



<http://www.gastrothai.net>

จุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 22 ฉบับที่ 110 ประจำเดือน พฤษภาคม-สิงหาคม 2558



ย้อนอดีตเมื่อก่อตั้ง Thai Endoscopy Training Center ภายใต้ WGO

- Retroperitoneal Fibrosis
- Gastric Intestinal Metaplasia
- การเพิ่มประสิทธิผลการรักษาไวรัสบีด้วย PegIFN-alpha

บรรณาธิการ

จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

สารบัญ

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ วาระ พ.ศ. 2558-2559	1
บ.ก. บอกกล่าว	4
สรุปการประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ครั้งที่ 1	6
สรุปการประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ครั้งที่ 2	11

Review Article

การเพิ่มประสิทธิผลของการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี พงษ์จรัส หนูนอนันต์ ศิษฏ์ ศิริมลพิวัฒน์ สุนทร ชลประเสริฐสุข	15
Retroperitoneal Fibrosis พงษ์พันธ์ สมบูรณ์ เพ็ชชรี พลมณี	30
Gastric Intestinal Metaplasia อัจฉราภรณ์ คงภาค ธเนศ ชิตาพนารักษ์	63

เก็บมาฝาก

มารู้จัก WGO Training Center	73
ใบสมัครสมาชิกสมาคม	81

จัดรูปเล่มและดำเนินการพิมพ์

สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร

3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110

โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347

โทรสาร 0-2258-7954

E-mail : bkkmed@gmail.com

คณะกรรมการอำนวยการ สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย วาระ พ.ศ. 2558-2559

- | | |
|--|---------------------------------------|
| 1. พญ.วโรชา มหาชัย | นายกสมาคม |
| 2. พญ.โหมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ | รองตำแหน่งนายก |
| 3. นพ.สมชาย ลีลากุลดวงค์ | อุปนายก |
| 4. นพ.รัฐกร วิไลชนม์ | เลขาธิการ |
| 5. พ.ต.หญิง พญ.จินดารัตน์ เจียเจษฎากุลรองเลขาธิการ | |
| 6. พ.อ.นพ.วานิช ปิยนรินทร์ | เหรัญญิก |
| 7. น.อ.นพ.ชินวัตร สุทธิวัฒนา | ประธานฝ่ายปฏิบัติการและสวัสดิการ |
| 8. นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ | ประธานฝ่ายวิจัย |
| 9. นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข | ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง |
| 10. พญ.ดวงพร วีระวัฒกานนท์ | ประธานฝ่ายวารสาร |
| 11. นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย | ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา |
| 12. นพ.พิศาล ไม้เรียง | ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม |
| 13. นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล | ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร |
| 14. นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ | ประธานฝ่ายหาทุน |
| 15. พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ | ประธานฝ่ายจริยธรรม |
| 16. นพ.พิเศษ พิเศษพงษา | ผู้แทนชมรมลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ |
| 17. พญ.รภัส พิทยานนท์ | ผู้แทนชมรมกระเพาะอาหาร |
| 18. นพ.อภิชาติ แสงจันทร์ | ผู้แทนชมรมตับอ่อนและทางเดินน้ำดี |
| 19. นพ.กิตติ จันทรเลิศฤทธิ์ | กรรมการกลาง |
| 20. นพ.คมสันต์ เลิศคุปนิจ | กรรมการกลาง |
| 21. พญ.ณัชชญา จำรูญกุล | กรรมการกลาง |
| 22. นพ.มล.ทยา กิตติยากร | กรรมการกลาง |



- | | |
|-------------------------------------|-------------|
| 23. นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี | กรรมการกลาง |
| 24. นพ.ธีรพันธ์ สรรพจิต | กรรมการกลาง |
| 25. พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์ดี | กรรมการกลาง |
| 26. พญ.นภาพร จำรูญกุล | กรรมการกลาง |
| 27. พญ.บุบผา พรธิดาร | กรรมการกลาง |
| 28. พญ.ปิยธิดา หาญสมบุรณ์ | กรรมการกลาง |
| 29. นพ.พลรัตน์ วิไลรัตน์ | กรรมการกลาง |
| 30. พญ.มณฑิรา มณีรัตน์นะพร | กรรมการกลาง |
| 31. พญ.รัตนา บุญศิริจันทร์ | กรรมการกลาง |
| 32. นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์ | กรรมการกลาง |
| 33. นพ.สุเทพ กลชาญวิทย์ | กรรมการกลาง |
| 34. น.อ.นพ.สุพจน์ ตันติพานิชธีระกุล | กรรมการกลาง |
| 35. นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม | กรรมการกลาง |
| 36. พญ.กวรรณิการ์ พรพัฒน์กุล | ที่ปรึกษา |
| 37. นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา | ที่ปรึกษา |
| 38. พญ.ชุตติมา ประมูลสินทรัพย์ | ที่ปรึกษา |
| 39. นพ.เต็มชัย ไชยหนูดี | ที่ปรึกษา |
| 40. นพ.ทวี รัตนชูเอก | ที่ปรึกษา |
| 41. นพ.ทองดี ชัยพานิช | ที่ปรึกษา |
| 42. นพ.บัญญัติ โอวาทฟ้าพร | ที่ปรึกษา |
| 43. นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิตร | ที่ปรึกษา |
| 44. นพ.พินิจ กุลละวณิชย์ | ที่ปรึกษา |
| 45. นพ.พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ | ที่ปรึกษา |
| 46. พ.ต.ท.นพ.ยีนยง เจียงวิรัชชัยกูร | ที่ปรึกษา |
| 47. พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา | ที่ปรึกษา |
| 48. พญ.วีณา วงศ์พานิช | ที่ปรึกษา |
| 49. พญ.ศศิประภา บุญญพิสิฐ | ที่ปรึกษา |



- | | |
|----------------------------------|-----------|
| 50. นพ.สมพนธ์ บุญยคุปต์ | ที่ปรึกษา |
| 51. นพ.สวัสดิ์ หิตะนันท์ | ที่ปรึกษา |
| 52. นพ.สัจพันธ์ อิศรเสนา | ที่ปรึกษา |
| 53. นพ.สิน อนุราษฎร์ | ที่ปรึกษา |
| 54. นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ | ที่ปรึกษา |
| 55. พล.อ.ต.นพ.สุจินต์ จารุจินดา | ที่ปรึกษา |
| 56. นพ.สุชา คุระทอง | ที่ปรึกษา |
| 57. พล.ท.นพ.สุรพล ชื่นรัตน์กุล | ที่ปรึกษา |
| 58. นพ.สถาพร มานัสสถิตย์ | ที่ปรึกษา |
| 59. นพ.องอาจ ไพรสณฑ์ราษฎร์ | ที่ปรึกษา |
| 60. พล.ต.นพ.อนุชิต จุฑะพุทธิ | ที่ปรึกษา |
| 61. พญ.อาภัสณี โสภณสถิตย์สุข | ที่ปรึกษา |
| 62. นพ.อุดม คชินทร | ที่ปรึกษา |

สวัสดิ์ค้: กำนสมาชิคสมาคมฯ

หลังกการประชมุวิชาคารกลางปีทีพัทยาผ่านพ้นไปแล้ว การประเมินผล พบว่าผู้เข้าร่วมประชมุส่วนใหญ่วิ่งพ้อใจมาก ส่วนข้อเสนอแนะต่างๆ ล่าหรับการจัด ประชมุครั้งต่อไปนั้น ทางฝ่ายวิชาคารฯ และทีมงานน้อมรับแล้วได้นำมาประมวล เข้ากัับการวางแผนจัดคารประชมุวิชาคารประจำปีทีกำลังจะมาถึงนี้ จึงถือโอกาส ประชาสัมพันธ์เรื่องเวลาและสทานทีของการประชมุวิชาคารประจำปี 2558 ให้ท่าน สมาชิคทราบว่ จะจัดขึ้น ณ ศูนย์การประชมุแห่งชาติสิริกิติ ระหว่งวันที่ 23-25 พถคจิกายน 2558 ซึ่งท่านสมาชิคน่าจะได้รับเอกสารแผนพับประชาสัมพันธ์ การประชมุประจำปีในเร็วฯ นี้

หลายฯ ท่านคงยังไม่ทราบ (หรือเคยทราบแต่ลืมไปแล้ว) ว่สมาคมแพทย ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยได้ก่อตั้งขึ้นเมือวันที่ 19 กรกฏาคม 2503 โดย ศาสตราจารย๋ นายแพทย์ วิกิต วิรานูวัตติ์ ซึ่งในสมัยแรกนั้น มีสมาชิคด้วยกัน ทั้งสิ้น 34 คน จากนั้นสมาคมของเราได้เติบโตขึ้นเรื่อยๆ จนเป็นองค์กรทีมีเกียรติ มีชื่อเสียงเป็นที่รู้จักในระดับโลก ดังทีทุกท่านได้ประจักษ์ในทุกวันนี้ เมือวันที่ 19 กรกฏาคม 2558 ทีผ่านมา สมาคมของเราทีมีอายุครบ 55 ปีไปเรียบร้อยแล้ว การประชมุในแต่ละปีได้พัฒนารูปแบบและมีวิทยาการรุ่นใหม่ๆ มากมาย นอกจากนี ตั้งแต่ปี 2539 เป็นต้นมาก็ได้มี Vikit Viranuvatti Lecture ขึ้นเพื่อรำลึกถึง อาจารย์วิกิตผู้เป็นทีเคารพรักยิ่ง โดยแต่ละครั้งจะมืองคปาฐกซึ่งเป็นวิทยาการทีมี ชื่อเสียงมีผลงานเป็นที่รู้จักในระดับสากลมาเป็นผู้บรรยาย Vikit Viranuvatti Lecture นี้ได้จัดต่อเนื่องมาเกือบทุกปีจนถึงปีนีซึ่งเป็นครั้งที่ 18 แล้ว จะมีขาดไป บางปีเนื่องด้วยเหตุจำเป็น เช่น มีการจัดประชมุ WCOG หรือมีเหตุทางการเมือง เท่านั้น (ขอขอบคุณอาจารย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข ผู้รวบรวมข้อมูล)



ในช่วงปลายปีนี้ยังมีอีกงานหนึ่งคือการประชุมวิชาการประจำปี GI Motility Day 2015 ที่จะจัดขึ้นในกรุงเทพฯ ที่โรงแรมอีสติน แกรนด์ สาทร ระหว่างวันที่ 3-4 ตุลาคม 2558 สำหรับงานนี้ยังมี GI Motility Workshop ในวันที่ 2 ตุลาคม ด้วย ผู้สนใจสามารถหาข้อมูลและลงทะเบียนได้แล้วตั้งแต่วันนี้ค่ะ

ในฉบับนี้ นอกจาก Review Articles แล้วเรายังพาสมาชิกมารู้จัก WGO Endoscopy Training Center ในประเทศไทยด้วย ติดตามอ่านได้ในฉบับนี้ค่ะ รวมทั้งติดตามข่าวสารของสมาคมได้ทางเว็บไซต์ www.gastrothai.net และหากท่านสมาชิกมีข้อเสนอแนะหรือบทความที่น่าสนใจสามารถส่งมาได้ที่ e-mail ข้างล่างนี้เช่นเคย ขอขอบคุณค่ะ

จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

drjindarat@yahoo.com

สรุปการประชุมคณะกรรมการ อำนวยการสมาคมฯ

การประชุม ครั้งที่ 1/2558 วันศุกร์ที่ 16 มกราคม 2558 เวลา 10.00 - 12.00 น.
ณ ห้องประชุม ชั้น 22 อาคารศูนย์การแพทย์วิชัยยุทธ กรุงเทพฯ

เปิดประชุมเวลา 10.15 น. โดยมี พญ.วโรชา มหาชัย เป็นประธานในที่ประชุม

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ

พญ.วโรชา มหาชัย ได้กล่าวขอบคุณคณะกรรมการอำนวยการ สมาคมฯ
ทุกท่านที่ได้ร่วมเป็นกรรมการอำนวยการสมาคม วาระ พ.ศ.2558-2559
ที่ประชุมมีมติทราบ

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 6/2557

ที่ประชุมมีมติแก้ไขรายงานการประชุมหน้า 2 บรรทัดที่ 2 นับจากล่าง
แก้ไขจาก นพ.พิศาล ไม่เรียง
แก้ไขเป็น นพ.พิศาล ไม่เรียง

หลังจากแก้ไขรายงานการประชุมแล้ว ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการ
ประชุมครั้งที่ 6/2557

วาระที่ 3 เรื่องพิจารณา

3.1 การอบรม WGO-Endoscopy Training

นพ.พิศาล ไม่เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า การเปิดอบรม WGO-
Endoscopy Training นั้น มีความเป็นมาตั้งแต่เมื่อปี พ.ศ.2545 ซึ่งในขณะนั้น
ประเทศไทยได้รับการคัดเลือกให้เป็นเจ้าภาพจัดการประชุม World Congress of Gas-



troenterology (WCOG 2002) และหลังเสร็จสิ้นการจัดประชุม ทางประธาน WCOG ได้มีมติให้ประเทศไทยเป็นศูนย์การฝึกอบรม Endoscopy Training Center ในแถบเอเชีย และได้มอบเงินจำนวน 3 ล้านบาท เพื่อใช้จ่ายสำหรับการฝึกอบรมแก่แพทย์จากประเทศแถบเอเชียที่สนใจจะเข้ารับการฝึกอบรม และใช้ศูนย์ส่องกล้องระบบทางเดินอาหารของโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีศักยภาพและมีความพร้อมที่สุดเป็นที่ทำการฝึกอบรมและเป็นศูนย์การประสานงาน และช่วงนั้น นพ.อุดม คชินทร เป็นประธานศูนย์ส่องกล้อง ได้ขอพระราชทานกราบบังคมทูลเชิญสมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี เสด็จฯ ทรงเป็นองค์ประธานในพิธีเปิดศูนย์ฯ อย่างเป็นทางการเมื่อวันที่ 20 มีนาคม 2549

นพ.สถาพร มานัสสทธิพิทยกุล ได้รับการแต่งตั้งจากสมาคมให้ดำรงตำแหน่งเป็นประธานการฝึกอบรม WGO-Endoscopy Training Center นับตั้งแต่พ.ศ.2549 มาจนถึงปัจจุบัน และที่ผ่านมา มีแพทย์จากประเทศเพื่อนบ้านเข้ามารับการฝึกอบรมที่โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลศรีนครินทร์ และโรงพยาบาลราชวิถี อย่างต่อเนื่อง แต่ขณะนี้ นพ.สถาพร มานัสสทธิพิทยกุล ได้เกษียณอายุราชการ ดังนั้นขอปรึกษาในที่ประชุมว่าจะเสนอ พญ.นันทลี เผ่าสวัสดิ์ รับหน้าที่เป็นตัวแทนดูแลในส่วนนี้

ที่ประชุมเสนอให้สอบถามไปยัง พญ.นันทลี เผ่าสวัสดิ์ ยินดีจะรับตำแหน่งนี้หรือไม่ หากไม่ขัดข้อง ให้ นพ.สถาพร มานัสสทธิพิทยกุล ทำจดหมายแจ้งไปยังประธาน WCOG ต่อไป

3.2 นพ.สิริวิวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสืบเนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงคณะกรรมการอำนวยการสมาคม วาระพ.ศ.2558-2559 ดังนั้นเพื่อให้เป็นไปตามระเบียบข้อบังคับของสมาคม จึงขอเปลี่ยนแปลงผู้มีอำนาจถอนเงินดังนี้

บัญชีธนาคารไทยพาณิชย์ จำนวน 2 บัญชีคือ

- 1) บัญชีเลขที่ 026-404295-9 สาขารามาริบัติ ประสาทออมทรัพย์
- 2) บัญชีเลขที่ 026-407833-2 สาขารามาริบัติ ประสาทออมทรัพย์

จากเดิม นพ.พิศาล ไม้เรียง หรือ พญ.โหมศรั โสมจิตชัยวัฒน์ ร่วมกับ นพ.



ศิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เปลี่ยนเป็น พญ.วโรชา มหาชัย หรือ นพ.สมชาย สีสากุลวงศ์ ร่วมกับ นพ.วานิช ปิยนรินทร์

บัญชีธนาคารแห่งชาติ จำนวน 4 บัญชี

- 1) บัญชีเลขที่ 001-2-12253-9 สาขาทันสน ประเภทออมทรัพย์
- 2) บัญชีเลขที่ 001-2-12252-1 สาขาทันสน ประเภทออมทรัพย์
- 3) บัญชีเลขที่ 001-3-01239-7 สาขาทันสน ประเภทกระแสรายวัน
- 4) บัญชีเลขที่ 001-1-11277-7 สาขาทันสน ประเภทเงินฝากประจำ

จากเดิม นพ.พิศาล ไม้เรียง หรือ พญ.โคมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ ร่วมกับ นพ.ศิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เปลี่ยนเป็น พญ.วโรชา มหาชัย หรือ นพ.สมชาย สีสากุลวงศ์ ร่วมกับ นพ.วานิช ปิยนรินทร์

ที่ประชุมมีมติอนุมัติ

3.3 นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

3.3.1 การจัดประชุมวิชาการกลางปีนั้นมีแผนที่จะขยายกลุ่มผู้เข้าร่วมประชุมให้มากขึ้น เช่น เน้นหัวข้อที่ให้อายุรแพทย์หรือแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปสามารถนำไปใช้ได้

3.3.2 การประชุมวิชาการประจำปีนั้น กำลังอยู่ในระหว่างพิจารณาว่าจะไปจัดร่วมกับสมาคมโรคตับช่วงเดือนมกราคม 2559 หรือไม่ ทั้งนี้ความคืบหน้าจะแจ้งให้ที่ประชุมทราบต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

วาระที่ 4 เรื่องสืบเนื่อง

4.1 การอบรม Short course Upper GI Endoscopy

นพ.พิศาล ไม้เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าในที่ประชุมคณะกรรมการเครือข่ายอายุรแพทย์ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย เสนอให้สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารจัดอบรมระยะสั้น “Upper GI Endoscopy” เพื่อเพิ่มพูนทักษะให้แก่อายุรแพทย์ที่จบและไปทำงานแล้ว โดยอาจจะจัดอบรมใน



ระยะสั้นหลักสูตร 1-3 เดือนนั้น เมื่อวันที่ 28 พฤศจิกายน 2557 ได้มีการประชุมปรึกษาหารือกับหัวหน้าหน่วยงานเดินอาหารแต่ละสถาบันแล้ว ในที่ประชุมมีความเห็นว่าแต่ละสถาบันมีความสามารถและความเชี่ยวชาญในการเปิดการอบรมแตกต่างกัน บางสถาบันก็เปิดอบรมอยู่แล้ว ดังนั้นขอให้ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ประสานงานโดยตรงไปยังแต่ละสถาบัน อย่างไรก็ตาม จะมีการประชุมกรรมการเครือข่ายอายุรแพทย์ฯ ประมาณกลางเดือนกุมภาพันธ์นี้ จะนำข้อสรุปนี้แจ้งให้ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ทราบต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.2 ยา interferon

นพ.พิศาล ไม้เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า ได้มีโอกาสพูดคุยกับ สปสช. และทาง สปสช. ต้องการให้สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารฯ ช่วยเป็น auditor โดยเฉพาะเกี่ยวกับยา interferon นั้น ขณะนี้ได้ดำเนินการสอบถามไปยัง สปสช. แล้วพบว่าทาง สปสช. ได้พูดคุยและติดต่อไปยังสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยเป็นที่เรียบร้อยแล้ว ดังนั้นจึงเป็นหน้าที่ของสมาคมโรคตับฯ ที่จะดำเนินการต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

วาระที่ 5 เรื่องอื่นๆ (ถ้ามี)

5.1 นพ.พิศาล ไม้เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า ขอฝากไปยังนายกสมาคมว่าสมาคมควรให้ทุนสนับสนุนเฟลโลว์ไปเสนอผลงานประชุมวิชาการที่ต่างประเทศ เช่น DDW หรือ AASLD เช่นเดิม แต่ทั้งนี้จะต้องเป็นผลงานวิจัยเดี่ยวๆ ที่ทำวิจัยในช่วงที่เป็นเฟลโลว์ และต้องมีชื่อเฟลโลว์นั้นๆ เป็นชื่อแรกของผู้ทำงานวิจัยด้วย

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

5.2 นพ.รัฐกร วิไลชนม์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า มีสมาชิกสมัครใหม่จำนวน 13 ท่าน คือ นพ.ชาลี เลหาพันธ์ พญ.ปานวาด มั่นจิต พญ.ปองกมล ทองผ่อง



พญ.เดือนเพ็ญ กัญจนรัตตะ นพ.ไกรสิงห์ กุลจิรัฏฐติกาล นพ.เรวัณน์ บุญอนุวัฒน์
พญ.ททัยนุช ประพิศไพบุลย์ นพ.พงษ์จรัส หนูนอนันต์ นพ.อุดมรัช โกวิททวีวัฒน์
นพ.นพพร เจริญทอง พญ.อาภาพร จิตชัยนา นพ.กิตติเชษฐ์ พิภักภ์มอำพัน และ
พญ.วิจิตรา คงคง ซึ่งได้ตรวจสอบคุณสมบัติแล้ว ครบถ้วนตามเกณฑ์
ที่ประชุมมีมติรับรองสมาชิกสามัญใหม่ทั้ง 13 ท่าน

ปิดประชุมเวลา 12.00 น.

สรุปการประชุมคณะกรรมการ อำนวยความสะดวก

การประชุม ครั้งที่ 2/2558 วันศุกร์ที่ 20 กุมภาพันธ์ 2558 เวลา 10.00 - 12.00 น.
ณ ห้องประชุม ชั้น 22 อาคารศูนย์การแพทย์วิชัยยุทธ กรุงเทพฯ

เปิดประชุมเวลา 10.20 น. โดยมี พญ.วโรชา มหาชัย เป็นประธานในที่ประชุม

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ
ไม่มี

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 1/2558
ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 1/2558 โดยไม่มีการแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องพิจารณา

3.1 การจัดประชุมวิชาการกลางปี วันที่ 2-4 กรกฎาคม 2558
นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

3.1.1 Theme ของงานคือ Optimizing management of GI and
Liver problems in general practice

3.1.2 Session “Free paper” นั้น จะไปจัดในช่วงการประชุมวิชาการประจำปี

3.1.3 ขณะนี้มีบริษัทที่สนใจจะจัด symposium จำนวน 7 symposium

3.1.4 สถานที่จัดประชุม อยู่ในระหว่างการพิจารณา



ที่ประชุมมีมติรับทราบ และที่ประชุมเสนอให้มีการจัดประชุมวิชาการนานาชาติเพื่อเป็นการหารายได้เข้าสมาคม โดยคาดว่าจะจัดในช่วงปี 2016 หรือปลายปี 2015

3.2 WGO Thai endoscopy training center

นพ.สถาพร มานัสสฤติย์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

3.2.1 สืบเนื่องจากการที่ได้ปรึกษาหารือกับที่ประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมเมื่อวันที่ 16 มกราคม 2558 เพื่อขอเสนอให้ พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์ เป็นประธานของศูนย์ฝึกอบรม WGO Thai endoscopy training center นั้น พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์ ยินดีที่จะรับตำแหน่งนี้

3.2.2 ได้มีการประสานงานไปยังประธาน WGO ที่ต่างประเทศเกี่ยวกับการจะจัดโครงการอบรมหลักสูตร Train the trainer ในประเทศไทย คาดว่าน่าจะจัดในปี 2559 หรือ 2560 และเพื่อให้แต่ละสถาบันมีส่วนร่วมในโครงการนี้ จึงขอเสนอให้ที่ประชุมตั้งคณะกรรมการจัดอบรมโครงการดังกล่าว

ที่ประชุมมีมติให้ตั้ง พญ.นนทลี เผ่าสวัสดิ์ เป็นประธาน และให้ตัวแทนแต่ละสถาบันที่มีการฝึกอบรมเฟลโลว์ร่วมเป็นคณะกรรมการ

3.3 การพิจารณาให้ทุนเฟลโลว์ไปเสนอผลงานวิจัย DDW2015

นพ.กัชร เผ่าสวัสดิ์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าในปีนี้มีเฟลโลว์ที่ได้รับการคัดเลือกให้ไปนำเสนอผลงานวิจัย DDW2015 จำนวน 12 ท่าน ตามเอกสารประกอบการประชุม แต่เนื่องจากฝ่ายวิจัยได้รับทุนอนุมัติจากคณะกรรมการเงินออมเมื่อวันที่ 17 กรกฎาคม 2557 เพื่อสนับสนุนเฟลโลว์ไปนำเสนอผลงานวิจัยต่างประเทศเป็นจำนวน 1 ล้านบาท ดังนั้นจึงขอความคิดเห็นจากที่ประชุมเพื่อพิจารณาให้ทุนเฟลโลว์ทั้ง 12 ท่าน โดยมีผู้ไปนำเสนอผลงานในรูปแบบ oral presentation จำนวน 1 ท่าน และ poster presentation จำนวน 11 ท่าน

ที่ประชุมได้ร่วมกันพิจารณาและมีมติอนุมัติให้ทุนสำหรับผู้ไปเสนอผลงานวิจัยในรูปแบบ oral presentation จำนวน 1 ท่าน จำนวนเงิน 80,000 บาท และอนุมัติให้ทุนสำหรับผู้ไปเสนอผลงานวิจัยในรูปแบบ poster presentation



จำนวน 11 ท่านๆ ละ 60,000 บาท รวมเป็นเงินทั้งสิ้น 740,000 บาท และที่ประชุมมีมติให้ใช้หลักเกณฑ์นี้ในการพิจารณาให้ทุนครั้งต่อไป

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ (ถ้ามี)

4.1 นพ.กำธร เผ่าสวัสต์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบถึงความคืบหน้าของโครงการศึกษาข้อมูลวิจัย สปสช. ดังนี้

4.1.1 ขณะนี้มีผู้สนใจที่ทำโครงการวิจัยดังกล่าวจำนวน 9 ท่านตามเอกสารประกอบการประชุม และจะทำจดหมายแจ้งไปยังทุกท่านเพื่อขอทราบความคืบหน้าของการวิจัยของแต่ละท่าน

4.1.2 พญ.รภัส พิทยานนท์ ซึ่งได้ทำโครงการวิจัยเรื่อง The burden of Clostridium difficile infection in Thai population: the first report in Thailand by 2010 nationwide study ได้ถูกคัดเลือกให้ไปเสนอโครงการวิจัยในการประชุมวิชาการ AGA 2015 ในรูปแบบของ oral presentation ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.2 นพ.รัฐกร วิไลชนม์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า มีสมาชิกสมัครใหม่จำนวน 24 ท่านเป็นสมาชิกสามัญ ซึ่งได้ตรวจสอบคุณสมบัติแล้ว ครบถ้วนตามเกณฑ์ได้แก่

- | | |
|------------------------------|----------------------------------|
| 1. พญ.ศุภฤดี บุญญากาศ | 2. นพ.ศาสต์วิท วิริยะประสิทธิ์ |
| 3. พญ.ชนิษฐา รัชตะเศรษฐกุล | 4. นพ.เกษม แสงหิรัญวัฒนา |
| 5. พญ.กนกวรรณ ภิญโญพรพาณิชย์ | 6. นพ.กานต์ ประสมศรี |
| 7. นพ.เดชา วิมลไชยจิต | 8. นพ.ปิยะชัย ออคุณสวัสต์ |
| 9. นพ.อานนท์ พีระกุล | 10. นพ.ชายแดน ชนุกร |
| 11. พญ.วิรัชญา รื่นรมย์ | 12. นพ.จิตต์พัฒน์ ถานอมธีระนันท์ |
| 13. นพ.สว่างพงษ์ จันดี | 14. นพ.วชิรพงศ์ เอกไพบูลย์ |
| 15. นพ.กัมพล โรจนรัตน์นางกูร | 16. พญ.กมลทิพย์ ศุภรัตน์ |
| 17. นพ.ธนวัต ภัทรพันธกุล | 18. พญ.เบญจรัตน์ พร้อมจรรยากุล |



- | | |
|----------------------------|----------------------------------|
| 19. พญ.สุพัตรา ศรีขจรจิต | 20. นพ.เอื้อพงศ์ ลิ้มปพนาลีทธิ |
| 21. พญ.ปณิตา ปิยะจตุรวัฒน์ | 22. นพ.ปิยะเกียรติ ภิญโญมหากุล |
| 23. นพ.อรุณชัย แซ่ฉิ่ง | 24. พญ.ประพิมพรรณ อัมพันธ์ทรัพย์ |
- ที่ประชุมมีมติรับรองสมาชิกสามัญใหม่ทั้ง 24 ท่าน

ปิดประชุมเวลา 12.00 น.

การเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

พงษ์จรัส หนูนอนันต์, ศิษฏ์ ศิริมลพิวัฒน์
สุนทร ชลประเสริฐสุข

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทนำ

โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังถือเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทยและประเทศในแถบภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก จากการสำรวจข้อมูลในปัจจุบันพบว่า มีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังประมาณ 400 ล้านคนทั่วโลกและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตถึง 600,000 คนต่อปี นอกจากนี้ โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังยังเป็นสาเหตุของการเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับในประชากรทั่วโลกถึงร้อยละ 30 และ 53 ตามลำดับ¹

จากการตรวจเลือดของนักเรียน นักศึกษาและผู้บริจาคโลหิตในประเทศไทย พบความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้บริจาคโลหิตร้อยละ 6.5 และในกลุ่มนักเรียนและนักศึกษาร้อยละ 5.2 โดยพบสัดส่วนในเพศชายต่อเพศหญิงประมาณ 3 ต่อ 1 ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อจากมารดา^{2,3}

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีมาพบแพทย์ด้วยลักษณะต่างๆ กัน ได้แก่ การติดเชื้อเฉียบพลัน การติดเชื้อเรื้อรัง บางรายอาจมาด้วยภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะตับวายเฉียบพลัน ตับแข็ง และมะเร็งตับ การดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในแต่ละภูมิภาคของโลกมีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับปัจจัยทั้งทางด้านผู้ติดเชื้อและด้านเชื้อไวรัส สำหรับปัจจัยด้านเชื้อไวรัส เช่น ปริมาณเชื้อไวรัส และ geno-



type ของไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งในประเทศไทยจะพบ genotype C ร้อยละ 87.5 และ genotype B ร้อยละ 10.5⁴ จากการศึกษาของ Kao และคณะ พบว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี genotype C มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคตับที่รุนแรงกว่าเมื่อเทียบกับ genotype อื่นๆ เป็นต้น⁵

เป้าหมายของการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี คือ เพิ่มคุณภาพชีวิต และ อัตราการรอดชีวิต โดยป้องกันภาวะแทรกซ้อนของโรคคือภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งเราสามารถบรรลุเป้าหมายนี้ได้โดยการรักษาด้วยยา ได้แก่ ยาในกลุ่ม Pegylated interferon (PegIFN) alfa (α) และ nucleot(s)ide analogues (NUCs) ซึ่งการรักษาด้วยยาทั้งสองกลุ่มนี้มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน

โดยมาตรฐานทั่วไปของการรักษาด้วย PegIFN- α จะบริหารยาทางการฉีด เข้าชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (PegIFN- α 2a 180 ไมโครกรัม หรือ PegIFN- α 2b 1.5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม) สัปดาห์ละ 1 ครั้ง เป็นเวลานาน 12 เดือน ข้อดีที่สำคัญของการรักษาด้วยยา PegIFN- α คือ ไม่เกิดการดื้อยาของเชื้อไวรัส นอกจากนี้ ยา PegIFN- α ยังยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยผ่านกระบวนการ JAK-STAT pathway และกระตุ้นการทำงานของระบบคุ้มกันของผู้ติดเชื้อโดยเฉพาะการกระตุ้น MHC class I expression and T-lymphocyte differentiation^{6,7} แม้เป็นที่ทราบดีว่าการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีให้หายขาดนั้นทำได้ยาก เนื่องจากเมื่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเข้าสู่ร่างกาย รหัสพันธุกรรมของไวรัสจะรวมตัวเข้ากับรหัสพันธุกรรมของผู้ติดเชื้อและคงอยู่อย่างเรื้อรังในรูปแบบของ covalently closed circular DNA แต่ด้วยคุณสมบัติในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของ PegIFN- α จึงสามารถทำให้ผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 4 เกิดการหายของ HBsAg และการพัฒนาขึ้นของ AntiHBs ได้ ซึ่งถือเป็นเป้าหมายที่สำคัญของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี^{8,9}

ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเกิดขึ้นมากมายเพื่อค้นหายาบำบัดพื้นฐานของผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่สัมพันธ์กับการตอบสนองที่ดีที่สุดต่อการรักษาด้วย PegIFN- α (ตารางที่ 1)¹⁰⁻¹² เพื่อที่แพทย์ผู้รักษาจะได้คัดเลือกผู้ป่วยที่จะรับการรักษาด้วย PegIFN- α ได้อย่างเหมาะสม



ตารางที่ 1 ปัจจัยพื้นฐานของผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่สัมพันธ์กับการตอบสนองที่ต่อการรักษาด้วย PegIFN- α โดยแยกในกลุ่ม HBeAg-positive และ HBeAg-negative

HBeAg-positive	HBeAg-negative
HBV genotype A and B	Lower serum HBV DNA
Lower serum HBV DNA ($< 2 \times 10^8$ IU/mL)	Higher serum ALT (2-5 x ULN)
Higher serum ALT (2-5 x ULN)	Female sex
Female sex	Younger age
Older age	rs12979860 CC near IL28B
Wild-type virus	
rs12979860 CC near <i>IL28B</i>	

กลไกการออกฤทธิ์และผลข้างเคียงของ PegIFN- α

เมื่อ PegIFN- α จับกับ IFN receptor จะกระตุ้นกระบวนการภายในเซลล์ผ่าน JAK-STAT pathway ซึ่งเป็นกระบวนการตั้งต้นในการ transcription ของ gene ในกลุ่ม IFN-stimulated genes ต่อจากนั้น genes ในกลุ่มดังกล่าวจะผลิตสาร protein kinase ไปยับยั้งเอนไซม์ translation blocking elongation factor eIF2 และ 2',5'-oligoadenylate synthase มีผลทำให้เกิด RNA degradation ต่อไป⁶ นอกจากนี้ PegIFN- α ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเพื่อกำจัดเชื้อไวรัสโดยกระตุ้นการแสดงออกของ MHC class I และการ differentiation ของ T-lymphocyte ไปสู่ T-helper type 1

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยระหว่างการรักษาด้วยยา PegIFN- α ได้แก่ อาการไข้ต่ำๆ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย และอาจพบผื่นบวมแดงในตำแหน่งที่ฉีดยาได้ อย่างไรก็ตาม พบว่าผลข้างเคียงดังกล่าวมักลดลงและหายไปเมื่อผ่านการรักษาไประยะหนึ่ง^{8,9} ซึ่งต่างกับผลข้างเคียงทางด้านจิตใจและอารมณ์เช่น อาการซึมเศร้า ที่อาจพบได้น้อยในระยะเวลาแรกของการรักษาแต่สามารถพบได้มากขึ้นเมื่อผ่านการรักษาไประยะหนึ่ง นอกจากนี้ PegIFN- α ยังมีผลลดการทำงานของ

ไขกระดูกซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการลดลงของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดได้ แต่การติดเชื้อมาจากการที่เม็ดเลือดขาวต่ำหรือภาวะเลือดออกผิดปกติจากการที่เกล็ดเลือดต่ำ นั้นพบได้น้อยมาก¹³

ผู้ป่วยตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) ที่ปรากฏอาการรวมท้องมาน ตัวเหลือง นั้นถือเป็นข้อห้ามของการรักษาด้วย PegIFN- α แต่สำหรับผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มแรกที่การทำงานของตับไม่ได้เสื่อมลงมากนัก (compensated cirrhosis) คำแนะนำสำหรับการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีความแตกต่างกัน โดยสมาคมแพทย์โรคตับแห่งเอเชียแปซิฟิกและยุโรปแนะนำว่าสามารถใช้ได้ แต่ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด^{14,15} ขณะที่สมาคมแพทย์โรคตับแห่งสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ไม่ควรใช้ยา PegIFN- α ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากอาจเกิดปัญหาการอักเสบของตับ (hepatitis flares) และนำไปสู่ภาวะตับวายได้¹⁶ นอกจากนี้ PegIFN- α ยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีโรคร่วมอื่นๆ เช่น โรคซึมเศร้า โรคโลหิตจก ผู้ที่อยู่ระหว่างการได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกัน และหญิงตั้งครรภ์ เป็นต้น

การเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ชนิด HBeAg บวก

ปัจจุบันมีงานวิจัยมากมายเพื่อค้นหาวิธีการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg บวกให้ได้ประสิทธิผลสูงสุด ซึ่งวิธีการที่ได้รับความสนใจอย่างมาก ได้แก่ การรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs และการบำบัดด้วย PegIFN- α ช่วยทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α

การรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs

ปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดเป็นปัจจัยสำคัญประการหนึ่งที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α จากสมมติฐานที่ว่าทำให้ยา NUCs เพื่อช่วยลดปริมาณไวรัสโดยตรงอาจช่วยให้การตอบสนองต่อ PegIFN- α ดีขึ้น นำไปสู่การศึกษาวินิจฉัยโดยให้ PegIFN- α ร่วมกับ lamivudine (LAM) เปรียบเทียบกับ



การรักษาด้วย PegIFN- α เพียงอย่างเดียว พบว่า แม้การได้รับ PegIFN- α ร่วมกับ LAM มีแนวโน้มที่จะลดปริมาณไวรัสในระหว่างที่ได้รับยาได้ดีกว่า แต่เมื่อติดตามหลังการรักษาแล้ว อัตราการเกิด HBeAg seroconversion และ HBV DNA ในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{8,9}

แต่การวิจัยของ Sarin และ Wang ในเวลาต่อมากลับให้ผลต่างออกไป โดย Sarin และคณะได้ทำการศึกษาในลักษณะคล้ายกันคือให้ LAM เป็นเวลา 4 สัปดาห์ตามด้วย PegIFN- α เป็นเวลา 24 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ placebo เป็นเวลา 4 สัปดาห์ตามด้วย PegIFN- α เป็นเวลา 24 สัปดาห์เช่นกัน พบว่า ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา กลุ่มแรกมีอัตราการเกิด HBeAg loss มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (39% vs 15%; $P=0.05$)¹⁷ ส่วน Wang และคณะก็ได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a ร่วมกับ Adefovir (ADV) เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย PegIFN- α 2a อย่างเดียว พบว่า เมื่อติดตามเป็นเวลา 48 สัปดาห์หลังจากรักษาครบ (สัปดาห์ที่ 96) อัตราการเกิด HBeAg seroconversion ในกลุ่มที่ได้รับยา PegIFN- α 2a ร่วมกับ ADV มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ PegIFN- α 2a อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (53.7% vs 32.5%; $P=0.007$)¹⁸

อย่างไรก็ตาม การใช้ PegIFN- α ร่วมกับ NUCs บางชนิดอาจเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ จากการศึกษาของ Marcellin และคณะ พบว่า การรักษาด้วย PegIFN- α 2a ร่วมกับ telbivudine (LdT) นั้น แม้จะให้ผลการตอบสนองทางไวรัสที่ดีกว่าการรักษาด้วย PegIFN- α 2a อย่างเดียว แต่ในกลุ่มที่ได้รับยา PegIFN- α 2a ร่วมกับ LdT มีอุบัติการณ์การเกิดโรคของเส้นประสาทส่วนปลายที่รุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ PegIFN- α อย่างเดียวจนทำให้ต้องปิดการวิจัยก่อนกำหนด¹⁹

กล่าวสรุปคือ ผลการวิจัยเกี่ยวกับการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี HBeAg บวกด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs ยังคงค่อนข้างหลากหลาย มีทั้งข้อมูลที่สนับสนุนและคัดค้าน ซึ่งยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

การหาปัจจัยที่ช่วยทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α

มีงานวิจัยหลายชิ้นในปัจจุบันที่ศึกษาเกี่ยวกับผลการตอบสนองต่อการ

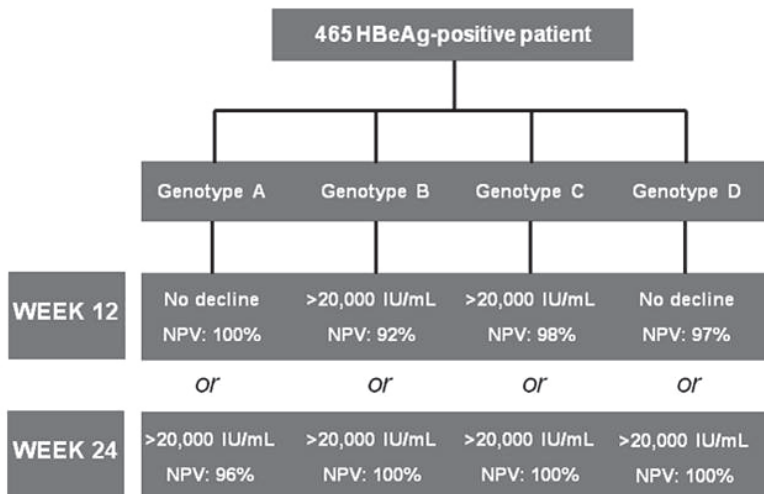


รักษาด้วย PegIFN- α เพื่อกำหนดข้อบ่งชี้ในการหยุดให้การรักษาผู้ติดเชื้อที่มีโอกาสตอบสนองน้อย โดยพบว่า การลดลงของระดับ HBsAg และ HBV DNA อย่างรวดเร็วหลังการรักษาด้วย PegIFN- α เป็นปัจจัยที่ช่วยทำนายถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ในทางกลับกัน การที่ไม่พบการลดลงของระดับ HBsAg และ HBV DNA ในช่วงเวลา 12 ถึง 24 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาถือเป็นปัจจัยที่สำคัญในการทำนายโอกาสการตอบสนองที่น้อยและอาจใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาหยุดการรักษาด้วย PegIFN- α

จากการศึกษาของ Sonneveld และคณะ พบว่า การที่ไม่พบการลดลงของระดับ HBsAg ที่ 12 สัปดาห์หลังการรักษาด้วย PegIFN- α 2b นั้น โอกาสที่จะเกิดการตอบสนองต่อการรักษา (HBeAg loss และระดับ HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL เมื่อตรวจที่ 26 สัปดาห์หลังรักษาครบ) มีเพียงร้อยละ 3 เท่านั้น²⁰

การศึกษาของ Piratvisuth และคณะ พบว่าระดับ HBsAg ที่น้อยกว่า 1,500 IU/mL ที่ 12 สัปดาห์ และ 24 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วย PegIFN- α 2a เป็นปัจจัยที่ทำนายโอกาสการเกิด HBeAg seroconversion ที่ 24 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาครบได้โดยจะมีโอกาสเท่ากับร้อยละ 57 และร้อยละ 54 ตามลำดับ แต่ถ้าระดับ HBsAg ที่มากกว่า 20,000 IU/mL ที่ 12 สัปดาห์และ 24 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษา จะมีโอกาสการเกิด HBeAg seroconversion เพียงร้อยละ 16 และร้อยละ 15 ตามลำดับ²¹ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาที่แยกผู้ติดเชื้อตามชนิดของ genotype เพื่อทำนายโอกาสเกิดการหายของ HBeAg และ HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL ที่ 24 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา²² (ภาพที่ 1) พบว่า ใน genotype C และ B ที่พบได้มากในผู้ติดเชื้อในประเทศไทย หากพบปริมาณไวรัสมากกว่า 20,000 IU/mL ที่ สัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มการรักษาจะสามารถทำนายได้ว่าโอกาสตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α มีเพียงร้อยละ 2 และร้อยละ 8 ตามลำดับเท่านั้น

ข้อมูลจากงานวิจัยข้างต้นพบว่า การตรวจติดตามระดับ HBsAg และ HBV DNA ระหว่างการรักษาด้วย PegIFN- α นั้นสามารถให้ข้อมูลในการทำนายผู้ที่จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างแม่นยำและอาจพิจารณาใช้เป็นข้อมูลประกอบการเลือกหยุดการรักษาในผู้ที่มีโอกาสตอบสนองน้อยเพื่อเป็นการประหยัดค่าใช้จ่ายและ



ภาพที่ 1 แสดงโอกาสการตอบสนองของการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อชนิด HBeAg บวกโดยแยกตาม genotype

หลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยา PegIFN- α โดยไม่จำเป็น และอาจพิจารณาเปลี่ยนไปใช้การรักษาด้วย NUCs ต่อไป

การเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ชนิด HBeAg ลบ

เช่นเดียวกันกับในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg บวก มีการศึกษาวิจัยมากมายเพื่อค้นหาวิธีการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg ลบให้ได้ประสิทธิผลสูงสุด ซึ่งวิธีการที่ได้รับความนิยมสูงอย่างมากได้แก่การรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs การรักษาด้วย PegIFN- α ที่นานขึ้น และการหาปัจจัยที่ช่วยทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α

การรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs

Marcellin และคณะได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a ร่วมกับ LAM เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย PegIFN- α 2a อย่างเดียว พบว่าเมื่อติดตามหลังการ



รักษา อัตราการเกิด HBsAg seroconversion และ HBV DNA น้อยกว่า 20,000 copies/mL ในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²³

Piccolo และคณะได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a ร่วมกับ ADV เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย PegIFN- α 2a อย่างเดียว ผลการศึกษาเป็นไปในแนวทางเดียวกันคือ การตอบสนองต่อการรักษาโดยดูที่ HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL ที่สัปดาห์ที่ 24 หลังจากการรักษาครบ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในการรักษาทั้งสองรูปแบบ (PegIFN- α 2a + ADV vs PegIFN- α 2a alone: 23% vs 20%; P=0.75)²⁴

กล่าวสรุปคือ การรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี HBeAg ลบด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs นั้น ข้อมูลจากงานวิจัยชี้ว่าการรักษาด้วย PegIFN- α ร่วมกับ NUCs ไม่ทำให้เกิดประโยชน์เพิ่มขึ้น สมาคมโรคตับทั่วโลกยังไม่แนะนำให้ใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลยังค่อนข้างน้อยและคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

การให้ PegIFN- α ด้วยระยะเวลาสั้นขึ้น

ปัจจุบันมีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี HBeAg ลบโดยการเพิ่มระยะเวลาการรักษาให้มากกว่า 48 สัปดาห์จะสามารถเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษาได้

Gish และคณะได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a \pm LAM เป็นเวลา 60 สัปดาห์ แล้วดูผลการรักษาที่ 24 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา พบว่า โอกาสที่ HBV DNA ลดลงมากกว่า 2 log₁₀ copies/mL และ HBV DNA น้อยกว่า 10,000 IU/mL มากกว่าการศึกษาในอดีตที่มีการใช้ PegIFN- α 2a เป็นเวลา 48 สัปดาห์²⁵

Lampertico และคณะได้ทำการศึกษาโดยให้ PegIFN- α 2a นาน 96 สัปดาห์ โดยให้ขนาด 180 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์เป็นเวลา 48 สัปดาห์และต่อด้วยขนาด 135 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์เป็นเวลาอีก 48 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ PegIFN- α 2a ขนาด 180 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์เป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบว่า เมื่อสิ้นสุดการรักษากการตอบสนองโดยดูจาก HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL ไม่ต่างกันในการรักษาทั้งสองรูปแบบ (PegIFN- α 2a 96 weeks vs PegIFN- α 2a 48 weeks: 67%



vs 59%) อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามหลังจากหยุดการรักษาแล้ว 48 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาที่นานกว่าจะมีการตอบสนอง (HBV DNA น้อยกว่า 2,000 IU/mL) ที่มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (29% vs 12%; $P=0.03$) โดยไม่พบว่าการให้ยา PegIFN- α 2a ที่ยาวนานขึ้นจะทำให้เกิดผลข้างเคียงที่มากขึ้นแต่อย่างไร²⁶

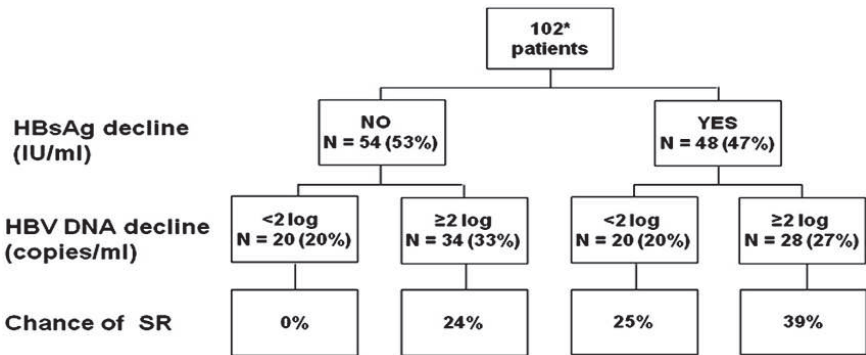
กล่าวสรุปคือ เริ่มมีข้อมูลของการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี HBeAg ลบด้วยการให้ PegIFN- α ที่นานกว่า 48 สัปดาห์ว่าอาจเพิ่มโอกาสการตอบสนองต่อการรักษาได้ อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

การทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α

จากการศึกษาของ Moucari และคณะ พบว่า หากพบการลดลงของระดับ HBsAg น้อยกว่า 0.5 log₁₀ IU/mL หรือน้อยกว่า 1 log₁₀ IU/mL ที่ 12 และ 24 สัปดาห์ตามลำดับแล้ว จะมีโอกาสตอบสนองต่อการรักษาคือตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือดที่สัปดาห์ที่ 24 หลังหยุดการรักษาเพียงร้อยละ 10 และ 3 ตามลำดับ²⁷ นอกจากการดูระดับการลดลงของระดับ HBsAg แล้ว ระดับของ HBsAg เองก็สามารถเป็นตัวทำนายการตอบสนองต่อการรักษาได้เช่นเดียวกัน โดยพบว่า หากระดับ HBsAg มากกว่า 1,500 IU/mL ที่สัปดาห์ที่ 12 หลังการรักษาด้วย PegIFN- α เมื่อติดตามหลังการรักษาเป็นเวลา 4 ปีแล้วจะมีโอกาสเกิดการหายของ HBsAg เพียงร้อยละ 4 เท่านั้น เมื่อเทียบกับระดับ HBsAg น้อยกว่า 1,500 IU/mL ซึ่งมีโอกาสเกิดการหายของ HBsAg ถึงประมาณหนึ่งในสาม

การศึกษาของ Brunetto และคณะ พบว่า ณ จุดสิ้นสุดการรักษา หากระดับของ HBsAg น้อยกว่า 10 IU/mL สามารถทำนายถึงโอกาสในการเกิดการหายของ HBsAg ได้สูง เมื่อติดตามหลังการรักษาครบเป็นเวลา 3 ปี²⁸

Rijckborst และคณะพบว่าการใช้ข้อมูลของระดับ HBV DNA ร่วมกับระดับของ HBsAg จะสามารถทำนายการไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างแม่นยำมากขึ้น โดยพบว่า ที่สัปดาห์ที่ 12 หลังจากเริ่มรักษา หากไม่พบการลดลงของระดับ HBsAg และ HBV DNA ลดลงน้อยกว่า 2 log₁₀ copies/mL แล้ว โอกาสตอบสนองต่อการ



ภาพที่ 2 โอกาสตอบสนองต่อการรักษาด้วย PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg ลบ โดยใช้ข้อมูลของระดับ HBsAg และ HBV DNA ที่สัปดาห์ที่ 12 หลังเริ่มการรักษา²⁹

รักษา (HBV DNA น้อยกว่า 10,000 copies/mL ร่วมกับระดับ serum ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติเมื่อตรวจที่ 24 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา) เท่ากับร้อยละ 0²⁹ (ภาพที่ 2)

ข้อมูลจากงานวิจัยข้างต้นพบว่า การตรวจระดับ HBsAg และ HBV DNA ระหว่างการรักษาด้วย PegIFN- α ทำให้แพทย์สามารถทำนายว่าผู้ป่วยรายใดจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาได้อย่างแม่นยำและอาจพิจารณาใช้เป็นข้อมูลประกอบการเลือกหยุดการรักษาในผู้ที่โอกาสตอบสนองน้อย โดยอาจเปลี่ยนไปใช้ NUCs แทน

การใช้ PegIFN- α ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่ไม่ตอบสนองการรักษาด้วย NUCs

แม้การรักษาด้วย NUCs ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะสามารถลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่หากเป้าหมายของการรักษา คือการหายของ HBeAg ร่วมกับการพัฒนาขึ้นของ AntiHBe (HBeAg seroconversion) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg บวก และการหายของ HBsAg และการพัฒนาขึ้นของ AntiHBs (HBsAg seroconversion)



ในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg ลบแล้ว ย่อมหมายถึงโอกาสที่จะรักษาได้ผลตามเป้าหมายนั้นเกิดขึ้นได้น้อย และอาจต้องใช้ระยะเวลาการรักษาที่ยาวนาน

ปัจจุบันจึงมีการศึกษาวิจัยการใช้ PegIFN- α ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย NUCs มารยะเวลาหนึ่งแต่ยังไม่บรรลุเป้าหมายของการรักษา โดย Ning และคณะพบว่า การเปลี่ยนไปใช้ยา PegIFN- α 2a 180 ไมโครกรัมต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg บวกที่ได้รับการรักษาด้วย entecavir (ETV) มารยะเวลาหนึ่ง (เฉลี่ย 20 เดือน) จะสามารถทำให้เกิด HBeAg seroconversion ได้มากกว่ากลุ่มที่ใช้ยา ETV ต่อเนื่องต่อไปเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์เท่ากันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.9% vs 6.1%; $P=0.0467$) และยังพบว่าโอกาสการตอบสนองต่อการเปลี่ยนไปใช้ PegIFN- α นั้นเกิดขึ้นได้มากในกลุ่มที่มีระดับ HBsAg น้อยกว่า 1,500 IU/mL เมื่อแรกเข้าการรักษาและมีระดับ HBsAg น้อยกว่า 200 IU/mL ที่สัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา³⁰

อย่างไรก็ตาม คงต้องรอการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการศึกษาดังกล่าวก่อนจะนำข้อมูลนี้ไปใช้ในเวชปฏิบัติต่อไป

สรุป

สมาคมโรคตับทั่วโลกได้กำหนดให้ PegIFN- α และ NUCs เป็นยาตัวรับแรกสำหรับการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง สำหรับการรักษาด้วย PegIFN- α การทำนายโอกาสตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ระดับ HBsAg และ HBV DNA ระหว่างที่รักษานั้นสามารถช่วยในการตัดสินใจดำเนินการรักษาต่อในผู้ที่มีโอกาสตอบสนองสูงหรือหยุดการรักษาด้วย PegIFN- α แล้วเปลี่ยนเป็น NUCs แทนในผู้ที่มีโอกาสตอบสนองต่ำ

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการเพิ่มประสิทธิผลของการรักษา โดยการให้ยา PegIFN- α ร่วมกับ NUCs หรือการเพิ่มระยะเวลาของการรักษาด้วย PegIFN- α ให้นานขึ้น ซึ่งผลงานวิจัยที่ออกมายังคงค่อนข้างขัดแย้ง และยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อพิสูจน์ต่อไป



เอกสารอ้างอิง

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45:529-38.
2. Luksamijarulkul P, Mooktaragosa A, Luksamijarulkul S. Risk factors for hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women. *J Med Assoc Thai.* 2002;85:283-8.
3. Luksamijarulkul P, Thammata N, Tiloklurs M. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus among blood donors, Phitsanulok Regional Blood Center, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2002;33:272-9.
4. Louisirirochanakul S, Olinger CM, Arunkaewchaemsri P, Poovorawan Y, Kanoksinsombat C, Thongme C, et al. The distribution of hepatitis B virus genotypes in Thailand. *J Med Virol.* 2012;84:1541-7.
5. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17:643-50.
6. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature.* 2005;436:967-72.
7. Oliviero B, Cerino A, Varchetta S, Paudice E, Pai S, Ludovisi S, et al. Enhanced B-cell differentiation and reduced proliferative capacity in chronic hepatitis C and chronic hepatitis B virus infections. *J Hepatol.* 2011;55:53-60.
8. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005;352:2682-95.
9. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:123-9.
10. Bonino F, Marcellin P, Lau GK, et al. Predicting response to peginterferon alpha-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B.



- Gut. 2007;56:699-705.
11. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Zeuzem S, Heathcote EJ, Simon K, Senturk H, et al. Presence of precore and core promoter mutants limits the probability of response to peginterferon in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2012;56:67-75.
 12. Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, et al. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology*. 2009;137:2002-9.
 13. van Zonneveld M, Flink HJ, Verhey E, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, et al. The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1163-71.
 14. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012;57:167-85.
 15. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*. 2008;2:263-83.
 16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*. 2009;50:661-2.
 17. Sarin SK, Sood A, Kumar M, Arora A, Amrapurkar D, Sharma BC, et al. Effect of lowering HBV DNA levels by initial antiviral therapy before adding immunomodulator on treatment of chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:96-104.
 18. Wang YD, Zhao CY, Wang W, Shen C, Lu HZ, Zhang L, et al. Improved efficacy by individualized combination therapy with Peg IFN-a 2a and ADV in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:680-6.
 19. Marcellin P, Wursthorn K, Wedemeyer H, Chuang WL, Lau G, Avila C, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy. *J Hepatol*. 2015;62:41-7.



20. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, Hansen BE, Janssen HL. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*. 2010;52:1251-7.
21. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol int*. 2013;7:429-36.
22. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology*. 2013;58:872-80.
23. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
24. Piccolo P, Lenci I, Demelia L, Bandiera F, Piras MR, Antonucci G, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Antivir ther*. 2009;14:1165-74.
25. Gish RG, Lau DT, Schmid P, Perrillo R. A pilot study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2718-23.
26. Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo GG, Sagnelli E, Fasano M, Di Marco V, et al. Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alpha-2a therapy in genotype D HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*. 2013;62:290-8.
27. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*. 2009;49:1151-7.
28. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon



- alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2009;49:1141-50.
29. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology*. 2010;52:454-61.
30. Ning Q, Han M, Sun Y, Jiang J, Tan D, Hou J, et al. Switching from entecavir to PegIFN alfa-2a in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised open-label trial (OSST trial). *J Hepatol*. 2014;61:777-84.

Retroperitoneal Fibrosis

พงษ์พันธ์ สมบูรณ์
เพ็ชชรี พลมณี

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

บทนำ

Retroperitoneal Fibrosis เป็นภาวะที่มีการอักเสบ (inflammation) และพังผืด (fibrosis) เกิดขึ้นในช่องที่อยู่ด้านหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneal space) ปัจจุบันยังไม่มีคำจำกัดความที่ชัดเจนสำหรับเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะนี้ ทำให้การตรวจวินิจฉัยค่อนข้างลำบาก อีกทั้งจากรายงานการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับภาวะนี้ก็ยังมีความแตกต่างกัน การรายงานผลทางพยาธิวิทยาว่าพบพังผืดจากชั้นเนื้อที่ได้จากส่วนหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneum) เพียงอย่างเดียวนั้นไม่เพียงพอต่อการวินิจฉัย สิ่งสำคัญคือต้องมีการตรวจพบทางรังสีวิทยาว่ามีการอักเสบรอบหลอดเลือดแดงเอออร์ตา (periaortitis) ด้วย ซึ่งมีภาวะต่างๆ ที่ทำให้เกิดลักษณะดังกล่าว¹ ได้แก่ inflammatory abdominal aortic aneurysm (IAAA), perianeurysmal retroperitoneal fibrosis, retroperitoneal fibrosis (RPF), Erdheim-Chester disease (ECD) และ immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease ในรายงานของ retroperitoneal fibrosis ส่วนใหญ่นั้นจะหมายรวมถึงสามภาวะแรก ส่วน ECD นั้นถึงแม้จะมีลักษณะทางรังสีวิทยาค่อนข้างคล้ายกันแต่ลักษณะทางพยาธิวิทยาและอาการแสดงต่างออกไปอย่างชัดเจน ส่วนภาวะ IgG4-related disease นั้นเป็นกลุ่มโรคที่เพิ่งมีการรู้จักและพบภายหลังปี 2003 ว่าเป็นอีกภาวะหนึ่งที่ทำให้เกิด retroperitoneal fibrosis ได้เช่นกัน เพราะฉะนั้นจึงไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า IgG4-related disease นั้นได้ถูกรวมไว้ในการวิเคราะห์

รายงานในอดีตเกี่ยวกับ retroperitoneal fibrosis มากน้อยเพียงใดเนื่องจากยังไม่เป็นที่รู้จักในเวลานั้น

ปัจจุบันถือว่า retroperitoneal fibrosis เป็นส่วนหนึ่งของภาวะการอักเสบเรื้อรังรอบหลอดเลือดแดงเออร์ตา (chronic periaortitis)² โดยทั่วไปแบ่งเป็นสองชนิดคือ ที่ไม่ทราบสาเหตุ และ ที่ทราบสาเหตุโดยสามารถพบเหตุที่อธิบายได้ เช่น ยา หรือมะเร็ง² รายงานแรกของภาวะนี้พบว่าเป็นสาเหตุของท่อไตอุดตันในปีค.ศ.1905 ต่อมาในปีค.ศ.1948 ได้มีรายงานกรณีคล้ายคลึงกันในผู้ป่วยสองรายโดย Ormond จึงเป็นที่รู้จักกันในชื่อ Ormond's disease^{2,3} โดยขณะนั้นพบว่าประมาณ 30% มีเหตุมาจากยาและมะเร็ง

เนื่องจากยังไม่มีความชัดเจนว่าเป็นมาตรฐานชัดเจน การทบทวนภาวะ retroperitoneal fibrosis จึงได้จากการรวบรวมรายงานการศึกษาของภาวะที่มีลักษณะต่างๆ ดังนี้ กล่าวคือ มี soft tissue density รอบๆ หลอดเลือดแดงเออร์ตาส่วนที่อยู่ใต้ไต (infrarenal aorta) หรือ iliac vessels ที่ตรวจพบจาก contrast enhanced computed tomography (CT) หรือ magnetic resonance imaging (MRI) การตรวจชิ้นเนื้อจาก retroperitoneum ไม่พบมะเร็ง และไม่พบลักษณะของ systemic, multicentric, fibrosis processing อย่างเช่นที่พบใน IgG4-related disease

ผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis มักมีอาการทางคลินิกเริ่มจากปวดข้างลำตัวและนำหนักลดโดยไม่มีสาเหตุอธิบายได้ พังผืดที่ตรวจพบทางรังสีวิทยามักเริ่มเป็นที่บริเวณรอบหลอดเลือดแดงเออร์ตาใต้ไต (infrarenal aorta) และลุกลามลงด้านล่างไปยัง iliac bifurcation และทางด้านข้างไปทางขั้วไต (renal hilum) และโครงสร้างส่วนรอบๆ จนนำไปสู่การอุดตันของท่อไต (ureteral obstruction) และไตวายเฉียบพลันได้ในที่สุด ในอดีตที่ผ่านมารักษามุ่งเน้นไปที่การขยายท่อไตส่วนที่อุดตันผ่านทางผิวหนัง หรือการส่องกล้องกระเพาะปัสสาวะและใส่ท่อค้ำยัน (stent) ตามด้วยการทำ open หรือ laparoscopic ureterolysis ซึ่งอาจทำร่วมกับ omental wrapping หรือไม่ก็ได้ อย่างไรก็ตามในรายงานต่อมาระยะหลังพบความสำเร็จของการรักษาโดยวิธีไม่ผ่าตัดด้วยการใช้ยากดภูมิคุ้มกันต่างๆ เช่น prednisone,

cyclosporine, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil (MMF), infliximab, rituximab, colchicine และ selective estrogen receptor antagonist tamoxifen¹ การรักษาในปัจจุบันจึงเปลี่ยนจากการผ่าตัดมาเป็นการใช้ยาปรับระบบภูมิคุ้มกันแทน

ระบาดวิทยา

Idiopathic retroperitoneal fibrosis นั้นเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย จึงยังมีข้อมูลทางระบาดวิทยาน้อย ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ในช่วงอายุประมาณ 50-70 ปี (เฉลี่ย 54 ปี)⁴ พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ในอัตราส่วนประมาณ 1:1 ถึง 3:1 แล้วแต่รายงาน⁴⁻⁷ พบได้ในทุกเชื้อชาติเท่าๆ กัน สำหรับอุบัติการณ์นั้นไม่ชัดเจน เนื่องจากยังมีการศึกษาน้อย โดยข้อมูลจากฟินแลนด์พบได้ประมาณ 0.1 ต่อประชากร 100,000 คน และมีความชุกที่ 1.38 ต่อประชากร 100,000 คน⁸ ประมาณ 30% พบสาเหตุที่อธิบายได้ เช่น ยา มะเร็ง การติดเชื้อ การฉายรังสี หรือการผ่าตัด^{2,9}

ด้วยการเริ่มเป็นที่รู้จักมากขึ้นของโรคตับอ่อนอักเสบอโตอิมมูน (AIP) และ IgG4-related disease ทำให้เราทราบว่า ในอดีตผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น idiopathic retroperitoneal fibrosis นั้นจริงๆ แล้วหลายรายน่าจะมีสาเหตุจาก IgG4-related disease คือเป็นรอยโรคที่พบนอกตับอ่อนของ AIP^{9,10} อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีข้อมูลทางระบาดวิทยามากพอที่จะสนับสนุนแนวคิดนี้อย่างชัดเจน ทำให้ยังไม่ทราบความชุกที่แท้จริงของ retroperitoneal fibrosis ที่เกิดจาก IgG4-related disease

Corradi และคณะ⁹ ตรวจพบ IgG4-positive cells ในผู้ป่วย idiopathic retroperitoneal fibrosis ทุกราย

Neild และคณะ¹¹ พบ IgG4-positive plasma cells จาก retroperitoneal tissues มากกว่า 20 cells/HPF ในผู้ป่วย idiopathic retroperitoneal fibrosis 7 ใน 9 ราย

Zen และคณะ¹⁰ พบระดับ serum IgG4 สูงขึ้นและมี extensive IgG4-positive plasma cell infiltration ในผู้ป่วย 10 รายจากทั้งหมด 17 ราย (59%)

ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น retroperitoneal fibrosis จากการตรวจชิ้นเนื้อ โดยทั้งหมดเป็นเพศชายอายุ 50 ปีหรือมากกว่า

Yamashita และคณะ¹² พบสัดส่วนของ IgG4-positive plasma cells ต่อ IgG-positive plasma cells ที่มากกว่า 20% ในผู้ป่วย 9 รายจาก 29 ราย (31%) และให้การวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าเป็น IgG4-related retroperitoneal fibrosis

จากการศึกษาทั้งหลายข้างต้น พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็น IgG4-related retroperitoneal fibrosis ต่อผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis ทั้งหมดนั้นแตกต่างกันไป โดยอยู่ระหว่าง 30-60% แต่เนื่องจากการศึกษาในกลุ่มเล็กๆ จึงควรมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในระดับที่ใหญ่ขึ้น

ในอีกด้านหนึ่ง การประเมินความชุกของ retroperitoneal fibrosis ที่พบร่วมใน IgG4-related disease นั้นได้จากการศึกษาผู้ป่วย AIP โดยพบ retroperitoneal fibrosis เกิดร่วมกับ AIP ประมาณ 10%

Takuma และคณะ¹³ ได้รายงานว่ามี retroperitoneal fibrosis ร่วมในผู้ป่วย AIP 4 รายจากทั้งหมด 56 ราย (7%) และพบว่ามี onset พร้อมๆกับ AIP 2 ราย นำมาก่อน AIP 1 ราย และอีก 1 รายพบหลังจากการทำ bypass surgery ในผู้ป่วย AIP ไปแล้ว 1 ปี

Hamano และคณะ¹⁴ พบ retroperitoneal fibrosis เกิดร่วมกับ AIP ในผู้ป่วย 8 รายจาก 64 ราย คิดเป็น 12.5% ในจำนวนนี้พบว่ามี onset ที่ไม่เป็นพร้อมๆกับ AIP 6 ราย โดยนำมาก่อน AIP 3 ราย และตามหลัง AIP 3 ราย

นอกจากนี้ยังพบ retroperitoneal fibrosis ร่วมกับโรคอื่นๆ ด้วย จากรายงานของ Ohta และคณะ¹⁵ พบ retroperitoneal fibrosis เกิดร่วมกับ IgG4-related sclerosing sialadenitis 1 ใน 10 ราย (10%) โดยรวมจากรายงานทั้งหมดพบ retroperitoneal fibrosis ประมาณ 10% ใน IgG4-related disease

อย่างไรก็ตาม แม้จะมีแนวคิดว่า IgG4-related disease ทำให้เกิดรอยโรคในหลายๆ อวัยวะ แต่ก็ยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดที่แน่นอน และยังไม่เป็นที่ทราบถึงลักษณะทางคลินิกที่จะบ่งชี้ถึงอวัยวะที่เป็นรวมถึง retroperitoneum ด้วยเช่นกัน

ปัจจัยเสี่ยง

มีการเสนอความเห็นถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของ retroperitoneal fibrosis พบว่า ยาและสารหลายๆ ชนิด รังสี มะเร็ง และการติดเชื้อ อาจเป็นสาเหตุได้ (ตารางที่ 1)

ยาและสารต่างๆ

ยาที่มีการศึกษาและรายงานที่ดีที่สุดคือ methysergide และ ergotamine ยา methysergide ออกฤทธิ์ต้านเซโรโทนิน (serotonin antagonist) เป็นยาที่ใช้บ่อยในการรักษาไมเกรน เชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของระดับเซโรโทนินในระบบหมุนเวียนโลหิตนำไปสู่การเกิดพังผืดของเยื่อหุ้มหัวใจ ปอด และ retroperitoneum ในรายงานเก่าๆ พบว่ายา methysergide อาจเป็นสาเหตุของ retroperitoneal fibrosis ถึง 12% อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบน้อยลงมากเนื่องจากการใช้ยา

ตารางที่ 1 Etiological factors of retroperitoneal fibrosis

Etiological factors	
Idiopathic RF	Frequency unknown
IgG4-related lesions	Frequency unknown
Secondary RF	
Drugs	Methysergide, ergotamine, hydralazine, bromocriptine, methyl dopa, phenacetin, β -blockers
Malignant diseases	Carcinoid, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas, sarcomas, carcinomas of colon, prostate, breast, stomach
Infections	Tuberculosis, histoplasmosis, actinomycosis
Radiotherapy	Colon, pancreatic cancer, testicular seminoma
Surgery	Lymphadenectomy, colectomy, hysterectomy, aortic aneurysmectomy
Others	Exposure to asbestos, Histiocytosis, amyloidosis, trauma, barium enema

methysergide ลดลง¹⁶

สารที่เป็นอนุพันธ์ของ ergotamine สามารถกระตุ้นตัวรับเซโรโทนิน ทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ myelofibroblasts และเกิดการสะสมของพังผืดได้เช่นกัน¹⁷

ยาอื่นๆ ที่อาจมีความสัมพันธ์กับ retroperitoneal fibrosis ได้แก่ β -blockers, methyldopa, phenacetin และ hydralazine¹⁸⁻²³ อย่างไรก็ตาม ยาเหล่านี้พบเป็นเพียง case report และไม่พบหลักฐานว่ามีความสัมพันธ์ชัดเจน

มีรายงานว่าความสัมพันธ์กับ asbestos มีความสัมพันธ์กับ retroperitoneal fibrosis จากรายงานการศึกษาในคนงานเพชรชาติประเทศฟินแลนด์ ซึ่งมีการตั้งสมมติฐานว่า asbestos สามารถเข้าไปยัง retroperitoneum ได้โดยผ่านทางเดินน้ำเหลืองของทางเดินอาหารหรือปอด เนื่องจากพบ asbestos ในอวัยวะอื่นๆ เช่น ไต และต่อมหมวกไตด้วย การศึกษา case control หนึ่งในผู้ป่วย 43 รายพบว่า ความเสี่ยงที่จะเกิด retroperitoneal fibrosis นั้นเพิ่มขึ้น 9 เท่าเมื่อมีการสัมผัสกับ asbestos ในปริมาณที่มากกว่า 10 fiber-years⁸

การฉายรังสี (external beam radiation)

พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิด fibrotic reaction ในหลายๆ ตำแหน่งของร่างกาย สำหรับการอธิบายถึงกลไกการเกิดที่ชัดเจนนั้นยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมแต่เชื่อว่าการฉายรังสีทำให้มีการเปลี่ยนแปลงไปสู่ระยะท้ายก่อนกำหนด (premature terminal differentiation) ของ fibroblasts ซึ่งนำไปสู่การสร้างคอลลาเจนที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาหนึ่งในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จำนวน 140 ราย พบว่า มีเพียง 2 รายที่มีประวัติได้รับการฉายรังสี 1 จึงทำให้ไม่เป็นที่แน่ชัดว่าการสัมผัสรังสีนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่แท้จริงหรือเป็นเพียงประวัติในอดีตที่พบร่วมในผู้ป่วยบางราย

มะเร็ง

มะเร็งเป็นอีกปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่พบเป็นสาเหตุของ retroperitoneal fibrosis แบบทุติยภูมิ เกือบทั้งหมดที่มีสาเหตุจากมะเร็งนั้นเกิดจากการแพร่กระจายของ

มะเร็งมายัง retroperitoneal space แล้วเกิดการอักเสบ desmoplastic changes และ fibrotic reaction โดยรอบตามมา ดังนั้น จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการตรวจร่างกายอย่างละเอียดรวมทั้งการตรวจคัดกรองมะเร็งที่เหมาะสมตามอายุ ในผู้ป่วยรายใหม่ทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น retroperitoneal fibrosis

ผู้ป่วยที่มีประวัติเดิมเป็นมะเร็งหรือทราบว่าเป็นมะเร็งนอกretroperitoneum อยู่ก่อนแล้ว รวมทั้งผู้ป่วยที่มาด้วยอาการหรือลักษณะทางภาพถ่ายรังสีที่ไม่ตรงไปตรงมา ควรได้รับการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจก่อนที่จะพิจารณาให้การรักษา

มะเร็งที่พบบ่อยใน retroperitoneal space ได้แก่ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งของระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ มะเร็งเต้านม²⁴

การติดเชื้อ

ส่วนมากเป็นการติดเชื้อที่แพร่กระจายมาจากอวัยวะข้างเคียง เช่น spinal หรือ paraspinal abscesses ในผู้ป่วยวัณโรค

พันธุกรรม

ยังมีข้อมูลจำกัดว่าพันธุกรรมเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด retroperitoneal fibrosis หรือไม่ พบรายงานของ retroperitoneal fibrosis ในผู้ป่วยที่เป็นฝาแฝดหรือเป็นพี่น้องกัน แต่รายงานเหล่านี้มีก่อนที่การตรวจทางรังสีวิทยาจะทำการแพร่หลายรวมทั้งยังไม่มีการย้อม immunofluorescence ทางพยาธิวิทยาที่จำเพาะต่อ IgG4 ในขณะนั้น ทำให้มีความไม่แน่นอนในการวินิจฉัย

ปัจจุบันยังไม่พบว่ามียารักษาการเกิด retroperitoneal fibrosis ในครอบครัว การตรวจจึงมุ่งเน้นไปที่ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมคือลักษณะทาง HLA serotypes การศึกษาของ Martorana และคณะ²⁵ ในผู้ป่วย 39 รายเทียบกับประชากรควบคุม 350 ราย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยมี HLA DRB1*03 ถึง 48.5% เทียบกับ 16% ในกลุ่มควบคุม พบ HLA B*08 ถึง 17.9% ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการอักเสบรอบหลอดเลือดแดงเอออร์ตาเรื้อรัง (chronic periaortitis) เทียบกับ 6.78% ในกลุ่มควบคุม ซึ่งความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มข้างต้นมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังคงต้องทำการศึกษา

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้น

อาการและอาการแสดง

Retroperitoneal fibrosis ไม่มีอาการจำเพาะ (**ตารางที่ 2**) อาการที่พบได้ ได้แก่ ปวดท้องหรือปวดข้างลำตัว ปวดหลัง อ่อนเพลีย ไข้ และน้ำหนักลด โดยที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวด ซึ่งมีลักษณะปวดลึกๆ ในช่องท้องและบริเวณด้านข้างลำตัว อาจเป็นข้างเดียวหรือทั้งสองข้าง หรือปวดร้าวลงไปขาหนีบ อาการปวดมักคงที่และไม่สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหว การถ่ายอุจจาระหรือปัสสาวะ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการอ่อนเพลียอย่างชัดเจน ผู้ป่วยชายมักมีอาการปวดอัณฑะจากการมีถุงน้ำ (hydrocele) ร่วมด้วย ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีน้ำหนักลดอย่างมีนัยสำคัญซึ่งนำไปสู่การสืบค้นหาเหตุที่แท้จริงที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัย^{24,26} อาจมีความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบใหม่หรือที่เป็นอยู่ก่อนแล้วแย่งลงเนื่องจากหลอดเลือดไตถูกกดจากด้านนอกหรือเกิดจากภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งเป็นผลจากการอุดตันของท่อไต อันเนื่องมาจากพังผืดที่อยู่ล้อมรอบท่อไตและ inferior vena cava มักตรวจพบไตบวม (hydronephrosis) หรือขาบวมร่วมด้วย อาการขาบวมเกิดจากการที่หลอดเลือดดำถูกกดและมีการอุดตันของ venous outflow

ประมาณ 5-10% ของผู้ป่วยพบว่ามีภาวะหลอดเลือดดำของขาอุดตัน (deep venous thrombosis) หรือหลอดเลือดที่ปอดอุดตัน (pulmonary embolism) ถ้า

ตารางที่ 2 Symptoms on presentation with retroperitoneal fibrosis

Symptoms	% of Patients	References
Pain	86-100	4, 26
Hypertension	40-57	4
Fatigue	25-52.9	4, 24, 26
Weight loss	40-50	4, 24
Hydrocele	17-29	4
Deep venous thrombosis/pulmonary embolism	6-14	4, 24

รอยโรคมีความเกี่ยวข้องกับหลอดเลือด superior mesenteric, inferior mesenteric หรือ iliac vessels ร่วมด้วยอาจพบอาการและอาการแสดงจากภาวะ arterial insufficiency ของ mesenteric หรือ lower extremity ได้เช่นกัน

อาการทางข้อ จากการศึกษาของ Vaglio และคณะ²⁷ พบความสัมพันธ์ระหว่างการอักเสบรอบหลอดเลือดแดงเอออร์ตา กับโรคทางรูมาติกที่เกิดร่วมกัน ผู้ป่วยอาจมีอาการปวดตามข้อร่วมด้วย ทั้งแบบ inflammatory และ noninflammatory arthritis

สำหรับผู้ป่วย IgG4-related retroperitoneal fibrosis นั้นจะมีลักษณะอาการต่างออกไป ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมาด้วยอาการกึ่งเฉียบพลัน (subacute)²⁸ ส่วนใหญ่มีอาการทางคลินิกที่เป็นไม่มากนัก มักไม่มีไข้หรือการเพิ่มขึ้นของ inflammatory markers จึงทำให้ส่วนมากได้รับการวินิจฉัยโดยบังเอิญจากการตรวจพบทางรังสีวิทยาหรือการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ แม้อาจพบว่ามีอาการได้ในอวัยวะหลายระบบ แต่ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ต่อม้ำลาย submandibular glands และ parotid glands ตับอ่อน และหลอดเลือดแดงเอออร์ตา นอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักมีประวัติภูมิแพ้เรื้อรัง เช่น asthma หรือ eczema²⁹

ภาวะต่อม้ำเหลืองโตพบได้ทั้งใน IgG4-related disease และ retroperitoneal fibrosis แต่พบบ่อยกว่าในภาวะแรก ทั้งสองภาวะอาจมีอาการทางไทรอยด์ร่วมด้วยผ่านทางการสะสมของ IgG4 หรือการสร้าง anti-thyroid antibodies

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ไม่มีการตรวจทางโลหิตวิทยาที่จำเพาะเจาะจงต่อภาวะ retroperitoneal fibrosis อย่างไรก็ตามก็มักตรวจพบเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น พบระดับ ESR หรือ CRP สูงขึ้น (พบได้ 50-100%)^{4,6,24,30} ซึ่งบ่งบอกถึงการอักเสบเฉียบพลัน ตรวจพบโลหิตจางที่มีการติดสีและขนาดของเม็ดเลือดแดงปกติ (normochromic normocytic anemia) ได้บ่อยถึง 25-50%⁴⁻⁶ พบค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติในรายที่มีการอุดตันของท่อไต หนึ่งในสี่ถึงสองในสามพบว่า antinuclear antibodies ให้ผลบวก^{4,30} มีรายงานการตรวจพบ autoantibodies อื่นๆ อีกหลายชนิด ได้แก่ anti-thyroid antibod-

ies 31%, anti-smooth-muscle antibodies 14%, rheumatoid factor 14% และ perinuclear หรือ cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) 10%³¹

ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ IgG4-related disease นั้นสามารถตรวจวัดระดับ IgG4 ซึ่งจะพบว่าค่าสูงขึ้นได้ถึง 70% จากผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยด้วยชิ้นเนื้อ²⁸ ส่วนภาวะโลหิตจางหรือการเพิ่มขึ้นของค่าบ่งชี้การอักเสบนั้นพบได้ไม่บ่อย อาจตรวจพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้เนื่องจาก IgG4-related disease ทำให้เกิด tubular interstitial nephritis นอกจากนี้ยังพบ eosinophilia ได้บ่อยใน IgG4-related disease ซึ่งมักไม่พบใน retroperitoneal fibrosis^{28,32}

พยาธิสรีรวิทยา

เนื่องจากยังไม่มีความชัดเจนทางคลินิกของ retroperitoneal fibrosis จึงมีเพียงสมมติฐานเกี่ยวกับกระบวนการเกิดภาวะนี้ และโดยที่ยังไม่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองจึงทำให้ยังไม่ทราบพยาธิสรีรวิทยาที่แน่ชัด กลไกรูปแบบแรกที่ได้จากการสังเกตคือ การตีบแข็ง (atherosclerosis) ของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนที่อยู่ในช่องท้อง เนื่องจากพบร่วมได้บ่อย อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่พบลักษณะดังกล่าว จึงเกิดสมมติฐานอื่นๆ เพื่ออธิบายเพิ่มเติม

Atherosclerosis Model

ถูกตั้งขึ้นในช่วงปี 1980 โดย Michinson และ Parums³³ จากการสังเกตพบส่วนของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาที่ได้รับผลกระทบนั้นมักมีการตีบแข็งที่รุนแรง การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์พบว่าปฏิกิริยาการอักเสบที่เกิดขึ้นจาก atherosclerosis นั้นไม่ได้จำกัดอยู่เพียงชั้นในสุด (intimal layer) ของหลอดเลือด แต่ยังลุกลามมาถึงชั้นกลาง (media layer) และชั้นนอก (adventitial layer) ด้วย และเกิดการกระตุ้นทางภูมิคุ้มกันจากการที่ macrophages นำเสนอ antigen ซึ่งในที่นี้คือ low density lipoprotein (LDL) ที่ถูก oxidized และ ceroid ต่อ T และ B cells จนนำไปสู่การอักเสบโดยรอบหลอดเลือดแดงเอออร์ตาและเกิดพังพืดตามมาในที่สุด

ยังมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าพบ ceroid-laden macrophages ที่ชั้นนอกของหลอดเลือดและต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง รวมทั้ง T และ B cells ที่พบในชั้นกลางของหลอดเลือดก็มี markers ที่แสดงถึงการถูกกระตุ้นและเพิ่มจำนวน และยังพบ serum IgM และ IgG antibodies ต่อ oxidized LDL และ ceroid ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีการอักเสบเรื้อรังรอบเอออร์ตา (chronic periaortitis) แต่ไม่พบในประชากรควบคุม³⁴

Autoimmune Model

พบหลักฐานถึงความสัมพันธ์กับโรคในกลุ่มอโรคโตอิมมูน (autoimmune diseases) โดยมีรายงานพบลักษณะการอักเสบของหลอดเลือดคล้ายกันกับที่พบใน polyarteritis nodosa³⁵ มีการตรวจพบ HLA DRB1*03 allele ในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis ซึ่ง allele นี้พบในผู้ป่วยโรคอโรคโตอิมมูนต่างๆ ได้แก่ type 1 diabetes mellitus, myasthenia gravis และ systemic lupus erythematosus (SLE) ได้บ่อยเช่นกัน³⁶ นอกจากนี้ยังตรวจพบ autoantibodies หลายชนิดในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis³¹ และยังมีรายงานผู้ป่วยหลายรายที่มี retroperitoneal fibrosis ร่วมกับโรคทางอโรคโตอิมมูน เช่น seropositive inflammatory arthritis, ankylosing spondylitis (AS), SLE และ ANCA-associated vasculitis^{27,30,37-39}

IgG4-Related Disease

ตั้งแต่ปี 2003 เป็นต้นมาได้พบความสัมพันธ์ของ IgG4 molecule ต่อการเกิดโรคในอวัยวะหลายระบบทั่วร่างกาย⁴⁹⁻⁶² โดยในคนปกติจะตรวจพบโมเลกุลของ IgG4 เพียง 5% ของอิมมูโนโกลบูลินที่ไหลเวียนทั้งหมด⁴⁰ ในโรคกลุ่ม IgG4-related diseases สันนิษฐานว่าเริ่มจากการกระตุ้น T-helper 2 (Th2)-positive cells จาก autoimmunity นำไปสู่กระบวนการอักเสบผ่านทาง interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10 และ IL-13²⁸ หรืออาจมีเหตุใดๆ ที่ไปกระตุ้น T-regulatory (Treg) cells ซึ่งเชื่อว่าจะนำไปสู่การอักเสบจากการสร้าง IL-10 ตามมาด้วยการเพิ่มขึ้นของ B

cells ที่สร้าง IgG4 และ transforming growth factor β (TGF- β)^{41,42} โดยเชื่อว่า TGF- β เป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดพังผืดในภาวะนี้ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า IgG4 ที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นแอนติบอดีที่ไปทำลายเนื้อเยื่อโดยตรง หรือเป็นเพียงผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นโดยสิ่งกระตุ้นที่ยังไม่ทราบ

ในปัจจุบันมีแนวคิดสนับสนุนจากการที่พบ IgG4 related disease ลุกัวรับรู้โดยทั่วไปว่า retroperitoneal fibrosis นั้นเป็นส่วนหนึ่งของภาวะนี้

แนวคิดแรกเริ่มมาจากประสบการณ์และงานวิจัยเกี่ยวกับโรคตับอ่อนอักเสบอโตอิมมูน (autoimmune pancreatitis; AIP) โดย AIP นั้นเริ่มมีรายงานมาจากประเทศญี่ปุ่นและต่อมาพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ IgG4 ในปี 2002 Hamano และคณะ⁴³ รายงานการพบ IgG4-positive plasma cells ทั้งที่ตับอ่อนและรอยโรคที่พบหลังเยื่อช่องท้องในผู้ป่วย AIP ที่มี retroperitoneal fibrosis ร่วมด้วย นอกจากนี้ใน AIP ยังพบภาวะอื่นๆ อีกได้แก่ sclerosing cholangitis, sclerosing sialadenitis และอีกหลายรอยโรคนอกตับอ่อน การศึกษาทาง histopathology ของรอยโรคเหล่านี้พบ infiltration ของ IgG4-positive plasma cells เหมือนกับที่พบที่รอยโรคของตับอ่อน

ต่อมาแนวคิดของ IgG4-related sclerosing disease จึงได้ถูกเสนอโดย Kamisawa และคณะ^{44,45} ใน consensus meeting จึงมีการแนะนำให้ใช้ชื่อ IgG4-related disease และเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยของภาวะนี้^{46,47} มีรายงานการพบ retroperitoneal fibrosis เป็นรอยโรคนอกตับอ่อนของ AIP มากขึ้นเรื่อยๆ จึงอาจถือได้ว่า retroperitoneal fibrosis เป็น typical lesion ของ IgG4-related disease แต่เนื่องจากเป็นภาวะที่พบได้น้อยมากและแนวคิดของ IgG4-related disease ยังถือว่าเป็นเรื่องใหม่ รวมถึงยังไม่มีหลักฐานที่มาสสนับสนุนสมมติฐานนี้ หรือมีอยู่เพียงการศึกษาในกลุ่มเล็กๆ เท่านั้น

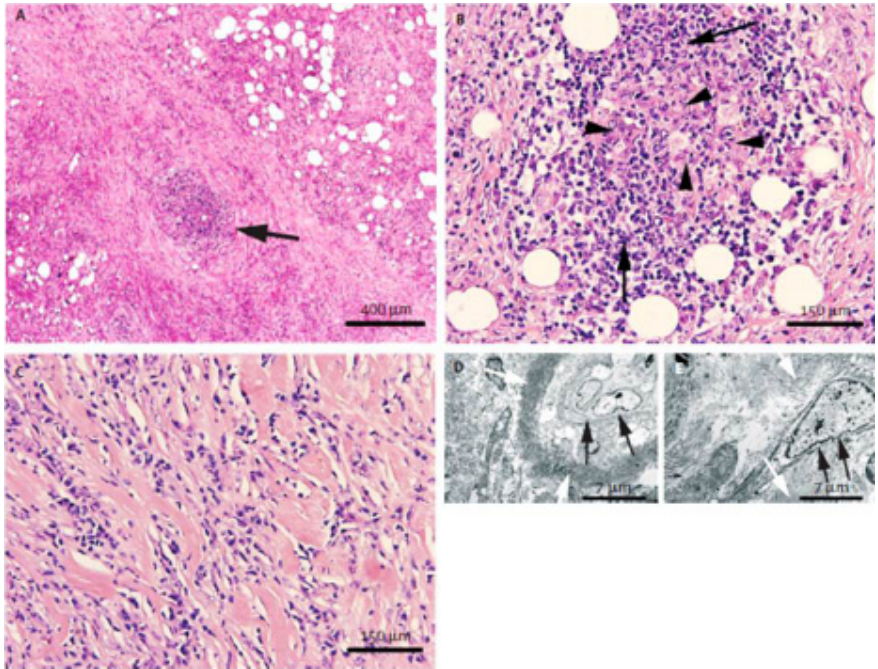
การศึกษาหนึ่งในกลุ่มผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis พบว่ามีผู้ป่วยเพียงส่วนหนึ่งเท่านั้นที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยของ IgG4-related disease จากการตรวจพบการเพิ่มขึ้นของจำนวน IgG4 plasma cells ในรอยโรคที่มีการอักเสบ⁴⁸ นอกจากนี้ความชุกของ retroperitoneal fibrosis ที่เป็นจาก IgG4 related และ

ความแตกต่างทางคลินิกของ retroperitoneal fibrosis ที่เป็นจาก IgG4 related กับ non-IgG4 related นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด Stone และคณะ²⁸ ได้สรุปว่า ประมาณ 55% ของผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis มีสาเหตุจาก IgG4-related disease อย่างไรก็ตามก็ยังมีการศึกษาค่อนข้างน้อยเกี่ยวกับ IgG4-related retroperitoneal fibrosis ซึ่งส่วนมากนั้นก็ได้มาจากรายงานการศึกษาของ AIP จึงมีความจำเป็นที่ต้องทำการตัดชิ้นเนื้อมาตรวจวินิจฉัยเพื่อศึกษาบทบาทที่แท้จริงของ IgG4 ใน idiopathic retroperitoneal fibrosis ต่อไป

พยาธิวิทยา

ลักษณะที่เห็นได้ด้วยตาเปล่าของ retroperitoneal fibrosis จะเป็นเนื้อสีเทาขาว (gray-white hard material) ปกคลุมหลอดเลือดแดงเอออร์ตาที่อยู่ใต้ท่อไต (infrarenal aorta) ลุกลามลงทางด้านล่างไปยัง iliac bifurcation จนถึง proximal iliac vessels³⁴ ส่วนน้อยอาจพบการลุกลามขึ้นทางด้านบนได้ แต่จะไม่สูงกว่าระดับของหลอดเลือดไต (renal vessels) เมื่อเวลาผ่านไปจะมีการลุกลามออกไปทางด้านข้างและกดหลอดเลือดดำใหญ่ inferior vena cava ทำให้บางครั้งพบหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis) และมี collateral formation การขยายออกทางด้านข้างจะเกิดอย่างต่อเนื่องจนการอักเสบลุกลามไปถึงท่อไต (ureters) และเบียดท่อไตเข้ามาทางด้านใน

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (**ภาพที่ 1**) พบ fibroinflammatory infiltrate โดยส่วนที่เป็นพังผืด (fibrosis) ประกอบด้วย spindle cells และ fibers bands ซึ่งย้อมติด α -type I collagen antibody และส่วน inflammatory infiltrate นั้นประกอบด้วย CD3, CD4 และ CD8 T lymphocytes, CD20 B lymphocytes, macrophages และ CD138 plasma cells⁴⁹ เซลล์อักเสบเหล่านี้พบได้โดยรอบและแทรกเข้าไปที่ชั้นด้านนอก (adventitia) ของหลอดเลือดเล็กๆ บางครั้งพบ necrosis คล้ายคลึงกับ small vessel vasculitis และพบการรวมกลุ่มกันอย่างหลวมๆ ของ lymphocytes, macrophages และ eosinophils ทั่วๆ ในพังผืด ผังของหลอดเลือดแดงเอออร์ตาพบว่า มี atherosclerotic changes ของผนังชั้นใน (intima)



ภาพที่ 1 Microscopic appearance of idiopathic retroperitoneal fibrosis. **A** = sclerotic tissue with chronic inflammatory infiltrate; pattern is both diffuse and nodular (arrow). **B** = perivascular inflammatory aggregate mainly consisting of mononuclear cells and scattered eosinophils (arrowheads=small retroperitoneal vessels; arrows=mononuclear cells). **C** = diffuse mononuclear cell inflammatory infiltrate interspersed within thick and abundant collagen bundles. **D** and **E** = electron micrograph of idiopathic retroperitoneal fibrosis: in D collagen fibers (white arrows) form a band around small retroperitoneal vessel (black arrows); in E spindle-shaped fibroblast (black arrows) surrounded by dense collagen fibers (white arrows).

มีการบางลงของผนังชั้นกลาง (media) และการอักเสบของผนังชั้นนอก (adventitial inflammation) ในรายที่พบ plasma cells ที่เป็น IgG4 positive มากกว่าครึ่งหนึ่งของ plasma cells ทั้งหมดนั้นมีรายงานการพบ lymphoid follicle formation และ significant eosinophilic infiltrate ร่วมด้วย นอกจากนี้ เมื่อมีการลุกลามไปทางด้านข้าง พบว่า มีการแทรกซึมเข้าไปถึงชั้นนอกของท่อไตแต่ไม่ถึงเยื่อ

บุตันไน (endothelium sparing)²⁸

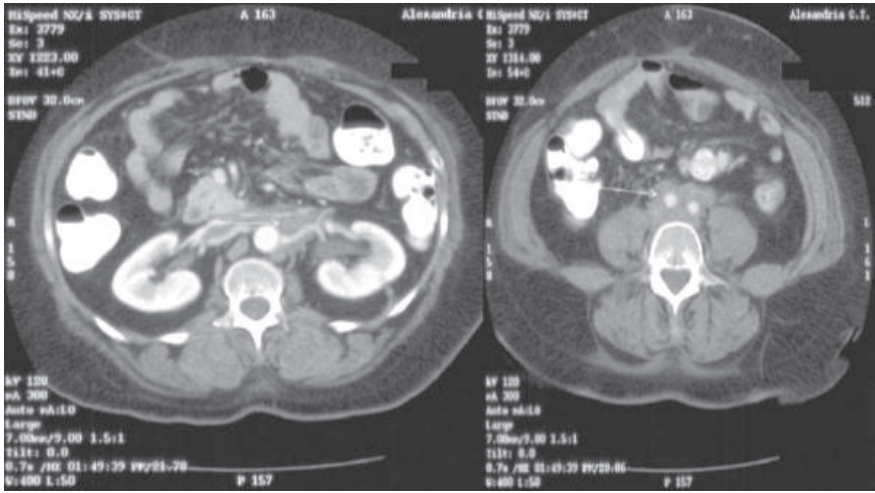
การตรวจทางพยาธิวิทยาในรายที่สงสัยว่าเป็น IgG4-related retroperitoneal fibrosis นั้นจะพบลักษณะของ diffuse fibrosis, infiltration of IgG4-positive plasma cells, obliterative phlebitis, eosinophilic infiltration และมี formation ของ lymphoid follicles โดย Zen และคณะ¹⁰ รายงานว่าลักษณะ obliterative phlebitis นั้นพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่เป็น IgG4-related retroperitoneal fibrosis เทียบกับกลุ่ม non-IgG4-related retroperitoneal fibrosis อย่างไรก็ดี เนื่องจากผู้ป่วยมักไม่ได้รับการผ่าตัดและการตัดชิ้นเนื้อ retroperitoneum มาตรวจนั้นทำได้ค่อนข้างยาก จึงไม่บ่อยที่จะได้ชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา ในทางคลินิกการวินิจฉัยมักได้จากภาพถ่ายรังสี เช่น CT scan หรือ MRI การตรวจระดับ serum IgG4 และการพบรอยโรคอื่นๆ เช่น AIP

ลักษณะทางรังสีวิทยา

การตรวจทางรังสีวิทยานั้นมีความจำเป็นในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาผู้ป่วย ในอดีตการฉีดสารทึบรังสีเพื่อดูท่อไต (IVP) หรือ retrograde urograms นั้นถือเป็น gold standard โดยที่ต้องพบ triad คือ hydronephrosis, medial deviation และ extrinsic compression ต่อท่อไต (ureters) จึงจะวินิจฉัยเป็น retroperitoneal fibrosis ในปัจจุบันการทำ contrast CT หรือ MRI ได้เข้ามาแทนที่การตรวจแบบเดิมซึ่งมีความไวต่ำ

Contrast-enhanced CT scan

จะพบ soft-tissue density รอบหลอดเลือดแดงเออร์ตาและอาจลุกลามตั้งแต่หลอดเลือดไตไปถึง proximal iliac arteries (ภาพที่ 2) โดยใน arterial phase นั้นใช้ประเมินส่วนของ aorta, abdominal branches และ iliac vessels ได้ดี โดยสามารถวัดขนาดของเออร์ตาได้อย่างแม่นยำ ดูการโป่งพอง (aneurysmal dilation) และการตีบแคบของหลอดเลือดได้ รวมถึงใช้ประเมินขนาดของ soft tissue mass ที่อยู่รอบเออร์ตา ส่วนใน venous phase จะให้ข้อมูลของการตีบ



ภาพที่ 2 Computed tomography (CT) scan of abdomen and pelvis with intravenous contrast. Arrows indicate soft-tissue density surrounding renal arteries, aorta, and iliac arteries.

และการอุดตันของหลอดเลือดดำใหญ่ รวมถึงขนาดและตำแหน่งของ collateral และใช้ดูก้อนที่อยู่รอบ iliac vessels ได้ดี

ลักษณะอื่นๆ ที่ตรวจพบเพิ่มเติม ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงไต (regional adenopathy) ถ้าตรวจไม่พบก้อนเนื้อเยื่อบริเวณใต้ไต (infrarenal) หรือรอบข้างไต (perirenal) เลย หรือพบว่ามีก้อนที่ตำแหน่งอื่นๆ ในช่องท้องหรืออุ้งเชิงกรานร่วมด้วย ให้สงสัยว่าการวินิจฉัย retroperitoneal fibrosis นั้นอาจไม่ถูกต้อง ควรต้องพิจารณาตัดชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา

ภาวะอื่นๆ ที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก CT scan คือ Erdheim-Chester disease (ECD) ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของ non-Langerhans cell histiocytosis ที่พบได้น้อยมากและมักได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็น retroperitoneal fibrosis เนื่องจากก้อนเนื้อเยื่อบริเวณรอบๆ เออร์ตาที่พบนั้นมีความคล้ายคลึงกันมาก ลักษณะที่ชี้แยกกันจาก CT scan คือ การพบเนื้อเยื่ออักเสบหรือก้อนที่รอบข้างไต ทั้งสองข้าง (bilateral perirenal soft-tissue inflammation or mass) ซึ่งมักไม่

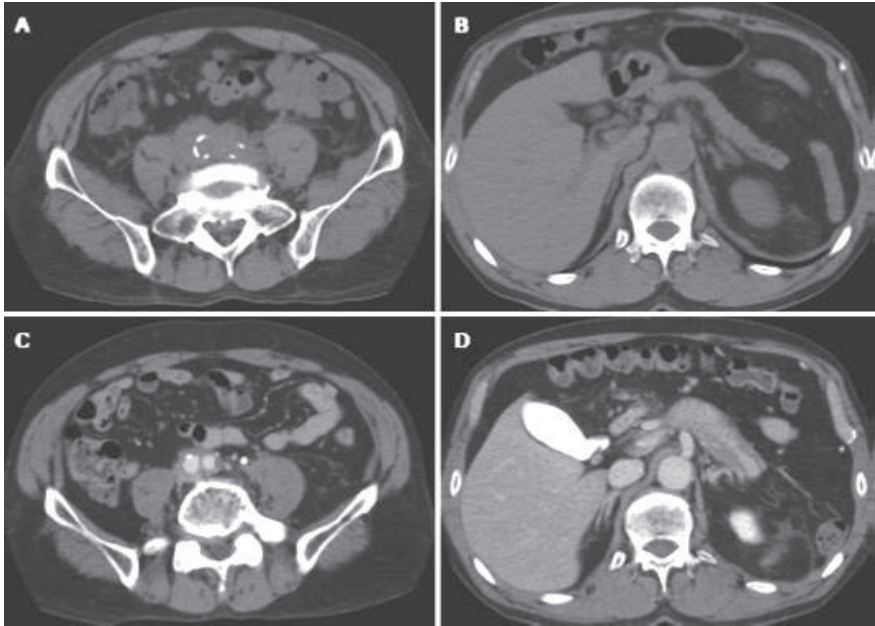
พบใน retroperitoneal fibrosis และการตรวจ Tc-99 bone scan ซึ่งพบได้ผลบวกมากกว่า 90% ในผู้ป่วย ECD โดยมักจะพบ significant uptake ที่ long bones ของ lower extremity

สำหรับ IgG4-related retroperitoneal fibrosis นั้น มักถูกตรวจพบจากการภาพถ่ายรังสีในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ เช่น CT scan ในระหว่างทำการ work up ของ AIP ในรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AIP อยู่ก่อนแล้วและมี onset ของ retroperitoneal fibrosis เกิดขึ้นพร้อมๆ กันหรือเกิดขึ้นขณะมีการกำเริบ (relapse) ของ AIP นั้น การวินิจฉัยมักทำได้ง่ายโดยการตรวจพบลักษณะทางภาพถ่ายรังสีดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับพบระดับ serum IgG4 สูง แต่ในผู้ป่วยบางรายมี onset ของ retroperitoneal fibrosis นำมาก่อนหรือตามหลัง onset ของ AIP ซึ่ง CT scan ไม่พบความผิดปกติที่ตับอ่อน (ภาพที่ 3) ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจระดับ serum IgG4 ในผู้ป่วย idiopathic retroperitoneal fibrosis ด้วย หากพบว่ามียกระดับสูงควรให้การรักษาและติดตามแบบ IgG4-related disease

นอกจากนี้ retroperitoneum ยังเป็นตำแหน่งที่มักตรวจพบเนื้องอกอื่นๆ เช่น malignant lymphoma, desmoid fibromatosis และ liposarcoma ได้อีกด้วย จึงต้องวินิจฉัยแยกโรคและภาวะต่างๆ เหล่านี้ด้วยเสมอ^{2,9} และแม้จะพบได้น้อยมาก แต่บางครั้งอาจต้องแยกจากการลุกลามของมะเร็งตับอ่อนไปยังบริเวณรอบๆ superior mesenteric artery ด้วย

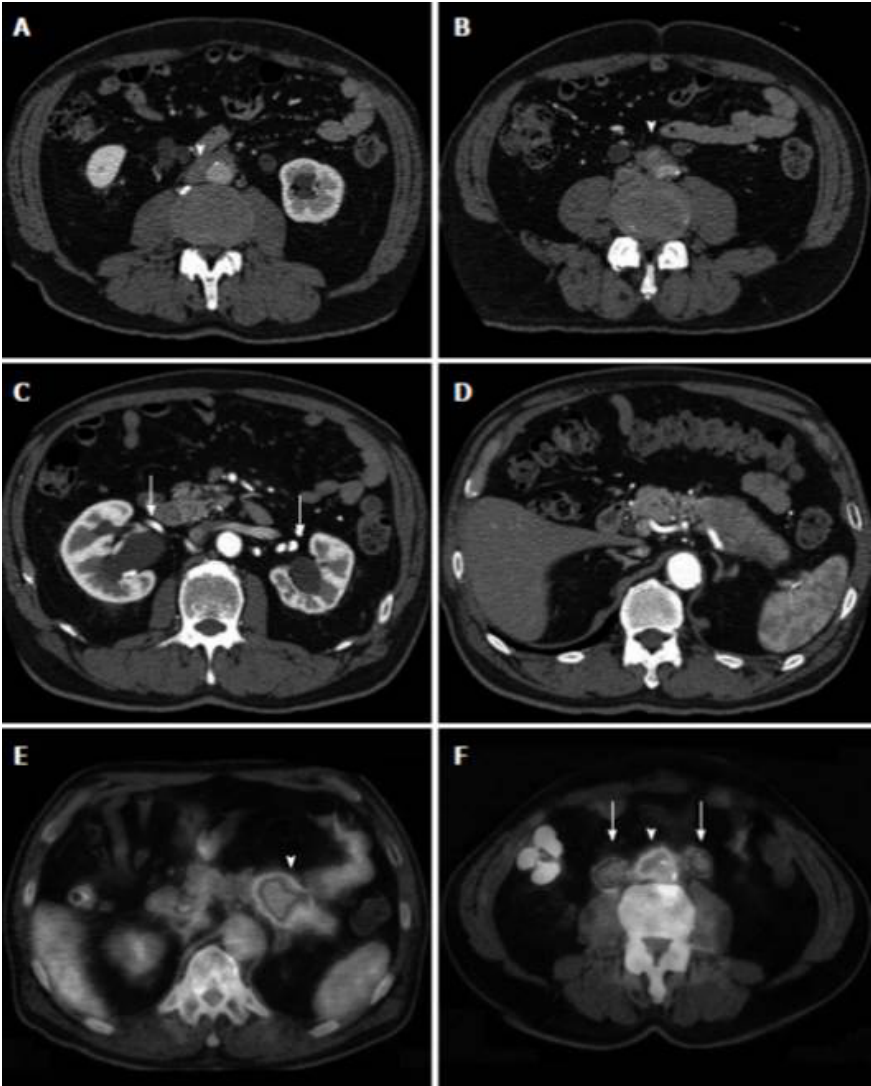
MRI

เป็นอีกทางเลือกหนึ่งนอกจาก CT ในการวินิจฉัย retroperitoneal fibrosis มีข้อดีคือผู้ป่วยไม่ต้องสัมผัสรังสี ลดความเสี่ยงการบาดเจ็บของไตจากสารทึบรังสี แต่ข้อเสียคือราคาสูงกว่า ใช้เวลานานกว่า และการแปลผลขึ้นอยู่กับความเชี่ยวชาญในสถาบันนั้นๆ ลักษณะที่ตรวจพบคือบริเวณที่เป็น hypointense ใน T1-weighted images และ hyperintense ใน T2-weighted images ในระยะแรกของโรคหรือขณะที่โรคกำลังดำเนิน (active) อยู่^{2,50} แต่จะพบเป็น hypointense ใน T2-weighted images ในระยะท้ายของโรค



ภาพที่ 3 Retroperitoneal fibrosis occurring before onset of AIP. **A, B:** Soft tissue surrounding abdominal aorta was diagnosed with retroperitoneal fibrosis without pancreatic abnormality. **C, D:** Swelling of pancreas with high serum IgG4 was diagnosed with AIP with improvement of retroperitoneal fibrosis after discontinuation of prednisolone treatment.

การศึกษาของ Mirault และคณะ⁵¹ ได้รายงานลักษณะสำคัญที่แตกต่างกันของ MRI ระหว่าง idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF) กับ retroperitoneal fibrosis จากมะเร็ง (malignancy) ที่เป็นอยู่ก่อนแล้ว (m-RPF) พบว่าขอบเขตของพังผืดที่ขึ้นไปสูงกว่าระดับหลอดเลือดแดงของไตและลงมาต่ำกว่า aortic bifurcation นั้นพบได้บ่อยกว่าใน m-RPF อย่างมีนัยสำคัญ (47% vs 0%; $P=0.001$) ส่วนขอบเขตของพังผืดที่พบอยู่ด้านหลังของหลอดเลือดแดงเอออร์ตานั้นพบได้มากกว่าใน RPF (5 vs 2 mm; $P=0.03$) และการมี medial deviation ของท่อไตนั้นพบได้น้อยกว่าใน m-RPF (24% vs 83%; $P=0.001$)



ภาพที่ 4 Typical retroperitoneal fibrosis associated with AIP. **A** and **B**: Soft tissue (arrow) surrounds abdominal aorta and common iliac artery; **C**: Bilateral hydronephrosis (arrows); **D**: Swelling and capsule-like rim in body and tail of pancreas. **E**, **F**: FDG PET high uptake in body and tail of pancreas (arrowhead) and in the retroperitoneal fibrosis lesions (arrowhead) surrounding common iliac artery, arrows indicate dilated urinary ducts).



FDG PET scan

การทำ ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) scans ในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จะพบ uptake ที่ periaortic soft tissue density (ภาพที่ 4) ถ้าตรวจพบ increased activity ในหลายตำแหน่ง ควรนึกถึงโรคที่มีอาการในหลายระบบ เช่น IgG4-related disease, ECD หรือ malignancy มากกว่า

การทำ PET scan ยังอาจใช้ติดตามการรักษาเพื่อดูเนื้อเยื่อที่เหลือว่ายังคงมีการอักเสบดำเนินอยู่หรือไม่ เพื่อใช้เป็นตัวชี้ถึงความจำเป็นที่จะต้องให้ยาเคมีบำบัดต่อไป แต่เนื่องจากการตรวจ PET scan มีค่าใช้จ่ายสูง การติดตามผู้ป่วยจึงมักใช้ลักษณะทางคลินิกที่จะบ่งบอกถึงการดำเนินโรคเช่น โลหิตจาง หรือใช้ค่าที่บ่งบอกถึงการอักเสบเช่น ESR และ CRP ทดแทนมากกว่า

Radioisotopic Mag-3 scans

เป็นเครื่องมือการตรวจที่มีประโยชน์มากทั้งในการประเมินเบื้องต้นและการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อเนื่องในระยะยาวในรายที่ retroperitoneal fibrosis เกิดร่วมกับ การอุดตันของทางเดินปัสสาวะ โดยดูที่ excretion phase ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจควรจะต้องมี glomerular filtration rate (GFR) ที่ดีเพียงพอที่จะขับไอโซโทปจาก renal parenchyma ไปยัง collecting system ได้ โดยควรมีค่าไม่ต่ำกว่า 25 mL/min ในขั้นตอนการตรวจควรให้ยา furosemide ทางหลอดเลือดดำในช่วง diuresis phase ด้วย หลังจากนั้นจึงคำนวณค่าครึ่งชีวิตของการขับออก (excretion half-time; $T_{1/2}$) จากไตแต่ละข้าง ซึ่งค่าครึ่งชีวิตนี้แตกต่างกันบ้างแล้วแต่เกณฑ์วิธีที่ใช้ในการตรวจและค่าปกติของแต่ละศูนย์ที่ทำการตรวจ โดยทั่วไปค่าครึ่งชีวิตควรน้อยกว่า 10 นาที การอุดตันบางส่วน (partial obstruction) มักมีค่าประมาณ 11-20 นาที และค่ามากกว่า 20 นาทีนั้นเข้าได้กับการอุดตันอย่างสมบูรณ์ (complete obstruction)

การตรวจอื่นๆ เช่น ultrasound ซึ่งมักทำเป็นอย่างแรกเนื่องจากทำได้ง่าย และ non invasive โดยทั่วไปจะพบลักษณะเป็น hypo- หรือ iso-echoic mass

ล้อมรอบ aorta อย่างไรก็ตามพบว่ามีควมไว (sensitivity) ค่อนข้างต่ำ และมักจะใช้ประโยชน์ในการดูว่ามี hydronephrosis ร่วมด้วยหรือไม่มากกว่า ส่วนการทำ urogram นั้นมีประโยชน์ในการใช้ดูขอบเขตและตำแหน่งของท่อไตที่ถูกกดหรือมีการอุดตัน แต่อาจไม่ได้ประโยชน์ถ้าผู้ป่วยได้รับการใส่ stent ที่ท่อไตทั้งสองข้างอยู่ก่อนแล้ว

การรักษา

แม้ในปัจจุบันยังมีการถกเถียงกันเกี่ยวกับการจำแนกประเภท (classification) และพยาธิสรีรวิทยาของ retroperitoneal fibrosis แต่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าพยาธิวิทยาของภาวะนี้คือการอักเสบที่ดำเนินไปสู่การเกิดพังผืด ถ้าไม่ได้รับการรักษากระบวนการอักเสบและพังผืดจะนำไปสู่การอุดตันของท่อไตในที่สุด และอาจมีการสูญเสียหน้าที่การทำงานของไตได้ ฉะนั้นเป้าหมายของการรักษาคือหยุดกระบวนการอักเสบ ทำให้พังผืดลดลง และป้องกันการบาดเจ็บเรื้อรังของไตจากการอุดตันของท่อไต โดยทั่วไปมักต้องให้การรักษาในรายที่มีอาการทางคลินิก เช่น อ่อนเพลีย น้ำหนักลด ปวดท้องหรือปวดหลัง รวมทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะไตบวม (hydronephrosis) หรือไตวายเฉียบพลันจากการอุดตันของท่อไต (ureteral obstruction)⁵² ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการอาจใช้วิธีการตรวจติดตามเป็นระยะ

การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

ไม่มียากดภูมิคุ้มกันชนิดใดที่มีการศึกษาว่าดีกว่าชนิดอื่นๆ ในการรักษา retroperitoneal fibrosis การทบทวนการศึกษาในอดีตนั้นอาจแปลผลได้ยากเนื่องจากส่วนมากทำในผู้ป่วยกลุ่มเล็กๆ อีกทั้งรูปแบบของ retroperitoneal fibrosis ในแต่ละการศึกษาก็ค่อนข้างแตกต่างกัน รวมถึงเกณฑ์ที่ใช้ในการคัดเลือกผู้ป่วยและ primary end points ก็ไม่ตรงกัน จนถึงปัจจุบันมีเพียงการศึกษาเดี่ยวที่เป็น randomized controlled trial (RCT) และหลายการศึกษาเป็น prospective case series^{7,52,53} ส่วนที่เหลือเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective series) และ case reports ยากดภูมิคุ้มกันที่มีข้อมูลมากที่สุดคือ corticosteroids, tamoxifen



และ MMF

การรักษาที่เป็น first line ของ retroperitoneal fibrosis ไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตามคือการใช้ยา corticosteroids เป็นที่ทราบกันดีว่า corticosteroids มีฤทธิ์ต้านการอักเสบและใช้รักษาภาวะที่มีการอักเสบจากหลายสาเหตุในเกือบทุกอวัยวะของร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่ามีฤทธิ์จำกัดในการต้านการเกิดพังผืด (limited antifibrotic properties) อย่างเช่นในภาวะ nonviral autoimmune hepatic fibrosis นั้นพบว่า prednisolone ช่วยทำให้โรคสงบและมีลักษณะทาง histology ดีขึ้น ยาในระดับสูงใช้ในการรักษาภาวะพังผืดในปอดโดยมีอัตราการตอบสนองที่ 10-40%⁵⁴

สำหรับการรักษา retroperitoneal fibrosis นั้นรายงานเกือบทั้งหมดที่ใช้ corticosteroid อย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นๆ เนื่องจากมีราคาถูกและออกฤทธิ์เร็วในการลดการอักเสบ ผู้ป่วยจะรู้สึกว่ามีอาการดีขึ้น มีระดับ hemoglobin เพิ่มขึ้น และมีค่าบ่งชี้การอักเสบลดลงภายใน 4-6 สัปดาห์ ยังไม่มีการศึกษาถึงขนาดยาที่เหมาะสมที่สุดในการรักษา การศึกษาหนึ่งที่เป็น RCT ทำในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จำนวน 36 รายนำมาสุ่มโดยการให้ prednisolone อย่างเดียวหรือให้ร่วมกับ tamoxifen โดยเริ่มให้ prednisolone 1 mg/kg/d เป็นเวลาหนึ่งเดือนหรือจนกระทั่งมีอาการทางคลินิกสงบลง แล้วสุ่มให้ prednisolone ต่อแล้วค่อยๆ ลดขนาดยาลงในระยะเวลา 7 เดือน หรือเปลี่ยนเป็นให้ tamoxifen เป็นเวลา 7 เดือน โดยกำหนดให้ภาวะสงบของโรคคือ มีอาการทั่วไปดีขึ้นและค่า ESR/CRP กลับมาปกติ พบว่าผู้ป่วยเพียง 6% ในกลุ่มที่ได้ prednisolone มีอาการกำเริบ (relapse) ขณะรับการรักษา เทียบกับกลุ่มที่ได้ tamoxifen ที่สูงถึง 39% และเมื่อตรวจติดตามไปหลังจากหยุดการรักษาแล้วพบว่ามีอาการกำเริบในกลุ่มที่ได้ prednisolone 11.8% เทียบกับ 18.2% ในกลุ่มที่ได้ tamoxifen โดยขนาดของก้อนรอบเอว ออร์ตาเล็กลงมากกว่าชัดเจนในกลุ่มที่ได้ prednisolone แต่ไม่มีความแตกต่างกันของระยะเวลาการเอา stent ออกจากท่อไต โดยสรุปประสิทธิภาพของ prednisolone ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ retroperitoneal fibrosis นั้นดีกว่า tamoxifen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵²

นอกจากนี้ยังมีรายงานอีกหลายกรณีผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จในการรักษาด้วย tamoxifen^{10,72-74} มีการศึกษาไปข้างหน้าการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จำนวน 55 รายที่ได้รับการรักษาด้วย tamoxifen ในขนาด 20 mg รับประทานวันละสองครั้งเพียงอย่างเดียว โดยมี primary end points คือ มีอาการทางคลินิกดีขึ้นใน 6 สัปดาห์ ก้อนรอบเอออร์ตามีขนาดคงที่หรือลดลงภายในระยะเวลา 4 เดือน ร่วมกับต้องมีขนาดลดลงภายในระยะเวลา 8 เดือน และการอุดตันของท่อไตดีขึ้นพอที่จะเอา stent ออกได้ พบว่ามีผู้ป่วย 65% ที่ได้ primary end points ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ อ่อนเพลีย และความต้องการทางเพศลดลงในผู้ป่วยชาย ประมาณ 32% ของผู้ป่วยที่ได้ end points มีอาการกำเริบ โดยระยะเวลาตั้งแต่หยุดการรักษาจนอาการกำเริบอยู่ที่ 26 เดือน เมื่อรวมผู้ป่วยที่ไม่ได้ end points ตั้งแต่แรกกับผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบพบว่าโดยรวมแล้วการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ทำให้การใช้ tamoxifen เพียงอย่างเดียวในการรักษานั้นไม่เป็นที่น่าพอใจนัก⁵³

ยาอีกชนิดหนึ่งที่น่าสนใจที่มีประสิทธิภาพในการรักษาคือ mycophenolate mofetil (MMF) ร่วมกับการให้ prednisolone ขนาดต่างๆ MMF นั้นออกฤทธิ์ยับยั้ง inosine monophosphate dehydrogenase ซึ่งจะไปขัดขวางการตอบสนองของ B และ T cells และยังสามารถทำให้พังผืดลดลงได้ในสัตว์ทดลอง จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis จำนวน 28 รายที่ได้รับการรักษาด้วย MMF ร่วมกับสเตียรอยด์ขนาดต่างๆ โดยให้ prednisolone 40 mg เป็นเวลา 30 วัน และลดขนาดลง 10 mg ในแต่ละเดือน ร่วมกับ MMF 1,000 mg รับประทานวันละสองครั้งต่อเนื่องไปจนกระทั่งการอุดตันของท่อไตดีขึ้นเป็นเวลา 6 เดือนแล้วหรือให้นานเป็นเวลา 6 เดือนหลังจากที่มีอาการดีขึ้นและขนาดก้อนรอบเอออร์ตาลดลง 25% เทียบกับก่อนรักษาในรายที่ไม่มีการอุดตันของท่อไต โดยรวมแล้วผู้ป่วยได้รับการรักษานานประมาณ 29.3 เดือน พบว่าอาการทาง systemic ดีขึ้น และค่าการอักเสบกลับมามากติในผู้ป่วยทุกราย ผู้ป่วย 89% มีขนาดก้อนลดลงมากกว่า 25% ในรายที่มีการอุดตันของท่อไตพบว่า 86% สามารถเอา stent ออกได้ เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเป็น African American ซึ่งอาจเป็นผลจากการมี

rapid metabolism ของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยรวมมีผู้ป่วยเพียง 7% เท่านั้นที่มีอาการกำเริบ อาจเนื่องจากได้รับการรักษาเป็นระยะเวลาที่นานกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น

นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ยาอื่น ๆ ในการรักษาแบบย้อนหลังขนาดเล็กและ case reports หลายรายงาน โดยพบความสำเร็จในการรักษาด้วย cyclosporine, methotrexate, azathioprine, cyclophosphamide และ colchicines^{40,41,55-57} เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานถึงความสำเร็จในการรักษาด้วย immunologic agents ได้แก่ infliximab และ rituximab ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน^{29,58}

สำหรับการรักษา IgG4-related retroperitoneal fibrosis ในการศึกษาของ Zen และคณะ¹⁰ พบว่าการรักษา retroperitoneal fibrosis ด้วยสเตียรอยด์นั้นได้ผลดีโดยไม่ขึ้นกับว่ามี IgG4-related disease ร่วมด้วยหรือไม่ และไม่ขึ้นกับระดับของ serum IgG4 สเตียรอยด์ยังใช้เป็นการรักษามาตรฐานใน AIP⁵⁹ ข้อบ่งชี้ในการให้ยาคือ มีอาการ เช่น obstructive jaundice จาก sclerosing cholangitis, abdominal pain และ hydronephrosis จาก retroperitoneal fibrosis⁶⁰ ดังนั้นจึงแนะนำให้รักษาด้วยสเตียรอยด์ในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis ที่มี AIP ร่วมด้วยซึ่งก็คือ IgG4-related retroperitoneal fibrosis นั้นเอง ขนาดยาที่ใช้เริ่มต้นคือ 30-40 mg/d (0.6 mg/kg per day)⁵⁹ โดยมักมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ผู้ป่วยส่วนใหญ่รอยโรคที่ตบอ่อนและ retroperitoneal fibrosis จะดีขึ้นหลังจากเริ่มให้การรักษา Fujimori และคณะ⁶¹ รายงานผลการรักษาในจำนวนผู้ป่วย 8 รายพบว่ามีอาการทางคลินิกดีขึ้นถึง 7 ราย ส่วนอีก 1 รายนั้นไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างไรก็ตามแม้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์มักมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีแต่ก็มีผู้ป่วยบางรายที่ไม่ตอบสนอง ยังไม่ทราบถึงกลไกการเกิด steroid resistance ที่ชัดเจน และเป็นการยากที่จะทำนายถึงประสิทธิผลของสเตียรอยด์ก่อนให้การรักษา ในการศึกษาของ Zen และคณะ¹⁰ พบว่าผู้ป่วยหนึ่งรายที่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์มีการกลับเป็นซ้ำถึงสองครั้ง อย่างไรก็ตามพบว่าอาการของโรคสงบลง (remission) หลังให้สเตียรอยด์กลับไปใหม่ ในบางรายการกลับเป็นซ้ำ

เกิดหลังจากหยุดยา ในรายอื่นๆ พบว่าอาจไม่สามารถเอา ureteral stent ออกได้ เนื่องจากตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ฉะนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อที่จะประเมินผลการรักษาและการพยากรณ์โรคในระยะยาวในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis แม้จะมีรายงานการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นๆ ในผู้ป่วย IgG4-related disease ที่พบมีการกลับเป็นซ้ำหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ แต่ก็ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในการใช้ยาต่างๆ เหล่านี้⁶²⁻⁶⁴

การรักษาด้วยการผ่าตัด

การรักษาด้วยการผ่าตัดในรายที่ท่อไตถูกกดเบียดโดยอาจทำร่วมกับการให้ corticosteroids หรือไม่ก็ได้นั้นเป็นการรักษาหลักใน retroperitoneal fibrosis แต่เดิมข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดคือการพบหลักฐานทางภาพถ่ายรังสีที่แสดงว่ามี การอุดตันของท่อไต หรือมีการทำงานของไตแยกลง ในปัจจุบันการรักษาเปลี่ยนมาเป็นการรักษาด้วยยาเป็นหลัก ทำให้ข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดเปลี่ยนไปจากเดิม โดยมักใช้เป็น second line หลังจากไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางอายุรกรรม รวมถึงในรายที่มีข้อห้ามในการให้ยาหรือไม่ต้องการที่จะได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลานาน

นอกจากนี้แพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยควรจะต้องมีความรู้ความเข้าใจในการดูแลรักษาภาวะท่อไตอุดตัน ชนิดของ stent ที่ใช้ ภาวะแทรกซ้อน และระยะเวลาในการเปลี่ยน stent การใส่ ureteral stent ส่วนมากมักทำผ่านทางกล้องส่องกล้องกระเพาะปัสสาวะ (cystoscopy) ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าการใช้ท่อโลหะนั้นเพิ่มอัตราความสำเร็จของการรักษาในรายที่มีการกดเบียดของท่อไตจากภายนอกอย่างมากจากมะเร็งในส่วนหลังช่องท้องหรือมะเร็งบริเวณอุ้งเชิงกราน⁶⁵ แต่ยังไม่มียังมีข้อมูลในผู้ป่วย retroperitoneal fibrosis ภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ stent ได้แก่ การติดเชื้อ อากาศปวดเวลาปัสสาวะ การอุดตันของ stent ด้วยแคลเซียมหรือตะกอนแร่ธาตุต่างๆ ซึ่งมีผลต่อ patency ของ stent และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเปลี่ยนหรือเอา stent ออก โดยทั่วไปแนะนำให้เปลี่ยน stent ทุกสามเดือนจนกระทั่งสามารถเอาออกได้

การใส่ nephroureteral stent (NUS) ซึ่งมีรูด้านข้าง (side holes) ผ่านทางผิวหนัง (percutaneous) ไปยัง renal pelvis ลงไปตามท่อไตจนไปถึง

กระเพาะปัสสาวะ มักใช้ในระยะเวลาแรกเมื่อได้รับการวินิจฉัยโดยเฉพาะในรายที่มีขอบเขตการกดเบียดท่อไตอย่างกว้างขวาง ข้อดีของ NUS คือสามารถระบายปัสสาวะออกมาได้ก่อน เมื่อพิจารณาแล้วว่าท่อไตเริ่มเปิดมากขึ้นเพียงพอที่จะสามารถใส่ internal stent ได้แล้วค่อยทดลอง clamp NUS ที่อยู่ด้านนอก และลองดู antegrade flow ถ้าสำเร็จให้วาง internal stent ด้วย guide wire ผ่านทาง NUS

Percutaneous nephrostomy (PCN) tubes นั้นส่วนมากมักสงวนไว้ใช้ในรายที่มีการกดเบียดท่อไตจากทางด้านนอกที่รุนแรง และยังไม่ปลอดภัยพอที่จะใส่ internal stent หรือ NUS ผู้ป่วยที่ใส่ PCN ควรได้รับการประเมินเพื่อเปลี่ยนเป็น internal stent เป็นระยะ

เมื่อขนาดของก้อนรอบหลอดเลือดแดงเออร์ตาเล็กลงและไม่พบการกดเบียดท่อไตจากภาพถ่ายรังสีแล้ว ควรพิจารณาเอา stent ออกอย่างถาวร โดยมีคำแนะนำให้ทดลองเอาออกเพียงข้างเดียวก่อนในรายที่ใส่ทั้งสองข้างควรติดตามดูอาการ ปริมาณปัสสาวะ ตรวจ creatinine และ potassium เป็นระยะ ถ้าไม่พบลักษณะที่บ่งชี้ว่ามีการอุดตันให้ทำ Mag-3 nuclear scan เมื่อครบ 14 วัน ถ้าพบการขับปัสสาวะปกติค่อยเอา stent ข้างที่เหลือออก ในระหว่างนี้อาจพบลักษณะการอุดตันบางส่วนได้เพราะท่อไตบวมเนื่องจากการใส่ stent เป็นระยะเวลานาน กรณีที่ยังพบการอุดตันบางส่วนอยู่ให้ทำการตรวจดังกล่าวซ้ำในอีกสองสัปดาห์ ถ้ายังพบอีกให้พิจารณาการใส่ stent ใหม่อีกครั้ง¹

การตรวจติดตามในระยะยาว

ดังที่กล่าวมาแล้วว่า retroperitoneal fibrosis นั้นมีอัตราการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างสูง^{52,53} ผู้ป่วยจึงควรได้รับการตรวจติดตามไปตลอดชีวิตหลังหยุดการรักษา ด้วยยาคุมกำเนิด โดยตรวจค่าการทำงานของไต ความเข้มข้นของเม็ดเลือด รวมถึงการอักเสบทุกเดือนในช่วงหกเดือนแรก หลังจากนั้นติดตามทุกสามเดือน 1 แนะนำผู้ป่วยให้รีบมาพบแพทย์ถ้ากลับมามีอาการปวดหรือน้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ

บทสรุป

Retroperitoneal fibrosis เป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริง โดยพบมีลักษณะของ fibroinflammation เกิดขึ้นใน retroperitoneal tissue รอบ infrarenal aorta และลุกลามไปส่วนข้างเคียง ไม่มีอาการจำเพาะเจาะจง การวินิจฉัยนั้นอาศัยภาพถ่ายรังสีเป็นหลักซึ่งยังใช้ในการติดตามผลการรักษาด้วย จากการศึกษามากขึ้นเรื่อยๆ จึงเริ่มมีการรู้จัก retroperitoneal fibrosis ว่าส่วนหนึ่งนั้นเป็นรอยโรคที่พบได้นอกตับอ่อนของโรคตับอ่อนอักเสบอโตอิมมูน (AIP) และพบร่วมในกลุ่ม IgG4-related disease ได้ประมาณ 10% ซึ่งในกรณีนี้สามารถเกิดได้โดยมี onset ที่แตกต่างไปจากรอยโรคอื่นๆ ใน IgG4-related disease รวมถึง AIP ด้วย จึงมีคำแนะนำให้ตรวจ IgG4 assay ในการวินิจฉัย หากมีระดับ IgG4 สูงควรรักษาและตรวจติดตามเช่นเดียวกับ IgG4-related disease การรักษาหลักคือการใช้ corticosteroids โดยไม่ขึ้นกับสาเหตุ โดยมีการตอบสนองต่อการรักษาค่อนข้างดี

อย่างไรก็ตาม โดยภาพรวมแม้จะมีการรวบรวมการศึกษาที่ผ่านมามากขึ้น แต่ความเข้าใจใน retroperitoneal fibrosis นั้นยังคงมีค่อนข้างน้อย ทั้งในด้านการจำแนกประเภท พยาธิสรีรวิทยา และการรักษาที่เหมาะสม เนื่องจากในแต่ละการศึกษาหนึ่งยังไม่มีความชัดเจนที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน มีผู้ป่วยจำนวนน้อย และมี end points ของการรักษาที่แตกต่างกัน ทำให้ความรู้ในการให้การดูแลรักษาที่เหมาะสมนั้นยังคงมีจำกัด ในอนาคตควรต้องมีการให้คำจำกัดความที่เป็นมาตรฐานสากลและเน้นการทำ multicenter RCT เพื่อที่จะได้การรักษาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดและสามารถพยากรณ์โรคในระยะยาวได้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:365-81.
2. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2006;367:241-51.



3. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol*. 1948;59:1072-9.
4. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:202-7.
5. Li KP, Zhu J, Zhang JL, Huang F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (RPF): clinical features of 61 cases and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011;30:601-5.
6. Gomez Garcia I, Sanchez Castano A, Romero Molina M, Rubio Hidalgo E, Garcia Betancourth N, Labra Gonzalez R, et al. Retroperitoneal fibrosis: single-centre experience from 1992 to 2010, current status of knowledge and review of the international literature. *Scand J Urol*. 2013;47:370-7.
7. Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann Intern Med*. 2011;154:31-6.
8. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Mets_rinne K, Saha H, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2004;363:1422-6.
9. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, Bosio S, Greco P, Manenti L, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int*. 2007;72:742-53.
10. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1833-9.
11. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, Connolly JO. Hyper-IgG4 disease: report and characterization of a new disease. *BMC Med*. 2006;4:23.
12. Yamashita K, Haga H, Mikami Y, Kanematsu A, Nakashima Y, Kotani H, et al. Degree of IgG4+ plasma cell infiltration in retroperitoneal fibrosis with or without multifocal fibrosclerosis. *Histopathology* 2008;52:404-9.
13. Takuma K, Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Igarashi Y. Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Intern Med*. 2010;49:529-33.
14. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J*



- Gastroenterol. 2006;41:1197-205.
15. Ohta N, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Saito F, Kakehata S, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related sclerosing sialadenitis. *Laryngoscope*. 2012;122:572-7.
 16. Koep L, Zuidema GD. The clinical significance of retroperitoneal fibrosis. *Surgery*. 1977;81:250-7.
 17. Lepage-Savary D, Vallieres A. Ergotamine as a possible cause of retroperitoneal fibrosis. *Clin Pharm*. 1982;1:179-80.
 18. Ahmad S. Association of metoprolol and retroperitoneal fibrosis. *Am Heart J*. 1996;131:202-3.
 19. Doherty CC, McGeown MG, Donaldson RA. Retroperitoneal fibrosis after treatment with atenolol. *Br Med J*. 1978;2:1786.
 20. Rimmer E, Richens A, Forster ME, Rees RW. Retroperitoneal fibrosis associated with timolol. *Lancet*. 1983;1:300.
 21. Lewis CT, Molland EA, Marshall VR, Tresidder GC, Blandy JP. Analgesic abuse, ureteric obstruction, and retroperitoneal fibrosis. *Br Med J*. 1975;2:76-8.
 22. Ahmad S. Methyldopa and retroperitoneal fibrosis. *Am Heart J*. 1983;105:1037-8.
 23. Waters VV. Hydralazine, hydrochlorothiazide and ampicillin associated with retroperitoneal fibrosis: case report. *J Urol*. 1989;141:936-7.
 24. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, Haage P, Roth S. Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: results of a urological registry. *J Urol*. 2011;185:526-31.
 25. Martorana D, Vaglio A, Greco P, Zanetti A, Moroni G, Salvarani C, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum*. 2006;55:126-30.
 26. Vivas I, Nicolas AI, Velazquez P, Elduayen B, Fernandez-Villa T, Martinez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol*. 2000;73:214-22.
 27. Vaglio A, Palmisano A, Ferretti S, Alberici F, Casazza I, Salvarani C, et al. Peripheral inflammatory arthritis in patients with chronic periaortitis: report of



- five cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:315-8.
28. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
 29. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1136-9.
 30. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, Ferretti S, Garini G, Buzio C. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med*. 2003;114:454-62.
 31. Vaglio A, Greco P, Corradi D, Palmisano A, Martorana D, Ronda N, et al. Autoimmune aspects of chronic periaortitis. *Autoimmun Rev*. 2006;5:458-64.
 32. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006;367:241-51.
 33. Mitchinson MJ. Retroperitoneal fibrosis revisited. *Arch Pathol Lab Med*. 1986;110:784-6.
 34. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch Pathol Lab Med*. 1990;114:383-7.
 35. Ormond JK. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a discussion of the etiology. *J Urol*. 1965;94:385-90.
 36. Klein J, Sato A. The HLA System. *N Engl J Med*. 2000;343:782-6.
 37. Lichon FS, Sequeira W, Pilloff A, Skosey JL. Retroperitoneal fibrosis associated with systemic lupus erythematosus: a case report and brief review. *J Rheumatol*. 1984;11:373-4.
 38. LeBlanc CM, Inman RD, Dent P, Smith C, Babyn P, Laxer RM. Retroperitoneal fibrosis: an extraarticular manifestation of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2002;47:210-4.
 39. De la Iglesia Martinez F, Grana Gil J, Gomez Veiga F, Rodriguez Garcia J, Gomez Rodriguez N, Atanes Sandoval A. The association of idiopathic retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1992;19:1147-9.
 40. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispen T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:469-77.



41. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*. 2007;45:1538-46.
42. Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, et al. Circulating naive and CD4+CD25 high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36:133-40.
43. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002;359:1403-4.
44. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38:982-4.
45. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 2006;41:613-25.
46. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539-51.
47. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22:21-30.
48. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1833-9.
49. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, Bosio S, Greco P, Manenti L, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int*. 2007;72:742-53.
50. Vivas I, Nicolás AI, Velázquez P, Elduayen B, Fernández- Villa T, Martínez-Cuesta A. Retroperitoneal fibrosis: typical and atypical manifestations. *Br J Radiol*. 2000;73:214-22.
51. Mirault T, Lambert M, Puech P, Argatu D, Renaud A, Duhamel A, et al. Malignant retroperitoneal fibrosis: MRI characteristics in 50 patients. *Medicine (Balti-*



- more). 2012;91:242-50.
52. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378:338-46.
 53. van Bommel EF, Pelkmans LG, van Damme H, Hendriksz TR. Long-term safety and efficacy of a tamoxifen-based treatment strategy for idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Intern Med*. 2013;24:444-50.
 54. Paz Z, Shoenfeld Y. Antifibrosis: to reverse the irreversible. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38:276-86.
 55. Marzano A, Trapani A, Leone N, Actis GC, Rizzetto M. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:427-8.
 56. Scavalli AS, Spadaro A, Ricciari V, Ricciuti GP, Taccari E, Marini M, et al. Long-term follow-up of low-dose methotrexate therapy in one case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Rheumatol*. 1995;14:481-4.
 57. Vega J, Goecke H, Tapia H, Labarca E, Santamarina M, Martinez G. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with colchicine and steroids: a case series. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:628-37.
 58. Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Versari A, Boiardi L, et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:776-8.
 59. Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2007;42 Suppl 18:50-58.
 60. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58:1504-7.
 61. Fujimori N, Ito T, Igarashi H, Oono T, Nakamura T, Niina Y, et al. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:35-41.
 62. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large



- US center. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2295-306.
63. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:151-6.
64. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology.* 2008;134:706-15.
65. Abbasi A, Wyre H, Ogan K. Use of full-length metallic stents in malignant ureteral obstruction. *J Endourol.* 2013;27:640-5.

Gastric Intestinal Metaplasia

อัจฉราภรณ์ คงนาค
ธนศ ชิตาพนารักษ์

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

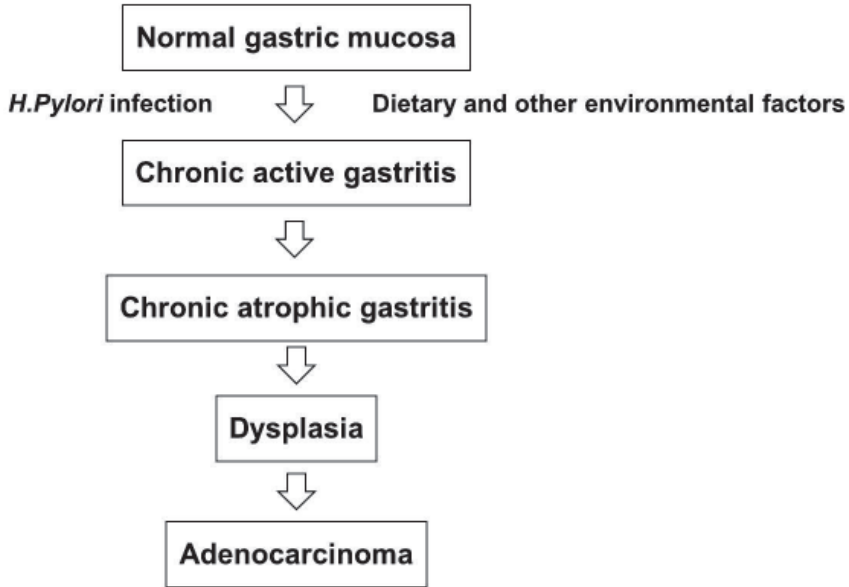
บทนำ

มะเร็งกระเพาะอาหาร จำแนกได้เป็น 2 กลุ่ม ตาม Lauren classification ได้แก่ diffuse type และ intestinal type โดย intestinal type เป็นมะเร็งที่พบในผู้ป่วยอายุมาก และมีกลไกการเกิดผ่าน Correa cascade¹ โดยเริ่มจาก non-atrophic gastritis, multifocal atrophic gastritis จากนั้นกลายเป็น intestinal metaplasia แล้วเกิด dysplasia จนกลายเป็นมะเร็งในที่สุด ขั้นตอนดังกล่าวจะถูกกระตุ้นจากเชื้อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (ภาพที่ 1)

ประเทศไทยเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารต่ำ โดยพบได้เป็นอันดับที่ 5 ในผู้ชายและอันดับที่ 9 ในผู้หญิง จึงยังไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในผู้ที่ไม่มีอาการ ดังนั้นการเลือกติดตามตรวจคัดกรองผู้ที่มี intestinal metaplasia ซึ่งเป็น precancerous lesion ของโรคนี้ น่าจะได้ประโยชน์มากกว่า เนื่องจากผู้ป่วยที่ตรวจพบ intestinal metaplasia เพิ่มโอกาสการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากถึง 6 เท่า²

ชนิดของ gastric intestinal metaplasia

Intestinal metaplasia คือการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเยื่อบุกระเพาะอาหารไปเป็นลักษณะของเยื่อบุลำไส้เล็ก³ ซึ่งมักเกิดจากการถูกกระตุ้นซ้ำๆ ของเนื้อเยื่อบุกระเพาะอาหาร และส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori*

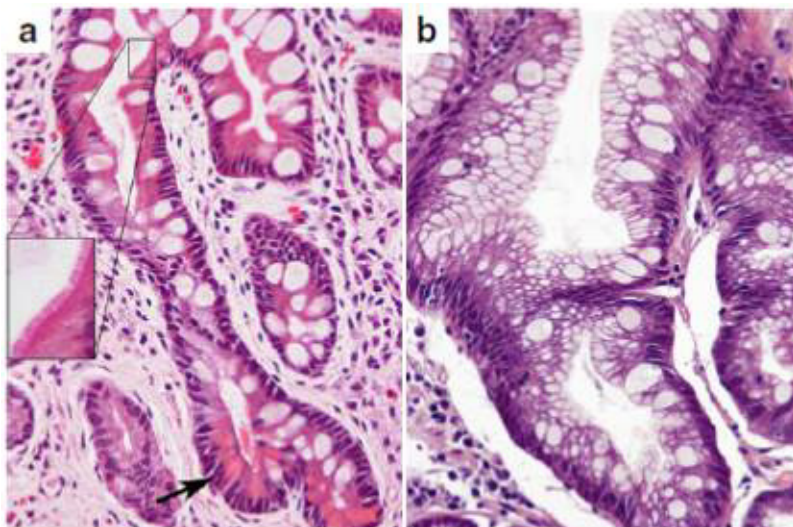


ภาพที่ 1 Correa cascade ของมะเร็งกระเพาะอาหาร

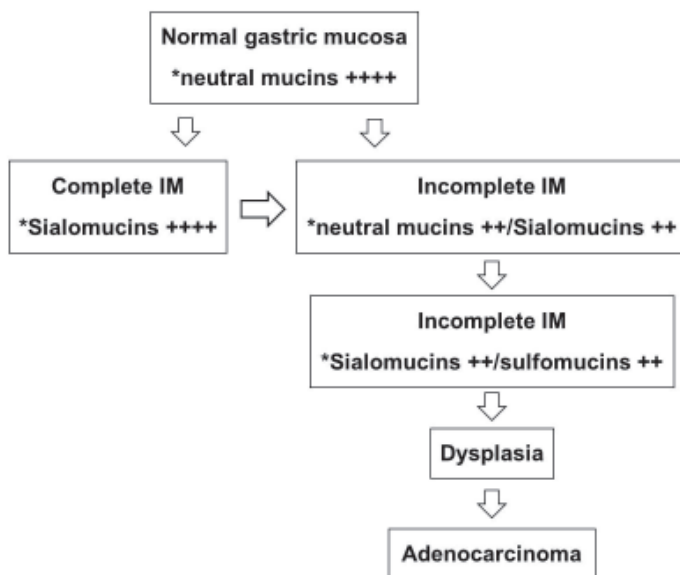
Intestinal metaplasia ถูกจัดแบ่งได้หลายวิธี แต่วิธีที่นิยมใช้คือวิธีของ Jass และ Fillipe³ ซึ่งจะแบ่งชนิดของ intestinal metaplasia ออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. Complete type (type I) พบมีลักษณะของ eosinophilic enterocytes ซึ่งจะเห็น well defined brush border (absorptive microvilli) (ภาพที่ 2) รวมทั้ง พบ Paneth cells และ goblet cells ซึ่งสร้าง sialomucins เหมือนลำไส้เล็ก⁴

2. Incomplete type (type II และ III) คือมีเยื่อบุเหมือนลำไส้ใหญ่ โดยมี droplets หลายขนาดรูปร่าง irregular โดยที่ไม่มี brush border เยื่อบุชนิดนี้สร้าง sialomucins และหรือ sulphomucins โดย type II จะสร้าง neutral และ acidic sialomucins ส่วน type III จะสร้าง sulfomucins (ซึ่ง sulfomucins แยกจาก sialomucins โดยการย้อมด้วย iron diamine/Alcian blue staining) นอกจากนี้ type III ยังมี glandular distortion ซึ่งเป็นลักษณะเด่น และไม่พบ Paneth cells (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 2 a) Intestinal metaplasia ชนิด complete type b) Intestinal metaplasia ชนิด incomplete type



ภาพที่ 3 ขั้นตอนการเกิด intestinal metaplasia และการสร้าง mucin ชนิดต่างๆ

ระบาดวิทยาของ intestinal metaplasia และมะเร็งกระเพาะอาหาร

Intestinal metaplasia เพิ่มโอกาสการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร มากถึง 6 เท่า⁵ ส่วนอุบัติการณ์ของ intestinal metaplasia เองนั้น พบมากถึง ร้อยละ 29.2 ในประชากรทั่วไปที่ได้รับการส่องกล้อง⁶ โดยจะพบมากขึ้นในผู้ที่ติดเชื้อ *H. pylori*⁷ ผู้สูงอายุ (ผู้ที่อายุมากกว่า 50 ปี พบได้ 31.9% ในขณะที่ผู้ที่อายุน้อยกว่า 40 ปีพบได้ 5.2%) และผู้ที่สูบบุหรี่⁵

เมื่อติดตามไป 10 ปี ผู้ป่วยที่ตรวจพบ intestinal metaplasia ชนิด complete type หรือ type I มักมีอุบัติการณ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารต่ำ ในขณะที่ type II กลายเป็นมะเร็ง 2.14 เท่า และ type III กลายเป็นมะเร็งมากถึง 4.58 เท่า เมื่อเทียบกับ type I⁸

นอกจากนี้ยังพบว่าตำแหน่ง (topographic patterns) ของ intestinal metaplasia ยังสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารอีกด้วย⁹ โดยหากมี intestinal metaplasia บริเวณ lesser curvature ตั้งแต่ cardia จนถึง pylorus จะเพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร 5.7 เท่า แต่หากมี intestinal metaplasia ที่กระเพาะอาหารยกเว้นบริเวณ fundus จะเพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากถึง 12.2 เท่า ซึ่ง metaplastic foci มักเริ่มเกิดตรงรอยต่อระหว่าง antrum กับ corpus โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณ incisura angularis⁴

สาเหตุของ intestinal metaplasia

ภาวะ intestinal metaplasia เกิดจากการปรับตัวของเยื่อบุกระเพาะอาหารต่อสิ่งกระตุ้น โดยมีปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่

1. Host

เช่น polymorphisms ของ Interleukin-1 gene จะเพิ่มการสร้าง IL-1 β ซึ่งทำให้เกิด hypochlorhydria และค่อยๆ นำไปสู่มะเร็งกระเพาะอาหาร¹⁰ การมี mutation ของ p53 gene ซึ่งมักพบใน intestinal metaplasia type III^{3,11} นอกจากนี้

นี้ยังพบว่ามี microsatellite instability ตรงที่เป็น intestinal metaplasia ซึ่งเชื่อว่าทำให้ต่อมมาจึงกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร¹²

2. Environment¹³

พบว่า ระดับ ascorbic acid ที่ลดลงในผู้ที่มี gastritis และการรับประทานอาหารที่มีเกลือสูง ทำให้ gastric cell proliferation เพิ่มมากขึ้น

3. Bacterial factors

เช่น การติดเชื้อ *H. pylori* ซึ่งเชื่อจะสร้าง ammonia จาก urease แล้วทำให้เกิด gastric mucosal atrophy¹³ ทำให้มี apoptotic index/proliferation index ratio ลดลงจนกลายเป็นมะเร็ง³ นอกจากนี้ยังทำให้เกิด over expression ของ cyclooxygenase-2 และ cyclin D2 ขณะที่ expression ของ p27 ลดลง^{14,15} ซึ่งเป็นอีกกลไกหนึ่งของการเกิดมะเร็ง

การวินิจฉัย¹⁶

ESGE guideline แนะนำให้ใช้ magnification chromoendoscopy หรือ narrow band imaging (NBI) ในการตรวจหารอยโรค ตำแหน่ง ร่วมกับการส่องตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา โดยการส่องตรวจชิ้นเนื้อควรตัดอย่างน้อย 4 ชิ้น (ตรง lesser และ greater curvature จากส่วน antrum และ corpus) และควรตัดชิ้นเนื้อในตำแหน่งที่สงสัยเพิ่มด้วย โดยส่งแยกขวดในแต่ละตำแหน่ง สอดคล้องตามระบบการรายงานผลชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารของ Sydney System ที่ยอมรับกันแพร่หลายซึ่งแนะนำให้ตัด 5 ชิ้น ได้แก่ ที่ตำแหน่ง antrum อย่างน้อย 2 ชิ้น (โดยห่างจาก pylorus 3 ซม. มาทาง lesser และ greater curvature) ที่ incisura angularis 1 ชิ้น และที่ตำแหน่ง body 2 ชิ้น (หนึ่งชิ้นทางด้าน lesser curvature โดยให้ห่างจาก incisura มาทาง proximal 4 ซม. และอีกหนึ่งชิ้นที่กึ่งกลางของ greater curvature) เหตุผลที่ทำเช่นนี้เนื่องจาก Intestinal metaplasia สามารถเกิดขึ้นได้หลายตำแหน่ง

นอกจากนี้ระดับ serum pepsinogens ยังสามารถบ่งชี้ถึง extensive atrophic gastritis ได้ โดยหากมีระดับ serum pepsinogens ต่ำร่วมกับมี *H. pylori* serology เป็นบวกแล้ว จะบ่งบอกว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตาม การศึกษาเรื่อง serology นี้ ส่วนใหญ่ทำในประเทศญี่ปุ่น และวิธีการตรวจในแต่ละการศึกษาก็แตกต่างกัน จึงยังไม่มีเกณฑ์ที่เหมาะสมสำหรับประชากรทั่วไป

การตรวจติดตาม (Surveillance)

Atrophic gastritis (AG) หรือ intestinal metaplasia (IM)

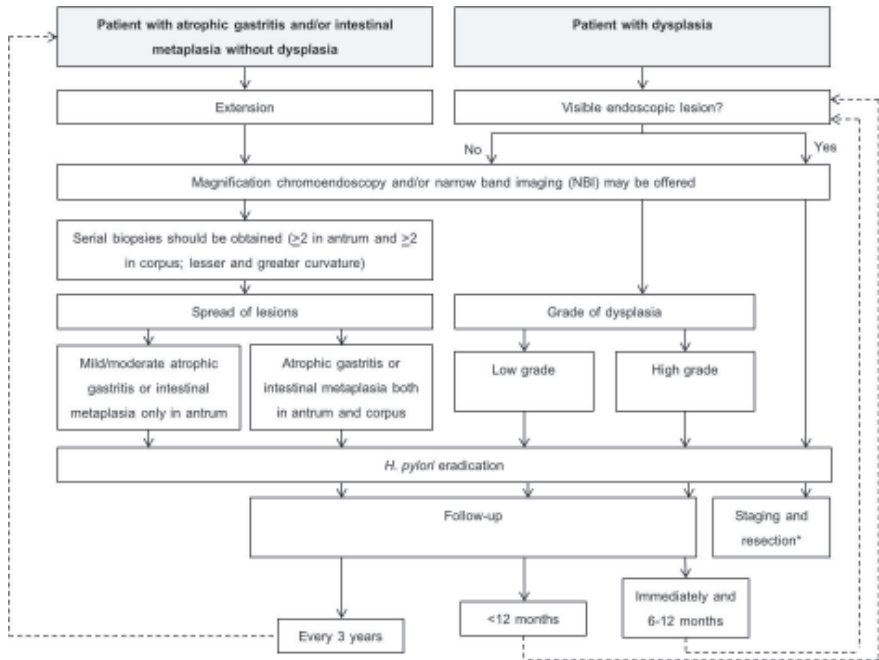
จาก ESGE guideline¹⁶ แนะนำว่าผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามคัดกรองด้วยการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารทุกๆ 3 ปี กรณีที่เป็น extensive atrophic gastritis และ/หรือ intestinal metaplasia (คืออยู่ที่ antrum และ gastric body) และไม่จำเป็นต้องติดตามคัดกรองหาก atrophic gastritis และ/หรือ intestinal metaplasia มีอยู่เฉพาะที่ antrum

Dysplasia

ผู้ป่วยที่ตรวจพบ low grade dysplasia โดยไม่มีรอยโรคจากการส่องกล้องให้ส่องกล้องตรวจติดตามทุก 1 ปี หากพบรอยโรคที่เห็นจากการส่องกล้องควรพิจารณาตัดรอยโรคนั้นออก

ผู้ที่มี high grade dysplasia ที่ไม่มีรอยโรคจากการส่องกล้อง ให้ส่องกล้องซ้ำทันทีและตัดชิ้นเนื้อเพิ่ม จากนั้นตรวจติดตามทุก 6-12 เดือน (ภาพที่ 4)

นอกจากนี้ ในกรณีที่ตรวจพบ intestinal metaplasia ชนิด incomplete type หรือผู้ป่วยมีประวัติครอบครัวเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร หรือผู้ป่วยสูบบุหรี่ร่วมด้วย จะเพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารมากขึ้นเป็น 11.3 เท่า¹⁷ 6.1 เท่า¹⁷ และ 1.47 เท่า¹⁸ ตามลำดับ ดังนั้น Zullo และคณะ⁵ จึงได้แนะนำให้ทำการติดตามตรวจคัดกรองมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มต้น (early gastric cancer) ทุกปี



ภาพที่ 4 การตรวจติดตามคัดกรองในผู้ที่มี atrophic gastritis และ intestinal metaplasia

ในผู้ป่วยที่ตรวจพบ intestinal metaplasia ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ 1) intestinal metaplasia >20% 2) เป็นชนิด incomplete type 3) มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร¹⁶ 4) สูบบุหรี่

การรักษา

การกำจัดเชื้อ *H. pylori* ไม่ทำให้ intestinal metaplasia หายไป⁵ แต่สามารถทำให้การดำเนินโรคช้าลง และอาจทำให้ atrophic gastritis ดีขึ้นได้บ้าง จึงแนะนำให้กำจัดเชื้อ *H. pylori* ทุกคนหลังจากได้รับการผ่าตัดไปแล้วเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง¹⁶ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การใช้ COX-2 inhibitor, ascorbic acid หรือ beta-carotene ไม่สามารถชะลอการกลายเป็นมะเร็งได้¹⁶

สรุป

แม้ Intestinal metaplasia จะเป็นรอยโรคที่มีโอกาสกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารได้ แต่ก็ไม่ได้กลายเป็นมะเร็งทุกคน ดังนั้นจึงควรเลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมาตรวจติดตามคัดกรอง นอกจากนี้ การกำจัดเชื้อ *H. pylori* ไม่สามารถทำให้ intestinal metaplasia หายได้ ดังนั้นบทบาทของยา chemopreventive agents ยังคงรอให้มีการศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52:6735-40.
2. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:784-9.
3. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1209-16.
4. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:493-8.
5. Zullo A, Hassan C, Romiti A, Giusto M, Guerriero C, Lorenzetti R, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4:30-6.
6. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama.* 2004;291:187-94.
7. Yee YK, Wong KW, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lam SK, et al. Prevalence and time trend of intestinal metaplasia in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:896-9.
8. Filipe MI, Munoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal



- metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer*. 1994;57:324-9.
9. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1431-8.
 10. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*. 2000;404(6776):398-402.
 11. Shiao YH, Rugge M, Correa P, Lehmann HP, Scheer WD. p53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol*. 1994;144:511-7.
 12. Leung WK, Kim JJ, Kim JG, Graham DY, Sepulveda AR. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol*. 2000;156:537-43.
 13. De Koster E, Buset M, Fernandes E, Deltenre M. *Helicobacter pylori*: the link with gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1994;3:247-57.
 14. Chan FK, To KF, Ng YP, Lee TL, Cheng AS, Leung WK, et al. Expression and cellular localization of COX-1 and -2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:187-93.
 15. Yu J, Leung WK, Ng EK, To KF, Ebert MP, Go MY, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on expression of cyclin D2 and p27 in gastric intestinal metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1505-11.
 16. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, ÓConnor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44:74-94.
 17. Gonzalez CA, Pardo ML, Liso JM, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer*. 2010;127:2654-60.



18. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*. 2009;95(1):13-22.

มารู้จัก WGO Training Center

ท่านสมาชิกคงได้สังเกตเห็นว่า ในระยะเวลาราวสิบปีที่ผ่านมา มีแพทย์จากประเทศเพื่อนบ้านแคว้นเวียนเข้ามารับการฝึกอบรมการส่องกล้องทางเดินอาหารตามสถาบันต่างๆ ในประเทศไทยอยู่เป็นระยะ และมีจำนวนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ แม้ว่าแพทย์เหล่านั้นส่วนหนึ่งจะได้ติดต่อกับสถาบันฝึกอบรมโดยตรงด้วยตนเองหรือผ่านหน่วยงานต้นสังกัดต่างๆ แต่อีกช่องทางหนึ่งที่ท่านสมาชิกหลายท่านอาจยังไม่ทราบหรือยังไม่รู้จักก็คือ ศูนย์ฝึกอบรมส่องกล้องทางเดินอาหารในประเทศไทยภายใต้การดูแลของ World Gastroenterology Organization (WGO)

หากเข้าไปดูใน website ของ WGO ที่ www.worldgastroenterology.org จะพบว่า ตั้งแต่ปี 2000 เป็นต้นมา WGO ได้ก่อตั้ง WGO Training Centers ตามประเทศต่างๆ ทั่วโลกมาแล้วทั้งสิ้น 23 แห่ง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในประเทศกำลังพัฒนาหรือขาดแคลนทรัพยากรได้มีโอกาสเข้าถึงแหล่งเรียนรู้และเพิ่มพูนประสบการณ์เพื่อพัฒนาขีดความสามารถในด้านการส่องกล้องทางเดินอาหารให้ไปสู่มาตรฐานระดับนานาชาติ ศูนย์ส่องกล้องฯ ประเทศไทยนับเป็นหนึ่งใน 23 แห่งทั่วโลก และเป็นความภาคภูมิใจของประเทศไทย

ในระยะเวลาเกือบสิบปีที่ผ่านมา ศูนย์ฝึกอบรมส่องกล้องฯ ในประเทศไทย ภายใต้ WGO แห่งนี้ได้เปิดโอกาสให้แพทย์จากประเทศต่างๆ โดยเฉพาะแถบเอเชีย เข้ามารับการฝึกอบรมการส่องกล้องเป็นระยะเวลาครั้งละ 3-6 เดือน ทั้งหลักสูตร Basic upper and lower GI endoscopy หรือการฝึกอบรม ERCP และ EUS นับเป็นจำนวนแพทย์ที่เข้ามาฝึกอบรมแล้วมากกว่า 30 คน

ครั้งนี้ เราจะมาทำความรู้จักศูนย์ฝึกอบรมส่องกล้องฯ แห่งนี้กันมากขึ้น ผ่านการสัมภาษณ์อาจารย์สถาพร มานัสสถิตย์ ซึ่งท่านได้ดำรงตำแหน่ง President of Thailand WGO Training Center มาตั้งแต่เมื่อครั้งก่อตั้งศูนย์จนกระทั่งปัจจุบันที่ท่านกำลังจะส่งมอบหน้าที่ต่อให้แก่อาจารย์นนทลี เผ่าสวัสดิ์ดี



ภาพที่ 1 บริเวณด้านหน้าของศูนย์ส่องกล้องทางเดินอาหาร วิทยา วิจิตร วิธานุวัตต์ ณ โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งใช้เป็นที่ตั้งของ WGO Thai Endoscopy Training Center



ภาพที่ 2 ป้าย WGO Thai Endoscopy Training Center ซึ่งอยู่ที่บริเวณหน้าศูนย์ส่องกล้องทางเดินอาหารฯ โรงพยาบาลศิริราช



ความเป็นมาและวัตถุประสงค์ของการก่อตั้ง WGO training center ในประเทศไทย

อาจารย์สถาพร:

World Gastroenterology Organization (WGO) Endoscopy Training Center ในประเทศไทยมีกำเนิดมาจากการจัดงาน WGO Conference ในประเทศไทยในปี 2002 ซึ่งเป็นงาน Gastroenterology Conference ที่ใหญ่ที่สุดที่เคยจัดในเมืองไทย ครั้งนั้นมีผู้เข้าร่วมประชุมมากถึง 7,000 กว่าคน โดยมีอาจารย์เติมชัย ไชยนุวัติ และอาจารย์วิกิจ วิจารณ์วัตต์ เป็นประธานและผู้จัดงานหลักของการประชุม ในการจัดประชุมครั้งนั้นได้ประสบความสำเร็จเป็นอย่างดีและนำชื่อเสียงมาสู่ประเทศไทยเป็นอย่างมาก หลังจากนั้นอาจารย์เติมชัย ไชยนุวัติได้ทำความตกลงกับทาง WGO ที่จะขอจัดตั้ง WGO Endoscopy Training Center ขึ้นในประเทศไทยเพื่อเป็นอนุสรณ์แห่งความสำเร็จในการจัดงานครั้งนั้น รวมทั้งเป็นการเผยแพร่ชื่อเสียงของประเทศไทยด้วย โดยกำหนดให้ Training Center ในประเทศไทยประกอบด้วยโรงพยาบาลต่างๆ ที่มีศักยภาพและความพร้อมเป็นแหล่งรับคนจากทั่วโลกเข้ามาฝึกส่องกล้องทางเดินอาหาร โดยเน้นรับชาวต่างประเทศในแถบใกล้เคียงเช่น เมียนมาร์ เวียดนาม กัมพูชา ลาว และประเทศในแถบอาเซียน

สำหรับโรงพยาบาลต่างๆที่พร้อมเปิดรับที่เสนอไปในขั้นแรกนั้นประกอบด้วยโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลมหาสารนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ขอนแก่น และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ แต่ทั้งนี้มิได้จำกัดว่าจะต้องเป็นเฉพาะโรงพยาบาลดังกล่าว สามารถเพิ่มได้

เนื่องจากว่าในขณะที่นั้นโรงพยาบาลศิริราชมีความพร้อมมากที่สุด จึงมีการกำหนดให้ใช้ที่อยู่และที่ตั้งของโรงพยาบาลศิริราชเป็นที่ติดต่อและที่ตั้งของ Thailand WGO Endoscopy Training Center ไปก่อน โดยมอบหมายให้ผมเป็นผู้ดูแล

โครงการและรับตำแหน่งเป็น President ของ Thailand WGO Endoscopy Training Center ในขณะนั้น

Thailand WGO Endoscopy Training Center ได้ดำเนินการทยอยฝึกอบรมชาวต่างประเทศทั้งในแถบเอเชียและทวีปอื่นๆ อย่างต่อเนื่องเรื่อยมา ในตอนแรก WGO ไม่ได้ให้ข้อกำหนดใดๆ ว่าต้องฝึกอบรมใครบ้างหรืออย่างไร ขอให้ใช้ชื่อ WGO ในการฝึกอบรมชาวต่างประเทศเท่านั้น (ไม่ใช่การฝึกอบรมคนไทยด้วยกัน) โดยแต่ละปี WGO จะพยายามให้การสนับสนุนค่าใช้จ่ายจำนวนหนึ่ง รวมทั้งตอนแรกตกลงไว้ว่าจะสนับสนุนโสตทัศนอุปกรณ์ ตำราและวิชาการด้วย



ภาพที่ 3 เมื่อครั้งเปิดศูนย์อบรม GI Endoscopy Training Center โดยการสนับสนุนจากสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารฯ และ World Organization of Gastroenterology (WGO-OMGE/OMED)



คุณสมบัติของผู้มีสิทธิ์สมัครเข้ารับการฝึกอบรม ช่องทางการสมัคร และการคัดเลือกผู้สมัคร

อาจารย์สถาบัน:

เนื่องจากโครงการนี้เป็นโครงการที่ต้องการส่งเสริมให้มีการฝึกอบรมทาง endoscopy ระหว่างประเทศ โดยเน้นการฝึกอบรมให้กับประเทศที่ด้อยโอกาส หรือมีการฝึกอบรมที่ไม่เพียงพอ เราจึงมุ่งรับเฉพาะชาวต่างชาติ โดยเฉพาะชาติกำลังพัฒนาในแถบเอเชีย แต่ทั้งนี้ก็ไม่จำกัดเช่นกันว่าจะต้องเป็นชาวเอเชียเสมอไป สามารถรับจากชาติใดก็ได้ WGO มีได้บอกว่า คนไทยเข้าโครงการไม่ได้ แต่เป็นที่เข้าใจว่าน่าจะฝึกอบรมชาวต่างชาติมากกว่า

วิธีการสมัครส่วนใหญ่ก็ผ่านทาง email หรือ link จาก website ของ WGO แล้วผ่านไปทางเจ้าหน้าที่ฝ่ายต่างประเทศของศิริราชเป็นผู้ช่วยประสานงาน โดยทั่วไปผู้สมัครเพียงแค่อส่ง email มาว่ามีความประสงค์ขอสมัคร แล้วผู้ประสานงานก็จะส่งใบสมัครซึ่งจะต้องขอรายละเอียดของผู้สมัครว่า จบแพทย์มากี่ปี ทำงานที่ผ่านมาที่ไหน ปัจจุบันทำงานอยู่ที่ไหน เป็นโรงพยาบาลรัฐบาลหรือเอกชน มีความประสงค์จะมาเพราะอะไร มีความรู้ภาษาอังกฤษดีแค่ไหน มีประสบการณ์ทำ endoscopy มากน้อยเพียงใด เป็นหมอดัลยกรรมหรือหมออายุรกรรม เคยได้ GI training มาก่อนหรือไม่ และรายละเอียดอื่นๆ อีกมากมาย เช่น ครอบครัว ค่าใช้จ่าย ที่พัก การประกันภัย เป็นต้น ทั้งนี้เป็นเรื่องที่ผู้ประสานงานต้องทำซึ่งเป็นงานหนักพอสมควร

เมื่อได้รายละเอียดแล้ว ก็จะมีการนำเสนอให้กรรมการคัดเลือกพิจารณา ในช่วงแรกได้มีการแต่งตั้งกรรมการจากสถาบันต่างๆ มาช่วยพิจารณาคัดเลือก แต่ส่วนใหญ่กรรมการจากภายนอกศิริราชไม่สามารถมาประชุมได้ ทางศิริราชจึงแต่งตั้งอาจารย์ที่เกี่ยวข้องที่มีส่วนในการ training เช่น อาจารย์นนทลี เฟาส์สตี อาจารย์สมชาย ลีลากุลลงค์ อาจารย์วรายุ ปรัชญกุล อาจารย์ธวัชชัย อัครวิพุทธ อาจารย์ ดรินทร์ โลห์ศิริวัฒน์ เป็นกรรมการช่วยคัดเลือก โดยมีหลักการในการคัดเลือกคือ



ควรเป็นแพทย์จากประเทศที่ด้อยพัฒนา ทำงานในโรงพยาบาล มีเครื่องมือเพียงพอเมื่อกลับไปปฏิบัติงาน มีภาษาอังกฤษอยู่ในเกณฑ์ใช้ได้ มีประสบการณ์การทำ endoscopy มาบ้าง มีหนังสือรับรองจากสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารของประเทศนั้น เป็นต้น

เปิดการฝึกอบรมสองกล้องหลักสูตรใดบ้าง และระยะเวลาานเท่าไร

อาจารย์สถาพร:

มีทั้ง Basic GI endoscopy 3-6 เดือน และ Advanced GI endoscopy (ERCP) นาน 6 เดือน โดยผู้สมัครต้องแจ้งตั้งแต่ส่งใบสมัครว่าจะขอฝึกอบรมหลักสูตรอะไร ซึ่งแต่ละหลักสูตรมีทั้งการสอนแบบ lecture และมีตารางเวลาการฝึกอบรมด้วย เมื่อจบการฝึกอบรมแล้วจะได้รับประกาศนียบัตรที่มีตราสัญลักษณ์ของสถาบันที่ให้การฝึกอบรมและตราสัญลักษณ์ของ WGO ผู้รับการฝึกอบรมจะต้องตอบแบบสอบถามความพึงพอใจและต้องให้ทาง WGO ส่งหนังสือไปตรวจสอบและติดตามความคืบหน้าภายหลังการฝึกอบรมด้วย

ค่าใช้จ่ายในการฝึกอบรม

อาจารย์สถาพร:

ผู้เข้าเกณฑ์ที่สามารถรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการฝึกอบรมเองได้ก็จะให้ออกค่าฝึกอบรมเอง ซึ่งก็จะเป็นค่าหลักสูตรที่ทางโรงพยาบาลกำหนด อันเป็นค่าใช้จ่ายสำหรับกระบวนการดำเนินการ ค่าตอบแทนวิทยากร ฯลฯ ผู้ที่เข้าเกณฑ์ยังต้องหาที่พักและออกค่าใช้จ่ายในการกินอยู่เอง ทั้งนี้ผู้ประสานงานอาจจะช่วยอำนวยความสะดวกในการหาที่พักให้ แต่หากผู้ที่เข้าเกณฑ์ไม่สามารถจ่ายค่าฝึกอบรมได้จริง ทางกรรมการจะพิจารณาสันับสนุนโดยอาศัยเงินส่วนหนึ่งจากของ WGO

นับตั้งแต่ก่อตั้งศูนย์ฯ แห่งนี้ มีผู้เข้ารับการฝึกอบรมมาจากที่ใดบ้าง อบรมหลักสูตรใด

อาจารย์สถาพร:

ที่ผ่านมา มีผู้สมัครเข้ามาเป็นหลักหลายร้อยคน แต่มีผู้ผ่านการคัดเลือกและได้รับการฝึกอบรมตั้งแต่ปี 2006 รวมทั้งสิ้น 34 คน ระยะเวลาคนละ 3-6 เดือนแล้วแต่หลักสูตรที่เลือก ส่วนใหญ่มารับการฝึกอบรม basic upper and lower GI endoscopy มีอยู่ 8 คนที่มาฝึกทำ ERCP มีผู้มาขอฝึกอบรม EUS 2 คน และฝึกทั้ง ERCP และ EUS อีก 1 คน เกือบทั้งหมดมาจากประเทศแถบเอเชียใต้แก่ เมียนมาร์ กัมพูชา ลาว เนปาล บังคลาเทศ อินเดีย ปากีสถาน มาเลเซีย นอกจากนี้ก็มี อีรัก ตุรกี



ภาพที่ 4 อาจารย์โรชา มหาชัย รับมอบแผ่นป้าย WGO Thai Endoscopy Training Center และส่งคืนให้แก่อาจารย์สถาพร มานัสสฤติย์ ตามมติของสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหาร เพื่อให้ใช้โรงพยาบาลศิริราชเป็นสถานที่ตั้งต่อไป

ไนจีเรีย อียิปต์ ซาอุดีอาระเบีย แม้แต่จากอังกฤษและสหรัฐอเมริกา ก็ยังมีผู้มาขอรับการฝึกอบรมที่เรา

ปัญหาของการดำเนินงานในช่วงที่ผ่านมา และแนวทางในการพัฒนา

อาจารย์สถาพร:

เนื่องจากการบริหารจัดการ Thailand WGO Training Center มีความสลับซับซ้อนพอสมควร ต้องการผู้ที่เกี่ยวข้องในการดำเนินการโดยไม่ได้รับค่าตอบแทนใดๆ ต้องติดต่อต่างประเทศ ตอบคำถาม WGO มากมายในแต่ละปีว่าจะได้รับเงินสนับสนุนแต่ละปี (ไม่ได้รับทุกปีเสมอไป) จำเป็นจะต้องมีค่าใช้จ่ายในการตอบแทนผู้ประสานงานซึ่งต้องโต้ตอบเป็นภาษาอังกฤษ ค่าตอบแทนแพทย์ผู้ให้การฝึกอบรมบ้าง ค่าบรรยายบ้าง เงินที่ได้จาก WGO แต่ละปีก็ไม่เพียงพอที่จะให้ทุนฝึกอบรมกับแพทย์ประเทศกำลังพัฒนาซึ่งบางรายไม่มีเงินแม้แต่จะจ่ายสำหรับที่พักที่อาศัย ความมีส่วนร่วมจากแพทย์สถาบันต่างๆ ยังมีน้อยมาก

อยากให้แพทย์ทางเดินอาหารจากสถาบันต่างๆ เข้ามารับรู้และมีส่วนร่วมในการบริหารจัดการ Thailand WGO Training Center มากขึ้น เพื่อที่เราจะได้กระจายผู้เข้าเกณฑ์ที่ต้องการรับการฝึกอบรมไปตามสถาบันต่างๆ ที่พร้อมจะรับจริงๆ แล้ว เชื่อว่าบางสถาบันก็มีชาวต่างชาติมาขอฝึกอบรมอยู่บ้าง ในกรณีที่ผู้เข้าฝึกอบรมมาอยู่เป็นเวลานานพอสมควรเช่น 3-6 เดือน ก็สามารถนำเข้าสู่ระบบภายใต้ WGO training center โดยสามารถติดต่อผ่านผมหรืออาจารย์นทลี ซึ่งเมื่อผ่านการฝึกอบรมแล้ว ผู้ฝึกอบรมก็จะได้รับประกาศนียบัตรที่มีตราสัญลักษณ์ของสถาบันที่ให้การฝึกอบรมนั้นๆ และตราสัญลักษณ์ของ WGO ด้วย บ้ายชื่อ WGO training center เพียงแต่ตั้งอยู่ที่ศิริราชและใช้ศิริราชเป็นศูนย์ประสานงานเท่านั้น แต่ผลงานทั้งหลายเป็นของพวกเราทุกคน ของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ตามที่ได้เล่าความเป็นมาแล้วข้างต้น อยากให้ช่วยกันทำให้ Thailand WGO Training Center ยังคงอยู่ต่อไป เพื่อเป็นเกียรติและศักดิ์ศรีของประเทศไทยสืบไป

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย” โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [] นายแพทย์ [] แพทย์หญิง

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

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

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

สถานที่รับสมัคร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร
โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 โทร 02-4197281-2 โทรสาร 02-4115013

หมายเหตุ: ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์ต่อได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯแล้วเท่านั้น
พร้อมกันนี้ ข้าพเจ้าได้ชำระเงินเป็นค่าสมัครสมาชิกตลอดชีพแล้ว เป็นเงิน 1,000.00 บาท (=หนึ่งพันบาทถ้วน=) ซึ่งข้าพเจ้า

ได้ชำระเป็น [] เงินสด [] เช็คธนาคาร สาขา เลขที่ ลงวันที่

ลงชื่อ
(.....)