

# Recurrent Pyogenic Cholangitis

กนกพจน์ จันทรภักขินันท์  
เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล

หน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลราชวิถี

## บทนำ

Recurrent Pyogenic Cholangitis (RPC) เป็นโรคที่มีลักษณะสำคัญคือเกิดนิ่วในท่อน้ำดีภายในตับ ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังจนเกิดการตีบตันของระบบท่อน้ำดีในตับ ร่วมกับอาจมีการอักเสบของท่อน้ำดีจากเชื้อแบคทีเรียเป็นๆหายๆ ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรังและโรคมะเร็งของท่อน้ำดี โรคนี้มีการรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ.1930 โดย Digby<sup>1</sup> ในคนเชื้อสายจีน ต่อมา Cook<sup>2</sup> และคณะเริ่มเรียกโรคนี้ว่า RPC ในปี ค.ศ.1950 โดยต่อมาได้มีการเรียกชื่อโรคนี้อย่างหลากหลาย เช่น oriental cholangiohepatitis, oriental cholangiopathy, Hong Kong disease, biliary obstruction syndrome of the Chinese, hepatolithiasis และ oriental infestational cholangitis เป็นต้น

## ระบาดวิทยา

Recurrent pyogenic cholangitis เป็นโรคที่พบบ่อย โดยมักเกิดในประชากรในประเทศแถบภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะเชื้อสายจีน<sup>3-8</sup> แต่ในยุคปัจจุบันเนื่องจากมีการอพยพย้ายถิ่นที่อยู่อาศัยของประชากรในภูมิภาคเอเชียและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ไปสู่กลุ่มประเทศในซีกโลกตะวันตกมากขึ้น จึงทำให้มีโอกาสมพบโรค RPC เพิ่มขึ้นในประเทศซีกโลกตะวันตกตามไปด้วย อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการรายงานอุบัติการณ์ของโรคนี้เป็นที่แน่ชัด ในขณะที่อุบัติการณ์ในกลุ่ม

ประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้(ไต้หวัน และญี่ปุ่น) มีแนวโน้มลดลง ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกรรมการบริโภคอาหารแบบตะวันตก และมีสุขอนามัยที่ดีขึ้นกว่าในอดีต<sup>8,20</sup> โดย RPC มีโอกาสเกิดในเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน (1:1.2)<sup>26-28</sup> และพบได้บ่อยที่สุดในช่วงอายุ 30-40 ปี แต่ยังสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีด้วย<sup>9-12</sup> โรค RPC พบได้บ่อยในเขตพื้นที่ชนบท ชายแดน และในเณกลุ่มประชากรที่ภาวะทุโภชนาการหรือเศรษฐกิจไม่ดี<sup>13-15</sup>

## พยาธิกำเนิด

Recurrent pyogenic cholangitis เกิดจากภาวะน้ำดีคั่ง และมีการก่อตัวของนิ่วในตำแหน่งส่วนต้นต่อการตีบตัน โดยพยาธิกำเนิดของพยาธิสภาพดังกล่าวนั้นยังไม่ทราบที่มาอย่างแน่ชัด สามารถแบ่งลักษณะของนิ่วในท่อน้ำดีในตับได้เป็นชนิดบิลิธูมิซึ่งเชื่อว่านิ่วเกิดขึ้นเองภายในท่อน้ำดีในตับ พบมากในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และชนิดทุติยภูมิซึ่งนิ่วเกิดขึ้นจากการย้อนกลับของนิ่วจากท่อทางเดินน้ำดีนอกตับและถุงน้ำดี ร่วมกับการเกิดนิ่วในท่อน้ำดีในตับซึ่งเกิดตามหลัง พบบ่อยในกลุ่มประเทศซีกโลกตะวันตก<sup>5,16-17</sup>

การเกิดนิ่วชนิดบิลิธูมิ และการตีบตันของท่อน้ำดี สามารถนำไปสู่การติดเชื้อแบคทีเรียของท่อน้ำดี การติดเชื้อในกระแสเลือด และเกิดนิ่วชนิดทุติยภูมิตามมาได้ เชื้อแบคทีเรียที่พบได้บ่อย จากการเพาะเชื้อได้จากน้ำดี ได้แก่ *Escherichia coli* (>95%), *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* และ *Proteus spp.* ส่วนแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งพาออกซิเจน และการติดเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดร่วมกันนั้นพบได้ลดลงตามลำดับ<sup>9,18-19</sup>

ลักษณะทางพยาธิวิทยา จะพบความผิดปกติของท่อน้ำดีทั้งภายในตับ (intrahepatic) และภายนอกตับ (extrahepatic) มีจุดตีบตัน และมีการขยายตัวของท่อน้ำดีภายในตับ ส่วนผนังของท่อทางเดินน้ำดีจะมีการอักเสบเรื้อรัง มีพังผืดสะสมและหนาตัวขึ้น ลักษณะของน้ำดีจะข้นมากขึ้น พบแบคทีเรีย เศษซากของเซลล์ชั้นเยื่อบุผิว และตะกอนของน้ำดี บางครั้งอาจพบน้ำดีเป็นหนอง ทั้งนี้ท่อน้ำดีด้านซ้ายในตับโดยเฉพาะในตำแหน่งกลีบตับซ้ายด้านข้างมักพบในโรคระยะเริ่มแรก



และมีพยาธิสภาพเด่นชัดมากกว่าตำแหน่งอื่นๆ ของท่อทางเดินน้ำดีในตับและนอกตับ<sup>21</sup> โดยไม่ทราบเหตุผลที่ชัดเจน แต่คำอธิบายที่น่าจะเป็นไปได้มากที่สุดน่าจะเกิดจากท่อน้ำดีของตับด้านซ้ายทำมุมชันกว่าด้านขวาจึงเกิดการคั่งและตีบตันของท่อทางเดินน้ำดีได้ง่าย<sup>7,22</sup> นอกจากนี้อาจพบการขยายขนาดของแอมพูลลา (ampulla hypertrophy) เนื่องจากมีการหลุดของนิ่วซ้ำๆ ทำให้เกิดการอักเสบบ่อยและมีพังผืดหรือแผลเป็นที่บริเวณนี้ การรวบรวมข้อมูลจากเอเชียตะวันออก พบว่า ร้อยละ 69 มีนิ่วที่ท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับร่วมกัน ร้อยละ 78 มีนิ่วที่บริเวณตับกลีบซ้ายเด่น ร้อยละ 45 มีนิ่วที่ตับกลีบใดกลีบหนึ่ง ร้อยละ 48 มีนิ่วในตับร่วมกับนิ่วในถุงน้ำดี และร้อยละ 76 มีการตีบตันของท่อน้ำดีภายในตับร่วมด้วย<sup>86</sup>

ลักษณะของก้อนนิ่วในท่อน้ำดี สามารถพบได้จำนวนมากและมีหลากหลายขนาด โดยก้อนนิ่วส่วนมากมีองค์ประกอบเป็นแคลเซียมบิลิรูบินेट (ก้อนนิ่วสีน้ำตาล นิ่ม และแตกง่าย) ซึ่งแตกต่างจากก้อนนิ่วชนิดโคเลสเตอรอลที่มักพบในผู้ป่วยโรคนิ่วในถุงน้ำดี<sup>23-24</sup>

## สาเหตุของโรค

สาเหตุของโรค RPC ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ก็มีหลายสมมุติฐานซึ่งเชื่อว่าน่าจะเป็นสาเหตุของโรคได้ โดยเฉพาะปัจจัยด้านสภาวะแวดล้อมที่น่าจะมีความสำคัญ และสัมพันธ์ต่อการเกิดโรค อันได้แก่ ภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ พื้นที่ชนบท และเศรษฐกิจไม่ดี และพบว่าสาเหตุดังต่อไปนี้ น่าจะเป็นสาเหตุของ RPC

### 1. การติดเชื้อปรสิต

ลักษณะทางภูมิศาสตร์ของกลุ่มผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีอักเสบชนิดกลับเป็นซ้ำมีความสัมพันธ์กับพื้นที่ซึ่งมีการติดเชื้อปรสิตในท่อน้ำดีเป็นโรคเฉพาะถิ่น โดยเฉพาะการติดเชื้อพยาธิใบไม้ในตับได้แก่ *Clonochis sinensis*, *Opisthorchis spp.*, และ Fascioliasis ซึ่งทำให้เกิดการอักเสบต่อเยื่อหุ้มผิวของท่อน้ำดี สร้างเมือกในท่อน้ำดีเพิ่มขึ้น นำไปสู่การเกิดท่อน้ำดีอักเสบเรื้อรัง เกิดนิ่วได้ง่ายขึ้น และเกิดการอุดตันตามมาได้<sup>19,25</sup>

*C. sinensis* พบมากในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะในประเทศจีน ญี่ปุ่น ไต้หวัน เวียดนาม และเกาหลี คนจะได้รับเชื้อพยาธิจากการรับประทานอาหารดิบ หรือสุกๆ ดิบๆ ซึ่งมีชีสต์ของพยาธิก่อนที่จะเจริญเติบโตในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม

*Opisthorchis spp.* พบ 2 สายพันธุ์ซึ่งมักทำให้เกิดโรคในคนได้แก่ *O. felineus* และ *O. viverrini* พบมากในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ยุโรปกลาง และยุโรปตะวันออกเฉียงใต้ โดยเฉพาะในไซบีเรีย และบางส่วนของกลุ่มประเทศซึ่งเคยอยู่ สาธารณรัฐโซเวียตมาก่อน *O. viverrini* เป็นพยาธิซึ่งพบได้ในประเทศไทย โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คนติดเชื้อจากการรับประทานเนื้อปลาดิบ หรือสุกๆ ดิบๆ ที่มีตัวอ่อนของพยาธิ

Fascioliasis เป็นการติดเชื้อที่เกิดจากพยาธิใบไม้ในตับ *Fasciola hepatica* หรือ *F. gigantica* โดย *F. hepatica* พบได้บ่อยกว่าและมีการกระจายตัวอยู่ทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย โดยเฉพาะในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คนติดเชื้อจากการรับประทานพืชน้ำที่มีตัวอ่อนของพยาธิเกาะอยู่

*Ascaris lumbricoides* เป็นพยาธิตัวกลมในลำไส้ และเป็นพยาธิที่ก่อโรคในมนุษย์ทั่วโลกได้บ่อยเป็นอันดับต้นๆ โดยคนจะติดเชื้อจากการรับประทานไข่ของพยาธิซึ่งมักปนเปื้อนมากับดิน *A. lumbricoides* สามารถทำให้เกิดท่อน้ำดีอักเสบได้ โดยการไข่จากลำไส้เข้าสู่ท่อน้ำดีผ่านทาง ampulla of Vater ทำให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียตามมา และอาจเกี่ยวข้องกับภาวะ RPC ได้

ถึงแม้ว่าข้อมูลทางระบาดวิทยาจะมีความสัมพันธ์และมีหลักฐานว่าการติดเชื้อปรสิตเหล่านี้เป็นพยาธิกำเนิดของ RPC แต่ก็ยังไม่สามารถที่จะสรุปได้ชัดเจน เนื่องจากพบการติดเชื้อปรสิตเพียงร้อยละ 20-45 เท่านั้นในผู้ป่วย RPC มีปัจจัยบางประการซึ่งเชื่อว่าจะจะเป็นคำอธิบายในเรื่องของความแตกต่างในการตรวจพบการติดเชื้อปรสิตในผู้ป่วยโรคติดเชื้อท่อน้ำดีชนิดกลับเป็นซ้ำ คือ ความชุกในการตรวจนั้นขึ้นอยู่กับความไวของชุดการตรวจซึ่งอาจจะมีความแตกต่างกันในแต่ละรายงาน และการติดเชื้อปรสิตในผู้ป่วย RPC อาจจะไม่พบร่องรอยหรือตัวพยาธิในก้อนนิ่ว (บางรายงานสามารถแสดงให้เห็นว่าสามารถพบไข่ หรือตัวพยาธิในแกนกลางของนิ่วได้)<sup>10-11, 19</sup>

## 2. การติดเชื้อแบคทีเรีย

นิ่วชนิดมีสี (pigment stone) พบในผู้ป่วย RPC เนื่องจากการติดเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Escherichia coli* พบว่าน้ำดีของผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์  $\beta$ -glucorodinase สูงขึ้น ทำให้เกิด unconjugated bilirubin สูงขึ้นในระบบท่อน้ำดีและรวมตัวกับแคลเซียมเป็นก้อนนิ่ว นอกจากนี้เมื่อมีนิ่วเกิดขึ้นยังส่งผลให้เกิดภาวะอุดกั้นของการไหลของน้ำดี ส่งผลให้มีการเกิดนิ่วได้ง่ายขึ้น และมีการติดเชื้อชนิดกลับเป็นซ้ำได้<sup>35-36</sup>

ส่วนนิ่วในท่อน้ำดีในตับชนิดปฐมภูมิแบบโคเลสเตอรอลนั้นยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดที่ชัดเจน เชื่อว่าเกิดความผิดปกติและความไม่สัมพันธ์กันของการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลและการสังเคราะห์เกลือน้ำดีในตับ (up-regulation of cholesterol synthesis และ down-regulation of bile-acid synthesis) โดยอาจเกี่ยวข้องกับความบกพร่องในการหลั่งฟอสโฟลิปิดผ่าน canalicular transporter และโปรตีน MDR3 (multidrug resistance protein)<sup>37</sup>

สาเหตุและที่มาของการติดเชื้อแบคทีเรียยังไม่ชัดเจน บางการศึกษาพบว่าเชื้อแบคทีเรียแทรกซึมผ่านระบบพอร์ทัลจากลำไส้ หรือเชื่อว่าอาจจะติดเชื้อแบคทีเรียในท่อน้ำดีซึ่งเป็นผลจากมีการติดเชื้อปรีลีตนำมาก่อน<sup>25, 31-34</sup>

แม้จะยังไม่ทราบแน่ชัดว่าการติดเชื้อแบคทีเรานั้นเป็นสาเหตุหรือเป็นผลจากการเกิดนิ่วก็ตาม แต่มีการศึกษาหนึ่งพบว่ามีการติดเชื้อในท่อน้ำดีเกิดขึ้นภายหลังมีการเกิดนิ่ว<sup>38</sup> นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบว่าผู้ป่วยโรค RPC ขาดการยับยั้งของระดับเอนไซม์  $\beta$ -glucorodinase ซึ่งพบในน้ำดีปกติ ทำให้มีโอกาสเกิดนิ่วสูงชันดังที่ได้กล่าวข้างต้น<sup>11-13, 39-43</sup>

## 3. การคั่งของน้ำดี

การคั่ง การตีบตัน หรือการอุดกั้นของน้ำดีเป็นส่วนสำคัญที่เชื่อว่าจะทำให้เกิด RPC<sup>11,44-46</sup> โดยเชื่อว่าการตีบตันนั้นมักมีสาเหตุอื่นนำมาก่อนอันได้แก่ มีการอักเสบเป็นๆ หายๆ มาก่อนหลายครั้ง และทำให้เกิดนิ่ว ร่วมกับมีการติดเชื้อซ้ำๆ ขึ้นได้ ในขณะที่มีการศึกษาในสัตว์ทดลองซึ่งทำให้มีการตีบตันของท่อน้ำดีร่วมส่วนปลายจน

เกิดนิ่วในถุงน้ำดีและท่อทางเดินน้ำดีในตับ แต่กลับไม่พบหลักฐานของการติดเชื้อของน้ำดี<sup>47-48</sup>

## อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยโรค RPC มักมีอาการของท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันเนื่องจากการอุดตันและมีการติดเชื้อแบคทีเรียในท่อน้ำดีเกิดขึ้น ซึ่งอาการและอาการแสดงได้แก่ ไข้สูงหนาวสั่น ปวดท้องใต้ลิ้นปี่หรือชายโครงขวา และดีซ่าน (ซึ่งเรียกอาการ/อาการแสดงสามอย่างนี้ ร่วมกันว่า Charcot's triad) หากมี Charcot's triad ร่วมกับความดันโลหิตต่ำและระดับการรับรู้อลดลงเรียกว่า Reynold's pentad ซึ่งพบได้ในภาวะที่มีการอักเสบรุนแรงในท่อน้ำดี เริ่มมีภาวะ sepsis แล้ว (toxic cholangitis) โดยอาการและอาการแสดงที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อท่อน้ำดี (ร้อยละ 44) ปวดท้องแต่ไม่พบท่อน้ำดีอักเสบ (ร้อยละ 32) และตับอ่อนอักเสบ (ร้อยละ 17)<sup>49</sup>

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการเริ่มต้นที่ไม่รุนแรงหรือไม่ชัดเจน จึงทำให้ผู้ป่วยอาจไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างถูกต้องในครั้งแรก จึงทำให้ผู้ป่วยส่วนมากได้รับการวินิจฉัยเมื่อโรคเป็นมากแล้ว โดยพบว่าเพียงร้อยละ 15-30 ของผู้ป่วย RPC เท่านั้นที่ได้รับการวินิจฉัยในระยะเริ่มต้นของโรค ผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยภาวะแทรกซ้อนของ RPC ได้แก่ ฝีหนองที่ตับ ตับอ่อนอักเสบ ตับแข็ง มะเร็งในท่อทางเดินน้ำดี เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนของ RPC ที่พบบ่อย ได้แก่ ฝีหนองที่ตับ (liver abscesses) มีการแตกของหนองในท่อน้ำดีที่อุดตันเข้าสู่ช่องท้องหรือมีทางเชื่อมต่อระหว่างท่อน้ำดีกับอวัยวะของระบบทางเดินอาหารในช่องท้อง (choledocho-enteric fistula) หรือผนังหน้าท้อง (choledocho-cutaneous fistula)<sup>9,12,49</sup> เป็นต้น นอกจากนี้ก็มีรายงานการเกิดการอุดตันของหลอดเลือดดำพอร์ทัล และมีเลือดออกในท่อน้ำดี (hemobilia)<sup>12-18</sup>

การตรวจร่างกายสามารถพบ ไข้ ตัวเหลืองตาเหลือง กดเจ็บบริเวณใต้ชายโครงขวาหรือบริเวณลิ้นปี่ และตับโต นอกจากนี้ในกรณีที่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนของ RPC ร่วมด้วยแล้ว อาจจะตรวจพบขาบวม น้ำในช่องท้อง หรือลักษณะของเยื่อ

ช่องท้องอักเสบ (peritonitis) เป็นต้น โดยขึ้นอยู่กับภาวะแทรกซ้อนแต่ละชนิด  
กลุ่มผู้วิจัยเกี่ยวกับนิ่วในตับจากประเทศญี่ปุ่น (Hepatolithiasis Research Group) ได้เสนอการแบ่งโรค RPC ตามความรุนแรงเป็น 4 ระดับ (**ตารางที่ 1**)<sup>50</sup> โดยพบผู้ป่วยจากการศึกษาอยู่ในระดับ 1 ร้อยละ 20 ระดับ 2 ร้อยละ 25 และอยู่ในระดับ 3 และ 4 ร้อยละ 55

## การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรค RPC อาศัยอาการและอาการแสดง ผลการตรวจเลือด ตรวจอุจจาระ และการตรวจทางรังสีวิทยา การตรวจอัลตราซาวด์เป็นการตรวจเบื้องต้นที่ทำได้ง่ายและมีประโยชน์ โดยสามารถพบท่อน้ำดีมีขนาดใหญ่ขึ้น (bile duct dilatation) และตรวจพบนิ่วได้ร้อยละ 85-90<sup>11,51</sup> (**ภาพที่ 1**) นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบฝีหนองที่ตับได้ด้วย

การตรวจวินิจฉัยด้วยเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ (computer tomography) เมื่อเปรียบเทียบกับ การฉีดสีท่อน้ำดีพบว่าการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สามารถบอกถึงลักษณะของท่อน้ำดีที่มีการขยายขนาด มีการตีบแคบของท่อน้ำดีบริเวณรอบนอก การหนาตัวของผนังท่อน้ำดี ฝีหนองที่ตับ ก้อนซึ่งเกิดจากน้ำดีคั่ง ก้อนนิ่ว ลักษณะของเนื้อตับ และตำแหน่งที่มีความผิดปกติในตับ ได้ดีกว่าการฉีดสีท่อน้ำดี<sup>9,12,52</sup> ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญต่อการวางแผนการรักษา (**ภาพที่ 2**)

การตรวจเพื่อดูลักษณะของท่อน้ำดีด้วยการฉีดสี (**ภาพที่ 3-4**) อันได้แก่ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), percutaneous transhepatic cholangiography (PTC), และ magnetic resonance

### ตารางที่ 1 การแบ่งความรุนแรงของโรค recurrent pyogenic cholangitis

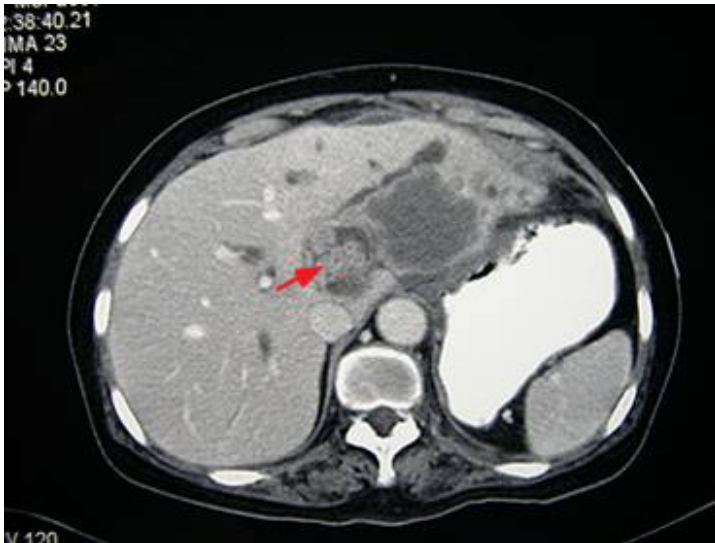
---

ระดับ 1	ไม่มีอาการ
ระดับ 2	มีอาการปวดท้อง
ระดับ 3	มีอาการเหลืองชั่วคราว (transient jaundice) หรือท่อน้ำดีอักเสบ (cholangitis)
ระดับ 4	มีอาการเหลือง มีการติดเชื้อรุนแรง หรือมะเร็งท่อน้ำดี

---



ภาพที่ 1 นิ้วในท่อน้ำดีในตับ ร่วมกับการขยายใหญ่ของท่อน้ำดี<sup>86</sup>



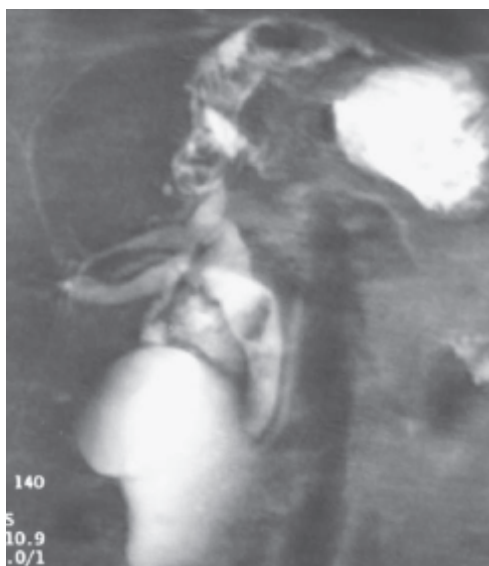
ภาพที่ 2 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงให้เห็นท่อน้ำดีในตับข้างซ้ายขยายใหญ่ขึ้น และพบนิ่วอยู่ภายใน (ลูกศรสีแดง)





ภาพที่ 3 ERCP พบการขยายใหญ่ของท่อน้ำดีในตับข้างซ้าย และพบนิ่วหลายก้อนในท่อน้ำดี

ภาพที่ 4 MRCP แสดงให้เห็นการขยายใหญ่ของท่อน้ำดี และพบนิ่วในท่อน้ำดีในตับ<sup>87</sup>

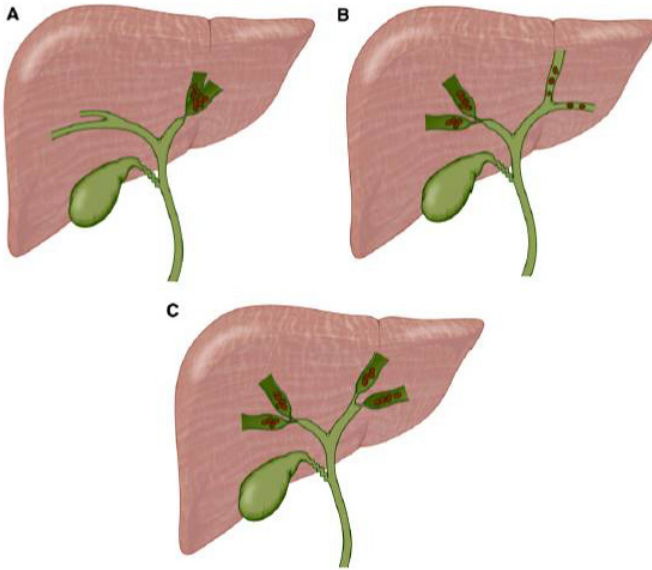


cholangiopancreatography (MRCP) นั้น พบว่า MRCP เป็นการตรวจที่ไม่-invasive และสามารถบอกรายละเอียดของท่อน้ำดีได้ดีกว่า ERCP และ PTC โดยเฉพาะกรณีที่ไม่สามารถฉีดสีเข้าไปในท่อน้ำดีที่มีการตีตันยาวหรือตีตันแบบสมบูรณ์ นอกจากนี้ ในกรณีที่ฉีดสีเข้าไปในท่อน้ำดีที่ตีตันแล้วสีไม่สามารถไหลกลับมาหมด อาจทำให้เกิดการติดเชื้อของท่อน้ำดีได้ ดังนั้นการตรวจ ERCP หรือ PTC จึงควรได้รับยาปฏิชีวนะก่อนทำการตรวจเพื่อลดโอกาสการติดเชื้อดังที่ได้กล่าวมา<sup>53-54</sup> การศึกษาในผู้ป่วย primary sclerosing cholangitis พบว่า การทำ ERCP มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อน (cholangitis และ pancreatitis) ได้ถึงร้อยละ 10 ของผู้ป่วย<sup>55</sup> สำหรับข้อด้อยของ MRCP คือไม่สามารถที่จะให้การรักษาร่วมกับการวินิจฉัยได้

ลักษณะที่พบได้จากการฉีดสีท่อน้ำดี เช่น ท่อน้ำดีภายใน และ/หรือภายนอกตีตันขยายใหญ่ขึ้น โดยอาจพบลักษณะท่อน้ำดีในตับดูยืดยาว และแตกกิ่งก้านเป็นมุมแหลมน้อยลง (straightened intrahepatic duct with less acute or right-angled branching pattern) ซึ่งเป็นผลจากพังพืดรอบท่อน้ำดี (periductal fibrosis) และท่อน้ำดีในตับส่วนรอบนอกมีขนาดเล็กกลงและแตกกิ่งก้านน้อย (decreased arborization and acute tapering of peripheral ducts)<sup>53,55</sup> จะเห็นลักษณะที่เรียกว่า “arrowhead” ส่วนในกรณีที่มีการตีตันของท่อน้ำดีอย่างสมบูรณ์จะพบลักษณะที่เรียกว่า “missing duct”

การศึกษาแบบย้อนหลังโดย Sugiyama และคณะ<sup>56</sup> พบว่าการตรวจ MRCP เพื่อวินิจฉัยนี้ และตำแหน่งของนิ่วในท่อน้ำดีในตับ มีความไวร้อยละ 97 ความจำเพาะร้อยละ 99 และความแม่นยำร้อยละ 98 และการตรวจ MRCP เพื่อวินิจฉัยการตีตันแคบ และตำแหน่งของการตีตันแคบของท่อน้ำดีในตับ มีความไวร้อยละ 93 ความจำเพาะร้อยละ 97 และความแม่นยำร้อยละ 97

มีการจำแนกนิ่วในท่อน้ำดีในตับ เพื่อช่วยประเมินและติดตามผลการรักษา (ภาพที่ 5)<sup>57</sup> แต่ก็ยังไม่มีการจำแนกของนิ่วในท่อน้ำดีในตับอย่างเป็นระบบที่เป็นมาตรฐานและชัดเจน ซึ่งถ้าทราบตำแหน่ง ขนาด และจำนวนของนิ่วในท่อน้ำดีอย่างละเอียด มีประโยชน์อย่างมากในทางคลินิกและมีประโยชน์อย่างยิ่งในการรักษาโดย



ภาพที่ 5 ประเภทของนิ่วในท่อน้ำดีในตับ แบ่งตามการกระจายตัวของนิ่ว<sup>57</sup>

- A: นิ่วในท่อน้ำดีก้อนเดียวหรือหลายก้อน ร่วมกับมีท่อทางเดินน้ำดีในตับขยายขนาดหรือตีบตัน โดยอยู่ในกลีบตับเดียวกันร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้
- B: นิ่วหลายก้อนภายในท่อน้ำดีในตับทั้งสองข้าง ร่วมกับมีการตีบตันของท่อน้ำดีในตับข้างหนึ่งข้างใด
- C: นิ่วหลายก้อนภายในท่อน้ำดีในตับทั้งสองข้าง ร่วมกับการตีบตันของท่อน้ำดีทั้งสองข้าง

เฉพาะในการผ่าตัด

## แนวทางการรักษา

การรักษาโรค RPC ควรมีการดูแลแบบองค์รวม และมีสหสาขาวิชาชีพ เช่น อายุรแพทย์ทางเดินอาหารและตับ ศัลยแพทย์ และรังสีแพทย์ มาร่วมในการดูแลผู้ป่วย โดยมีเป้าหมายเพื่อรักษาโรคท่อน้ำดีอักเสบในระยะแรกๆ ควบคุมภาวะแทรกซ้อนชนิดเฉียบพลัน ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ และป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว



## 1. การรักษาภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการและอาการแสดงของท่อน้ำดีอักเสบชนิดเฉียบพลัน จึงควรให้การรักษาด้วยการให้สารน้ำ การให้ยาปฏิชีวนะ และการระบายท่อทางเดินน้ำดีเมื่อมีข้อบ่งชี้ จากนั้นจึงเตรียมผู้ป่วยและประเมินเพื่อให้การรักษาป้องกันในระยะยาวต่อไป

การให้ยาปฏิชีวนะควรเลือกให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม โดยมีปัจจัยในเรื่องของความรุนแรงของโรค และรูปแบบการติดเชื้อเป็นส่วนช่วยในการเลือกให้ยา แต่เนื่องจาก RPC นั้นไม่ได้มีแนวทางการให้ยาปฏิชีวนะที่เป็นมาตรฐาน จึงแนะนำการเลือกยาปฏิชีวนะตามการรักษาการติดเชื้อทางเดินน้ำดี โดยควรให้ครอบคลุมเชื้อกลุ่มดีด้า และ *Enterococci spp.* เป็นพิเศษ (ตารางที่ 2)<sup>93-94</sup>

ตารางที่ 2 การเลือกให้ยาปฏิชีวนะ

Host	Organism	Severity		
		Mild	Moderate and Severe	
		First-line drugs	Second-line drugs	
Hospital-acquired	multiple and/or resistant ( <i>Pseudomonas spp.</i> , methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , and vancomycin-resistant enterococci)	penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination (i.e. piperacillin/tazobactam or ampicillin/sulbactam)	third- and fourth-generation cephalosporins or penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitors	fluoroquinolones and carbapenems
	Community-acquired	single species of intestinal organisms ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> and <i>Enterococcus spp.</i> )	penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination (i.e. piperacillin/tazobactam or ampicillin/sulbactam)	third- and fourth-generation cephalosporins or penicillin/ $\beta$ -lactamase inhibitors



สำหรับการระบายท่อทางเดินน้ำดีในผู้ป่วย RPC เมื่อมีข้อบ่งชี้ที่พบว่ามี ความยุ่งยากพอสมควรและมีโอกาสล้มเหลวค่อนข้างสูงในการระบายด้วยวิธีการ ส่องกล้องท่อทางเดินน้ำดี (ERCP) เนื่องจากการตีบแคบของท่อน้ำดีซึ่งอาจอยู่ลึกใน ใต้มีความยาวหรือมีหลายจุด ก้อนนิ่วอาจมีจำนวนมาก ขนาดใหญ่ แข็ง และรวม กันแน่นในท่อน้ำดีภายในตับ<sup>58-60</sup> เป็นต้น ดังนั้นในกรณีที่การระบายน้ำดีผ่านท่อน้ำดี ออกทางลำไส้ได้ไม่เพียงพอ แนะนำให้รักษาด้วยวิธีการอื่น เช่น การเจาะผ่านผิวหนัง (percutaneous transbiliary drainage) หรือการผ่าตัด

## 2. การป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว

การป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวของ RPC โดยกำจัดการนี้ ป้องกัน การเกิดนิ่วซ้ำ ลดโอกาสในการติดเชื้อซ้ำๆ ซึ่งมีหลายแนวทาง เช่น การรักษาด้วยวิธี การส่องกล้องผ่านท่อทางเดินน้ำดี การผ่าตัด การใช้คลื่นเสียง หรือใช้ร่วมกันหลาย วิธี เป็นต้น

### 2.1 การกำจัดนิ่ว

การกำจัดนิ่วด้วยกล้องสำหรับท่อน้ำดี (choledochoscope) โดยสามารถ ทำได้หลายวิธี ได้แก่ ผ่านทางท่อระบายชนิดตัวที่ (T-tube)<sup>61-63</sup> ผ่านทาง hepaticocutaneous jejunostomy site<sup>64</sup> (ภาพที่ 6) หรือผ่านทาง transpapillary ระหว่างการทำ ERCP<sup>65</sup> โดยอาจจะต้องทำหลายครั้งเพื่อกำจัดนิ่วจนหมด และ นอกจากนี้วิธีนี้ยังสามารถทำการถ่างขยายท่อน้ำดีส่วนที่มีการตีบตันได้อีกด้วย

ประสิทธิภาพในการกำจัดนิ่วสูงขึ้นถึงร้อยละ 88 ถ้าให้การรักษาหลาย วิธีร่วมกัน ได้แก่ การถ่างขยายท่อน้ำดีและใส่ท่อระบาย (T-tube) ร่วมกับ choledochoscopy และ electrohydraulic lithotripsy<sup>66</sup>

ภายหลังจากกำจัดนิ่วหมดอย่างสมบูรณ์แล้วยังสามารถเกิดนิ่วขึ้นได้ใหม่ ถึงร้อยละ 30 โดยระยะเวลาในการเกิดไม่แน่นอน แต่จะพบได้มากในผู้ป่วยที่มีการ ตีบตันของท่อน้ำดีในตับร่วมด้วย<sup>67-68</sup>

ยา ursodeoxycholic acid (UDCA) เป็นยาที่ใช้เพื่อเป็นการลดการ เกิดนิ่วซ้ำ โดยยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ชัดเจน แต่เชื่อว่าได้ผลดีโดยเฉพาะถ้า

เป็นกลุ่มนิ่วชนิดโคเลสเตอรอล 69 ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลองและในคนพบว่า UDCA (20 mg/kg/day) สามารถเพิ่มการไหลของน้ำดี ทำให้น้ำดีมีความหนืดน้อยลง สามารถป้องกันการเกิดนิ่ว และลดขนาดนิ่วได้<sup>70-72</sup> นอกจากนี้ UDCA ยังเป็นยามาตรฐานที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะน้ำดีคั่งเรื้อรัง เช่น primary biliary cirrhosis, intrahepatic cholestasis of pregnancy และ progressive familial intrahepatic cholestasis อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาแบบ randomized controlled ยืนยันถึงประสิทธิภาพของ UDCA ในการป้องกันการดำเนินโรคของ primary sclerosing cholangitis (PSC) และ secondary sclerosing cholangitis จากภาวะอื่นๆ รวมทั้ง RPC

การใช้คลื่นกระแทกสลายนิ่ว (extracorporeal shock-wave lithotripsy, ESWL) Kim และคณะ<sup>73</sup> พบว่าการใช้ ESWL ร่วมกับการนำนิ่วออกผ่านทางผิวหนัง (percutaneous stone extraction) ได้รับความสำเร็จอย่างดีในผู้ป่วย 16 ราย จากทั้งหมด 18 ราย ในช่วงเวลาเกินกว่า 3 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ยในการทำ ESWL 4 ครั้ง<sup>73</sup>

Electrohydraulic shock-wave lithotripsy และ NdYAG laser lithotripsy สามารถใช้ในกรณีที่นิ่วมีขนาดใหญ่มาก และไม่สามารถนำออกด้วยวิธี PTC แบบปกติ การศึกษาของ Chen และคณะ<sup>74</sup> นำนิ่วออกหมดด้วยการใช้ electrohydraulic shock-wave lithotripsy 6 ราย และ NdYAG 1 ราย พบภาวะแทรกซ้อนเล็กน้อยจาก electrohydraulic shock-wave 3 ราย (2 รายพบ transient



ภาพที่ 6 Hepaticocutaneous jejunostomy และลักษณะ stoma<sup>80</sup>



haemobilia และ 1 รายมีไข้ หนาวสั่น) อาการดีขึ้นหลังให้การรักษาตามอาการ ส่วนการรักษาด้วย NdYAG laser นั้นมีราคาแพง ใช้เวลานานในการทำการรักษานาน และมีความยุ่งยากในการใช้งาน จึงแนะนำให้ใช้การรักษาด้วย electrohydraulic shock-wave นั้นมีประสิทธิภาพ และปลอดภัย

## 2.2 การผ่าตัด

เพื่อกำจัดส่วนที่มีการติดเชื้อซ้ำๆ บริเวณท่อน้ำดีส่วนที่มีการตีบตัน และ ตัดตับที่ฝ่อ การศึกษาขนาดใหญ่ที่เปรียบเทียบการรักษาด้วยการผ่าตัดกับการรักษา ด้วยวิธีการอื่น ๆ ไม่มีข้อมูลมากนัก ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในเอเชีย พบว่า การเหลือส่วนของท่อทางเดินน้ำดีที่มีการตีบตัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการ รักษาด้วย percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy โดยไม่ ได้ทำการผ่าตัดเนื้อตับ (hepatic resection) รวมด้วย จะมีการกลับเป็นซ้ำของนิ่ว สูง ถึงแม้ว่าจะสามารถกำจัดนิ่วออกได้ทั้งหมดก็ตาม เมื่อเทียบกับการรักษาด้วย การผ่าตัดเนื้อตับกลีบซ้าย (left lobectomy) ร่วมกับการผ่าตัดระบายน้ำดี (biliary drainage)<sup>76-78</sup> และในเรื่องคุณภาพชีวิต โรคตับแข็งชนิดทุติยภูมิ (secondary biliary cirrhosis) มะเร็งท่อน้ำดี และอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย การผ่าตัดก็ดีกว่าเช่นเดียวกัน<sup>68, 78-79</sup>

การผ่าตัดระบายน้ำดี (biliary drainage) เช่น choledochoduodenostomy, Roux-en-Y choledochojejunostomy หรือ sphincteroplasty อาจจะไม่สามารถระบายน้ำดีออกได้เพียงพอ เนื่องจากมีการตีบตันของท่อน้ำดีเหลืออยู่ จึง แนะนำทำ biliary enteric anastomosis เช่น hepaticojejunostomy<sup>85</sup> และจากการศึกษาย้อนหลัง 10 ปี แนะนำการระบายน้ำดีด้วยวิธี hepaticojejunostomy เป็นอันดับแรก และให้ทำการรักษาด้วยการผ่าตัดตับ (hepatectomy) ในกรณี ที่มีภาวะแทรกซ้อนของ RPC<sup>80</sup>

พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดจะมีคุณภาพชีวิตที่ดี อัตราการ เกิดโรคตับแข็งจากโรครทางเดินน้ำดีชนิดทุติยภูมิต่ำ (secondary biliary cirrhosis) โรคมะเร็งท่อน้ำดีต่ำ และอัตราการตายต่ำกว่าเมื่อเทียบกับวิธีอื่นๆ<sup>68, 78-79</sup>

นอกจากนี้ยังมีรายงานการปลูกถ่ายตับ เพื่อรักษาภาวะตับแข็งจาก RPC<sup>81-82</sup>

## การพยากรณ์โรค

สาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่ในผู้ป่วย RPC ได้แก่ การติดเชื้อ ภาวะตับวาย หรือภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็งและความดันโลหิตเฉียบพลันสูง<sup>68</sup> เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งของท่อน้ำดีได้ร้อยละ 3-5

ผู้ป่วย RPC ที่มีอาการแฉ่งรวดเร็ว เช่น น้ำหนักลดลงมาก เหลืองมากขึ้นรวดเร็ว หรือมีความผิดปกติในการทำงานของตับที่ไม่มีเหตุอื่นอธิบาย ควรจะสงสัยโรคมะเร็งท่อน้ำดีซึ่งเกิดใน RPC โดยทั่วไปมักจะเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีขึ้นในกลีบตับที่มีการฝ่อ

การศึกษาเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดพร้อมกับนิ่วในท่อน้ำดี กับผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดตามหลังโรคนิ่วในท่อน้ำดี พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดพร้อมกับโรคนิ่วในท่อน้ำดี ได้ผลการรักษาที่ดีกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งท่อน้ำดีที่เกิดตามหลังโรคนิ่วในท่อน้ำดี<sup>83</sup>

การคัดกรองเพื่อเฝ้าระวังมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วย RPC ยังไม่มีการศึกษาโดยตรง หรือคำแนะนำที่ชัดเจน ส่วนการส่งตรวจทางเซลล์วิทยา (cytology) จากการทำ ERCP มีความไวต่ำมากในการวินิจฉัยมะเร็งท่อน้ำดี ทั้งนี้อาจพิจารณาใช้แนวทางคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดีเช่นเดียวกับคำแนะนำในผู้ป่วย PSC โดยการตรวจ ultrasound และ serum CA19-9 อย่างน้อยปีละครั้ง และส่งตรวจเพิ่มเติมด้วย MRI/CT +/- MRCP ในรายที่สงสัย<sup>84</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Digby KH. Common-duct stones of liver origin. Br J Surg. 1930;17:578-91.
2. Cook J, Hou PC, Ho HC, McFADZEAN AJ. Recurrent pyogenic cholangitis. Br J Surg. 1954;42:188-203.
3. Glenn F, Moody FG. Intrahepatic calculi. Ann Surg. 1961;153:711-24.
4. Miyake H, Johnston CG. Gallstones: ethnological studies. Digestion. 1968;1:219-28.
5. Nakayama F, Soloway RD, Nakama T, Miyazaki K, Ichimiya H, Sheen PC, et al.





- Hepatoolithiasis in East Asia. Retrospective study. *Dig Dis Sci.* 1986;31:21-6.
6. Ker CG, Huang TJ, Sheen PC. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi.* 1981;80:698-711.
  7. ONG GB. A study of recurrent pyogenic cholangitis. *Arch Surg.* 1962;84:199-225.
  8. Nagayama F, Furusawa T, Nakama T. Hepatoolithiasis in Japan: present status. *Am J Surg.* 1980;139:216-9.
  9. Carmona RH, Crass RA, Lim RC Jr, Trunkey DD. Oriental cholangitis. *Am J Surg.* 1984;148:117-24.
  10. Yellin AE, Donovan AJ. Biliary lithiasis and helminthiasis. *Am J Surg.* 1981;142:128-36.
  11. Lim JH. Oriental cholangiohepatitis: pathologic, clinical, and radiologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157:1-8.
  12. Chou ST, Chan CW. Recurrent pyogenic cholangitis: a necropsy study. *Pathology.* 1980;12:415-28.
  13. Nakayama F, Koga A. Hepatoolithiasis: present status. *World J Surg.* 1984;8:9-14.
  14. Chang TM, Passaro E. Intrahepatic stones: the Taiwan experience. *Am J Surg.* 1983;146:241-4.
  15. Wen CC, Lee HC. Intrahepatic stones: a clinical study. *Ann Surg.* 1972;175:166-177.
  16. Fan ST, Choi TK, Lo CM, Mok FP, Lai EC, Wong J. Treatment of hepatoolithiasis: improvement of result by a systematic approach. *Surgery.* 1991;109:474-80.
  17. Nagase M, Hikasa Y, Soloway RD, Tanimura H, Setoyama M, Kato H. Gallstones in Western Japan: factors affecting the prevalence of intrahepatic gallstones. *Gastroenterology.* 1980;78:684-90.
  18. Seel DJ, Park YK. Oriental infestational cholangitis. *Am J Surg.* 1983;146:366-70.
  19. Chen HH, Zhang WH, Wang SS, Caruana JA. Twenty-two year experience with the diagnosis and treatment of intrahepatic calculi. *Surg Gynecol Obstet.* 1984;159:519-24.
  20. Su CH, Lui WY, Peng FK. Relative prevalence of gallstone disease in Taiwan. *Dig Dis Sci.* 1992;37:764-8.



21. Cosenza CA, Durazo F, Stain SC, Jabbour N, Selby RR. Current management of recurrent pyogenic cholangitis. *Am Surg.* 1999;65:939-43.
22. Simi M, Loriga P, Basoli A, Leardi S, Speranza V. Intrahepatic lithiasis. Study of thirty-six cases and review of the literature. *Am J Surg.* 1979;137:317-22.
23. Suzuki N, Takahashi W, Sato T. Types and chemical composition of intrahepatic stones. In: Okuda K, Nakayama F, Wpmsg J, editors. *Intrahepatic calculi. Progress in clinical and biological research, Vol 152.* New York: Alan R Liss Inc; 1984. p. 71-80.
24. Shoda J, Tanaka N, Osuga T. Hepatolithiasis-epidemiology and pathogenesis update. *Front Biosci.* 2003;8:e398-e409.
25. Lim JH. Radiologic findings of clonorchiasis. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155:1001-8.
26. Nakayama F, Ichimiya H, Keida Y, et al. The survey of hepatolithiasis. In *Annual reports of the Japanese Ministry of Health and Welfare.* Tokyo, Japan: Japanese Government, 1987, pp. 11-48.
27. Ozawa K, Kobayashi A, Takabayashi Y, et al. The survey of hepatolithiasis. In *Annual reports of the Japanese Ministry of Health and Welfare.* Tokyo, Japan: Japanese Government, 1992, pp. 11-48.
28. Tanimura H, Utiyama K, Ishimoto K. The survey of hepatolithiasis. In *Annual reports of the Japanese Ministry of Health and Welfare.* Tokyo, Japan: Japanese Government; 1997. p. 11-19.
29. CDC
30. Huang MG, Chen CH, Yen CM, Yang JC, Yeh YH, Chou DA, et al. Relation of hepatolithiasis to helminthic infestation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:141-6.
31. Nagase M, Tanimura H, Setoyama M, Hikassa Y. Present features of gallstones in japan. A collective review of 2,144 cases. *Am J Surg.* 1978;135:788-90.
32. Maki T. Choleithiasis in the Japanese. *Arch Surg.* 1961;82:599-612.
33. Bain VG, Ardao GH, Kowalewska-Grochowska K, Wensel RH, Jewell LD. Biliary ascariasis. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10:448-51.
34. Schulman A. Non-western patterns of biliary stones and the role of ascariasis.



- Radiology. 1987;162:425-30.
35. Leung JW, Sung JY, Costerton JW. Bacteriological and electron microscopy examination of brown pigment stones. *J Clin Microbiol.* 1989;27:915-21.
  36. Kaufman Hs, Magnuson TH, Lillemore KD, et al. The role of bacteria in gallbladder and common bile duct stone formation. *Ann Surg.* 1989;209:584-92.
  37. Shoda J, Inada Y, Osuga T. Molegular pathogenesis of hepatolithiasis. *Front Biosci.* 2006;11:669-75.
  38. Cetta FM. Bile infection documented as initial event in the pathogenesis of brown pigment biliary stones. *Hepatology.* 1986;6:482-9.
  39. Spivak W, DiVenuto D, Yuey W. Non-enzymic hydrolysis of bilirubin mono- and diglucuronide to unconjugated bilirubin in model and native bile systems. Potential role in the formation of gallstones. *Biochem J.* 1987;242:323-9.
  40. Matsushiro T. Identification of glucaro-1, 4-lactone in bile as a factor responsible for inhibitory effect of bile on bacterial beta-glucoronidase. *Tohoku J Exp Med.* 1965;85:330.
  41. Ostrow JD. The etiology of pigment gallstones. *Hepatology.* 1984;4:215S-22S.
  42. Matsushiro T, Suzuki N Sato T, Maki T. Effect of diet on glucaric acid concentration in bile and the formation of calcium bilirubinate gallstones. *Gastroenterology.* 1977;72:630-3.
  43. Hikasa Y, Nagase M, Tanimura H, Shioda R, Setoyama M, Kobayashi N, et al. Epidemiology and etiology of gallstones. *Nihon Geka Hokan.* 1980;49:555-71.
  44. Matsumoto Y, Fujii H, Yoshioka M, Sekikawa T, Wada T, Yamamoto M, et al. Biliary strictures as a acuse of primary intrahepatic bile duct stones. *World J Surg.* 1986;10:867-75.
  45. Lindelof G, Van der Linder W. The role of stasis in experimental gallstone formation. *Acta Chir Scand.* 1965;130:494-8.
  46. Trotman BW, Soloway RD. Pigment gallstone disease: Summary of the National Institutes of Health-international workshop. *Hepatology.* 1982;2:879-84.
  47. Imamoglu K, Perry JF Jr, Wangenstein OH. Experimental production of gallstones by incomplete stricture of the terminal common bile duct. *Surgery.*



- 1957;42:623-30.
48. Imamoglu K, Yonehiro EG, Perry JF Jr, Wangenstein OH. Formation of calculi following cholecystectomy attending partial occlusions of the common bile duct. *Surg Forum*. 1957;8:225-9.
  49. Sperling RM, Koch J, Sandhu JS, Cello JP. Recurrent pyogenic cholangitis in Asian immigrants to the United States: natural history and role of therapeutic ERCP. *Dig Dis Sci*. 1997;42:865-71.
  50. Nimura Y, Momiyama M, Yamada T, et al. In *Annual reports of the Japanese Ministry of Health and Welfare Tokyo*. Japan: Japanese Government; 2001. p.33-38.
  51. Lim JH, Ko YT, Lee DH, Hong KS. Oriental cholangiohepatitis: sonographic findings in 48 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;155:511-4.
  52. Chan FL, Man SW, Leong LL, Fan ST. Evaluation of recurrent pyogenic cholangitis with CT: analysis of 50 patients. *Radiology*. 1989;170:165-9.
  53. Choi TK, Wong J. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic papillotomy in recurrent pyogenic cholangitis. *Clin Gastroenterol*. 1986;15:393-415.
  54. Lam SK, Wong KP, Chan PK, Ngan H, Ong GB. Recurrent pyogenic cholangitis: a study by endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology*. 1978; 74:1196-203.
  55. Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, Ott BJ, Lindor KD. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:855-60.
  56. Sugiyama M, Atomi Y, Takahara T, Hachiya J. Magnetic resonance cholangio-pancreatography for diagnosing hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology*. 2001; 48:1097-01.
  57. Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Lee JS, Shim CS. Evaluation of long-term results and recurrent factors after operative and non-operative treatment for hepatolithiasis. *Surgery*. 2009;146:843-53.
  58. Kartheuser AH, Dozois RR, Wiesner RH, LaRusso NF, Ilstrup DM, Schleck CD. Complications and risk factors after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative



- colitis associated with primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg.* 1993;217:314-20.
59. Post AB, Bozdech JM, Lavery I, Barnes DS. Colectomy in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37:175-8.
60. Mahadeva S, Prabakaran R, Goh KL. Endoscopic intervention for hepatolithiasis associated with sharp angulation of right intrahepatic ducts. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:279-82.
61. Yoshida J, Chijiwa K, Shimizu S, Sato H, Tanaka M. Hepatolithiasis: outcome of cholangioscopic lithotomy and dilatation of bile duct stricture. *Surgery.* 1998;123:421-6.
62. Sheen-Chen SM, Chou FF, Lee CM, Cheng YF, Lee TY. The management of complicated hepatolithiasis with intrahepatic biliary stricture by the combination of T-tube tract dilation and endoscopic electrohydraulic lithotripsy. *Gastrointest Endosc.* 1993;39:168-71.
63. Chen C, Huang M, Yang J, Yang C, Yeh Y, Wu H, et al. Reappraisal of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for primary hepatolithiasis. *Surg Endosc.* 2005;19:505-9.
64. Fan ST, Mok F, Zheng SS, Lai EC, Lo CM, Wong J. Appraisal of hepaticocutaneous jejunostomy in the management of hepatolithiasis. *Am J Surg.* 1993;165:332-5.
65. Okugawa T, Tsuyuguchi T, KCS, Ando T, Ishihara T, Yamaguchi T, et al. Peroral cholangioscopic treatment of hepatolithiasis: Long-term results. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:366-71.
66. Gott PE, Tieva MH, Barcia PJ, Laberge JM. Biliary access procedure in the management of oriental cholangiohepatitis. *Am Surg.* 1996;62:930-4.
67. Cheng YF, Lee TY, Sheen-Chen SM, Huang TL, Chen TY. Treatment of complicated hepatolithiasis with intrahepatic biliary stricture by ductal dilatation and stenting: long-term results. *World J Surg.* 2000;24:712-6.
68. Jan YY, Chen MF, Wand CS, Jeng LB, Hwang TL, Chen SC. Surgical treatment of hepatolithiasis: long-term results. *Surgery.* 1996;120:509-14.



69. Strichartz SD, Abedin MZ, Ippoliti AF, Derezin M, Roslyn JJ. Intrahepatic cholesterol stones: a rationale for dissolution therapy. *Gastroenterology*. 1991;100:228-32.
70. Dumont M, Erlinger S, Uchman S. Hypercholeresis induced by ursodeoxycholic acid and 7-ketolithocholic acid in the rat: possible role of bicarbonate transport. *Gastroenterology*. 1980;79:82-9.
71. Renner EL, Lake JR, Cragoe EJ Jr, Van Dyke RW, Scharschmidt BF. Ursodeoxycholic acid choleresis: relationship to biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> and effects of Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange inhibitors. *Am J Physiol*. 1988;254:G232-41.
72. Erlinger S. Hypercholeretic bile acids: a clue to the mechanism? *Hepatology*. 1990;11:888-90.
73. Kim MH, Lee SK, Min YI, Lee MG, Sung KB, Cho KS, et al. Extracorporeal shockwave lithotripsy of primary intrahepatic stones. *Korean J Intern Med*. 1992;7:25-30.
74. Chen MF, Jan YY. Percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotripsy. *Br J Surg*. 1990;77:530-2.
75. Yoon HK, Sung KB, Song HY, Kang SG, Kim MH, Lee SG, et al. Benign biliary strictures associated with recurrent pyogenic cholangitis: treatment with expandable metallic stents. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:1523-7.
76. Chijiwa K, Yamashita H, Yoshida J, Kuroki S, Tanaka M. Current management and long-term prognosis of hepatolithiasis. *Arch Surg*. 1995;130:194-7.
77. Otani K, Shimizu S, Chijiwa K, Ogawa T, Morisaki T, Sugitani A, et al. Comparison of treatments for hepatolithiasis: hepatic resection versus cholangioscopic lithotomy. *J Am Coll Surg*. 1999;189:177-82.
78. Cheung MT, Kwok PC. Liver resection for intrahepatic stones. *Arch Surg*. 2005;140:993-7.
79. Vetrone G, Ercolani G, Grazi GL, Ramacciato G, Ravaioli M, Cescon M, et al. Surgical therapy for hepatolithiasis: a Western experience. *J Am Coll Surg*. 2006;202:306-12.
80. Co M, Pang SY, Wong KY, Ip WK, Yuen WK. Surgical management of recurrent



- pyogenic cholangitis: 10 years of experience in a tertiary referral center in Hong Kong. *HBP (Oxford)*. 2014;16:776-80.
81. Strong RW, Chew SP, Wall DR, Fawcett J, Lynch SV. Liver transplantation for hepatolithiasis. *Asian J Surg*. 2002;25:180-3.
  82. Pan DG, Yan LN, Li B, Lu SC, Zeng Y, Wen TF, et al. Liver transplantation for patients with hepatolithiasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4:345-9.
  83. Chai-Cheng Lin, Ping-Yi Lin, Yao-Li Chen. Comparison of concomitant and subsequent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis: Clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2013;19:375-80.
  84. Bunchorntavakul C, Tanwandee T, Charatcharoenwitthaya P, Reddy KR. Primary sclerosing cholangitis: from pathogenesis to medical management. *N A J Med Sci*. 2012;5:82-93.
  85. Yamakawa T, Komaki F, Kitano Y, Iizumi S, Shikata J. Intrahepatic stones and postoperative choledochoscopy. *Gastroenterol Jpn*. 1980;15:577-83.
  86. Tazuma S. Gallstone disease: epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:1075-83.
  87. Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Gallstone disease: management of intrahepatic stones. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:1117-37.
  88. Westphal JF, Brogard JM. Biliary Tract Infections: A Guide to Drug Treatment. *Drug*. 1999;57; 81-91.
  89. Mosler P. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13:166-72.