

# คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ

## วาระ: พ.ศ. 2555-2557

1. นพ.พิศาล ไม้เรียง นายกสมาคม
2. พญ.วโรชา มหาชัย รั่งตำแหน่งนายก
3. พญ.โหมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ อุปนายก
4. นพ.สุเทพ กลชาณวิทย์ เลขาธิการ
5. พ.ต.หญิง พญ.จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เทรียญิก
7. นพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ ประธานฝ่ายปฎิคมและสวัสดิการ
8. นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ ประธานฝ่ายวิจัย
9. พญ.อาภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
10. พญ.ดวงพร ทองงาม ประธานฝ่ายวารสาร
11. นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
12. น.อ.นพ.ชินวัตร สุทธิวนา ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
13. พ.อ.นพ.วานิช ปิยนรินทร์ ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
14. นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ ประธานฝ่ายหาทุน
15. นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา ประธานฝ่ายจริยธรรม
16. นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร ผู้แทนชมรมเอ็นโดสโคปี่
17. นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์ ผู้แทนชมรมโมลิตีแห่งประเทศไทย
18. พล.ท.นพ.สุรพล ชื่นรัตนกุล ผู้แทนชมรมโรคกระเพาะอาหาร
19. นพ.พิเศษ พิเศษพงษา ผู้แทนชมรมลำไส้เล็กลำไส้ใหญ่
20. นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิทร์ ผู้แทนชมรมโรคตับแห่งประเทศไทย
21. นพ.อภิชาติ แสงจันทร์ ผู้แทนชมรมตับอ่อนและทางเดินน้ำดี
22. พญ.ชวนพิศ สุทธินนท์ กรรมการกลาง



- |                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| 23. นพ.ถนอม จิวสีปพงษ์              | กรรมการกลาง |
| 24. นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี           | กรรมการกลาง |
| 25. พญ.นภาพร จำรูญกุล               | กรรมการกลาง |
| 26. พญ.บุปผา พรธิดาร                | กรรมการกลาง |
| 27. พญ.ปิยะธิดา หาญสมบุรณ์          | กรรมการกลาง |
| 28. นพ.พลรัตน์ วิไลรัตน์            | กรรมการกลาง |
| 29. นพ.พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์         | กรรมการกลาง |
| 30. พ.ต.ท.นพ.ยีนยง เจียงวิรัชชัยกุล | กรรมการกลาง |
| 31. นพ.รัฐกร วิไลชนม์               | กรรมการกลาง |
| 32. พญ.รัตนา บุญศิริจันทร์          | กรรมการกลาง |
| 33. พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ         | กรรมการกลาง |
| 34. นพ.สุพจน์ ตันติพานิชธีระกุล     | กรรมการกลาง |
| 35. นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม             | กรรมการกลาง |
| 36. พญ.กวรรณิการ์ พรพัฒน์กุล        | ที่ปรึกษา   |
| 37. นพ.กำพล กลั่นกลิน               | ที่ปรึกษา   |
| 38. พญ.ชุตติมา ประมูลสินทรัพย์      | ที่ปรึกษา   |
| 39. นพ.เต็มชัย ไชยนุวัตติ           | ที่ปรึกษา   |
| 40. นพ.ทวี รัตนชูเอก                | ที่ปรึกษา   |
| 41. นพ.ทองดี ชัยพานิช               | ที่ปรึกษา   |
| 42. นพ.นุสนธ์ กลัดเจริญ             | ที่ปรึกษา   |
| 43. นพ.บัญญัติ โอวาทพารพร           | ที่ปรึกษา   |
| 44. พญ.บุษบา วิวัฒน์เวคิน           | ที่ปรึกษา   |
| 45. นพ.พงษ์พีระ สุวรรณกุล           | ที่ปรึกษา   |
| 46. นพ.พินิจ กุลละวณิชย์            | ที่ปรึกษา   |
| 47. นพ.มานิต สีโหวลิต               | ที่ปรึกษา   |
| 48. พญ.ลินดา บรรวณ                  | ที่ปรึกษา   |
| 49. พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์ เสาวรส        | ที่ปรึกษา   |



- |                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| 50. พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา      | ที่ปรึกษา |
| 51. พญ.วิภากร เพิ่มพูล          | ที่ปรึกษา |
| 52. พญ.วีณา วงศ์พานิช           | ที่ปรึกษา |
| 53. พญ.ศศิประภา บุญญพิสิฐ       | ที่ปรึกษา |
| 54. นพ.สถาพร มานัสสถิตย์        | ที่ปรึกษา |
| 55. นพ.สมพันธ์ บุญยคุปต์        | ที่ปรึกษา |
| 56. นพ.สมหมาย วิไลรัตน์         | ที่ปรึกษา |
| 57. นพ.สวัสดิ์ หิตะนันท์        | ที่ปรึกษา |
| 58. นพ.สัจพันธ์ อิศรเสนา        | ที่ปรึกษา |
| 59. นพ.สิน อนุราษฎร์            | ที่ปรึกษา |
| 60. นพ.สุชา คุระทอง             | ที่ปรึกษา |
| 61. นพ.สุริยะ จักกะพาก          | ที่ปรึกษา |
| 62. พล.อ.ต.นพ.สุจินต์ จารุจินดา | ที่ปรึกษา |
| 63. พ.อ.นพ.สุรพล สุรงค์ศรีรัฐ   | ที่ปรึกษา |
| 64. พล.ต.นพ.อนุชิต จุฑะพุทธิ    | ที่ปรึกษา |
| 65. นพ.อุดม คชินทร              | ที่ปรึกษา |
| 66. นพ.อำนาจ ศรีรัตนบัลล์       | ที่ปรึกษา |
| 67. พญ.อรพรรณ ชินะภาค           | ที่ปรึกษา |
| 68. นพ.องอาจ ไพรสณฑ์ราษฎร์      | ที่ปรึกษา |

## สวัสดิ์ดีคะ ท่านสมาชิกสมาคมฯ

ฉบับส่งท้ายปี 2556 ช่วงที่การเมืองร้อนแรงถึงขีดสุด ประชาชนตื่นรู้และตื่นตัวทางการเมืองอย่างมาก อีกทั้งวงการสาธารณสุขก็ได้แสดงบทบาทในการรับใช้ประชาชนในช่วงวิกฤตนี้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม การทำงานของสมาคมของเรายังคงดำเนินไปตามปกติ ดังที่ได้ทำมาอย่างต่อเนื่อง ทั้งการปรับปรุงหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด กิจกรรมเพื่อประชาชน การประชุมวิชาการประจำปี รวมทั้งการจัดสอบแก่แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ท่านสมาชิกสามารถติดตามได้จากสรุปรายงานการประชุมซึ่งจะมีการนำเสนอให้ทราบเป็นระยะ

เดือนพฤศจิกายนที่ผ่านมา เราได้จัด **โครงการให้ความรู้และส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารแก่ประชาชน** ที่โรงพยาบาลสตูล อ.เมือง จ.สตูล ที่งานเราไปกัน อุณหภูมิกำลัง และด้วยความร่วมมือกันของโรงพยาบาลสตูลและทางสมาคมที่ได้ นำแพทย์ พยาบาล ผู้ช่วยส่องกล้อง จากโรงพยาบาลต่างๆ ทั้งในกรุงเทพฯ และจังหวัดอื่นๆ ไปช่วยกัน อีกทั้งการสนับสนุนของบริษัทยาและบริษัทเครื่องมือแพทย์ทางการส่องกล้อง ล้วนแล้วแต่ทำให้โครงการนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีอีกครั้งหนึ่ง ทางบรรณาธิการได้เก็บภาพมาฝากสมาชิกทุกท่าน และในการจัดโครงการครั้งหน้า จะได้ประชาสัมพันธ์ให้ท่านสมาชิกทราบต่อไป

สำหรับเนื้อหาในจุลสารฉบับนี้ มี Review Articles ถึงสามเรื่อง ตบท้ายด้วย Endoscopic Corner ซึ่งในครั้งนี้อาจไม่ใช่ภาพมาให้หายชื่อโรคแล้ว แต่เป็นการนำเสนอกรณีผู้ป่วยที่น่าสนใจรายหนึ่ง และเสนอเทคนิคการแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นขณะ ERCP แน่หนอนว่าเราต้องมีภาพสวยๆ มาประกอบเหมือนเช่นเคยค่ะ



ที่ทีมงานเรายังคงมีความตั้งใจที่จะนำความรู้วิชาการและข่าวสารประชาสัมพันธ์มาเผยแพร่สู่มวลชนสมาชิก แม้จะมีความล่าช้าและข้อผิดพลาด ทางบรรณาธิการก็ขออภัยไว้ (ดังเดิม)

และในท่ามกลางกระแสความขัดแย้งรุนแรงในบ้านเมืองเรานี้ หวังเป็นอย่างยิ่งว่า เราจะก้าวผ่านไปได้อย่างสงบสันติ ด้วยอำนาจแห่งคุณความดี และพลังแห่งปัญญาที่ก่อเกิดขึ้นในหมู่ประชาชนชาวไทย เพื่อให้ประเทศชาติได้พัฒนาไปในทิศทางที่ถูกต้อง และให้คุณธรรมยังคงดำรงอยู่ในสังคมของเรา มีใช้เพื่อใครคนใดคนหนึ่ง แต่เพื่อลูกหลานของเราคนไทยทุกคน

**จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล**

drjindarat@yahoo.com

# สรุปการประชุมคณะกรรมการ อำนวยการสมาคมฯ

การประชุม ครั้งที่ 3/2556 วันศุกร์ที่ 16 สิงหาคม 2556 เวลา 10.00 - 12.00 น.  
ณ ห้องประชุม ชั้น 22 อาคารศูนย์การแพทย์วิชัยยุทธ กรุงเทพฯ

เปิดประชุมเวลา 10.00 น. โดยมี พญ.โหมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ เป็นประธาน  
ในที่ประชุม

## วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ

พญ.โหมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ อุปนายกสมาคม ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า  
เนื่องจาก นพ.พิศาล ไม้เรียง นายกสมาคม ตัดภารกิจสำคัญ ไม่สามารถมาเป็น  
ประธานในที่ประชุม ดังนั้นจึงมอบหมายให้อุปนายกสมาคม ทำหน้าที่แทนในวันนี้  
ที่ประชุมมีมติรับทราบ

## วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 2/2556

ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 2/2556 โดยไม่มีการแก้ไข

## วาระที่ 3 เรื่องพิจารณา

3.1 การทำโครงการวิจัยเกี่ยวกับ non-communicable diseases ใน  
ลักษณะสหสาขาวิชาชีพ และสหสถาบัน โดยทุนวิจัย วช.

พญ.โหมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า ได้รับมอบ  
หมายจากนพ.พิศาล ไม้เรียง ให้นำเสนอเรื่องทุนวิจัยแบบมุ่งเป้า ด้านวิทยาศาสตร์  
การแพทย์เกี่ยวกับ non-communicable diseases ของสวรส. ดังนั้นจึงขอ  
เสนอให้คณะกรรมการอำนวยการสมาคมพิจารณา ตามเอกสารประกอบการประชุม



ที่ประชุมได้ร่วมกันพิจารณาแล้ว ที่ประชุมมีความเห็นว่า เนื่องจากเรื่องนี้เป็นเรื่องสำคัญ จึงควรให้นายกสมาคมเป็นผู้ดำเนินการ และเป็นผู้พิจารณาเชิญอาจารย์ที่มีศักยภาพที่จะมาร่วมงานวิจัยนี้

3.2 การจัดประชุมวิชาการประจำปี 2557 ร่วมกับสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหวไทย

พญ. โนมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าเนื่องจากในปี 2557 สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหวไทย จะจัดการประชุมวิชาการ The 1<sup>st</sup> Federation of Neurogastroenterology and Motility Meeting (FNM 2014) ในวันที่ 5-7 กันยายน 2557 ดังนั้นจึงขอความเห็นจากที่ประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมว่าสมาคมจะร่วมจัดประชุมวิชาการประจำปีกับสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหวไทยหรือไม่

ที่ประชุมได้มีการอภิปรายและมีความเห็นดังนี้

1) เนื่องจากขณะนี้คณะกรรมการของ FNM ได้จัดเตรียมงานและดำเนินงานไปค่อนข้างมากพอสมควร อีกทั้ง FNM ได้มีการจ้างบริษัท PCO เข้ามาทำงานเป็นที่เรียบร้อยแล้ว การเข้าร่วมของสมาคมอาจจะไม่เหมาะสม

2) หากสมาคมจะร่วมจัดงานด้วย จะทำให้เพิ่มวันประชุมมากขึ้น และอาจจะมีผลกระทบเรื่องวันลาของผู้เข้าประชุม เนื่องจากลานมาร่วมประชุมหลายๆ วันไม่ได้

3) อัตราค่าบัญชี ของสมาคมจะมีอัตราถูกกว่าของ FNM และหากบริษัทจะออกบัญชีหลายวัน อัตราค่าบัญชีโดยรวมก็จะสูงขึ้นไปอีก

4) สถานที่จัดประชุมของสมาคมจะมีราคาค่อนข้างถูก แต่สถานที่การจัดประชุมของ FNM นั้นมีราคาค่อนข้างสูง ซึ่งอาจจะมีปัญหาในเรื่องค่าใช้จ่ายในส่วนนี้ รวมทั้งอาจมีผลกระทบกับบริษัทที่ร่วมสนับสนุนผู้เข้าร่วมประชุม

5) โดยปกติสมาคมจะจัดการประชุมกลางปีประมาณกลางเดือนกรกฎาคม และจัดประชุมวิชาการประจำปีประมาณกลางเดือนธันวาคม ดังนั้นหากการจัดร่วมกันครั้งนี้ จะเป็นการจัดประชุมวิชาการประจำปีของสมาคม ทำให้ระยะเวลาห่างของการจัดประชุมนั้นกระชั้นชิดเกินไป



จากข้อคิดเห็นดังกล่าว ที่ประชุมจึงเห็นว่าไม่ควรจัดต่อเนื่องกับการประชุม FNM แต่ที่ประชุมเห็นควรให้สมาคมสนับสนุนการจัดประชุมของ FNM อย่างเต็มที่ เช่น ส่งผลงานวิจัย สนับสนุนผู้เข้าร่วมประชุม รวมทั้งประชาสัมพันธ์งานประชุม

### 3.3 การพิจารณาร่างหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด (เฟลโลว์) โรกระบบทางเดินอาหาร

นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าจะมีการประชุมวาระพิเศษเพื่อพิจารณาร่างหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด (เฟลโลว์) โรกระบบทางเดินอาหาร ในวันที่ 12 กันยายน 2556 ณ รพ.วิชัยยุทธ และหลังจากพิจารณาเรียบร้อยแล้ว จะดำเนินการเข้าสู่กระบวนการรับรองหลักสูตร และส่งไปยังราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ต่อไป ทั้งนี้จะส่งร่างหลักสูตรและกำหนดการประชุมมายังคณะกรรมการก่อนการประชุม 2 สัปดาห์

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

## วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ (ถ้ามี)

### 4.1 การจัดประชุมวิชาการกลางปี 2556

พญ.อาภัสณี โสภณสถฤษฏ์สุข แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

1) การจัดประชุมวิชาการกลางปี เมื่อวันที่ 11-13 กรกฎาคม 2556 ที่ผ่านมานั้น ประสบความสำเร็จอย่างยิ่ง (ตามเอกสารสรุปผลการประเมินของผู้เข้าร่วมประชุม)

2) มีรายได้สุทธิหลังหักค่าใช้จ่ายแล้ว เป็นจำนวนเงิน 1,877,970 บาท  
ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.2 นพ.สิน อนุราษฎร์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า ได้รับทราบจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ และจากคณะกรรมการวิชาการสาธารณสุข สำนักงานคณะกรรมการคุ้มครองผู้บริโภค เกี่ยวกับเรื่องที่มีกรรกล่าวถึงการล้างพิษตับ ซึ่งกำลังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่และได้รับความสนใจจากประชาชนเป็นอย่างมาก จึงขอปรึกษาในที่ประชุมนี้ด้วย

ที่ประชุมมีความเห็นดังนี้





1) เนื่องจากเรื่องนี้เป็นเรื่องใหญ่ ดังนั้นจึงควรมีการตั้งคณะกรรมการร่วมกับสมาคมโรคตับ

2) ควรจะจัดทำเป็นเอกสารข้อมูลที่ต้องการเพื่อแจกให้ราชวิทยาลัยแพทยสภา แพทย์ทั่วไป และประชาชนได้รับทราบ

3) เสนอรายนามคณะกรรมการเรื่องการล้างพิษตับ ดังนี้ นพ.ชินวัตร สุทธิวินา พญ.อาภัสณี โสภณสฤษดิ์สุข นพ.พลรัตน์ วิไลรัตน์ นพ.สมบัติ ศรีประเสริฐสุข นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา พญ.รัตนา บุญศิริจันทร์ นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์ และ นพ.พิศาล ไม้เรียง แต่ทั้งนี้จะฝากเรื่องนี้ไปยังคณะกรรมการสมาคมโรคตับเพื่อพิจารณาด้วย

ปิดประชุมเวลา 12.00 น.

# Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas

ธรรวัช วุฒธนานนท์\*  
อภิเชษฐ์ ศิริโนวเสถียร\*  
กวี รัตนชอุก\*\*

\*กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

\*\*กลุ่มงานศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

## คำจำกัดความของโรค

Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN) ถูกรายงานขึ้นครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นโดย Ohashi และคณะในปี 1982 ซึ่งได้อธิบายว่าเป็นก้อนเนื้องอกชนิดถุงน้ำของตับอ่อน (cystic neoplasm of the pancreas) ชนิด mucinous secreting cancer<sup>1</sup>

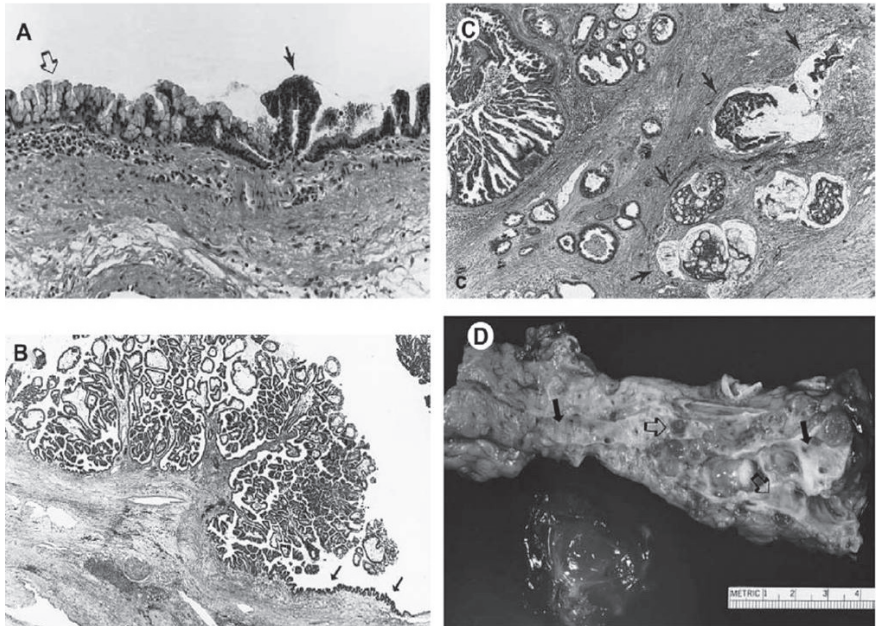
ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการตั้งชื่อเนื้องอกชนิดนี้ว่า primary pancreatic cystic neoplasm (PPCN)<sup>2</sup> และต่อมาในปี 1996 องค์การอนามัยโลกให้ชื่อใหม่เป็น intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN) ซึ่งหมายถึง intraductal mucin-producing neoplasm เนื้องอกประกอบด้วย tall columnar, mucin-containing epithelium (อาจมีหรือไม่มี papillary projections) รอยโรคเกิดที่ main pancreatic duct และ/หรือ major side branches และต้องไม่พบ ovarian stroma ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของเนื้องอกชนิด mucinous cystic neoplasms (MCN)<sup>3</sup>

มีรายงานความชุกของ IPMNs ประมาณร้อยละ 25 ของเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน<sup>2,4,5</sup> พบมากในเพศชาย และในกลุ่มอายุเฉลี่ย 60-70 ปี<sup>2,5,6</sup> ส่วนใหญ่มักพบ

เนื้องอกชนิดนี้ที่ตำแหน่ง head of pancreas แต่ก็สามารถพบได้ในตำแหน่งอื่นๆ ของระบบท่อทางเดินตับอ่อน<sup>5</sup>

## พยาธิกำเนิด

โรคนี้มีลักษณะจำเพาะคือ intraductal proliferation of neoplastic mucinous cells เกิดการสร้าง micro- and macropapillae และทำให้เกิดภาวะ cystic dilatation ในตำแหน่งของ main pancreatic duct และ/หรือ secondary branches (branch ducts) (ภาพที่ 1)



**ภาพที่ 1** Histopathology of IPMN. A) Ductal epithelium showing nondysplastic micropapillary mucinous hyperplasia (open arrow) and micropapillary dysplasia (solid arrow). B) Gross papillomatous change associated with the micropapillary dysplasia change associated with flat micropapillary dysplasia (arrows). C) Invasive adenocarcinoma (arrows). D) Gross findings of main pancreatic duct dilation with copious intraductal mucin and ductal adenomas



ภาวะ dysplasia สามารถเกิดขึ้นได้ในตำแหน่งเดียวหรือเป็นแบบ multifocal ก็ได้ โดยเฉพาะเมื่อพบว่ารอยโรคเกิดที่ branched ducts

เราสามารถพบการไหลซึมของเมือก (mucin) ออกจาก bulging papilla of Vater โดยการส่องกล้องได้หนึ่งในสามของผู้ป่วย ซึ่งบ่งบอกถึงการเกิดรอยโรคที่ main pancreatic duct

## การแยกชนิดของโรค

แบ่งตามลักษณะทางพยาธิสภาพได้ 3 ชนิด คือ<sup>1,7,8</sup>

### 1. Main-duct IPMN

รอยโรคเกิดที่ main pancreatic duct และทำให้มีการขยาย (dilatation) ของ main pancreatic duct สามารถพบได้ทั้งแบบ diffuse หรือ segmental โดยมักพบที่ส่วน body หรือ tail

การที่มี pancreatic duct dilatation เกิดจากเนื้องอกหรือเมือกที่ถูกหลั่งออกมาปริมาณมากไปอุดตัน แต่ใน rare subtype เช่น diffuse main pancreatic duct ectasia นั้นเกิดจาก complete filling neoplasm

### 2. Branch-Duct IPMN

พบลักษณะ cystic dilatation ในส่วน sided branch ของ main pancreatic ductal system มักพบที่บริเวณ head หรือ uncinata process ของตับอ่อน พบในผู้ป่วยอายุน้อยและมักไม่มีอาการ บางครั้งสามารถพบเป็นแบบ multi-centric, branch-duct IPMN ได้<sup>9</sup>

### 3. Mixed-type IPMN

พบรอยโรคทั้งที่ main pancreatic duct และ side branches ความสำคัญ of IPMN ชนิดนี้คือ อาจพบภาวะ carcinoma in-situ หรือ invasive carcinoma ได้ จึงเป็นสาเหตุของการแนะนำให้ผ่าตัดแบบ extent resection



รูปแบบของ duct dilatation ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของเนื้องอก การสร้างเมือก และการเกิดการอุดตันของ pancreatic duct

Main-duct IPMNs มักมีขนาดใหญ่ พบ prominent intraductal, papillary projections ส่วน branch-duct IPMNs ขนาดเล็กกว่า อาจไม่สามารถเห็น proliferative epithelial lining ได้ และบางครั้งก็มองเห็นทางเชื่อมต่อกับ main pancreatic duct ได้ยาก ตัวโรคมีการเจริญช้ากว่า (more indolent) เมื่อเทียบกับ main-duct IPMN<sup>5</sup>

ประมาณร้อยละ 30 ของ branch-duct IPMN พบเป็น multifocal และ cystic dilatation ของ small branch มากกว่า 2 ตำแหน่งของ pancreatic parenchyma<sup>10</sup> และร้อยละ 25 ของผู้ป่วย branch-duct IPMN ที่ได้รับการผ่าตัด จะพบ histologic change ใน main pancreatic duct ด้วย ซึ่งแสดงว่าที่จริงแล้วเป็นชนิด mixed type IPMN นั่นเอง

การจำแนกลักษณะทาง histology ของ cystic neoplasm of pancreas ทั้งชนิด serous, mucinous และ IPMN ตาม WHO classification<sup>11</sup> สามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่มย่อย (ตารางที่ 1) ได้แก่

**ตารางที่ 1** World health organization (WHO) classification of cystic neoplasms of the pancreas

---

Serous microcystic adenoma
Serous oligocystic adenoma
Serous cystadenocarcinoma
Mucinous cystadenoma
Mucinous cystic neoplasm–borderline
Mucinous cystadenocarcinoma
Noninvasive
Invasive
Intraductal papillary mucinous adenoma
Intraductal papillary mucinous neoplasm–borderline
Intraductal papillary mucinous carcinoma
Noninvasive
Invasive

---

- a) Benign (adenoma without dysplasia)
- b) Borderline (adenoma with mild to moderate dysplasia)
- c) Carcinoma (either non-invasive or invasive)

โดยการจำแนกนี้ ถ้าเป็นชนิด combined IPMN ที่ประกอบด้วย carcinoma in-situ และ invasive IPMN ให้เรียกเป็น carcinoma

Hyperplastic หรือ dysplastic epithelium ใน IPMN พบรอยโรคมีลักษณะ flat, micropapillary หรือ grossly papillary<sup>2</sup> (ภาพที่ 1) หลายครั้งที่พบ epithelial change ตั้งแต่ normal, hyperplasia, dysplasia และ carcinoma

IPMN สามารถพบ histomorphologic pattern หลายแบบ อาทิ gastric (พบได้บ่อยใน branch-duct IPMN), intestinal (พบใน main-duct IPMN), pancreatobiliary, oncocytic และ null<sup>12,13</sup>

พยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับชนิดของ histomorphologic pattern เช่น ใน intestinal-type IPMN ซึ่งส่วนมากตรวจพบ MUC2 (marker of differentiation) ให้ผลบวก เชื่อว่าสามารถพัฒนาไปเป็น invasive colloid carcinoma ซึ่งมีพยากรณ์โรคดี แต่ใน pancreatobiliary type ให้ผล MUC1 เป็นบวก สามารถพัฒนาไปเป็น invasive ductal/tubular adenocarcinomas ซึ่งมีพยากรณ์โรคไม่ดี<sup>12,14,15</sup>

ร้อยละ 50-80 ของผู้ป่วย IPMN พบการกลายพันธุ์ของ K-ras ซึ่งเป็น marker ของการเกิด pancreatic ductal adenocarcinoma ส่วนการเกิด malignant degeneration พบการขาดหายของ heterozygosity ในตำแหน่ง 9p21 (p16) และ 17p13 (p53) และพบการเพิ่มขึ้นของ expression of cyclooxygenase-2 และ up regulation ของยีน claudin และ mesothelin การเพิ่มขึ้นของ telomerase activity การเพิ่มขึ้นของ expression of matrix metalloproteinase-7 และ proliferating-cell nuclear antigen รวมทั้ง vascular endothelial growth factor<sup>16-19</sup>

Telomerase ถูกกระตุ้นในสภาวะที่เกิดมะเร็งในร่างกายมนุษย์ สามารถนำมาใช้ในการแยกภาวะ adenoma กับ intraductal carcinoma ใน IPMN

ได้<sup>17,20,21</sup> ร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่มี malignant change พบ upregulation ของ telomerase activity

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย IPMN มักพบ invasive malignancy โดยเฉพาะในชนิด main-duct type<sup>22,23</sup> ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งมีดังต่อไปนี้<sup>2,5,24,25,26</sup>

a) Main-duct disease หรือ Mixed type มีโอกาสเกิดมะเร็ง (carcinoma-in-situ และ invasive cancer) ประมาณร้อยละ 50-60<sup>16,27-30</sup> ความเสี่ยงจะมากขึ้นเมื่อ main pancreatic duct โตมากกว่า 1 ซม. และ mural nodule ขนาดมากกว่า 1 ซม.<sup>10,17</sup> ในทางกลับกัน โอกาสเกิดมะเร็งใน branch-duct IPMN ต่ำกว่า (ร้อยละ 6-46, เฉลี่ยร้อยละ 25)<sup>16,24,31</sup> และโอกาสเกิด invasive carcinoma น้อยกว่าร้อยละ 30 แต่เนื่องจากการรักษาในกรณี branch-duct IPMN นั้นไม่จำเป็นต้องผ่าตัดทำให้ข้อมูลเรื่องโอกาสเกิดมะเร็งอาจยังไม่แน่ชัด<sup>16,27,32,33</sup> ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ branch-duct IPMN จะเกิดมะเร็ง ได้แก่ มีอาการแสดงของโรค พบ mural nodule (โดยเฉพาะอย่างยิ่งมากกว่า 2 ซม.) ขนาดของ cyst มากกว่า 3 ซม. และการพบร่วมกับ main-duct dilatation<sup>10,24</sup>

b) Branch-duct dilatation มากกว่า 3 ซม.

c) Mural nodule

d) อายุมากกว่า 70 ปี

e) มีอาการแสดงของโรค โดยมักพบเมื่ออยู่ในระยะ invasive carcinoma อาการที่พบ ได้แก่ อาการปวด (เป็นผลมาจาก pancreatitis) น้ำหนักลดลง อ่อนเพลีย และตัวเหลืองตาเหลือง หากพบอาการเหล่านี้จะเป็นพยากรณ์ที่ไม่ดีใน invasive carcinoma แต่ในทางกลับกัน ร้อยละ 30 ของ malignant IPMN ไม่พบอาการแสดงของโรค<sup>10</sup>

f) พบการเพิ่มขึ้นของ telomerase activity ใน pancreatic cystic fluid<sup>20,24</sup> มี histologic change (atypia, dysplasia หรือ frank carcinoma in-situ) ซึ่งอาจพบเพียงบางตำแหน่ง พบ pancreatic intraepithelial neoplasia (panIN) ซึ่งเป็น precursor lesion ของ ductal adenocarcinoma ซึ่งอาจพบ



จากภาพถ่ายรังสีได้เป็น gross detection หรือบางครั้งอาจพบเพียงการเปลี่ยนแปลงทาง microscopic detection ก็ได้<sup>34</sup>

## แนวทางการวินิจฉัยโรค

### อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วย IPMN มักมาด้วย recurrent episode ของ pancreatitis หรือ idiopathic chronic pancreatitis พบ mucus or papillary projection จาก pancreatic duct เป็นสาเหตุทำให้เกิดการอุดตันของท่อน้ำดี

ผู้ป่วย branch-duct IPMN มักไม่แสดงอาการ โดยเฉพาะในกรณีขนาด cyst น้อยกว่า 3 ซม.

ผู้ป่วยที่เป็น pancreatic adenocarcinoma มักมาด้วยอาการ painless jaundice น้ำหนักลด มี new onset diabetes เป็นต้น<sup>16,28,35</sup>

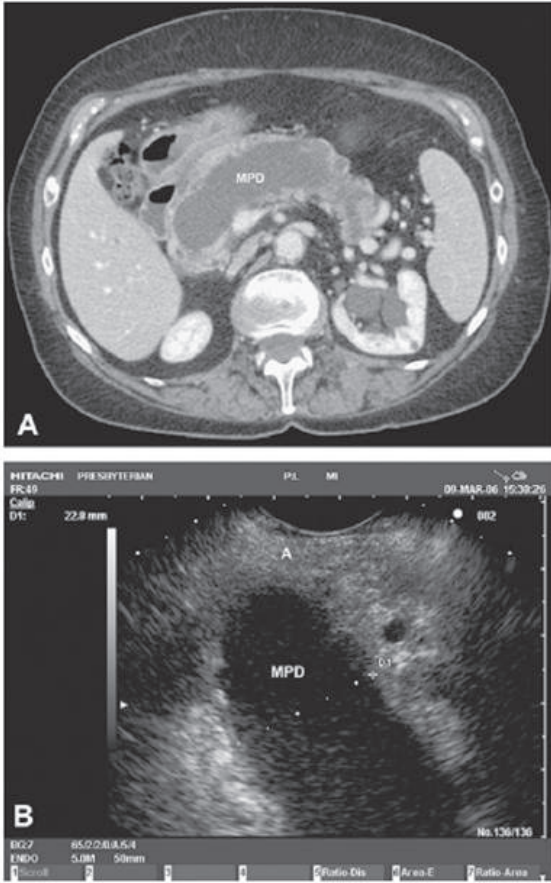
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรส่งตรวจ liver function tests, serum amylase และ lipase ซึ่งมักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูงเล็กน้อย การตรวจระดับ tumor marker เช่น CA19-9, CEA และ CA125 ยังมีข้อจำกัดในการวินิจฉัย

### Cross-sectional imaging (ultrasonography [US], computed tomography [CT], magnetic resonance imaging [MRI])

ในรายที่สงสัย IPMN ควรเริ่มต้นการตรวจพิเศษ ชนิด non-invasive test เช่น US, CT หรือ MRI ของช่องท้อง และพิจารณาตรวจตำแหน่งอื่นร่วมด้วยเพื่อการ staging ในกรณี invasive case โดยเฉพาะในตำแหน่งตับและปอดซึ่งมักพบการลุกลามของมะเร็ง

ลักษณะจำเพาะทางภาพรังสีของ IPMN คือ พบ cystic dilatation ของ main pancreatic duct ใน main-duct IPMN (ภาพที่ 2) และของ segmental side branch ใน branch-duct IPMN ซึ่งกรณีหลังนี้มักพบในส่วน uncinata lobe (ภาพที่ 3)

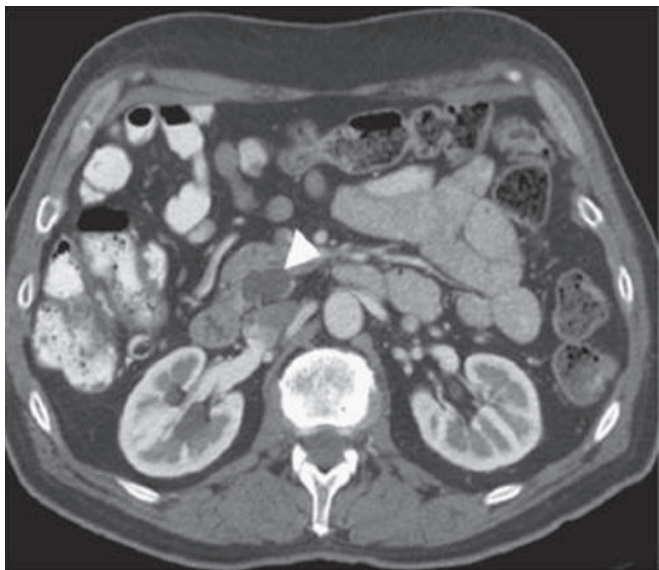




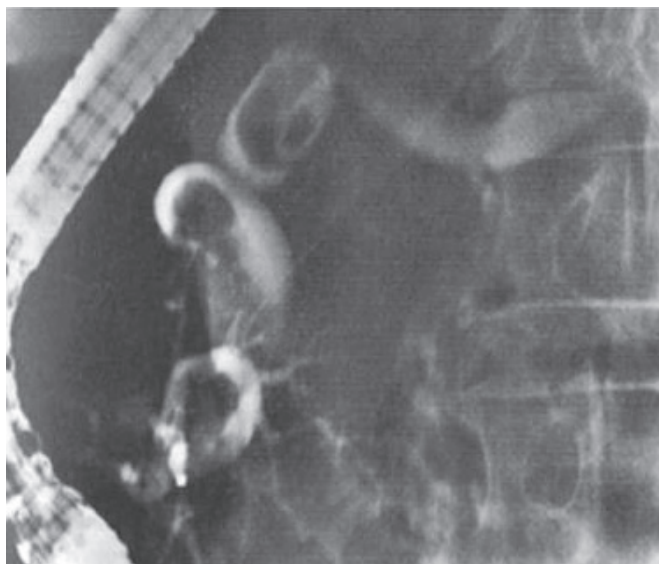
**ภาพที่ 2** Main-duct IPMN. **A)** CT showing marked dilatation of pancreatic duct. **B)** EUS of the main pancreatic duct (MPD) of patient in A.

Serial section ของ pancreatic specimen และ 3-D reconstruction ช่วยในการวินิจฉัยขอบเขตของ IPMNs ได้อย่างชัดเจน mucinous globules และ ตำแหน่งของการเกิด malignant transformation จะสามารถเห็นได้จากภาพรังสี ในลักษณะ filling defects อยู่ใน ductal system (**ภาพที่ 4**)


CT (หรือ MRI/MRCP) สามารถแสดงตำแหน่งและ degree ของ pancreatic duct dilatation และสามารถแยกสาเหตุอื่นๆ ที่พบ duct dilatation ได้ อาทิ chronic pancreatitis หรือ obstructive neoplasm ออกไปได้



ภาพที่ 3 Branch-duct IPMN. CT shows a 2.5 cm cystic mass in the uncinate process



ภาพที่ 4 Imaging of intraductal “masses”. ERCP of main-duct IPMN with multiple filling defects secondary to mucinous globules.



MRI มีประสิทธิภาพเหนือกว่า CT เนื่องจากสามารถแสดงให้เห็นตำแหน่งของ cyst ที่ต่อเข้ากับ duct ได้ดีกว่า<sup>36,37</sup> ใน main-duct IPMN เมื่อพบลักษณะ markedly dilated main pancreatic duct (>1 ซม.) หรือพบ mural nodules หรือมี dilatation ของ biliary tree ด้วยจากภาพถ่ายรังสี จะมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดมะเร็ง<sup>10,12,34,38</sup>

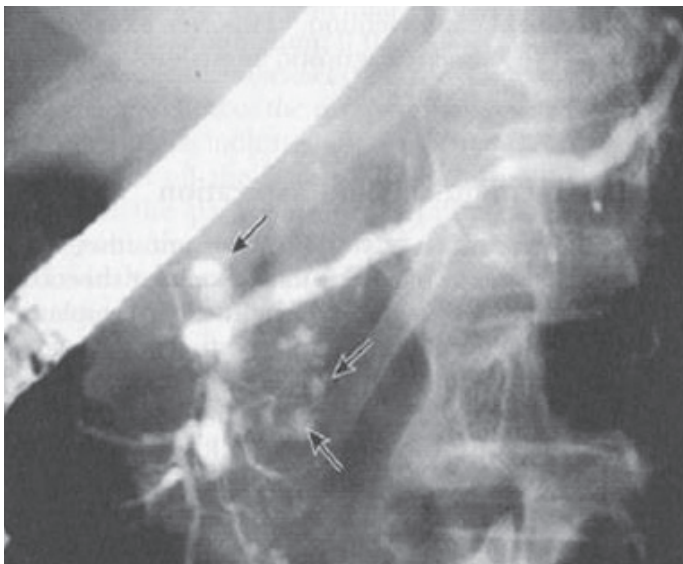
### **Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)**

ERCP มีความสำคัญใน IPMN เพื่อศึกษาตำแหน่งของรอยต่อระหว่าง cystic dilatation (or side branch dilatation) และ main pancreatic duct (ภาพที่ 5) และแสดงให้เห็น markedly dilated main pancreatic duct ซึ่งเกิดจาก mucinous concretion และ papillary growth (intraductal papillomas) หรือตำแหน่งที่มี malignant degeneration/invasion (ภาพที่ 4)<sup>38,39</sup> อย่างไรก็ตาม intraductal mural nodules (adenomas หรือ carcinoma) อาจถูกบดบังโดย mucus และในบางครั้ง mucous globule อาจคล้ายคลึงกับ ductal nodule ซึ่งอาจสับสนในการบรรยายได้

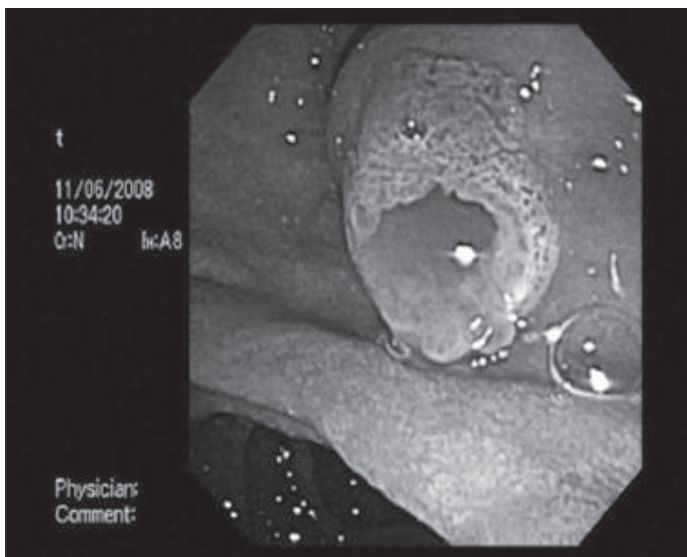
ใน main- หรือ mixed-duct IPMN สามารถพบ bulging papilla จากการทำ ERCP ซึ่งเป็น pathognomonic endoscopic finding ในการวินิจฉัย IPMN (ภาพที่ 6)<sup>6</sup> ERCP ยังสามารถช่วยแยกโรคระหว่าง branch-duct IPMN และ MCN ซึ่งแยกจากภาพถ่ายรังสี<sup>30,40</sup> ควรมีการเก็บ pancreatic juice เพื่อตรวจทาง cytology และ fluid analysis การทำ ERCP ยังเป็นการให้การรักษาในรายที่มีอาการเหลือง ทั้งในรายก่อนผ่าตัดและในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ อย่างไรก็ตามยังไม่แนะนำให้ทำ ERCP ทุกรายที่สงสัย IPMN ควรพิจารณาทำเป็นรายๆ ไป

### **Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)**

MRCP เป็น non-invasive test และบางครั้งคุณภาพเหนือกว่า ERCP โดยเฉพาะ pancreatic duct anatomy เพราะในตำแหน่งของ side-branch duct การทำ ERCP อาจพลาดการวินิจฉัยเนื่องจากถูกบดบังโดย intraductal plugs of



**ภาพที่ 5** ERCPs showing communication with cystic area – branch-duct IPMN. Uncinate and head of pancreas.



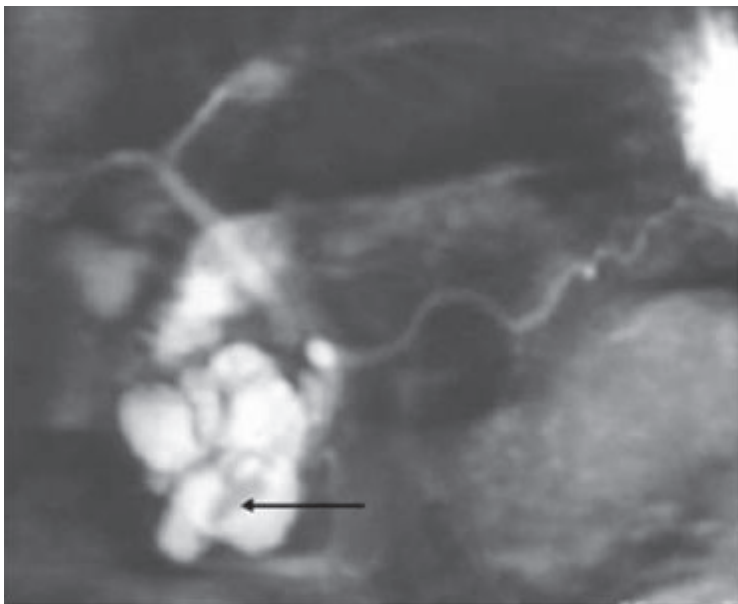
**ภาพที่ 6** Endoscopic view of bulging papilla of Vater with egress of copious mucous

mucus<sup>38,41</sup> นอกจากนี้ MRCP ยังช่วยให้เห็น lesion ในตำแหน่งที่ไม่เชื่อมต่อกับ pancreatic duct อีกด้วย

การพบลักษณะ mural nodules (ภาพที่ 7) หรือ excrescences หรือ main-duct IPMNs ที่ขนาด pancreatic duct มากกว่า 10 มม. หรือ common bile duct dilatation จาก MRCP ทำให้นึกถึงมะเร็งได้ แต่อย่างไรก็ตาม หากไม่พบลักษณะข้างต้นดังกล่าวก็ไม่สามารถแยกภาวะมะเร็งออกไปได้

### Positron emission tomography (PET)

PET-CT ถูกเสนอให้เป็นวิทยาการใหม่เพื่อวินิจฉัย Malignant lesion ซึ่งมี sensitivity 92% และ specificity 95%<sup>42</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ และไม่มีอาการ เพื่อ operative treatment หรือ non-operative surveillance<sup>42</sup> แต่ก็ยังเป็นข้อถกเถียงกันในการใช้ PET มาช่วยในการวินิจฉัย IPMN เนื่องจากยัง



ภาพที่ 7 MRCP of IPMN. Branch-duct IPMN with mural nodule (arrow)



มีข้อจำกัด และการแยกระหว่าง benign และ malignant ของ pancreatic cystic lesion ยังไม่เที่ยงตรงพอ<sup>42,43</sup>

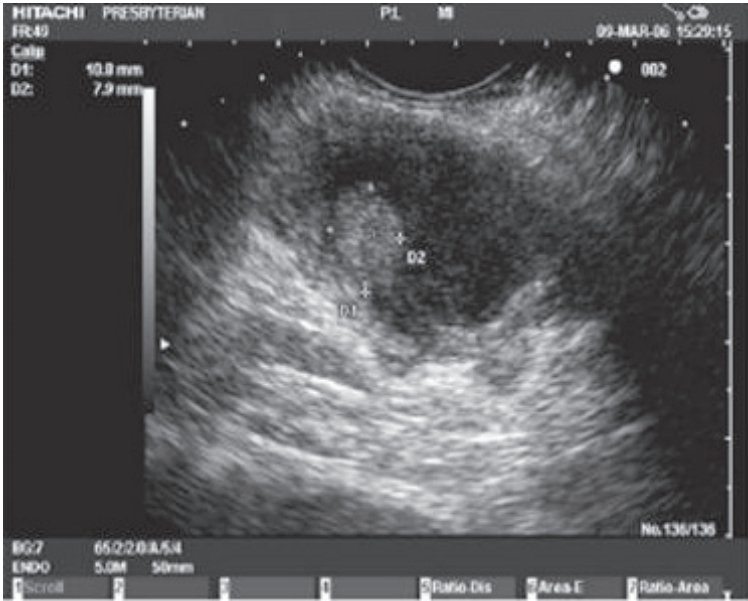
### **Intraductal pancreatoscopy and Intraductal ultrasonography**

Intraductal pancreatoscopy โดยการ ใช้ small-diameter video scope และ narrow-band imaging<sup>44</sup> ซึ่งสามารถเห็น ductal epithelium เพื่อช่วยในการประเมิน IPMN ว่าเป็น benign หรือ malignant lesion<sup>44</sup> นักวิจัยชาวญี่ปุ่นมีการกล่าวถึง virtual pancreatoscopy โดยการ ทำ multidetector row CT เพื่อช่วยวินิจฉัย ซึ่ง invasive น้อยกว่า ทำได้อย่างรวดเร็ว และราคาไม่แพง ซึ่งในอนาคตอาจจะนำมาทดแทนการทำ ERCP ได้<sup>45</sup>

Intraductal ultrasonography เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง โดยร่วมกับการทำ ERCP เพื่อช่วยบอกชนิด และ extension ของรอยโรคก่อนการผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน main-duct IPMN<sup>46</sup> แต่ยังมีข้อจำกัดเพราะยังมีข้อมูลการศึกษาน้อย

### **Endoscopic ultrasonography (EUS)**

ลักษณะสำคัญทาง EUS ของ IPMN สามารถพบการ dilatation ของ main pancreatic duct (or its branches) และอาจมีหรือไม่มี mural ductal nodules และ intraluminal content<sup>31,47,48</sup> (ภาพที่ 2 และ 8) การพบ multiple cysts ติดต่อกับ ductal system เป็นลักษณะของ branch-duct IPMN เมื่อไม่พบการโตขึ้นของ main pancreatic duct (< 6 มม.) EUS เป็นทางเลือกที่ดีในการแสดงลักษณะทางเชื่อมต่อระหว่าง cystic lesion กับ pancreatic ductal system ที่ไม่เห็นใน CT หรือ MRI แต่ต้องอาศัยความชำนาญของผู้ทำ EUS ด้วยเช่นกัน<sup>20,49</sup> ในกรณีที่สงสัยมะเร็งมักพบ solid lesion, mural nodule(s), dilatation ของ main pancreatic duct, ductal filling defects และ thickened septa 50 และเพิ่มประสิทธิภาพสูงขึ้นหากทำ FNA เพื่อการตรวจ cystic fluid หรือ trucut biopsy ร่วมด้วย แต่บาง investigator มีการกล่าวถึง peritoneal dissemination ตามหลังการทำ EUS-guided FNA



ภาพที่ 8 EUS image of main-duct IPMN with a mural nodule measuring 11x18 mm.

### FNA cytology

พบลักษณะของ papillary clusters บูดด้วย mucin-containing columnar cells มักพบ atypia อยู่บ้าง<sup>51</sup> ความแม่นยำของการตรวจโดย FNA cytology จะมี sensitivity 75%, specificity 91%, accuracy 86%<sup>50</sup>

การทำ mini-biopsy (trucut หรือ core biopsy) ใน lesion ที่เป็น solid component ของ cystic neoplasm หรือที่ wall ของ cyst ช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย<sup>52</sup> แต่ข้อจำกัดคือ ขณะทำการเจาะอาจมีการปะปนของเนื้อเยื่อปกติ หรือ mucus-producing epithelium ของระบบทางเดินอาหาร

### Analysis of cystic fluid

#### 1) Mucin

การย้อม mucin ให้ผลลบวก หรือการที่พบว่าน้ำที่เจาะดูตได้นั้นมีความ

หนืด (viscosity) สูง มีความจำเพาะเจาะจงสูงในการวินิจฉัย mucinous neoplasms (เช่น MCN หรือ IPMN) ช่วยแยกโรคจาก SCN และ Pseudocysts<sup>40</sup>

## 2) CEA

พบว่าระดับ CEA ใน cystic fluid สูงขึ้นเมื่อมีการ differentiation ของ mucinous PPCN (อาทิ MCN หรือ IPMN) ทำให้สามารถแยกจากโรค SCN ได้ ปัจจุบันยังไม่มี standard cut-off level แต่นิยมใช้เกณฑ์ 192 ng/mL ในการวินิจฉัย ซึ่งจะมี sensitivity 75% และ specificity 84%<sup>25</sup> หากค่า CEA <5 ng/mL สามารถแยกโรคกลุ่ม mucinous neoplasm ออกไปได้<sup>2,18,38</sup>

## 3) Amylase

ยังมีข้อจำกัดในการช่วยวินิจฉัย หากแต่จะพบ high amylase activity (>5 serum activity) อธิบายว่า cyst ที่พบติดต่อกับ pancreatic duct system ช่วยแยกโรค SCN และ MCN ได้<sup>53</sup>

## 4) อื่นๆ

ได้แก่ tumor markers อื่น เช่น CA 19-9, CA 72-4, CA 125 และ CA 15-3 ซึ่งยังมีข้อจำกัดในการช่วยวินิจฉัย ส่วนการตรวจ telomerase activity, DNA quality และ panel mutation ใน cystic fluid ยังคงต้องติดตามต่อไป และการตรวจ K-ras mutation ก็สามารถพบความผิดพลาดได้ เพราะสามารถตรวจพบในเนื้อเยื่อปกติหรือเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบได้<sup>54,55</sup>

## การรักษา

ผู้ป่วย branch-duct IPMN ที่ไม่มีอาการ ขนาด cyst ไม่เกิน 3 ซม. และไม่พบ mural nodule หรือ main duct dilatation ควรใช้วิธี “watchful waiting” แต่จำเป็นต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิด ร่วมกับการตรวจทางรังสี หากพบการเปลี่ยนแปลงในทางที่เลวลง ก็มีข้อบ่งชี้เพื่อนำผู้ป่วยไปผ่าตัดต่อไป<sup>5,10,21,27,33,56-59</sup>

## การผ่าตัด

เนื่องจาก IPMN มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของตับอ่อน การรักษาที่ได้



ผลในปัจจุบันคือการผ่าตัด โดยวัตถุประสงค์มุ่งหวังเพื่อตัด adenomatous หรือ malignant ductal epithelium ออก และลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ

แต่ปัญหาในปัจจุบันคือ มีคำถามเกิดขึ้นว่า รอยโรคนั้นๆ เป็นเฉพาะส่วน (localized) หรือเป็นโดยทั้งหมด (global) เพราะมีความสำคัญในการเลือกวิธีการผ่าตัดว่าจะทำ segmental หรือ total pancreatectomy<sup>2</sup> เนื่องจากการผ่าตัด total pancreatectomy อาจนำมาซึ่งผลข้างเคียงในอนาคต เช่น brittle diabetes, exocrine insufficiency

วิธีการผ่าตัดยังขึ้นอยู่กับชนิดของรอยโรคด้วยว่าเป็น main- หรือ mixed- หรือ branch-duct IPMN สำหรับใน localized branch-duct IPMN (ที่มีขนาดของ cyst >3 ซม. มี mural nodule หรือพบ main duct dilatation ร่วมด้วย หรือมีอาการ) นิยมทำ oncologic pancreatectomy คือ 1) ทำ pancreatoduodenectomy-preferentially of the pylorus-preserving type สำหรับรอยโรคที่อยู่ในตำแหน่ง pancreatic head หรือ uncinata process 2) ทำ central pancreatectomy สำหรับรอยโรคบริเวณ neck และ proximal body และ 3) ทำ distal pancreatectomy สำหรับรอยโรคบริเวณ body และ tail<sup>24</sup>

ในรายที่เป็น multifocal branch-duct IPMN ควรเลือกวิธี total pancreatectomy ซึ่งเป็นทางเลือกที่เหมาะสมกว่าวิธีอื่น<sup>24,33</sup>

การดูแลผู้ป่วย main-duct IPMN นั้นไม่ค่อยมีข้อถกเถียงมากนัก เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งสูง (carcinoma in-situ 30%, invasive carcinoma 40%) การผ่าตัดจึงเป็นวิธีที่เหมาะสม<sup>2,10,18,24,38</sup>

หาก lesion อยู่ในตำแหน่ง pancreatic body หรือ tail (10-25% ของผู้ป่วย) ควรทำการผ่าตัด distal pancreatectomy including splenectomy ร่วมกับทำ frozen-section analysis ในส่วนบริเวณ proximal pancreatic margin ด้วย<sup>2,24</sup> ถ้าพบว่า margin positive (invasive หรือ non-invasive malignant IPMN) ควรทำ creeping resection 2 ครั้ง หาก margin ยังคง positive อีก ให้ทำ total pancreatectomy ต่อไป<sup>10,18,24,38</sup>

กรณีผู้ป่วยที่พบ diffusely dilated pancreatic duct ให้ถือว่าเป็นเกิดการอุดตัน



ต้นบริเวณ pancreatic head เนื่องจากการเติบโตของก้อนเนื้อ และ/หรือ mucous production ควรทำการผ่าตัด pancreatoduodenectomy ร่วมกับทำ frozen section analysis ในส่วนบริเวณ distal margin ถ้าพบว่า margin positive ให้ทำ creeping resection 2 ครั้ง หาก margin ยังคง positive อีก ให้เลือกทำ total pancreatectomy<sup>10,24,33</sup>

อย่างไรก็ตาม การทำ frozen section analysis ก็ไม่สามารถแน่ใจได้ว่าเนื้อตับอ่อนส่วนที่เหลือไม่มีส่วนที่ผิดปกติอยู่แล้ว จึงควรมีการติดตามอาการ และตรวจพิเศษทางรังสีอย่างใกล้ชิดหลังผ่าตัด ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ทำ prophylactic total pancreatectomy ในผู้ป่วยทั้งหมด<sup>33</sup> และยังไม่มีความชัดเจนของการทำ extended lymphadenectomy เพื่อการรักษา malignant IPMN

### เคมีบำบัด (Adjuvant/Neoadjuvant chemotherapy)

มีการศึกษาถึงการให้ adjuvant chemotherapy อยู่บ้างตามหลัง curative resection ที่มี nodal metastasis พบว่า ลด relative risk of mortality ได้ร้อยละ 42<sup>60</sup> แต่ยังมีข้อมูลจำกัดและคงต้องติดตามข้อมูลต่อไป

### พยากรณ์โรคและการติดตาม

พบว่า dysplastic component ใน IPMN จะอยู่ในภาวะ in-situ ได้เป็นเวลาหลายปี สำหรับใน branch-duct IPMN การผ่าตัด local anatomic resection มีความสำคัญต่อการหาย (curative) ของโรค ส่วนใน non-invasive main-duct IPMN มีการรายงานการเกิด remnant gland ได้ร้อยละ 0-10 ถึงแม้ผล frozen-section margin ให้ผลเป็นลบ<sup>2,10</sup> ซึ่งมักเกิดในตำแหน่ง peripancreatic หรือ extrapancreatic sites และร้อยละ 50-90 กลายเป็น invasive IPMN และ aggressive malignancy ในที่สุด<sup>5,23,59,61</sup> โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด invasive disease มักสัมพันธ์กับ multifocal disease<sup>33</sup> แต่เมื่อเปรียบเทียบการกลับเป็นซ้ำหลังผ่าตัดระหว่างการทำ total pancreatectomy และ partial pancreatectomy นั้น ปรากฏว่าเทียบเท่ากันคือ ร้อยละ 62 และ 67 ตามลำดับ<sup>59</sup>

ในผู้ป่วย IPMN ที่ไม่พบ invasive cancer จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี หลังการผ่าตัดมากกว่าร้อยละ 70<sup>59,62</sup> ส่วนผู้ป่วย invasive IPMN ที่มี negative margin จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีหลังการผ่าตัดร้อยละ 30-50<sup>23,59,61</sup> และอัตราการรอดชีวิตลดลงเมื่อพบการลุกลามของมะเร็ง ซึ่งหากเป็นมะเร็งระยะลุกลามแล้ว ให้การดูแลรักษาเหมือนมะเร็งตับอ่อนชนิดอื่นๆ

การติดตามผู้ป่วยโดยการตรวจ non-invasive imaging มีประโยชน์เพื่อ ฝ้าระวังการเกิดซ้ำของโรค<sup>10</sup> ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางชัดเจนทั้งในแง่เวลาที่ควรเริ่ม ตรวจและความถี่ในการตรวจ แนะนำให้ตรวจติดตามอาการร่วมกับตรวจภาพรังสี abdominal CT scan หรือ MRI ทุก 1 ปี และห่างออกมากกว่านั้นหากการตรวจไม่ พบการเปลี่ยนแปลง<sup>10</sup> แต่สำหรับรายที่เป็น invasive IPMN จำเป็นต้องประเมินการ ติดตามทุก 6 เดือนด้วย abdominal CT scan หรือ MRI

สำหรับผู้ป่วย branch-type IPMN ซึ่งไม่มีอาการ และไม่พบ mural nodule, main duct <6 มม. ขนาดของ cyst <3 ซม. ความถี่ในการติดตามขึ้นอยู่กับ ขนาดของ cyst คือถ้าน้อยกว่า 1 ซม. ให้ติดตามทุก 1 ปี ถ้าขนาด 1-2 ซม. ให้ ติดตามทุก 6-12 เดือน และขนาด 2-3 ซม. ให้ติดตามทุก 3-6 เดือน

## เอกสารอ้างอิง

1. Ohhashi K, Murakami Y, Murayama M, Takekoshi T, Ohta H, Ohhashi I, et al. Four cases of mucin producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dig Endosc.* 1982;20:348-51.
2. Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernandez-del-Castillo C, Hawes RH, et al. Primary cystic neoplasms of the pancreas: neoplastic disorders of emerging importance-current state of the art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:417-28.
3. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DC. *Histological typing of tumors of the exocrine pancreas.* 2nd ed. Berlin: Springer; 1996.
4. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, Sipos B, Luttges J, Kremer B, et al. Cystic



- neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch.* 2004;445:168-78.
5. Fasanella KE, McGrath K. Cystic lesions and intraductal neoplasms of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23:35-48.
  6. Reid-Lombardo KM, St Sauver J, Li Z, Ahrens WA, Unni KK, Que FG. Incidence, prevalence, and management of intraductal papillary mucinous neoplasm in Olmsted county, Minnesota, 1984-2005: a population study. *Pancreas.* 2008;37:139-44.
  7. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas: new clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg.* 1990;212:432-45.
  8. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:977-87.
  9. Chiang KC, Hsu JT, ChenHY, JwoSC, Hwang TL, Jan YY, et al. Multifocal intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a case report. *World J Gastroenterol.* 2009;15:628-32.
  10. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinouscystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol.* 2006;6:17-32.
  11. Longnecker DS, Adler G, Hruban RH, Kloppel G. Intraductalpapillarymucinous neoplasms of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system.* Lyon: IARC Press; 2000. p. 237-41.
  12. Adsay NV, Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:839-48.
  13. Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M, Sakurai T, Kuroda M, Koyama I, et al.



- Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1561-9.
14. Nakamura A, Horinouchi M, Goto M, Nagata K, Sakoda K, Takao S, et al. New classification of pancreatic intraductal papillary-mucinous tumour by mucin expression: its relationship with potential for malignancy. *J Pathol.* 2002;197:201-10.
  15. Furukawa T, Klöppel G, VolkanAdsay N, Albores-Saavedra J, Fukushima N, Horii A, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch.* 2005;447:794-9.
  16. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004;239:788-97.
  17. Jeurnink SM, Vleggaar FP, Siersema PD. Overview of the clinical problem: facts and current issues of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2008;40:837- 46.
  18. Sakorafas GH, Sarr MG. Cystic neoplasms of the pancreas: what a clinician should know. *Cancer Treat Rev.* 2005;31:507-35.
  19. Nishikawa N, Kimura Y, Okita K, Zembutsu H, Furuhashi T, Katsuramaki T, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of protein expression and clinical features. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13:327-35.
  20. Inoue H, Tsuchida A, Kawasaki Y, Fujimoto Y, Yamasaki S, Kajiyama G. Preoperative diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas with attention to telomerase activity. *Cancer.* 2001;91:35-41.
  21. Serikawa M, Sasaki T, Fujimoto Y, Kuwahara K, Chayama K. Management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Treatment strategy based on morphologic classification. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:856-62.
  22. Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): an analysis of in-situ and invasive carcinomas associated with 23 cases. *Mod Pathol.* 1997;10:143A.
  23. Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary



- mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer*. 2002;94:62-77.
24. Farnell MB. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:414-6.
  25. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szyldo T, Regan S. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*. 2004;126:1330-6.
  26. Brugge WR. Management and outcomes of pancreatic cystic lesions. *Dig Liver Dis*. 2008;40:854-9.
  27. Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Br J Surg*. 2003;90:1244-9.
  28. Salvia R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg*. 2004;239:678-87.
  29. Luttges J, Kloppel G. Update on the pathology and genetics of exocrine pancreatic tumors with ductal phenotype: precursor lesions and new tumor entities. *Dig Dis*. 2001;19:15-23.
  30. Ng DZ, Goh BK, Tham EH, Young SM, Ooi LL. Cystic neoplasms of the pancreas: current diagnostic modalities and management. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:251-9.
  31. Katz MH, Mortenson MM, Wang H, Hwang R, Tamm EP, Staerckel G, et al. Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence based approach. *J Am Coll Surg*. 2008;207:106-20.
  32. Hutchins GF, Draganov PV. Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J Gastroenterol*. 2009;15:48-54.
  33. Garcea G, Ong SL, Rajesh A, Neal CP, Pollard CA, Berry DP, et al. Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatol* 2008; 8:236-51.



34. Basturk O, Coban I, Adsay VN. Pancreatic cysts. Pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:423-38.
35. D'Angelica M, Brennan MF, Suriawinata AA, Klimstra D, Conlon KC. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg.* 2004;239:400-8.
36. Song SJ, Lee JM, Kim YJ, Kim SH, Lee JY, Han JK, et al. Differentiation of intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic masses; comparison of multirow-detector CT and MR imaging using ROC analysis. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26:86-93.
37. Sahani DV, Kadavigere R, Blake M, Fernandez-Del Castillo C, Lauwers GY, Hahn PF. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: multidetector row CT with 2D curved reformations - correlation with MRCP. *Radiology.* 2006;238:560-9.
38. Sarr MG, Kendrick ML, Nagorney DM, Thompson GB, Farley DR, Farnell MB. Cystic neoplasms of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 2001;81:497-509.
39. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg.* 2000;231:205-12.
40. Ceppa EP, De la Fuente SG, Reddy SK, Stinnett SS, Clary BM, Tyler DS, et al. Defining criteria for selective operative management of pancreatic cystic lesions: does size really matter? *J Gastrointest Surg.* 2010;14:236-44.
41. Scheiman JM. Management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:405-7.
42. Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierichetti F, et al. 18-FDG positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant IPMNs of the pancreas. *Ann Surg.* 2007;246:932-9.
43. Baiocchi GL, Portolani N, Bertagna F, Gheza F, Pizzocaro C, Giubbini R, et al. Possible additional value of 18FDG-PET in managing pancreas IPMNs: prelimi-



- nary results. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:10.
44. Miura T, Igarashi Y, Okano N, Miki K, Okubo Y. Endoscopic diagnosis of IPMN of the pancreas by means of peroral pancreatoscopy using a small-diameter video scope and narrow-band imaging. *Dig Endosc.* 2010;22:119-23.
  45. Sata N, Kurihara K, Koizumi M, Tsukahara M, Yoshizawa K, Nagai H. CT virtual pancreatoscopy: a new method for diagnosing IPMN of the pancreas. *Abdom Imaging.* 2006;31:326-31.
  46. Cheon YK, Cho YD, Jeon SR, Moon JH, Jeong SW, Hur KY, et al. Pancreatic resection guided by preoperative intraductal ultrasonography for IPMN. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1963-9.
  47. Papanikolaou IS, Adler A, Neumann U, Neuhaus P, Rösch T. Endoscopic ultrasound in pancreatic disease e its influence on surgical decision-making. *Pancreatology.* 2009;9:55-65.
  48. Kubo H, Nakamura K, Itaba S, Yoshinaga S, Kinukawa N, Sadamoto Y, et al. Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 2009;41:684-9.
  49. Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, Hamada S, Harada N, Sumii T, et al. IPMN of the pancreas: differential diagnosis by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1429-34.
  50. Pais SA, Attasaranya S, Leblanc JK, Sherman S, Schmidt CM, DeWitt J. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of IPMN: correlation with surgical histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:489-95.
  51. Recine M, Kaw M, Evans DB. Fine-needle aspiration cytology of mucinous tumors of the pancreas. *Cancer.* 2004;102:92-9.
  52. Guidelines ASGE. The role of endoscopy in the diagnosis and management of cystic lesions and inflammatory fluid collection of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:363-70.
  53. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: Part I: Serous cystic neoplasms. *Surg Oncol.* 2011; Jan 12 [Epub ahead of print].





54. Khalid A, McGrath KM, Zahid M, Wilson M, Brody D, Swalsky P, et al. The role of pancreatic cyst fluid molecular analysis in predicting cyst pathology. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:967-73.
55. Schoedel KE, Finkelstein SD, Ohori NP. K-ras and microsatellite marker analysis of fine-needle aspirates from intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Diagn Cytopathol*. 2006;34:605-8.
56. DiMagno EP. The pancreatic cyst incidentaloma; management consensus? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:797-8.
57. Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoon WJ, Kim YT, Yoon YB. Branch duct IPMNs in a retrospective series of 190 patients. *Br J Surg*. 2009;96:405-11.
58. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, et al. Branchduct IPMNs: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology*. 2007;133:72-9.
59. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, et al. Study of recurrence after surgical resection of IPMN of the pancreas. *Gastroenterology*. 2002;123:1500-7.
60. Swartz MJ, Hsu CC, Pawlik TM, Winter J, Hruban RH, Guler M, et al. Adjuvant chemoradiotherapy after pancreatic resection for invasive carcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:839-44.
61. Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, Zhang L, Smyrk TC, Qin R, et al. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg*. 2008;143:639-46.
62. Jang JY, Kim SW, Lee SE, Yang SH, Lee KU, Lee YJ, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol*. 2008;15:199-205.
63. Sakorafas GH, et al. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part III. Intraductal papillary mucinous neoplasms, *Surgical Oncology* (2011), doi:10.1016/j.suronc. 2011.01.004.

# Gastrointestinal Mucosal Changes in Portal Hypertension

มนัสชนก จิรัชวรงค์  
คู่ขวัญ สวัสดิทิพานิชย์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลศรีนครินทร์

เราพบว่าในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงจะเกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อทางเดินอาหารขึ้นแต่ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดแน่ชัด อย่างไรก็ตาม เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงที่ระบบหลอดเลือดขนาดเล็กๆ ทำให้หลอดเลือดเสียหายและเกิดการซ่อมแซมตัวเอง แล้วจึงมีการสร้างหลอดเลือดใหม่ขึ้น แต่หลอดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่นั้นมีความผิดปกติทั้งขนาดและจำนวน ซึ่งถ้าความผิดปกตินั้นเกิดขึ้นที่เยื่อกระเพาะอาหาร (portal hypertensive gastropathy) จะเป็นสาเหตุทำให้มีเลือดออกในทางเดินอาหารได้ แต่หากเกิดขึ้นในลำไส้เล็ก (portal hypertensive enteropathy) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ หรือผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยอาการซิดเรื้อรังได้ และหากความผิดปกติเกิดขึ้นที่ลำไส้ใหญ่ (portal hypertensive colopathy) ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการเลือดออกในทางเดินอาหารที่คล้ายกับภาวะลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease) ได้

ในที่นี้จะกล่าวถึงความผิดปกติของเยื่อทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง ทั้งที่เกิดขึ้นในกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่

## Portal hypertensive gastropathy (PHG)

### บทนำและคำนิยาม

ความผิดปกติของเยื่อกระเพาะอาหารในภาวะความดันหลอดเลือด

พอร์ทัลสูงเป็นผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้ทั้งในผู้ป่วยตับแข็ง (cirrhotic portal hypertension) และผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูงที่ไม่ใช่ตับแข็ง (non-cirrhotic portal hypertension) เป็นผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการเลือดออกในทางเดินอาหารได้โดยมีความรุนแรงตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงเลือดออกรุนแรงมากได้

ลักษณะที่ตรวจพบได้จากการส่องกล้องทางเดินอาหารคือมีเยื่อบุคล้ายหนังงู โดยอาจมีหรือไม่มีจุดสีแดงได้ (mosaic-like pattern resembles the skin of a snake, with or without red spots)<sup>1</sup> ซึ่งในอดีตมักมีการแปลผลว่าเป็นจุดเลือดออกจากกระเพาะอาหารอักเสบในผู้ป่วยตับแข็ง (hemorrhagic gastritis) แต่เมื่อตัดชิ้นเนื้อมาตรวจกลับไม่พบการอักเสบ โดยพบว่ามีคามผิดปกติของหลอดเลือด<sup>2</sup> และต่อมาจึงมีการเรียกชื่อว่า ความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertensive gastropathy; PHG)

## ระบาดวิทยา

ภาวะนี้พบได้ร้อยละ 20-98 ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง<sup>1,3-9</sup> โอกาสที่จะพบภาวะนี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย<sup>1,3-7</sup> ได้แก่ Child-Pugh score การพบหลอดเลือดขอดในหลอดอาหาร (esophageal varices) การได้รับการรักษาหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารด้วยวิธี sclerotherapy หรือ band ligation

## พยาธิสรีรวิทยา

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าน่าจะเป็นผลมาจากภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง เนื่องจากมีรายงานการวิจัยสนับสนุนว่า เมื่อรักษาภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงด้วยการทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) แล้ว ภาวะ PHG ดีขึ้น<sup>11,12</sup> แต่ในบางการวิจัยก็ไม่พบความสัมพันธ์<sup>6,7,9,13</sup>

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิด PHG<sup>4,6,8-10,14-19</sup> พบว่ามีความสัมพันธ์กับ endoscopic treatment สำหรับ esophageal varices สัมพันธ์กับภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง



ความรุนแรงของโรคตับ การติดเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* นอกจากนี้ยังพบว่า endoscopic treatment สำหรับ esophageal varices นั้นจะเพิ่มอุบัติการณ์และความรุนแรงของ PHG แต่เป็นแบบชั่วคราวและหายไป<sup>20-23</sup>

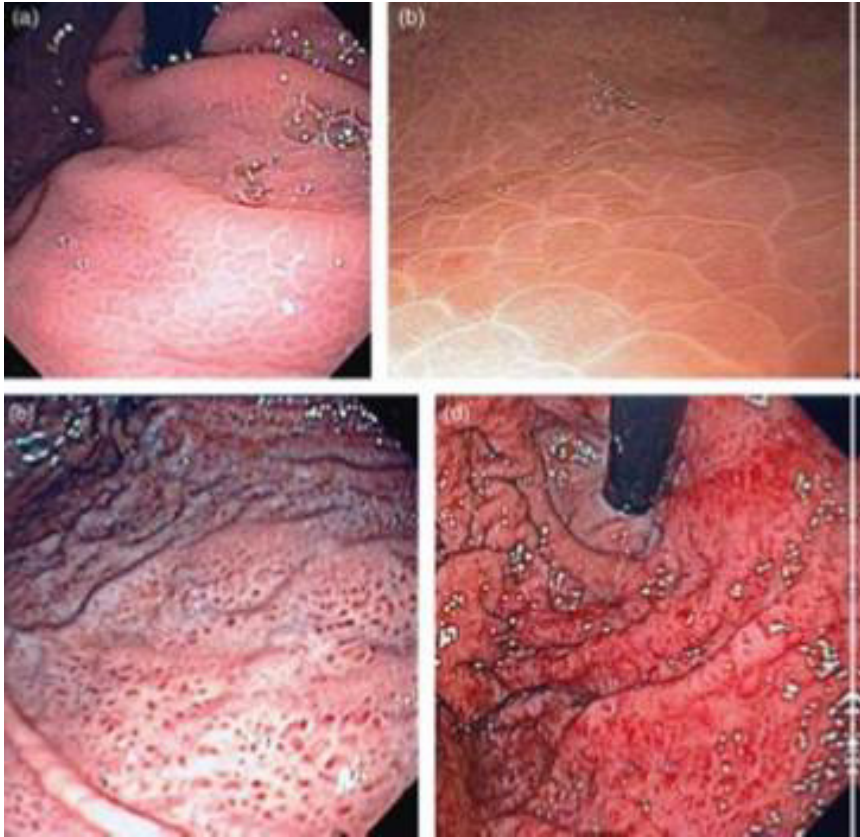
บางรายงานการวิจัยเชื่อว่า PHG เกิดจากการที่หลอดเลือดปลายทางในกระเพาะอาหารอุดตัน ทำให้ตรวจพบหลอดเลือดบวมจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร<sup>11,13,20,24</sup> ในทางตรงกันข้ามบางรายงานการวิจัยเชื่อว่า ภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูงส่งผลให้เยื่อบุกระเพาะอาหารสูญเสียความสามารถในการซ่อมแซมตัวเอง (healing) และขาดกลไกการป้องกันตัวเองของเยื่อ (mucosal defense) ทำให้เกิดความเสียหายจนเลือดออกได้<sup>25,26</sup> นอกจากนี้ ความผิดปกติของระบบหมุนเวียนโลหิตยังส่งผลให้เนื้อเยื่อขาดเลือด<sup>27,28</sup> และหลอดเลือดจะสร้างสารบางชนิดที่ทำให้เกิดความเสียหายแก่เยื่อ ได้แก่ nitric oxide, oxygen free radicals, endothelin-1, tumor necrosis factor และ prostaglandins<sup>29-33</sup>

แม้จะมีการศึกษามากมาย แต่ความรู้เรื่องกลไกการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

## การวินิจฉัย

McCormack และคณะ<sup>2</sup> ให้การวินิจฉัย PHG จากการส่องกล้อง โดยตรวจพบลักษณะ “mosaic-like pattern” ซึ่งได้กล่าวบรรยายไว้ว่ามีลักษณะเป็นบริเวณที่พบเยื่อบุกระเพาะอาหารอักเสบแดงหลายตำแหน่ง มีลักษณะเป็นสีเหลี่ยมจัตุรัสหรือสี่เหลี่ยมข้าวหลามตัดหรือรูปเพชร ล้อมรอบด้วยขอบตาข่ายสีขาวหรือเหลือง และพบจุดสีแดงคล้ายผลเชอร์รี่ (multiple erythematous areas, rectangular or diamond-shaped, outlined by a delicate white or yellowish network; red point lesions, cherry red spots) หากเป็นชนิดที่เรียกว่า “scarlatina type” จะพบเป็นลักษณะผื่นที่มีจุดสีน้ำตาลหรือจุดสีแดงขนาดเล็ก (petechiae)<sup>34-37</sup> (ภาพที่ 1)

แต่การวินิจฉัยโดย New Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Oesophageal Varices (NIEC)<sup>38</sup> ใช้ลักษณะเยื่อบุทางเดินอาหาร



ภาพที่ 1 ภาพถ่ายแสดงลักษณะของ portal hypertensive gastropathy (PHG) จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น

ที่พบจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร 2 แบบ คือ 1) “mosaic-like pattern” และ 2) red marks ได้แก่ รอยโรคที่เป็นจุดสีแดง มีหลายขนาด ผิวเรียบหรืออาจยื่นเข้ามาในโพรงกระเพาะอาหารเล็กน้อย (red lesions of variable diameter, flat or slightly protruding into the lumen of the stomach) โดยมักพบที่ตำแหน่ง body และ fundus<sup>34,35</sup> แต่อาจพบได้ตลอดทางเดินอาหาร

การวินิจฉัยโดยวิธีอื่นๆ เช่น การกลืนกล้องแคปซูล (capsule endoscopy) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) หรือการตรวจทางเดินอาหาร

ส่วนต้นด้วยการกลืนแป้งแบเรียม (upper GI study) ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยมากนัก

ในการตรวจวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยา พบว่า มีความผิดปกติทั้งจำนวนและขนาดของหลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดฝอยในเยื่อบุกระเพาะอาหารชั้น mucosa และ submucosa ซึ่งการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัยนั้นอาจทำให้มีโอกาสเลือดออกได้ แต่ก็ยังไม่มีรายงานการวิจัยระบุชัดเจนว่าการตรวจชิ้นเนื้อทางจุลพยาธิวิทยาจะเพิ่มความเสี่ยงของการมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร

สำหรับการจำแนกระดับความรุนแรงของ PHG ยังเป็นที่ถกเถียงอยู่ แต่พอสรุปได้ดัง**ตารางที่ 1** จากรายงานของ NIEC<sup>38</sup>, McCormack<sup>2</sup> และ Tanoue<sup>39</sup>

**ตารางที่ 1** การจำแนกระดับความรุนแรงของ portal hypertensive gastropathy (PHG)<sup>38</sup>

Classification	NIEC	McCormack et al.	Tanoue et al.
Category	Two-category system	Two-category system	Three-category system
Mild	“Mosaic-like pattern” Mild: diffusely pink areola Moderate: flat red spot in centre of pink areola Severe: diffusely red areola	Fine speckling or “scarlatina” type of rash Superficial reddening “Snake-skin” pattern	Grade 1: Mild reddening Congestive mucosa
Moderate	Not considered	Not considered	Grade 2: Severe redness and a fine reticular pattern separating areas of raised mucosa
Severe	“Red marks”: Red lesions of variable diameter, flat or slightly protruding. Discrete or confluent	Cherry red spots, confluent or not Diffuse hemorrhage	Grade 3: Grade 2 plus point bleeding

NIEC, New Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Oesophageal Varices.

พบว่า การจำแนกความรุนแรงเป็น mild และ severe ดีกว่า จำแนกเป็น mild, moderate และ severe ทั้งในแง่ของ intra- และ inter-observer agreement และ reproducibility อีกทั้งสามารถบอกความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกได้ คือ พบร้อยละ 3.5-31 ใน mild form และ ร้อยละ 38-62 ใน severe form ดังนั้น Baveno III<sup>40</sup> จึงแนะนำให้ใช้การจำแนกตาม NIEC

มีการวิจัยที่นำลักษณะความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารที่ตรวจพบดังกล่าวมาเป็นตัวบ่งชี้ในการวินิจฉัยภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง พบว่ามีค่า specificity มากกว่าร้อยละ 95<sup>10,37</sup> แต่ค่า sensitivity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) นั้นแตกต่างกันไปในแต่ละงานวิจัย

ถ้าส่องกล้องพบหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารร่วมกับ PHG จะมีความแม่นยำในการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะตับแข็ง<sup>41</sup>

การส่องกล้องทางเดินอาหารพบ “mosaic-like pattern” ไม่ได้จำเพาะต่อ PHG เท่านั้น แต่ยังพบในภาวะอื่นได้ เช่น gastric antral vascular ectasia (GAVE) หรือ watermelon stomach โดยมีลักษณะดังนี้ คือ เป็นแถบเส้นตรงสีแดงที่แยกกันโดยเยื่อบุปกติ และเห็นเป็นลักษณะคล้ายแตงโม (linear red stripes, separated by normal mucosa, giving the appearance of a watermelon) พบบ่อยที่ antrum สองภาวะนี้มีความแตกต่างกัน (ตารางที่ 2) ภาวะ GAVE พบในโรคตับแข็งได้ แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา beta blocker และการรักษาด้วย TIPS<sup>12,42</sup> และยังพบในโรคอื่นได้ เช่น โรคภูมิคุ้มกันเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune) และโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) เช่น atrophic gastritis, scleroderma, sclerodactily และ pernicious anemia เป็นต้น

นอกจากภาวะ GAVE แล้ว “mosaic pattern” ยังพบใน acute simple gastritis ได้อีกด้วย โดยเฉพาะสาเหตุมาจากยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และ การติดเชื้อ *H. pylori* แต่ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาจะพบเซลล์อักเสบ ร่วมกับมีการขยายตัวของหลอดเลือดขนาดเล็กเฉพาะในชั้น mucosa (prominent inflammatory cell infiltrate with minor vascular dilation and only affects



**ตารางที่ 2** ความแตกต่างระหว่างภาวะ portal hypertensive gastropathy (PHG) และ gastric antral vascular ectasia (GAVE)

	PHG	GAVE
Predominant location	Body and fundus	antrum
Classic endoscopic appearance	Mosaic like pattern or red marks	Linear red stripes separated by normal mucosa
Histology	Mild to moderate dilation of veins and capillaries of gastric mucosa and submucosa. No changes in vessel walls	Marked dilation of capillaries and venules in gastric mucosa and submucosa with areas of intimal thickening and thrombi
Portal hypertension	Always present	Can be seen without portal hypertension
Associated conditions	Only seen in conditions that cause portal hypertension	Autoimmune and connective tissue diseases (scleroderma, pernicious anemia, hypothyroidism), liver cirrhosis
Endoscopic therapy	No	Yes, argon plasma coagulation preferred
Response to $\beta$ -blockers and TIPS	Yes	No

the mucosa)<sup>36</sup> ส่วนภาวะอื่นที่พบได้แต่น้อยได้แก่ polycythemia<sup>43</sup>, gastric purpura<sup>44</sup> และ Osler Weber Rendu disease

### การดำเนินโรค

อุบัติการณ์ของ PHG ในผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการส่องกล้องเพื่อตรวจหาหลอดเลือดผิดปกติในหลอดอาหาร พบได้ร้อยละ 30-45 และจากการศึกษาของ Merli<sup>5</sup> พบอุบัติการณ์ร้อยละ 3 ใน 1 ปี ร้อยละ 10 ใน 2 ปี และร้อยละ 24 ใน 3 ปี ส่วนที่เป็น severe form นั้นพบน้อยกว่าร้อยละ 10 และมีความเกี่ยวข้องกับการรักษา



หลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยรายใหม่<sup>3-6,9,15,22</sup>

จากการศึกษาของ Sarin<sup>9</sup> พบว่า PHG มีความสัมพันธ์กับการมีหลอดเลือดชดในหลอดเลือดและกระเพาะอาหาร มากกว่าการมีหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารเพียงอย่างเดียว (42 vs 11%,  $p < 0.01$ )

ปัจจุบัน AASLD guideline<sup>45</sup> แนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารซ้ำทุก 1-3 ปี หลังส่องไม่พบหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยตับวายเรื้อรัง (decompensated cirrhosis) ส่วนการส่องกล้องพบ PHG นั้น **ไม่ใช่**ข้อบ่งชี้ในการส่องกล้องทางเดินอาหารซ้ำ

เมื่อติดตามไป ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 30-60) PHG จะไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนน้อยที่มีการเปลี่ยนแปลง พบว่าเปลี่ยนจาก mild ไปเป็น severe form (ร้อยละ 30) แต่ก็สามารถหายเองได้ถึงร้อยละ 20<sup>3-5</sup>

การวัดหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารเพิ่มอุบัติการณ์ของ PHG ได้ โดยจะพบได้ร้อยละ 44 แต่เป็นแบบชั่วคราว<sup>22</sup> และมีเพียงการศึกษาเดียวที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับ Child-Pugh scores<sup>4</sup>

## การเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร

### 1. เลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลัน

พบอุบัติการณ์ตั้งแต่ร้อยละ 2-12<sup>3-5</sup> โดย Gostout<sup>46</sup> พบภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจาก PHG เพียงร้อยละ 0.8 จากจำนวนผู้ป่วยเลือดออกในทางเดินอาหารทั้งหมด และพบร้อยละ 8 ในผู้ป่วยโรคตับ นอกจากนี้ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารเฉียบพลันของผู้ป่วยกับการมีหรือไม่มีและขนาดของหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหาร รวมทั้งประวัติการได้รับการรักษาหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารมาก่อน<sup>3</sup>

### 2. เลือดออกในทางเดินอาหารเรื้อรัง

พบอุบัติการณ์ร้อยละ 3-26<sup>3-5</sup> โดยพบทั้ง mild และ severe form จากการศึกษาวิจัยต่าง ๆ<sup>47,48</sup> ให้คำนิยามการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารที่แตกต่างกัน และยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการรอดชีวิตที่แน่ชัด



### การรักษาและป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหาร (ตารางที่ 3)

#### 1. การรักษาเลือดออกเฉียบพลันในทางเดินอาหาร

การรักษาทางยาเพื่อลดความดันในหลอดเลือดพอร์ทัล ได้แก่ propranolol<sup>49</sup>, octreotide<sup>50</sup>, terlipressin<sup>49,51</sup> การรักษาโดยการส่องกล้องและใช้ argon plasma coagulation, sclerotherapy และ coagulation therapy with the heater probe ในกรณีพบเลือดออกไม่มาก

แต่การเกิดเลือดออกจาก PHG ไม่ใช่ข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยการทำ TIPS หรือ shunt surgery เพราะมีความเสี่ยงสูง

#### 2. การป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารจาก PHG

ในกรณีที่เป็น mild form และไม่มีหลอดเลือดขดในหลอดอาหารไม่จำเป็นต้องให้ยาป้องกัน แต่ถ้ามีหลอดเลือดขดในหลอดอาหารควรให้ยา propranolol

ในกรณีที่เป็น severe form ไม่ว่าจะมียาหรือไม่มียาหลอดเลือดขดในหลอดอาหาร มีคำแนะนำว่าควรให้ยาป้องกัน<sup>48,49</sup>

ในกรณีมีเลือดออกในทางเดินอาหารเรื้อรังจาก PHG ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอว่าควรให้การป้องกันหรือไม่ แต่ควรให้ยาบำรุงเลือด (newer IV iron formulations)

**ตารางที่ 3** แนวทางการรักษาและป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหารจาก PHG

Acute bleeding	Octreotide
	Terlipressin or vasopressin
	Propranolol
	TIPS
Chronic bleeding	Not enough evidence for recommendations.
	Propranolol or TIPS could be considered.
Prevention of first bleeding	Not enough evidence for recommendations.
	Propranolol could be considered in severe PHG.
Prevention of recurrent bleeding	Propranolol

PHG, portal hypertensive gastropathy; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

## Gastric antral vascular ectasia (GAVE)

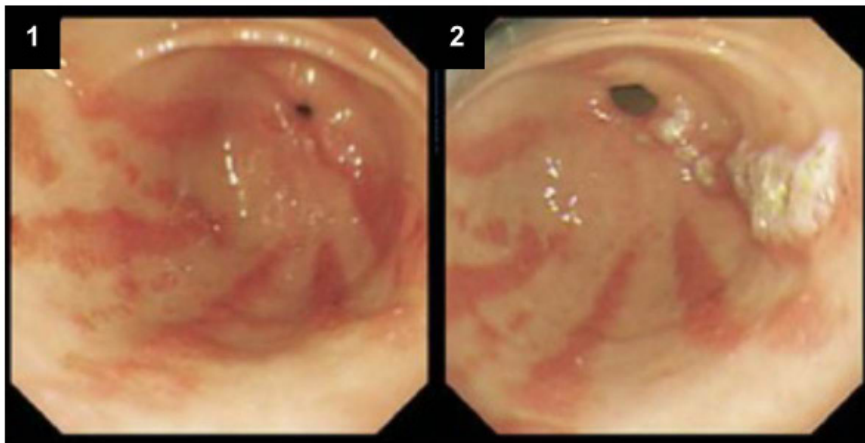
### บทนำ

มีการกล่าวถึงครั้งแรกโดย Rider<sup>53</sup> ในปี 1953 โดยพบในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการซีดแบบขาดธาตุเหล็ก และวินิจฉัยโดยการส่องกล้องทางเดินอาหาร และความผิดปกติทางจุลพยาธิวิทยาของรอยโรคพบการอักเสบแบบเรื้อรัง ชั้น submucosa บวม และมีการขยายของหลอดเลือดดำ (chronic inflammation and edematous submucosa with large, dilated veins) ได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็นภาวะเพาะอาหารอักเสบแบบกัดกร่อนร่วมกับการพบการยืดขยายผิดปกติของหลอดเลือดดำและหลอดเลือดฝอย (an erosive type of gastritis with marked venocapillary ectasia)

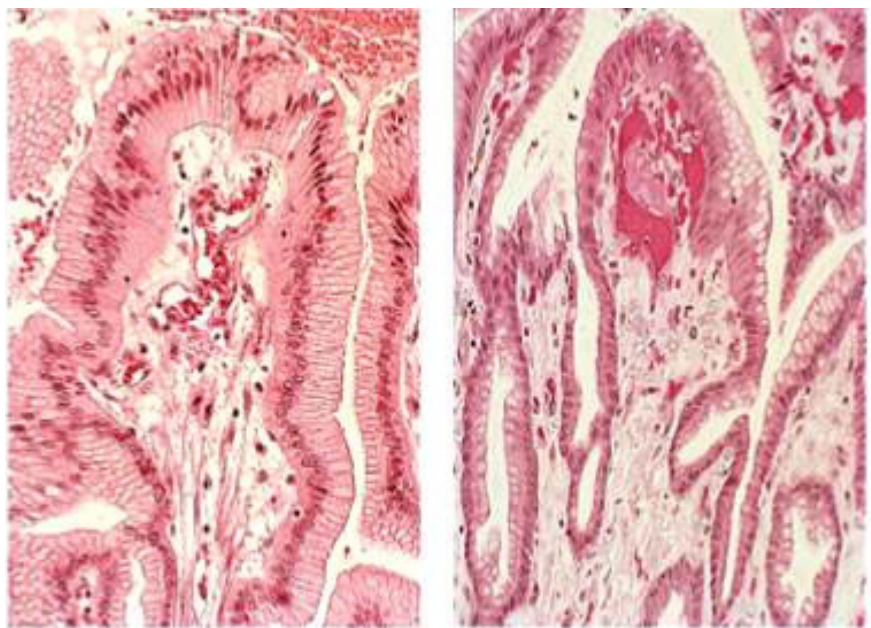
ต่อมาในปี 1984 Jabbari<sup>54</sup> บรรยายลักษณะของ GAVE ว่าเป็นรอย흔ที่เห็นแถวของหลอดเลือดยืดขยายผิดปกติคล้ายสีแดงตามแนวภาวะเพาะอาหารส่วนปลาย (antral fold) ไปที่ภาวะเพาะอาหารส่วนท้ายที่เปิดสู่ลำไส้เล็กดูโอดีนัม (pylorus), [longitudinal antral fold converging on the pylorus, containing visible columns of tortuous red ectatic vessels] ผลทางจุลพยาธิวิทยาพบว่าการเพิ่มจำนวนเซลล์มากกว่าปกติ (hyperplasia) ของชั้นเยื่อเมือก (mucosa) ร่วมกับการยืดขยายผิดปกติของหลอดเลือดฝอยและมีลิ้มเลือดอุดตัน มีการเพิ่มจำนวนเซลล์มากกว่าปกติของกล้ามเนื้อเรียบและพังผืด (fibromuscular) ของชั้น lamina propria และมีหลอดเลือดผิดปกติในชั้นใต้เยื่อเมือก (submucosa) [hyperplasia of the mucosa with capillary ectasia and thrombosis, fibromuscular hyperplasia of the lamina propria and abnormal vessels in the submucosa] และจากการส่องกล้องทางเดินอาหารบรรยายว่ามีลักษณะคล้ายแตงโม (watermelon stomach) (ภาพที่ 2, 3)

### ระบาดวิทยา

พบเป็นสาเหตุของเลือดออกในภาวะเพาะอาหารได้ร้อยละ 4 ในจำนวน



ภาพที่ 2 การส่องกล้องกระเพาะอาหารใน GAVE; 1) ลักษณะหลอดเลือดที่ยืดขยายผิดปกติตามแนว  
ยาวของกระเพาะอาหาร, 2) หลังให้การรักษาด้วย argon plasma ที่แนวด้านขวามือ



ภาพที่ 3 จุลพยาธิวิทยาแสดงให้เห็นหลอดเลือดยืดขยายผิดปกติใน GAVE

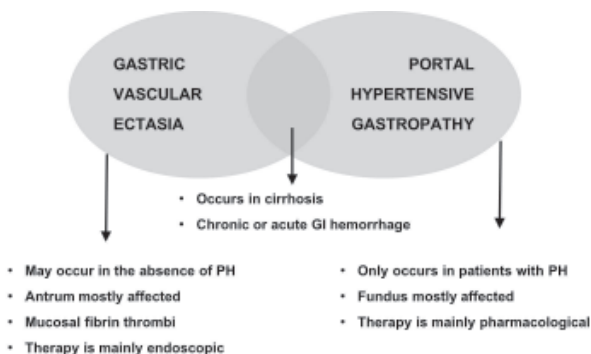
ผู้ป่วยที่ไม่มีหลอดเลือดหดในหลอดอาหาร<sup>56</sup> และในผู้ป่วยที่มาด้วยเลือดออกซ่อนเร้น (occult bleeding) มักทำให้เกิดอาการซีดแบบขาดธาตุเหล็ก และต้องได้รับเลือดหรือมาด้วยเลือดออกมากในทางเดินอาหาร

นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผู้ป่วยอาจมาด้วยการอุดตันบริเวณทางออกของกระเพาะอาหาร (gastric outlet obstruction)<sup>57</sup> และสามารถพบโรคตับร่วมด้วยร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่เป็น GAVE<sup>58</sup>

ผู้ป่วย GAVE ที่ไม่ได้เป็นโรคตับแข็ง พบว่าร้อยละ 62 เป็นโรคมิติตันเนื้อเยื่อตนเองและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ร้อยละ 31 เป็น Raynaud's phenomenon และร้อยละ 20 เป็น sclerodactily<sup>59</sup> นอกจากนี้ยังพบในโรคหนังแข็ง ภายหลังการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก โรคไตวายเรื้อรัง โรคหัวใจขาดเลือด โรคความดันโลหิตสูง โรคลิ้นหัวใจผิดปกติ โรคไขทางพันธุกรรมของเมดิเตอร์เรเนียน (familial Mediterranean fever) และโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว<sup>59-62</sup>

ปัจจุบันมีการรายงานว่าภาวะตับแข็งทำให้เกิดลักษณะของ GAVE แบบทั่วๆ (diffuse appearance of GAVE) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นตับแข็งมักพบเป็นแบบจำเพาะคล้ายแตงโม (a typical stripy watermelon appearance)<sup>63,64</sup> และพบว่าผู้ป่วยเป็นผู้หญิงร้อยละ 71 อายุเฉลี่ยประมาณ 73 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยตับแข็งมักพบเป็นผู้ชายร้อยละ 75 และอายุเฉลี่ย 65 ปี<sup>59,65</sup>

#### การแยกโรคระหว่าง PHG และ GAVE (ตารางที่ 2 และ ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 ลักษณะความเหมือนและต่างของ PHG และ GAVE

## พยาธิสรีรวิทยา

ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เพราะมีเพียงการศึกษาในกลุ่มประชากรจำนวนน้อย แต่มีหลักฐานค่อนข้างแน่ชัดว่า GAVE ไม่มีความสัมพันธ์กับ PHG<sup>66</sup>

มีผู้เสนอว่า GAVE อาจจะเกี่ยวข้องกับภาวะ achlorhydria ทำให้มีระดับ gastrin สูงขึ้น และมีระดับ pepsinogen ลดลง<sup>59,66</sup> เป็นที่ทราบแล้วว่า gastrin ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) แต่ยังไม่มีการยืนยันว่าเป็นสาเหตุให้เกิด GAVE หรือไม่<sup>67</sup> ซึ่งจากการศึกษาของ Quintero<sup>66</sup> พบว่า ระดับ gastrin จะสูงขึ้นในกลุ่มที่เป็นตับแข็งและเป็น GAVE มากกว่ากลุ่มที่เป็นตับแข็ง และไม่มี GAVE และมากกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาของ Gostout<sup>59</sup> ที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งตับเนื้อเยื่อตนเอง แต่ในทางกลับกัน Payen<sup>68</sup> ได้ศึกษาเกี่ยวกับระดับ gastrin ในผู้ป่วยตับแข็ง พบว่ามีระดับต่ำกว่าปกติ

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับเรื่อง prostaglandin ที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด พบว่าในผู้ป่วยตับแข็งที่เป็น GAVE มีระดับ prostaglandin มากกว่าในกลุ่มที่ไม่มี GAVE<sup>69</sup>

ในด้านลักษณะจุลพยาธิวิทยา จากการศึกษาของ Loes และ Pode<sup>70</sup> พบผู้ป่วย GAVE 1 รายมี การเพิ่มขึ้นของเยื่อบุผิวทั้งภายในและภายนอกของเซลล์ระบบประสาทต่อมไร้ท่อ (extra- and intra-epithelial proliferations of neuroendocrine cells) ที่อยู่ใกล้กับหลอดเลือดที่ยืดขยาย (ectatic blood vessels) และพบสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อ 5-hydroxytryptamine และ vasoactive inhibitory peptide เป็นที่มาของแนวคิดที่ว่า การหลั่งสารสื่อประสาทเหล่านี้ อาจเป็นสาเหตุให้เกิด GAVE ได้

ส่วน Chameua<sup>71</sup> ได้ทำการศึกษาการบีบตัวของกระเพาะอาหารส่วนปลาย (antrum) โดยใช้อัลตราซาวด์ พบมีการเพิ่มขึ้นของการบีบตัวใน ผู้ป่วย GAVE และผู้ป่วยตับแข็ง สนับสนุนแนวคิดของ Quintero<sup>66</sup> ที่ว่าความเครียดเชิงกล (mechanical stress) อาจเป็นสาเหตุของการเกิด GAVE โดยการบีบตัวที่ผิดปกติของ antrum ทำให้มีการยื่นของ antral mucosa เข้าไปในวงแหวนของรอยต่อ



กระเพาะอาหารกับลำไส้เล็กดูโอติ่นม (pyrolic ring) จึงทำให้เกิดการกดเน้นตามแนวยาว (accentuated longitudinal folds) และกระตุ้นการสร้างของกล้ามเนื้อเรียบและพังผืด (fibromuscular) มากขึ้น และทำให้หลอดเลือดขยาย (ectatic vessels)

## การรักษา

ได้แก่ การรักษาตามอาการ การใช้ยา การรักษาด้วยการส่องกล้อง และการรักษาด้วยการผ่าตัด (ตารางที่ 4)

### 1. การรักษาตามอาการ

ได้แก่การรักษาเมื่อมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่น การให้น้ำสารน้ำเลือด และยาบำรุงเลือด

### 2. การรักษาด้วยยา

การให้ยา corticosteroids เพื่อหยุดเลือดออกจาก GAVE ได้ผล 4 ใน 11 ราย<sup>55,74-84</sup> และมีรายงานเกี่ยวกับการใช้ estrogen และ progesterone ได้ผล

ตารางที่ 4 การดูแลรักษาผู้ป่วย PHG และ GAVE

	PHG	GAVE
asymptomatic	No therapy	No therapy
Chronic bleeding		
General measures	Iron replacement therapy	Iron replacement therapy
	Transfusion when necessary	Transfusion when necessary
Specific measures	Betablockers	Argon plasma coagulation
Acute bleeding		
General measures	Adequate resuscitation	Adequate resuscitation
	Hb between 7 and 8 g/dL	Hb between 7 and 8 g/dL in
	in cirrhosis	in cirrhosis
	Antibiotics	Antibiotics in cirrhosis
Specific measures	Vasoactive medication	Endoscopic therapy
Rescue therapy	TIPS	Surgery

ในผู้ป่วยเหล่านี้<sup>81,85-87</sup>

สำหรับยา tranexamic acid มีรายงานการใช้ยานี้ในผู้ป่วย 2 ราย พบว่าสามารถรักษาอาการเลือดออกได้<sup>88</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยที่ได้ผลจากการรักษาด้วย thalidomide<sup>89</sup>, alpha-interferon, calcitonin และ cyproheptadine<sup>76,90-91</sup> ด้วย

ส่วนการใช้ยา propranolol และการรักษาด้วย TIPS พบว่าไม่ช่วยลดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร<sup>72,73</sup> ในกลุ่มผู้ป่วยที่พบ GAVE ร่วมกับตับแข็ง

### 3. การรักษาด้วยการส่องกล้อง

ได้แก่ การรักษาด้วย sclerotherapy<sup>92</sup>, heater probe<sup>93</sup> และ laser photocoagulation<sup>94,59</sup> สำหรับ laser photocoagulation โดยการใช้ neodymium: yttrium aluminium-garnet laser (Nd: YAG-laser) ได้ผลดีและสามารถลดความจำเป็นในการให้เลือดได้ 12 ใน 13 คน (ตารางที่ 5) การรักษาด้วย argon plasma coagulation ได้ผลดีแต่ต้องทำซ้ำบ่อยๆ<sup>95-96</sup> โดยเกิดผลข้างเคียงได้ คือกระเพาะอาหารส่วนปลายอุดตัน<sup>97</sup> ส่วนการรัดหลอดเลือดขอดมีรายงานว่าได้ผลดีในผู้ป่วยหนึ่งราย<sup>98</sup>

### 4. การรักษาด้วยการผ่าตัด

Anorectomy เคยเป็นการรักษาก่อนที่จะมีการรักษาผ่านการส่องกล้อง

ตารางที่ 5 ผลการรักษา GAVE ด้วย Nd: YAG laser

Study	Patients	Follow-up	No further transfusions required	Comment
Goustout et al.	45	Median 2 years (2-72 months)	86%	
Liberski et al.	10	Mean 4.4 years (2-8 years)	100%	5 patients dying of unrelated causes were excluded
Bjorkman and Buchi	4	Mean 2.9 years	100%	1 patient required retreatment



แต่ในปัจจุบันไม่มีการทำแล้ว เพราะอัตราการเสียชีวิตสูง<sup>65,78,99</sup>

## ความผิดปกติของเยื่อลำไส้เล็กในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertensive enteropathy)

### บทนำ

ความผิดปกติของเยื่อลำไส้เล็กในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง พบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง จากการศึกษาของ Luis<sup>100</sup> พบความชุกของการเกิดภาวะนี้ร้อยละ 8.4-25 ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง<sup>100-103</sup> และสัมพันธ์กับภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงรวมทั้งหลอดเลือดขนาดใหญ่ และการรักษาหลอดเลือดขดด้วยการส่องกล้อง ปัจจุบันมีเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจพบพยาธิสภาพที่ลำไส้เล็กได้มากขึ้น ทั้ง push enteroscopy, double balloon enteroscopy และ capsule endoscopy จึงมีการศึกษาภาวะนี้มากขึ้น

### อาการแสดง

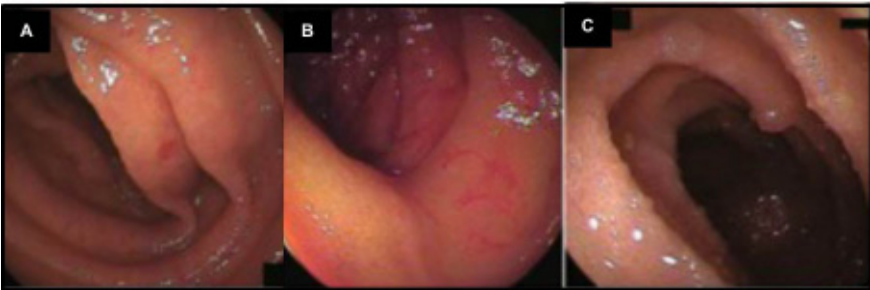
พบว่าภาวะนี้เป็นสาเหตุให้มีเลือดออกในทางเดินอาหารได้ แต่ส่วนใหญ่มักมีเลือดออกจากหลอดเลือดขดในลำไส้เล็กมากกว่า<sup>105</sup> จากการศึกษาของ Rana<sup>106</sup> พบว่า มากกว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง จะเกิดความผิดปกติของไอเลียม (ileopathy) ซึ่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของ PHG แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดหลอดเลือดขดที่หลอดเลือดอาหารหรือทวารหนัก และไม่สัมพันธ์กับการรักษาหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหาร

### การวินิจฉัย

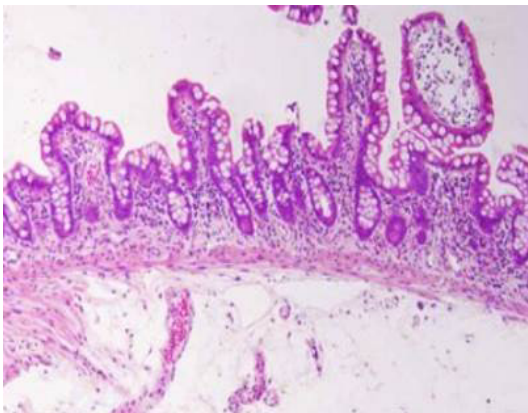
จากการส่องกล้องลำไส้เล็กพบผื่นแดง หลอดเลือดฝอยพอง เยื่อเมือกบวมแดง ร่วมกับการบวมและกลมขึ้นของชนโบกพัด (erythema, telangiectasia, erythematous mucosa with rounded and swollen mucosal villi) โดยมีลักษณะคล้ายไข่ปลาเฮอรัริง (Herring roe appearance) (ภาพที่ 5)

จากจุลพยาธิวิทยาพบว่ามีการบวมน้ำของหลอดเลือดเป็นปื้นๆ หรือทั่วๆ ไปในชั้นเยื่อเมือกของดูโอดีนัม (presence of a congestive vascular pattern, patchy or diffuse, of the duodenal mucosa) โดยเกณฑ์การตัดออก คือ duodenal erosions or ulcers<sup>100</sup>

จากการศึกษาของ Higaki<sup>104</sup> พบลักษณะ herring roe appearance คือมีการบวมของชั้น lamina propria และ submucosa พบ villi มีขนาดสั้นและกว้าง โดยมีอัตราส่วนความยาวต่อความกว้างลดลง (ภาพที่ 6) ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดความ



ภาพที่ 5 ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องตรวจลำไส้เล็กในภาวะ portal hypertensive enteropathy  
A: erythema B: telangiectasia C: Herring roe appearance



ภาพที่ 6 แสดงภาพทางจุลพยาธิวิทยาของ portal hypertensive enteropathy ที่มีลักษณะบวมของชั้น lamina propria และ submucosa



ผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่ในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับขนาดของม้ามและจำนวนเกล็ดเลือดที่ลดลงด้วย

## การรักษา

พบว่าความผิดปกติของเยื่อบุลำไส้เล็กในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงดีขึ้นเมื่อมีการปลูกถ่ายตับ แต่ยังเป็นการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวนน้อย

## ความผิดปกติของเยื่อบุลำไส้ใหญ่ในภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertensive colopathy)

### บทนำ

พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันหลอดเลือดพอร์ทัลสูงร้อยละ 48-52<sup>107-121</sup> ซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการเลือดออกในทางเดินอาหารหรือภาวะซีดเรื้อรัง

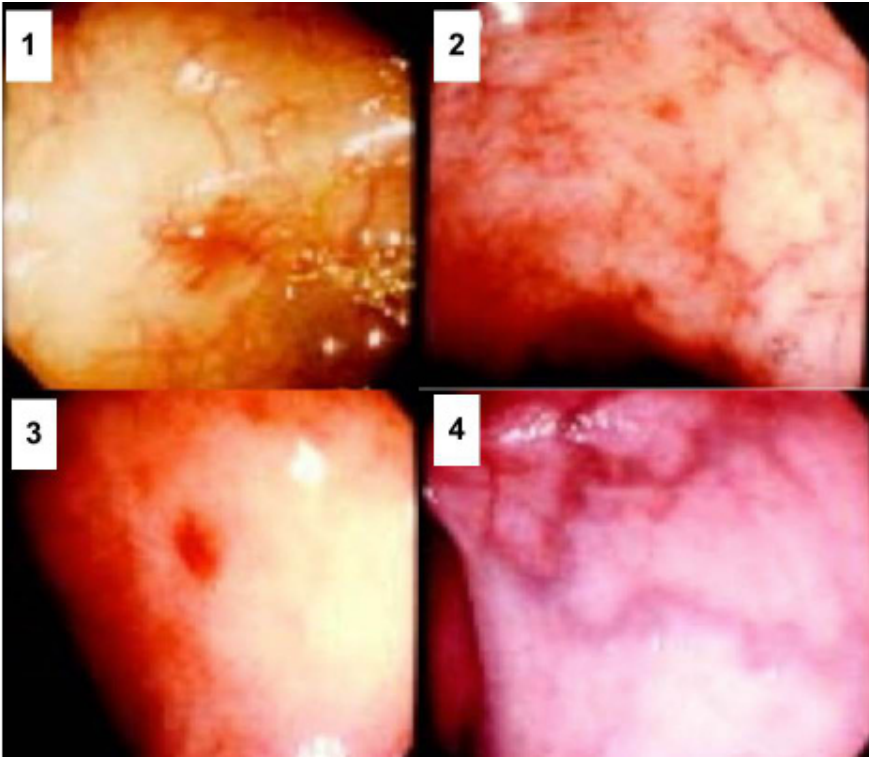
### การวินิจฉัย

จากการศึกษาของ Keiichi<sup>122</sup> แบ่ง portal hypertensive colopathy ออกเป็น 4 ชนิด จากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (ภาพที่ 7) ได้แก่

- 1) Solitary vascular ectasias พบมากที่ transverse and ascending colon (ร้อยละ 55)
- 2) Diffuse vascular ectasias พบมากที่ลำไส้ส่วนขวา (ร้อยละ 45)
- 3) Redness พบทั่วไป
- 4) blue vein พบใน rectum

### การรักษา

ให้การรักษาเมื่อมีเลือดออกในทางเดินอาหาร แต่การให้ยา beta blocker ไม่ได้ทำให้รอยโรคดีขึ้นจน 123 อย่างไรก็ตาม ยังพบว่าการใช้ยา beta blocker และ



ภาพที่ 7 ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องในภาวะ portal hypertensive colopathy 1) solitary vascular ectasia 2) diffuse vascular ectasia 3) redness of mucosa 4) blue veins

nitroglycerine ทำให้ความผิดปกติของเยื่อบุลำไส้ใหญ่ในภาวะความดันโลหิตเลือดพอร์ทัลสูงดีขึ้นได้<sup>124,125</sup>

## สรุป

รอยโรคที่ขึ้นเยื่อเมือก (mucosal lesion) ที่พบในภาวะความดันโลหิตเลือดพอร์ทัลสูงนั้นพบได้บ่อย โดยพบได้ตั้งแต่ที่กระเพาะอาหารจนถึงลำไส้ใหญ่ ภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะช้ำหรือเลือดออกในทางเดินอาหาร

การวินิจฉัยทำได้โดยการส่องกล้องตรวจในทางเดินอาหาร และใช้ลักษณะ

ทางจุลพยาธิวิทยาเป็นการยืนยันการวินิจฉัยในรอยโรคที่คล้ายกัน เช่น ใช้ในการแยก  
ระหว่าง PHG กับ GAVE หรือ *H. pylori* related gastritis

การรักษาจะทำเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อน หรือเพื่อลดความดันในหลอดเลือดพอร์ทัล โดยใช้ยา non-selective beta blocker และเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนอง  
กับยาหรือเกิดผลแทรกซ้อนรุนแรง อาจพิจารณาทำ TIPS หรือปลูกถ่ายตับ

## เอกสารอ้างอิง

1. Thuluvath PJ, Yoo HY. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2973-8.
2. McCormack TT, Sims J, Eyre-Brook I, Kennedy H, Goepel J, Johnson AG, et al. Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy? *Gut.* 1985;26:1226-32.
3. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spano C, et al. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello hospital. *Gastroenterology.* 1990;99:1558-64.
4. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology.* 2000;119:181-7.
5. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Gentili F, Attili AF, Riggio O. The natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis and mild portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1959-65.
6. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Sakai T, Tayama C, Masumoto H, et al. Portal-hypertensive gastropathy develops less in patients with cirrhosis and fundal varices. *J Hepatol.* 1997;26:1235-41.
7. Iwao T, Toyonaga A, Sumino M, Takagi K, Oho K, Nishizono M, et al. Portal hypertensive gastropathy in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 1992;102:2060-5.



8. Fontana RJ, Sanyal AJ, Mehta S, Doherty MC, Neuschwander-Tetri BA, Everson GT, et al. Portal Hypertensive gastropathy in chronic Hepatitis C patients with bridging fibrosis and compensated cirrhosis: results from the HALT-C Trial. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:983-92.
9. Sarin S, Sreenivas D, Lahoti D, Saraya A. Factors influencing development of portal hypertensive gastropathy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology.* 1992;102:994-9.
10. Sarin SK, Misra SP, Singal A, Thorat V, Broor SL. Evaluation of the incidence and significance of the "Mosaic Pattern" in patients with cirrhosis, noncirrhotic portal fibrosis, and extrahepatic obstruction. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:1235-9.
11. Mezawa S, Homma H, Ohta H, Masuko E, Doi T, Miyanishi K, et al. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1155-9.
12. Kamath PS, Lacerda M, Ahlquist D, McKusick MA, Andrews JC, Nagorney DA. Gastric mucosal responses to intrahepatic portosystemic shunting in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2000;118:905-11.
13. Ohta M, Yamaguchi S, Tomikawa M. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: a clinical and experimental review. *Surgery.* 2002;131:S165-70.
14. Merkel C, Schilliti M, Bighin R, Bellini B, Angeli P, Bolognesi M, et al. Portal hypertension and portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis: a hemodynamic study. *Dig Liver Dis.* 2003;35:269-74.
15. Bayraktar Y, Balkanci F, Uzunalimoglu B, Gokoz A, Koseoglu T, Batman F, et al. Is portal hypertension due to liver cirrhosis a major factor in the development of portal hypertensive gastropathy? *Am J Gastroenterol.* 1996;91:554-8.
16. Sarwar S, Khan AA, Alam A, Butt AK, Shafgat F, Malik K, et al. Effect on band ligation in portal hypertensive gastropathy and development of fundal varices. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2006;18:32-5.
17. Chaves DM, Sakai P, Mucenic M, Iriya K, Iriya Y, Ishioka S. Comparative study of portal hypertensive gastropathy in schistosomiasis and hepatic cirrhosis.



- Endoscopy. 2002;34:199-202.
18. Quintero E, Pique JM, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, Elena M, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology*. 1987;93:1054-61.
  19. Pan WD, Xun RY, Chen YM. Correlations of portal hypertensive gastropathy of hepatitis B cirrhosis with other factors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2002;1:527-31.
  20. Yuksel O, Koklu S, Arhan M, Yolcu OF, Ertugrul I, Odemis B, et al. Effects of esophageal varices eradication on portal hypertensive gastropathy and fundal varices: a retrospective and comparative study. *Dig Dis Sci*. 2006;51:27-30.
  21. Yoshikawa I, Murata I, Nakano S, Otsuki M. Effects of variceal ligation on portal hypertensive gastropathy and gastric mucosal blood flow. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:71-4.
  22. Sarin SK, Shahi HM, Jain M, Jain AK, Issar SK, Murthy NS. The natural history of portal hypertensive gastropathy: influence of variceal eradication. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2888-93.
  23. Hou MC, Lin HC, Chen CH, Kuo BI, Perng CL, Lee FY, et al. Changes in portal hypertensive gastropathy after endoscopic variceal sclerotherapy or ligation: an endoscopic observation. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:139-44.
  24. Gupta R, Sawant P, Parameshwar RV, Lele VR, Kulhalli PM, Mahajani SS. Gastric mucosal blood flow and hepatic perfusion index in patients with portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:921-6.
  25. Perini R, Camara P, Ferraz J. Pathogenesis of portal hypertensive gastropathy: translating basic research into clinical practice. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009;6:150-8.
  26. Ferraz J, Wallace J. Underlying mechanisms of portal hypertensive gastropathy. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25:S73-8.
  27. Tamawski AS, Sarfeh IJ, Stachura J, Hajduczek A, Bui HX, Dabross W, et al. Microvascular abnormalities of the portal hypertensive gastric mucosa.



- Hepatology. 1988;8:1488-94.
28. Albillos A, Colombato LA, Enriquez R, Ng OC, Sikuler E, Groszmann RJ. Sequence of morphological and hemodynamic changes of gastric microvessels in portal hypertension. *Gastroenterology*. 1992;102:2066-70.
  29. Ferraz JGP, Tigley A, Wallace JL. Paradoxical effects of L- arginine on gastric mucosal integrity. *Eur J Pharmacol*. 1994;260:107-11.
  30. Migoh S, Hashizume M, Tsugawa K, Tanoue K, Sugimachi K. Role of endothelin-1 in congestive gastropathy in Liver International (2010) 2010JohnWiley&SonsA/S portal hypertensive rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:142-7.
  31. Lopez-Talavera J, Merrill W, Groszmann R. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in pre-hepatic portal hypertensive rats. *Gastroenterology*. 1995;108:761-7.
  32. Payen JL, Cales P, Pienkowski P, Sozzani P, Kervran A, Frexinos J, et al. Weakness of mucosal barrier in portal hypertensive gastropathy of alcoholic cirrhosis. Effects of propranolol and enprostil. *J Hepatol*. 1995;23:689-96.
  33. Kawanaka H, Tomikawa M, Jones MK, Szabo IL, Pai R, Baatar D, et al. Defective mitogen-activated protein kinase (ERK2) signaling in gastric mucosa of portal hypertensive rats: potential therapeutic implications. *Hepatology*. 2001;34:990-9.
  34. Cales P, Zabotto B, Meskens C, Caucanas JP, Vinel JP, Desmorat H, et al. Gastroesophageal endoscopic features in cirrhosis. Observer variability, interassociations, and relationship to hepatic dysfunction. *Gastroenterology*. 1990;98:156-62.
  35. Vigneri S, Termini R, Piraino A, Scialabba A, Pisciotta G, Fontana N. The stomach in liver cirrhosis. Endoscopic, morphological, and clinical correlations. *Gastroenterology*. 1991;101:472-8.
  36. Triger D, Hosking S. The gastric mucosa in portal hypertension. *J Hepatol*. 1989;8:267-72.
  37. Papazian A, Braillon A, Dupas JL, Sevenet F, Capron JP. Portal hypertensive gastropathy: an endoscopic study. *Gut*. 1986;27:1199-203.
  38. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R,






- et al. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol.* 1994;21:461-7.
39. Tanoue K, Hashizume M, Wada H, Ohta M, Kitano S, Sugimachi K. Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 1992;38:582-5.
40. De Franchis. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno II Consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol.* 2000;33:846-52.
41. Oberti F, Burtin P, Maiga M, Valsesia E, Pilette C, Cales P, et al. Gastroesophageal endoscopic signs of cirrhosis: independent diagnostic accuracy, interassociation, and relationship to etiology and hepatic dysfunction. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:148-57.
42. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, Tasse D, Bui B, Willems B, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. *Gut.* 1999;44:739-42.
43. Misra S, Dwivedi M, Misra V, Barthwal R. Portal-hypertensive-gastropathy-like changes in a patient with secondary polycythemia: reversal of endoscopic and histopathologic changes with phlebotomy. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:924-6.
44. Hsu R, Desta T, Leung J. Gastric purpura: an unusual endoscopic feature in gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 1997;45:527-29.
45. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W; Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology.* 2007;46:922-38.
46. Gostout C, Viggiano T, Balm R. Acute gastrointestinal bleeding from portal hypertensive gastropathy: prevalence and clinical features. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2030-3.
47. De Franchis R. Portal hypertension II. Proceedings of the Second Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology, and Therapeutic



- Strategies. Oxford: Blackwell Science, 1996;30-55.
48. Perez-Ayuso RM, Pigue JM, Bosch J, Panes J, Gonzalez A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*. 1991;337:1431-4.
  49. Hosking S, Kennedy H, Seddon I, Triger D. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology*. 1987;7:437-41.
  50. Zhou Y, Qiao L, Wu J, Hu H, Xu C. Control of bleeding in portal hypertensive gastropathy: comparison of the efficacy of octreotide, vasopressin, and omeprazole in the control of acute bleeding in patients with portal hypertensive gastropathy. A controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:973-9.
  51. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Treatment of gastropathy and gastric antral vascular ectasia in patients with portal hypertension. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007;10:483-94.
  52. Bruha R, Marecek Z, Spicak J, Hulek P, Lata J, Petrtyl J, et al. Double-blind randomized, comparative multicenter study of the effect of terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal and/or hypertensive gastropathy bleeding. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1161-6.
  53. Karajeh M, Hurlstone D, Stephenson T, Ray-Chaudhuri D, Gleeson D. Refractory bleeding from portal hypertensive gastropathy: a further novel role for thalidomide therapy? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:545-8.
  54. Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology*. 1953;24:118-23.
  55. Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Daly DS, Kinneer DG, Goresky CA. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterol* 1984;87:1165-70.
  56. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO, Gralnek IM, Jutabha R. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy*. 2004;36:68-72.
  57. Tuveri M, Borsezio V, Gabbas A, Mura G. Gastric antral vascular ectasia - an unusual cause of gastric outlet obstruction: report of a case. *Surg Today*. 2007;37:503-5.



58. Ward EM, Raimondo M, Rosser BG, Wallace MB, Dickson RD. Prevalence and natural history of gastric antral vascular ectasia in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:898-900.
59. Gostout CJ, Viggiano TR, Ahlquist DA, Wang KK, Larson MV, Balm R. The clinical and endoscopic spectrum of the watermelon stomach. *J Clin Gastroenterol.* 1992;15:256-63.
60. Tobin RW, Hackman RC, Kimmey MB, Durtschi MB, Hayashi A, Malik R, et al: Bleeding from gastric antral vascular ectasia in marrow transplant patients. *Gastrointest Endosc.* 1996;44:223-9.
61. Sebastian S, O'Morain CA, Buckley MJ. Review article: current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:157-65.
62. Takahashi T, Miya T, Oki M, Sugawara N, Yoshimoto M, Tsujisaki M. Severe hemorrhage from gastric antral vascular ectasia developed in a patient with AML. *Int J Hematol.* 2006;83:467-8.
63. Ito M, Uchida Y, Kamano S, Kawabata H, Nishioka M. Clinical comparison between two subsets of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:764-70.
64. Chaves DM, Sakai P, Oliveira CV, Cheng S, Ishioka S. Watermelon stomach: clinical aspects and treatment with argon plasma coagulation. *Arq Gastroenterol.* 2006;43:191-5.
65. Spahr L, Villeneuve JP, Dufresne MP, Tasse D, Bui B, Willems B, et al. Gastric antral vascular ectasia in cirrhotic patients: absence of relation with portal hypertension. *Gut.* 1999;44:739-42.
66. Quintero E, Pique JM, Bombi JA, Bordas JM, Sentis J, Elena M, et al. Gastric mucosal vascular ectasias causing bleeding in cirrhosis. A distinct entity associated with hypergastrinemia and low serum levels of pepsinogen I. *Gastroenterology.* 1987;93:1054-61.
67. Guth P, Smith E. The effect of gastrointestinal hormones on the gastric microcirculation. *Gastroenterology.* 1976;17:700-8.

- 
68. Payen JL, Cales P, Voigt JJ, Barbe S, Pilette C, Dubuisson L, et al. Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 1995;108:138-44.
  69. Samperal E, Perez-Ayuso RM, Poca E, Bordas JM, Gaya J, Pigue JM. Increased gastric PGE2 biosynthesis in cirrhotic patients with gastric vascular ectasia. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:138-44.
  70. Lowes JR, Rode J. Neuroendocrine cell proliferations in gastric antral vascular ectasia. *Gastroenterology*. 1989;97:207-12.
  71. Charneau J, Petit R, Cales P, Dauver A, Boyer J. Antral motility in patients with cirrhosis with or without gastric antral vascular ectasia. *Gut*. 1995;37:488-92.
  72. Hosking SW, Kennedy HJ, Seddon I, Triger DR. The role of propranolol in congestive gastropathy of portal hypertension. *Hepatology*. 1987;7:437-41.
  73. Pérez-Ayuso RM, Pigué JM, Bosch J, Panes J, Gonzalez A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet*. 1991;337:1431-4.
  74. Calam J, Walker RJ. Antral vascular lesion, achlorhydria and chronic gastrointestinal blood loss: response to steroids. *Dig Dis Sci*. 1980;25:236-9.
  75. Bownick BK. Watermelon stomach treated with oral corticosteroid. *J R Soc Med*. 1993;86:52.
  76. Kishi K, Kinoshita Y, Kitajima N, Itoh T, Watanabe M, Kawanami C, et al. Two cases of gastric antral vascular ectasia - response to medical treatment. *Gastroenterol Jpn*. 1991;26:757-62.
  77. Rawlinson D, Bare CD, Lin BP. Antral vascular ectasia - the watermelon stomach. *Med J Austr*. 1986;144:709-11.
  78. Kruger R, Ryan ME, Dickson KB, Nunez JF. Diffuse vascular ectasia of the gastric antrum. *Am J Gastroenterol*. 1987;82:421-6.
  79. Cales P, Voigt JJ, Payen JL, Bloom E, Berg P, Vinel JP, et al. Diffuse vascular ectasia of the antrum, duodenum, and jejunum in a patient with nodular regenerative hyperplasia. Lack of response to portosystemic shunt or gastrectomy. *Gut*. 1993;34:558-61.



80. Liberski SM, McGarrity TJ, Hartle RJ, Varano V, Reynolds D. The watermelon stomach: long-term outcome in patients treated with Nd:YAG laser therapy. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:584-7.
81. Moss SF, Ghosh P, Thomas DM, Jackson JE, Calam J. Gastric antral vascular ectasia: maintenance oestrogen-progesterone. *Gut.* 1992;33:715-7.
82. Park RH, Danesh BJ, Upadhyay R, Howatson AG, Lee FD, Russell RI. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) - therapeutic options. *Postgrad Med J.* 1990;66:720-3.
83. McCormick PA, Ooi H, Crosbie O. Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Gut.* 1998;42:750-2.
84. Woo KS, Tse LK, Woo JL, Vallance-Owen J. Massive pulmonary thromboembolism after tranexamic acid antifibrinolytic therapy. *Br J Clin Pract.* 1989;43:465-6.
85. Schoonbroodt D, Horsmans Y, Hoang P, Poncelet-Maton E, Laka A, Geubel A. Vascular gastric anomalies, CREST syndrome and primary biliary cirrhosis: efficacy of ethinyl estradiol-norethisterone combination (in French). *Gastroenterol Clin Biol.* 1994;18:649-51.
86. Manning RJ. Estrogen/progesterone treatment of diffuse antral vascular ectasia. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:154-6.
87. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, Willems B, Marleau D, Fenyves D, et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2909-11.
88. Park RH, Danesh BJ, Upadhyay R, Howatson AG, Lee FD, Russell RI. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) - therapeutic options. *Postgrad Med J.* 1990;66:720-3.
89. Dunne KA, Hill J, Dixon JF. Treatment of chronic transfusion-dependent gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with thalidomide. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:455-6.
90. Disdier P, Schleinitz N, Perreard M, Monges D, Swiader L, Gerolami A, et al.



- Dramatic improvement of watermelon stomach with alpha-interferon. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1009-10.
91. Cabral JE, Pontes JM, Toste M, Camacho E, Leitao MC, Freitas D, et al. Watermelon stomach: treatment with a serotonin antagonist. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:927-8.
  92. Coli-Jones DG. *Upper Gastrointestinal Lesions.* London, Chapman & Hall Medical, 1984.
  93. Petrini JL, Johnston JH. Heater probe therapy for vascular ectasia of the antrum. *Gastrointest Endosc.* 1986;32:174-5.
  94. Frager JD, Brandt LJ, Frank MS, Morecki R. Treatment of a patient with watermelon stomach using transendoscopic laser photocoagulation. *Gastrointest Endosc.* 1988;34:134-7.
  95. Bjorkman DJ, Buchi KN. Endoscopic laser therapy of the watermelon stomach. *Lasers Surg Med.* 1992;12:478-81.
  96. Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:58-63.
  97. Farooq FT, Wong RC, Yang P, Post AB. Gastric outlet obstruction as a complication of argon plasma coagulation for watermelon stomach. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:1090-2.
  98. Sinha SK, Udawat HP, Varma S, Lal A, Rana SS, Bhasin DK. Watermelon stomach treated with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:1028-31.
  99. Jouanolle H, Bretagne JF, Ramee MP, Lancien G, Le Jean-Colin I, Heresbach D, et al. Antral vascular ectasia and scleroderma. Endoscopic, radiologic and anatomopathologic aspects of an uncommon association. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989;13:217-21.
  100. Menchen L, Ripoll C, Marin-Jimenez I, Colon A, Gomez-Camarero J, Gonzalez-Asanza C, et al. Prevalence of portal hypertensive duodenopathy in cirrhosis:



- clinical and haemodynamic features. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:649-53.
101. Vigneri S, Termini R, Piraino A, Scialabba A, Bovero E, Pisciotta G, Fontana N. The duodenum in liver cirrhosis: endoscopic, morphological and clinical findings. *Endoscopy.* 1991;23:210-2.
  102. Gupta R, Saraswat VA, Kumar M, Naik SR, Pandey R. Frequency and factors influencing portal hypertensive gastropathy and duodenopathy in cirrhotic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996;11:728-33.
  103. Shudo R, Yazaki Y, Sakurai S, Uenishi H, Yamada H, Sugawara K. Duodenal erosions, a common and distinctive feature of portal hypertensive duodenopathy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:867-73.
  104. Higaki N, Matsui H, Imaoka H, Ikeda Y, Murakami H, Hiasa Y, et al. Characteristic endoscopic features of portal hypertensive enteropathy. *J Gastroenterol.* 2008;43:327-31.
  105. Manes G, Ferrara EC, Massari A. A rare cause of obscure gastrointestinal bleeding: an anastomotic enteric varix not associated with portal hypertension. *Dig Liver Dis.* 2007;39:196-7.
  106. Rana SS, Bhasin DK, Jahagirdar S, Raja K, Nada R, Kochhar R, et al. Is there ileopathy in portal hypertension? *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:392-7.
  107. Misra SP, Misra V, Dwivedi M. Effect of esophageal variceal band ligation on hemorrhoids, anorectal varices, and portal colopathy. *Endoscopy.* 2002;34:195-8.
  108. Ganguly S, Sarin SK, Bhatia V, Lahoti D. The prevalence and spectrum of colonic lesions in patients with cirrhotic and non-cirrhotic portal hypertension. *Hepatology.* 1995;21:1226-31.
  109. Bini EJ, Lascarides CE, Micale PL, Weinschel EH. Mucosal abnormalities of the colon in patients with portal hypertension: an endoscopic study. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:511-6.
  110. Misra SP, Misra V, Dwivedi M. Effect of esophageal variceal sclerotherapy on hemorrhoids, anorectal varices and portal colopathy. *Endoscopy.* 1999;31:741-4.
  111. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen H, Benner K. Prevalence of upper and lower



- gastrointestinal tract findings in liver transplant candidates undergoing screening endoscopic evaluation. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:895-9.
112. Dhiman RK, Saraswat VA, Choudhuri G, Sharma BC, Pandey R, Naik SR. Endosonographic, endoscopic, and histologic evaluation of alterations in the rectal venous system in patients with portal hypertension. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:218-27.
  113. Bresci G, Gambardella L, Parisi G, Federici G, Bertini M, Rindi G, et al. Colonic disease in cirrhotic patients with portal hypertension: an endoscopic and clinical evaluation. *J Clin Gastroenterol.* 1998;26:222-7.
  114. Misra SP, Dwivedi M, Misra V. Prevalence and factors influencing hemorrhoids, anorectal varices, and colopathy in patients with portal hypertension. *Endoscopy.* 1996;28:340-5.
  115. Chen LS, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee SD. Portal hypertensive colopathy in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:490-4.
  116. Tam TN, Ng WW, Lee SD. Colonic mucosal changes in patients with liver cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1995;42:408-12.
  117. Scandalis N, Archimandritis A, Kastanas K, Spiliadis C, Delis B, Manika Z. Colonic findings in cirrhotics with portal hypertension. A prospective colonoscopic and histologic study. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18:325-8.
  118. Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic and histopathologic features. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:944-54.
  119. Kozarek RA, Botoman VA, Bredfeldt JE, Roach JM, Patterson DJ, Ball TJ. Portal colopathy: prospective study of colonoscopy in patients with portal hypertension. *Gastroenterology.* 1991;101:1192-7.
  120. Navaeu S, Bedossa P, Poynard T, Mory B, Chaput JC. Portal hypertensive colopathy: a new entity. *Dig Dis Sci.* 1991;36:1774-81.
  121. Rabinovitz M, Schade PR, Dindzans VJ, Belle SH, Van Thiel DH, Gavalier JS. Colonic disease in cirrhosis: an endoscopic evaluation in 412 patients. *Gastroenterology.* 1990;99:195-9.





122. Ito K, Shiraki K, Sakai T, Yoshimura H, Nakano T. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11:3127-30.
123. Diaz-Sanchez A, Nuñez-Martinez O, Gonzalez-Asanza C, Matilla A, Merino B, Rincon D, et al. Portal hypertensive colopathy is associated with portal hypertension severity in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4781-7.
124. Bini EJ, Lascarides CE, Micale PL, Weinshel EH. Mucosal abnormalities of the colon in patients with portal hypertension: an endoscopic study. *Gastrointest Endosc.* 2000;52:511-6.
125. Sugano S, Nishio M, Makino H, Suzuki T. Relationship of portal pressure and colorectal vasculopathy in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1999;44:149-54.

# Gastrointestinal Manifestation of Antiphospholipid Syndrome

สุภาภรณ์ ศักดาพันธุ์ไพศาล  
เพ็ชรี พลมณี

หน่วยทางเดินอาหาร กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ในกลุ่มโรคที่พบมีการอุดตันของหลอดเลือดนั้น มีสาเหตุที่พบได้คือ เกิดจากภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ซึ่ง antiphospholipid syndrome (APS) เป็นหนึ่งในสาเหตุของภาวะนี้

Antiphospholipid antibodies (aPL) เป็น immunoglobulins ที่อยู่ในกระแสเลือด จะมีปฏิกิริยาต่อ cell membrane phospholipids ส่งผลให้เกิดภาวะ hypercoagulable states

aPL มี 2 ชนิด ประกอบด้วย anticardiolipin antibody (aCL) และ lupus anticoagulant (LA) โดย antibodies เหล่านี้สามารถพบได้ในคนปกติประมาณ 2% แต่พบได้ในผู้ป่วย SLE ถึง 30-40%<sup>1</sup>

ส่วนคำว่า antiphospholipid syndrome ใช้อธิบายถึงภาวะที่มีการอุดตันของหลอดเลือดโดยมีสาเหตุจาก antibodies เหล่านี้ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีการอุดตันซ้ำของหลอดเลือดดำหรือแดง และพบว่าผู้ป่วยมักมาด้วยอาการแห่งซ้ำๆ และภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

## เกณฑ์การวินิจฉัย

อาศัยอาการทางคลินิก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ<sup>29</sup>



## 1. Clinical criteria

### 1.1 Vascular thrombosis

- One or more clinical episodes of arterial, venous, or small-vessel thrombosis, occurring within any tissue or organ

### 1.2 Complications of pregnancy

- One or more unexplained deaths of morphologically normal fetuses at or after the 10th week of gestation; or

- One or more premature births of morphologically normal neonates at or before the 34<sup>th</sup> week of gestation; or

- Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation

## 2. Laboratory criteria

### 2.1 Anticardiolipin antibodies

- Anticardiolipin IgG or IgM antibodies present at moderate or high levels in the blood on two or more occasions at least six weeks apart

### 2.2 Lupus anticoagulant antibodies

- Lupus anticoagulant antibodies detected in the blood on two or more occasions at least six weeks apart, according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Hemostasis

## อาการและอาการแสดงในระบบทางเดินอาหารและตับ

Antiphospholipid syndrome พบครั้งแรกในผู้ป่วย SLE โดยเรียกว่า secondary APS แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็น APS ไม่พบว่ามีโรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และเรียกกลุ่มนี้ว่า primary APS อาการของโรคมักมาด้วยหลอดเลือดอุดตัน<sup>2</sup>



อาการแสดงของ APS ที่พบบ่อยคือหลอดเลือดดำอุดตัน โดยเฉพาะที่ขา (deep venous thrombosis) พบได้ประมาณ 29-55% และครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีหลอดเลือดดำที่ปอดอุดตัน (pulmonary embolism) ตามมา ส่วนหลอดเลือดแดงอุดตันพบได้น้อยกว่า โดยอาจมีอาการที่เกิดจาก ischemia หรือ infarction หลอดเลือดแดงของสมองเป็นตำแหน่งที่พบบ่อยโดยอาจทำให้ผู้ป่วยมาด้วย stroke หรือ transient ischemic attack ก็ได้ หลอดเลือดอื่นที่พบการอุดตันได้อีก เช่น หลอดเลือด coronary, subclavian, renal, retinal, pedal arteries

สำหรับอาการและอาการแสดงของภาวะนี้พบได้หลายอย่าง ขึ้นอยู่กับอวัยวะที่เป็น ซึ่งพบว่าอาการทางตับพบได้บ่อยที่สุด ในที่นี้จะกล่าวถึงอาการแสดงของ antiphospholipid syndrome ที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหารและตับ (ตารางที่ 1)

## 1. Hepatic manifestations

อาการทางตับนั้นอาจเกิดจากการเกิดหลอดเลือดอุดตันในตับ ซึ่งเกิดได้กับทั้งหลอดเลือดแดงใหญ่ หลอดเลือดดำ หรือกับหลอดเลือดเล็กๆ ในลักษณะ microthrombosis รวมถึงที่ไม่ได้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด (non-thrombotic liver disease)

### 1.1 Thrombotic liver disease

#### 1.1.1 Budd-Chiari syndrome (BCS)

เป็นภาวะที่เกิดการอุดตันของ hepatic vein มีอาการปวดท้อง ตับโต ตรวจพบ ascites พบอาการได้หลากหลาย ตั้งแต่ไม่มีอาการจนกระทั่งถึงตับวาย

มีการรายงานความสัมพันธ์ของ BCS กับ APS ครั้งแรกโดย Pomeroy<sup>4</sup> ในปี 1984 จากนั้นจึงมีรายงานเพิ่มเติมของ Espinosa ในผู้ป่วย 43 รายที่มี BCS จากภาวะ APS ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ (67%) เป็นเพศหญิง มีอายุเฉลี่ยประมาณ 31 ปี และสาเหตุของ APS นั้น 74% เป็น primary APS พบว่ามีผู้ป่วย 65% มีอาการเนื่องจาก BCS เป็นอาการแสดงแรกของ APS ผู้ป่วย 21% เคยมีการอุดตันของหลอดเลือดที่อื่นมาก่อน



**ตารางที่ 1** อาการแสดงทางช่องท้องที่สัมพันธ์กับ antiphospholipid syndrome<sup>3</sup>

Abdominal organ	Manifestations
Hepatic	Budd–Chiari Syndrome Hepatic–veno–occlusive disease and occlusion of small hepatic veins Nodular regenerative hyperplasia Hepatic infarction Cirrhosis Portal hypertension Autoimmune hepatitis Biliary cirrhosis Liver transplantation
Intestine	Acute intestinal infarction Intestinal angina Intestinal bleeding High prevalence of aPL but no increased vascular thromboses in inflammatory bowel disease
Spleen	Splenic infarction Autosplenectomy or functional asplenia
Pancreas	Acute pancreatitis

การรักษาในส่วนนี้ส่วนใหญ่ได้รับยา anticoagulant (84%) และยาอื่นๆ ได้แก่ steroids (37%), aspirin (11%), cyclophosphamide (8%) และ plasmapheresis (3%) ผู้ป่วยบางส่วน (19%) เสียชีวิตจากตับวาย เลือดออกในทางเดินอาหาร ติดเชื้อในกระแสเลือด หรือเลือดออกมากในปอด<sup>5</sup>

1.1.2 Hepatic-veno-occlusive disease (HVOD)

ส่วนใหญ่พบภาวะนี้ในผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก โดยตรวจพบตับโต มี ascites มีรายงานครั้งแรกโดย Pappas<sup>6</sup> ในผู้ป่วย SLE จากนั้นจึงมีรายงานประปรายในผู้ป่วย APS<sup>7,8</sup>

1.1.3 Hepatic infarction

ภาวะนี้พบได้น้อย เนื่องจากตับรับเลือดจากสองระบบ มีการรายงานผู้

ป่วยโดย Mor<sup>9</sup>, Kinoshita<sup>10</sup> และ Millan-Mon<sup>11</sup> ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ทั้งสิ้นที่มาด้วย hepatic infarction ร่วมกับตรวจพบ APS เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย APS 215 ราย พบ abdominal thrombosis 42 ราย และมีเพียง 1 รายเป็น hepatic infarction<sup>12</sup>

#### 1.1.4 Hepatic artery thrombosis and retransplantation

Vivarelli<sup>13</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 24 รายที่ทำ retransplantation ของตับจากสาเหตุ hepatic artery thrombosis ในจำนวนผู้ป่วยที่ทำ liver transplantation ทั้งหมด 624 ราย พบมี aPL เป็นบวก 3 ราย แต่ก็มีการศึกษาที่พบข้อมูลต่างออกไปโดย Van Thiel ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 12 รายที่มี aPL เป็นบวกก่อนทำ liver transplantation และติดตามไปเป็นเวลา 1 ปี พบว่าผู้ป่วย 2 รายมีค่า aPL ต่ำ และอีก 10 รายตรวจไม่พบ aPL นอกจากนี้ยังไม่พบว่ามีการอุดตันของหลอดเลือดซ้ำ<sup>14</sup>

### 1.2 Non-thrombotic liver disease

#### 1.2.1 Nodular regenerative hyperplasia (NRH)

เป็นภาวะที่ liver parenchyma มีการเปลี่ยนแปลงเป็น nodule โดยมีการขยายขนาดของเซลล์ตับ (hyperplastic hepatocytes) ซึ่งภาวะนี้ในเนื้อตับไม่มี fibrosis พยาธิวิทยาของการเกิด NRH นั้น เชื่อว่าเกิดจาก thrombosis ของ hepatic microcirculation ในระดับที่ยังไม่ทำให้เซลล์ตาย<sup>15</sup>

Perez-Ruiz<sup>16</sup> พบว่า ผู้ป่วย rheumatic disorder ที่มี NRH จำนวน 4 ใน 7 คน ตรวจเลือดพบ LA เป็นบวก มีการศึกษาอัตราการตรวจพบ aPL ในผู้ป่วย NRH โดยเปรียบเทียบกับผู้ป่วย autoimmune liver disease และคนปกติ พบว่าผู้ป่วย NRH มี aPL เป็นบวก 77% ส่วนผู้ป่วย autoimmune liver disease และ คนปกติ มี aPL เป็นบวกเท่ากันคือ 14% ( $p < 0.05$ )<sup>17</sup>

มีรายงานผู้ป่วยที่มาด้วยอาการอาเจียนเป็นเลือดซึ่งเกิดจาก isolated gastric varices โดยไม่พบมีการอุดตันของหลอดเลือดในช่องท้อง และ liver biopsy พบมี NRH พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้เคยมีประวัติ recurrent venous thrombosis จาก APS มาก่อน<sup>15</sup> แต่ทั้งนี้ความสัมพันธ์ระหว่าง aPL กับ NRH ยังไม่เป็นที่สรุป



แน่นชัด

### 1.2.2 Cirrhosis

Talenti ได้รายงานผู้ป่วย thrombotic vascular occlusion ร่วมกับตรวจพบ aCL ในผู้ป่วย cryptogenic cirrhosis เมื่อปี 1994 จากนั้นมีหลายรายงานที่เสนอความสัมพันธ์ระหว่าง aPL กับ severity of alcoholic liver cirrhosis รวมถึง degree of histological damage ใน alcoholic liver disease<sup>18-21</sup> ความสัมพันธ์ระหว่าง aPL กับ cirrhosis ยังไม่ชัดเจน โดย aPL อาจไม่ใช่สาเหตุของการเกิด cirrhosis แต่การตรวจพบ antibodies ดังกล่าวบ่งบอกถึง immunologic dysfunction มากกว่า true thrombotic potential

### 1.2.3 Idiopathic portal hypertension

มีรายงานค่อนข้างน้อย Bayraktar<sup>22</sup> ได้รายงานผู้ป่วย primary APS ที่มี porto-pulmonary hypertension ซึ่งสันนิษฐานว่าเกิดจาก microthrombi ที่สัมพันธ์กับ aPL

### 1.2.4 Autoimmune hepatitis (AIH)

Liaskos<sup>23</sup> พบอุบัติการณ์ของการตรวจพบ aCL ใน AIH มากกว่าที่พบในผู้ป่วยโรคตับอื่น ๆ และในคนปกติ โดยพบถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย AIH (IgG และ/หรือ IgM) และพบว่าสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค (disease severity and activity) ด้วย อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการของ APS

ส่วนการศึกษาของ Larranaga<sup>24</sup> พบมี aPL เป็นบวกเพียง 3% ในผู้ป่วย AIH มีการอุดตันของหลอดเลือด คาดว่าความแตกต่างนี้อาจเกิดจากวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการออกแบบการวิจัย

โดยทั่วไปคาดว่า การตรวจพบ aPL นั้นน่าจะเกิดจากการกระตุ้นที่มากเกินไปของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ตรวจพบ antibodies ต่างๆ มากมาย ซึ่งเป็นลักษณะของโรคนี้

### 1.2.5 Biliary cirrhosis

กลุ่มโรคที่พบ ได้แก่ primary biliary cirrhosis (PBC) และ primary sclerosing cholangitis (PSC) ซึ่งมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับ immune-medi-

ated ทำให้เกิด chronic cholestatic liver disease

Zacchou<sup>25</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย PBC 99 รายและ PSC 41 ราย พบว่ามี aPL บวก (IgG และ/หรือ IgM) 40% ในขณะที่คนปกติพบเพียง 2.25% ( $p < 0.05$ ) ใน PBC นั้นพบว่าคนที่ มี aPL บวกมีความสัมพันธ์กับการเกิด cirrhosis ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ Mayo risk score ซึ่งเป็นคะแนนที่ใช้ประเมินอายุขัยของผู้ป่วยและประเมินความจำเป็นในการทำ liver transplantation ส่วนใน PSC พบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคนานกว่าจะพบ aPL บวกได้มากกว่า และการตรวจพบ aPL มีความสัมพันธ์กับ biochemical activity อย่างไรก็ตาม แม้จะตรวจพบ aPL แต่ก็ยังไม่พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการทางคลินิกของหลอดเลือดอุดตัน

## 2. Intestinal manifestations

อาการทางลำไส้ทำให้เกิดลำไส้ขาดเลือด ซึ่งสามารถพบเป็นอาการแสดงของ autoimmune disease ได้หลายโรค เช่น rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Behcet's disease, polyarteritis nodosa และ antiphospholipid syndrome

พยาธิวิทยาของการเกิดลำไส้ขาดเลือดจากโรคกลุ่ม autoimmune disease นั้น เกิดจากการอักเสบเรื้อรังของหลอดเลือดและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ภาวะลำไส้ขาดเลือดเฉียบพลันรุนแรงมักเกิดจาก mesenteric vasculitis และ thromboembolism

อาการทางลำไส้ของ APS ที่เกิดจาก mesenteric artery thrombosis ส่วนมากผู้ป่วยจะมาด้วยอาการปวดท้องเฉียบพลัน อาการอื่นๆ ที่พบได้น้อยกว่าได้แก่ ถ่ายเป็นเลือด และท้องอืด ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยจะมีอาการไม่รุนแรง และหายเองได้ ผู้ป่วยน้อยรายอาจเกิดภาวะลำไส้ตาย (infarction) ซึ่งต้องได้รับการผ่าตัด

ต่างจากผู้ป่วยที่เกิดภาวะ mesenteric vein thrombosis ซึ่งมักมีอาการรุนแรง ผู้ป่วยอาจมาด้วยเลือดออกในทางเดินอาหาร ลำไส้อุดตัน ลำไส้ทะลุ หรือการอักเสบในช่องท้อง (peritonitis) ซึ่งอาจอันตรายถึงแก่ชีวิตได้

การศึกษาของ Kim<sup>26</sup> ในผู้ป่วย 14 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น primary





APS และมีอาการปวดท้อง ท้องอืด ขาบวม พบว่ามี 10 ราย (72%) ที่มีการอุดตันของ venous system มี 2 ราย (14%) มีการอุดตันของ arterial system และอีก 2 ราย (14%) มีการอุดตันทั้ง arterial และ venous system โดยการอุดตันของ venous system นั้น เป็นที่ inferior vena cava, hepatic vein, superior mesenteric vein, splenic vein, adrenal vein และ renal vein ซึ่งการอุดตันอาจเป็นหลายตำแหน่งพร้อมกันได้ ส่วนการอุดตันของ arteries พบที่ hepatic artery, aorta, renal artery, pancreatic arcade และ splenic artery

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการและทางรังสี มีการศึกษาของ Shaifali ในผู้ป่วย 1,218 คนที่สงสัยภาวะ hypercoagulable state, SLE หรือในรายที่มี prolonged aPTT และตรวจเลือดพบ aPL ซึ่งหลังจากคัดแยกกลุ่มที่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด hypercoagulable state ออกไป (ได้แก่ โรคมะเร็ง โรค sickle cell anemia ภาวะ hemoglobinopathy ภาวะ protein S, protein C หรือ antithrombin III deficiency) แล้ว และนับเฉพาะที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ร่วมกับมีอาการต่อไปนี้ อย่างน้อย 2 ข้อได้แก่ การเป็นซ้ำของ deep vein thrombosis การเกิด early stroke or TIA ภาวะเท้าช้ำ และ livedo reticularis คงเหลือผู้ป่วยในกลุ่มที่ศึกษาทั้งหมด 215 คน Shaifali พบว่ามีผู้ป่วย 42 ราย (19.5%) มีอาการของอวัยวะในช่องท้องขาดเลือด โดยผู้ป่วยทั้ง 215 คน ได้รับการทำ abdominal CT ซึ่งพบการอุดตันของหลอดเลือดได้หลายตำแหน่ง ทั้งที่ inferior vena cava, portal vein, superior mesenteric vein, splenic vein และ aorta ส่วนอาการขาดเลือดนั้นพบได้หลายอวัยวะ เช่น ไต ลำไส้ ม้าม ตับอ่อน และตับ

ภาวะขาดเลือดของอวัยวะในช่องท้องได้รับการวินิจฉัยเมื่อพบลักษณะ wedge-shaped, nonenhancing, capsular-based area ซึ่งมีขอบเขตแยกกัน ได้ชัดเจนจากบริเวณที่ไม่ขาดเลือด ส่วนลำไส้ขาดเลือดได้รับการวินิจฉัยเมื่อพบการหนาตัวของผนังลำไส้มากกว่า 3 มม. ร่วมกับมี submucosal edema or hemorrhage, pneumatosis, mesenteric infiltration หรือ ileus

การศึกษานี้พบผู้ป่วยทั้งสิ้น 22 คน ที่มีการอุดตันของหลอดเลือดในช่องท้อง โดยเป็นการอุดตันที่ inferior vena cava 10 คน ที่ portal และ superior mesen-

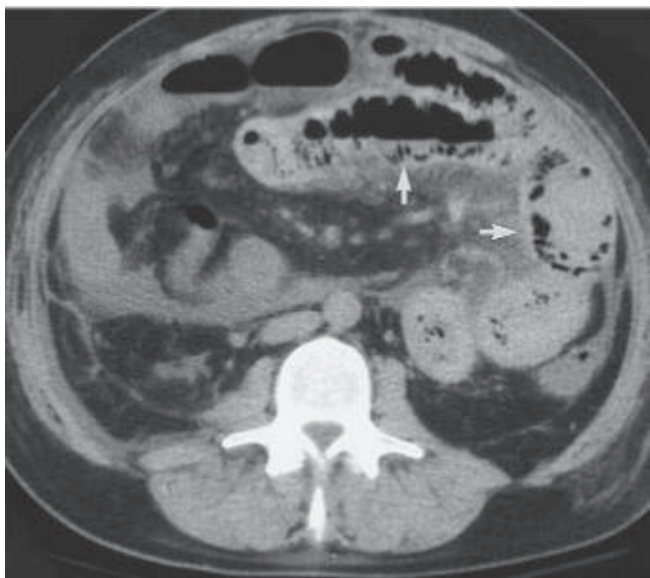


teric vein 7 คน ที่ splenic vein 4 คน และที่ aorta 1 คน

อวัยวะในช่องท้องที่ขาดเลือด พบที่ไต 22 คน ลำไส้ 13 คน (พบที่ตำแหน่งลำไส้เล็ก 8 คน ลำไส้ใหญ่ 6 คน โดยมี 1 คนที่มีการขาดเลือดทั้งลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่) ม้าม 6 คน ตับอ่อน 3 คน และตับ 2 คน

ลักษณะที่พบจาก CT ในผู้ป่วยที่มีลำไส้ขาดเลือด คือ intestinal wall thickening (edema or hemorrhage) dilated bowel, mesenteric infiltration, abnormal bowel wall enhancement (double halo or target sign), pneumatosis, mesenteric edema, engorged mesenteric vessel และ ascites

บางครั้งอาการแสดงที่รุนแรงอาจทำให้สับสนกับอาการแสดงของภาวะอื่นเช่น sepsis, thrombotic thrombocytopenic purpura หรือ disseminated intra-



**ภาพที่ 1** Bowel infarction due to APS in a 48-year-old man. Transverse nonenhanced CT section demonstrates extensive infiltration of the mesentery with bowel wall thickening and pneumatosis (arrows).<sup>1</sup>



**ภาพที่ 2** Abdominal CT scan shows circumferential wall thickening and target sign in small and large bowels. Mesenteric change is also noted with engorged mesenteric vessels and haziness.<sup>27</sup>

vascular coagulation<sup>1</sup> อย่างไรก็ตามลักษณะดังกล่าวอาจพบได้ในภาวะอื่นเช่น pancreatitis, mechanical bowel obstruction, peritonitis และ inflammatory bowel disease<sup>27</sup>

### 3. Splenic manifestations

มีการรายงานผู้ป่วยที่มี splenic infarction จำนวนน้อย ส่วนใหญ่มักมีการอุดตันของหลอดเลือดอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น mesenteric and renal vessels<sup>28,29</sup>

### 4. Pancreatic manifestations

Bird<sup>30</sup> ได้รายงานผู้ป่วยที่มี aPL บวก และมาด้วย acute severe intravascular coagulation ของตับ ตับอ่อน ไต และ ischemic necrosis ของแขนขา นอกจากนี้ ยังมีรายงานผู้ป่วยที่มาด้วย acute severe pancreatitis ซึ่งผล autopsy พบ chronic inflammation with thrombi ใน pancreatic arteries และมีรายงานผู้ป่วย primary APS, SLE ที่มี ระดับ aPL สูงมาด้วย acute hemorrhagic pancreatitis<sup>31-33</sup>



ดังนั้นในผู้ป่วย SLE และ APS ที่มาด้วยอาการปวดท้อง ควรมองหาภาวะ acute pancreatitis ด้วย ปัจจุบันการเกิดโรค pancreatitis ยังไม่ชัดเจนในกลุ่มนี้ แต่จากการทำ autopsy สันนิษฐานว่าเป็นจาก thrombotic มากกว่า inflammation

## 5. Gall bladder disease

ภาวะที่เกี่ยวข้องกับ APS พบได้น้อยมาก มีรายงานผู้ป่วยที่เป็น SLE ร่วมกับ APS มาด้วยอาการปวดท้องบริเวณชายโครงขวา ร่วมกับ Murphy's sign positive ได้รับการวินิจฉัยเป็น acalculous cholecystitis โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาพบ vasculitis with thrombotic microangiopathy<sup>34</sup>

## 6. The catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)

เป็นภาวะที่อันตรายเนื่องจากมีการอุดตันของหลอดเลือดหลายตำแหน่งในวงกว้าง ซึ่งพบ GI ischemia 14-38%<sup>35-38</sup> มีรายงานผู้ป่วย 250 รายที่เป็น CAPS ซึ่งมีการอุดตันของหลอดเลือดหลายตำแหน่ง ได้แก่ ที่ตับ 34% ที่ลำไส้ 24% ที่ม้าม 18% ข้อมูลจากการทำ autopsy พบการอุดตันของหลอดเลือดที่ลำไส้ 30.5% ที่ม้าม 28.8% และที่ตับ 20.3%<sup>39</sup>

การศึกษาในผู้ป่วย classic APS 37 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วย CAPS 60 รายที่มาด้วยอาการทางลำไส้ พบว่า อาการปวดท้องที่เกิดจาก intestinal ischemia พบในผู้ป่วย classic APS มากกว่า (76% vs 37%,  $p < 0.005$ ) โดย histopathologic finding พบลักษณะ microthrombi ในผู้ป่วย CAPS มากกว่า (55% vs 17%,  $p < 0.005$ )<sup>40</sup>

## การรักษา

ผู้ป่วยที่มี aPL แต่ไม่เคยมีการอุดตันของหลอดเลือดมาก่อน มีโอกาสเกิดหลอดเลือดอุดตันต่ำ คือ น้อยกว่า 1% ต่อปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการติดตามไปก่อน ส่วนผู้ป่วยหญิงที่เคยแท้งโดยไม่เคยมีหลอดเลือดอุดตันมาก่อน มีโอกาสเกิดหลอดเลือดอุดตัน 10% ต่อปี และผู้ที่เคยมีหลอดเลือดอุดตันแล้วหยุดยา antico-



agulant มีโอกาสเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำ มากกว่า 10% ต่อปี

## 1. การเฝ้าระวังและป้องกันการเป็นซ้ำของการอุดตันของหลอดเลือดใหญ่

แนะนำให้ใช้ aspirin ในหญิงที่มีประวัติแท้งจาก APS และสามารถให้ aspirin หรือ anticoagulant ในรายที่มีหลอดเลือดสมองอุดตันร่วมกับตรวจพบ aPL 1 ชนิด<sup>41</sup> ส่วนผู้ป่วย SLE ที่มี secondary APS มีข้อมูลที่แสดงว่าการให้ hydroxychloroquine ได้ประโยชน์ โดยทั้งนี้ต้องแก้ไขภาวะส่งเสริมอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดด้วย

## 2. การรักษาภาวะหลอดเลือดอุดตันเฉียบพลัน

กรณีลำไส้ขาดเลือด พิจารณาให้ anticoagulation ร่วมกับการผ่าตัดเมื่อมีข้อบ่งชี้เช่นการตรวจพบ peritoneal signs แนะนำให้ systemic heparin หลังการผ่าตัด 5,000 IU bolus ต่อด้วย infusion drip โดยให้ค่า PTT มากกว่า 2 เท่าของปกติ เมื่ออาการคงที่ จึงเปลี่ยนเป็น oral anticoagulant ต่อไป<sup>42-44</sup>

การให้ยา warfarin โดยให้ INR อยู่ในช่วง 2-2.9 จะลดการเกิดหลอดเลือดอุดตันซ้ำได้ และบางรายอาจต้องการระดับ INR ค่อนข้างสูง (INR>3) จึงจะป้องกันการเป็นซ้ำได้ แต่ความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกผิดปกติก็ย่อมสูงขึ้นด้วย<sup>45</sup> ผู้ป่วย antiphospholipid syndrome ที่ได้รับยา oral anticoagulant อยู่แล้วแต่ยังมาด้วยอาการลำไส้ขาดเลือดซ้ำอีก มีรายงานการให้ aspirin 100 mg เพิ่มเข้าไปด้วย ซึ่งพบว่าไม่มีผลข้างเคียง<sup>46</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Kaushik S, Federle MP, Schur PH, Krishnan M, Silverman SG, Ros PR. Abdominal thrombotic and ischemic manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: CT findings in 42 patients. *Radiology*. 2001;218:768-71.
2. Gaya DR, Oien KA, Stanley AJ, Morris AJ. Bleeding gastric varices and antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:156-9.



3. Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1641-7.
4. Pomeroy C, Knodell RG, Swaim WR, Arneson P, Mahowald ML. Budd-Chiari syndrome in a patient with the lupus anticoagulant. *Gastroenterology*. 1984;86:158-61.
5. Espinosa G, Font J, Garcia-Pagan JC, Tassies D, Reverter JC, Gaig C, et al. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:345-54.
6. Pappas SC, Malone DG, Rabin L, Hoofnagle JH, Jones EA. Hepatic veno-occlusive disease in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1984;27:104-8.
7. Morio S, Oh H, Hirasawa A, Aotsuka N, Nakamura H, Asai T, et al. Hepatic veno-occlusive disease in a patient with lupus anticoagulant after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1991;8:147-9.
8. Rio B, Andreu G, Nicod A, Arrago JP, Dutrillaux F, Samama M, et al. Thrombocytopenia in venoocclusive disease after bone marrow transplantation or chemotherapy. *Blood*. 1986;67:1773-6.
9. Mor F, Beigel Y, Inbal A, Goren M, Wysenbeek AJ. Hepatic infarction in a patient with the lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum*. 1989;32:491-5.
10. Kinoshita K. Hepatic infarction during pregnancy complicated by antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:199-202.
11. Millan-Mon A, Porto JL, Novo C, Garcia-Martin C, Guitian D. Hepatic infarction in a pregnant patient with the 'primary' antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1993;2:275-9.
12. Kaushik S, Federle MP, Schur PH, Krishnan M, Silverman SG, Ros PR. Abdominal thrombotic and ischemic manifestations of the antiphospholipid antibody syndrome: CT findings in 42 patients. *Radiology*. 2001;218:768-71.
13. Vivarelli M, La Barba G, Legnani C, Cucchetti A, Bellusci R, Palareti G, et al. Repeated graft loss caused by recurrent hepatic artery thrombosis after liver



- transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:629-31.
14. Van Thiel DH, George M, Brems J, Holt D, Zhu Q, Edelstein S, et al. Antiphospholipid antibodies before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:460-5.
  15. Gaya DR, Oien KA, Stanley AJ, Morris AJ. Bleeding gastric varices and antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:156-9.
  16. Perez Ruiz F, Orte Martinez FJ, Zea Mendoza AC, Ruiz del Arbol L, Moreno Caparros A. Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic diseases: report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21:47-54.
  17. Klein R, Goller S, Bianchi L. Nodular regenerative hyperplasia (NRH) of the liver—a manifestation of 'organ-specific antiphospholipid syndrome'? *Immunobiology.* 2003;207:51-7.
  18. Talenti DA, Falk GW, Carey WD, Marchant K. Anticardiolipin antibody-associated cerebral infarction in cirrhosis: clearance of anticardiolipin antibody after liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:785-8.
  19. Chedid A, Chadalawada KR, Morgan TR, Moritz TE, Mendenhall CL, Hammond JB, et al. Phospholipid antibodies in alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1994;20:1465-71.
  20. Gervais A, Czernichow B, Grunebaum L, Wiesel ML, Auperin A, Rivalland D, et al. Serum cardiolipin antibodies in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996;20:736-42.
  21. Perney P, Biron-Andreani C, Joomaye Z, Fabbro-Peray P, Quenet F, Schved JF, et al. Antiphospholipid antibodies in alcoholic liver disease are influenced by histological damage but not by alcohol consumption. *Lupus.* 2000;9:451-5.
  22. Bayraktar Y, Tanaci N, Egesel T, Gokoz A, Balkanci F. Antiphospholipid syndrome presenting as portopulmonary hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:359-61.
  23. Liaskos C, Rigopoulou E, Zachou K, Georgiadou S, Gatselis N, Papamihali R, et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients



- with type 1 autoimmune hepatitis. *J Autoimmun.* 2005;24:251-60.
24. de Larranaga GF, Harris N, Pierangeli SS, Alonso BS, Schroder T, Fainboim H. [Low prevalence of autoimmune antiphospholipid antibodies in hepatic diseases]. *Medicina (B Aires).* 2000;60:919-22.
  25. Zachou K, Liaskos C, Rigopoulou E, Gabeta S, Papamichalis P, Gatselis N, et al. Presence of high avidity anticardiolipin antibodies in patients with autoimmune cholestatic liver diseases. *Clin Immunol.* 2006;119:203-12.
  26. Kim JH, Ha HK, Yoon KH, Lee YS, Park KB, Lee IJ, et al. CT features of abdominal manifestations of primary Antiphospholipid syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23:678-83.
  27. Lee CK, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho YS, Ha HK, et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis.* 2002;61:547-50.
  28. Asherson RA, Morgan SH, Harris EN, Gharavi AE, Krausz T, Hughes GR. Arterial occlusion causing large bowel infarction-a reflection of clotting diathesis in SLE. *Clin Rheumatol.* 1986;5:102-6.
  29. Arnold MH, Schrieber L. Splenic and renal infarction in systemic lupus erythematosus: association with anti-cardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol.* 1988;7:406-10.
  30. Bird AG, Lendrum R, Asherson RA, Hughes GR. Disseminated intravascular coagulation, antiphospholipid antibodies, and ischaemic necrosis of extremities. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:251-5.
  31. Wang CR, Hsieh HC, Lee GL, Chuang CY, Chen CY. Pancreatitis related to antiphospholipid antibody syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19:1123-5.
  32. Chang KY, Kuo YC, Chiu CT, Wu SS, Huang CY, Wu CS, et al. Anti-cardiolipin antibody associated with acute hemorrhagic pancreatitis. *Pancreas.* 1993;8:654-7.
  33. Yeh TS, Wang CR, Lee YT, Chuang CY, Chen CY. Acute pancreatitis related to anticardiolipin antibodies in lupus patients visiting an emergency department.





- Am J Emerg Med. 1993;11:230-2.
34. De-Leon-Bojorge B, Zaltzman-Girsevich S, Ortega-Salgado A, Prieto-Patron A, Córdoba-Córdoba R, Yamazaki-Nakashimada M. Thrombotic microangiopathy involving the gallbladder as an unusual manifestation of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7206-9.
  35. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:752-63.
  36. Bachmeyer C, Barrier A, Frazier A, Fulgencio JP, Lecomte I, Grateau G, et al. Diffuse large and small bowel necrosis in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:1011-4.
  37. Klestzick HN, McPhedran P, Cipolla D, Berry WA, DiCorato M, Denowitz J. The antiphospholipid syndrome and ischemic colitis. *Gastroenterologist.* 1995;3:249-56.
  38. Jurgensen JS, Kettritz R, Schneider W, Koop H, Hildebrand TS, Frei U, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome masquerading as ischaemic colitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:204-6.
  39. Asherson RA. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Immunobiology.* 2005;210:727-33.
  40. Cervera R, Espinosa G, Cordero A, Oltra MR, Unzueta A, Rossinol T, et al. Intestinal involvement secondary to the antiphospholipid syndrome (APS): clinical and immunologic characteristics of 97 patients: comparison of classic and catastrophic APS. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36:287-96.
  41. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2006;295:1050-7.
  42. Chang JB, Stein TA. Mesenteric ischemia: acute and chronic. *Ann Vasc Surg.* 2003;17:323-8.
  43. Kumar S, Sarr MG, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *New Engl J Med.* 2001;345:1683-8.
  44. Abe S, Takayama T, Ohta H, Takimoto R, Okamoto T, Sato Y, et al. Successful



treatment with prostaglandin E1 of ischemic colitis complicated by colonic stricture. *Gastrointest Endosc* 2004;60:148-51.

45. al-Sayegh FA, Ensworth S, Huang S, Stein HB, Klinkhoff AV. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy in seven patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1997;24:1716-8.
46. Heyn J, Buhmann S, Ladurner R, Schiemann U, Ozimek A, Kirchoff C, et al. Recurrent ischemic colitis in a patient with leiden factor V mutation and systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome. *Eur J Med Res.* 2008;13:182-4.

# Chronic Pancreatitis with Guidewire Entrapment at Pancreatic Tail

อภิชาติ แสงจันทร์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 59 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดอุดรธานี มาโรงพยาบาล ด้วยอาการจุกแน่นลิ้นปี่ ปัสสาวะบ่อย น้ำหนักลด 10 กิโลกรัมภายใน 2 เดือน ไม่มี อาการท้องเสียหรือถ่ายเป็นมัน ไม่เคยตรวจพบว่าเป็นเบาหวานมาก่อน ผู้ป่วย ดื่มสุราตามเทศกาล สูบบุหรี่ 30 pack-years ผลการตรวจร่างกายอยู่ในเกณฑ์ ปกติ

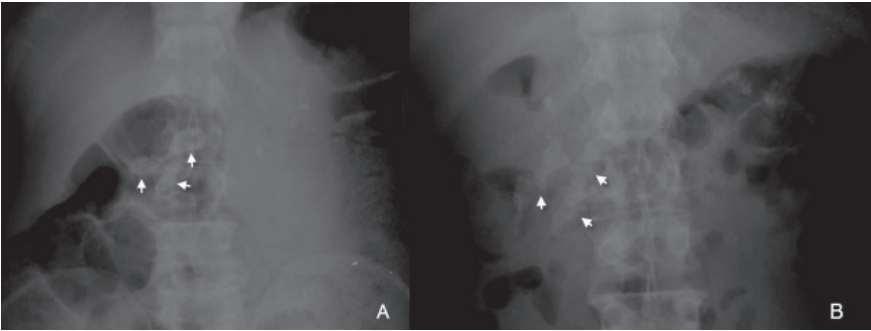
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบ blood sugar 387 mg/dL UA: glucose 4+, albumin - negative, RBC 0/HPF, WBC 2-3/HPF

Plain abdomen พบนิ่วขนาด 9 มม. 12 มม. และ 14 มม. ที่บริเวณ pancreatic head and neck และมีนิ่วเล็กๆ ขนาด 5-6 มม. บริเวณ pancreatic tail (ภาพที่ 1A)

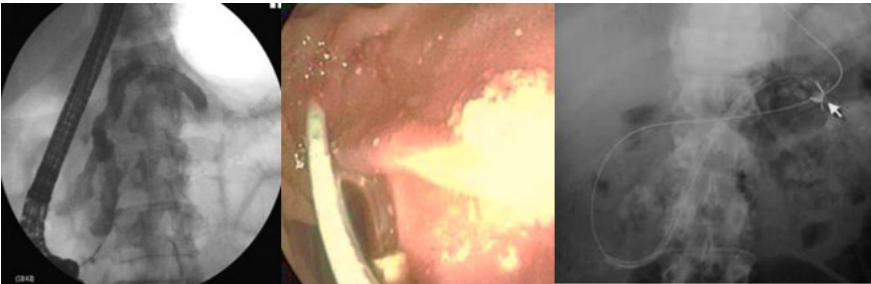
ผู้ป่วยได้รับการทำ extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) เพื่อสลายนิ่วบริเวณ pancreatic head

จากภาพเอกซเรย์ (ภาพที่ 1B) พบว่า นิ่วขนาดใหญ่บริเวณ pancreatic head แยกเป็นนิ่วขนาดเล็ก 2-3 มม. จำนวนมาก

หลังทำ ESWL 4 วันผู้ป่วยได้รับการทำ ERCP with pancreatic sphincterotomy แล้วดึงเศษนิ่วออกโดยบอลลูน และได้ใส่ pancreatic stent ขนาด 10 Fr ยาว 10 ซม. ไปตาม guidewire ที่นำทางไว้ หลังจากวางท่อระบายพลาสติกแล้ว ไม่สามารถดึง guidewire ออกมาได้ เนื่องจากปลาย guidewire ไปพันรอบนิ่ว และถูกหนีบไว้ระหว่างนิ่วกับท่อตัดบ่อนบริเวณ pancreatic tail



**ภาพที่ 1 A:** นิ่วในท่อตับอ่อนขนาดใหญ่ 9-12 มม. บริเวณ pancreatic head (ลูกศร) และขนาด 5-6 มม. บริเวณ pancreatic tail ก่อนทำ ESWL  
**B:** ภายหลัง ESWL นิ่วบริเวณ pancreatic head แตกเป็นเม็ดเล็กขนาด 2-3 มม. จำนวนมาก (ลูกศร)



**ภาพที่ 2** ERCP พบ pancreatic duct dilatation มีเศษนิ่วขนาดเล็กใน pancreatic duct บริเวณ pancreatic head (ภาพซ้าย) และเศษนิ่วจาก pancreatic duct ใน endoscopic view (ภาพกลาง) ปลาย guidewire พันรอบนิ่วและถูกหนีประหว่งท่อตับอ่อนกับก้อนนิ่วทำให้ไม่สามารถดึงออกมาได้ (ภาพขวา)

แพทย์ผู้รักษาได้ถอนกล้อง ERCP ออกและคา guidewire ไว้ (ภาพที่ 2) โดยปลาย guidewire อีกด้านหนึ่งผ่านออกมาทางปากของผู้ป่วย

ผู้ป่วยได้รับการทำ ESWL อีกครั้งในวันต่อมาเพื่อสลายนิ่วที่ pancreatic tail ตำแหน่งที่ guidewire ติดอยู่ หลังทำ ESWL นิ่วแตกละเอียดลงสามารถดึง guidewire ออกจากท่อตับอ่อนได้สำเร็จ



## วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังจากอาการปวดท้อง เบาหวานและตรวจภาพเอกซเรย์ช่องท้องพบ pancreatic duct stones และยืนยันด้วย MRCP พบ pancreatic duct dilatation และมี intraductal stones ขนาดใหญ่ที่ pancreatic head และขนาดเล็กบริเวณ pancreatic tail

ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยวิธี ESWL เนื่องจากนิ่วบริเวณ pancreatic head มีขนาดใหญ่ 9-14 มม. ตามคำแนะนำของ European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) แนะนำให้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการปวดจากตับอ่อนเรื้อรังที่มีนิ่วขนาดใหญ่กว่า 5 มม. อุดตันที่ตับอ่อน โดยทำ ESWL ให้นิ่วแตกละเอียดเป็นเศษเล็กๆ ขนาด 2-3 มม. แล้วจึงทำ ERCP เพื่อนำเอาเศษนิ่วออก การทำ ERCP เพื่อการรักษานิ่วในตับอ่อนอย่างเดียวแนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่มีนิ่วขนาดเล็กกว่า 5 มม. ที่อยู่ในตำแหน่ง head หรือ body ของตับอ่อน เพราะถ้านิ่วมีขนาดใหญ่กว่า 5 มม. มีโอกาสสำเร็จน้อย<sup>1</sup>

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการทำ ERCP ภายหลังจากทำ ESWL เพื่อนำเอาเศษนิ่วออก โดยทำ pancreatic sphincterotomy และดึงเศษนิ่วออกด้วยบอลลูนและได้ใส่ท่อระบายพลาสติกขนาด 10 Fr เพื่อขยายรอยตีบของตับอ่อนและระบายเศษนิ่วเล็กๆ ที่ยังคงค้างอยู่ในตับอ่อนบางส่วน หลังจากที่ว่างท่อระบายเข้าตำแหน่งแล้วไม่สามารถดึง guidewire ออกมาได้เนื่องจากปลาย guidewire ไปพันรอบนิ่วและถูกนิ่วเบียดติดแน่นกับตับอ่อน ซึ่งสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากปลาย guidewire แทรกเข้าไปในช่องว่างระหว่างนิ่วและตับอ่อนบริเวณ pancreatic tail และในระหว่างการใส่ท่อระบายพลาสติก ส่วนของ guiding catheter ของชุดใส่ท่อระบายไปตันนิ่วที่บริเวณ pancreatic tail ให้ไกลออกไปซึ่งตับอ่อนจะมีขนาดเล็กลงที่ส่วนปลายของตับอ่อน ทำให้นิ่วหนีบติด guidewire กับตับอ่อนแน่นมาก ไม่สามารถดึง guidewire ออกมาได้ จึงตัดสินใจถอดกล้องออกมาและคา guidewire ไว้ให้อีกปลายโผล่มาทางปากของผู้ป่วย

แพทย์ผู้รักษาได้ตัดสินใจทำ ESWL ในวันต่อมาเพื่อสลายนิ่วที่บริเวณ pancreatic tail ตำแหน่งที่ปลาย guidewire ติดอยู่ หลังจากทำ ESWL ไปประมาณ



2,000 shots นี้บริเวณนั้นก็แตกเป็นเศษเล็กๆ และสามารถดึง guidewire ออกมาได้สำเร็จโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ทำให้สามารถเล็งการผ่าตัดไปได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, Dominguez-Munoz JE, Poley JW, Arvanitaki M, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2012;44:784-800.

# โครงการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร แก่ประชาชน ครั้งที่ 2 ณ ร.พ.สตูล

เมื่อวันที่ 18 พฤศจิกายน 2556 สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ได้จัด **โครงการให้ความรู้และส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารแก่ประชาชน** ขึ้นเป็นครั้งที่สอง โดยครั้งนี้ร่วมกับ ร.พ.สตูล และจัดขึ้นที่ร.พ.สตูล ปรากฏว่ามี แพทย์ทางเดินอาหารและศัลยแพทย์ส่องกล้องเดินทางไปสตูลกันหลายท่านทีเดียว นำทีมโดยท่านนายกสมาคม นพ.พิศาล ไผ่เรียง และพಂಗานคือ นพ.ชินวัตร สุทธิวนา



ภาพที่ 1 ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสตูลกล่าวต้อนรับคณะแพทย์พยาบาลจากสมาคมฯ และชี้แจงโครงการแก่ผู้ป่วยที่มาใช้บริการ

ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม รวมทั้งแพทย์ พยาบาล และผู้ช่วยส่งกล้องจากโรงพยาบาลต่างๆ ทั้งจากกรุงเทพฯ ขอนแก่น หนองคาย และยังได้รับการสนับสนุนจากบริษัทยาและบริษัทเครื่องมือแพทย์เพื่อการส่งกล้อง ทำให้เรา得以ให้บริการผู้ป่วยที่ควรได้รับการส่งกล้องตรวจกระเพาะอาหารมากถึง 76 คน เสร็จสิ้นในเวลาเพียงครึ่งวัน

ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งรอทยอยเข้ารับการตรวจส่งกล้องนั้น ผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งจะนั่งฟังการบรรยายความรู้เรื่องโรคระเพาะอาหารและการส่งกล้อง และหลังจากได้รับการส่งกล้องเสร็จแล้ว แพทย์ที่ส่งกล้องจะแจ้งผลเบื้องต้นแก่



ภาพที่ 2 นายสมมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารกล่าวเปิดโครงการฯ และบรรยายให้ความรู้แก่ประชาชนเกี่ยวกับโรคระเพาะอาหารและการส่งกล้อง



ผู้ป่วย และส่งผู้ป่วยไปพบแพทย์เจ้าของไข้ (ร.พ.สตูล) อีกครั้งหนึ่งเพื่อรับการรักษา ต่อ เราพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะอาหารอึกเสบ และพบแผลในกระเพาะอาหารหลายราย บางรายยังตรวจพบ subepithelial lesion ซึ่งได้รับคำแนะนำให้ตรวจโดย endoscopic ultrasonography (EUS) ที่ร.พ.หาดใหญ่ต่อไป

โครงการดีๆ อย่างนี้ จะจัดขึ้นอีกครั้งแน่นอน แต่จะเป็นภาคใดจังหวัดใดนั้น คงต้องติดตามกันต่อไปนะคะ



ภาพที่ 3 พยาบาลซักถามอาการเบื้องต้น และตรวจวัดสัญญาณชีพก่อนพบแพทย์



ภาพที่ 4-5 ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร ในห้องผ่าตัดของโรงพยาบาลสตูล โดยสามารถตรวจได้ครั้งละ 6 รายพร้อมๆ กัน ที่มิงงานทั้งแพทย์ พยาบาล ผู้ช่วยส่องกล้อง และผู้ล้างกล้อง ตลอดจนผู้ประสานงานต่างช่วยกันอย่างขะมักเขม้น





ภาพที่ 6 แพทย์ พยาบาล และผู้ช่วยส่งกล้อง ทั้งจากสมาคมฯ และโรงพยาบาลสตูล ที่ร่วมแรงร่วมใจกันทำให้โครงการนี้สำเร็จไปด้วยดี

**ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ**  
**สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย**

วันที่ ..... เดือน ..... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย” โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [ ] นายแพทย์ [ ] แพทย์หญิง

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

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

1. ใบสมัครสมาชิกฯ
2. ค่าสมัครสมาชิกฯ จำนวน 1,000 บาท (ตลอดชีพ)

**สถานที่รับสมัคร**

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร

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

**หมายเหตุ:** ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์ต่อได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯแล้วเท่านั้น

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

ซึ่งข้าพเจ้า

ได้ชำระเป็น [ ] เงินสด [ ] เช็คธนาคาร ..... สาขา ..... เลขที่ ..... ลงวันที่ .....

ลงชื่อ .....

(.....)