

Bile Acid Diarrhea

อ.พญ. เกศรินทร์ ทานะภิรมย์

ศ.นพ. สุเทพ กลชาตวิทย์

หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ภาวะถ่ายเหลวเรื้อรัง อันเนื่องมาจาก Bile acid นี้ มีการค้นพบในเวลาใกล้เคียงกับความรู้ที่มากขึ้นในเรื่อง enterohepatic circulation Bile acid diarrhea (BAD) เดิมเป็นที่รู้จักกันในชื่ออื่นๆ เช่น choleraic, choloretic enteropathy, bile salt malabsorption หรือ bile acid malabsorption (BAM) แต่ในภายหลังเมื่อมีความเข้าใจในเรื่องนี้มากขึ้น จึงได้มีการกำหนดนิยามชัดเจนขึ้นว่า BAD หมายถึง ภาวะท้องเสียที่เกิดจาก BA อาจเกิดจากมีการสร้าง BA ที่มากขึ้นหรือจากการเกิด malabsorption ขณะที่ BAM นั้นหมายถึงภาวะท้องเสียที่เกิดจากกระบวนการ malabsorption ของ BA เพียงอย่างเดียว

อุบัติการณ์ของ BAD

แต่เดิมนั้น ไม่ค่อยได้มีการตระหนักถึง ภาวะ BAD นัก ต่อมาจึงพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนหนึ่งจะถูกวินิจฉัยไปเป็น Functional gastrointestinal (GI) disorder โดยเฉพาะ IBS-D และในระยะไม่นานนี้ทั่วโลกเริ่มตระหนักถึงภาวะนี้กันมากขึ้น และได้เริ่มมีการศึกษาอุบัติการณ์ของ BAD ที่แท้จริง ตัวอย่างเช่น การศึกษาจากประเทศแถบสแกนดิเนเวีย ในปี ค.ศ. 2011 พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 39.2 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IBS-D เมื่อตรวจ SeHCAT test แล้วพบว่ามี BAM¹ เช่นเดียวกับ systematic review ที่รวบรวม 18 การศึกษาจากทั่วโลก มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IBS-D กว่า 1,223 คน โดยพบอุบัติการณ์ของ BAM ถึงร้อยละ 44.5² อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของ BAD ในผู้ป่วย IBS และความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ



เช่น transit time, colonic motility และ permeability ยังไม่ชัดเจนนัก พบว่าประมาณ ประชากรในกลุ่มประเทศตะวันตกประมาณร้อยละ 1 จะถูกรบกวนจากอาการอันเนื่องมาจากภาวะ BAD³

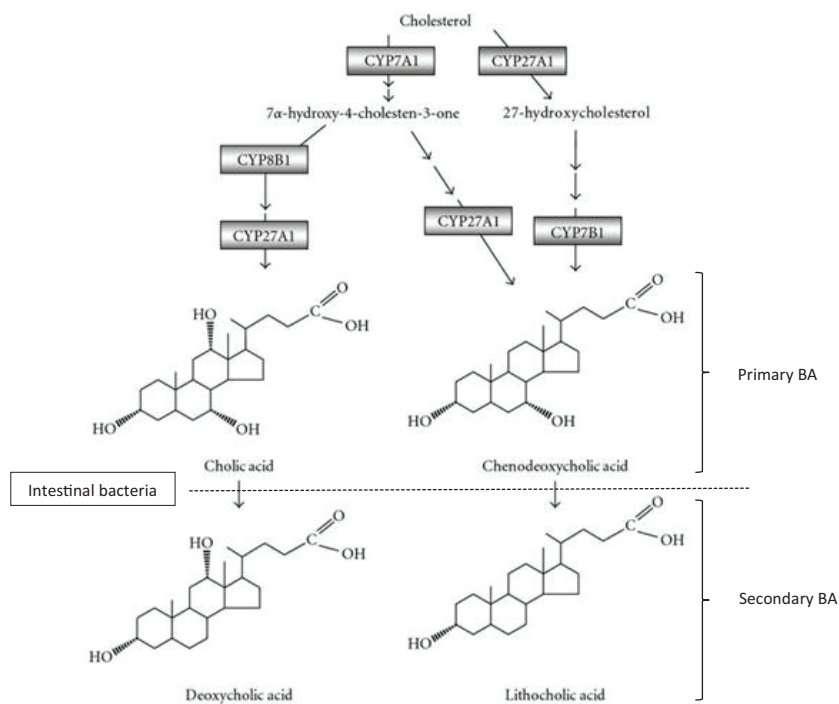
พยาธิสรีรวิทยาการเกิด bile acid-induced diarrhea (Pathophysiological mechanisms of bile acid-induced diarrhea)

ตับเป็นอวัยวะที่สร้าง BA ซึ่งมีหน้าที่หลักในการช่วยย่อย และดูดซึมไขมันในลำไส้เล็ก กระบวนการสร้าง BA แบ่งออกเป็น 2 pathway ได้แก่ Classic pathway คิดเป็นร้อยละ 90-95 ของ BA ที่สร้างทั้งหมด โดยใช้ cholesterol เป็นสารตั้งต้นและมี key enzyme ที่สำคัญชื่อ cholesterol-7 α -hydroxylase (หรือ CYP7A1) เกิดเป็น intermediate product คือ 7 α -hydroxy-4-cholestene-3-one หรือ C4 เพื่อสร้างเป็น primary BA ที่สำคัญคือ cholic acid และ chenodeoxycholic acid ซึ่งจะถูก conjugation โดยใช้ glycine และ taurine แล้วหลั่งออกทางท่อน้ำดี ในภาวะที่เอนไซม์ cholesterol-7 α -hydroxylase ทำงานลดลงเช่น เป็นโรคตับ จะมี Alternative pathway มาช่วยทำงานโดย BA จะจับกับไขมันเกิดเป็น micelle และเมื่อมาถึงบริเวณ terminal ileum ร้อยละ 95 ของ BA เหล่านี้จะถูกดูดกลับเข้าสู่ตับ โดยผ่านทาง Portal venous system (Enterohepatic circulation) ดังนั้น จะมี BA เพียงแค่ร้อยละ 3-5 ที่จะผ่านไปยังลำไส้ใหญ่และขับออกมาทางอุจจาระ ในคนปกติ BA kinetic แสดงในตารางที่ 1 BA ส่วนน้อยที่ไม่ถูกดูดซึมบริเวณ terminal ileum เมื่อเข้าสู่ลำไส้ใหญ่จะถูกแบคทีเรีย deconjugation (เอาส่วนของ taurine และ glycine ออก) และ dehydroxylation (เอาส่วนของ 7-hydroxy ออก) เกิดเป็น secondary BA (deoxycholic acid และ lithocholic acid) ดังแสดงในภาพที่ 1 ซึ่ง secondary BA บางชนิด เช่น dihydroxylated BA chenodeoxycholate และ deoxycholate จะกระตุ้น intracellular secretory process ให้เกิด fluid secretion เพิ่ม mucosal permeability เพิ่ม mucus secretion เพิ่ม GI motility ลดระยะเวลาของ colonic transit time และยับยั้ง Cl/OH- exchange⁴ ก่อให้เกิดอาการท้องเสียและอาการอื่นๆ เช่น



ตารางที่ 1 แสดง Bile acid kinetic ในภาวะปกติ^{6,7}

Parameter	Value
Bile acid secretion	12 g/day
Bile acid pool size	2-3 g
Cycling frequency	4-6 x/day
Amount absorbed/cycle	~ 95%
Fecal bile acid loss	< 0.5 g/day
Average half-life	~ 3 days



ภาพที่ 1 แสดง Bile acid metabolism⁸



bloating, urgency และ fecal incontinence ตามมา ซึ่งเป็นพยาธิกำเนิดของ BAD หรือ BAM

ในระยะเวลาไม่กี่ปีมานี้ มีการค้นพบกลไกการควบคุมการสร้าง BA เพิ่มเติมที่น่าสนใจ กล่าวคือ BA ที่ผ่านมาที่ ileum จะจับกับ Farnesoid X receptor (FXR) ของเซลล์ enterocyte แล้วทำให้เกิด negative feedback ไปที่ตับให้ลดการสร้าง BA โดยอาศัยฮอร์โมนที่ชื่อ Fibroblast growth factor 19 (FGF19)⁴ ฉะนั้น หากมี FGF19 ลดลง จะทำให้กระบวนการ negative feedback เสียไป จึงไม่สามารถยับยั้งการสร้าง BA จากตับได้ ซึ่งเป็นกลไกที่เชื่อว่าเป็นเหตุของการเกิด Primary หรือ idiopathic BAD⁵

การจำแนกชนิดของ Bile acid diarrhea⁹

แบ่งจำแนกได้เป็น 3 ชนิด ตามตารางที่ 2 ได้แก่

ตารางที่ 2

Classification	สาเหตุ	กลไก
Type 1 Ileal abnormalities	Ileal dysfunction	ไม่สามารถ reabsorption BA ที่ distal ileum
Type 2 Idiopathic BAD หรือ Primary BAD	ไม่รู้สาเหตุ	ไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจาก <ul style="list-style-type: none"> • Mutation ของ BA transporter • การ expression ของ BA transporter ลดลง
Type 3 Miscellaneous disorders	Post-cholecystectomy, post-vagotomy, celiac disease, bacterial overgrowth, pancreatic insufficiency	การเปลี่ยนแปลง motility ของลำไส้เล็ก, จำนวนของ BA cycling หรือส่วนประกอบของ Ileal content

อาการ/อาการแสดงทางคลินิก

1. Watery diarrhea พบถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย¹⁰ อาจมีอาการมานานเป็นปี และถ้าเป็นรุนแรงอาจเกิด steatorrhea ผู้ป่วย BAD โดยเฉพาะ type 2 idiopathic มักจะได้รับการวินิจฉัยเป็น Functional GI disorder
2. อาการทางระบบทางเดินอาหารอื่นๆ เช่น bloating, abdominal distention fecal urgency และ fecal incontinence

การวินิจฉัย Bile acid diarrhea/Bile acid malabsorption

1. ⁷⁵Selenium Homotaurocholic Acid Test (⁷⁵SeHCAT)

เป็นการตรวจที่ใช้ ⁷⁵selenium homotaurocholic BA ซึ่งเป็น BA สังเคราะห์ มีคุณสมบัติที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ enterohepatic circulation และขับออกสู่อุจจาระได้เช่นเดียวกับ cholic acid มีค่า half-life ประมาณ 118 วัน สามารถทนต่อการ deconjugation จากแบคทีเรียในลำไส้ และใช้การตรวจวัดปริมาณรังสีโดยใช้ gamma camera โดยการเตรียมตัวผู้ป่วยก่อนตรวจ ควรให้หยุดยาในกลุ่ม bile acid sequestrant ก่อนอย่างน้อย 2 วันและงดน้ำอาหารก่อนตรวจ 6-8 ชั่วโมง การตรวจจะเริ่มจากให้ผู้ป่วยรับประทานแคปซูลที่บรรจุ ⁷⁵selenium homotaurocholic BA หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ⁷⁵selenium จะกระจายไปทั่วทั้งทางเดินอาหารซึ่งเราจะทำการสแกนครั้งแรกไว้เป็นค่า baseline ซึ่งบอกถึง 100% retention จากนั้นสแกนซ้ำที่ 7 วัน ดูว่า % retention เหลือเท่าไร

การแปลผล ที่ 7 วันหลังการกลืนแคปซูล หากมีค่า retention $\geq 15\%$ ถือว่าปกติ ส่วนค่าที่ผิดปกติคือ 10-15% เป็น mild BAM, 5-10% เป็น moderate BAM และถ้า $< 5\%$ เป็น severe BAM จากการศึกษาต่างๆ พบว่า cut-off ที่ retention $< 15\%$ นี้มี sensitivity 89-97% specificity 99-100% และ accuracy 88% ในการวินิจฉัย BAM^{11,12} อีกทั้งยังบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาด้วย BA sequestrants

ข้อดี-ข้อเสีย ข้อดีคือสามารถตรวจได้ง่าย ทำให้ผู้ป่วยมี compliance ดีขึ้น แต่ก็มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ⁷⁵SeHCAT สามารถตรวจได้ในบางประเทศ



เช่นในยุโรป แต่ไม่มีในประเทศสหรัฐอเมริกา¹³ ประการที่สองคือเกิด false positive ได้ในกรณีที่มี rapid transit time เช่นในผู้ป่วย Post-vagotomy diarrhea¹⁴ และเกิด false negative ได้หากมีการตีบตันของ descending colon ทำให้เกิด prolonged colonic transit time¹⁵ ข้อเสียอีกประการหนึ่งคือการ exposure ต่อ radiation อย่างไรก็ตามปริมาณรังสีที่ได้รับก็ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกาย

2. Serum 7 α -hydroxy-4 cholesten-3-one (7 α C4)

เป็นการวัด C4 ซึ่งเป็นผลผลิตที่เกิดจากกระบวนการสร้าง BA ซึ่งควบคุมด้วยเอนไซม์ที่สำคัญคือ cholesterol 7 α hydroxylase (CYP7A1) การตรวจนี้ได้ถูกนำมาตรวจสอบในหลายการศึกษาแล้วพบว่า ค่า C4 สัมพันธ์ดีกับการสร้าง BA¹⁶ ในการส่งตรวจระดับ C4 จะต้องให้ผู้ป่วยงดอาหารตอนกลางคืนแล้วเจาะเลือดในช่วงเช้า แล้วตรวจวัด C4 ด้วยวิธี liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LCMS/MS)¹⁷

การแปลผล จาก 2 การศึกษาก่อนนี้พบว่าค่ามัธยฐานของ serum C4 ใน healthy volunteer เท่ากับ 14.3-16.9 ng/mL^{17,18} และบางการศึกษาอ้างอิงค่าที่มากกว่า 60 ng/mL เป็นค่า cut-off¹⁷

ข้อดี-ข้อเสีย ข้อดีคือการส่งตรวจทำได้ง่าย เพียงแค่เจาะเลือดส่ง โดยมี sensitivity 90% specificity 79% negative predictive value (NPV) 98% Positive predictive value 74% ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าการมี NPV สูง มีประโยชน์เพื่อนำมาใช้ในการ rule out BAM และปัจจัยด้าน อายุ เพศ ระดับ cholesterol ไม่มีผลต่อ C4 อีกทั้งผู้ป่วยไม่ต้องเสี่ยงต่อ radiation แต่มีข้อจำกัดกล่าวคือมี diurnal variation โดยมีระดับสูงสุดในช่วง 13.00 และ 21.00 น.¹⁹ อีกทั้งภาวะที่มี cholestatic liver disease, hepatic inflammation โดยเฉพาะเมื่อระดับ AST หรือ ALT มากกว่า 2 เท่า หรือใช้ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor อาจจะทำให้เกิด false positive ได้¹⁷

3. ¹⁴C-glycocholate Breath and Stool Test

เป็นวิธีที่ใช้ในการในการประเมินภาวะ bacterial deconjugation ซึ่งอาจเกิดจาก small bowel bacterial overgrowth (SIBO) หรือ BAM ก็ได้ วิธีนี้

การตรวจโดยให้ผู้ป่วยทาน ^{14}C -glycocholate solution พร้อมกับอาหารและจากนั้นให้ตรวจลมหายใจออกทุกชั่วโมงต่อเนื่องไปอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ร่วมกับอาจจะเก็บอุจจาระ 24 ชั่วโมง โดยหลังจากทาน ^{14}C -glycocholate จะถูกแบคทีเรียตัดสายแยกเป็น cholic acid และ ^{14}C -glycine ซึ่งจะเข้าสู่ portal circulation และถูกเมตาบอลิซึมในตับกลายเป็น $^{14}\text{CO}_2$ ออกสู่ลมหายใจ²⁰ ถ้าตรวจพบ $^{14}\text{CO}_2$ ในลมหายใจตั้งแต่ช่วงแรกๆ ให้สงสัยภาวะ SIBO ขณะเดียวกันถ้า ^{14}C -BA ไม่ถูกดูดกลับที่ terminal ileum เช่นในผู้ป่วยที่ทำ ileal resection หรือผู้ป่วย Crohn's disease ที่มี ileitis จะทำให้ ^{14}C -BA ผ่านเข้าสู่ลำไส้ใหญ่และถูก deconjugation โดยแบคทีเรีย ดังนั้นการตรวจ ^{14}C -glycocholate ทั้งในลมหายใจและในอุจจาระสามารถที่จะใช้ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ BAM ได้

การแปลผล ค่อนข้างซับซ้อนและมีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน เนื่องจากยังไม่มีค่าของ healthy volunteer มาใช้เทียบ แต่การตรวจพบ $^{14}\text{CO}_2$ จากลมหายใจหลังจากที่ทานไป 3 ชั่วโมง ถือว่าเป็น BAM อย่างไรก็ตาม ต้องระมัดระวังในการแปลผล เนื่องจากเวลาที่ตรวจพบ $^{14}\text{CO}_2$ นี้ไม่สามารถที่จะแยกภาวะ SIBO และ BAM ได้อย่างชัดเจน²¹

ข้อดี-ข้อเสีย ข้อดีคือสามารถใช้ในการวินิจฉัยภาวะ SIBO ด้วยได้ แต่ข้อจำกัดที่สำคัญคือทำให้มีความเสี่ยงจาก radiation exposure อีกทั้ง ^{14}C -glycocholate มี half-life ยาวนานถึง 5,730 ปี และในขั้นตอนการเก็บโดยเฉพาะอุจจาระค่อนข้างยุ่งยากและอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือ ประกอบกับในปัจจุบันมีการตรวจใหม่ๆ ที่มีความสะดวกและประสิทธิภาพที่ดี บางสถาบันจึงได้เลิกใช้การตรวจนี้เพื่อมาวินิจฉัยภาวะ BAM¹³

4. Fecal BA

ในปัจจุบันนี้บางสถาบันสามารถวัด BA ในอุจจาระได้ทั้งวัดออกมาเป็นปริมาณ total BA หรือ individual BA แต่อย่างไรก็ตามในการเก็บอุจจาระนั้นค่อนข้างยุ่งยากและต้องใช้เจ้าหน้าที่ที่มีความชำนาญ วิธีการโดยให้เก็บอุจจาระเป็นเวลา 48 ชั่วโมงโดยให้ทานอาหารที่จำกัดไขมันอยู่ที่ 100 กรัม/วันก่อนประมาณ 4 วัน สำหรับการวัด Fecal BA ทำได้ 2 วิธี คือ enzymatic หรือ chromatographic

assays

การแปลผล ปัจจุบันนี้ยังไม่มีการกำหนด cut-off ที่ชัดเจนของ 48-h stool fecal BA ที่นำมาใช้ในการวินิจฉัย แต่จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เป็น IBS-D จะมีระดับของ Primary unconjugated BA (cholic และ cheodeoxycholic acid) มากกว่า healthy volunteer (1,204 vs. 511 $\mu\text{mol/L/48 h}$; $p < 0.01$)²²

ข้อดี-ข้อเสีย เช่นเดียวกับการตรวจ serum C4 ข้อจำกัดที่สำคัญของการตรวจวัด fecal BA มี BA excretion มีความเปลี่ยนแปลงตามเวลา ระยะเวลาที่ควรเก็บเองก็ยังไม่ได้มีการ validation ที่แน่ชัด²³ อีกทั้งค่าปกติที่ควรนำมาใช้อ้างอิงก็ไม่แน่ชัด จึงยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

5. Serum fibroblast growth factor 19 (FGF19)

เป็นการตรวจวิธีใหม่ที่กำลังมีการศึกษากันมากในช่วงนี้ โดยพบว่าค่า FGF19 มีความสัมพันธ์ไปกับ SeHCAT ขณะที่ inverse relationship ไปด้วยระดับ C4^{24,18}

การแปลผล พบว่าในผู้ป่วยอาการท้องเสียเรื้อรังที่หาสาเหตุไม่ได้จะมีระดับ FGF19 เฉลี่ยต่ำกว่ากลุ่มควบคุม (120 vs. 231 pg/ml, $p < 0.005$)²⁵ ค่า cut-off fasting FGF19 ที่ < 145 pg/ml จะมี sensitivity เท่ากับ 46% Specificity เท่ากับ 85% NPV เท่ากับ 68% PPV เท่ากับ 69% และ accuracy เท่ากับ 68% ตามลำดับ²⁶ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่าที่ cut-off นี้ผู้ป่วย primary BAD 93% จะตอบสนองต่อการรักษาด้วย BA sequestrants โดยดูจากอาการที่ดีขึ้น²⁶

ข้อดี-ข้อเสีย ข้อดีที่ชัดเจนคือ ตรวจง่าย ไม่ยุ่งยาก เพียงเจาะเลือดแค่ครั้งเดียว และไม่เสี่ยงต่อ radiation แต่ข้อจำกัดที่สำคัญคือระดับของ FGF19 จะไม่คงที่ในแต่ละช่วงของวัน และเนื่องจากการตรวจที่ใหม่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

6. Therapeutic trials โดยใช้ BA binders เหมาะสำหรับกรณีที่ไม่สามารถส่งตรวจเพิ่มเติมได้ อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่มีความจำเพาะต่อ BAD ในผู้ป่วยที่ท้องเสียจาก Clostridium difficile ก็จะได้ดีขึ้นได้เช่นกัน²⁷



ตารางที่ 3 การวินิจฉัยแยกโรคของ bile acid diarrhea (Differential diagnoses of bile acid diarrhea)

Disease	Diagnosis	Disease management
Food allergy	N	จำกัดอาหารที่มีปัญหา
Sugar maldigestion	Hydrogen breath test	จำกัดอาหารที่มีปัญหา
Celiac disease	IgA tissue transglutaminase serology + duodenal biopsy	Gluten-free diet
Gluten intolerance	HLA-DQ2/8	Gluten-free diet
Microscopic/lymphocytic colitis	Fecal calprotectin; colon biopsy	bismuth subsalicylate, budesonide
Small bowel bacterial overgrowth	Duodenal aspirate and culture; glucose/lactulose-breath H ₂ test	รักษาด้วยยาฆ่าเชื้อ

Management of bile acid diarrhea

1. Non-medical treatment

1.1 อาหาร มีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการทำงานอาหารที่มีไขมันน้อยคือ 1.5 กรัมต่อวัน สามารถลด fecal BA excretion ได้ในผู้ป่วย Crohn's disease²⁸

2. Medical treatment

2.1 Specific treatment

รักษาโรคที่เป็นสาเหตุของ BAD เช่น Crohn's disease

2.2 Bile acid sequestrants (BAS)

BAS เป็นโพลีเมอร์ขนาดใหญ่ที่จะจับกับ Bile salts ในลำไส้เล็กและทำให้ BA ไม่ผ่านกลับเข้าสู่ enterohepatic circulation แต่จะถูก excretion ออกมาทางอุจจาระ ได้แก่ Cholestyramine เป็นยาที่มีการศึกษามากที่สุด พบว่าประสิทธิภาพในการรักษา BAD เฉลี่ยประมาณ 70% แนะนำให้เริ่มที่ขนาด 4 กรัม 3 ครั้งต่อวันและสามารถปรับเพิ่มได้แต่ไม่ควรเกิน 36 กรัม/วัน การตอบสนองจะดีขึ้น

ถ้าปรับเพิ่มขนาด (Dose-response)² และพบว่าเมื่อเทียบกลุ่มที่เป็น mild, moderate, severe BAD จะมีการตอบสนองต่อ cholestyramine ไม่ต่างกัน²⁹

Colestipol มีข้อมูลการศึกษาน้อย แต่ก็พบว่าสามารถลดอาการท้องเสียได้ภายใน 1 สัปดาห์³⁰ ขนาดแนะนำให้เริ่มที่ 5 กรัม 3 ครั้งต่อวัน และขนาดมากที่สุดที่แนะนำคือ 30 กรัมต่อวัน โดยยา 2 ตัวข้างต้นเป็นในรูป powder หรือ granule การรับประทานให้ผสมน้ำ

Colesevelam-HCL เป็นยาใหม่ซึ่งมีในรูปแบบเม็ดและเจล ทำให้ลดผลข้างเคียงในทางเดินอาหารได้³¹ แม้การศึกษาจะยังมีไม่มากนัก แต่ก็พบว่าสามารถที่จะรักษาอาการได้ถึงร้อยละ 87³² ขนาดแนะนำให้ 1.25-3.75 กรัมต่อวันแบ่งให้ 2 ครั้งต่อวัน ขนาดมากที่สุดที่แนะนำคือ 4.375 กรัมต่อวัน

ผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้ได้แก่ ท้องผูก ปวดท้อง คลื่นไส้ และบางครั้งอาจทำให้ต้องหยุดยา และยังทำให้ลดการดูดซึมไขมัน และ fat-soluble vitamin นอกจากนี้ยังมีผลต่อการดูดซึมยาบางอย่างเช่น warfarin³³ ยา cholestyramine และ colestipol เองมีรสชาติไม่ดีอาจจะทำให้ผู้ป่วยมี compliance ที่ไม่ดี

2.3 Non-BAS therapy

1. Aluminium hydroxide สามารถจับกับ BA และลดอาการท้องเสียในผู้ป่วย BAM ได้เช่นกัน³⁴ โดยพบว่าทำให้ Aluminium hydroxide ในผู้ป่วยที่มี BAM และ ไม่ตอบสนองต่อ cholestyramine ยังลดอาการท้องเสียได้ถึงร้อยละ 77³⁵ ข้อจำกัดที่สำคัญคือยังไม่มีการ approved ข้อบ่งชี้ในกลุ่มผู้ป่วย BAM

2. FXR agonist เช่น Obeticholic acid (OCA) เป็นยาที่กำลังเป็นที่สนใจกันมากขึ้น สังเคราะห์มาจาก chenodeoxycholic acid (CDCA) และมีการศึกษาที่ยืนยันแล้วว่าสามารถรักษา BAM ได้³⁶

3. Anti-diarrheal drugs เช่น codeine, loperamide ให้ผลการรักษาที่ไม่ดี มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 28 ที่อาการท้องเสียดีขึ้น³⁷ แต่ข้อดีคือผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่ม BA sequestrants



เอกสารอ้างอิง

1. Kurien M, Evans KE, Leeds JS, Hopper AD, Harris A, Sanders DS. Bile acid malabsorption: an under-investigated differential diagnosis in patients presenting with diarrhea predominant irritable bowel syndrome type symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(7-8):818-22.
2. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas K, Walters JR, Andreyev HJ. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Therap* 2009;30(7):707-17.
3. Walters JR, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3(6):349-357.
4. Johnston I, Nolan J, Pattni SS, Walters JR. New insights into bile acid malabsorption. *Curr Gastroenterol Rep* 2011;13(5):418-25.
5. Bajor A, Kilander A, Fae A, et al. Normal or increased bile acid uptake in isolated mucosa from patients with bile acid malabsorption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4):397-403.
6. Pattni S, Walters JR. Recent advances in the understanding of bile acid malabsorption. *Br Med Bull* 2009;92:79-93.
7. Roberts MS, Magnusson BM, Burczynski FJ, Weiss M. Enterohepatic circulation: physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(10):751-90.
8. IM A, WB J, HP. Enterohepatic circulation. *Liv Biol Pathol* 1988;2:591.
9. Fromm H, Malavolti M. Bile acid-induced diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986;15(3):567-82.
10. Gracie DJ, Kane JS, Mumtaz S, Scarsbrook AF, Chowdhury FU, Ford AC. Prevalence of, and predictors of, bile acid malabsorption in outpatients with chronic diarrhea. *Neurogastroenterol Motil : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2012;24(11):983-e538.
11. Sciarretta G, Vicini G, Fagioli G, Verri A, Ginevra A, Malaguti P. Use of 23-selena-25-homochoyltaurine to detect bile acid malabsorption in patients with



- ileal dysfunction or diarrhea. *Gastroenterology* 1986;91(1):1-9.
12. Merrick MV, Eastwood MA, Ford MJ. Is bile acid malabsorption underdiagnosed? An evaluation of accuracy of diagnosis by measurement of SeHCAT retention. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6469):665-8.
 13. Sauter GH, Munzing W, von Ritter C, Paumgartner G. Bile acid malabsorption as a cause of chronic diarrhea: diagnostic value of 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in serum. *Dig Dis Sci* 1999;44(1):14-9.
 14. al-Hadrani A, Lavelle-Jones M, Kennedy N, Neill G, Sutton D, Cuschieri A. Bile acid malabsorption in patients with post-vagotomy diarrhoea. *Ann Chir Gynaecol* 1992;81(4):351-3.
 15. Olmos RV, den Hartog Jager F, Hoefnagel C, Taal B. Imaging and retention measurements of selenium 75 homocholeic acid conjugated with taurine, and the carbon 14 glycochol breath test to document ileal dysfunction due to late radiation damage. *Eur J Nucl Med* 1991;18(2):124-8.
 16. Galman C, Arvidsson I, Angelin B, Rudling M. Monitoring hepatic cholesterol 7alpha-hydroxylase activity by assay of the stable bile acid intermediate 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in peripheral blood. *J Lipid Res* 2003;44(4):859-66.
 17. Camilleri M, Nadeau A, Tremaine WJ, et al. Measurement of serum 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one (or 7alphaC4), a surrogate test for bile acid malabsorption in health, ileal disease and irritable bowel syndrome using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Neurogastroenterol Motil : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. Jul 2009;21(7):734-e743.
 18. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, et al. Increased bile acid biosynthesis is associated with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2012;10(9):1009-15.e1003.
 19. Galman C, Angelin B, Rudling M. Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis. *Gastroenterol* 2005;129(5):1445-53.
 20. Scarpello JH, Sladen GE. Appraisal of the 14C-glycocholate acid test with spe-



- cial reference to the measurement of faecal ¹⁴C excretion. *Gut* 1977;18(9):742-8.
21. Fromm H, Hofmann AF. Breath test for altered bile-acid metabolism. *Lancet* 1971;2(7725):621-5.
 22. Shin A, Camilleri M, Vijayvargiya P, et al. Bowel functions, fecal unconjugated primary and secondary bile acids, and colonic transit in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013;11(10):1270-5.e1271.
 23. Griffiths WJ, Sjovall J. Bile acids: analysis in biological fluids and tissues. *J Lipid Res.* Jan 2010;51(1):23-41.
 24. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, Walters JR. Fibroblast growth factor 19 and 7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one in the diagnosis of patients with possible bile acid diarrhea. *Clin Transl Gastroenterol* 2012;3:e18.
 25. Walters JR, Tasleem AM, Omer OS, Brydon WG, Dew T, le Roux CW. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009;7(11):1189-94.
 26. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, et al. Fibroblast growth factor 19 in patients with bile acid diarrhoea: a prospective comparison of FGF19 serum assay and SeHCAT retention. *Aliment Pharmacol Therap* 2013;38(8):967-76.
 27. Weiss K. Toxin-binding treatment for *Clostridium difficile*: a review including reports of studies with tolevamer. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33(1):4-7.
 28. Koga T, Nishida T, Miwa H, et al. Effects of dietary butter fat on fecal bile acid excretion in patients with Crohn's disease on elemental diet. *Dig Dis Sci* 1984;29(11):994-9.
 29. Borghede MK, Schlutter JM, Agnholt JS, Christensen LA, Gormsen LC, Dahlerup JF. Bile acid malabsorption investigated by selenium-75-homocholeic acid taurine ((⁷⁵Se)SeHCAT) scans: causes and treatment responses to cholestyramine in 298 patients with chronic watery diarrhoea. *Eur J Intern Med* 2011;22(6):e137-40.
 30. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid



- binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut*. Feb 2000;46(2):170-175.
31. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(5):779-90.
 32. Wedlake L, Thomas K, Lalji A, Anagnostopoulos C, Andreyev HJ. Effectiveness and tolerability of colesevelam hydrochloride for bile-acid malabsorption in patients with cancer: a retrospective chart review and patient questionnaire. *Clin Ther* 2009;31(11):2549-58.
 33. Out C, Groen AK, Brufau G. Bile acid sequestrants: more than simple resins. *Curr Opin Lipidol* 2012;23(1):43-55.
 34. Sali A, Murray WR, MacKay C. Aluminium hydroxide in bile-salt diarrhoea. *Lancet* 1977;2(8047):1051-3.
 35. Ford GA, Preece JD, Davies IH, Wilkinson SP. Use of the SeHCAT test in the investigation of diarrhoea. *Postgrad Med J* 1992;68(798):272-6.
 36. Johnston I, Nolan J, Dew T, Shapiro D, Walters JR. A novel, rational approach to treating primary bile acid diarrhoea: a proof of concept study of the FXR agonist obeticholic acid. *Gut* 2013;62:A217-8.
 37. Smith MJ, Cherian P, Raju GS, Dawson BF, Mahon S, Bardhan KD. Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *J R Coll Physicians Lond* 2000;34(5):448-51.