphoplasmacytic infiltrate, obliterative phlebitis
ผลการรักษา	Improved with steroid treatment

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง 3<sup>3</sup>



## ความชุก

ความชุกและอุบัติการณ์ของ AIP ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ข้อมูลจากญี่ปุ่น อิตาลี สหรัฐอเมริกา และเกาหลีพบว่า AIP พบได้ประมาณร้อยละ 4-6 ของผู้ป่วย CP<sup>4,5</sup>

ในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อน และได้รับการผ่าตัดเนื่องจากสงสัยมะเร็งตับอ่อน ข้อมูลจาก 5 การศึกษาใหญ่ๆรวมผู้ป่วยมากกว่า 3,000 ราย พบว่าประมาณร้อยละ 10 จะเป็น benign lesion ซึ่งในนี้ร้อยละ 70 จะเป็น CP<sup>6</sup> ในกลุ่ม CP นี้พบว่าถ้าอ่านบททวนลักษณะทางพยาธิวิทยาดี้อาจพบ AIP ถึงเกือบร้อยละ 60<sup>7</sup> ดังนั้นโดยรวมๆแล้วประมาณร้อยละ 2-3 ของผู้ป่วยที่ผ่าตัดก้อนที่ตับอ่อนเป็น AIP<sup>8</sup>

## พยาธิกำเนิด

สาเหตุที่แท้จริงของ AIP ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เนื่องจากการที่พบ AIP ร่วมกับ hypergammaglobulinemia และ autoantibody หลายๆตัว มีพยาธิสภาพที่พบ infiltration ของ lymphocyte และ plasma cell รอบ pancreatic ductal epithelium พบร่วมกับ autoimmune disease หลายๆภาวะ และตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ ดังนั้นจึงเชื่อว่าพยาธิกำเนิดน่าจะเป็น autoimmunity โดยมี target antigen คือ pancreatic ductal epithelium และ inflammatory cell ที่พบส่วนใหญ่เป็น T lymphocyte ทั้ง CD4+ และ CD8+<sup>9</sup> นอกจากนี้เนื่องจากพบว่าผู้ป่วย AIP มักมีระดับ IgG4 ในเลือดสูง<sup>10</sup> ซึ่งพบได้น้อยในโรคอื่นๆเช่น CP ทั่วไป, PBC, PSC และ Sjogren's syndrome เป็นต้น Kamisawa พบว่าในผู้ป่วย AIP พบมี IgG4-positive cell

ตามอวัยวะต่างๆได้ เช่น peripancreatic lymph node, bile duct, gallbladder, duodenum, bone marrow และ salivary gland<sup>11-13</sup> ดังนั้นจึงเสนอว่า AIP อาจเป็น systemic IgG4-related autoimmune disease เพียงแต่อาจมาด้วยอาการนำทางตับอ่อนก่อนอาการของระบบอื่นๆ บทบาทของ IgG4 ในพยาธิกำเนิดของ AIP ปัจจุบันนี้ยังไม่ทราบ

### ลักษณะทางคลินิก

AIP พบได้ในผู้ชายมากกว่าหญิงในสัดส่วนประมาณ 2:1 อายุพบได้ตั้งแต่ 30-80 ปีแต่พบมากที่สุดคือช่วงอายุ 50-60 ปี<sup>3-5</sup> อาการทางคลินิกที่พบมากที่สุดจะคล้ายคลึงกับมะเร็งตับอ่อน ได้แก่ obstructive jaundice (ร้อยละ 40-80)<sup>3-5</sup> จากการรกดเบียดส่วนปลายของท่อน้ำดีหรือ distal common bile duct (CBD) โดยตับอ่อนที่บวม, รองลงมาคืออาการปวดท้อง (แต่ภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันพบได้น้อยมาก), น้ำหนักลดพบได้บ่อย และร้อยละ 42-76 จะพบเบาหวาน<sup>3-5</sup> ซึ่งส่วนใหญ่เป็น recent-onset type II DM

### Associated Autoimmune Disease หรือ Extrapancreatic Involvement

มีรายงานพบ AIP ร่วมกับ autoimmune disease หลายๆ ภาวะ เช่น Sjogren's syndrome<sup>14-22</sup>, primary sclerosing cholangitis (PSC)<sup>10,23-26</sup>, ulcerative colitis<sup>26,27</sup> rheumatoid arthritis<sup>9</sup> ซึ่งบอกได้ยากว่าเป็นความสัมพันธ์กับโรคเหล่านี้จริง หรืออาการเหล่านี้เป็นอาการแสดงหนึ่งของ AIP ซึ่งเป็น systemic disease

Extrapancreatic involvement ของ AIP ที่อวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากตับอ่อน ที่มีรายงานได้แก่

- Extrahepatic bile duct ลักษณะคล้ายคลึงกับที่พบใน PSC แต่ที่แตกต่างจาก PSC ทั่วไปคือมักเป็นที่ท่อน้ำดีหลักหรือ main CBD และพบใน intrahepatic bile duct ได้น้อย<sup>10,23-26,28</sup> พบว่าทุเลาเมื่อได้คอร์ติโคสเตียรอยด์<sup>29</sup>
- Retroperitoneal fibrosis โดยผู้ป่วยจะมาด้วย obstructive uropathy<sup>22,23,30-34</sup>
- Membranous nephropathy<sup>35</sup>, chronic tubulointerstitial nephritis<sup>36</sup>
- Sialadenitis<sup>28,37</sup>
- Thyroiditis<sup>35</sup>
- Abdominal lymphadenopathy<sup>28,38</sup>
- Hepatic pseudotumor<sup>39</sup>

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พบ elevated serum amylase หรือ lipase ได้บ่อย (ร้อยละ 63)<sup>9</sup> แต่ส่วนใหญ่ระดับมักไม่เกิน 3 เท่าของค่าปกติ ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ obstructive jaundice จะพบ direct hyperbilirubinemia และ alkaline phosphatase สูงขึ้น

Hypergammaglobulinemia พบได้ร้อยละ 37-76 (เฉลี่ยร้อยละ 62) ของผู้ป่วย<sup>5</sup> Hamano ได้รายงานในปี 2001<sup>10</sup> ว่า elevated IgG4 มีความไว

และความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 95 และ 97 ตามลำดับในการวินิจฉัย AIP และแยกจากโรคตับอ่อนชนิดอื่นๆได้ แต่รายงานจากประเทศอื่นๆพบว่า IgG4 มีความไวและความจำเพาะไม่ดีเท่ากับการศึกษาของ Hamano เช่น การศึกษาจากประเทศสเปนพบมีความไวเพียงร้อยละ 32<sup>40</sup> สาเหตุหนึ่งอาจเนื่องจากการศึกษาใหม่ๆระยะหลัง include AIP ที่มี spectrum กว้างขวางมากขึ้นเรื่อยๆ

Autoantibody หลายชนิดพบได้ในผู้ป่วย AIP ในความถี่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Autoantibody ในผู้ป่วย autoimmune pancreatitis<sup>9</sup>

Autoantibody	ความถี่ (ร้อยละ)
Antinuclear antibody (ANA)	75
Anticarbonic anhydrase antibody (ACA II)	55
Antilactoferrin (ALF)	75
Rheumatoid factor (RF)	25
Antismooth muscle antibody (SMA)	15
Antimitochondrial antibody (AMA)	0

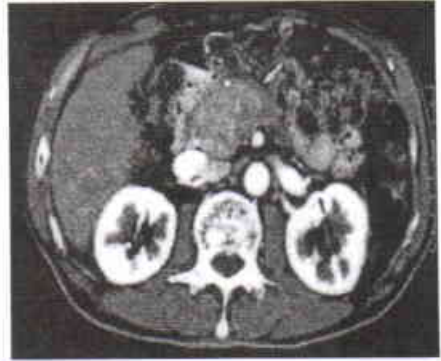
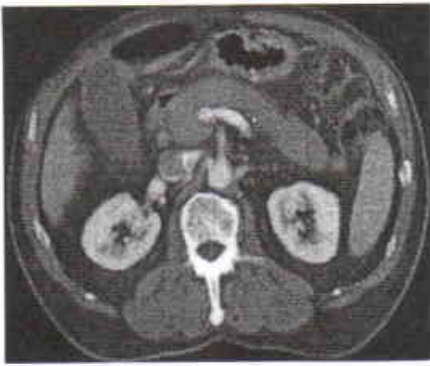
### ลักษณะทางรังสีวิทยา

#### Ultrasonography

อาจพบ hypoechoic diffuse or focal enlarged pancreas

### Computed tomography

ลักษณะที่พบได้แก่ sausage-shaped diffusely enlarged pancreas (รูปที่ 1A) หรือเป็น focal enlarged pancreatic mass หลังฉีด contrast มักพบ delayed, prolonged contrast enhancement บางรายจะพบ capsule-like low density rim ใน delayed enhanced CT (รูปที่ 1B) ซึ่งจะสนับสนุนว่าเป็น AIP<sup>41</sup>



รูปที่ 1: A CT scan ของผู้ป่วย autoimmune pancreatitis แสดง "sausage-shaped" pancreas; B Hypodensity capsule-like rim ในผู้ป่วย focal autoimmune pancreatitis

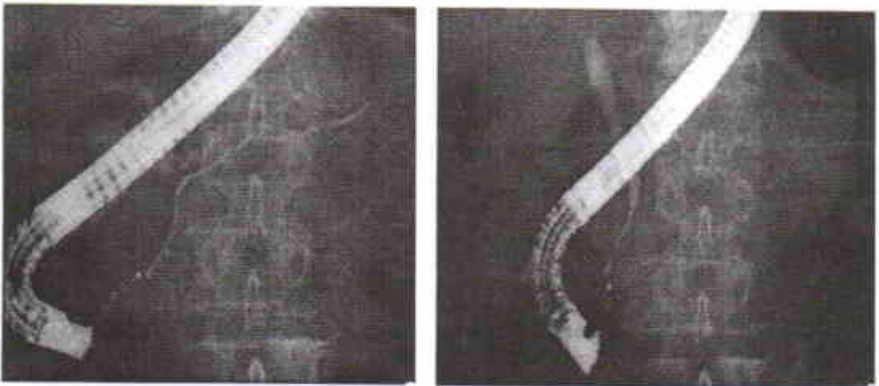
### MRI / MRCP

MRI ยังมีการศึกษาไม่มากนัก จะพบ diffuse or focal enlarged pancreas เช่นกันแต่จะเป็น hypointensity with delayed enhancement on T2-weighted และพบ rim-like enhancement ได้<sup>41</sup>

MRCP ยังมีการศึกษาน้อย พบ irregular narrowing of pancreatic duct ได้แต่ไม่ไวหรือแม่นยำเท่ากับการทำ ERCP

## ERCP

ลักษณะที่สำคัญคือ focal or diffusely irregular narrowing of pancreatic duct <sup>42</sup> (รูปที่ 2A) โดยถ้าไม่พบ upstream pancreatic duct dilatation จะเป็นข้อสำคัญในการแยก AIP จาก CP หรือมะเร็งตับอ่อน ในรายที่มี obstructive jaundice มักพบ smooth-tapering stenosis of intrapancreatic part of CBD (รูปที่ 2B) ซึ่งต่างจากที่เกิดจากมะเร็งตับอ่อน



**รูปที่ 2:** ERCP ของผู้ป่วย autoimmune pancreatitis; A Pancreatography แสดง diffuse narrowing and strictures of pancreatic duct; B Cholangiography แสดง smooth-tapering distal CBD stenosis

## EUS

พบเป็น diffuse hypoechoic pancreatic enlargement หรือ focal hypoechoic mass ซึ่งแยกไม่ได้จากมะเร็งตับอ่อน อาจพบ celiac หรือ peripancreatic lymphadenopathy (อาจโตถึง 3 ซม.ได้) มี vascular involvement ได้ แต่จะมักไม่พบลักษณะทาง EUS ของ CP ทั่วไป<sup>43</sup>

ใน AIP มักไม่พบ pancreatic calcification และ pseudocyst แต่ระยะหลังเริ่มมีรายงานว่าพบ pancreatic calcification ได้ในรายที่เป็นมานานๆหรือมีอาการเป็นซ้ำหลายๆครั้ง<sup>44</sup>

## พยาธิวิทยา

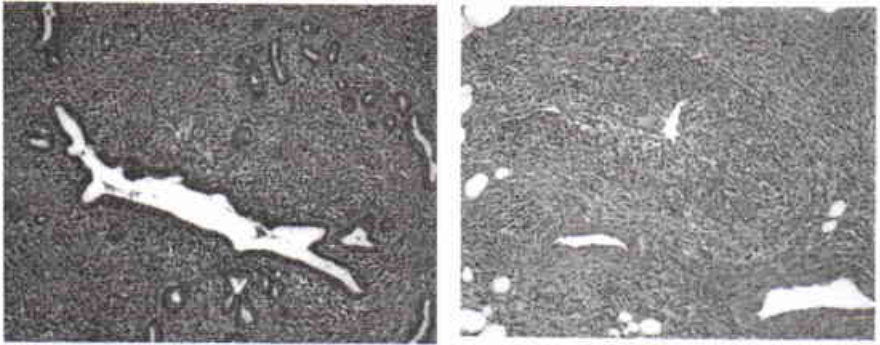
### Gross appearance

ลักษณะทาง gross ของ AIP จะเป็น diffuse หรือ focal involvement โดยเฉพาะที่ส่วนหัวของตับอ่อนก็ได้ ตับอ่อนส่วนที่มีพยาธิสภาพจะมีลักษณะ firm หรือ hard consistency มีสีเหลืองอ่อนจนถึงเทา ข้อแตกต่างจาก CP ทั่วไปคือ AIP มักไม่พบ fat necrosis, pseudocyst และ pancreatic calcification พบลักษณะการตีบของ intrapancreatic part ของท่อน้ำดีได้บ่อย แต่มักเป็น smooth tapering จากการกดเบียดของ ส่วนหัวของตับอ่อนที่บวมซึ่งแตกต่างจากที่พบในมะเร็งตับอ่อนทั่วไป ส่วนต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องที่โตก็พบได้บ่อย

### ลักษณะทางพยาธิวิทยา

มีลักษณะที่จำเพาะที่พบได้ 2 แบบคือ<sup>45,46</sup>

1. *Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)* เป็นรูปแบบที่พบได้บ่อยที่สุด ของผู้ป่วย AIP พยาธิวิทยาจะพบ lymphocyte (ส่วนใหญ่เป็น CD4+ และ CD8+ lymphocyte) และ plasma cell จำนวนมาก infiltrate รอบๆ epithelium ของ main และ interlobular pancreatic duct แทรกสลับร่วมกับ collagen fiber รอบๆ (รูปที่ 3A) ductal epithelium มักปกติ อาจพบ eosinophil หรือ neutrophil ได้บ้าง มี acinar, interstitial, และ peripancreatic fibrosis และพบ obliterative phlebitis ของ vein ในตับอ่อนซึ่งค่อนข้างจำเพาะ (รูปที่ 3B)

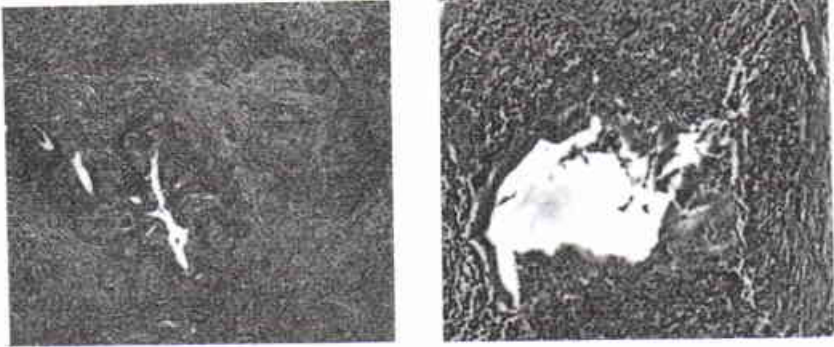


รูปที่ 3: ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ LPSP; A Periductal infiltration by dense lymphoplasmacytic cells; B Obliterative phlebitis

2. *Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)* เป็นรูปแบบที่พบได้น้อยกว่า พยาธิวิทยาจะพบ neutrophil infiltrate รอบๆแต่มีการทำลายของ pancreatic duct epithelium ด้วยทำให้เกิด focal



detachment และ disruption ของ epithelium อาจพบ microabscess ร่วมด้วยได้แต่จะไม่พบobliterative phlebitis (รูปที่ 4)



รูปที่ 4: ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ IDCP; A Periductal infiltration by neutrophil, lymphoplasmic cells; B Disruption of pancreatic ductal epithelium

ท่อน้ำดีที่ถูกทำลายใน AIP จะหนาขึ้นมากเพราะถูก infiltrate ด้วย lymphocyte และ plasma cell เช่นกัน ส่วน lymphadenopathy ใน AIP มักเป็น follicular hyperplasia

#### การวินิจฉัยและการวินิจฉัยแยกโรค

เกณฑ์การวินิจฉัย AIP ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละศูนย์ต่างๆ ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งมีรายงานผู้ป่วย AIP มากที่สุดในโลกใช้เกณฑ์ diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis 2002 โดย Japan Pancreas Society แสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** Japan Pancreas Society Criteria for autoimmune pancreatitis 2002

1. Pancreatic imaging studies show diffuse narrowing of the main pancreatic duct with irregular walls ( $>1/3$  length of the entire pancreas) and diffuse enlargement of the pancreas
2. Laboratory data demonstrate abnormally elevated levels of serum gammaglobulin, and/or IgG, or the presence of autoantibodies
3. Histopathological examination of the pancreas shows fibrotic changes with lymphocyte and plasma cell infiltration

การวินิจฉัยต้องมีข้อ 1 ร่วมกับข้อ 2 หรือ 3

การวินิจฉัยแยกโรค AIP จาก alcoholic CP (ACP) ในกรณีที่ผู้ป่วยดื่มเหล้าด้วย ACP มักพบ pancreatic atrophy, calcification ได้บ่อย พบ pseudocyst ได้ และมักมี dilated pancreatic duct ซึ่งต่างจาก AIP ที่มักมี swollen pancreas, narrowing pancreatic duct และไม่พบ calcification หรือ pseudocyst

การแยก AIP ชนิด focal จากมะเร็งตับอ่อนชนิด adenocarcinoma มีความยากมาก ใน AIP อาจไม่มี upstream pancreatic duct dilatation เห็นตำแหน่งก้อน, อาจพบ multiple strictures ของ pancreatic duct และ smooth tapering CBD ในขณะที่มะเร็งตับอ่อนจะพบ upstream dilatation และ pancreatic duct cut-off ได้ การตรวจ serum CA 19-9 ไม่ช่วยในการแยกโรค

ในทางคลินิก ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ obstructive jaundice และพบก้อนที่ส่วนหัวของตับอ่อนควรสงสัยมะเร็งตับอ่อนก่อนเป็นอันดับแรก แต่

clues ที่ควรสงสัย AIP และควรสืบค้นเพิ่มเติม (เช่นทำ ERCP ดู pancreatography, ตรวจ serum gammaglobulin และ IgG4 level) เพราะอาจทำให้วินิจฉัย AIP และอาจหลีกเลี่ยงการผ่าตัด Whipple's operation โดยไม่จำเป็นในผู้ป่วยบางรายได้ ได้แก่<sup>3</sup>

1. ตับอ่อนมี diffuse enlargement
2. ผู้ป่วยมี obstructive jaundice แต่ไม่สามารถตรวจพบก้อนที่ตับอ่อนได้จาก CT หรือ EUS
3. มี high (เช่น hilar) biliary stricture, fleeting stricture, multiple biliary stricture, ร่วมด้วย
4. ERCP พบ irregular narrowing pancreatic duct แต่ไม่มี upstream dilatation

ถ้าตรวจ serum gammaglobulin และ IgG4 แล้วไม่สนับสนุน AIP หรือยังไม่สามารถแยกจากมะเร็งตับอ่อนได้อย่างมั่นใจ การส่งผู้ป่วยเพื่อผ่าตัดยังคงน่าจะเป็นทางเลือกที่ปลอดภัยกับผู้ป่วยที่สุด มากกว่าการลองรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นเวลา 2-4 สัปดาห์ เพราะผู้ป่วยที่มีก้อนที่ส่วนหัวของตับอ่อนและต้องผ่าตัด เพียงร้อยละ 2-3 เท่านั้นที่จะเป็น AIP<sup>8</sup> ปัจจุบันเริ่มมีข้อมูลการทำ EUS-FNA<sup>43</sup> หรือ EUS-trucut biopsy<sup>47</sup> เพื่อวินิจฉัย AIP และเบื้องต้นพบว่ายังวินิจฉัยได้ไม่ไวพอ และจำนวนผู้ป่วยในการศึกษายังน้อย

## การรักษา

แม้เป็นที่ยอมรับกันว่าการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์จะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีมากในผู้ป่วย AIP แต่สูตรในการให้ยังคงมีความแตกต่างกัน

อยู่ทางญี่ปุ่นมักเริ่มด้วย prednisolone 30-40 ม.ก.ต่อวันเป็นเวลา 1-2 เดือน หลังจากนั้นลดลง 5 ม.ก.ทุก 1-2 สัปดาห์<sup>5</sup> ในขณะที่ center ทางอิตาลีจะเริ่มด้วย 50-75 ม.ก.ต่อวันแล้วลดลง 2.5-5 ม.ก.ต่อสัปดาห์<sup>4</sup> การตอบสนองต่อการรักษาดูได้จากทั้งอาการทางคลินิก, CT จะพบว่าก้อนหรือตับอ่อนที่บวมเล็กน้อยและ pancreatic duct stricture จาก ERCP จะดีขึ้นใน 4-8 สัปดาห์ แต่พบว่าผู้ป่วยบางรายสามารถหายได้เองโดยไม่ต้องรักษา

### การดำเนินโรคและพยากรณ์โรค

ข้อมูลการดำเนินโรคของ AIP เมื่อได้รับการรักษายังมีไม่มากนัก รายงานของ Okazaki<sup>9</sup> พบว่าในผู้ป่วย 30 ราย 21 รายตอบสนองดีต่อคอร์ติโคสเตียรอยด์ 2 รายได้รับการผ่าตัด และ 4 รายดีขึ้นได้เองโดยไม่ต้องรักษา

Kamisawa<sup>48</sup> รายงานผู้ป่วย AIP 23 ราย 10 รายได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ ทุกรายดีขึ้นแต่ 5 รายมี pancreatic atrophy ตามมา, 6 รายได้รับการผ่าตัด, 7 รายได้ biliary bypass หรือ supportive treatment ซึ่งในจำนวนนี้ 2 รายทุเลาได้เอง ผู้ป่วย 7 รายมีเบาหวานและ 4 รายดีขึ้นเมื่อได้คอร์ติโคสเตียรอยด์

ผลของการผ่าตัด pancreatoduodenectomy เพื่อรักษา AIP ข้อมูลในผู้ป่วย 37 รายติดตามเป็นเวลาเฉลี่ย 33 เดือน พบว่าไม่มีรายใดมี recurrent jaundice มี recurrent pancreatitis เพียง 1 ราย<sup>49</sup>

## สรุป

AIP เป็น CP ที่มีลักษณะจำเพาะ ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วย obstructive jaundice จากก้อนที่ตับอ่อนที่คล้ายคลึงกับมะเร็งตับอ่อน แม้ว่าการตรวจ gammaglobulin และ IgG4 ร่วมกับ imaging studies รวมทั้ง pancreatography จะมีลักษณะที่แตกต่างและพอช่วยแยกจาก CP และมะเร็งตับอ่อนทั่วไปได้ แต่หัวใจสำคัญคือแพทย์ควรคำนึงถึงภาวะนี้ไว้ เพราะการวินิจฉัยได้จะทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องเสี่ยงต่อการผ่าตัดที่ไม่จำเป็น เพราะโรคนี้รักษาได้ผลดีมากด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์

## เอกสารอ้างอิง

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas: an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis 1961; 6:688-698.
2. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995; 40:1561-8.

3. Lara LP, Chari ST: Autoimmune pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7:101-6.
4. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, Cavallini G: Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003 ;27:1-13.
5. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK: Autoimmune chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1605-16.
6. Wolfson D, Barkin JS, Chari ST, Clain JE, Bell RH, Jr., Alexakis N, Neoptolemos JP: Management of pancreatic masses. *Pancreas* 2005; 31:203-17.
7. Yadav D, Notahara K, Smyrk TC, Clain JE, Pearson RK, Farnell MB, Chari ST: Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:129-35.
8. Hughes DB, Grobmyer SR, Brennan MF: Preventing pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: cost effectiveness of IgG4. *Pancreas* 2004; 29:167.
9. Okazaki K: Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment. The Japanese experience. *Jop*2005; 6:89-96.
10. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
11. Kamisawa T: IgG4-positive plasma cells specifically infiltrate various organs in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2004; 29:167-8.

12. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H: Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2811-2.
13. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis is a pancreatic lesion of IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1114.
14. Semba D, Morioka Y: [A case of primary sclerosing cholangitis associated with chronic pancreatitis and Sjogren syndrome]. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1987; 84:2745-9.
15. Sood S, Fossard DP, Shorrock K: Chronic sclerosing pancreatitis in Sjogren's syndrome: a case report. *Pancreas* 1995;10:419-21.
16. Nieminen U, Koivisto T, Kahri A, Farkkila M: Sjogren's syndrome with chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and pulmonary infiltrations. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:139-42.
17. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Kondo T: Clinical aspects of autoimmune pancreatitis in Sjogren's syndrome. *Jop* 2001;2:88-92 .
18. Akahane C, Takei Y, Horiuchi A, Kawa S, Nishimori I, Ikeda S: A primary Sjogren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Intern Med* 2002; 41:749-53.
19. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, Egawa N, Nakajima H: Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003; 52:683-7.
20. Kulling D, Tresch S, Renner E: Triad of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjogren's syndrome: Case report and review. *Gastrointest Endosc* 2003;57:118-20.

21. Pickartz T, Pickartz H, Lochs H, Ockenga J: Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:1295-9.
22. Fukui T, Okazaki K, Yoshizawa H, Ohashi S, Tamaki H, Kawasaki K, Matsuura M, Asada M, Nakase H, Nakashima Y, Nishio A, Chiba T: A case of autoimmune pancreatitis associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjogren's syndrome. *Pancreatology* 2005; 5:86-91.
23. Barreda F, Contardo C, Leon A, Navarrete J, Figueroa R, Attanasio F: [Primary sclerosing cholangitis associated with Sjogren's syndrome, retroperitoneal fibrosis and chronic pancreatitis. Report of a case]. *Rev Gastroenterol Peru* 1989;9:106-14 .
24. Ichimura T, Kondo S, Ambo Y, Hirano S, Ohmi M, Okushiba S, Morikawa T, Shimizu M, Kato H: Primary sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1221-4.
25. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991;22:387-95.
26. Kini D, Aggarwal R, Saraswat VA, Naik SR: Symptomatic chronic calcific pancreatitis in a patient with idiopathic ulcerative colitis and sclerosing cholangitis. *Indian J Gastroenterol* 2000;19:29-30.
27. Saisho H: Pseudotumorous pancreatitis as an extraintestinal manifestation of ulcerative colitis: another member of so called "autoimmune pancreatitis"? *Intern Med* 2001;40:1172-3.



28. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A: Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:904-7.
29. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Aoki S, Kobayashi S, Okamoto T, Nomura T, Joh T, Itoh M: Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30:20-5.
30. Duvic C, Desrame J, Leveque C, Nedelec G: Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2397-9.
31. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Nakamura F, Hamada H, Nakajo M: Autoimmune pancreatitis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:993-5.
32. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403-4.
33. Kamisawa T, Matsukawa M, Ohkawa M: Autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis. *Jop* 2005; 6:260-3.
34. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T, Inoue T: Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas* 2003;26:92-4.
35. Merino JL, Fernandez Lucas M, Teruel JL, Valer P, Moreira V, Arambarri M, Ortuno J: [Membranous nephropathy associated to autoimmune thyroiditis, chronic pancreatitis and suprarenal insufficiency]. *Nefrologia* 2004;24:376-9.

36. Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, Sonomura K, Umemura S, Kishimoto N, Nose A, Tokoro T, Kijima Y, Yamahara H, Nagata T, Masaki H, Umeda Y, Okazaki K, Iwasaka T: Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:e18-25.
37. Dooreck BS, Katz P, Barkin JS: Autoimmune pancreatitis in the spectrum of autoimmune exocrinopathy associated with sialoadenitis and anosmia. *Pancreas* 2004;28:105-7.
38. Horiuchi A, Kaneko T, Yamamura N, Nagata A, Nakamura T, Akamatsu T, Mukawa K, Kawa S, Kiyosawa K: Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2607-9.
39. Kanno A, Satoh K, Kimura K, Masamune A, Asakura T, Unno M, Matsuno S, Moriya T, Shimosegawa T: Autoimmune pancreatitis with hepatic inflammatory pseudotumor. *Pancreas* 2005;31:420-3.
40. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Corts J, Navarro S, Mora J, Lopez-Hoyos M, Sabater L, Ferrandez A, Bautista D, Perez-Mateo M, Mery S, Sastre J: Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005;54:703-9.
41. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, Lauwers GY, Fernandez CD, Warshaw AL, Simeone JF: Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004; 233:345-52.
42. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Ota H, Kiyosawa K: ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:494-9.

43. Farrell JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR: EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;60:927-36
44. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, Saegusa H, Komatsu K, Muraki T, Arakura N, Imai Y, Hasebe O, Kawa S: Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004;99:932-7.
45. Kloppel G, Luttges J, Lohr M, Zamboni G, Longnecker D: Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 2003;27:14-9.
46. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC: Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1119-27.
47. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, Smyrk TC, Clain JE, Harewood GC, Pearson RK, Rajan E, Topazian MD, Yusuf TE, Chari ST, Petersen BT: EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:467-72.
48. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A: Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 2005;5:234-8; discussion 238-40.
49. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA, Sohn TA, Abraham SC, Yeo CJ, Lillemoie KD, Choti MA, Campbell KA, Schulick RD, Hruban RH, Cameron JL, Leach SD: Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237:853-8; discussion 858-9.

# Autoimmune Cholestatic Syndrome

พญ. อภัสณี ไสภณสฤกษ์สุข

## Primary Biliary Cirrhosis

### บทนำ (introduction)

ในปีค.ศ.1851 Addison และ Gull เป็นคนแรกที่บรรยายถึงโรคท่อน้ำดีอุดตันที่เข้าได้กับโรค primary biliary cirrhosis (PBC)<sup>1</sup> ต่อมา Ahren et al ได้เรียกโรคนี้ว่าโรค primary biliary cirrhosis<sup>2</sup> ซึ่งในปัจจุบันถือว่าเป็น misnomer เป็นที่ทราบแล้วว่าโรค PBC เป็นโรคที่มีการอุดตันของท่อน้ำดีเรื้อรัง (chronic cholestatic liver diseases) มีการทำลายของท่อน้ำดีในตับ (chronic granulomatous destruction of the intralobular bile duct) ร่วมกับมี portal และ periportal inflammation โรคอาจดำเนินไปจนถึงระยะสุดท้ายจนเกิดภาวะตับแข็ง (cirrhosis) ได้ ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่แท้จริงของโรค แต่จากหลักฐานที่มีอยู่เชื่อว่ามี ความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (genetic) และสิ่งแวดล้อม (environment) การตรวจ antimitochondrial antibody (AMA) ที่ค้นพบโดย Walker et al. ในปี 1965<sup>3</sup> จัดว่าเป็น landmark ทางประวัติศาสตร์ของโรค PBC จนถึงปัจจุบัน AMA ยังคงเป็น hallmark ของการวินิจฉัยโรค

PBC ที่มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ค่อนข้างสูง ถึงแม้ว่าจะพบผู้ป่วยด้วยโรค PBC ในทุกเชื้อชาติ แต่จะพบอุบัติการณ์สูงมาก ในบางพื้นที่ เช่น ในประเทศแถบยุโรปตอนเหนือ<sup>4</sup> เพศมีบทบาทสำคัญ เช่น พบโรค PBC ในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายด้วยอัตราส่วน 9:1 และอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยอยู่ที่ 50 ปี<sup>4</sup>

**อาการนำ (clinical presentation) และโรคที่เกิดร่วม (associated disorder)**

การดำเนินของโรค PBC สามารถแบ่งได้เป็น 3 ระยะ คือ 1) Asymptomatic phase 2) Symptomatic phase 3) Short-lasting preterminal phase<sup>5</sup> นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบ positive AMA โดยที่ไม่มีผลเลือดของตับผิดปกติ เมื่อติดตามอาการของผู้ป่วยกลุ่มนี้ไป พบว่าผลเลือดตับเริ่มมีความผิดปกติในเวลาเฉลี่ย 5.6 ปี (0.9-19 ปี)<sup>6</sup> ความชุกของผู้ป่วยในระยะ asymptomatic phase เพิ่มขึ้นในช่วงเวลา 10-20 ปีที่ผ่านมา จาก 20% เป็น 80%<sup>4-8</sup> อาการของผู้ป่วย PBC ในระยะ symptomatic phase ที่พบบ่อย ได้แก่ คัน (pruritus) และอ่อนเพลีย (fatigue)<sup>4-8</sup> อาการแสดงที่ตรวจพบทั้งในระยะ asymptomatic และ symptomatic ได้แก่ ตับโต (hepatomegaly) ม้ามโต (splenomegaly) และเหลือง (jaundice) โดยที่อาการเหลืองพบเพียง 10% โดยเฉพาะในระยะปลายๆ (late stage) ของโรค PBC<sup>4-8</sup> ความชุกของอาการและอาการแสดงดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 ผู้ป่วยโรค PBC อาจอยู่ในระยะ asymptomatic phase ได้นานถึง 10-20 ปี<sup>5,8</sup> เมื่อพิจารณาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรค PBC จะเห็นว่าผู้ป่วย PBC ในระยะ asymptomatic นี้

มีอัตราการรอดชีวิตต่ำกว่าคนทั่วไป (general population) แต่ก็ยังสูงกว่าผู้ป่วย PBC ในระยะที่มีอาการหรือ symptomatic phase<sup>5,9,10</sup> แต่เมื่อผู้ป่วยที่ไม่มีอาการมาก่อน เริ่มแสดงอาการ (symptomatic) เช่น คัน อ่อนเพลีย หรือเหลือง ก็จะมีอัตราการรอดชีวิตต่ำลงเท่ากับผู้ป่วยที่มีอาการตั้งแต่ต้น<sup>5,10</sup> ระยะของโรค PBC สามารถบอกได้จากพยาธิสภาพที่ตับ (liver pathology) ซึ่งแบ่งได้เป็น 4 ระยะตามตารางที่ 2 รายงานที่ผ่านมาพบว่าส่วนใหญ่ผู้ป่วย asymptomatic phase มักมีพยาธิสภาพของตับอยู่ในระยะขั้นต้น (early stage) มีเพียง 34%-57% ที่มีพยาธิสภาพของตับอยู่ในระยะปลาย (late stage) หรือระยะ 3 และ 4 ในขณะที่ 79%-82% ของผู้ป่วย symptomatic มีพยาธิสภาพของตับอยู่ในระยะท้ายๆ<sup>8</sup> กลุ่มโรคทาง autoimmune disorder ที่พบร่วมกับโรค PBC ได้มากที่สุดได้แก่ keratoconjunctivitis sicca (Sjogren's syndrome)<sup>4</sup> พบได้ถึง 75% ของผู้ป่วยโรค PBC<sup>4</sup> อุบัติการณ์ของกลุ่มโรคเหล่านี้ที่พบในโรค PBC แสดงดังในตารางที่ 3<sup>4</sup>

ตารางที่ 1 อาการนำ (clinical presentation) ของโรค primary biliary cirrhosis

	Historical reports	Recent reports
Asymptomatic	20-25%	61-80%
Symptomatic		
Fatigue	66%	18.9%
Pruritus	55%	21.0%
Jaundice	10-16%	3.0%
Ascites	1.0%	3.0%
Bleeding	3.1%	1.3%

**ตารางที่ 2** การแบ่งระยะ (staging) ทางพยาธิสภาพของโรค primary biliary cirrhosis

Stage	Popper & Schaffner 1970	Ludwig et al. 1978
I	Cholangitis	Portal hepatitis
II	Ductular proliferation	Periportal hepatitis
III	Precirrhotic stage	Bridging necrosis and/or fibrosis
IV	Cirrhosis	Cirrhosis

**ตารางที่ 3** โรค autoimmune disorders ที่เกิดร่วมกับโรค primary biliary cirrhosis

Disorders	Prevalence
Sicca syndrome	50-75%
Renal tubular acidosis	50%
Gallstones	30%
Thyroid dysfunction	15%
Scleroderma	15%
Raynaud's syndrome	10%
CREST syndrome	5%
Positive ANA	50-60%

**การวินิจฉัยโรค (diagnosis)**

การวินิจฉัยโรค PBC อาศัยสิ่งตรวจพบ 3 อย่างได้แก่ 1) Positive AMA (มากกว่า1:40), 2) การเพิ่มขึ้นของระดับ alkaline phosphatase เป็นเวลานานกว่า 6 เดือน, 3) ลักษณะพยาธิสภาพของตับที่เข้าได้กับโรค PBC ถ้ามีครบทั้ง 3 ข้อจัดเป็น definite diagnosis แต่ถ้ามีเพียง 2 ใน 3 ข้อจัดเป็น probable diagnosis<sup>4,7,8</sup> subtype ของ AMA ที่มีความสำคัญในโรค PBC ได้แก่ M<sub>2</sub> ซึ่งเป็น antibody direct against the pyruvate dehydrogenase

complex (PDC)-E2 ที่ inner mitochondrial membrane ของ bile duct endothelial cell<sup>9</sup> เนื่องจากค่า AMA มีความไวและความจำเพาะสูงถึง 98% การตรวจพิสูจน์พยาธิสภาพของตับด้วยการเจาะตับ (liver biopsy) อาจไม่มีความจำเป็นในกรณีที่ AMA ให้ผลบวกแล้ว<sup>4,7,8,11</sup> มีผู้ป่วยบางรายที่มีระดับของ alkaline phosphatase สูงขึ้นและพยาธิสภาพของตับเข้าได้กับ PBC แต่ไม่พบ positive AMA (ไม่ว่าจะด้วยวิธีทั่วไปได้แก่ immunofluoresence หรือด้วยวิธีอื่น ๆ ที่มีความแม่นยำสูงกว่าเช่น immunoblotting) ภาวะนี้ถูกเรียกว่า autoimmune cholangitis พบได้ประมาณ 10% ของผู้ป่วย PBC ทั้งหมด<sup>4,7,8,11</sup> การดำเนินโรคของ PBC ที่มีหรือไม่มี positive AMA ไม่แตกต่างกัน<sup>7,8,11</sup> ส่วนผู้ที่มี positive AMA โดยไม่มีสิ่งตรวจพบอื่นๆของ PBC ส่วนใหญ่ (มากกว่า 80%) จะแสดงอาการของโรค PBC ภายใน 10-15 ปี<sup>8,11</sup> Lab อื่นๆที่พบได้ใน PBC เช่น มีระดับของ IgM ที่สูงขึ้น, positive antinuclear antibody (ANA) และ smooth muscle antibody (35%-66%)<sup>4,11</sup>

### พยาธิกำเนิดของโรค (pathogenesis)

เป็นที่น่าสังเกตว่ามีอุบัติการณ์ของโรค PBC สูงขึ้นในบางพื้นที่ดังที่กล่าวในตอนต้น พันธุกรรมก็น่าที่จะมีผลต่อการเกิดโรค PBC เช่นกัน พบโรค PBC ได้บ่อย (1%-6%) ใน first-degree relative ของผู้ป่วย PBC พยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของโรค PBC จริงๆยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน มีทฤษฎีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายพยาธิกำเนิดของ PBC เช่น

- การที่มี increased expression ของ pyruvate dehydrogenase บนผิวของ biliary epithelial cell, E2 subunit of pyruvate



dehydrogenase (PDC-E2), branched-chain 2-oxo-acid dehydrogenase E2 complex, ketoglutaric acid dehydrogenase complex และ dihydrolipoamide dehydrogenase-binding protein เป็น target antigen ของ AMA ซึ่งอยู่ที่ inner mitochondrial matrix และทำหน้าที่ catalyze the oxidative decarboxylation ของ keto acid substrate<sup>7</sup> target ที่เชื่อว่าเป็น immunodominant AMA autoantigen คือ PDC-E2<sup>4,7,11,12</sup> PDC-E2 นี้มีการแสดงออกมาก (overexpressed) ที่ตำแหน่งของ small bile duct of biliary epithelial cell ซึ่งจะเป็นตำแหน่งที่ T cell ที่มีคุณสมบัติที่มีปฏิกิริยาจำเพาะกับ PDC-E2 มาทำลายที่ biliary epithelial cell โดยตรง<sup>4,7,12</sup>

- Bacterial and viral molecular mimicry จากการสังเกตที่พบว่า มีอุบัติการณ์ของ bacteriuria เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย PBC เพศหญิง รายงานที่ศึกษา serum ของผู้ป่วย PBC สามารถพิสูจน์ได้ว่ามี cross-reactivity ของ AMA กับ human PDC-E2 และ *E.coli* PDC-E2 เนื่องจาก epitope ของ *E.coli* PDC-E2 เข้าได้กับส่วนของ lipoyl domain ของ PDC-E2 ของคน<sup>4,7,12</sup> แบคทีเรียและไวรัสที่พบในผู้ป่วยโรค PBC มากกว่าคนทั่วไปและน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด PBC ได้แก่ *Escherichia coli*, *Helicobacter sp.*, retrovirus, *Chlamydia pneumoniae* และ *Novophingobium aromaticivorans*<sup>4,7,12</sup>

- Role of xenobiotic การที่พบอุบัติการณ์ของโรค PBC เพิ่มขึ้นในบางประเทศ อาจเกี่ยวข้องกับสารแปลกปลอมหรือ (xenobiotic) ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ molecular structure ของโปรตีนในร่างกาย จนทำให้ร่างกายตัวเองจำไม่ได้ จึงกระตุ้นให้เกิด immune response<sup>12</sup>

### การดำเนินของโรค (natural history) ภาวะแทรกซ้อน (complication) และการพยากรณ์โรค (prognostic model)

ดังที่กล่าวข้างต้นว่าเมื่อผู้ป่วย PBC เริ่มแสดงอาการ (symptomatic) จะมีระยะเวลาของการมีชีวิตรอดต่ำกว่าในระยะไม่มีอาการ (asymptomatic)<sup>5-10</sup> โดยที่อายุเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 6 ถึง 10 ปี สิ่งที่ทำนายโอกาสรอดชีวิตได้ดีที่สุดคือ ระดับของ bilirubin<sup>5</sup> และเมื่อเริ่มมีน้ำในท้องและเกิด hepatic encephalopathy ยิ่งบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่แย่งมาก<sup>5</sup> ได้มีการค้นคว้าหาสมการที่การทำนายโอกาสรอดชีวิตของผู้ป่วย PBC อยู่หลายสถาบัน แต่ที่ยอมรับกันมากได้แก่ Mayo model ด้วยการคำนวณโดยอาศัยค่าของ age, bilirubin, albumin, prothrombin time และการมีหรือไม่มีของ peripheral edema<sup>13,14</sup> Model นี้สามารถใช้ได้ทั้งในกรณีที่มีผู้ป่วย PBC ได้หรือไม่ได้ยา ursodeoxycholic acid (UDCA) อยู่<sup>15</sup>

### การรักษาเฉพาะโรค (Specific treatment)

1. ยา

- Ursodeoxycholic acid (UDCA)* เป็น hydrophilic bile acid ที่มีอยู่ใน bile acid pool ของคนปกติประมาณ 2%<sup>7</sup> UDCA เป็นยาชนิดเดียวที่องค์การอาหารและยา (FDA) ของสหรัฐอเมริกากระนุว่าให้เป็นยารักษาโรค PBC<sup>7</sup> UDCA มีประโยชน์ในการรักษาภาวะ cholestasis หลายชนิดรวมทั้งโรค PBC ด้วย กลไกการออกฤทธิ์ของยายังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน ยาอาจไปช่วยแทนที่ hydrophobic bile acid ใน bile acid pool เนื่องจาก hydrophobic bile acid ทำให้เกิด toxic ต่อ bile duct epithelial cell<sup>4,7,11,16</sup> ช่วยขับ bile acid ออกไปใน bile canaliculus จึงทำให้มี membrane stabilization ลด aberrant HLA expression หยุดยั้ง apoptosis และ mitochondrial dysfunction ที่เกิดจาก hydrophobic bile acid<sup>4,7,11,16</sup> ขนาดของยา UDCA ที่แนะนำให้ใช้ในโรค PBC คือ 13-15 mg/kg/day พบว่า UDCA ทำให้อาการของผู้ป่วยและผลเลือดของตับดีขึ้น ชะลอการเกิดภาวะตับแข็งและ esophageal varices<sup>4,7,11,16,17</sup> จากการวิเคราะห์การศึกษา 5 clinical trial พบว่า UDCA สามารถลดอัตราการตายและความจำเป็นของการผ่าตัดเปลี่ยนตับได้ถึง 32%<sup>17</sup> UDCA สามารถชะลอการดำเนินโรคได้ใน 25-30% ของผู้ป่วยโรค PBC และทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเท่ากับคนปกติทั่วไป<sup>7</sup> ข้อบ่งชี้ที่บอกว่าการรักษาด้วย UDCA จะได้ผลไม่ดีได้แก่ ระดับของ alkaline phosphatase ที่สูงมากและในกรณีที่เกิดภาวะตับแข็งแล้ว<sup>4</sup>

- Immunosuppressive drug เช่น cyclosporine, azathioprine, methotrexate และ corticosteroid ไม่มีประโยชน์ในการรักษาโรค PBC<sup>4,7,11,16</sup>
- Antifibrotic drug เช่น colchicine ไม่มีประโยชน์ในการรักษาโรค PBC<sup>4,7,11,16</sup>
- Combination therapy กับยา UDCA พบว่าการใช้ยาร่วมกันบางครั้งเกิดประโยชน์เพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ยังคงสรุปไม่ได้ชัดเจน เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานการรักษาโรค PBC ด้วยยา UDCA ตัวเดียวเทียบกับ UDCA ร่วมกับยา budesonide (ซึ่งเป็นยาที่มี first pass metabolism สูงมาก การใช้ยานี้จึงเกิด systemic effect น้อย) ในผู้ป่วย 77 รายเป็นเวลา 3 ปี พบว่าการใช้ยา budesonide ร่วมด้วยทำให้มีพยาธิสภาพดีกว่าใช้ยา UDCA ตัวเดียว<sup>18</sup>

## 2. การผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation)

ในสหรัฐอเมริกา โรค PBC เป็นหนึ่งใน 5 อันดับแรกของสาเหตุโรคตับเรื้อรังที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดเปลี่ยนตับในโรค PBC ได้แก่ ภาวะตับแข็งระยะสุดท้าย (liver failure) และคุณภาพชีวิตที่แย่มาก (poor quality) เช่น มีอาการอ่อนเพลีย (fatigue) คัน (pruritus) หรือกระดูกพรุน (osteoporosis)<sup>4,7,16</sup> อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยภายหลังผ่าตัดเปลี่ยนตับเท่ากับ 92% และ 85% ที่เวลา 1 และ 5 ปี และมีโอกาสที่โรค PBC จะกลับมาเป็นใหม่เท่ากับ 15% และ 30% ในเวลา 3 และ 10 ปีหลังผ่าตัดเปลี่ยนตับ<sup>4,7,16</sup>

## Primary Sclerosing Cholangitis

### บทนำ (introduction)

Delbet et al. เป็นผู้บรรยายถึงโรค primary sclerosing cholangitis (PSC) เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1924 PSC เป็น chronic cholestatic syndrome ที่มี diffused inflammation และเกิด fibrosis ทั้งที่ intra- และ extra-hepatic bile duct<sup>19-21</sup> เมื่อทำการตรวจท่อน้ำดีโดยการฉีดสีจะพบลักษณะ multifocal stricture และ bead-like appearance ท่อน้ำดีอาจมีขนาดปกติ ขยาย (dilated) หรือตีบทั่วไปได้ (diffused stricture)<sup>19</sup> นอกจากลักษณะความผิดปกติของท่อน้ำดีที่เข้าได้กับโรค PSC ผู้ป่วยควรมีอาการผิดปกติ ผลตรวจเลือดที่มีระดับ alkaline phosphatase และ transaminases สูงขึ้น รวมทั้งผลการตรวจพยาธิสภาพที่เข้าได้กับโรค PSC<sup>20</sup> โรค PSC นี้ถึงแม้จะไม่ใช่วิธีที่พบบ่อย แต่เป็นโรคที่มีการดำเนินของโรคไปข้างหน้าได้และพบความชุกชุมของโรคมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) ในผู้ป่วย PSC สูงถึง 5%-14%

### อาการนำ (clinical presentation) และโรคที่เกิดร่วม (associated disorders)

โดยทั่วไป พบความชุกของโรค PSC 13-140 รายต่อ 1 ล้านคน<sup>23</sup> ส่วนใหญ่ของผู้ป่วย (70%) เป็นเพศชาย<sup>19-23</sup> อายุที่พบอยู่ในช่วง 30-50 ปี ประมาณ 70% ของผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 45 ปี พบโรค inflammatory bowel disease (IBD) ในผู้ป่วยโรค PSC ได้ถึง 75%-90%<sup>19-21</sup> ซึ่งส่วนใหญ่ (87%) เป็น ulcerative colitis มากกว่า Crohn's disease<sup>19-21</sup> และพบโรค PSC ใน

ผู้ป่วยโรค ulcerative colitis ประมาณ 2.5%-7.5%<sup>19-21</sup> โรคทาง autoimmune อื่นๆที่พบร่วมกับโรค PSC แสดงไว้ในตารางที่ 4 ผู้ป่วย PSC ที่มีอาการ (symptomatic) มักมาด้วยอาการคัน อ่อนเพลีย และเหลือง อาจมีไข้หนาวสั่นและปวดท้องด้านขวาบนเป็นระยะๆได้ ในอดีตพบผู้ป่วย PSC ที่ยังไม่มีอาการ (asymptomatic) 15%-25% ปัจจุบันพบโรคในระยะที่ไม่มีอาการได้มากกว่า 40%<sup>23</sup> อัตราการมีชีวิตรอดของ asymptomatic ต่ำกว่าของคนปกติแต่ก็ยังคงสูงกว่าของผู้ป่วยที่มีอาการแล้ว (symptomatic) ที่มีความสำคัญคือ 76% ของผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ไม่มีอาการนี้มีการดำเนินไปข้างหน้าของโรคได้และมีรายงานพบพยาธิสภาพของตับในระยะท้าย (advanced stage) ประมาณ 30%-43%<sup>23</sup>

#### ตารางที่ 4 โรคที่พบร่วมกับโรค primary sclerosing cholangitis

---

##### Disorders

---

Rheumatoid arthritis

Thyroiditis

Sjogren's syndrome

Lupus erythematosus

Lupus nephritis

Retroperitoneal fibrosis

Systemic sclerosis

Vasculitis

Autoimmune hemolytic anemia

---

### การวินิจฉัยโรค (diagnosis)

ผลเลือดที่ผิดปกติในโรค PSC เป็นแบบ cholestatic pattern คือ มี alkaline phosphatase สูงขึ้น 3-4 เท่า และ serum transaminase สูงขึ้นเล็กน้อยหรือปานกลาง  $\gamma$ -GT มักเพิ่มขึ้นใน 90%-94% ของผู้ป่วย PSC เมื่อตรวจตับด้วยเครื่อง ultrasound จะไม่พบท่อน้ำดีผิดปกติ ยกเว้นถ้าไปทำ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) ซึ่งเป็น gold standard ของการวินิจฉัย PSC จะพบท่อน้ำดีมีลักษณะ multifocal stricture and bead-like involving intra- and extra-hepatic bile duct ในปัจจุบัน magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)<sup>19-22</sup> เป็นวิธี non-invasive ที่มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ในการวินิจฉัยโรค PSC ถึง 88% และ 99% เช่นเดียวกับ ERCP การเจาะตับเพื่อพิสูจน์ชั้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบว่าลักษณะพยาธิสภาพของตับที่พบใน PSC อาจพบได้ในโรคอื่นๆได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆที่พบได้ในโรค PSC ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับ serum IgG และ IgM ผลตรวจเลือดอื่นๆที่อาจพบได้ เช่น ANA, AMA และ pANCA (พบถึง 26%-85% ในผู้ป่วย PSC) มีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับเข้าได้กับ PSC แต่ผลการตรวจท่อน้ำดีทางรังสีพบว่าปกติ โรค PSC กลุ่มนี้มีชื่อว่าโรค small duct PSC<sup>21,22</sup> กลุ่มโรค small duct PSC มีการดำเนินโรคช้ากว่าโรค PSC ทั่วไป (อาจเรียกว่า large duct PSC หรือ classic PSC) และไม่เคยมีรายงานการเกิด cholangiocarcinoma ในโรค small duct PSC<sup>21,22</sup>

### พยาธิกำเนิดของโรค (pathogenesis)

มีหลักฐานที่พบว่าโรค PSC มีความเกี่ยวข้องกับ genetic predisposition การเปลี่ยนแปลง (aberration) ของ HLA molecules บางตำแหน่งบน biliary epithelial cells ทำให้มีโอกาสเป็นโรค PSC มากขึ้น เช่น พบ HLA type II haplotypes B8 และ DR3 ในผู้ป่วยโรค PSC ถึง 60% และ 56% ตามลำดับ<sup>19,24</sup> DR2 พบในผู้ป่วย PSC ที่อายุน้อย<sup>25</sup> และ DR4 มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่รุนแรง<sup>26</sup> ความเปลี่ยนแปลงของระบบ immunological system ในร่างกายอาจอธิบายพยาธิกำเนิดของโรค PSC ได้ เนื่องจากตรวจพบ autoantibodies หลายชนิดในผู้ป่วยโรค PSC เช่น p-ANCA, ANA, AMA และ ASMA แม้ว่า antibody 3 ชนิดหลังนั้นจะพบในโรค PSC ได้น้อยกว่า p-ANCA นอกจากนี้การที่โรค PSC มีความเกี่ยวข้องกับโรค inflammatory bowel disease นำไปสู่ทฤษฎีที่เชื่อว่าเชื้อแบคทีเรียหรือ toxin ของแบคทีเรียที่มาจาก inflamed bowel จะเข้าไปในเส้นเลือด portal vein และเข้าสู่ตับในที่สุด เมื่อเชื้อแบคทีเรียหรือ toxin อยู่ในตับจะกระตุ้น kupffer cell ให้สร้าง tumor necrosis factor (TNF) ทำให้เกิด bile duct inflammation หรือ bacterial antigen นั้นไปกระตุ้น autoantigen ก่อให้เกิดกระบวนการทำลาย intra-และ extra-hepatic bile duct นำไปสู่ภาวะ portal fibrosis และโรค PSC<sup>19,22</sup>



## การดำเนินของโรค (natural history) ภาวะแทรกซ้อน (complication) และการพยากรณ์โรค (prognostic model)

จากรายงานที่ติดตามผู้ป่วย PSC ไป 6.25 ปี พบว่าระยะเวลาที่ผู้ป่วย PSC จะมีชีวิตรอดเท่ากับ 11.9 ปี<sup>23</sup> แต่ถ้าเริ่มมีอาการแล้ว ระยะเวลาที่มีชีวิตรอดลดลงเหลือเพียง 8-9 ปี<sup>23</sup> ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้ในโรค PSC ได้แก่ ภาวะตับวายและ portal hypertension, cholestasis, gallstones, common bile duct stones, bacterial cholangitis, osteoporosis และ fat-soluble vitamin deficiency ประมาณ 15%-20% ของผู้ป่วยเกิดปัญหา "dominant strictures" ของ biliary tract ได้ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมาด้วยอาการ cholestasis และ cholangitis ได้แก่ เหลือง คันและมีไข้สูง<sup>16,19,27</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า 10-30% ของผู้ป่วย PSC มีโอกาสเกิดโรค cholangiocarcinoma ด้วยอัตรา 1%-5% ต่อปี<sup>16,20-22,27</sup> ซึ่งการวินิจฉัยแยกโรค cholangiocarcinoma ออกจากภาวะ dominant strictures ทำได้ยาก<sup>20-22</sup> ในปัจจุบันเมื่อใช้การตรวจหลายๆ วิธี เช่น brush cytology, DNA analysis, serum CA19-9 และ CEA พบว่า ได้ความไวและความจำเพาะของการวินิจฉัยโรค cholangiocarcinoma สูงถึง 88% และ 80% ตามลำดับ<sup>21,22</sup> นอกจากนี้ผู้ป่วยโรค PSC ยังมีรายงานของโรคมะเร็งอื่นๆสูงขึ้น เช่น hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer และมะเร็งลำไส้ใหญ่<sup>16</sup> มีการใช้ prognostic model ในการพิจารณาส่งผู้ป่วยไปทำการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ได้แก่ Mayo model ( $R = 0.03 \text{ age} + 0.54 \log (\text{bilirubin}) + 0.54 \log (\text{AST}) + 1.24 (\text{history of variceal bleeding}) - 0.84 (\text{albumin})$ )<sup>23</sup>

## การรักษาเฉพาะโรค (specific treatment)

## 1. ยา

- *Ursodeoxycholic acid (UDCA)* เนื่องจากยามีหน้าที่การออกฤทธิ์หลายอย่างในการรักษาภาวะ cholestasis จึงเป็นที่มาของการนำยา UDCA มาใช้รักษาโรค PSC มีการศึกษาการใช้ยา UDCA รักษาโรค PSC สรุปได้ว่ายา UDCA ขนาดต่ำๆ (8-15 mg/kg/d) มีประโยชน์เพียงทำให้เอนไซม์ของตับดีขึ้นโดยที่ไม่ช่วยให้พยาธิสภาพ อากาหรืออัตราการรอดชีวิตดีขึ้น<sup>16,19,21,27</sup> ต่อมาผู้ศึกษาใช้ยาขนาดสูง (20-25 mg/kg/d) จึงเริ่มเห็นว่ายาสามารถชะลอการดำเนินของโรคได้และทำให้ Mayo model ดีขึ้นหรือมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น<sup>16,19,21,27</sup> นอกจากนี้พบว่า UDCA ช่วยลดการเกิด colorectal dysplasia และ colon cancer ในผู้ป่วยโรค PSC และ ulcerative colitis ได้<sup>28</sup>
- *Immunosuppressive drugs & corticosteroids* ไม่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีบทบาทในการรักษาโรค PSC<sup>16,19,21,27</sup>
- *Antifibrotic drugs* เช่น colchicine ไม่มีประโยชน์ในการรักษาโรค PSC แม้ว่าจะมีการใช้ยา colchicine ร่วมกับยา corticosteroids<sup>27</sup>
- *Combination therapy* Schramm et al. ได้ทำการรักษาผู้ป่วย PSC 15 ราย ใน pilot study โดยการให้ยา low dose UDCA (500-750 mg/d), prednisolone (1 mg/kg/d) และ azathioprine (1-1.5 mg/kg/d) เทียบกับการรักษาด้วย UDCA อย่างเดียว เป็นเวลา 41 เดือน พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา 3 อย่างมีพยาธิสภาพของตับดีขึ้นมากกว่า

กลุ่มที่ได้ยา UDCA อย่างเดียว<sup>29</sup> การใช้ยา combination therapy ในโรค PSC ต้องการการศึกษาต่อไป

2. การรักษาท่อน้ำดีตีบตันด้วยการส่องกล้อง (balloon dilatation and stenting)

การรักษาท่อน้ำดีตีบตันโดยการส่องกล้องหรือ endoscopic therapy มีบทบาทในการรักษาโรค PSC เมื่อผู้ป่วย PSC มีอาการผิดปกติจากภาวะ dominant stricture วิธีที่ใช้รักษาโดยผ่านการส่องกล้อง ได้แก่ ใช้ catheter หรือ balloon dilatation, temporary stent placement และ nasobiliary drainage การรักษาด้วย endoscopic therapy ทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้น และชะลอความจำเป็นของการทำผ่าตัดเปลี่ยนตับ<sup>16,19,22,27</sup>

3. การผ่าตัดเปลี่ยนตับ (liver transplantation)

จนถึงปัจจุบันยังไม่มียาใดที่สามารถชะลอเวลาของการผ่าตัดเปลี่ยนตับของผู้ป่วย PSC ออกไปได้ นอกจากในกรณีที่มีปัญหา dominant stricture แล้วทำ endoscopic therapy สามารถลดอาการ cholestasis และการกลายเป็น secondary biliary cirrhosis ได้<sup>16</sup> ในปัจจุบันอัตราการรอดชีวิตภายหลังผ่าตัดเปลี่ยนตับเนื่องจากโรค PSC เท่ากับ 73%-100% ในเวลา 5 ปี และมีโอกาสที่โรค PSC จะกลับมาเป็นอีกหลังผ่าตัด 8%-20%<sup>16,19,22</sup> ข้อบ่งชี้ที่จะส่งผู้ป่วยโรค PSC ไปทำการผ่าตัดเปลี่ยนตับแสดงในตารางที่ 5 ระหว่างรอการผ่าตัดเปลี่ยนตับ จำเป็นต้องประเมินให้แน่ใจว่าผู้ป่วยไม่มีโรค cholangiocarcinoma หรือ colon cancer (ในผู้ป่วย ulcerative colitis) อยู่ก่อนโดยการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร<sup>6,19,22</sup>

**ตารางที่ 5** ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดเปลี่ยนตับในโรค primary sclerosing cholangitis<sup>21</sup>

---

**ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดเปลี่ยนตับในโรค primary sclerosing cholangitis**

1. Cirrhosis complicated by
    - Intractable ascites
    - Variceal hemorrhage failed endoscopic therapy
    - Muscle wasting
    - Recurrent bacterial peritonitis
    - Hepatic encephalopathy
  2. Intractable itch or fatigue
  3. Recurrent cholangitis
  4. Jaundice which cannot be treated endoscopically or medically
  5. Small hepatocellular carcinoma
  6. Biliary dysplasia or cholangiocarcinoma *in situ*
- 

**ภาวะแทรกซ้อนทั่วไปที่เกิดในโรค autoimmune cholestatic syndrome**

▪ **อาการคัน (pruritus)**

กลไกการเกิดของอาการคัน ไม่เป็นที่ทราบแน่นอน อาจเกิดจากการสร้าง endogenous opioid เพิ่มขึ้น หรือมีความไวของ opioidergic tone ในระบบประสาทเพิ่มขึ้น<sup>16</sup> ยาที่ใช้รักษาอาการคัน<sup>16</sup> ได้แก่

1. Bile acid binding resin (cholestyramine) 4-16 g ต่อวัน<sup>4,16</sup>
2. Opiate antagonist: naloxone, naltrexone, nalmeferene<sup>4,16</sup>
3. Antihistamine
4. Rifampine 150-300 mg วันละ 2 ครั้ง ข้อจำกัดของยาได้แก่ มี

hepatotoxic effect และ bone marrow aplasia<sup>4</sup>

5. Ondansetron (5-HT<sub>3</sub> antagonist)

▪ *ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis)*

1. Bisphosphonate: จากการศึกษาที่ทดลองใช้ยาเป็นเวลา 1 ปี พบว่า  
การใช้ยา alendronate ได้ผลดีกว่ายา etidronate

2. Calcium (1000-1500 mg ต่อวัน) และ vitamin D 800 IU ต่อวัน)  
4,16,30

▪ *ภาวะขาดวิตามินที่ละลายในไขมัน (fat-soluble vitamin deficiency)*

ให้ vitamin A,D, E, K เสริมตามความเหมาะสม<sup>4,16,30</sup>

### เอกสารอ้างอิง

1. Addison T, Gull W. On a certain affection of the skin vitiligoidea-  $\alpha$  plana,  $\sigma$  tuberosa. Guy's Hosp Rep 1851;7:265-76.
2. Ahrens Jr EH, Payne MA, Kunkel HG, Eisenmenger WJ, Blondheim SH. Primary biliary cirrhosis. Medicine 1950;29:299-364.
3. Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. Lancet 1965;1:827-31.
4. Talalkar JA, Lindor K. Primary biliary cirrhosis. Lancet 2003;362:53-61.
5. Pares A, Rodes J. Natural history of primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis 2003;7:779-94.

6. Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000;119:1631-6.
7. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.
8. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis-presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:741-58.
9. Mahl T, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994;20:707-13.
10. Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Wanless IR, Heathcote EJ. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:47-53.
11. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:1005-13.
12. Selmi C, Invernizzi P, Keefe EB, Coppel RL, Podda M, Rossaro L, et al. Epidemiology and pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:264-71.
13. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Hockerstedt K, Isoniemi H, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989;10:1-7.
14. Grambsch PM, Dickson ER, Kaplan M, LeSage G, Fleming TR, Langworthy AL. Extramural cross-validation of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model establishes its generalizability. *Hepatology* 1989;10:846-50.

15. Kilmurry MR, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, Bailey RJ, et al. Is the Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1996;23:1148-53.
16. Levy C, Lindor K. Current management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatology* 2003;38:S24-S37.
17. Poupon RE. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: lessons from the past issue for the future. *J Hepatology* 2000;32:685-88.
18. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen A-L, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747-52.
19. Portincasa P, Vacca M, Moschetta A, Petruzzelli M, Palasciano G, Van Erpecum KJ, Primary sclerosing cholangitis: Update in diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2005;11(1):7-16.
20. Schrupf E, Boberg KM. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract & Res Clinical Gastroenterol* 2001;15:553-62.
21. Cullen SN, Chapman RW. Review article: current management of primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:933-48.
22. Macfaul GR, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Current Opinion in Gastroenterology* 2004;20:275-80.
23. Talwalkar J, Lindor K. Natural history and prognostic models in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract & Res Clinical Gastroenterol* 2001;15:563-75.

24. Schrumpf E, Fausa O, Forre O, Dobloug JH, Ritland S, Thorsby E. HLA antigens and immunoregulatory T cells in ulcerative colitis associated with hepatobiliary disease. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:187-91.
25. Donaldson PT, Farrant JM, Wilkinson ML, Hayllar K, Portmann BC, Williams R. Dual association of HLA DR2 and DR3 with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1991;13:129-33.
26. Mehal WZ, Lo YM, Wordsworth BP, Neuberger JM, Hubscher SC, Fleming KA, et al. HLA DR4 is a marker for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994;106:160-7.
27. Meier PN, Manns MP. Medical and endoscopic treatment in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract & Res Clinical Gastroenterol* 2001;15:657-66.
28. Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.
29. Schramm C, Schirmacher P, Helmreich-Becker I, Gerken G, zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Combined therapy with azathioprine, prednisolone and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. *Ann Intern Med* 1999;131:943-6.
30. Levy C, Lindor K. Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:901-10.



# Gastrointestinal Manifestations of Autoimmune Diseases

นพ.บัญชา โฉวาทพารพร

Autoimmune disease เป็นกลุ่มโรคที่พบบ่อยในทางเวชปฏิบัติ ผู้ป่วยอาจจะเกิดความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารหรืออาจจะมาพบแพทย์ด้วยอาการทางระบบทางเดินอาหารเป็นอาการแรกก็ได้ บทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการเกิดความผิดปกติ กลุ่มอาการที่มีความสำคัญตามกลไกการเกิดอาการพอสั่งเขป

## Mechanism

กลไกที่ทำให้เกิดอาการของโรคระบบทางเดินอาหารใน autoimmune disease ประกอบด้วย

Vasculitis เนื่องจาก autoimmune disease มักจะมีสภาวะของ vasculitis ร่วมด้วย vasculitis ทำให้เกิด ischemic process ทำให้มี inflammation หรือเกิดเป็น ulcer หรือ perforation หรือ stricture ในกรณีที่มีการอักเสบเรื้อรังนานพอ

Smooth muscle กล้ามเนื้อของระบบทางเดินอาหาร อาจจะมี ความผิดปกติเนื่องจากโรค autoimmune เช่น scleroderma, polymyositis และ Mixed connection tissue disease ทำให้เกิดความผิดปกติในเรื่อง motility ของระบบทางเดินอาหารหรือใน long standing rheumatoid arthritis ทำให้มี deposit ของ amyloid ซึ่งมีผลต่อระบบทางเดินอาหารได้

Drug ยาที่ใช้ในการรักษา autoimmune disease มีผลต่อระบบทางเดินอาหารและทำให้เกิดอาการของโรคระบบทางเดินอาหารได้ เช่น NSAID มีผลทำให้เกิดแผลในระบบทางเดินอาหารทั้งในกระเพาะอาหารและในลำไส้ gold อาจจะทำให้เกิด colitis และ antimetabolite เช่น metotrexate อาจจะทำให้เกิด acute liver injury หรือ fibrosis

Opportunistic infection เนื่องจาก impairment ของ immunity ใน autoimmune disease จากตัวโรคเองหรือจากยาที่ใช้ในการรักษาโรค ทำให้ opportunistic infection พบได้บ่อยรวมทั้งในระบบทางเดินอาหารด้วย

### Motility disturbance

ความผิดปกติของ motility ในระบบทางเดินอาหารเป็นอาการที่พบได้ ไม่น้อยในผู้ป่วย autoimmune disease โดยที่ความผิดปกติอาจจะเป็นของ esophagus, stomach, small intestine หรือ colon

### Oropharynx

ผู้ป่วย polymyositis อาจจะมี ความผิดปกติของ cricopharyngeal ทำให้มีอาการสำลัก หรือกลืนไม่ลง

*Esophagus*

Esophageal motility disorder เป็นอาการแสดงที่รู้จักกันดีในโรคระบบทางเดินอาหารที่เกิดร่วมกับ systemic scleroderma เนื่องจากมี smooth muscle ผิดปกติ ทำให้ lower esophageal sphincter pressure ลดลง และ esophageal peristalsis ลดลง ผู้ป่วยอาจจะมาด้วยอาการของ reflux หรือ dysphagia ส่วน rheumatoid arthritis ที่มี secondary amyloid อาจจะทำให้ esophagus มีความผิดปกติคล้ายกับ achalasia ได้ ในผู้ป่วย SLE อาจจะมีอาการ dysphagia พบได้ถึง 13% การตรวจ esophageal manometry พบความผิดปกติแบบ hypoperistalsis และ aperistalsis ได้ถึง 72% แต่ความผิดปกติดังกล่าวไม่ correlate กับอาการ

*Stomach และ Duodenum*

Gastric paresis ใน autoimmune disease ที่ทำให้เกิด gastric paresis เช่น scleroderma ซึ่งส่วนใหญ่เป็นส่วนหนึ่งของ intestinal pseudo-obstruction หรือเกิดร่วมกับความผิดปกติของ esophagus ทำให้เกิด GERD ผู้ป่วย rheumatoid arthritis ที่มี amyloidosis อาจจะมีปัญหาของ gastric paresis ได้ mixed connective tissue disease (MCTD) และ polymyositis ก็อาจจะทำให้เกิด gastric paresis ได้

*Small intestine*

ความผิดปกติทาง motility ของ small intestine พบได้เด่นใน autoimmune disease บางอย่างได้แก่ scleroderma ประมาณ 88% ของผู้ป่วย scleroderma มี small intestine hypomotility ภาพถ่าย X-ray ของ

ลำไส้เล็กพบความผิดปกติประมาณ 60% ส่วน duodenum และ jejunum มักจะ dilate อาจพบลักษณะ accordion-like appearance เนื่องจากลำไส้มีการหดสั้นลง (foreshorten) ผู้ป่วยมาด้วยอาการ malabsorption เนื่องจาก bacterial overgrowth พบได้ถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วย scleroderma ผู้ป่วยมาด้วยอาการ intestinal pseudo-obstruction เป็นอาการสำคัญซึ่งการรักษาส่วนใหญ่ไม่ค่อยได้ผล

MCTD เป็น autoimmune disease ที่ทำให้มี motility ของ small bowel ผิดปกติได้และเกิด intestinal pseudo-obstruction ได้

#### *Colon*

Delayed colonic transit มักจะพบในผู้ป่วย scleroderma ที่มีอาการท้องผูก ความผิดปกติของ colon มักจะเกิดร่วมกับความผิดปกติในส่วนอื่นของระบบทางเดินอาหาร

#### *Vasculitis*

Autoimmune disease ทำให้เกิด vasculitis ได้บ่อย vasculitis ทำให้เกิด ischemia, ulceration หรือ stricture ของลำไส้ทั้งลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ นอกจากนี้แล้วในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม COX2 NSAID อาจจะมีส่วนช่วยส่งเสริมให้เกิด occlusion ของเส้นเลือดได้ด้วย SLE และ polyarteritis nodosa เป็น autoimmune disease ที่ทำให้เกิด vasculitis ของ GI tract ได้บ่อยกว่าอย่างอื่น

ในผู้ป่วย SLE มี vasculitis ประมาณ 2 % และมีอัตราการเสียชีวิตถึง 50% เส้นเลือดที่มี vasculitis มักจะเป็น small vessel การตรวจ angiogram

มักจะไม่ค่อยมีประโยชน์ การวินิจฉัยจึงอาศัยลักษณะอาการและการตรวจทางเอ็กซเรย์ เช่น CT scan หรือจากการผ่าตัด การรักษาด้วย steroid มักจะได้ผลไม่ดีนัก

Polyarthritis nodosa (PAN) มักจะ involve small to medium vessel ใน PAN จะมี visceral involvement ได้บ่อย การตรวจ angiogram ของ mesenteric vessel มักจะพบความผิดปกติประมาณ 80% อาการ abdominal pain เป็นอาการที่พบบ่อย

Henoch-Schonlein purpura เป็นกลุ่มอาการที่มี non-thrombocytopenic purpura, arthralgia, renal disease และ colicky abdominal pain พบบ่อยใน เด็กแต่สามารถพบในผู้ใหญ่ได้ทุกอายุ อาการทาง abdominal symptoms พบได้ถึง 68 % ได้แก่ อาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ส่วน GI bleeding อาจจะพบถึง 40 % ซึ่ง lesion ที่ทำให้เกิด bleeding อาจเป็น erosive duodenitis, aphthous ulcer หรือ petechial colonic lesion

Behcet's syndrome เป็น chronic relapsing multi organ disease ซึ่งประกอบด้วยอาการ oral ulceration, genital ulceration และ uveitis ในส่วนของ GI lesion อาจจะเป็น ulceration ใน esophagus, stomach และลำไส้ สำหรับ ulcer ที่ลำไส้บริเวณ ileocecal ลักษณะแบบ punch out ulcer เป็น typical lesion ที่พบใน Behcet's syndrome

### Serositis

ในผู้ป่วย SLE สามารถทำให้เกิด ascites ได้และมีรายงานพบว่าการรักษาด้วย steroid ทำให้อาการดีขึ้นได้

### Miscellaneous

ลักษณะของ GI manifestation อื่นๆ ที่มีรายงานในผู้ป่วย autoimmune diseases ยังมีรายงานหลากหลาย เช่น protein losing enteropathy, portal vein thrombosis ที่เกิดร่วมกับ lupus anticoagulant, Budd-Chiari syndrome, acute pancreatitis, hepatic involvement และความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับยาที่ใช้ในการรักษาหรือ opportunistic infections เป็นต้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Sultan SM, Ioannon Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 38: 917-32.
2. Kim DD, Ryan JC. Gastrointestinal manifestations of systemic diseases. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease*. 7<sup>th</sup> edition. Saunders. 2002; 507-37.

## Gastrointestinal Problems in the Elderly

นพ.ธเนศ ชิตาพนารักษ์

ผู้สูงอายุมีจำนวนและสัดส่วนเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน และจะยิ่งเพิ่มมากขึ้นในอนาคต เนื่องจากสัดส่วนของประชากรที่มีอายุมากกว่า 65 ปี จะเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า ถึงแม้ว่าไม่มีโรคระบบทางเดินอาหารที่เฉพาะเจาะจงกับผู้สูงอายุ แต่พบโรคมะเร็งระบบทางเดินอาหาร โรคแผลในกระเพาะอาหาร รวมทั้งโรคกระเพาะของลำไส้ใหญ่ (Colonic diverticulosis) บ่อยขึ้น ดังนั้น ปัญหาและโรคของระบบทางเดินอาหารในผู้สูงอายุถือเป็นสิ่งที่สำคัญ โดยเฉพาะปัญหาของหลอดอาหารและกระเพาะอาหารซึ่งพบได้ประมาณ 40 เปอร์เซ็นต์ของปัญหาทั้งหมด

ข้อมูลจากการศึกษา Evidence-based ในผู้สูงอายุมืออย่างจำกัด เนื่องจากการวิจัยส่วนใหญ่จะไม่รวมผู้สูงอายุไว้ในการศึกษา ข้อมูลส่วนใหญ่จึงได้มาจากการศึกษาวิจัยในกลุ่มผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี ซึ่งอาจจะไม่เหมาะสมถูกต้องกับผู้สูงอายุ

ในบทนี้จะกล่าวถึงการเปลี่ยนแปลงทางระบบทางเดินอาหารในผู้สูงอายุ รวมทั้งการวินิจฉัยและการดูแลโรคระบบทางเดินอาหารในกลุ่ม

ผู้สูงอายุ ซึ่งพบว่าประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ของผู้สูงอายุ จะต้องมีอาการของโรคระบบทางเดินอาหาร ดังตารางที่ 1 อย่างใดอย่างหนึ่ง ซึ่งอาการเหล่านี้จะหายได้เองแต่มีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ ทำให้ต้องการการดูแลรักษาอย่างใกล้ชิดและถูกต้อง

**ตารางที่ 1** อาการและการเปลี่ยนแปลงของทางเดินอาหารที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ

---

- Dysphagia
  - Gastroesophageal reflux disease (GERD)
  - Esophageal dysmotility
  - Esophageal cancer
  - Gastric cancer
  - Peptic ulcer disease
  - Gastric atrophy
  - Bacterial overgrowth
  - Colonic cancer
  - Constipation
  - Diarrhea
  - Diverticular disease
  - Clostridium difficile diarrhea
- 

**Aging of the GI tract**

ผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ถูกแบ่งเป็น “young-old” มีอายุประมาณ 65-75 ปี, “old” อายุ 75-85 ปี, “old-old” อายุ 85-95 ปี และ



"extreme old" ซึ่งมีอายุมากกว่า 95 ปี ผู้สูงอายุเมื่อเข้าสู่ "geripause" ซึ่งจะมีช่วงอายุประมาณ 60-75 ปี ซึ่งเป็นอายุที่เกิดการเปลี่ยนแปลงของสรีระวิทยาและการทำงานของร่างกายซึ่งเป็นผลจากความชราทั้งด้าน cellular aging ซึ่งใช้อธิบายโอกาสเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้สูงอายุ ด้าน immunobiology of aging โดยผู้สูงอายุจะมีการตอบสนองต่อวัคซีนในการป้องกันโรคน้อยลง รวมถึง neurodegenerative disease ซึ่งพบได้บ่อยในผู้สูงอายุทั้ง Alzheimer's disease และ dementia ส่วนในระบบทางเดินอาหาร พบว่าความชรามีผลต่อ

#### Food intake and Nutritional Status

ผู้สูงอายุโดยเฉพาะที่อายุมากกว่า 85 ปี จะทานอาหารน้อยลงจนอาจทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้จากการเป็นผลการรับรู้รส และการดมกลิ่นที่น้อยลง

#### Age-Associated changes in Oropharyngeal Function

เกิดจากการเสื่อมของฟัน ฟันผุ ทำให้การเคี้ยวอาหารผิดปกติ รวมถึงการกลืน อาจเกิดจาก Xerostomia ที่พบได้ถึง 25 เปอร์เซ็นต์ของผู้สูงอายุและอาจเกิดจาก stroke, dementia, chronic neurodegenerative diseases เช่น Parkinson's disease, myasthenia gravis หรือ amyotrophic lateral sclerosis ทำให้เกิดความผิดปกติของ oropharynx

#### Effects of Aging on Esophageal Function

ผู้สูงอายุประมาณ 1 ใน 3 จะมีอาการ dysphagia, regurgitation, chest pain หรือ heartburn แต่จะพบความผิดปกติเพียง 20-30 เปอร์เซ็นต์

จาก esophageal function study อาจพบ Presbyesophagus ซึ่งประกอบด้วย decreased contractile amplitude, polyphasic wave in esophageal body, incomplete relaxation of LES และ esophageal dilatation

### Age-Associated Changes in gastric function

พบ decreased clearance, decreased perception of gastric distention, delayed emptying time ซึ่งทำให้เกิดระคายเคืองต่อเยื่อในกระเพาะอาหาร เพิ่มโอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ถึงแม้จะพบมีการลดลงของการหลั่งกรดและ pepsin ในผู้สูงอายุ และพบการลดลงของ mucosal blood flow ทำให้การหายของแผลในกระเพาะอาหารช้าลง

### Small Intestinal function in Aging

ลำไส้เล็กมี reserve capacity มาก เนื่องจากปริมาณเยื่อไขมันที่มาก สำหรับการดูดซึมและการคัดหลั่ง การเปลี่ยนแปลงของ visceral chemosensitivity และ hormone responsiveness ทำให้การดูดซึมธาตุอาหารอาจเปลี่ยนแปลงได้

### Effect of Aging on Colonic Functions

เป็นผลจาก mucosal cell growth, differentiation, metabolism และ immunity ทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อ colon cancer, diverticulosis, altered bowel habit ซึ่งเป็นผลต่อภาวะท้องผูกและท้องเสีย

## การดูแลรักษาโรคระบบทางเดินอาหารในผู้สูงอายุ

### Gastroesophageal Reflux Disease

อุบัติการณ์ของโรคกรดไหลย้อนสูงขึ้นตามอายุ เกิดจากการเปลี่ยนแปลงด้านการทำงานของหลอดอาหารตามความชรา เช่น เกิดการหดสั้นลงของ lower esophageal sphincter (LES) ในส่วนช่องท้อง, การลดลงของ secondary และ tertiary contraction อาจพบมี abnormal peristalsis และมี reflux duration ที่นานขึ้นในผู้สูงอายุ โดยจะร่วมกับสาเหตุอื่น เช่น มีการลดลงของปริมาณน้ำลาย, gastric emptying ความทนทานของเยื่อหลอดอาหารรวมไปถึงการไหลย้อนกลับของน้ำดี

ทางด้านกายภาพจะพบความลำบากในการทรงตัวในท่า Upright position อาจพบ hiatus hernia ร่วมด้วย ทำให้เกิดโอกาสในการไหลย้อนกลับของน้ำกรดมากขึ้น จนถึง อาจเกิด Barrett's esophagus ได้ในที่สุด มีการใช้ยาหลายชนิดในผู้สูงอายุซึ่งอาจทำให้เกิดการระคายเคืองต่อหลอดอาหาร และทำให้การบีบรัดตัวและการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารลดลง เช่น การใช้ยา alendronate หรือ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) เป็นต้น

### อาการและอาการแสดง

โรคกรดไหลย้อนในผู้สูงอายุจะมีอาการและอาการแสดงแตกต่างไปจากผู้ป่วยทั่วไป โดยจะพบอาการแสบแน่นหน้าอกน้อยกว่า 25 เปอร์เซ็นต์ ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ มีการสำรวจผู้ป่วย 775 ราย ที่มีการอักเสบของหลอดอาหาร พบว่า ยิ่งผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น อาการและอาการแสดงของโรคกรดไหล

ย้อน (typical symptoms) เช่น อาการเสบน้ำออก regurgitation และอาการปวดจะพบได้ลดลงในขณะที่ nonspecific symptoms เช่น อาการคลื่นไส้อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักตัวลดลง ถ่ายดำจะพบได้บ่อยขึ้นตามอายุ โดยอาจเกิดจากการวินิจฉัยที่คลาดเคลื่อน รวมถึง subclinical symptoms แต่เป็นที่น่าสังเกตว่าจะพบอุบัติการณ์ของ severe esophagitis สูงในผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีเหตุผลที่อธิบายถึงความแตกต่างนี้ แต่เชื่อว่าเกิดจากการลดลงของ Sensitivity to visceral pain และ acid chemosensitivity จากการทำ 24-hr esophageal pH monitoring และ endoscopy เป็นเหตุให้ความรุนแรงของโรค (severity of symptoms) ลดลงในขณะที่มีการอักเสบของหลอดอาหารมากขึ้น (severity of esophageal mucosal injury) ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** clinical and therapeutic characteristics of GERD in elderly patients.

Clinical Characteristic	Therapeutic Characteristic
1. Symptoms are different in the elderly compared to young/adult patients	1. PPIs are more effective than H <sub>2</sub> -blockers in healing and reducing the relapse of esophagitis
2. Esophagitis is a more severe disease in the elderly than in young or adult subjects	2. The treatment with PPIs is well tolerated and very effective in elderly subjects with concomitant diseases and concomitant treatments.

3. Relapse occurs in a high percentage of cases in the elderly
  3. Discontinuing active treatment after 6 months is associated with a significant increase in the relapse rate
  4. The most effective measure of minimizing the occurrence of relapse is a maintenance therapy
- 

### Short-term treatment

จุดประสงค์ของ anti-reflux therapy เพื่อลด gastric acid secretion โดยการใช้ H<sub>2</sub>-blockers และ proton pump inhibitor (PPI) จาก 2 RCT พบว่า PPI 4 และ 8 สัปดาห์จะได้ผลดีกว่า H<sub>2</sub>-blockers Cimetidine หรือ Ranitidine ในผู้ป่วยสูงอายุที่มี esophagitis พบว่าการให้ Omeprazole Lansoprazole, Pantoprazole หรือ Rabeprazole วันละ 1 ครั้งนานเป็นเวลา 2 เดือน จะมีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา esophagitis ลดอาการในผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่สูงอายุโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ Pantoprazole 40 mg ต่อวัน ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 164 คน พบว่ามีอัตราการหายจาก esophagitis ถึง 93.7 เปอร์เซ็นต์ โดยมี intention to treat (ITT) 81.1 เปอร์เซ็นต์ โดยไม่ขึ้นกับ concomitant disease โดยมีผู้ป่วยเพียง 3 รายที่ถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากอาการแทรกซ้อนของยาที่ได้รับ

### Long-term Medical treatment

โรคกรดไหลย้อนเป็นโรคเรื้อรังที่มีการกลับเป็นซ้ำสูงจำเป็นต้องได้รับการรักษาต่อเนื่องเพื่อควบคุมอาการและรักษาแผลในหลอดอาหาร มีการศึกษายืนยันในผู้ป่วย 138 ราย อายุมากกว่า 65 ปี ที่ได้รับการรักษา esophagitis พบว่าจะมี relapse rate ที่สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านกรด ในช่วงติดตาม 6 เดือน และ 3 ปี จึงเป็นเครื่องยืนยันถึงการให้ยาต้านกรดเพื่อควบคุมอาการ (maintenance therapy) ซึ่งสนับสนุนโดยการวิจัยที่ให้ Pantoprazole 20 mg ต่อวัน เป็นเวลานาน 12 เดือน ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีหลอดอาหารอักเสบ พบว่ามีอัตราการหายและ ITT 95 และ 80 เปอร์เซ็นต์ ในกลุ่มทดลอง เมื่อเทียบกับ 32 และ 30 เปอร์เซ็นต์ในกลุ่มเปรียบเทียบ

### Peptic Ulcer Disease

อุบัติการณ์โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วน duodenum และภาวะเลือดออกจะสูงในผู้สูงอายุ ซึ่งอาจเกิดจากการใช้ยาในกลุ่มอื่นร่วมด้วย เช่น NSAID หรือ aspirin และการติดเชื้อ *Helicobacter pylori*

#### *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease in elderly

ประมาณ 53-75 เปอร์เซ็นต์ของผู้สูงอายุที่มี peptic ulcer จะพบเชื้อ *H. pylori* พบว่าการรักษา *H. pylori* infection ในผู้สูงอายุจะสามารถรักษาแผลได้ถึง 95 เปอร์เซ็นต์และลดอาการได้ถึง 85 เปอร์เซ็นต์ และเมื่อติดตามเป็นเวลานาน 1 ปี พบว่าการรักษา *H. pylori* จะลดโอกาสเกิดแผลซ้ำ และลดอาการของผู้ป่วยได้

ในด้านการรักษา พบว่า PPI-based triple therapies เป็นเวลานาน 1 สัปดาห์จะมีประสิทธิภาพที่ดีในผู้สูงอายุและมีผลข้างเคียงที่ต่ำกว่า 13 เปอร์เซ็นต์ และต่ำกว่า 6 เปอร์เซ็นต์ ที่ต้องออกจากการศึกษาพบว่า การลดขนาดของ clarithromycin จาก 500 เป็น 250 มิลลิกรัม วันละสองเวลา ร่วมกับ amoxicillin 1 กรัม สองเวลาและ pantoprazole 40 มิลลิกรัมต่อวัน จะได้ผลดีในผู้สูงอายุ ซึ่งต่างจากกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย ซึ่งการใช้ยา clarithromycin 500 มิลลิกรัม วันละสองเวลาจะได้ประสิทธิภาพที่ดีกว่า อาจเป็นผลจากอายุที่ทำให้การทำงานของไตเปลี่ยนไปจึงมีผลต่อการใช้ยา clarithromycin

#### NSAIDs –related peptic ulcer disease in elderly

อายุเป็น independent risk factor สำหรับ NSAIDs-related gastroduodenal injury โอกาสเสี่ยงจะสูงขึ้นตามอายุ โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมี co-morbidity และ co-medications โอกาสเกิด bleeding peptic ulcer จะสูงในผู้สูงอายุมากกว่าผู้ที่ใช้ยา NSAIDs หรือ aspirin เป็นประจำซึ่งอาจแก้ไขได้โดยการลดปริมาณและการเลือกใช้ชนิดยา NSAIDs โอกาสเสี่ยงจะแปรผันตามขนาดและชนิด NSAIDs ที่ใช้ มีข้อมูลแสดงถึง ibuprofen, diclofenac, naproxen จะปลอดภัยกว่า indomethacin piroxicam และ azapropazone แต่ข้อมูลจากผู้สูงอายุ 2,251 รายที่ใช้ NSAIDs พบว่ายาทุกตัว เช่น aspirin, diclofenac ketocolac, naproxen, nimesulide, piroxicam สามารถเพิ่มโอกาสเสี่ยงของภาวะเลือดออกได้ทั้งหมด

### COX-2 inhibitors

ยา selective inhibitors of cyclo-oxygenase (COX)-2 มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ NSAIDs ดั้งเดิม ในด้านลดอาการปวดและลดอาการอักเสบในผู้ป่วย Osteoarthritis โดยเฉพาะยา Celecoxib และ Rofecoxib จะมี GI side effect ในผู้สูงอายุน้อยกว่ายา NSAIDs เดิม แต่พบว่ายาในกลุ่มนี้จะมี cardiac และ renal adverse event ได้บ่อยขึ้นในผู้สูงอายุ ดังนั้น การใช้ยาในกลุ่มนี้จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง

### Co-treatment with gastroprotective drugs

จาก 21 controlled trial พบว่า Misoprostol และ PPIs มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า H<sub>2</sub>- blockers ในการป้องกัน gastric และ duodenal damage ในผู้ป่วยข้ออักเสบที่ต้องได้รับยา NSAIDs แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุพบว่าการใช้ยา Pantoprazole 40 mg ต่อวัน จะสามารถลด gastric และ duodenal injury ในผู้ป่วยที่ได้รับยา diclofenac 50 –100 mg ต่อวัน เมื่อติดตามที่ 1 เดือน ได้ดีกว่า H<sub>2</sub>- blockers

### Eradication of *H. pylori* infection

การใช้ยา NSAIDs- และ *H. pylori* infection เป็น independent risk factors ต่อ peptic ulcer disease และ gastroduodenal bleeding ในผู้สูงอายุ พบว่าผู้ป่วยที่มี *H.pylori* ที่จำเป็นต้องได้รับ NSAIDs (Diclofenac 100 mg/วัน) การรักษา *H. pylori* infection จะลดโอกาสเกิดแผลได้เมื่อติดตามนาน 6 เดือน แต่สำหรับผู้สูงอายุพบว่าการใช้ยา PPIs ควบคู่กับ



NSAIDs จะลดโอกาสเกิดแผลได้ดีกว่าการรักษา *H. pylori* ซึ่งผลที่ได้ยังถูกยืนยันจากการใช้ Naproxen 500 mg bid ร่วมกับ PPIs เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าจะสามารถป้องกัน rebleeding ได้ดีกว่าการรักษา *H. pylori*

จากข้อมูลทั้งหมดสรุปได้ว่า ในผู้สูงอายุ, *H. pylori* eradication มีประโยชน์ในการลด gastroduodenal damage แต่ไม่ดีกว่าการใช้ยา gastroprotective medication

โดยสรุปความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารในผู้สูงอายุอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีระวิทยาจากอายุที่มากขึ้น หรืออาจเกิดจากโรคซึ่งพบได้ในผู้สูงอายุ ดังนั้น จึงมีความจำเป็นต้องแยกการเปลี่ยนแปลงจากอายุจากโรคที่พบได้ในผู้สูงอายุเพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. Destro, Maggi s & Crepaldi G. Epidemiology of gastrointestinal disorders in the elderly. In Pilotto A, Malfertheiner P & Holt P (eds.) Aging and the Gastrointestinal Tract. Basel: Karger Press, 2003, pp. 3-18.
2. Mold JW, Reed LE, Davis AB et al. Prevalance of gastroesophageal reflux in elderly patients in a primary care setting. Am J Gastroenterol 1991; 86: 965-970
3. Kennedy T & Jones R. The prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. Aliment Pharmacol Ther 200; 14: 1589-1594.

4. Xie P, Ren J, Bardan E et al. Frequency of gastroesophageal reflux events induced by pharyngeal water stimulation in young and elderly subjects. *Am J Physiol* 1997; 272: G233-G237.
5. Ren J, Shaker R, Kusano M et al. Effect of aging on the secondary esophageal peristalsis: presbyesophagus revisited. *Am J Physiol* 1995; 268: G772-G779.
6. Grishaw EK, Ott DJ, Fredrick MG et al. Functional abnormalities of the esophagus: a prospective analysis of radiographic findings relative to age and symptoms. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 719-723.
7. Grande L, Lacima G, Ros E et al. Deterioration of esophageal motility with age: a manometric study of 79 healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1795-1801.
8. Ferrioli E, Oliveira RB, Mastuda NM et al. Aging esophageal motility, and gastroesophageal reflux. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1534-1537.
9. Tack J & Van Trappen G. The aging esophagus. *Gut* 1997; 41:422-424.
10. Amoano K, Adachi K, Katsube T et al. Role of hiatus hernia and gastric mucosal atrophy in the development of reflux esophagitis in the elderly. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 132-136.
11. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2054-2059.
12. Perkins AC, Wilson CG, Blackshaw PE et al. Impaired oesophageal transit of capsule versus tablet formulations in the elderly. *Gut* 1994; 35: 1363-1367.
13. Denman SJ. Esophagitis associated with the use of alendronate. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 662.

14. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG&Sontag Sj. Risk factors for erosive esophagitis: a case-control study. *Am J Gastroentrol* 2001; 96:41-46.
15. Raiha I, Hietanen E & Sourander L. Symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in elderly people. *Age Ageing* 1991; 20: 365-370.
16. Franceschi M, Leandro G, Novello E et al. Elderly subjects with esophagitis have defferent symptomatology and more severe disease and young patients. *Gut* 2001; 49 (supplement 3): A2335.
17. Maekawa T, Kinoshita Y, Okada A et al. Relationship between severity and symptoms of reflux oesophagitis in elderly patients in japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 927-930.

## INDEX

### A

anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA)	12
alpha heavy chain disease	53
amylase	83
anithistone	2
anti - asialoglycoprotein receptor (anti - ASGPR)	8
anti - liver cytosolic protein type 1 (anti - LC 1)	7
Anticarbonic anhydrase antibody (ACA II)	84
antacentromere	3
anti-DNA	2
antihistamine	68
antilactoferrin (ALF)	84
antilamin	3
antimitochondrial antibody (AMA)	9
antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)	8
antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)	13
antinuclear antibody (ANA)	2
anti-soluble liver antigen or liver pancreas (anti- SLA/I	6
autoimmune cholangitis	104
autoimmune Cholestatic Syndrome	116
autoimmune Pancreatitis	79

### B

behcet's syndrome	125
budesonide	108

**C**

c -- ANCA	14
charcot-Leyden crystal	72
cholangiocarcinoma	109
colon	114
crohn's disease	43
cromolyn	68

**D**

duodenum	123
----------	-----

**E**

endoscopic retrograde cholangiopancreatography	111
eosinophil	64
eosinophilic esophagitis	69
eosinophilic Gastroenteritis	70
esophagus	122
EUS-FNA	91
EUS-trucut biopsy	91

**F**

Fatigue	101
---------	-----

**G**

Gastric paresis	123
-----------------	-----

## H

henoch-Schonlein purpura	125
hepatic pseudotumor	83
hypergammaglobulinemia	83

## I

idiopathic duct-centric chronic pancreatitis	88
IgG4	83
immunoproliferative Small Intestinal Disease (IPSID)	125
inflammatory bowel disease	42

## K

Ketotifen	68
-----------	----

## L

lipase	83
liver kidney microsomal antibody ( anti - LKM)	5
liver transplantation	108
lymphoma	53
lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis	88

## M

magnetic resonance cholangiopancreatography	111
malabsorption syndrome	123
mixed connective tissue disease	123

montelukast	68
mycobacterium avium paratuberculosis	42

## O

obliterative phlebitis	88
oropharynx	122
osteoporosis	108

## P

p-ANCA	15
pancreas	85
parasitic infestation	74
plasma cell	54
polyarthritis nodosa	125
polymyositis	122
postage stamp edge	102
primary Biliary Cirrhosis	102
primary sclerosing cholangitis	82
pruritus	101

## R

retroperitoneal fibrosis	83
rheumatoid arthritis	82

**S**

sausage-shaped	85
scleroderma	85
serositis	126
serrated pattern	54
sialadenitis	83
sjogren's syndrome	82
SLE	124
small intestine	123
smooth muscle antibody (SMA)	4
stomach	122

**T**

Thyroiditis	83
-------------	----

**U**

ulcerative colitis	82
ursodeoxycholic acid	106

**V**

Vasculitis	110
------------	-----



# ผู้นิพนธ์

**นายแพทย์ธเนศ ชิตาพนารักษ์**

อาจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

-คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**นายแพทย์บัญญัติ โอวาทพารพร**

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

**นายแพทย์พิเศษ พิเศษพงษา**

อาจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**นายแพทย์ธณชัย วิริยะทวีกุล**

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**นายแพทย์สมบัติ ตริประเสริฐสุข**

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**นายแพทย์สุพจน์ พงศ์ประสพชัย**

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

**นายแพทย์อภิชาติ แสงจันทร์**

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**แพทย์หญิงอาภัสณี ไสภณสถณภู์สุข**

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี