

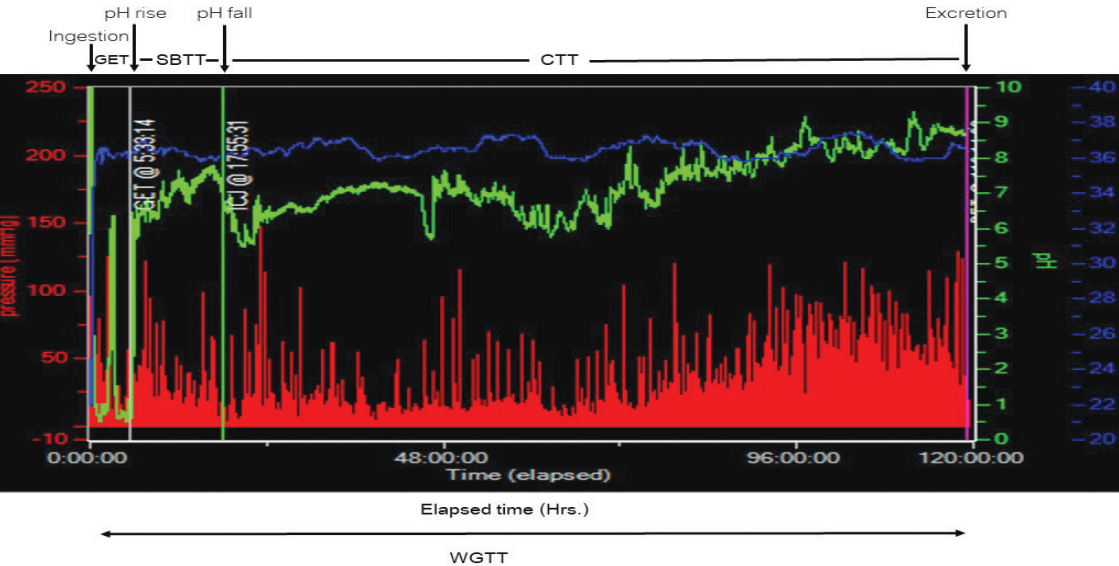


จุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

<http://www.gastrothai.net>

ปีที่ 28 ฉบับที่ 127 ประจำเดือน มกราคม-เมษายน 2564



Interhospital Conference

กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 81 ปี ปวดท้องใต้ลิ้นปี่ และอาเจียนมากขึ้น 2 สัปดาห์

Topic Review

ลำไส้อักเสบจาก *Clostridioides difficile*

รอยโรคถุงน้ำตับอ่อน (pancreatic cystic lesions)

ภาวะไซเตียมในเลือดดำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

GI Snapshot: Wireless Motility Capsule (WMC) Recording

บรรณาธิการ

พันโท รศ.นพ.ดักรินทร์ จิรพงศธร

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.ศุภพัชญ์ ศรีภูษณาพรธน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กองบรรณาธิการ

ผศ.นพ.จุลจักร ลิ้มศรีวิไล

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

นพ.ชาญณรงค์ ศรีสุวรรณวัฒน์

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

ผศ.พญ.ธนิดา สุทธิชัยมงคล

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ฝ่ายสรีรวิทยา

พญ.มณีนรัตน์ ชยานุภัทร์กุล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฝ่ายต่างประเทศ

นพ.พรชัย สีสานินเจริญ

Pacific Northwest University of
Health Science, Washington, USA

พญ.ศุภมาส เขียวอักษร

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

พญ.อวยพร เค้าสมบัติวัฒนา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

พญ.ปัญญาวีร์ ปิติสุทธิธรรม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฝ่ายพยาธิวิทยา

พันโท รศ.นพ.มงคล เจริญพิทักษ์ชัย

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ฝ่ายรังสีวิทยา

ผศ.พญ.ณัชชา ปิ่นเจริญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ	1
บรรณาธิการบอกกล่าว	4
สารจากนายกสมาคมฯ ถึงสมาชิก	6
รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 1/2564	10

Interhospital Conference

- กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 81 ปี ปวดท้องใต้ลิ้นปี่ และอาเจียนมากขึ้น 2 สัปดาห์ 19
พญ.ณัฐภักดิ์ บุญเรือนยา และ อาจารย์ พ.ต.หญิง พญ.ณัชพร นพเคราะห์
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Topic Review

- ลำไส้อักเสบจาก *Clostridioides difficile* 40
นายแพทย์อัชฌา สืบสังข์ และ อาจารย์แพทย์หญิงศุภมาส เขียวอักษร
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
- รอยโรคถุงน้ำตับอ่อน (pancreatic cystic lesions) 65
พญ.ศศิภา กลิ่นพงศ์ และ อาจารย์ พ.ต.ต.หญิง พญ.ฉันทพร ฉันทโรจนศิริ
โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์
- การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง (paraneoplastic gastrointestinal dysmotility) 92
นพ.วิรุทธ อนันต์สวัสดิ์ และ อาจารย์ พ.ต.หญิง พญ.ณัชพร นพเคราะห์
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
- ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคตับแข็ง 112
พญ.อรุณลักษณ์ บูรณถาวรสม และ รศ.(พิเศษ) นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล
โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์

- **Hepatic tuberculosis** 131
Kuntanit Janepitakpong MD, Chananta Hongtanakorn MD.
Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force

Basic Science Corner

- **Esophageal Motility** 143
Maneerat Chayanupatkul, MD
Department of Physiology, Chulalongkorn University

GI Snapshot

- **Wireless Motility Capsule (WMC) Recording** 148
อาจารย์นายแพทย์พรชัย ลีลาสินเจริญ
Pacific Northwest University of Health and Sciences Medical School,
Washington, USA

- ใบสมัครสมาชิกสมาคม** 152

จัดรูปเล่ม

สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร
Bangkok Medical Publisher Ltd. Part.

3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110

โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347

โทรสาร 0-2258-7954

E-mail : bkkmed@gmail.com

คณะกรรมการอำนวยการสมาคม แพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย วาระ พ.ศ. 2564-2565

ดังมีรายนามต่อไปนี้

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุลวงศ์	รั้งตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
7. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
8. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
9. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษา ต่อเนื่อง
10. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสพชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
11. นพ.เนลิมรัฐ	บัญญัติเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
12. นพ.มล.ทยา	กิตติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
13. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการ สื่อสาร
14. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	ประธานฝ่ายหาทุน
15. พญ.วัฒนา	สุชีพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม

16. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
17. น.ต.พญ.ชนันหา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
18. พญ.ธนิดา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
19. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
20. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบุรณ์	กรรมการกลาง
21. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการกลาง
22. พญ.ณัยชญา	จำรุงกุล	กรรมการกลาง
23. พญ.อภิัญญา	สีรพันธ์	กรรมการกลาง
24. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
25. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
26. นพ.คมสันต์	เลิศคุณิจ	กรรมการกลาง
27. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
28. นพ.อุทัย	แก้วเอียน	กรรมการกลาง
29. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
30. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
31. นพ.สยาม	ศิรินธรปัญญา	กรรมการกลาง
32. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
33. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
34. น.อ.นพ.ชินวรัตน์	สุทธิวงษา	กรรมการกลาง
35. นพ.ปิยะพันธ์	พฤษพานิช	กรรมการกลาง
36. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
37. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
38. นพ.จุลจักร	ลิมศรีวิไล	ที่ปรึกษา
39. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
40. พญ.สุติมา	ประมุขสินทรัพย์	ที่ปรึกษา

41. นพ.เต็มชัย	ไชยhurst	ที่ปรึกษา
42. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
43. พญ.นภาพร	จำรุงกุล	ที่ปรึกษา
44. นพ.บัญชา	โอวาทฟารพร	ที่ปรึกษา
45. พญ.บุบผา	พรธิสาร	ที่ปรึกษา
46. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
47. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
48. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษ์	ที่ปรึกษา
49. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
50. พญ.จิตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
51. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
52. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
53. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฐ	ที่ปรึกษา
54. พญ.ศิวะพร	ไชยhurst	ที่ปรึกษา
55. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
56. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
57. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
58. พล.ท.นพ.สุรพล	ชื่นรัตนกุล	ที่ปรึกษา
59. นพ.สิน	อนุราชฎ์	ที่ปรึกษา
60. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฏ์สุข	ที่ปรึกษา
61. นพ.องอาจ	ไพโรสตรงากร	ที่ปรึกษา
62. พล.ต.นพ.อนุชิต	จุกะพุทธิ	ที่ปรึกษา
63. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

สวัสดิ์ครับ ท่านสมาชิกสมาคมฯ ที่เคารพ

จุลสารสมาคมฯ ฉบับนี้ เป็นฉบับแรกของปี 2564 และเป็นผลงานแรกของกองบรรณาธิการชุดใหม่ ภายใต้คำแนะนำของท่านนายกสมาคมฯ ท่านใหม่ นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ โดยผมรู้สึกเป็นเกียรติและภูมิใจเป็นอย่างยิ่งที่ได้รับความไว้วางใจจากท่านนายกสมาคมฯ และคณาจารย์อาวุโสหลายท่านในสมาคมฯ ให้มาช่วยงานสมาคมฯ ในฐานะรองเลขาธิการและบรรณาธิการจุลสารของสมาคมฯ โดยเนื้อหาในจุลสารจะยังคงวัตถุประสงค์เดิมคือ การบอกกล่าวผลการประชุมคณะอำนวยการสมาคมฯ เพื่อเป็นการสื่อสารกับสมาชิก พร้อมการนำเสนอเรื่องราวทางวิชาการที่เป็นประโยชน์แก่สมาชิก เพื่อให้ท่านสมาชิกได้ทบทวนความรู้เดิม และได้รับองค์ความรู้ใหม่อย่างสม่ำเสมอ โดยเนื้อหาทั้งหมดได้รับการกลั่นกรองแก้ไขจากคณาจารย์ในกองบรรณาธิการ ซึ่งผมต้องขอขอบพระคุณในความร่วมแรงร่วมใจของคณาจารย์ในกองบรรณาธิการทุกท่านมาจนถึงขั้นนี้ด้วยครับ

โดยในจุลสารฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคทางเดินอาหาร โรคตับ และโรคตับอ่อน นอกจากนี้ยังมีบทความทางด้าน basic science และคอลัมน์ใหม่ GI Snapshot หวังว่าจุลสารสมาคมฯ ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้อ่านไม่เฉพาะที่เป็นสมาชิกสมาคมฯ เท่านั้นแต่รวมถึงแพทย์ในเวชปฏิบัติทุกท่าน หากสมาชิกท่านใดมีคำแนะนำ หรือข้อเสนอแนะเพิ่มเติม สามารถแจ้งมาได้ทีอีเมล sakkarin.chi@pcm.ac.th ทางกองบรรณาธิการยินดีรับฟังความคิดเห็นจากทุกท่านครับ

วิกฤติโควิด-19 ที่เกิดขึ้นในปีที่ผ่านมาได้ส่งผลกระทบต่อไปยั้งทุกประเทศทั่วโลก ทุกๆ ประเทศต่างเผชิญกับการหยุดชะงักทางกิจกรรมทุกอย่างและปัจจัยทางเศรษฐกิจติดลบอย่างไม่เคยเป็นมาก่อน แต่อย่างน้อยเราก็พอที่จะเห็นแสง

สว่างที่ปลายอุโมงค์จากความสำเร็จของวัคซีน ที่พอมีความหวังที่ทุกอย่างจะค่อยๆ
กลับมาใกล้เคียงเดิม ในวิถีชีวิตแบบใหม่ที่ต่างไปจากเดิม (New Normal) ผมขอ
เป็นกำลังใจให้ทุกท่านที่ได้รับผลกระทบจากวิกฤติโควิด-19 ผ่านพ้นวิกฤตนี้ไปด้วย
กัน สู้ๆ ครับ

พันโท รศ.นพ.ศักรินทร์ จिरพงศธร

บรรณาธิการ

สารสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหาร แห่งประเทศไทย

26 มกราคม 2564

สารถึงสมาชิกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

กราบเรียนอาจารย์ที่รักและเคารพและสมาชิกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่นับถือ

ข้อบังคับของสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยได้กำหนดบทบาทหน้าที่ของสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ดังต่อไปนี้

1. บำรุง ส่งเสริม และเผยแพร่วิทยาการทางการแพทย์ และการวิจัยเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร
2. ดูแลและควบคุมการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด (Fellow) สาขาอายุรศาสตร์โรกระบบทางเดินอาหารให้เป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนด
3. เผยแพร่ความรู้ทางด้านโรกระบบทางเดินอาหารแก่ประชาชน
4. ส่งเสริมสามัคคีธรรม จรรยาแพทย์และสวัสดิการของสมาชิก
5. ส่งเสริมความสัมพันธ์ระหว่างสมาคมฯ กับประชาชน สถาบันการแพทย์ และองค์กรวิชาชีพอื่นๆ ในประเทศไทยและต่างประเทศ

ดังนั้น เพื่อให้เป็นไปตามบทบาทหน้าที่ตามข้อบังคับของสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย นโยบายในปี 2564-2565 ของนายกสมาคมฯ มีดังต่อไปนี้

1. เสนอการจัดตั้ง Southeast Asia Gastroenterology Association ซึ่งมี 10 ประเทศ (ประเทศบรูไน ประเทศกัมพูชา ประเทศอินโดนีเซีย ประเทศลาว ประเทศมาเลเซีย ประเทศเมียนมาร์ ประเทศฟิลิปปินส์ ประเทศสิงคโปร์ ประเทศเวียดนาม และประเทศไทย)

เมื่อ พ.ศ. 2545 เป็นช่วงที่มีการจัดการประชุม World Congress of Gastroenterology ที่กรุงเทพมหานคร อาจารย์เติมชัย ไชยนุวัติ ได้เริ่มจัดการประชุมในกลุ่มประเทศ Southeast Asia Gastroenterology Conference อีก 2 ครั้ง ต่อมาหลังจากการประชุม World Congress of Gastroenterology และอาจารย์เติมชัย ไชยนุวัติ มีความคิดว่า ควรจะมีการประชุมทางวิชาการร่วมกันในกลุ่มประเทศ Southeast Asia อย่างต่อเนื่อง

ในปี 2564 นี้ จึงพิจารณาจัดประชุม ASEAN Gastroenterology Conference ซึ่งได้ติดต่อทางด้านรัฐบาลแล้ว และได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานส่งเสริมการประชุมและนิทรรศการ (สสปน.) (TCEB) โดยได้ติดต่อกับผู้อำนวยการบริหารไว้แล้ว เพื่อประโยชน์ ดังนี้

เพื่อเป็นการทำงานร่วมกันของนักวิชาการของกลุ่มประเทศ ASEAN เพื่อแลกเปลี่ยนข้อมูลทางการแพทย์เพื่อประโยชน์ในการทำวิจัย (เช่น การทำงานวิจัยของข้อมูล สปสช.)

เพื่อส่งเสริมการประชุมวิชาการนานาชาติในประเทศไทย เพื่อเป็นการทำตามนโยบายของรัฐบาลซึ่งเป็นสมาชิกของ ASEAN และได้รับการสนับสนุนจากรัฐบาล เพื่อเป็น medical hub ซึ่งเป็นไปตามบทบาทของสมาคมฯ ข้อที่ 1, 2, 4 และ 5

2. Name award สำหรับแพทย์อาวุโสที่ทำประโยชน์ให้กับสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยเป็นอย่างมาก

เพื่อนึกถึงคุณงามความดีของอาจารย์แพทย์อาวุโสในอดีตที่ช่วยในการศึกษาทางด้านโรคระบบทางเดินอาหารและทำประโยชน์ในสมาคมฯ เป็นอย่าง

มาก เช่น มีการกำหนดหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร และเริ่มการอบรม GI fellow ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536-2538 และ การจัดประชุม International Gastroenterology Conference ซึ่งทำเงินให้กับประเทศและสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย จึงควรพิจารณาให้ประกาศเกียรติคุณ เป็น Name Award สำหรับแพทย์อาวุโส เช่น Professor Dr.Meinhard Classen ได้รับ Schindler Prize ของ European Society of Endoscopy (ค.ศ. 1970)

ทาง AGA ก็มี Julius Frienenwald Medal ซึ่งทาง AGA ได้พิจารณา ดังนี้ “ this recognition prize honors an individual who has contributed significantly to AGA and has made lifelong contributions to the field of gastroenterology. This is the highest honor bestowed upon an AGA member.”

ดังนั้นสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ควรพิจารณาถึง คุณงามความดีของอาจารย์อาวุโส โดยการพิจารณา Name Award (เช่น รางวัล Vikit Viranuvatti) ให้กับอาจารย์แพทย์อาวุโสที่ทำประโยชน์ให้กับสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยเป็นอย่างมาก ตามบทบาทในข้อที่ 4

3. การออกประกาศนียบัตรให้ GI fellow ปีที่ 2 ที่ทำการศึกษต่อเพิ่มเติมทางด้านโรกระบบทางเดินอาหาร

GI Fellow ปี 2 ที่จบไปแล้ว และได้รับการอบรมต่อควรจะให้ประกาศนียบัตร เพื่อประโยชน์ในด้านตำแหน่งและความก้าวหน้า เมื่อแพทย์กลับต้นสังกัด โดยให้ประกาศนียบัตร แก่ GI Fellow หลังจากจบปี 2 แล้ว และได้ฝึกงานทางด้าน Endoscopy, Motility และ Hepatology ซึ่งสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ได้ออกประกาศนียบัตรให้แพทย์ที่จบการอบรมและได้วุฒิบัตรแล้วและรับการอบรมต่อทางด้าน Cardiac intervention (cardiac catheterization) ทางด้าน Electrophysiology (EP) และ Congestive heart

failure โดยออกไปประกาศนียบัตร โดยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ถึงแม้จะเป็นหน้าที่ของสมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย และสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) แต่ GI Fellow ปี 2 เป็นสมาชิกของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ควรจะสนับสนุนให้ความช่วยเหลือด้วย ตามบทบาทในข้อที่ 2 และ 4

4. แพทย์ดีเด่น

เนื่องจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย จะขอชื่อแพทย์ GI ดีเด่นประจำปีทุกปี และทางสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ได้พิจารณาเสนอชื่อบุคคลผู้สมควรได้รับรางวัลให้แก่ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย และในปี 2563 ได้มีการพิจารณาแพทย์ดีเด่นของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยและเสนอชื่อแพทย์ดีเด่นไปให้ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์เรียบร้อยแล้ว และในปี 2564 ได้มีการพิจารณาจะเลือกแพทย์ดีเด่นของสมาคมฯ ทุกปีในการประชุมของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย โดยไม่รอการเสนอชื่อจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ตามบทบาทในข้อที่ 1, 3 และ 4

ขอสวัสดิ์ปีใหม่และเนื่องศุภวาระดิถีขึ้นปีใหม่ ขออำนาจคุณพระศรีรัตนตรัย และสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลายโปรดประทานพรให้ท่านและครอบครัวประสบสิ่งดีงามและมีความสุขสมบูรณ์ในชีวิตตลอดไป

นายแพทย์ภัทร เผ่าสวัสดิ์

นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วาระ พ.ศ. 2564-2565

รายงานการประชุม

คณะกรรมการอำนวยการ

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันศุกร์ที่ 15 มกราคม 2564 เวลา 10.00-12.00 น. ผ่านระบบออนไลน์ Zoom Meeting

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุลวงศ์	รองตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศ์ธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฎิคมและสวัสดิการ
7. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
8. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษา ต่อเนื่อง
9. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสพชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
10. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญญัติเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
11. นพ.มล.ทยา	กิตติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
12. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและ การสื่อสาร
13. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ	ประธานฝ่ายหาทุน
14. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัทม์	กรรมการกลาง
15. น.ต.พญ.ชนันหา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
16. พญ.ธนิศา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง

17. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
18. พญ.สุภัทศรี	เศรฐฉลินธุ์	กรรมการกลาง
19. พญ.ณัยชญา	จำริญกุล	กรรมการกลาง
20. พญ.อภิัญญา	ลีร์พันธ์	กรรมการกลาง
21. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
22. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
23. นพ.พลรัตน์	วีไลรัตน์	กรรมการกลาง
24. นพ.อุทัย	แก้วเอี่ยม	กรรมการกลาง
25. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
26. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
27. นพ.สยาม	ศิรินครปัญญา	กรรมการกลาง
28. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
29. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
30. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทธิวนา	กรรมการกลาง
31. นพ.ปิยะพันธ์	พฤกษ์พานิช	กรรมการกลาง
32. นพ.จุลจักร	ลิ้มศรีวิไล	ที่ปรึกษา
33. นพ.เต็มชัย	ไชยนุวัตติ	ที่ปรึกษา
34. พญ.นภาพร	จำริญกุล	ที่ปรึกษา
35. นพ.บัญชา	โอวาทฟารพร	ที่ปรึกษา
36. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษดิ์สุข	ที่ปรึกษา
37. พล.ต.นพ.อนุชิต	จู่ทะพุทธิ	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เหนี่ยวภูมิ
2. พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ ประธานฝ่ายจริยธรรม

3. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบุรณ์	กรรมการกลาง
4. นพ.คมสันต์	เลิศคุณิณิจ	กรรมการกลาง
5. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
6. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
7. พญ.โฉมศรี	โสมชิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
8. พญ.สุติมา	ประมุขสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
9. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
10. นพ.พินิจ	กุลละวณิษฐ์	ที่ปรึกษา
11. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
12. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษ์	ที่ปรึกษา
13. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
14. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
15. พญ.บุบผา	พรธิสรา	ที่ปรึกษา
16. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
17. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
18. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฏฐ์	ที่ปรึกษา
19. พญ.ศิวะพร	ไชยนวัตติ	ที่ปรึกษา
20. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
21. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
22. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
23. พล.ท.นพ.สุรพล	ชินรัตน์กุล	ที่ปรึกษา
24. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา
25. นพ.องอาจ	ไพรสถนทรงกูร	ที่ปรึกษา
26. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ
ไม่มี

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 7/2563

มติที่ประชุม : มีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 7/2563 โดยไม่มี
แก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 กำหนดการประชุมกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ปี 2564

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบถึงวันสำหรับการประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ประจำปี 2564 และขอความเห็นจากที่ประชุมพิจารณาตามเอกสารประกอบการประชุม โดยกำหนดประชุมกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ประจำปี 2564 เวลา 10.00 น.-12.00 น. ครั้งต่อไป มีดังนี้

1. วันศุกร์ที่ 19 กุมภาพันธ์ 2564 (ประชุมผ่านระบบออนไลน์ Zoom Meeting)
2. วันศุกร์ที่ 14 พฤษภาคม 2564
3. วันศุกร์ที่ 11 มิถุนายน 2564
4. วันศุกร์ที่ 6 สิงหาคม 2564
5. วันศุกร์ที่ 10 กันยายน 2564
6. วันศุกร์ที่ 12 พฤศจิกายน 2564

มติที่ประชุม : เห็นด้วย

**3.2 กำหนดประชุม Interhospital GI Conference ปี 2564 และ
กำหนดการออกจลสารสมาคม**

นพ.ดักรินทร์ จิรพงศธร แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

3.2.1 การประชุม Interhospital GI Conference ปี 2564 โดย

ปกติจัดช่วงเวลา

13.00-15.00 น. จะจัดตรงกับที่มีการประชุมคณะกรรมการ

ทั้งหมด 4 ครั้ง

ครั้งที่ 1 วันที่ 19 กุมภาพันธ์ 2564 (ประชุมผ่านระบบออนไลน์

Zoom Meeting)

ครั้งที่ 2 วันที่ 14 พฤษภาคม 2564

ครั้งที่ 3 วันที่ 6 สิงหาคม 2564

ครั้งที่ 4 วันที่ 12 พฤศจิกายน 2564

และทุกครั้งที่มีการจัดประชุม ขอเรียนเชิญอาจารย์แต่ละสถาบันเข้าร่วมประชุมเพื่อให้คำแนะนำแก่แพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ทั้งนี้จะมีจดหมายแจ้งไปยังหัวหน้าหน่วยทุกสถาบันต่อไป

3.2.2 กำหนดการออกจูลสารสมาคมฯ โดยจะออกทุก 4 เดือน เป็นจำนวน 3 เล่มต่อปี และจัดพิมพ์ในรูปแบบ e-book

มติที่ประชุม : รับทราบ และมีมติให้จัดการประชุมที่โรงแรมพร้อมกับการประชุมกรรมการสมาคมฯ เมื่อสถานการณ์ไวรัสโควิด-19 คลี่คลายลง นพ.กัศร เผ่าสวัสดิ์ ได้เสนอในที่ประชุมเรื่องการปรับจูลสารสมาคมเป็นภาษาอังกฤษที่ประชุมให้ความเห็นว่าจุดมุ่งหมายของการทำจูลสารคือเพื่อสื่อสารกับสมาชิกสมาคมฯ แนะนำให้ยังคงทำเป็นภาษาไทย เพื่อให้อ่านง่าย หากมีบทความ topic review ที่แพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ เขียนเป็นภาษาอังกฤษได้ดีควรพิจารณาส่งไปตีพิมพ์ใน จพสท. ฉบับพิเศษ หรือวารสารอื่นที่อาจารย์ที่ปรึกษาแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ เห็นสมควรแทนการลงจูลสารสมาคมฯ

มติที่ประชุม : เห็นควรให้คงบทความเป็นภาษาไทย

3.3 วารสารสมาคมฯ

นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า ได้จัดพิมพ์ผลงานวิจัยของสมาชิกสมาคมฯ ลงใน จพสท. ฉบับพิเศษเดือนธันวาคม พ.ศ. 2563 เป็น

ที่เรียบร้อยแล้ว และขอปรึกษาในที่ประชุมว่า ในปี 2564 นี้ สมาคมฯ จะยังคงตีพิมพ์ งานวิจัยของสมาชิกสมาคมฯ ลงใน จพสท. ฉบับพิเศษ หรือไม่

มติที่ประชุม : ให้คงจัดพิมพ์ จพสท. ฉบับพิเศษ ในปี 2564 และจะมีการประชุมเพื่อพิจารณาเรื่องนี้สำหรับปี 2565 อีกครั้งในการประชุมครั้งต่อไป

3.4 กำหนดจัดประชุมวิชาการกลางปี 2564

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

3.4.1 จะมีการแต่งตั้งคณะกรรมการฝ่ายวิชาการและการศึกษา ต่อเนื่อง วาระ พ.ศ. 2564-2565 โดยมีสมาชิกเป็นนายกสมาคมโรคตับ สมาคมส่องกล้อง และสมาคม motility และตัวแทนจากสถาบันต่างๆ

3.4.2 กำหนดประชุมวิชาการกลางปีเบื้องต้น วันที่ 15-17 กรกฎาคม 2564 ในหัวข้อ “Key and Core in Gastroenterology” โดยรูปแบบการจัดประชุม นั้น สามารถจัดได้ทั้ง 2 รูปแบบคือ virtual หรือจัดในห้องประชุม ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสถานการณ์การระบาดของ COVID-19 ทางคณะกรรมการฯ จะพิจารณาความเหมาะสมอีกครั้ง

3.4.3 กำหนดประชุมวิชาการประจำปีเบื้องต้น วันที่ 16-18 ธันวาคม 2564 ซึ่งจะมีการนำเสนอผลงานวิจัยของแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ และ GI tour- nament ซึ่งได้รับการตอบรับที่ดีจากผู้เข้าร่วมประชุมในครั้งที่ผ่านมา

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.5 การเสนอชื่อผลงานวิจัยเพื่อคัดเลือกนำเสนอรายการ research highlights from research to clinical impact

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าราชวิทยาลัย อายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ได้กำหนดหมายแจ้งขอหัวข้องานวิจัยมายังสมาคมฯ เพื่อคัดเลือกนำเสนอใน Research Highlights: From Research to Clinical

Impact จำนวนไม่เกิน 5 เรื่อง โดยเน้นผลงานวิจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง practical guideline ในประเทศไทย หากได้รับคัดเลือกจะต้องนำเสนอในการประชุมวิชาการของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ประจำปี 2564 ทั้งนี้ได้ทำจดหมายแจ้งไปยังหัวหน้าหน่วยงานเดินอาหารทุกสถาบันเพื่อขอชื่อผลงานวิจัย และรวบรวมมาได้ทั้งหมด 5 เรื่อง ตามเอกสารประกอบการประชุม และเนื่องจากการจัดงานประชุมเลื่อนออกไป หากมีสถาบันใดต้องการส่งงานวิจัยเพิ่มเติม สามารถจัดส่งมาได้

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.6 นโยบายของนายกสมาคมฯ วาระ พ.ศ.2564-2565

นพ.กัทร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับนโยบายของสมาคมฯ ชุดนี้ มีดังนี้

3.6.1 การจัดตั้ง ASEAN Gastroenterology Association

วัตถุประสงค์ของการจัดตั้ง เพื่อเป็นการสร้างสัมพันธ์ที่ดีกับสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารประเทศเพื่อนบ้าน และอาจมีการร่วมมือกันทางด้านงานวิจัย และการจัดประชุมวิชาการในอนาคต

ที่ประชุมได้มีการอภิปรายกันอย่างกว้าง และได้ข้อสรุปว่า การขอความร่วมมือจากสมาคมทางเดินอาหาร อาจพิจารณาประเทศเพื่อนบ้านใกล้ๆ เช่น กลุ่มแม่น้ำโขงก่อน เนื่องจากมีความร่วมมือกันอยู่แล้ว ง่ายต่อการเจรจา และใช้งบประมาณไม่มากนัก และเสนอให้จัดตั้งคณะทำงาน เพื่อร่วมปรึกษาหารือและวางแนวทางต่อไป

3.6.2 Name award สำหรับแพทย์อาวุโส แพทย์ดีเด่นด้านโรคระบบทางเดินอาหาร

นพ.กัทร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสมาคมฯ ได้ก่อตั้งมานาน และเพื่อนี้ถึงคุณงามความดีของอาจารย์แพทย์อาวุโสในอดีตที่ช่วยในการศึกษาทางด้านโรคระบบทางเดินอาหารและทำประโยชน์ในสมาคมเป็นอย่างมาก

ควรพิจารณาให้ประกาศเกียรติคุณ เป็น Name award เพื่อระลึกถึงแพทย์อาวุโส โดยรางวัลนี้ไม่จำเป็นต้องมีทุกปี

ที่ประชุมได้มีการอภิปรายกันอย่างกว้าง และเห็นชอบกับการจัดตั้ง Name award โดยควรตั้งคณะกรรมการเพื่อพิจารณาหลักเกณฑ์การคัดเลือก และเสนอชื่อผู้เห็นสมควรได้รับรางวัลต่อไป

3.6.3 การออกใบรับรองให้กับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ที่ได้รับการฝึกอบรมเพิ่มเติมในปีที่ 3

นพ. กําธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสืบเนื่องจากหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร กำหนดไว้ 2 ปี และมีแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ที่สนใจจะอบรมเพิ่มเติม โดยบางสถาบันได้รับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ฝึกอบรมเฉพาะด้านต่ออีก 1 ปี ซึ่งแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ที่ได้รับการฝึกอบรมเพิ่มเติมนี้ น่าจะได้ใบรับรองจากสมาคมฯ ด้วยเช่นกัน

ที่ประชุมได้มีการอภิปรายกันอย่างกว้าง และได้ข้อสรุปคือ ปัจจุบันยังคงใช้หลักสูตร 2 ปี เนื่องจากการเพิ่มการฝึกอบรมในปีที่ 3 ต้องมีการวางแผนในระยะยาว โดยในระหว่างนี้เปิดโอกาสให้แพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ที่สนใจฝึกอบรมต่อในปีที่ 3 สามารถทำการฝึกอบรมได้ตามหลักสูตรของแต่ละสถาบัน หรือสมาคมที่แพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ สนใจ เช่น ด้านการส่องกล้อง ด้าน motility และด้านโรคตับ โดยทางสมาคมฯ จะทำหนังสือสอบถามไปยังนายกสมาคมดังกล่าวข้างต้น เพื่อสอบถามถึงความพร้อมของการร่างหลักสูตรฯ และหากสมาคมใดมีความพร้อมทาง GAT จะประสานงานกับราชวิทยาลัยฯ ในการออกใบรับรองอย่างเป็นทางการให้กับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ต่อไป

3.6.4 แพทย์ดีเด่นโรคระบบทางเดินอาหาร

นพ. กําธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ได้ทำจดหมายแจ้งมายังสมาคม ขอให้สมาคมเสนอชื่อผู้สมควร

ได้รับรางวัลอายุรแพทย์ดีเด่นทุกปี และในการประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ วาระที่แล้ว มีความเห็นว่าสมาคมฯ ควรมีรางวัลแพทย์ดีเด่นโรกระบบทางเดินอาหาร โดยมอบรางวัลนี้ในการประชุมประจำปีของสมาคมฯ โดยสมาคมฯ อาจพิจารณาส่งชื่อผู้ที่ได้รับรางวัลจากสมาคมฯ ไปยังราชวิทยาลัยฯ ต่อไป

มติที่ประชุม : เห็นชอบ และควรกำหนดกรอบเวลาในการคัดเลือกผู้สมควรได้รับรางวัลแพทย์ดีเด่นโรกระบบทางเดินอาหาร ให้สอดคล้องกับกำหนดการเสนอชื่อให้กับราชวิทยาลัยฯ

วาระอื่น ๆ

ไม่มี

ปิดการประชุมเวลา 12.05 น.

พญ.รภัส พิทยานนท์

เลขาธิการสมาคม

ผู้ตรวจรายงานการประชุม

วันที่ 20 พฤศจิกายน 2563 เวลา 13.00-15.00 น. Teleconference

พญ.ณัฐภักดิ์ บุญเรือนยา
อาจารย์ พ.ต.หญิง พญ.ณิชาพร นพเคราะห์

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 81 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนาจังหวัด กรุงเทพมหานคร

อาการสำคัญ

ปวดท้องใต้ลิ้นปี่และอาเจียนมากขึ้น 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน

3 ปีก่อน เริ่มมีอาการถ่ายอุจจาระเหลวลักษณะเป็นมันลอยปริมาณครั้งละ 100 มล. สัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง อาการเป็น ๆ หาย ๆ ไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร ไม่ปวดท้อง ไม่มีตัวตาเหลือง ไม่มีน้ำหนักลด รับประทานอาหารได้ปกติ ไม่ได้รับการตรวจรักษาที่ใด

6 เดือนก่อน อาการถ่ายเหลวเป็นมันลอยเป็นบ่อยครั้งมากขึ้น 2-3 วัน/สัปดาห์ ถ่ายครั้งละ 100-200 มล. ถ่ายวันละ 2-3 ครั้ง ร่วมกับมีปวดจุกแน่นท้องบริเวณลิ้นปี่ ลักษณะตื้อ ๆ แน่น ๆ ไม่มีปวดร้าวไปที่ใด อาการปวดเป็นครั้งละ 15-30 นาทีแล้วดีขึ้น อาการปวดท้องมักสัมพันธ์กับการรับประทานอาหารมัน ผู้ป่วยปรับ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ลดปริมาณอาหารและเลี้ยงอาหารมัน อาการถ่ายเหลวเป็นมันลดลง

1 เดือนก่อน มีอาการปวดจุกแน่นท้องใต้ลิ้นปี่และอึดแน่นท้องมากขึ้น
รับประทานอาหารได้น้อยลง ร่วมกับอาเจียนเป็นเศษอาหารหลังรับประทานไป
ประมาณ 30 นาที ไม่มีอาเจียนเป็นเลือด ไม่มีท้องโตขึ้น ไม่มีไข้ ไม่มีตัวตาเหลือง

2 สัปดาห์ก่อน มีอาการปวดจุกแน่นท้องใต้ลิ้นปี่ ลักษณะปวดตื้อๆ แน่นๆ
อาการปวดท้องเป็นตลอดเวลา ให้คะแนนความปวด 5/10 ไม่มีปวดร้าวไปที่ใด มี
อาการคลื่นไส้และอาเจียนวันละ 3-4 ครั้ง อาเจียนเป็นน้ำสีเขียว ไม่มีอาเจียนเป็น
เลือด รับประทานอาหารไม่ได้และอ่อนเพลียมากขึ้น น้ำหนักลดลง 8 กก. ในช่วง 1
เดือน (จาก 53 กก. ลดลงเหลือ 45 กก.) ไม่มีท้องอืดโตขึ้น ไม่มีไข้ ไม่มีตัวตาเหลือง
ญาติกังวลจึงพามาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต

- โรคประจำตัวคือ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคกระดูกพรุน และภาวะพร่องวิตามินดี
- เคยผ่าตัดเปลี่ยนข้อสะโพก เมื่อปี พ.ศ. 2562

ประวัติส่วนตัวและสังคม

- ปฏิเสธดื่มสุราและสูบบุหรี่
- ปฏิเสธการแพ้ยาและอาหาร
- ปฏิเสธการทานอาหารสุกๆ ดิบๆ
- ปฏิเสธการใช้ยาสมุนไพรและอาหารเสริม
- ปฏิเสธการรับเลือดหรือใช้สารเสพติด

ประวัติครอบครัว

- ปฏิเสธโรคมะเร็ง โรคตับ และโรคเลือดในครอบครัว

Current medication

- Sitagliptin/Metformin (50/500) 1 tab oral bid, pc
- Alendronate/Cholecalciferol (70/5,600 U) 1 cap oral weekly
- Vitamin D2 (20,000 U) 1 cap oral twice weekly
- Telmisartan/Amlodipine (80/5) 1 tab oral OD

Physical examination

Vital signs: BT 37 °C, PR 88/min, RR 14/min, BP 120/70 mmHg

Body weight 45 kg, Height 155 cm, BMI 18.7 kg/m²

General Appearance: An elderly Thai woman with hyposthenic built, no pallor, no jaundice and good consciousness

Skin, hair and nails: no rash, poor skin turgor, no palmar erythema, no spider nevi, no koilonychia, white nail

HEENT: no pale conjunctivae, anicteric sclerae, no Bitot's spots, no oral thrush, glossitis, no chelitis or angular stomatitis, mild dry lips and tongue, loss of temporal fat pad, no parotid gland enlargement and no thyroid gland enlargement

Heart: flat neck vein, JVP 3 cm above sternal angle, no heaving or thrill, capillary refill 2 sec, pulse full, and regular rhythm, normal S1S2, no murmur

Lungs: clear and equal breath sound both lungs, no adventitious sound

Abdomen: flat contour, no abdominal distension, no superficial vein dilatation, normoactive bowel sound, no succussion splash, mild tenderness at epigastrium, no palpable mass, no guarding, liver not palpable, liver span 8 cm, splenic dullness negative,

no shifting dullness

Musculoskeletal system: no pitting edema both legs, no joint swelling,
no limit range of motion

PR: normal sphincter tone, no rectal shelf, yellowish feces without
greasy surface or oily surface or mucous, no skin inflammation
or tender or fistula

Lymphatic system: no palpable clavicular and supraclavicular lymph
nodes, no palpable inguinal lymph nodes

Neurological sign: no ataxia, no nystagmus, no loss of proprioception,
DTR 2+ all, absent BBK

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

- Chronic intermittent steatorrhea for 3 years
- Progressive epigastric pain with nausea, vomiting and significant weight loss with dehydration for 2 weeks
- Underlying disease: Type 2 DM, Hypertension, Vitamin D deficiency with history of hip fracture

การอภิปราย

จากประวัติผู้ป่วยมีอาการถ่ายเหลวลักษณะเป็นมันลอย เป็น ๆ หาย ๆ มาตลอดช่วง 3 ปี โดยอาการมักจะแย่งหากรับประทานอาหารที่มีไขมันสูงและในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมาอาการถ่ายเหลวเป็นมันลอยเป็นบ่อยขึ้นร่วมกับมีอาการปวดท้องใต้ลิ้นปี่ ซึ่งจากประวัติเรื่องถ่ายเหลวเป็นมันลอย ปวดท้องใต้ลิ้นปี่และมีผลตรวจร่างกายที่เข้าได้กับกลุ่มอาการของ fat malabsorption เป็นหลัก ได้แก่ ผอมลง แต่ไม่มีซีด ไม่มีชาบวม/ภาวะแอลบูมินต่ำ พบภาวะพร่องวิตามินดี (Vitamin

D deficiency) ซึ่งเป็นวิตามินที่ละลายในไขมัน โดยโรคที่เป็นสาเหตุถ่ายอุจจาระเป็นมัน (steatorrhea) ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่

1. Pancreatic exocrine insufficiency

สามารถอธิบายอาการถ่ายอุจจาระเป็นมันและอาการปวดท้องใต้ลิ้นปี่ได้ซึ่งสาเหตุน่าจะเกิดจากภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง (chronic pancreatitis) มากที่สุด โรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังนั้นอาจแบ่งแบบกว้าง ๆ ได้ 3 กลุ่ม คือ โรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังที่มีหินปูนเกาะ (chronic calcifying pancreatitis) โรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากการอุดตันของท่อตับอ่อน (chronic obstructive pancreatitis) และโรคตับอ่อนอักเสบที่เกิดจากภูมิคุ้มกันตนเอง (chronic autoimmune pancreatitis) ซึ่งโรคที่นึกถึงในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่

1.1 Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN)

เพราะโรคนี้นักพบในผู้สูงอายุ (อายุเฉลี่ยประมาณ 70 ปี) โดยที่ไม่มีประวัติดื่มสุราเรื้อรัง ไม่มีประวัติสูบบุหรี่ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคตับอ่อนอักเสบเรื้อรังกลุ่ม chronic calcifying pancreatitis การดำเนินโรคที่เป็นมานาน มีน้ำหนักลดลง และลักษณะอาการปวดท้องค่อย ๆ เป็นมากขึ้น โดยอาการปวดท้องน่าจะเกิดจากภาวะแทรกซ้อนของโรคที่มีการอุดตันของท่อตับอ่อนเป็นระยะเวลานานจึงทำให้มีภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันชนิดเป็นซ้ำ (recurrent acute pancreatitis)

2.2 โรคตับอ่อนอักเสบที่เกิดจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune pancreatitis, AIP) ซึ่งแบ่งได้ 2 ชนิด คือ AIP ชนิดที่ 1 และ AIP ชนิดที่ 2 โดยชนิดที่พบบ่อยในผู้สูงอายุคือ AIP ชนิดที่ 1 มักพบในผู้ป่วยชาย อายุเฉลี่ยประมาณ 60 ปี มาด้วยอาการปวดท้องจากภาวะตับอ่อนอักเสบหรือมีอาการตัวตาเหลืองจากภาวะท่อน้ำดีในตับมีการอักเสบและตีบตันเรื้อรัง (sclerosing cholangitis) ร่วมกับตรวจร่างกายอาจพบต่อมน้ำลายโตจากภาวะต่อมน้ำลายอักเสบเรื้อรัง (sclerosing sialadenitis) เป็นต้น ซึ่งจากการตรวจร่างกายไม่พบลักษณะตัวตาเหลือง ไม่พบต่อมน้ำลายอักเสบ จึงทำให้นึกถึงโรค AIP ชนิดที่ 1 ในผู้ป่วยรายนี้ลดลง

1.3 มะเร็งตับอ่อน (Pancreatic ductal adenocarcinoma) มัก

พบในผู้ป่วยสูงอายุร่วมกับมีปัญหาเบาหวานที่ระดับน้ำตาลควบคุมได้ไม่ดีและมีน้ำหนักลดลงซึ่งเข้าได้กับผู้ป่วยรายนี้ แต่อย่างไรก็ตามโรคนี้นี้อาศัยพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและมักเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนค่อนข้างเร็วซึ่งไม่น่าจะดำเนินโรคนานถึง 3 ปี จึงทำให้นึกถึงโรคมะเร็งตับอ่อนในผู้ป่วยรายนี้น้อยลงเนื่องจากการดำเนินโรคที่เป็นมานาน

2. Small bowel bacterial overgrowth (SIBO)

ภาวะนี้เกิดจากจำนวนแบคทีเรียในลำไส้เล็กที่มากขึ้นจะทำให้สภาวะแวดล้อมในการย่อยไขมันและ pH ภาวะกรด ต่างในลำไส้เล็กเปลี่ยนแปลงไปรบกวนการทำงานของเอนไซม์ไลเปส (lipase) และเกลือน้ำดี (bile salt) ให้ทำงานได้ไม่สมบูรณ์ ซึ่งทำให้เกิดการถ่ายอุจจาระเป็นมันได้ โดยผ่านกลไกของ luminal deconjugation of bile acids และการสูญเสียการย่อยสลายของไขมัน โดยโรค SIBO นี้มักพบในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของลำไส้ เช่น jejunal diverticulum, enterocolonic fistula หรือเคยมีการผ่าตัดต่อลำไส้ เช่น Billroth I, Billroth II, Roux-en-Y operation เป็นต้น หรือผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการเคลื่อนไหวของลำไส้ เช่น เบาหวาน, โรคหนังแข็ง (scleroderma) เป็นต้น ในผู้ป่วยรายนี้มีปัจจัยเสี่ยงคือโรคเบาหวานร่วมกับมีถ่ายอุจจาระเป็นมัน แต่ไม่พบอาการท้องอืด (Bloating) ซึ่งเป็นอาการเด่นและอาการหลักของ SIBO จึงทำให้นึกถึงภาวะ SIBO น้อยลง

3. Conjugated bile acid insufficiency/ Bile acid malabsorption

ภาวะนี้พบในโรคตับเรื้อรัง (parenchymal liver disease, biliary obstruction) เช่น cirrhosis, primary biliary cirrhosis (PBC), tumors ทำให้ขาด conjugated bile salt ส่งผลให้ bile salt pool ลดลง น้ำดีจากถุงน้ำดีจึงมีเกลือน้ำดี (bile salt) น้อยลง และโรคของอวัยวะส่วนปลาย เช่น วัณโรค, Crohn's disease, ลิมโฟมา หรือเคยผ่าตัดลำไส้เล็กส่วนอิลีียม ทำให้เกลือน้ำดีไม่สามารถดูดซึมกลับ

สู่ร่างกายผ่าน enterohepatic circulation นำไปสร้างเป็นแกลลีน้ำดีใหม่ทำให้การย่อยไขมันทำได้ได้สมบูรณ์ ในผู้ป่วยรายนี้ไม่เคยผ่าตัดลำไส้มาก่อน ตรวจร่างกายไม่พบลักษณะของโรคตับเรื้อรัง ไม่มีตัวตาเหลืองหรือคันตามตัว และไม่มีอาการปวดท้องเรื้อรังที่บริเวณด้านขวาล่างซึ่งบ่งชี้ว่าเป็นบริเวณของอวัยวะส่วนปลาย จึงทำให้นึกถึงถ่ายอุจจาระเป็นมันจากภาวะ conjugated bile acid insufficiency/ bile acid malabsorption ในผู้ป่วยรายนี้น้อยลง

โดยสรุป โรคที่นึกถึงในผู้ป่วยรายนี้ได้แก่

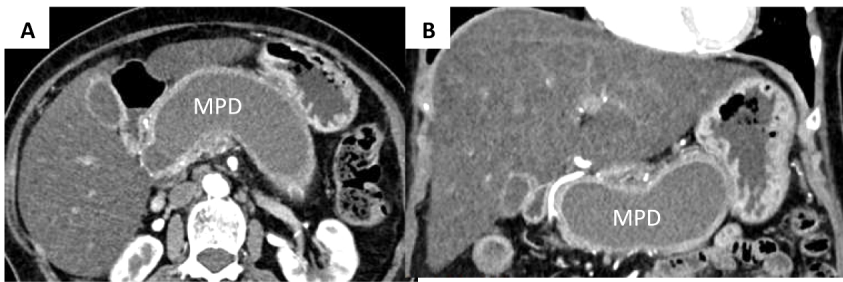
1. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN)
2. Autoimmune pancreatitis (type I AIP)
3. Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- CBC: Hb 11 g/dL, Hct 33 %, MCV 91 fL, WBC 5,700 cell/mm³ (N 68% L 21%), Plt. 127,000/cumm
- PT 13.3 sec, INR 1.15, PTT 25.3 sec
- BUN 12 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, Na 131 mmol/L, K 3.3 mmol/L, Cl 93 mmol/L, HCO₃⁻ 26 mmol/L
- LFT: TB 0.8 mg/dL, DB 0.7 mg/dL, AST 81 U/L, ALT 51 U/L, ALP 181 U/L, Alb 2.7 g/dL, Glob 4.2 g/dL
- Amylase 0.6 U/L, Lipase 4.2 U/L, CA19-9 4 U/mL
- Stool fat: negative, stool exam: WBC 0-1, RBC 0-1, no parasite
- HbA1C 8%, FBS 339 mg%
- Vitamin D level 26.8 ng/mL

จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบว่า มีภาวะซีดเล็กน้อย ค่าการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีภาวะขาดน้ำ (dehydration) ซึ่งพบจากการตรวจ

ร่างกายตั้งแต่ต้น และผลเลือดมีภาวะเป็นด่าง (metabolic alkalosis) นอกจากนี้ยังพบว่ามึระดับน้ำตาลในเลือดสูงมากขึ้นจากเดิมและระดับวิตามินดีที่อยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างต่ำแม้ว่าจะได้รับการรักษาโดยให้วิตามินดีทดแทนแล้วก็ตามซึ่งผลตรวจนี้สนับสนุนโรคกลุ่ม pancreatic exocrine insufficiency มากขึ้น จึงส่งตรวจทางรังสีเพิ่มเติมโดยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT whole abdomen) ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องดังแสดงในภาพที่ 1 พบว่ามีลักษณะ diffusely marked dilatation of the whole pancreatic duct measuring about 3.7



ภาพที่ 1 A) axial view B) coronal view CT whole abdomen show diffusely marked dilatation of the whole pancreatic duct measuring about 3.7 cm in maximum diameter with smooth border

cm in maximum diameter with smooth border, no lymphadenopathy, SMA, celiac artery and portal vein were patent. Fatty liver without space occupying lesion, gallbladder and spleen appear normal. The CBD and IHDs are not dilated.

การวินิจฉัย

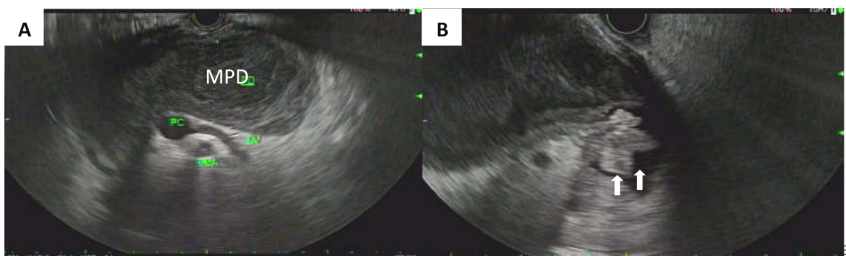
จากผล CT whole abdomen พบลักษณะ diffuse main pancre-

atic duct dilatation ที่มีขนาดมากกว่า 0.5 ซม. ซึ่งเข้าได้กับโรค Main-duct IPMN (MD-IPMN) จึงทำให้ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Main-duct IPMN

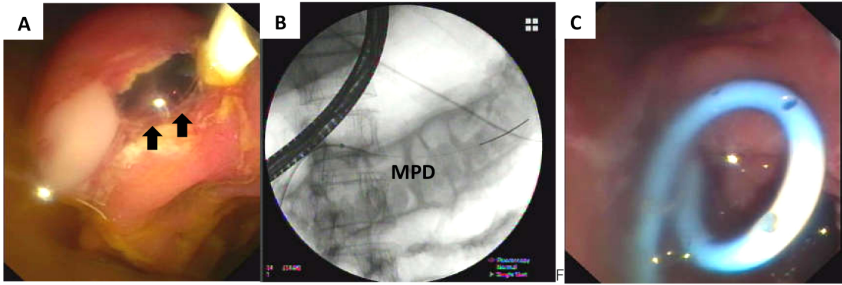
การรักษา

อ้างอิงข้อมูลจาก ตาม Revisions of international consensus Fukuoka guidelines 2017 แนะนำให้ผ่าตัดตับอ่อน (pancreatectomy) ในผู้ป่วย Main-duct IPMN ทุกรายที่มีลักษณะของ “high risk stigmata” ได้แก่ main pancreatic duct ≥ 10 mm หรือ enhancing mural nodule ≥ 5 mm หรือมีภาวะดีซ่านจากการกดเบียดของก้อน (obstructive jaundice)¹ แต่ในผู้ป่วยรายนี้ขอปฏิเสธการผ่าตัดเนื่องจากมีอายุค่อนข้างมากและไม่ยอมรับความเสี่ยงในการผ่าตัด จึงได้ทำการรักษาโดยการทำ Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) และตรวจ Endoscopic ultrasonography (EUS) เพิ่มเติม

จาก EUS ของผู้ป่วยรายนี้ที่แสดงในภาพที่ 2-A พบลักษณะของ main pancreatic duct dilatation ร่วมกับมี mural ductal nodules และ intraluminal content ซึ่งเข้าได้กับลักษณะของ Main-duct IPMN และ ERCP ดังแสดงในภาพที่ 3-A พบลักษณะ Patulous ampulla of Vater with extruding of mucus



ภาพที่ 2 A) A 3.5 cm sized pancreatic duct dilatation with amorphous content was seen. B) Papillary-like projections were seen at head of pancreas (arrows)



ภาพที่ 3 A) ERCP แสดงลักษณะ Patulous ampulla of Vater with extruding of mucus and pus content was seen (arrows).
 B) A pancreatography revealed a diffusely dilated pancreatic duct with multiple filling defects. (intraductal mural nodules)
 C) A 7Fr 12 cm single plastic pigtail stent was inserted to pancreatic duct for drainage.

ซึ่งเป็น pathognomonic endoscopic finding ของ IPMN ร่วมกับ markedly dilated main pancreatic duct ซึ่งเกิดจาก mucinous concretion และ papillary growth (ภาพที่ 3-B) นอกจากนี้ยังพบว่ามึหนองปริมาณมากอยู่ภายในท่อตับอ่อนซึ่งน่าจะเป็นสาเหตุของอาการปวดท้องใต้ลิ้นปี่ในผู้ป่วยรายนี้ จึงได้ทำการรักษาโดยการนำ ERCP และใส่ท่อพลาสติกเพื่อระบายหนองออกมา ร่วมกับให้ยาฆ่าเชื้อทางหลอดเลือดดำ ผลเพาะเชื้อของหนองพบเชื้อ *Streptococcus intermedius* และ *Streptococcus constellatus* ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัย Main-duct IPMN with cystic infection หลังจากได้รับการรักษาระบายหนองออกโดยการนำ ERCP with pancreatic duct stent drainage ให้ยาฆ่าเชื้อ ceftriaxone 2 gm ทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 7 วัน และให้ pancreatic enzyme supplement ขนาด 10,000 Ph Eur รับประทาน 3 เม็ดต่อมื้อพร้อมอาหาร ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องลดลง ไม่มีไข้ ไม่คลื่นไส้ อาเจียน รับประทานอาหารได้มากขึ้น

บทววรรณกรรมเรื่อง Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the pancreas (IPMN)

คำจำกัดความของโรค

Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of Pancreas (IPMN) ถูกรายงานขึ้นครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นโดย Ohashi และคณะในปี ค.ศ. 1982 ซึ่งได้อธิบายว่า เป็นก้อนเนื้อออกชนิดถุงน้ำของตับอ่อน (cystic neoplasm of the pancreas) ชนิด mucinous secreting cancer²

IPMN ตามนิยามของ Baltimore Consensus Definition หมายถึง เนื้อเยื่อที่ประกอบด้วย mucin-producing epithelium อาจมีหรือไม่มี papillary projections รอยโรคเกิดที่ main pancreatic duct หรือ branch ducts³

ระบาดวิทยาของโรค

ยังไม่มีข้อมูลระบาดวิทยาของโรค IPMN ในประเทศไทยและเอเชียที่ชัดเจน แต่จากข้อมูล population-based epidemiology in Olmsted County พบว่าอุบัติการณ์ (incidence) ของโรค IPMN คือ 2.04 - 4.5 ต่อ 100,000 ประชากร ต่อปี และความชุกของโรค (prevalence) คือ 25.96 ราย ต่อ 100,000 ประชากร และเพิ่มขึ้นเป็น 99 ราย ต่อ 100,000 ประชากร เมื่อมีอายุ 60 ปีขึ้นไป โดยอายุเฉลี่ยของการวินิจฉัยโรคคือ 73 ปี พบได้ในผู้ป่วยทั้งสองเพศ ส่วนใหญ่ไม่มีอาการและมักพบจากการตรวจภาพถ่ายรังสีโดยบังเอิญ (incidental finding)⁴

การแยกชนิดของโรคตามลักษณะรูปร่าง (Morphology Classification)^{1,5-7}

1. Main-duct IPMN (MD-IPMN) รอยโรคเกิดที่ main pancreatic duct และทำให้มีการขยาย (dilatation) ของ main pancreatic duct ที่มีขนาด

> 5 มม. สามารถพบได้ทั้งแบบ diffuse หรือ segmental โดยมักพบที่ส่วน body หรือ tail ของตับอ่อน

2. Branch-duct IPMN (BD-IPMN) พบลักษณะ cystic dilatation ที่มีขนาด > 5 มม. ในส่วน sided branch ของ pancreatic ductal system มักพบที่บริเวณ head หรือ uncinata process ของตับอ่อน พบในผู้ป่วยอายุน้อย และมักไม่มีอาการ บางครั้งสามารถพบเป็นแบบ multi-centric, branch-duct IPMN

3. Mixed-type IPMN (Mixed-IPMN) พบรอยโรคทั้งที่ main pancreatic duct และ side branches

การแยกชนิดตามลักษณะทางพยาธิวิทยา (Histologic Subtypes)⁸

ลักษณะทางพยาธิวิทยาแบ่งได้ 4 ชนิด ได้แก่

1. Gastric type พบได้ร้อยละ 46-63 ของ IPMN ทั้งหมด ซึ่งพบบ่อยใน branch-duct IPMN โอกาสน้อยที่จะการกลายเป็นมะเร็ง (ร้อยละ 10) หากเป็นมะเร็งจะพบว่าเป็นชนิด tubular carcinoma

2. Intestinal type พบได้ร้อยละ 18-36 ของ IPMN ทั้งหมด ซึ่งพบบ่อยใน main-duct IPMN และมีโอกาสกลายเป็นมะเร็งชนิด colloid carcinoma (ร้อยละ 40)

3. Pancreatobiliary type พบได้ร้อยละ 7-18 ของ IPMN ทั้งหมด โอกาสกลายเป็นมะเร็งชนิด tubular carcinoma สูง (ร้อยละ 68)

4. Oncocytic type พบได้น้อยที่สุด ร้อยละ 1-8 ของ IPMN ทั้งหมด โอกาสกลายเป็นมะเร็งชนิด oncocytic carcinoma และ tubular carcinoma (ร้อยละ 50)

พยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับชนิดของลักษณะทางพยาธิวิทยา เช่น ใน intestinal-type IPMN ซึ่งส่วนมากตรวจพบ MUC2 (marker of differentiation) ให้

	Gastric type	Intestinal type	Pancreatobiliary type	Oncocytic type
Morphology	Thick finger-like papillae	Villous papillae	Complex thin branching papillae	Complex thick papillae with eosinophilic oncocytic cells
MUC gene expression				
- MUC 1	-	-	+	-/+
- MUC 2	-	+	-	-/+
- MUC 5AC	+	+	+	+
- MUC 6	+	-/+	-/+	-
Percentage of IPMN	46-63%	18-36%	7-18%	1-8%
Location				
- Head	69-72%	64-67%	63-67%	25-33%
- Body or tail	28-31%	33-37%	34-37%	67-75%
Main-duct involvement	19%	63%	50%	38%
Invasive progression	10%	40%	68%	50%
Type of adenocarcinoma	Tubular (79%)	Colloid > tubular	Tubular (82%)	Tubular > colloid
Mural nodules	30%	56%	57%	100%
Recurrent rate	9%	20%	46%	14%
5-year survival	85%	85%	54%	79%

ภาพที่ 4 ชนิดของ IPMN แบ่งตามลักษณะพยาธิวิทยาและรายละเอียดของแต่ละ subtypes ดังแสดงภาพจาก Levink IJM, Bruno MJ, Cahen DL. Management of intraductal papillary mucinous neoplasms: controversies in guidelines and future perspectives. *Curr Treat Options Gastro* 2018;16:316-32.

ผลบวก ซึ่งมีพยากรณ์โรคดี แต่ใน pancreatobiliary type ให้ผล MUC1 เป็นบวก สามารถพัฒนาไปเป็น invasive ductal/tubular adenocarcinomas ซึ่งมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี (ดังแสดงในภาพที่ 4)

แนวทางการวินิจฉัยโรค

อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ผู้ป่วย main-duct IPMN มักมาด้วยตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันชนิดเป็นซ้ำ (recurrent acute pancreatitis) หรือ idiopathic chronic pancreatitis จากการอุดตันของท่อตับอ่อน ส่วนผู้ป่วย branch-duct IPMN มักไม่แสดงอาการโดยเฉพาะในกรณีขนาด cyst น้อยกว่า 3 ซม. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรส่งตรวจ Liver function tests, serum amylase และ lipase ซึ่งมักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูงเล็กน้อย โดยค่าที่สูงขึ้นนั้นอาจจะเกิดจากกลไกการอุดตันของท่อตับอ่อนและท่อทางเดินน้ำดี การตรวจระดับ tumor marker เช่น CA19-9, CEA และ CA125 ยังมีข้อจำกัดในการวินิจฉัย

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

ในรายที่สงสัย IPMN ควรเริ่มต้นด้วยการตรวจพิเศษ ชนิด non-invasive test เช่น CT หรือ MRI ของช่องท้อง และพิจารณาตรวจตำแหน่งอื่นร่วมด้วยเพื่อ staging ในกรณี invasive case เพื่อประเมินการลุกลามของโรคหากเป็นมะเร็ง ลักษณะจำเพาะทางภาพรังสีของ IPMN คือ พบ cystic dilatation ของ main pancreatic duct ใน main duct IPMN และของ segmental side branch ใน branch-duct IPMN^{1,5-7}

MRI (sensitivity 89%, specificity 83%) มีประสิทธิภาพเหนือกว่า CT (sensitivity 86%, specificity 74%)⁹ เนื่องจากสามารถแสดงให้เห็นตำแหน่งของ cyst ที่ต่อเข้ากับ duct ได้ดีกว่า ใน main-duct IPMN เมื่อพบลักษณะ markedly dilated main pancreatic duct (> 1 ซม.) หรือพบ mural nodules หรือมี dilatation ของ biliary tree ด้วยจากภาพถ่ายรังสี จะมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดมะเร็ง^{1,5-7}

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)

ERCP มีความสำคัญใน IPMN เพื่อศึกษาตำแหน่งของรอยต่อระหว่าง cystic dilatation (or side branch dilatation) และ main pancreatic duct และแสดงให้เห็น markedly dilated main pancreatic duct ซึ่งเกิดจาก mucinous concretion และ papillary growth (intraductal papilloma) หรือตำแหน่งที่มี malignant degeneration/invasion ใน main-duct IPMN สามารถพบ bulging papilla จากการทำ ERCP ซึ่งเป็น pathognomonic endoscopic finding ในการวินิจฉัย IPMN^{1,5-7} (ภาพที่ 3-A)

Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)

MRCP เป็น non-invasive test และบางครั้งคุณภาพเหนือกว่า ERCP โดยเฉพาะ pancreatic duct anatomy เพราะในตำแหน่งของ side-branch duct การทำ ERCP อาจพลาดการวินิจฉัยเนื่องจากถูกบังโดย intraductal plugs of mucus นอกจากนี้ MRCP ยังช่วยให้เห็น lesion ในตำแหน่งที่ไม่เชื่อมต่อกับ pancreatic duct อีกด้วย²

Intraductal pancreatoscopy or Per-oral pancreatoscopy (POPS)

Intraductal pancreatoscopy or Per-oral pancreatoscopy (POPS) โดยการใช้ small-diameter video scope และ narrow-band imaging ซึ่งสามารถเห็น ductal epithelium เพื่อช่วยในการประเมิน IPMN ว่าเป็น benign หรือ malignant lesion นอกจากนี้ยังสามารถเก็บชิ้นเนื้อ (tissue biopsy) ได้อีกด้วยและมีความแม่นยำสูง (sensitivity 87% และ specificity 100%)¹⁰

Endoscopic ultrasonography (EUS)

ลักษณะสำคัญทาง EUS ของ IPMN สามารถพบการขยายตัวของท่อ

ตับอ่อนและอาจมีหรือไม่มี mural nodules และ intraluminal content^{11,12} การพบ multiple cysts ติดต่อกับ ductal system เป็นลักษณะของ branch-duct IPMN เมื่อไม่พบ MPD ที่มีขนาดใหญ่กว่า 5 มม. EUS เป็นทางเลือกที่ดีในการแสดงลักษณะทางเชื่อมต่อระหว่าง cystic lesion กับ pancreatic ductal system ที่ไม่เห็นจาก CT หรือ MRI แต่ต้องอาศัยความชำนาญของผู้ทำ EUS ด้วยเช่นกัน

FNA cytology and molecular analysis

EUS-FNA ถูกนำมาใช้ในการแยกลักษณะ pancreatic cyst ว่าเป็น mucinous หรือ non-mucinous cysts โดยมักใช้ค่า cut-off ของ cystic CEA ตั้งแต่ 192 ng/ml ขึ้นไป ซึ่งมีความแม่นยำสูงที่ร้อยละ 80 ในการวินิจฉัย mucinous cyst แต่อย่างไรก็ตามการที่ค่า CEA ต่ำนั้นยังไม่สามารถแยกโรค mucinous cyst ออกไปได้^{1,2} นอกจากนี้แล้ว EUS-FNA cytology ยังสามารถช่วยแยก small branch-duct IPMN without worrisome features โดยการพบลักษณะ high-grade epithelial atypia หรือ epithelial cell with cellular atypia นั้นยังไม่เพียงพอที่จะบ่งบอกถึง malignancy ได้ เมื่อเปรียบเทียบกับผล invasive carcinoma หรือ high-grade dysplasia นั้นจะมีความแม่นยำในการบ่งชี้ถึงภาวะ malignancy มากกว่า positive cytology¹ สำหรับการส่ง molecular analysis ของ fluid จาก cyst นั้น หากพบ *KRAS* mutation จะสนับสนุนว่าเป็น mucinous แต่ไม่ได้บ่งชี้ถึง malignancy และการตรวจพบ *GNAS* mutation นั้นอาจช่วยสนับสนุนว่าเป็น malignant potential มากกว่า indolent cysts^{1,2}

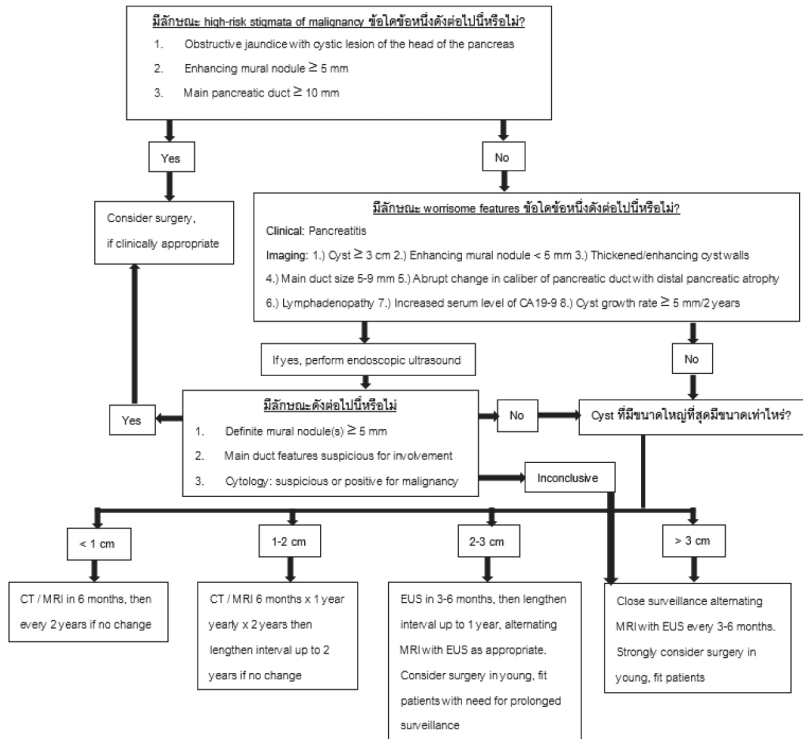
การรักษา

ผู้ป่วย IPMN ที่มี “high risk stigmata” of malignancy หากมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้แนะนำให้ทำการผ่าตัดทุกราย

- 1) มีอาการตัวตาเหลืองจากการกดเบียดของ cystic lesion ที่อยู่บริเวณหัวของตับอ่อน
- 2) พบลักษณะ enhancing mural nodules ขนาด ≥ 5 มม.
- 3) พบ main pancreatic duct ขนาด ≥ 10 มม. สำหรับผู้ป่วย IPMN ที่มีลักษณะ “worrisome features“ หากมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
 - 1) มีอาการของตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis)
 - 2) พบ cyst ขนาด ≥ 3 ซม.
 - 3) พบ enhancing mural nodule < 5 ซม.
 - 4) main duct pancreatic duct มีขนาด 5-9 มม.
 - 5) มีการเปลี่ยนแปลงของขนาดท่อตับอ่อนอย่างฉับพลันร่วมกับการฝ่อของเนื้อตับอ่อนส่วนปลาย (distal atrophy)
 - 6) พบต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy)
 - 7) พบระดับ CA19-9 สูงในเลือด (มากกว่า 37 U/L)
 - 8.) พบว่า cyst มีอัตราการโตขึ้นเร็ว ≥ 5 มม./ 2 ปี¹ แนะนำให้ตรวจ EUS เพื่อสามารถประเมินลักษณะของ mural nodule, main pancreatic duct features ได้ละเอียดมากขึ้นและยังสามารถทำ fine needle aspiration (FNA) เพื่อส่งตรวจทาง cytology ได้อีกด้วย ในส่วนของผู้ที่ไม่มี high risk stigmata and worrisome features การติดตามภาพถ่ายรังสีในผู้ที่ไม่มีอาการมักขึ้นกับขนาดของถุงน้ำในตับอ่อน (ดังแสดงในภาพที่ 5)

การผ่าตัด

เนื่องจาก IPMN มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของตับอ่อน การรักษาที่ได้ผลในปัจจุบันคือ การผ่าตัด โดยวัตถุประสงค์มุ่งหวังเพื่อตัด adenomatous หรือ malignant ductal epithelium ออก และลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ วิธีการผ่าตัดยังขึ้นอยู่กับชนิดของรอยโรคด้วยว่าเป็น MD-IPMN หรือ mixed-IPMN หรือ BD-IPMN สำหรับ localized branch-duct IPMN นิยมทำ oncologic



ภาพที่ 5 แนวทางการดูแลผู้ป่วย IPMN of the pancreas ตาม Revisions of international consensus Fukuoka guidelines *ดัดแปลงจาก Tanaka M, Castillo CF, Kamisawa T, Young Jang J, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. Pancreatology 2017;738-53.*

pancreatectomy คือ 1) ทำ pancreatoduodenectomy-preferentially of pylorus-preserving type สำหรับรอยโรคที่อยู่ในตำแหน่ง pancreatic head หรือ uncinata process 2) ทำ central pancreatectomy สำหรับรอยโรคบริเวณ neck และ proximal body และ 3) ทำ distal pancreatectomy สำหรับรอยโรคบริเวณ body และ tail ในรายที่เป็น multifocal branch-duct IPMN ควรเลือกวิธี total pancreatectomy^{1,13}

สำหรับการดูแลผู้ป่วย main-duct IPMN นั้นมักแนะนำให้ผ่าตัดทุกรายเนื่องจากมีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งสูง (invasive carcinoma 40%, high grade dysplasia 60%) หากรอยโรคอยู่ในตำแหน่ง pancreatic body หรือ tail ควรทำการผ่าตัด distal pancreatectomy including splenectomy ร่วมกับทำ frozen-section analysis ในส่วน proximal pancreatic margin ด้วย ถ้าพบว่า มี margin positive (high-grade dysplasia หรือ invasive malignant IPMN) ควรทำ creeping resection 2 ครั้ง หาก margin ยังคง positive อีก ให้ทำ total pancreatectomy ต่อไป กรณีผู้ป่วยที่พบ diffusely dilated pancreatic duct ให้ถือว่าเกิดการอุดตันบริเวณ pancreatic head ควรทำการผ่าตัด pancreateoduodenectomy ร่วมกับ frozen section analysis ในส่วน distal margin ถ้าพบว่า มี margin positive (high-grade dysplasia หรือ invasive malignant IPMN) ควรทำ creeping resection 2 ครั้ง หาก margin ยังคง positive อีก ให้ทำ total pancreatectomy^{1,13}

สำหรับผู้ป่วย IPMN ที่ไม่สามารถผ่าตัดได้แนะนำให้การรักษาโดยให้ palliative chemotherapy โดยให้ยาสูตร FOLFIRINOX ซึ่งประกอบไปด้วย folinic acid (leucovorin), fluorouracil (5-FU), irinotecan และ oxaliplatin ร่วมกับการให้ pancreatic enzyme replacement therapy ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อน¹ ซึ่งมีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ มีอาการถ่ายอุจจาระเป็นไขมันมากกว่า 15 กรัมต่อวัน มีอาการท้องเสีย น้ำหนักลด ส่งตรวจอุจจาระ ย้อม Sudan III ให้ผลบวก fecal elastase-1 น้อยกว่า 100 ไมโครกรัมต่อกรัมของอุจจาระ หรือ CT, MRCP, ERCP, EUS มีลักษณะที่เข้าได้กับตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง เป็นต้น pancreatic enzyme supplement จะช่วยทำให้อาการปวดท้องดีขึ้น ทำให้ย่อยไขมันดีขึ้นและลดภาวะทุพโภชนาการ โดยมีหลักการให้น้ำย่อยตับอ่อนดังนี้ ปริมาณน้ำย่อยไลเปสที่ต้องใช้ คือ 90,000 Ph Eur ต่อมื้อ ให้รับประทานพร้อมอาหาร และอาจจะให้ยาลดกรดร่วมด้วย เพื่อป้องกันการทำลายไลเปสในน้ำย่อย

และลดการตกตะกอนของกรดน้ำดี (bile acid precipitation) ซึ่งทำให้กระบวนการจับไขมันเป็นไมเซลล์และการย่อยไขมันนั้นดีขึ้น ร่วมกับรักษาภาวะขาดสารอาหารรองชนิดต่างๆ

การติดตามหลังผ่าตัด

ผู้ป่วย IPMN ทุกรายที่ได้รับการผ่าตัด แม้ว่าผลชิ้นเนื้อจะพบว่าเป็น non-invasive IPMN และ negative surgical margin ก็ตาม ควรได้รับการตรวจติดตามหลังผ่าตัดทุกราย เนื่องจากมีโอกาสเกิดซ้ำของ IPMN และ concomitant pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) ได้ ซึ่งมักพบหลังผ่าตัดไปแล้ว 5-10 ปี (พบ recurrence new IPMN 25% ที่ 5 ปี และ 62% ที่ 10 ปี) ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจติดตามไปจนกว่าร่างกายของผู้ป่วยจะไม่แข็งแรงพอที่จะตรวจติดตามได้แล้ว แนะนำให้ตรวจติดตามด้วย cross-sectional imaging อย่างน้อยปีละ 2 ครั้งในกลุ่มผู้ป่วย high risk ได้แก่

- 1) surgical margin positive for high-grade dysplasia
- 2) family history of PDAC
- 3) non-intestinal subtype of resected IPMN

สำหรับผู้ป่วยที่เป็น invasive IPMN แนะนำให้ตรวจติดตามแบบเดียวกับ PDAC¹

เอกสารอ้างอิง

1. Tanaka M, Castillo CF, Kamisawa T, Young Jang J, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017;738-53.
2. Dal Borgo C, Perri G, Borin A, Marchegiani G, Salvia R, Bassi C. The clinical management of main duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Dig Surg* 2018;36:104-10.

3. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1730-41.
4. Khan S, Scwabas G, Reid-Lombardo K. Population-based epidemiology, risk factors and screening of intraductal papillary mucinous neoplasm patients. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:314-18.
5. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2018;113:464-79.
6. Farrell JJ, Castillo CF. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013;144:1303-15.
7. Basar O, Brugge WR. My treatment approach: pancreatic cysts. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1519-31.
8. Levink IJM, Bruno MJ, Cahen DL. Management of intraductal papillary mucinous neoplasms: controversies in guidelines and future perspectives. *Curr Treat Options Gastro* 2018;16:316-32.
9. Lee JE, Choi SY, Min JH, Yi BH, Lee MH, Kim SS, et al. Determining malignant potential of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: CT versus MRI by using revised 2017 international consensus guidelines. *Radiology* 2019;293:134-43.
10. Luca LD, Repici A, Kocollari A, Auriemma F, Bianchetti M, Mangiavillano B. Pancreatotomy: An update. *World J Gastrointest Endosc* 2019;11:22-30.
11. Papanikolaou IS, Adler A, Neumann U, Neuhaus P, Rosch T. Endoscopic ultrasound in pancreatic disease - its influence on surgical decision-making. *Pancreatology* 2009;9:55-65.
12. Kubo H, Nakamura K, Itaba S, Yoshinaga S, Kinukawa N, Sadamoto Y, et al. Differential diagnosis of cystic tumors of the pancreas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2009;41:684-9.
13. Farnell MB. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of pancreas. *J Gastrointest Surg* 2008;12:414-6.

ลำไส้อักเสบจาก *Clostridioides difficile*

พว.อัชมา สืบสังข์
อาจารย์ พญ.ศุภมาส เชิญอักษร

เชื้อแบคทีเรีย *Clostridium difficile* หรือ *C. difficile* หรือในปัจจุบันถูกเปลี่ยนกลุ่มใหม่ในปี ค.ศ. 2016 เป็น *Clostridioides difficile* เป็นแบคทีเรียกลุ่ม anaerobe spore forming gram positive bacillus โดย spore ของเชื้อนี้มีความทนต่อกรด ความร้อนและยาปฏิชีวนะ ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1935 จากอุจจาระของเด็กแรกเกิดสุขภาพดีถึงร้อยละ 25-80^{1,2} แต่ยังไม่พบการก่อโรคเนื่องจากในเด็กยังไม่มี toxin receptor บนผิวเซลล์ของผนังลำไส้ใหญ่³ จนกระทั่งปี ค.ศ. 1978 จึงตรวจพบความสัมพันธ์ของสารพิษจาก *C. difficile* และการใช้ยาปฏิชีวนะ ทำให้เกิด pseudomembranous colitis เป็นครั้งแรก⁴ จากการค้นพบดังกล่าวส่งผลให้อัตราการเกิด *C. difficile* colitis พบมากขึ้น จนปัจจุบันจัดว่าเป็นสาเหตุลำดับแรกสุดของภาวะท้องเสียจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล⁵ ประมาณร้อยละ 10 ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 2003-2006 นอกจากอัตราการเกิดโรคที่เพิ่มขึ้น ยังพบว่าตัวโรคมีความรุนแรงมากขึ้น คือต้องการรักษามากขึ้น และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำเพิ่มขึ้นอีกด้วย เช่น การค้นพบเชื้อแบคทีเรีย *C. difficile* สายพันธุ์ North American Pulsed Field type 1 (NAP-1) มีอัตราการแพร่ระบาดและการเสียชีวิตสูงในกลุ่มประเทศอเมริกาเหนือและยุโรป แต่พบน้อยในแถบเอเชีย⁶

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *C. difficile* ประกอบด้วย

1. การได้รับยาปฏิชีวนะ นับเป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดของการติดเชื้อ *C. difficile* พบว่ายาปฏิชีวนะเกือบทุกกลุ่มมีโอกาสดำรงชีพการติดเชื้อได้แม้กระทั่งกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ ก็ยังสามารถก่อโรคได้เช่นกัน โดยกลุ่มยาที่มีความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อมากที่สุดคือ ยากลุ่ม third and fourth generation cephalosporins, fluoroquinolone, carbapenems และ clindamycin ที่พบรองลงมาคือ macrolides, other penicillin, sulfonamides และ co-trimoxazole และพบได้น้อยใน aminoglycosides, bacitracin, metronidazole, chloramphenicol, rifampicin, tetracyclines และ tigecycline⁷ โอกาสในการเกิดโรคอยู่ที่ 8-10 เท่าระหว่างการได้ยาปฏิชีวนะและ 4 สัปดาห์หลังการใช้ยา และลดลงเป็น 3 เท่าใน 2 เดือนถัดจากการใช้

2. อายุ โดยอายุที่มากขึ้นเป็นความเสี่ยงในการติดเชื้อเนื่องจากมีโอกาสได้รับยาปฏิชีวนะมากขึ้น ระดับภูมิคุ้มกันที่ลดลง และมีโรคร่วมมาก⁸ พบว่าหากอายุมากกว่า 65 ปีความเสี่ยงในการเกิดโรคจะสูงกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ถึง 5-10 เท่า นอกจากโอกาสในการเกิดโรคมากกว่าแล้วความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนก็มากกว่าด้วย

3. การทำหัตถการต่าง ๆ ในโรงพยาบาล เช่น nasogastric tube, procedure associated bowel cleansing รวมถึงระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล⁹

4. การได้รับยาในกลุ่มลดการหลังกรด เพิ่มความเสี่ยงในลักษณะ dose-dependent ซึ่งน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ microbiota ในระบบทางเดินอาหาร^{10,11}

5. การได้ยาเคมีบำบัด เพื่อรักษาโรคมะเร็งเนื่องจากมีโอกาสได้รับยาปฏิชีวนะเพิ่มขึ้นหรือมักจะต้องอยู่โรงพยาบาลนาน¹² และยาเคมีบำบัดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ microbiota ในลำไส้ใหญ่ของผู้ป่วย¹³

6. ยากดภูมิคุ้มกันในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะและปลูกถ่ายไขกระดูก^{14,15}

7. ผู้ป่วย human immunodeficiency virus (HIV) มีความเสี่ยงในการติดเชื้อเนื่องจากได้รับยาปฏิชีวนะบ่อย อยู่โรงพยาบาลนาน และมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง¹⁶ ดังนั้นจึงควรตรวจอุจจาระผู้ป่วย HIV ทุกรายที่มาโรงพยาบาลด้วยอาการท้องเสียเพื่อหาการติดเชื้อ *C. difficile*

8. การอยู่ใน nursing home นับเป็นอีกปัจจัยเสี่ยงหนึ่งเนื่องจากมักจะมียาอายุมาก โรคร่วมเยอะ มีโอกาสต้องนอนโรงพยาบาลสูงรวมถึงอาจจะต้องได้รับยาปฏิชีวนะบ่อยอีกด้วย

9. ผู้ป่วยกลุ่มลำไส้อักเสบ inflammatory bowel disease (IBD) ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการติดเชื้อเริ่มต้นและการกลับเป็นซ้ำ ถึงแม้ผู้ป่วยจะไม่ได้รับยาปฏิชีวนะหรือยากดภูมิคุ้มกันเลยก็ตาม เนื่องจากตัวโรคทำให้เกิดภาวะ microbial dysbiosis^{17,18} ในผู้ป่วยกลุ่ม IBD จะมีการติดเชื้อที่รุนแรงมากขึ้น เพิ่มโอกาสในการนอนโรงพยาบาล การผ่าตัดรวมถึงการเสียชีวิต¹⁹

พยาธิสรีรวิทยา

กลไกการเกิด *Clostridioides difficile infection (CDI)* ประกอบไปด้วยปัจจัยสำคัญร่วมกัน ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงของ colonic microbiota

ความหลากหลายและปริมาณของ microbiota ในระบบทางเดินอาหารเป็นสิ่งสำคัญที่ช่วยปกป้องลำไส้ใหญ่จาก CDI โดยเฉพาะการเกิดซ้ำของโรค โดยเรียกภาวะนี้ว่า colonization resistance การที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะ ยาเคมีบำบัด หรือผู้ป่วยกลุ่ม IBD ล้วนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ colonic microbiota ทั้งสิ้น²⁰ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ไม่มีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะแต่พบมี CDI ได้²¹

2. สารพิษจากเชื้อแบคทีเรีย *C. difficile* สารพิษชนิดที่ก่อโรคของ *Clostridioides difficile* จะสร้าง exotoxin ชื่อว่า toxin A และ toxin B โดยมีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน คือ

2.1 toxin A มีขนาด 308 kd เป็น enterotoxin ทำให้เพิ่ม intestinal fluid secretion และ mucosal injury²²

2.2 toxin B มีขนาด 220 kd เป็น cytotoxin มีความรุนแรงในการทำให้เกิด colonic injury มากกว่า toxin A 10 เท่า²³ สามารถก่อโรคได้ถึงแม้จะตรวจไม่พบร่วมกับ toxin A

สารพิษทั้ง 2 ชนิดเมื่อเข้าสู่เซลล์ลำไส้ของผู้ป่วยแล้วจะกระตุ้นกระบวนการ glycosylation ของ Rho proteins ส่งผลให้เกิดการส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ที่ผิดปกติ การจัดการโครงร่างของเซลล์เสียไป ชัดขวางการสร้างโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของเซลล์ และทำให้เกิดเซลล์ตายในที่สุด นอกจากนี้ ยังกระตุ้นการหลั่ง proinflammatory cytokines เช่น interleukin (IL) - 1, IL-8, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) ทำให้เกิดการอักเสบและการตายของเซลล์²⁴ ส่วนน้อยของผู้ป่วย *C. difficile* จะสร้าง toxin ชื่อ binary toxin แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่ทราบบทบาทในการทำให้เกิดลำไส้อักเสบที่ชัดเจน²⁵

3. การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ *C. difficile* ภายในร่างกายจะมีระบบภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อ *Clostridioides difficile* คือ ซีรัม IgA และ IgG antibody²⁶ ในส่วนของเยื่อเมือกมี IgA antitoxin antibodies หลังออกมาเพื่อช่วยยับยั้งการจับของ toxin A กับผนังลำไส้ใหญ่²⁷ พบว่าระดับของ antibody ยิ่งสูงจะช่วยป้องกันการเกิด CDI เช่น ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นพาหะของเชื้อและการติดเชื้อซ้ำพบว่าสัมพันธ์กับระดับ antibody ที่ต่ำถึง 48 เท่า²⁸

การส่งผ่านเชื้อ

การติดต่อของ *Clostridioides difficile* ผ่านทาง fecal-oral route โดย

ตัวเชื้อสามารถทนต่อสภาพแวดล้อมและกระจายอยู่ทั่วไป พบได้ในพื้นหม้อรอง ถ้วยกระโถนห้องน้ำ²⁹ มือและหูฟังของบุคลากรทางการแพทย์เป็นแหล่งสะสมเชื้อที่สำคัญในโรงพยาบาล³⁰ เป็นเรื่องยากที่จะทำลาย *Clostridioides difficile* และสปอร์ของมันในสิ่งแวดล้อม ดังนั้นการควบคุมการส่งผ่านเชื้อจึงเป็นสิ่งสำคัญที่สุด³¹

อาการแสดงทางคลินิก

พบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการ มีอุจจาระร่วงเฉียบพลัน ลำไส้อักเสบรุนแรง toxic megacolon จนถึงเสียชีวิต ผู้ป่วยที่พบเป็นพาหะของเชื้อเจอได้บ่อยร้อยละ 10-21 ในกลุ่มผู้ป่วยในที่ได้รับยาปฏิชีวนะและมีปัจจัยเสี่ยงสูง มักไม่มีอาการซึ่งเชื่อว่าเกิดจากภูมิคุ้มกันของร่างกายเป็นส่วนสำคัญในการป้องกัน^{33,34}

ผู้ป่วยที่มีอาการสามารถมีอาการหลังเกิด colonization ของเชื้อได้ทันที โดยส่วนใหญ่มีระยะพักตัวน้อยกว่า 1 สัปดาห์³⁵ การ colonization ของเชื้อสามารถเกิดได้ตั้งแต่ 2 วัน ถึง 3 เดือนหลังได้ยาปฏิชีวนะ³⁶ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีอาการไม่มากและหายได้เองหลังจากหยุดยาปฏิชีวนะเป็นเวลา 5-10 วัน อาการเด่นคือท้องเสียโดยมักจะถ่ายเหลวเป็นน้ำ อาจมีมูกหรือเลือดปนได้ปริมาณเล็กน้อย หากถ่ายเป็นเลือดสดปริมาณมากให้คิดถึงสาเหตุอื่นร่วมด้วยเสมอ เช่น IBD, มะเร็งลำไส้ใหญ่ ผู้ป่วยสามารถมีอาการ ไข้สูง เม็ดเลือดขาวในเลือดสูงและอาการปวดท้องร่วมด้วยได้³⁷ สำหรับอาการแสดงนอกลำไส้พบได้น้อย เช่น ข้ออักเสบติดเชื้อ ติดเชื้อในกระแสเลือด^{38,39} ถ้าอาการรุนแรงมากขึ้นสามารถพบภาวะ colonic ileus หรือ toxic megacolon โดยในระยะนี้ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการท้องเสียร่วมด้วยได้³⁷ แต่จะตรวจพบไข้สูง เม็ดเลือดขาวในเลือดสูงชนิดนิวโทรฟิลเด่นปวดท้องทั่ว ๆ และท้องอืด เมื่อทำการตรวจประเมินด้วยภาพรังสีช่องท้องอาจตรวจพบ ลำไส้ใหญ่ขยายตัวผิดปกติ โดยถ้าขยายมากกว่า 12 ซม. ที่ซีกคัม หรือมากกว่า 7 ซม. ที่ลำไส้ใหญ่ตำแหน่งอื่น ๆ ให้ระวังภาวะ toxic megacolon⁴⁰ ซึ่งอาจพบได้ในภาวะอื่น ๆ เช่น

ลำไส้ขาดเลือด การติดเชื้อชนิดอื่นในลำไส้ การได้รับยาที่มีผลลดการบีบตัวของลำไส้หรือยาเคมีบำบัดบางชนิด ภาวะเกลือแร่ในเลือดผิดปกติ และ IBD การทำ flexible sigmoidoscopy หรือ colonoscopy อาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะ pseudomembranous colitis หากยังไม่ได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอนหลังได้มีการส่งตรวจเบื้องต้นแล้ว

Pseudomembranous colitis เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาปฏิชีวนะ ซึ่งส่วนใหญ่มีการติดเชื้อ *Clostridioides difficile* ร่วมด้วย โดยจะเห็นรอยโรคในระหว่างการส่องตรวจลำไส้ใหญ่เป็น ovoid plaque ขนาด 2-10 มม. แยกจากเนื้อเยื่อปกติและเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ ซึ่งจะประกอบไปด้วยเนื้อตาย รวมเป็น yellow หรือ whitish-gray exudates patches ปิดเยื่อลำไส้ไว้ หากส่องตรวจทางพยาธิวิทยาจะเห็นเป็นลักษณะของเซลล์อักเสบ ไลบริน และเศษเนื้อตาย อยู่เหนือแผลบริเวณลำไส้ใหญ่ เรียกว่า volcano-like lesion สาเหตุอื่น ๆ ที่สามารถพบ pseudomembranous colitis ได้ เช่น การติดเชื้อ *Shigella species*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, *Strongyloides stercoralis*, Cytomegalovirus, ภาวะลำไส้ขาดเลือด, IBD, การได้รับยา 5-fluorouracil, NSAIDs, paraquat⁴¹

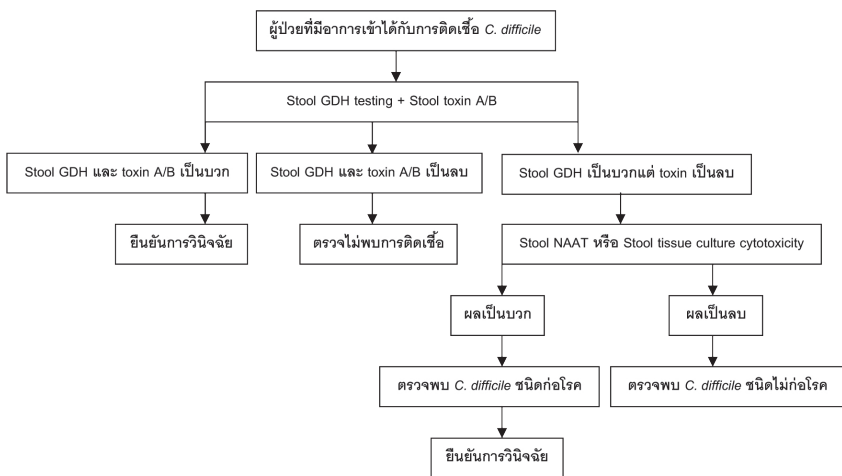
ภาวะแทรกซ้อนที่พบร่วมด้วยในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรง ได้แก่ ภาวะขาดสารน้ำ ไข้ขาวในเลือดดำ มีน้ำในช่องท้อง เกลือแร่ในร่างกายผิดปกติ ไตวายเฉียบพลัน ความดันโลหิตตก ลำไส้ทะลุ และเสียชีวิต^{37,42}

การวินิจฉัยโรค

ปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานเดียวที่ใช้เพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะ CDI ควรสงสัยภาวะนี้หากผู้ป่วยมีอาการถ่ายเหลวมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้งภายใน 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 2-3 เดือนก่อนมีอาการ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่นอนอยู่ในโรงพยาบาล⁴² การวินิจฉัยจะทำได้โดยการตรวจพบ

C. difficile toxin ในอุจจาระ หากตรวจพบ toxin นี้ในอุจจาระของผู้ที่ไม่มีอาการ จัดว่าเป็นพาหะของเชื้อซึ่งไม่มีความจำเป็นในการรักษา⁴³ จึงไม่แนะนำให้ส่งตรวจอุจจาระในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการยกเว้นในกรณีเก็บข้อมูลเพื่องานวิจัย ในผู้ป่วยที่หายจากการถ่ายเหลวแล้วยังสามารถตรวจพบเชื้อในอุจจาระได้นานถึง 6 สัปดาห์ ซึ่งไม่จำเป็นต้องให้การรักษาเพิ่มเติม⁴⁴ แนวทางในการวินิจฉัย CDI ดังแสดงตามแผนภูมิที่ 1

การส่งตรวจแนะนำให้เก็บเป็นอุจจาระสดโดยใช้ภาชนะที่สะอาดและส่งไปที่ห้องปฏิบัติการเพื่อแปลผลในทันที เนื่องจากที่อุณหภูมิห้องจะทำให้ toxin และสายดีเอ็นเอของเชื้อเสีรูปร่างส่งผลให้เกิดการแปลผลที่ผิดพลาดได้ หากไม่สามารถส่งตรวจอุจจาระได้ทันทีแนะนำให้เก็บตัวอย่างอุจจาระไว้ในตู้เย็น⁴² อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ถ่ายเหลวอาจจะมีสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ CDI ได้ ตารางที่ 1 เป็นตารางแสดงความแตกต่างระหว่างการถ่ายเหลวที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะใน *C. difficile* infection และสาเหตุอื่น ๆ



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการส่งตรวจอุจจาระเพื่อวินิจฉัย *C. difficile* infection
ดัดแปลงจาก Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults 2020⁴⁵

ตารางที่ 1 ความแตกต่างระหว่างอาการถ่ายเหลวที่สัมพันธ์กับการใช้ยาปฏิชีวนะใน *C. difficile* infection และสาเหตุอื่นๆ

ลักษณะเฉพาะ	<i>C. difficile</i> infection	สาเหตุอื่น
ประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะ	Clindamycin, cephalosporins, penicillins, fluoroquinolones	Clindamycin, cephalosporins, ampicillin or amoxicillin-clavulanic acid
ประวัติเคยได้รับยาปฏิชีวนะแล้วมีอาการ	ไม่มี	มี
ลักษณะการระบาด	เป็นการระบาดในโรงพยาบาลได้	เป็นรายคน
ลักษณะอาการถ่ายเหลว	มีลำไส้อักเสบร่วมกับปวดท้อง, มีไข้และมีเม็ดเลือดขาวในเลือดสูงได้	อาการถ่ายเหลวไม่รุนแรง, ไม่พบลำไส้อักเสบ
ลักษณะทางรังสีวิทยาและการส่องกล้องลำไส้ใหญ่	ตรวจพบลำไส้อักเสบหรือ pseudomembrane	ปกติ
ภาวะแทรกซ้อน	ตัวบวมมากจากไขขาวในเลือดต่ำ, toxic megacolon, อาการกลับมาเป็นซ้ำได้หลังหยุดการรักษา	น้อย เช่น ภาวะขาดน้ำจากการถ่ายเหลว
การส่งตรวจอุจจาระ	ผิดปกติ	ปกติ
<i>C. difficile</i>		
อาการหลังหยุดยาปฏิชีวนะที่เป็นสาเหตุ	ดีขึ้นเป็นส่วนใหญ่	ดีขึ้นเป็นส่วนใหญ่

ดัดแปลงจาก Clinical practice: antibiotic-associated diarrhea NEJM 2002⁶²

การตรวจอุจจาระเพื่อหาเชื้อ *C. difficile* สามารถทำได้หลายวิธี ดังนี้

1. Enzyme-Linked immunoassays เป็นการส่งตรวจที่มีแพร่หลาย ราคาไม่สูง ใช้เวลาในการแปลผล 1-6 ชั่วโมง ได้แก่

- Stool glutamate dehydrogenase (GDH) เป็นการตรวจ

เอ็นไซม์ในอุจจาระที่สร้างจาก *C. difficile* มีความไวร้อยละ 85-95 แต่ความจำเพาะต่ำ เนื่องจากเอ็นไซม์ GDH สามารถสร้างได้จาก *C. difficile* สายพันธุ์ที่ไม่ก่อโรคได้เช่นกัน จึงแนะนำให้ใช้ในการตรวจคัดกรองและจำเป็นต้องมีการตรวจอีกชนิดเพื่อยืนยันการวินิจฉัย เรียกว่า Two-Step Testing^{42,45}

- Stool toxins A and B เป็นการตรวจ toxin ที่สร้างจาก *C. difficile* โดยตรง เนื่องจากเป็นการตรวจที่มีความไวต่ำร้อยละ 75-85 แต่ความจำเพาะสูงร้อยละ 95-100 จึงแนะนำให้ใช้ร่วมกับการตรวจชนิดอื่นเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อ^{42,45}

2. Stool nucleic acid amplification test (NAAT) เป็นการใช้เทคนิค polymerase chain reaction เพื่อตรวจหา *C. difficile* สายพันธุ์ที่ก่อโรคโดยตรง ใช้เวลาในการแปลผล 1-4 ชั่วโมง ความไวร้อยละ 80-100 และความจำเพาะร้อยละ 87-99 แต่มีราคาสูงถ้าผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับการติดเชื้อสามารถใช้เป็นการส่งตรวจเดียวในการวินิจฉัยโรคได้^{42,46}

3. Stool tissue culture cytotoxicity assay เป็นการส่งตรวจที่มีความไวและความจำเพาะสูง สามารถใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคได้ แต่ราคาแพงและใช้เวลาในการแปลผลนาน 48-72 ชั่วโมง^{42,45}

4. Stool *C. difficile* culture เป็นการส่งตรวจที่มีความไวสูงร้อยละ 89-100 แต่มีความจำเพาะต่ำสำหรับสายพันธุ์ที่ก่อโรค ใช้เป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยได้เช่นเดียวกันแต่ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากใช้เวลาในการแปลผลนาน 2-5 วัน^{42,45}

การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่

แนะนำการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่เฉพาะกรณีที่มีการวินิจฉัยยังไม่แน่นอน เช่น อาการแสดงที่เข้าได้แต่ตรวจไม่พบ toxin ในอุจจาระ หรือกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือสงสัยภาวะอื่น โดยอาจจะพิจารณาทำเป็น limited flexible sigmoidoscopy แบบไม่เป่าลมหรือเป่าลมน้อยที่สุดเพื่อลดโอกาสที่จะ

เกิดลำไส้ทะลุ เพราะมักจะพบรอยโรคที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายมากกว่า แต่อย่างไรก็ตามอาจจะพบรอยโรคแค่บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนต้นในผู้ป่วยร้อยละ 15-20⁴⁷ รอยโรคที่พบมีทั้งไม่จำเพาะ ได้แก่ ผื่นลำไส้ที่ดูปกติ บวม แดง เปราะและอักเสบ จนถึงลักษณะที่จำเพาะคือ pseudomembranous colitis ดังที่กล่าวมาแล้ว

การส่งตรวจทางรังสีวินิจฉัย

การส่งตรวจภาพรังสีช่องท้องมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ การตรวจพบลำไส้เล็กขยายตัว ชั้นใต้เยื่อเมือกลำไส้บวม เรียกว่า thumb printing ลำไส้ใหญ่ขยายตัวเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 7 เซนติเมตร เรียกว่า toxic megacolon หรือพบลมรั่วในช่องท้องจากภาวะลำไส้ทะลุ การตรวจช่องท้องด้วยเครื่องวินิจฉัยคลื่นความถี่สูงเป็นวิธีที่ดีในการติดตามการขยายขนาดของลำไส้ใหญ่ การส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง พบมีชั้นเยื่อเมือกและชั้นใต้เยื่อเมือกของลำไส้ใหญ่บวม เรียกว่า “target sign” และอาจพบลักษณะที่จำเพาะต่อ pseudomembranous colitis เรียกว่า “accordion sign” ซึ่งเกิดจากผื่นลำไส้ใหญ่บริเวณ haustral fold บวมส่งผลให้สารรังสีในลำไส้มาค้างอยู่บริเวณดังกล่าว⁶¹

การรักษา

การรักษา CDI คือการหยุดยาปฏิชีวนะถ้าไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ร่วมกับการรักษาประคับประคองอาการ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยสามารถมีอาการถ่ายเหลวดีขึ้นได้ ร้อยละ 15-25 ในระยะเวลา 2-6 สัปดาห์โดยไม่ต้องได้รับการรักษาอื่น ๆ เพิ่มเติม³⁶ แต่อย่างไรก็ตามการหยุดยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียวก็ยังไม่แนะนำในเวชปฏิบัติ เนื่องจากผู้ป่วยมักมีโรคร่วมมากไม่สามารถรอเวลาให้อาการดีขึ้นเองได้ และแนะนำให้หยุดยาในกลุ่มต้านการบีบตัวของลำไส้ เช่น loperamide หรือ diphenoxylate plus atropine เพราะจะทำให้การกำจัด toxin ไม่มีประสิทธิภาพและอาจกระตุ้นให้เกิด toxic dilatation ได้

การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษา CDI ที่เป็นครั้งแรก ให้พิจารณาตาม ความรุนแรงของการติดเชื้อ ดังนี้⁴²

- **การติดเชื้อไม่รุนแรง** โดยประเมินจากระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด $\leq 15,000$ เซลล์/มล. และ ระดับครีเอตินินในเลือด < 1.5 มก/ดล. ให้ vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลาต่อวัน หรือ fidaxomicin 200 มก. รับประทาน 2 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน เป็นตัวเลือกแรก และอาจให้ metronidazole 500 มก. รับประทาน 3 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน เป็นตัวเลือกรอง เนื่องจากพบปัญหา drug resistance มากขึ้นในปัจจุบัน

- **การติดเชื้อรุนแรง** ประเมินจากระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด $\geq 15,000$ เซลล์/มล. หรือ ระดับครีเอตินินในเลือด > 1.5 มก/ดล. ให้ vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลาต่อวัน หรือ fidaxomicin 200 มก. รับประทาน 2 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน

- **การติดเชื้อรุนแรงมาก** จากการตรวจพบอาการร่วม ได้แก่ ความดันโลหิตตกหรือช็อก ลำไส้ไม่บีบตัว ลำไส้ขยายรุนแรง พิจารณาให้ vancomycin 500 มก. รับประทานทางปากหรือใส่ทางสายอาหาร 4 เวลาต่อวัน ถ้ามีภาวะลำไส้ไม่บีบตัวร่วมด้วยพิจารณาให้ vancomycin 500 มก. ผสมน้ำเกลือ 100 มล. ส่วนทาง ทวารหนัก 4 เวลาต่อวัน ร่วมกับให้ metronidazole 500 มก. ทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 วัน และควรปรึกษาศัลยแพทย์ร่วมประเมินถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะอาจต้องพิจารณาทำการผ่าตัดลำไส้

Vancomycin

เริ่มมีการใช้ในปี ค.ศ. 1978 และปัจจุบันเป็นยาปฏิชีวนะตัวเลือกแรกในการรักษา CDI เนื่องจากตัวยาที่รับประทานทางปากไม่ถูกดูดซึมหรือเมแทบอลิซึม ส่งผลให้มีความเข้มข้นสูงในทางเดินอาหารจึงมีประสิทธิภาพในการจัดการเชื้อได้ดี รวมทั้งมีผลข้างเคียงจากยาต่ำกว่าอีกด้วย⁴³ สามารถบริหารยาด้วยการรับประทานทาง

ปาก ใส่ทางสายให้อาหาร หรือสวนทวารหนักได้แต่ไม่แนะนำให้ทางหลอดเลือดดำ เพราะจะทำให้ความเข้มข้นของยาบริเวณลำไส้ลดลง⁴⁹ อาการผู้ป่วยจะเริ่มดีขึ้น ภายใน 72 ชั่วโมงหลังการรักษาและส่วนใหญ่จะหายสนิทภายใน 10 วัน⁴⁸ โดยพบว่าการใช้ยาขนาด 125 มก. 4 ครั้งต่อวัน มีประสิทธิภาพในการรักษาเทียบเท่ากับการใช้ยาขนาด 500 มก. 4 ครั้งต่อวัน จึงแนะนำให้ใช้ยาขนาดที่สูงเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก เช่น ความดันโลหิตตก, ช็อก, ลำไส้ไม่บีบตัวหรือขยายรุนแรง⁴² ข้อจำกัดที่สำคัญ คือ ยามีราคาแพงและอาจทำให้เกิด vancomycin-resistant enterococci⁵⁰ ซึ่งสามารถนำยาในรูปแบบฉีดมาใช้รับประทานแทนเพราะมีราคาถูกกว่า

Fidaxomicin

เป็นยากลุ่มใหม่ที่ถูกใช้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษา CDI ได้เช่นกัน เนื่องจากถูกดูดซึมน้อย มีผลข้างเคียงต่ำ มีความเข้มข้นของยาในอุจจาระสูง และที่สำคัญคือ ยามีผลต่อ colonic microbiota ชนิดอื่นน้อย ส่งผลให้มีโอกาสกลับมาเป็นซ้ำน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่นและประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกับ vancomycin⁵² ข้อจำกัดที่สำคัญคือ ยามีราคาแพงและยังไม่มีใช้ในประเทศไทย

Metronidazole

ในอดีตถูกใช้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษา CDI แต่ข้อมูลในปัจจุบันพบว่ามีโอกาสล้มเหลวร้อยละ 19 เมื่อเปรียบเทียบกับ vancomycin ซึ่งมีโอกาสล้มเหลวเพียงร้อยละ 4⁵³ ตัวยาถูกดูดซึมได้ดีที่บริเวณลำไส้ส่วนต้นส่งผลให้มีผลข้างเคียงมาก เช่น คลื่นไส้ รับประทานติคัลลายโลหะ ปลายประสาทอักเสบ และยาจะออกฤทธิ์เฉพาะบริเวณของลำไส้ที่มีการอักเสบ ปัจจุบันยังมีที่ใช้ในกรณีการติดเชื้อไม่รุนแรงเนื่องจากประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก vancomycin⁵³ ถ้าผู้ป่วยมีข้อจำกัด

ในการรับประทานสามารถให้ในรูปแบบยาฉีดได้

การผ่าตัด

ข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดจะพิจารณาทำเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีลำไส้ใหญ่ อักเสบรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา โดยแนะนำให้ทำเร็วที่ 3-5 วัน เนื่องจากมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า แต่อย่างไรก็ตามพบมีอัตราการเสียชีวิตที่ร้อยละ 42⁵⁴ โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ อายุที่มากกว่า 70 ปี ปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือด $\geq 35,000$ เซลล์/มล. หรือ < 4000 เซลล์/มล. หรือ แบนด์นิวโทรฟิลมากกว่า หรือเท่ากับร้อยละ 10 ภาวะระบบหัวใจและทางเดินหายใจล้มเหลว⁵⁹

การผ่าตัดที่นิยมคือ subtotal colectomy ร่วมกับ ileostomy ชั่วคราว มีรายงานการทำ loop ileostomy ร่วมกับการให้ polyethylene glycol 8 ลิตรล้าง บริเวณลำไส้ใหญ่ ตามด้วยการให้ vancomycin 500 มก. ผ่านทาง ileostomy เข้าสู่ลำไส้ใหญ่เป็นเวลา 10 วัน ซึ่งพบว่าวิธีนี้สามารถลดการตัดลำไส้ได้และมีอัตราการเสียชีวิตเพียงร้อยละ 19⁵⁵

Recurrent *Clostridioides difficile* diarrhea

ปัญหาสำคัญในการรักษาผู้ป่วย CDI คือ โอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรค

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำของการติดเชื้อ *C. difficile*

ผู้ป่วยสูงอายุ	มีประวัติเคยติดเชื้อ <i>C. difficile</i> มาก่อน
ผู้ป่วยที่ยังได้รับยาปฏิชีวนะต่อเนื่อง	มีประวัติเคยติดเชื้อ <i>C. difficile</i> ที่รุนแรง
ได้รับยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร	อยู่โรงพยาบาลเป็นเวลานาน
ติดเชื้อชนิดรุนแรง เช่น NAP 1	มีระดับภูมิคุ้มกันต่อ toxin A/B ต่ำ
มีโรคร่วมมาก และ/หรือ โรคไตวายเรื้อรัง	

ดัดแปลงจาก Recurrent *Clostridium difficile* infection 2019⁶⁰

สูง พบได้ประมาณร้อยละ 25 ในครั้งแรก ร้อยละ 35 ในครั้งที่สอง และร้อยละ 50 ในครั้งที่สาม⁵⁷ โดยปัจจัยเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำดังแสดงในตารางที่ 2

อาการของผู้ป่วยที่กลับมาเป็นซ้ำมักมีอาการเหมือนกับอาการของการติดเชื้อในครั้งแรก ซึ่งมักเกิดขึ้นใน 2-21 วันหลังหยุดการรักษา มีบางรายอาจเกิดอาการได้หลังหยุดการรักษาไปนานแล้วถึง 2 เดือน การยืนยันวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำที่ดีที่สุดคือ การตรวจอุจจาระพบ toxin การกลับเป็นซ้ำอาจเกิดด้วย *C. difficile* สายพันธุ์เดิมหรือต่างพันธุ์ไป⁵⁸ สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำให้พิจารณาการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับในครั้งแรกแล้วเลือกใช้การรักษาที่ต่างออกไป⁴² ดังแสดงในตารางที่ 3

- **การกลับเป็นซ้ำครั้งแรก** ถ้าผู้ป่วยเคยได้ metronidazole สามารถพิจารณาให้ vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน แต่ถ้าเคยได้ vancomycin แล้ว ให้เลือก fidaxomicin หรือ prolong tapered and pulsed vancomycin regimen

- **การกลับเป็นซ้ำมากกว่าหนึ่งครั้ง** ให้เลือกการรักษาที่ไม่ซ้ำเดิมจากข้อมูลข้างต้น และอาจพิจารณาให้ vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วันตามด้วย rifaximin 400 มก. รับประทาน 3 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 20 วัน หรือการปลูกถ่ายจุลชีพประจำถิ่นในอุจจาระ ก็พบว่าช่วยลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำได้

Prolong tapered and pulsed vancomycin regimen

เป็นการให้ vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน ตามด้วย 2 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ตามด้วย วันละครึ่งเป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นรับประทานยาทุก 2-3 วัน เป็นเวลา 2-8 สัปดาห์ เนื่องจากตัวเชื้อใช้เวลาในการสร้าง toxin ทุก 24-72 ชั่วโมง ยาจะช่วยป้องกันการผลิตและการปล่อยเพื่อรอเวลา colonic microbiota ของผู้ป่วยกลับมาเป็น

ตารางที่ 3 สรุปแนวทางการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*

สถานะทางคลินิก	อาการร่วมที่สำคัญ	คำแนะนำการรักษา
การติดเชื้อครั้งแรก ไม่รุนแรง	ระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด ≤15,000 เซลล์/มล. และ ระดับครีเอตินินในเลือด <1.5 มก./ดล.	- Vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน หรือ - Fidaxomicin 200 มก. รับประทาน 2 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน - ถ้าไม่มีอาการดังกล่าวข้างต้นสามารถพิจารณาให้ metronidazole 500 มก. รับประทาน 3 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน
การติดเชื้อครั้งแรก รุนแรง	ระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด ≥15,000 เซลล์/มล. หรือ ระดับครีเอตินินในเลือด >1.5 มก./ดล.	- Vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน หรือ - Fidaxomicin 200 มก. รับประทาน 2 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน
การติดเชื้อครั้งแรก รุนแรงมาก	ความดันโลหิตตกหรือช็อก ลำไส้ไม่บีบตัว ลำไส้ขยาย รุนแรง	- Vancomycin 500 มก. รับประทานทางปากหรือ ใส่ทางสายอาหาร 4 เวลาต่อวัน ถ้ามีภาวะลำไส้ ไม่บีบตัวร่วมด้วยพิจารณาให้ vancomycin 500 มก. ผสมน้ำเกลือ 100 มล. ส่วนทางทวารหนัก 4 เวลาต่อวัน ร่วมกับให้ metronidazole 500 มก. ทาง หลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 วัน
การกลับเป็นซ้ำ ครั้งแรก		ให้พิจารณาการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับในครั้งแรกแล้วเลือก ใช้การรักษาที่ต่างออกไป ดังนี้ - Vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน หรือ - Prolong tapered and pulsed vancomycin regimen คือ vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลา ต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน ตามด้วย 2 เวลาต่อวัน เป็น เวลา 1 สัปดาห์ ตามด้วย วันละครั้งเป็นเวลา 1 สัปดาห์ จากนั้นรับประทานยาทุก 2-3 วัน เป็นเวลา 2-8 สัปดาห์หรือ

ตารางที่ 3 (ต่อ) สรุปรูปแนวทางการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*

สถานะทางคลินิก	อาการร่วมที่สำคัญ	คำแนะนำการรักษา
		- Fidaxomicin 200 มก. รับประทาน 2 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน
การกลับเป็นซ้ำมากกว่าหนึ่งครั้ง		พิจารณาการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับในครั้งก่อนแล้วเลือกใช้การรักษาที่ต่างออกไป - Prolong tapered and pulsed vancomycin regimen หรือ - Vancomycin 125 มก. รับประทาน 4 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วันตามด้วย rifaximin 400 มก. รับประทาน 3 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 20 วัน หรือ - Fidaxomicin 200 มก. รับประทาน 2 เวลาต่อวัน เป็นเวลา 10 วันหรือ - การปลูกถ่ายจุลชีพประจำถิ่นในอุจจาระ

ดัดแปลงจาก IDSA Guideline for *Clostridium difficile* infection 2018⁴²

ปกติ⁵¹

Rifaximin

เป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อกว้างแต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ colonic microbiota ถูกดูดซึมได้น้อยจากทางเดินอาหาร มีรายงานการใช้ร่วมกับ vancomycin ช่วยลดอัตราการกลับเป็นซ้ำจากร้อยละ 31 เป็นร้อยละ 15 เมื่อเทียบกับยาหลอก แต่ยังมีข้อมูลสนับสนุนน้อย^{42,60}

การปลูกถ่ายจุลชีพประจำถิ่นในอุจจาระ

การรักษาที่มีแนวโน้มดีจากการที่ CDI เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ co-

lonic microbiota ดังนั้นการแทนที่ด้วยจุลชีพที่ปกติในลำไส้ใหญ่จะทำให้สามารถกำจัดเชื้อได้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำหลายครั้งที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยาปฏิชีวนะ โดยการใช้อุจจาระสดจากผู้บริจาคที่ผ่านการคัดเลือก ได้แก่ ไม่พบโรคติดเชื้อเรื้อรังหรือโรคที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ microbiota ไม่พบการใช้ยาปฏิชีวนะในช่วง 6 สัปดาห์ ไม่เป็นผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไม่เป็นผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหาร เป็นต้น นำอุจจาระมาให้ผู้ป่วยผ่านทางสายให้อาหาร สวนทวารหนัก หรือการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ ซึ่งกำลังเป็นที่นิยมในปัจจุบัน⁴⁵ จากข้อมูลการวิเคราะห์อภิมานทั้งหมด 37 งานวิจัย พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่า vancomycin สำหรับกรณีกลับมาเป็นซ้ำและต้องการรักษา มีอัตราการหายของโรคที่ร้อยละ 90^{56,60} นอกจากนั้นการปลูกถ่ายอุจจาระซ้ำจะยิ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาอีกด้วย ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ เช่น อาการแน่นท้องและมีไข้ชั่วคราว โดยจะพบบ่อยกว่าเมื่อให้การปลูกถ่ายผ่านทางเดินอาหารส่วนบน ท้องเสีย ท้องผูก อาเจียน ปวดบิดท้อง ปัจจุบันมีการปรับรูปแบบเป็นแคปซูลที่บรรจุอุจจาระอบแห้งเพื่อให้ง่ายต่อการใช้งานมากยิ่งขึ้น⁴⁵ ปัจจุบันมีที่ใช้ในการรักษากรณีติดเชื้อซ้ำมากกว่า 1 ครั้ง และการติดเชื้อรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะภายใน 3-5 วัน

Intravenous gamma globulin (IVIG)

มีรายงานการให้ IVIG อาจมีประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำ แต่ยังไม่มียานวิจัยที่เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมมายืนยัน^{42,60}

แนวทางการป้องกันปฏิกิริยา⁴²

1. จำกัดการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็น
2. ลดการใช้ยาบางกลุ่มที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ colonic micro-

biota เช่น proton pump inhibitor

3. การใช้ยาโปรไบโอติกยังไม่มีความชัดเจนในปัจจุบันและการผลิตวัคซีนยังอยู่ในระหว่างการพัฒนา

แนวทางการป้องกันทุติยภูมิ

1. มีรายงานการให้ vancomycin ต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น CDI แต่ไม่สามารถหยุดยาปฏิชีวนะได้ ผลการศึกษายังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ⁶³ และจำเป็นต้องมีข้อมูลจากการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมต่อไป

2. Monoclonal antibodies ระดับของภูมิคุ้มกันในร่างกายต่อ toxin A และ B มีผลต่อการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ CDI จึงมีการพัฒนา human antitoxin A และ B ชื่อ actoxumab และ bezlotoxumab ตามลำดับ จากผลการศึกษาพบว่า มีประโยชน์เฉพาะ bezlotoxumab เมื่อให้ร่วมกับการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำ ช่วยลดอัตราการเกิดจากร้อยละ 25 เป็นร้อยละ 7 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก^{42,60}

3. Non-toxigenic *Clostridioides difficile* จากงานวิจัยในมนุษย์พบว่า การมีเชื้อ *Clostridioides difficile* ชนิดไม่ก่อโรคในลำไส้ จะช่วยลดการเกิด CDI ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่อยู่ในระหว่างการศึกษาว่าช่วยลดการกลับเป็นซ้ำจากร้อยละ 30 เป็นร้อยละ 11 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามยังต้องรอผลการศึกษาที่เสร็จสิ้นต่อไป⁶⁰

การควบคุมการแพร่กระจายของโรค

ผู้ป่วยในที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อควรถูกป้องกันการแพร่กระจายด้วยวิธี contact precaution โดยการแยกผู้ป่วยอยู่ในห้องเดี่ยว สวมถุงมือและเสื้อกาวน์ ทุกครั้งที่สัมผัส ล้างมือด้วยน้ำสบู่ภายหลังการสัมผัสผู้ป่วย หลังจากผู้ป่วยกลับบ้าน

ควรทำความสะอาดห้องด้วยน้ำยาเคมีชนิด hypochloric solution³²

สรุป

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา CDI กลายเป็นปัญหาที่พบบ่อยของการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมาก สิ่งสำคัญคือ การป้องกันการแพร่กระจายต้องเริ่มจากบุคลากรทางการแพทย์และผู้ที่เกี่ยวข้อง เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม การล้างมือ การใส่อุปกรณ์ป้องกันการทำความสะอาดสิ่งแวดล้อมที่ถูกต้อง

จากข้อมูลในปัจจุบัน vancomycin ถูกใช้เป็นการรักษาหลัก ส่วน metronidazole ถูกลดบทบาทเฉพาะการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่รุนแรง การปรึกษาศัลยกรรมเร็วในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้มาก

การปลูกถ่ายจุลชีพประจำถิ่นเริ่มมีที่ใช้มากขึ้นในการรักษาการกลับเป็นซ้ำของ CDI แต่อย่างไรก็ตามต้องรอข้อมูลระยะยาวเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัย รวมถึงปัจจุบันมีการศึกษาใหม่ ๆ ที่อยู่ระหว่างการดำเนินการซึ่งอาจเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Hall I, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935;49:390-402.
2. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 2016;40:95-9.
3. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, et al. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *J Clin Invest* 1992;90:822-9.
4. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531-4.

5. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and infectious diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile* infection (CDI). *ClinMicrobiol Infect* 2009;15:1053-66
6. Kuipers EJ, Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 2008;371:1486-8.
7. Kelly C, Lamont J. Treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. In: Wolfe MM, editor. *Gastrointestinal pharmacotherapy*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p 199.
8. Brandt LJ, Kosche KA, Greenwald DA, Berkman D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3263.
9. Bignardi G. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.
10. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:784-90.
11. Villafuerte-Gálvez JA, Kelly CP. Proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection: association or causation?. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34(1):11-8.
12. Blot E, Escande MC, Besson D, et al. Outbreak of *Clostridium difficile*-related diarrhoea in an adult oncology unit: risk factors and microbiological characteristics. *J Hosp Infect* 2003;53:187-92.
13. Barroso LA, Wang SZ, Phelps CJ, et al. Nucleotide sequence of *Clostridium difficile* toxin B gene. *Nucleic Acids Res* 1990;18:4004.
14. Keven K, Basu A, Re L, et al. *Clostridium difficile* colitis in patients after kidney and pancreas-kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2004;6:10-4.
15. Alonso CD, Treadway SB, Hanna DB, et al. Epidemiology and outcomes of *Clostridium difficile* infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2012;54:1053-63.
16. Pulvirenti JJ, Mehra T, Hafiz I, et al. Epidemiology and outcome of *Clostridium difficile* infection and diarrhea in HIV infected inpatients. *Diagn Microbiol Infect*

Dis 2002;44:325-30.

17. Lamont J, Trnka Y. Therapeutic implications of *Clostridium difficile* toxin during relapse of chronic inflammatory bowel disease. Lancet 1980;1:381-3.
18. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:775-8.
19. Reddy SS, Brandt LJ. *Clostridium difficile* infection and inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2013;47:666-71.
20. Wilson K, Silva J, Fekety F. Suppression of *Clostridium difficile* by normal hamster cecal flora and prevention of antibiotic-associated colitis. Infect Immun 1981;34:626-8.
21. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. Am J Gastroenterol 2012;107:89-95.
22. Sears CL, Kaper JB, et al. Enteric bacterial toxin: mechanism of action and linkage to intestinal secretion. Microbiol Rev 1996;60(1):167.
23. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. J Clin Invest 1995;95:2004-11.
24. Pothoulakis C. Pathogenesis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1041-7.
25. McDonald LC, Kilgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 2005;353:2433-41.
26. Aronsson B, Granstrom M, Mollby R, Nord CE. Serum antibody response to *Clostridium difficile* toxins in patients with *Clostridium difficile* diarrhoea. Infection 1985;13:97-101.
27. Kelly CP, Pothoulakis C, Orellana J, LaMont JT. Human colonic aspirates containing immunoglobulin A antibody to *Clostridium difficile* toxin A inhibit toxin A-receptor binding. Gastroenterology 1992;102:35-40.
28. Bacon III AE, Fekety R. Immunoglobulin G directed against toxins A and B

- of *Clostridium difficile* in the general population and patients with antibiotic-associated diarrhea. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;18:205-9.
29. AithinneKan, Cooper CW, Lynch RA, Johnson DL. Toilet plume aerosol generation rate and environmental contamination following bowl water inoculation with *Clostridium difficile* spores. *Am J Infect Control* 2019;47(5):515-20.
 30. McFarland L. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am J Infect Control* 1995;23:295-305.
 31. Abbett SK, Yokoe DS, Lipsitz SR, et al. Proposed checklist of hospital interventions to decrease the incidence of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:1062-9.
 32. Wilcox M, Fawley W. Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*. *Lancet* 2000;356:1324.
 33. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390-7.
 34. Shim JK, Johnson S, Samore MH, et al. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998;351:633-6.
 35. McDonald L, Owings M, Jernigan D. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996 to 2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:409-15.
 36. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee Jr JT, Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:371-81.
 37. Triadafilopoulos G, Hallstone A. Acute abdomen as the first presentation of pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1991;101:685-91.
 38. Feldman R, Kallich M, Weinstein M. Bacteremia due to *Clostridium difficile*: case report and review of extraintestinal *C. difficile* infections. *Clin Infect Dis* 1995;20:1560-2.

39. Pron B, Merckx J, Touzet P, et al. Chronic septic arthritis and osteomyelitis in a prosthetic knee joint due to *Clostridium difficile*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:599-601.
40. Rubin M, Bodenstern L, et al. Severe *Clostridium difficile* colitis. Dis Colon Rectum 1995;38(4):350-4.
41. Farooq M, Urrunaga N, et al. Pseudomembranous Colitis. Dis Mon 2015;61(5):181-206.
42. McDonald L, Gerding D, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018;66(7):e1-e48.
43. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1992;117:297-302.
44. Issack M, Elliott T. *Clostridium difficile* carriage after infection. Lancet 1990;335:610-1.
45. Kukla M, Adrych K, Dobrowolska A, et al. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. Prz Gastroenterol 2020;15(1):1-21.
46. Deshpande A, Pasupuleti V, Rolston DD, et al. Diagnostic accuracy of real-time polymerase chain reaction in detection of *Clostridium difficile* in the stool samples of patients with suspected *Clostridium difficile* infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2011;53:e81-90.
47. Tedesco F, Corless J, Brownstein R. Rectal sparing in antibiotic associated pseudomembranous colitis: a prospective study. Gastroenterology 1982;83:1259-60.
48. Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y, et al. Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. BMJ 1978;2:1667-9.
49. Kleinfeld D, Sharpe R, Donta S. Parenteral therapy for antibiotic associated pseudomembranous colitis. J Infect Dis 1988;157:389.
50. Hospital infection control practices advisory, C., recommendations for prevent-

- ing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the hospital infection control practices advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control* 1995;23:87-94.
51. Moncrief J, Barroso L, Wilkins T. Positive regulation of *Clostridium difficile* toxins. *Infect Immun* 1997;65:1105-8.
 52. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
 53. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-7.
 54. Grundfest-Broniatowski S, Quader M, Alexander F, et al. *Clostridium difficile* colitis in the critically ill. *Dis Colon Rectum* 1996;39:619-23.
 55. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg* 2011;254:423-7; discussion 427-9.
 56. Quraishi M, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(5):479-493.
 57. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile* associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005;5:549-57.
 58. Wilcox MH, Fawley WN, Settle CD, Davidson A. Recurrence of symptoms in *Clostridium difficile* infection: relapse or reinfection? *J Hosp Infect* 1998;38:93-100.
 59. Massimo S, Stefano B, Lynne M, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg* 2019;14:8.
 60. Song J, Kim Y. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk factors, treatment, and prevention. *Gut Liver* 2019;13(1):16-24.

61. Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK, et al. Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19(4):887-97.
62. Bartlett JG. Clinical practice: antibiotic associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9.
63. Carigan A, Poulin S, Martin P, et al. Efficacy of secondary prophylaxis with vancomycin for preventing recurrent *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2016;111(12):1834.

รอยโรคถุงน้ำตับอ่อน (Pancreatic Cystic Lesions)

พญ.ศศิภา กลิ่นพวงค์

อาจารย์ พ.ต.ท.หญิง พญ.ธัญพร ฉันทโรจนศิริ

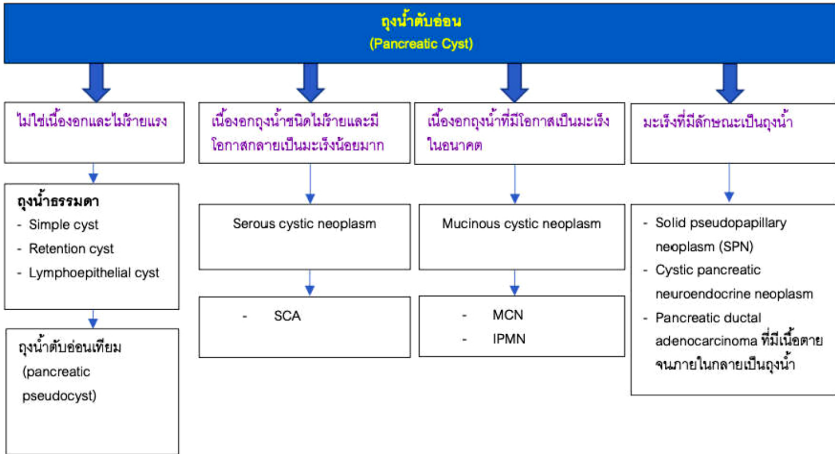
บทนำ

รอยโรคถุงน้ำตับอ่อนมีการตรวจพบได้มากขึ้นตามอายุของผู้ป่วย โดยมีความชุกเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 2.6-15 ซึ่งในปัจจุบันมีการตรวจภาพรังสีทางช่องท้องเพื่อวิเคราะห์โรคระบบทางเดินอาหารเพิ่มสูงขึ้นจึงทำให้รอยโรคถุงน้ำตับอ่อนสามารถพบได้ง่ายขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ โดยพบถุงน้ำตับอ่อนถึงร้อยละ 40 ในการตรวจภาพคลื่นแม่เหล็กของผู้ป่วยอายุมากกว่า 70 ปีที่เข้ารับการตรวจด้วยข้อบ่งชี้อื่น^{1,2} จากหลักฐานเชิงประจักษ์พบว่าลักษณะทางกายภาพและลักษณะจำเพาะของภาพวินิจฉัยทางรังสีแบบต่าง ๆ มีความสัมพันธ์กับโอกาสพัฒนาไปสู่โรคมะเร็งตับอ่อน ซึ่งลักษณะจำเพาะเหล่านี้จะนำไปสู่การเลือกวิธีการรักษาตลอดจนถึงการติดตามผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ⁴

ชนิดของรอยโรคถุงน้ำของตับอ่อน

การจำแนกชนิดรอยโรคถุงน้ำตับอ่อนสามารถแบ่งได้จากหลายลักษณะ ทั้งจากการเรียงตัวของเยื่อบุผิว (epithelium) ของถุงน้ำ ลักษณะส่วนประกอบ

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี



แผนภาพที่ 1 การแบ่งชนิดรอยโรคถุงน้ำตับอ่อนจากโอกาสกลายเป็นมะเร็ง^{1,32}

IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MCN, mucinous cystic neoplasm; SCA, serous cystadenoma; SPN, solid pseudopapillary neoplasm

ภายในถุงน้ำ ตลอดจนถึงโอกาสการกลายเป็นมะเร็งของรอยโรคถุงน้ำตับอ่อน ในที่นี้จำแนกชนิดของถุงน้ำตับอ่อนจากโอกาสการกลายเป็นมะเร็งเพื่อการคัดกรองตามแนวเวชปฏิบัติ

การวินิจฉัย

จุดประสงค์ของการวินิจฉัยของรอยโรคถุงน้ำตับอ่อน

1. เพื่อแยกระหว่างรอยโรคถุงน้ำตับอ่อนซึ่งเป็นเนื้องอกและถุงน้ำตับอ่อนเทียม
2. เพื่อความเข้าใจของพยาธิวิทยาของรอยโรคเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน โอกาสและความเสี่ยงที่จะกลายเป็นมะเร็ง
3. เพื่อทราบข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจภาพรังสี และการตรวจวิเคราะห์สารน้ำในถุงน้ำตับอ่อน

รอยโรคถุงน้ำตับอ่อนที่พบบ่อย

ถุงน้ำที่ไม่ใช่เนื้องอก

ถุงน้ำตับอ่อนเทียม (Pancreatic pseudocyst)

ถุงน้ำตับอ่อนเทียมเป็นรอยโรคถุงน้ำของตับอ่อนที่พบมากที่สุดทางคลินิก ถุงน้ำตับอ่อนเทียมเป็นการรวมตัวของสารน้ำอันเป็นผลมาจากการรั่วของน้ำย่อยจากในท่อตับอ่อนซึ่งเกิดตามหลังภาวะตับอ่อนอักเสบ การรั่วของน้ำย่อยจากในท่อตับอ่อนอย่างต่อเนื่องที่ละน้อยจะทำให้ขนาดถุงน้ำตับอ่อนใหญ่ขึ้น⁵ ดังนั้นผนังของถุงน้ำตับอ่อนเทียมนี้เป็นการเกิดเนื้อเยื่อล้อมรอบเป็นลักษณะของแคปซูล (encapsulation) โดยภายในไม่มีเยื่อบุผิว (mucosa) ถุงน้ำตับอ่อนเทียมสัมพันธ์กับการมีภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรังร่วมกับประวัติดื่มสุรา ใช้เวลาในการเกิดมากกว่า 4 สัปดาห์ภายหลังการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน แต่ในบางรายผู้ป่วยอาจไม่เคยมีภาวะตับอ่อนอักเสบมาก่อนก็ได้ ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง สามารถพบถุงน้ำตับอ่อนเทียมขยายขนาดอย่างช้า ๆ หากการวินิจฉัยภาวะถุงน้ำตับอ่อนเทียมไม่ชัดเจนจากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การส่องกล้องอัลตราซาวด์ (Endoscopic Ultrasound; EUS) เป็นเครื่องมือหนึ่งที่สามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะถุงน้ำตับอ่อนเทียม รวมถึงสามารถเจาะตรวจสารน้ำในถุงน้ำเทียมมาตรวจดูลักษณะสีน้ำตาลและค่าบ่งชี้มะเร็งได้ สารน้ำในถุงน้ำตับอ่อนเทียมมักมีสีน้ำตาล มีระดับ lipase และ amylase สูง ระดับ CEA ต่ำ การวินิจฉัยแยกโรคถุงน้ำตับอ่อนเทียมกับเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนเป็นสิ่งที่สำคัญ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ต่างกัน โดยปกติถุงน้ำตับอ่อนเทียมถ้าไม่มีอาการไม่จำเป็นต้องรักษาแต่ถ้ามีอาการอาจจะใช้วิธีส่องกล้องระบายสารน้ำเพื่อบรรเทาอาการ ในขณะที่ถ้าหากเป็นเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนอาจจะต้องพิจารณาการผ่าตัด⁷

การวินิจฉัยถุงน้ำตับอ่อนเทียม

อาการการชักประวัติผู้ป่วยเป็นสำคัญ มักจะได้ประวัติที่เคยมีลักษณะการปวดท้องตื้อ ๆ ทะลุหลัง โน้มตัวมาด้านหน้าดีขึ้น อันเป็นประวัติบ่งถึงอาการตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน อาจพบร่วมกับประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ แต่ในบางครั้งก็อาจจะไม่ได้ประวัติที่บ่งถึงตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันที่ชัดเจน จึงมีเครื่องมือที่ช่วยในการวินิจฉัยดังนี้

1. อัลตราซาวด์ช่องท้อง (Transabdominal Ultrasonography, US)

เป็นเครื่องมือวินิจฉัยหลักสำหรับรอยโรคถุงน้ำตับอ่อนเทียม มีลักษณะจำเพาะคือ anechoic structure ร่วมกับมี distal acoustic enhancement แม้ว่าการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องนี้มักใช้ในการตรวจคัดกรองโรคในช่องท้องเนื่องจากมีความสะดวกและปลอดภัยสูง แต่มีความไวในการตรวจน้อยกว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่มีความไวถึงร้อยละ 90-100⁹

2. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography, CT) มักพบ

ลักษณะ round, fluid filled structure ล้อมรอบด้วยผนังที่หนาติดกับตับอ่อน การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ มักให้รายละเอียดการดูกายวิภาคและสามารถดูพยาธิสภาพรอบตับอ่อนได้ดี

3. ภาพคลื่นแม่เหล็ก (Magnetic Resonance Imaging, MRI) และ

ภาพคลื่นแม่เหล็กของท่อน้ำดีและตับอ่อน (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, MRCP) เป็นเครื่องมือที่มีความไวในการวินิจฉัยรอยโรค

ถุงน้ำตับอ่อนเทียม สามารถแสดงลักษณะการมีสารน้ำล้อมรอบ (fluid collection) ตับอ่อนได้ดีกว่าภาพวินิจฉัยแบบอื่น และสามารถเห็น debris ใน fluid collection ได้ดีกว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ใน T2 weight images ใน MRI ถุงน้ำตับอ่อนเทียมจะมีลักษณะ เป็น fluid-filled cystic mass ที่มี high signal intensity และเห็นสว่างกว่าส่วนอื่น สามารถประเมินลักษณะทางกายวิภาคของท่อตับอ่อน และทางเดินน้ำดีได้ด้วยวิธี MRCP นอกจากนี้ MRI ก็มีความไวกว่าในรอยโรคที่มีภาวะ

แทรกซ้อน เช่น การเห็นเลือดออกภายใน fluid collection²⁹

4. การส่องกล้องอัลตราซาวด์ (Endoscopic Ultrasound, EUS) มักใช้ในการประเมินถุงน้ำตับอ่อนภายหลังจากพบถุงน้ำตับอ่อนจากการตรวจทางภาพรังสีด้วยวิธีอื่นมาแล้วไม่สามารถวินิจฉัยได้แน่ชัด การส่องกล้องอัลตราซาวด์สามารถแยกถุงน้ำตับอ่อนเทียมได้จากเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนชนิดอื่น ๆ⁸ ลักษณะถุงน้ำตับอ่อนเทียมที่พบบ่อยมักเป็น anechoic, fluid-filled structure และมีต้นกำเนิดจากตับอ่อน ระยะแรกของการเกิดถุงน้ำตับอ่อนเทียมอาจจะเป็นลักษณะของ thick hyperechoic rim แต่ไม่ใช่ลักษณะของผนังถุงน้ำจริง และสามารถแยกโรคได้ถ้าหากพบลักษณะของการมี calcification ถุงน้ำตับอ่อนนั้นมักเป็น mucinous cystadenoma มากกว่าถุงน้ำตับอ่อนเทียม⁹

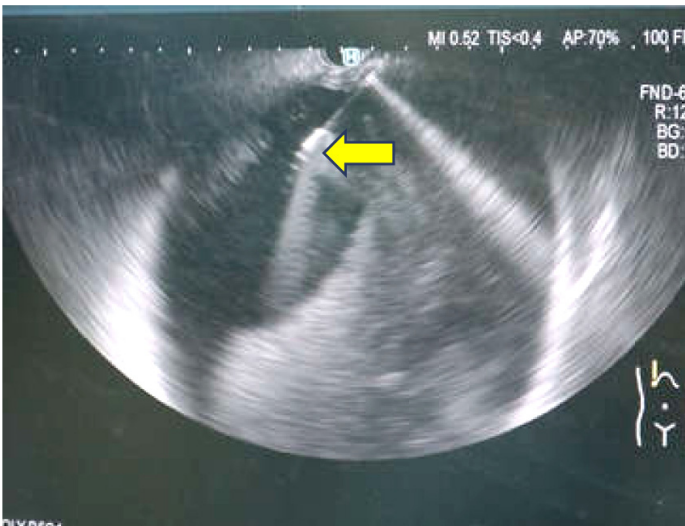
การรักษา

ถุงน้ำตับอ่อนเทียมที่มีขนาดเล็กกว่า 4 เซนติเมตร มักไม่พบภาวะแทรกซ้อนและหายได้เองเป็นส่วนใหญ่ ถ้าไม่มีอาการไม่ต้องรักษาแต่ควรติดตามภาพทางภาพรังสีเป็นระยะ เช่น ทุก 3-6 เดือน เพื่อยืนยันขนาดที่เล็กลงและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดที่เกิดขึ้นได้ เช่น pseudoaneurysm ถุงน้ำตับอ่อนที่มีภาวะแทรกซ้อนมักขึ้นอยู่กับขนาด ถ้าหากขนาดใหญ่ก็สัมพันธ์กับการมีอาการร่วมจากภาวะถุงน้ำตับอ่อนเทียม³²

ข้อบ่งชี้หลักของการระบายสารน้ำในถุงน้ำตับอ่อนเทียม คือ การที่ถุงน้ำตับอ่อนเทียมไม่หายไปเองภายหลังจากการติดตามการรักษา หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรค ไม่ว่าจะเป็นการติดเชื้อ การมีเลือดออก การกดเบียดของถุงน้ำตับอ่อนเทียมจนทำให้เกิดการอุดตันของกระเพาะอาหารและท่อทางเดินน้ำดี เป็นต้น การเจาะระบายสารน้ำในถุงน้ำตับอ่อนเทียมสามารถทำได้หลายวิธี แต่เดิมใช้การระบายสารน้ำผ่านสายระบายทางหน้าท้องโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรืออัลตราซาวด์นำ วิธีนี้มีโอกาสประสบผลสำเร็จในระยะสั้นดี แต่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและการมีสายระบายทางผิวหนังก่อให้เกิดความไม่สบายตัวของผู้ป่วย¹⁰



รูป 1: เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของถุงน้ำดีบ่อนเทียมเห็นลักษณะ Single, large thin wall hypodensity lesion with thin epithelial lining, homogeneous content



รูป 2: ภาพ EUS การเจาะดูดถุงน้ำดีบ่อนเทียม โดยเห็นปลายเข็ม (ลูกศรเหลือง) แทะเข้าไปในผนังของถุงน้ำ

การระบายถุงน้ำตับอ่อนเทียมด้วยกล้องส่องทางเดินอาหาร จะใช้การเจาะถุงน้ำผ่านทางกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้นและวางท่อระบายภายใน มีประโยชน์ถ้าถุงน้ำตับอ่อนเทียมอยู่ใกล้กับผนังกระเพาะและลำไส้เล็กส่วนต้น แต่เดิมใช้การเจาะโดยดูตำแหน่งที่ถุงน้ำกดเข้ามาในกระเพาะอาหาร แต่ปัจจุบันสามารถใช้การส่องกล้องอัลตราซาวด์ เพื่อประเมินขนาด ความหนา ตำแหน่งของผนังถุงน้ำ ทำให้สามารถทำการเจาะได้อย่างปลอดภัยมากขึ้น ซึ่งการเจาะระบายถุงน้ำตับอ่อนเทียมนี้มีข้อห้ามสัมพัทธ์กล่าวคือ ถ้าความหนาของผนังถุงน้ำ มากกว่า 1 เซนติเมตร หรือมีหลอดเลือดที่เห็นจากการส่องกล้องอัลตราซาวด์พาดผ่านบริเวณตำแหน่งที่เจาะ⁹

เนื้องอกถุงน้ำตับอ่อน (Neoplastic cyst)

แบ่งประเภทออกเป็นถุงน้ำประเภทสร้างเมือก (mucinous cyst) และถุงน้ำที่ไม่สร้างเมือก (non-mucinous cyst) การแยกเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนทั้งสองชนิดออกจากกันมีความสำคัญเนื่องจากถุงน้ำแต่ละชนิดมีความเสี่ยงในการกลายเป็นมะเร็งที่ต่างกัน โดยถุงน้ำประเภทสร้างเมือก ประกอบไปด้วย intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMNs) และ mucinous cystic neoplasm (MCN) และถุงน้ำที่ไม่สร้างเมือกประกอบไปด้วย serous cystic neoplasm (SCN), solid pseudopapillary neoplasm (SPN) และ pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs)²³

Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)

IPMNs เป็นถุงน้ำตับอ่อนที่มีการสร้างเมือกออกมาจากเซลล์เยื่อบุผิวของท่อตับอ่อน¹¹ ทั้งท่อตับอ่อนหลัก (main pancreatic duct) หรือท่อตับอ่อนแขนง (side branch pancreatic duct) มักพบบริเวณที่หัวตับอ่อนถึงร้อยละ 75-80 ส่วนมากพบเป็นลักษณะก้อนเดี่ยว แต่ก็สามารถพบหลายตำแหน่งได้ร้อยละ 20-30^{11,12} อุบัติการณ์การพบ IPMN เพิ่มขึ้นตามอายุและสัมพันธ์กับความก้าวหน้าในการ

ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 2:1 ผู้ป่วยมีอายุโดยเฉลี่ย 60-70 ปี ทั้งนี้อาจจะไม่แสดงอาการหรือมีอาการที่คล้ายคลึงกับภาวะตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง เช่น มีอาการปวดท้องเป็นๆ หายๆ ตามมาด้วยอาการท้องเสีย ถ่ายอุจจาระเป็นมันลอย มีภาวะดีซ่าน ตลอดจนน้ำหนักลด¹²

องค์การอนามัยโลก (The World Health Organization, WHO) ได้แบ่งประเภทของ IPMN ตามลักษณะความผิดปกติของเนื้อเยื่อซึ่งสามารถทำนายลักษณะการเกิดมะเร็งได้โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ดังต่อไปนี้ คือ

- i) IPMN with low- or intermediate-grade dysplasia
- ii) IPMN with high-grade dysplasia (carcinoma in situ)
- iii) IPMN with an association with invasive carcinoma

สามารถประเมินกายวิภาคของรอยโรคโดยดูจากลักษณะการเชื่อมต่อกับท่อตับอ่อนหลัก (main duct IPMN, MD-IPMN) หรือท่อตับอ่อนแขนง (branch-duct IPMN, BD-IPMN) หรือมีการเชื่อมต่อกับทั้งท่อตับอ่อนหลักและท่อตับอ่อนแขนง (combined-type IPMN) ตามลำดับ

ลักษณะทางเนื้อเยื่อของ IPMN แบ่งออกเป็น 4 ประเภทอันประกอบไปด้วย gastric subtype ซึ่งพบได้ร้อยละ 49-63 intestinal subtype ร้อยละ 18-36 pancreatobiliary subtype ร้อยละ 7-18 และ oncocytic subtype พบประมาณร้อยละ 1-8 ตามลำดับ แต่ละประเภทของเนื้อเยื่อสามารถตรวจการติดสี mucin staining (MUC1, MUC2, MUC5A4 และ MUC6) ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการกลายเป็นมะเร็ง กล่าวคือ ลักษณะเนื้อเยื่อแบบ gastric และ pancreatobiliary subtype สัมพันธ์กับ tubular carcinoma ขณะที่ intestinal subtype สามารถกลายเป็น colloid carcinoma ขณะที่ oncocytic subtype สัมพันธ์กับ oncocytic carcinoma ตามลำดับ⁽¹⁴⁾ พบว่าแต่ละชนิดมีอัตราการรอดชีวิตและพยากรณ์โรคต่างกัน โดยที่ MD-IPMN มีโอกาสเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งที่สูงแต่พบลักษณะการแพร่กระจายที่ต่ำ ส่วน BD-IPMN มีโอกาสการเป็นมะเร็งที่ต่ำแต่ถ้าหากกลายเป็น

เป็นมะเร็งแล้วก็รอยโรคก็มักจะลุกลามได้เร็วกว่า¹⁴

ลักษณะทางกายภาพของการส่องกล้องอัลตราซาวด์ที่บ่งถึงความเสี่ยงใน IPMN

ลักษณะความเสี่ยงสูง

- มีลักษณะ solid component
- ท่อตับอ่อนหลักมีขนาดใหญ่กว่า 10 มิลลิเมตร

ลักษณะที่ต้องเฝ้าระวัง

- ขนาดถุงน้ำตับอ่อนใหญ่กว่า 3 เซนติเมตร
- ผนังถุงน้ำตับอ่อนหนาหรือมีลักษณะ enhancement
- พบลักษณะ mural nodule หรือ papillary projection
- ท่อตับอ่อนหลักขนาด 5-9 มิลลิเมตร
- มีขนาดท่อตับอ่อนเปลี่ยนแปลงอย่างฉับพลัน (abrupt change of pancreatic duct caliber) และมีท่อตับอ่อนส่วนปลายฝ่อ (distal pancreatic atrophy)
- พบต่อมน้ำเหลืองในช่องท้องโต

Main duct IPMN (MD-IPMN)

ลักษณะของ MD-IPMN มีลักษณะแตกต่างกันหลายประการ อาการแสดงของโรคจำแนกได้ดังนี้คือ ไม่มีอาการร้อยละ 42 น้ำหนักลดร้อยละ 32 ตรวจพบว่าเป็นเบาหวานร้อยละ 27 ตับอ่อนอักเสบร้อยละ 26 และเหลืองร้อยละ 14 อายุระหว่าง 37-87 ปี โดยเฉลี่ยคือ 67 ปี เพศชายหญิงไม่มีความแตกต่างกันในอาการและอาการแสดงของโรค¹⁵

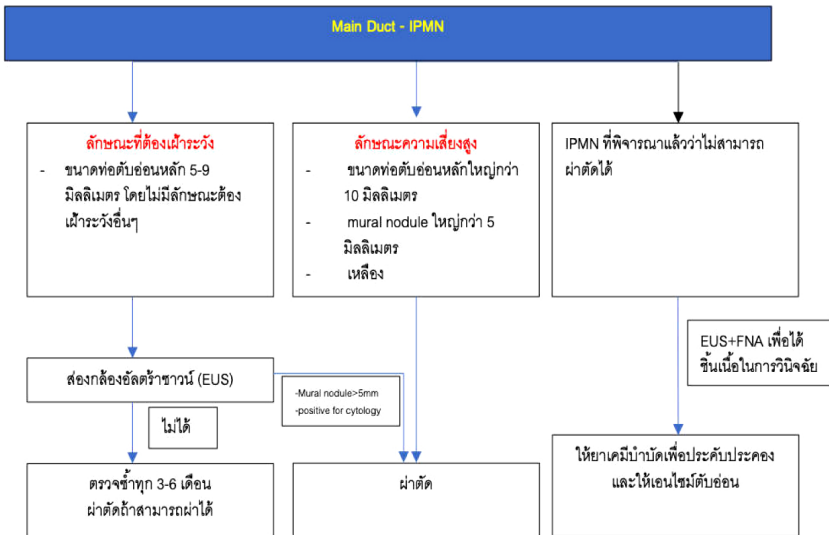
การวินิจฉัย

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบลักษณะการโตของท่อตับอ่อนหลัก ซึ่งอาจพบ

ร่วมกับถุงน้ำบริเวณข้างเคียงหรือไม่ก็ได้ ในบางกรณีอาจพบการโตของท่อตับอ่อนหลักโดยที่ไม่พบอาการตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน หรืออาจจะพบลักษณะการโตของท่อตับอ่อนหลักเป็นช่วง ๆ

- การส่องกล้องทางเดินอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (**esophagogastro-duodenoscopy, EGD**) สามารถพบลักษณะเมือกออกจากบริเวณรูเปิดท่อตับอ่อน (papilla) ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะที่สามารถวินิจฉัยโรค MD-IPMN ได้

- **EUS** สามารถพบลักษณะการโตของท่อตับอ่อนในบริเวณต่าง ๆ กัน ซึ่งหากขนาดของท่อตับอ่อนหลักโตเกิน 1 เซนติเมตรมักจะเป็นเนื้องอกตับอ่อนชนิด IPMN โดยมีตัวเนื้องอกต่อกับท่อตับอ่อนหลักและอาจพบลักษณะของ mural nodule ได้



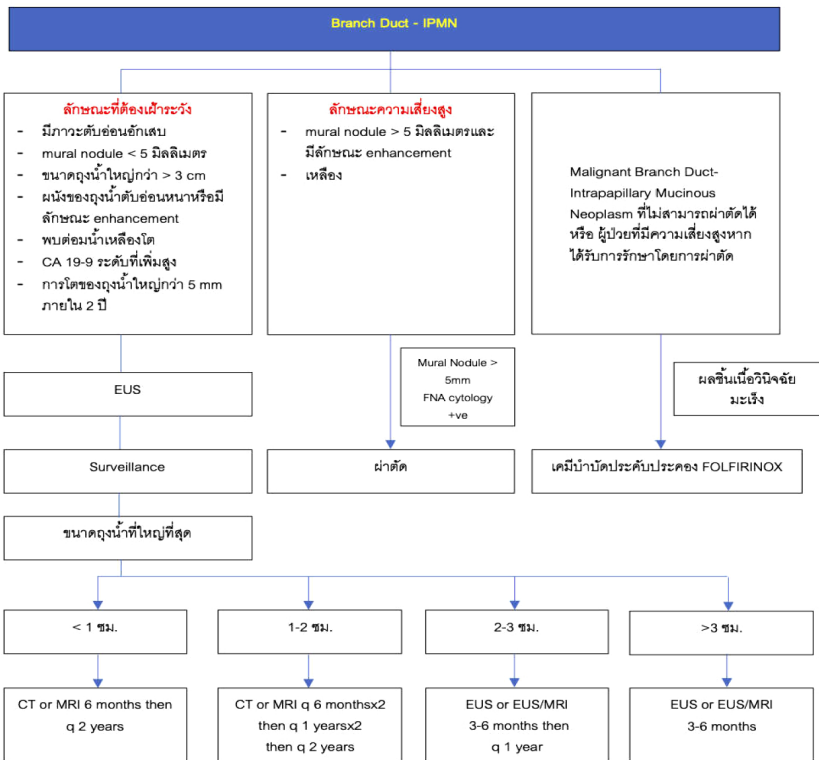
แผนภาพที่ 2 แนวทางการปฏิบัติเมื่อพบ MD-IPMN³²

EUS, endoscopic ultrasound; FNA, fine needle aspiration; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm

การรักษา

เมื่อวินิจฉัย MD-IPMN แนะนำให้ผ่าตัด pancreatectomy ในรายที่สามารถผ่าตัดได้ โดยใช้ CT หรือ MRI หรือการตรวจประเมินด้วย EUS ก่อนการผ่าตัดเพื่อดูขอบเขตของรอยโรคในตับอ่อน

Branch-duct IPMN (BD-IPMN)



แผนภาพที่ 3 แนวทางการปฏิบัติเมื่อพบ BD- IPMN³²

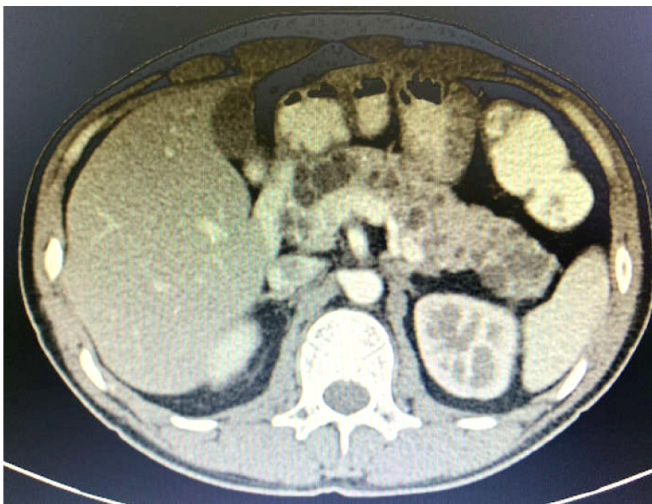
CT, computed tomography; IPMN, intrapapillary mucinous neoplasm; MRI, magnetic resonance imaging

โดยส่วนใหญ่ BD-IPMN มักไม่แสดงอาการ ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง
ตับอ่อนชนิด pancreatic ductal adenocarcinoma คิดเป็นร้อยละ 3.3 ร้อยละ
6.6 และร้อยละ 15 ในเวลา 5 ปี 10 ปี และ 15 ปี ตามลำดับ¹⁶

การวินิจฉัย

- เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ พบลักษณะ unilocular cyst หรือ numerous
cysts ตลอดตัวตับอ่อนต่อกับท่อตับอ่อนหลัก (pancreatic duct communica-
tion) ไม่ทำให้ท่อตับอ่อนหลักโต

- EUS พบลักษณะถุงน้ำจำนวนมาก หลายตำแหน่ง พบลักษณะการต่อ
กันกับท่อตับอ่อนหลักโดยที่ไม่มีท่อตับอ่อนหลักโต หรือโตน้อยกว่า 6 มิลลิเมตร
พบลักษณะเนื้อตับอ่อนฝ่อได้ใน BD-IPMN คล้ายกับที่พบใน MD-IPMN แต่โดย
ส่วนใหญ่ BD-IPMN มักไม่พบลักษณะของ mural nodule ขนาดของตัวถุงน้ำมัก
ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงและสามารถติดตามการรักษาได้โดยไม่ต้องผ่าตัด แนวทางการ



รูป 3: BD-IPMN เอกซเรย์คอมพิวเตอร์เห็นลักษณะ numerous cysts distributed along the
pancreas, connecting with main pancreatic duct

ปฏิบัติเมื่อพบ BD- IPMN เป็นดังในแสดงในแผนภาพที่ 3

ถุงน้ำตับอ่อนชนิดมีมิวซิน (mucinous cystadenoma)

โดยส่วนใหญ่ของถุงน้ำตับอ่อนชนิดนี้มักพบในวัยกลางคน เพศหญิง พบมากกว่าเพศชาย ตำแหน่งที่พบมักเป็นบริเวณตัวตับอ่อนและหางตับอ่อน ลักษณะของเนื้อเยื่อเป็นเยื่อบุชนิด columnar ล้อมรอบด้วย ovarian-type stroma มีโอกาสกลายเป็นมะเร็งได้ประมาณร้อยละ 10¹⁹ มีรายงานว่าหากขนาดของถุงน้ำตับอ่อนชนิดมีมิวซินเล็กกว่า 3 เซนติเมตร และค่า CA 19-9 ที่ปกติ มีโอกาสน้อยที่จะเกิด high-grade dysplasia หรือการกลายเป็นมะเร็งตับอ่อน¹⁹

การวินิจฉัย

- **เอกซเรย์คอมพิวเตอร์** โดยทั่วไปพบลักษณะถุงน้ำก่อนเดี่ยวผนังหนา ทั้งบริเวณ หัว ตัว หรือหางของตับอ่อน²⁴ พบลักษณะของการ enhancement หลังการฉีดสารทึบรังสีมากกว่าเมื่อเทียบกับ simple cyst แม้ว่าโดยส่วนใหญ่มักพบเป็นถุงน้ำก่อนเดี่ยว แต่ก็สามารถพบเป็นถุงน้ำหลาย ๆ ถุงได้เช่นกัน โดยส่วนใหญ่ ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์มักพบ septation ของถุงน้ำ บางครั้งพบ nodule หรือ calcification ในบริเวณก้อนได้ ในรายที่พบลักษณะของ papillary projection และ mural nodule จะเพิ่มโอกาสการกลายเป็นมะเร็ง¹

- **EUS** แยกได้ยากระหว่าง mucinous cystic neoplasm และ serous cystic neoplasm โดยลักษณะของถุงน้ำตับอ่อนชนิดมีมิวซินนี้ อาจพบลักษณะของ microcyst โดยที่เนื้อของถุงน้ำสามารถมีขนาดใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร และพบลักษณะถุงน้ำขนาดเล็ก (daughter cyst) กระจายทั่ว อาจพบ nodule-like structure ใน daughter cyst ได้²⁵

Serous cystadenomas

Serous cystadenoma (SCAs) พบในเพศหญิง อายุเฉลี่ยประมาณ 50

ปี เป็นเนื้องอกถุงน้ำที่ไม่กลายเป็นมะเร็งและโตช้า โดยโอกาสกลายเป็นมะเร็งชนิด cystadenocarcinoma น้อยมากเพียงร้อยละ 0.1 อาการแสดงจะขึ้นอยู่กับขนาดของก้อน ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ หากขนาดใหญ่ก็อาจจะมีอาการกดเบียดอวัยวะล้อมรอบทำให้มีอาการปวดได้ เป็นโรคถุงน้ำตับอ่อนที่พบร่วมได้ในโรค Von Hippel-Lindau ในบางกรณีพบร่วมกับ pNET³⁷ ส่วนใหญ่ SCA ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องติดตามเพื่อรักษา โดยเฉพาะถ้าตรวจสารน้ำในถุงน้ำตับอ่อนพบลักษณะจำเพาะของ SCA คือ CEA ต่ำและมีความหนืดน้อย

การวินิจฉัย

- **เอกซเรย์คอมพิวเตอร์** ลักษณะเป็น multilocular septation และมี central enhancement บางครั้งแยกได้ยากจาก hypervascular cystic neuroendocrine tumor แต่ถ้าพบ central calcification จะเป็นลักษณะเด่นของ SCA
- **EUS** พบลักษณะ multiple microcystic lesion และ honeycomb appearance เป็นลักษณะจำเพาะของ SCA

การรักษา

เนื่องจาก SCA มีโอกาสกลายเป็นมะเร็งน้อยมาก การรักษาจึงไม่จำเป็น เว้นแต่มีอาการจากก้อน SCA มีอัตราการขยายโตขึ้นเฉลี่ย 6 มิลลิเมตร/ปี ถ้ามีขนาดเล็กกว่า 4 เซนติเมตรจะโตขึ้น 1 มิลลิเมตร/ปี แต่ถ้ามีขนาดโตกว่า 4 เซนติเมตรจะโตได้เร็วถึง 2 เซนติเมตร/ปี และเกิดอาการได้มากที่สุด แต่อย่างไรก็ตามขณะนี้ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด SCA โดยคำนึงถึงขนาดยังไม่ชัดเจน แต่มีแนวโน้มอาจจะพิจารณาผ่าตัดถ้า SCA มีอัตราโตเร็วกว่าอัตราโตเฉลี่ย

Solid pseudopapillary neoplasms (SPNs)

SPN พบได้น้อย เป็นเนื้องอกที่มีลักษณะเป็นเนื้อผสมกับถุงน้ำ เซลล์ต้นกำเนิดไม่ทราบแน่ชัด พบในเพศหญิงบ่อยกว่าเพศชาย ช่วงอายุที่พบค่อนข้างกว้าง ตั้งแต่ 20-50 ปี แต่ก็มีรายงานว่าพบในผู้ป่วยเด็กและในกลุ่มที่อายุมากกว่า 50 ปี

ได้เช่นเดียวกัน พบได้ทุกตำแหน่งของตับอ่อนแต่พบได้มากที่สุดที่บริเวณหางตับอ่อน ผู้ป่วยสามารถมาด้วยอาการปวดท้องได้ร้อยละ 63 แต่อาจจะตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจทางรังสีหรือพบโดยไม่มีอาการได้ร้อยละ 38 การพยากรณ์โรคที่ 5 ปี พบว่าผู้ป่วยมีชีวิตรอดถึงร้อยละ 98^{7,20}

การวินิจฉัย

- **เอกซเรย์คอมพิวเตอร์** พบลักษณะ ขอบเนื้องอกชัด มีลักษณะของทั้งเนื้อผสมกับถุงน้ำ อาจมีลักษณะของเลือดออกในก้อน (hemorrhagic degeneration) หลังจากฉีดสารทึบรังสี จะเห็นลักษณะของเนื้อชัดเจนขึ้นจากรอบนอกก้อน ขณะที่ส่วนที่เป็นถุงน้ำมักอยู่ตรงกลางก้อน calcification กับ solid part ที่มีการติดสีชัดเจน มักเห็นบริเวณขอบนอกของตัวก้อน²⁶

- **EUS** พบลักษณะขอบชัด (well-encapsulated) ผิวเรียบ ลักษณะเห็นทั้งส่วนประกอบของส่วนเนื้อแข็ง (solid) และส่วนที่เป็นถุงน้ำ (cystic component) ส่วนที่เป็นถุงน้ำมักอยู่ตรงกลางก้อนเนื้อ บริเวณก้อนเนื้อพบทั้ง hypoechoic และ anechoic area ขนาดต่าง ๆ กันได้²⁶

Cystic pancreatic neuroendocrine tumors (cystic PNETs)

พบได้น้อยและส่วนใหญ่เป็นเนื้องอกตับอ่อนที่ไม่ทำให้มีอาการ ลักษณะที่พบมีได้หลายรูปแบบ โดยอาจจะพบทั้งในลักษณะเป็นถุงน้ำหรือเป็นก้อนเนื้อ สามารถพบได้ในผู้ที่ เป็น Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1) กลุ่มอายุที่พบโดยส่วนใหญ่มากกว่า 60 ปี ไม่มีความแตกต่างด้านความชุกของโรคในเพศชายและหญิง⁷

การวินิจฉัย

- **เอกซเรย์คอมพิวเตอร์** มักจะเห็นลักษณะก้อนแข็ง (solid tumor) ที่ติดสีทั้งช่วง arterial phase และ venous phase พบลักษณะของ internal nodular และอาจมีส่วนที่เป็นก้อนแข็งหรือ septation ที่ติดสีเข้มขึ้นเช่นเดียวกับการติด

สีจากบริเวณขอบของก้อน ซึ่งลักษณะที่มีการติดสีบริเวณขอบของก้อนนั้นเป็นลักษณะจำเพาะของ cystic PNETs ลักษณะการขาดเลือดของตัวก้อนและการตายของก้อนที่เห็นจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์นั้น มีความสัมพันธ์กับขนาด ซึ่งจะพบได้มากขึ้นเมื่อตัวก้อนมีขนาดใหญ่ขึ้น²⁷

- EUS ของ cystic PNETs มักพบผนังที่หนาและมี septation หากส่งตรวจ CEA จากสำรอน้ำมักพบค่า CEA ที่ต่ำและอาจตรวจพบ positive cytology ใน aspiration fluid²⁸

ลักษณะที่จำเพาะของอาการทางคลินิกและรอยโรคของถุงน้ำตับอ่อนดังแสดงตามตารางที่ 1

เครื่องมือในการวินิจฉัยรอยโรคถุงน้ำตับอ่อน

การวินิจฉัยโรคถุงน้ำตับอ่อนนอกจากจะอาศัยการซักประวัติ ความชุกของตัวโรคในแต่ละกลุ่มอายุแล้ว ส่วนใหญ่รอยโรคถุงน้ำตับอ่อนมักตรวจพบโดยบังเอิญจากการส่งตรวจทางรังสี การตรวจวิเคราะห์ด้วยวิธีการต่าง ๆ ควรทำให้ได้รายละเอียดของรอยโรครวมถึงสามารถให้การวินิจฉัยทางเนื้อเยื่อหรือสามารถเจาะดูดสารน้ำในถุงน้ำตับอ่อนมาเพื่อวิเคราะห์ได้ เครื่องมือช่วยวินิจฉัยรอยโรคถุงน้ำตับอ่อนจำแนกดังต่อไปนี้

1. CT, MRI หรือ MRCP
2. EUS และการเจาะดูดเพื่อส่งตรวจน้ำในถุงน้ำตับอ่อน (cyst fluid analysis)
3. การส่องกล้อง advanced EUS เพื่อดู realtime histology, biopsy/brush

ลักษณะของถุงน้ำตับอ่อนในการตรวจทางรังสี ดังแสดงในตารางที่ 2 ในที่นี้จะกล่าวถึงการส่องกล้องอัลตราซาวด์ที่สามารถส่งตรวจได้ในเวชปฏิบัติ

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของรอยโรคถุงน้ำตับอ่อนแต่ละประเภท^{7,30,31,32,33,35}

ชนิด ของ ถุงน้ำ	ประวัติลักษณะ แสดงและอาการ ที่นำมาพบแพทย์	อายุ	ตำแหน่ง ของ ตับอ่อน	EUS		CT	
Pseudocyst	<ul style="list-style-type: none"> - ประวัติตับอ่อนอักเสบ - สัมพันธ์กับสุรา - ไม่ต้องเฝ้าระวังการกลายเป็นหนองกวมะเร็ง 	<ul style="list-style-type: none"> พบได้ทุกกลุ่มอายุ 	<ul style="list-style-type: none"> เป็นได้ทุกตำแหน่ง 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoechoic lesion - ผนังบาง - ผนังบาง ลักษณะถุงน้ำเป็นเนื้อเดียวกัน - ไม่มีผนังถุงน้ำที่แท้จริง - ถุงน้ำต่อกับท่อตับอ่อน 	<ul style="list-style-type: none"> - Unilocular - ผนังบาง - ส่วนประกอบในถุงน้ำมีลักษณะเป็นเนื้อเดียว - ไม่พบลักษณะการติดสีของผนังถุงน้ำ 		
IPMN	<ul style="list-style-type: none"> - เพศชาย - ไม่มีอาการ - ประวัติตับอ่อนอักเสบซ้ำ ๆ - เฝ้าระวังการกลายเป็นมะเร็งถ้าพบภาวะเหลืองน้ำหนักลด การถ่ายเป็นมันลอยหรือเบาหวานเกิดใหม่ 	<ul style="list-style-type: none"> 60-70 ปี 	<ul style="list-style-type: none"> หัว 	<ul style="list-style-type: none"> - เห็นส่วนต่อเชื่อมกับท่อตับอ่อนหลัก - ลักษณะเฝ้าระวังการเกิดมะเร็ง; enhancing mural nodule ≥ 5 มิลลิเมตร 	<ul style="list-style-type: none"> - พบที่ตับอ่อนโตเป็นบางส่วน - ก้อนมีการเชื่อมต่อกับท่อตับอ่อน 		
MCN	<ul style="list-style-type: none"> - เพศหญิง - ไม่มีอาการ - ปวดท้องร้าวไปหลังคล้ำได้ก่อนสัมพันธ์กับขนาด 	<ul style="list-style-type: none"> 40-60 ปี 	<ul style="list-style-type: none"> ตัวและหางตับอ่อน 	<ul style="list-style-type: none"> - Anechoic lesion - Multiple septation/ loculation 	<ul style="list-style-type: none"> - มีการติดสีถุงน้ำของตับอ่อนบริเวณตัวและหางตับอ่อน 		

ตารางที่ 1 (ต่อ) ลักษณะทางคลินิกของรอยโรคถุงน้ำตับอ่อนแต่ละประเภท^{7,30,31,32,33,35}

ชนิด ของ ถุงน้ำ	ประวัติลักษณะ แสดงและอาการ ที่นำมาพบแพทย์	อายุ	ตำแหน่ง		
			ของ ตับอ่อน	EUS	CT
SCA	<ul style="list-style-type: none"> - เพศหญิง - ไม่มีอาการ - ปวดท้องสัมพันธ์กับขนาดก้อน - พบใน von Hippel-Lindau - เนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง 	50-70 ปี	ตัวและหาง ตับอ่อน	Microcystic lesion with honeycomb appearance, central scar	Multilocular septation/ Microcystic lesion Central calcification (sunburst)
Solid pseudo-papillary neoplasm	<ul style="list-style-type: none"> - เพศหญิง - เนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็ง 	20-40 ปี	เป็นได้ทุกตำแหน่ง ปะปนกัน	ก้อนขนาดขอบเขตชัด มีส่วนถุงน้ำและส่วนก้อนเนื้อ ถุงน้ำปะปนกัน	ก้อนขอบเขตชัด ขอบเรียบ ส่วนประกอบเห็นเป็นก้อนเนื้อกับ
Cystic neuroendocrine neoplasm	<ul style="list-style-type: none"> - เพศชายเท่ากับ - เพศหญิง - ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ - แพร่กระจาย (metastasis) น้อย - อาจสัมพันธ์กับ multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) 	> 60 ปี	เป็นได้ทุกตำแหน่ง	ถุงน้ำผนังบาง	<ul style="list-style-type: none"> - Hypervascular rim with and occasionally septation - Solid component - Various degrees of focal or concentric wall thickening

CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasound; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MCN, mucinous cystic neoplasm; NET, neuroendocrine tumor; SCA, serous cystadenoma

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบการตรวจ EUS, CT และ MRI ในการประเมินถุงน้ำตับอ่อน^{31,33-34}

ลักษณะถุงน้ำตับอ่อน	CT	MRI	EUS
ความแม่นยำ (ร้อยละ)	40-81	40-95	48-94
ขนาดถุงน้ำ	+++	+++	+++
Wall nodule	+	+	+
Calcification	+	+	+
การขยายของท่อตับอ่อนหลัก	+	+	+
Septation	+	++	++
การเชื่อมกับท่อตับอ่อนหลัก	+	+++	+++
รอยโรคที่มีหลายตำแหน่ง	+	++	+++
การเข้าถึงการตรวจ	มีใน รพ. ส่วนใหญ่ เข้าถึงได้ง่าย	การเข้าถึงในการตรวจทำได้น้อยกว่า CT มีในโรงพยาบาล ขนาดตติยภูมิ	การเข้าถึงในการตรวจทำได้น้อยกว่า CT หรือ MRI มีในโรงพยาบาล ขนาดตติยภูมิ ต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญในการตรวจและแปลผล
ข้อดี	ประเมินลักษณะของถุงน้ำตับอ่อน ขนาด การต่อกับท่อตับอ่อน ได้ดีกว่าอัลตราซาวด์	- ผู้ป่วยไตเรื้อรังสามารถตรวจได้โดยไม่ได้ทำให้ไตเสื่อมลง - ใช้ได้ในผู้ป่วยที่แพ้สารทึบรังสี - CT ไม่สามารถให้รายละเอียดที่มากพอในการประเมินเพื่อให้การรักษา	- สามารถเจาะตรวจชิ้นเนื้อได้ - สามารถเจาะดูดสารน้ำในถุงน้ำตับอ่อนและนำมารวิเคราะห์ค่าต่างๆ ได้ - เป็นการหลีกเลี่ยงการสัมผัสสารทึบรังสี

EUS, endoscopic ultrasound; MDCT, multidetector computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging

บทบาทของการส่องกล้องอัลตราซาวด์ในการวินิจฉัยรอยโรคถุงน้ำตับอ่อน

แยกระหว่าง benign กับ malignant lesion โดยสามารถวัดขนาดถุงน้ำ ขนาดของท่อตับอ่อน และสามารถเห็นลักษณะของ mural nodules (ตารางที่ 3) การตรวจ EUS มีประโยชน์กับผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ คือ

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ ที่ผลการตรวจด้วยภาพรังสียังไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ ซึ่งทราบการวินิจฉัยที่แน่ชัดจะมีผลต่อการตัดสินใจรักษาของผู้ป่วย เนื่องจากมีโอกาสเป็นตั้งแต่โรคที่ไม่ต้องการการรักษา (simple cyst, retention cyst, serous cystic neoplasm) และโรคที่ต้องการการรักษาโดยการผ่าตัด (MCN, MD-IPMN, มะเร็งที่มีลักษณะเป็นถุงน้ำต่าง ๆ)

2. ผู้ป่วยถุงน้ำตับอ่อนเทียม (pancreatic pseudocyst) ที่มีอาการสามารถรักษาโดยวิธีการส่องกล้องเจาะระบายสารน้ำได้โดยไม่ต้องใช้การผ่าตัด

3. เพื่อการประเมินลักษณะของถุงน้ำตับอ่อน ตำแหน่งของรอยโรคก่อนการผ่าตัด ในกรณีผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด

4. ผู้ป่วยถุงน้ำตับอ่อนที่ควรได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด แต่ตัดสินใจไม่รับการผ่าตัด การส่องกล้องมีประโยชน์เพื่อติดตามขนาดของถุงน้ำ (surveillance) และการทราบถึงการวินิจฉัยมีผลต่อการวางแผนติดตามถุงน้ำตับอ่อนในระยะยาว

ผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการส่องกล้องอัลตราซาวด์

ผู้ป่วยที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ ไม่จำเป็นต้องได้รับการส่องกล้องอัลตราซาวด์ แพทย์สามารถข้ามขั้นตอนไปสู่การรักษาที่เหมาะสมได้

1. การตรวจภาพรังสีมีลักษณะจำเพาะที่สามารถวินิจฉัยโรคได้
2. การตรวจพบลักษณะที่เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งแล้ว ก็อาจจะพิจารณาให้การรักษาที่เหมาะสมโดยไม่ต้องส่องกล้องอัลตราซาวด์

3. รอยโรคที่เล็กกว่า 1.5 เซนติเมตร เนื่องจากการส่องกล้องอัลตราซาวด์ มักจะไม่ให้ข้อมูลเพิ่มเติมมากนัก การเจาะดูดสารน้ำมักได้สารน้ำไม่เพียงพอที่จะ

ตารางที่ 3 ข้อบ่งชี้ในการตรวจประเมินถุงน้ำตับอ่อนด้วย EUS เปรียบเทียบระหว่างแนวปฏิบัติ จาก 3 สมาคม^{14,30,31}

AGA 2015 ³⁰	IAP 2017 ¹⁴	European 2018 ³¹
<p>อย่างน้อยประกอบด้วย 2 ข้อดังต่อไปนี้ คือ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ขนาดถุงน้ำตับอ่อน > 30 มิลลิเมตร - Nodule - การขยายของท่อตับอ่อน 	<ul style="list-style-type: none"> - การโตของถุงน้ำ ≥5 มิลลิเมตร ในเวลา 2 ปี - มีการเพิ่มขึ้นของระดับ CA 19-9 - ท่อตับอ่อนขนาดระหว่าง 5-9 มิลลิเมตร - ขนาดถุงน้ำตับอ่อน ≥30 มิลลิเมตร - ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (สาเหตุจาก IPMN) - Enhancing mural nodule (<5 มิลลิเมตร) - มีการเปลี่ยนแปลงขนาดท่อตับอ่อนอย่างเฉียบพลัน และพบมีตับอ่อนส่วนปลายฝ่อ - ต่อมาน้ำเหลืองโต - ผนังถุงน้ำตับอ่อนหนาหรือพบลักษณะติดสปีบริเวณผนังถุงน้ำตับอ่อน (enhancing cyst wall) 	<ul style="list-style-type: none"> - ควรทำ EUS-FNA ในรายที่ทำแล้วมีการรักษาที่เปลี่ยนแปลงทางคลินิก - การตรวจ CEA ของสารน้ำในถุงน้ำตับอ่อนอาจช่วยแยกแยะระหว่าง IPMN และ MCN จาก PCN ชนิดอื่น - ควรส่ง Cyst fluid cytology เพื่อตรวจหา high-grade dysplasia หรือการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งตับอ่อนเมื่อการตรวจทางรังสีไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้

AGA, American gastroenterological association; CA19-9, cancer antigen 19-9; European, European study group on cystic tumours of the pancreas; EUS, endoscopic ultrasound; FNA, fine needle aspiration; IAP, international association of pancreatology; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MCN, mucinous cystic neoplasm; PCN, pancreatic cystic neoplasm; PD, pancreatic duct

ตารางที่ 4 สรุปแนวทางการปฏิบัติในแต่ละสมาคมในการติดตามเนื้องอกถุงน้ำตับอ่อนโดยดูจากที่ไม่มีลักษณะที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอ่อนเมื่อแรกวินิจฉัย

ขนาดถุงน้ำตับอ่อน	AGA 2015 ³⁰	IAP 2017 ¹⁴	ACG 2018 ⁷	European 2018 ³¹
< 1 เซนติเมตร	MRI ในปีแรก ต่อมาทุก 2 ปี ไปจนครบ 5 ปี	CT หรือ MRI ใน 6 เดือน ต่อมาทุก 2 ปี	MRI ทุก 2 ปีหลังจากนั้นยี่ดระยะเวลาขึ้นเมื่อติดตามไป 4 ครั้ง	ติดตามทุก 6 เดือน x 2 ครั้งด้วย MRI และ/หรือ EUS, CA 19-9
1-2 เซนติเมตร	ไม่ต้องติดตาม ถ้าขนาดไม่โตขึ้น	CT หรือ MRI ใน 6 เดือน x 1 ปี หลังจากนั้นติดตามทุก 1 ปี ไป 2 ปี และยี่ดระยะเวลาการติดตามออกไป ถ้าหากขนาดไม่เปลี่ยนแปลง	MRI ทุก 1 ปีเป็นเวลา 3 ปีหลังจากนั้น ติดตามทุก 2 ปีเป็นเวลา 4 ปี	ถ้าไม่มีอาการแสดงให้ติดตามต่อเนื่องด้วย MRI หรือ EUS ร่วมกับ CA 19-9 ปีละครั้ง
2-3 เซนติเมตร		EUS ใน 3-6 เดือน หลังจากนั้นยี่ดเวลาติดตามการรักษา ติดตามด้วย MRI สลับกับ EUS ตามความเหมาะสม	EUS หรือ MRI ทุก 6 เดือนต่อเนื่องไป 3 ปี หลังจากนั้น ติดตามทุกปีเป็นเวลา 4 ปี	
>3 เซนติเมตร		MRI หรือ EUS สลับกันทุก 3-6 เดือน	EUS หรือ MRI ทุก 6 เดือนต่อเนื่องไป 3 ปี หลังจากนั้น ติดตามทุกปีเป็นเวลา 4 ปี	

AGA; American Gastroenterological Association; CA19-9, Cancer Antigen 19-9; EUS, Endoscopic Ultrasound; IAP, International Association of Pancreatology; European, European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas; MRI, Magnetic Resonance Imaging; ACG; American College of Gastroenterology

ตรวจสิ่งที่จำเป็น และรอยโรคขนาดนี้มักเป็นถุงน้ำที่ไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย

การวิเคราะห์สารน้ำจากถุงน้ำ (Cyst fluid analysis)

1. ลักษณะทางกายภาพของถุงน้ำมักจะไม่ใช่แยกสาเหตุของรอยโรค ถุงน้ำตับอ่อน เว้นแต่ว่าเป็นเมือก หรือตรวจ string test เป็นบวก (ตรวจโดยหยด สารน้ำที่ดูดมาได้ 1 หยดระหว่างนิ้วหัวแม่มือและนิ้วชี้ แตะแล้วยืดได้มากกว่า 4 มิลลิเมตร) ให้คิดถึง MCN หรือ IPMN¹⁷

2. Amylase: ถ้าหาค่ามากกว่า 5,000 U/L ให้สงสัยถุงน้ำตับอ่อนเทียม (pancreatic pseudocyst)¹⁸

3. CEA: ถ้าหาค่ามากกว่า 192 ng/ml ให้สงสัย MCN หรือ IPMN ถ้า CEA น้อยกว่า 5 ng/ml อาจเป็น benign cyst หรือ serous cystic neoplasm ระดับ CEA ในสารน้ำจากถุงน้ำตับอ่อนไม่ใช่แยกแยะระหว่างเนื้องอกชนิดไม่ร้ายกับ เนื้องอกมะเร็ง

4. เซลล์วิทยา (cytology) มีความไวต่ำ ความจำเพาะสูง อาจจะพิจารณา ส่งได้ถ้ามีปริมาณมากพอ

ในรายที่การวินิจฉัยยังไม่ชัดเจน แต่ไม่พบลักษณะที่เสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง มีแนวทางการติดตามรอยโรคดังแสดงในตารางที่ 4

สรุป

รอยโรคถุงน้ำตับอ่อน เป็นภาวะที่พบได้มากขึ้นทางเวชปฏิบัติ สาเหตุของ รอยโรคมีได้หลากหลายซึ่งมีโอกาสเกิดมะเร็งแตกต่างกัน การรักษาหรือติดตาม ผู้ป่วยขึ้นอยู่กับชนิดของพยาธิสภาพ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องทราบลักษณะ จำเพาะของรอยโรคแต่ละชนิด รวมถึงการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยาและทางห้อง ปฏิบัติการ โดยคำนึงถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับในการตรวจ ในกรณีที่ การวินิจฉัยยังไม่ชัดเจน ควรจะมีการติดตามต่อเนื่องเพื่อการเปลี่ยนแปลงของ รอยโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Farrell JJ. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasm: current status and future direction. *Gut Liver* 2015;9:571-89.
2. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, et al. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2079-84.
3. Perri G, Marchegiani G, Frigerio I, Dervenis C, Conlon K, Bassi C, et al. Management of pancreatic cystic lesions. *Dig Surg* 2019;37(1):1-9.
4. Klibansky DA, Reid-Lombardo KM, Gordon SR, et al. The clinical relevance of the increasing incidence of intraductal papillary mucinous neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:555-8.
5. Brun A, Agarwal N, Pitchumoni CS. Fluid collections in and around the pancreas in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:614-25.
6. Aghdassi A, Materle J, Kraft M, et al. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2008;36:105-12.
7. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol* 2018;113(4):464-79.
8. Brugge WR. The use of EUS to diagnose cystic neoplasms of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2009;69:S203-9.
9. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(4):375-88.
10. Habashi S, Dragonov PV. Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol* 2009; 15:38-47.
11. Farrell JJ, Brugge WR. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2002;55:701-14.
12. Sahani D, Lin D, Venkatesan A, Sainani N, Mino-Kenudson M, Brugge W, et al. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(3):259-69.
13. Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay VN, Albores-Saavedra J, Biankin AV.

- A revised classification system and recommendations from the baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1730-41.
14. Tanaka M, Castillo CFD, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017;17(5):738-53.
 15. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Sahora K, et al. IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology and long-term outcomes following resection. *Ann Surg* 2015;261:976-83.
 16. Oyama H, Tada M, Takagi K, Tateishi K, et al. 2020. Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology* 2020;158(1):226-37.e5.
 17. Hamilton S, Aaltonen L. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000.
 18. Kloppel G, Solcia E, Longnecker DS. World Health Organization classification of tumors. Histologic typing of tumors of the exocrine pancreas. World Health Organization-International histologic classification of tumors. Geneva: Springer; 1996.
 19. Park J, Jang J, Kang M, Kwon W, Chang Y, Kim S. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas: Is surgical resection recommended for all surgically fit patients?. *Pancreatology* 2014;14(2):131-6.
 20. Law JK, Ahmed A, Singh VK, et al. A systematic review of solid-pseudopapillary neoplasms: Are these rare lesion? *Pancreas* 2014;43:331-7.
 21. Efthymiou A. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(24):7785.
 22. Teoh A, Dhir V, Jin Z, Kida M, Seo D, Ho K. Systematic review comparing endoscopic, percutaneous and surgical pancreatic pseudocyst drainage. *World J Gastrointest Endosc* 2016;8(6):310.
 23. Van Huijgevoort N, del Chiaro M, Wolfgang C, van Hooft J, Besselink M. Diag-

- nosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current evidence and guidelines. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(11):676-89.
24. Baleur Y, Couvelard A, Vullierme M, Sauvanet A, Hammel P, Rebours V, et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: definition of preoperative imaging criteria for high-risk lesions. *Pancreatology* 2011;11(5):495-9.
 25. Zhang W, Linghu E, Chai N, Li H. New criteria to differentiate between mucinous cystic neoplasm and serous cystic neoplasm in pancreas by endoscopic ultrasound: A preliminarily confirmed outcome of 41 patients. *Endosc Ultrasound* 2017;6:116-22.
 26. Choi J, Kim M, Kim J, Kim S, Lim J, Oh Y, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. *Am J Roentgenol* 2006;187(2):W178-86.
 27. Kawamoto S, Johnson P, Shi C, Singhi A, Hruban R, Wolfgang C, et al. Pancreatic neuroendocrine tumor with cyst like changes: evaluation with MDCT. *Am J Roentgenol* 2013;200(3):W283-90.
 28. Li-Geng T, Cai G, Aslanian H. EUS diagnosis of cystic pancreatic neuroendocrine tumors. *VideoGIE* 2018;3(3):106-8.
 29. Habashi S, Draganov P. Pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol* 2009;15(1):38.
 30. Vege S, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Adams M, Dorn S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148(4):819-22.
 31. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67(5):789-804.
 32. Pongprasobchai S, Rerknimitr R. *Pancreas*. Bangkok: Faculty of Medicine Siriraj Hospital Mahidol University; 2017.
 33. Leeds J, Nayar M, Dawwas M, Scott J, Anderson K, Haugk B, et al. Comparison of endoscopic ultrasound and computed tomography in the assessment of pancreatic cyst size using pathology as the gold standard. *Pancreatology*

2013;13(3):263-6.

34. Adimoolam V, Sanchez M, Siddiqui U, Yu S, Dzuira J, Padda M, et al. Endoscopic ultrasound identifies synchronous pancreas cystic lesions not seen on initial cross-sectional imaging. *Pancreas* 2011;40(7):1070-2.
35. Nougaret S, Mannelli L, Pierredon M, Schembri V, Guiu B. 2016. Cystic pancreatic lesions: From increased diagnosis rate to new dilemmas. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2016;97(12):1275-85.
36. van Asselt SJ, de Vries EG, van Dullemen HM, Brouwers AH, Walenkamp AM, Giles RH, Links TP. Pancreatic cyst development: insights from von Hippel-Lindau disease. *Cilia* 2013;2(1):3.

การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง Paraneoplastic Gastrointestinal Dysmotility

พ.ต. นพ.วีรยุทธ อนันต์สวัสดิ์
อาจารย์ พ.ต.หญิง พญ.ณิชาพร นพเคราะห์

อาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหารสามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ซึ่งสามารถเกิดได้ในทุกตำแหน่งของระบบทางเดินอาหารดังแสดงในตารางที่ 1 โดยหนึ่งในภาวะที่พบคือ ความผิดปกติในการเคลื่อนไหวของลำไส้ (GI dysmotility)¹ ซึ่งสามารถพบได้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิด

Paraneoplastic neurologic syndromes คือความผิดปกติของการทำงานของระบบประสาทของอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการกระจายของโรค (metastasis), การติดเชื้อ (infection), ภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) หรือผลข้างเคียงจากการรักษาโรคมะเร็ง² มีการรายงานถึง antibodies หลายชนิดที่สร้างจากมะเร็งและมีผลโดยตรงต่อการทำงานของระบบประสาทในร่างกาย (onconeurological antibodies)³ ซึ่งก่อให้เกิดโรคของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย (ตารางที่ 2) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังแสดง (ตารางที่ 3)⁴ ซึ่งการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง (paraneoplastic GI dysmotility syndrome) คือ อาการแสดงในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งถือเป็นกลุ่มย่อยของ paraneoplastic neurologic syndrome เช่นกัน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ตารางที่ 1 อาการสำคัญที่พบได้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการเคลื่อนไหวของลำไส้

-
- | | |
|-------------------|---------------|
| ● กลืนลำบาก | ● ท้องผูก |
| ● เบื่ออาหาร | ● ถ่ายเหลว |
| ● อิ่มเร็ว | ● อุจจาระเล็ด |
| ● คลื่นไส้อาเจียน | ● น้ำหนักลด |
| ● ปวดท้อง | |
-

ตารางที่ 2 กลุ่มอาการข้างเคียงที่เกิดจากโรคมะเร็ง (Paraneoplastic syndromes)

-
- | | |
|------------------------------|--------------------------------|
| ● Lambert-Eaton syndrome | ● Encephalomyelitis |
| ● Limbic encephalitis | ● Retinopathy |
| ● Subacute cerebellar ataxia | ● Stiff-person syndrome |
| ● Sensory neuropathy | ● Dermatomyositis |
| ● Opsomyoclonus | ● Gastrointestinal dysmotility |
-

ตารางที่ 1 และ 2 ดัดแปลงจาก DiBaise JK. Paraneoplastic gastrointestinal dysmotility: when to consider and how to diagnose. Gastroenterol Clin North Am. 2011 Dec;40(4):777-86.

สรีรวิทยาในการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร

การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารเกิดจากการควบคุมและประสานงานระหว่างระบบประสาทลำไส้ (enteric nervous system - ENS) กับกล้ามเนื้อเรียบของผนังลำไส้ (intestinal smooth muscle cells) และ intestinal cells of Cajal (ICC) ซึ่งเป็นตัวควบคุมการบีบตัวของผนังลำไส้ นอกจากนี้ยังมีการทำงานร่วมกับระบบประสาทอัตโนมัติ (sympathetic and parasympathetic), สารสื่อประสาท (neurotransmitters) และฮอร์โมน⁵⁻⁷

หากกล่าวในรายละเอียดจะพบว่า ระบบประสาทภายในลำไส้ (enteric nervous system - ENS) แบ่งตามตำแหน่งของแขนงประสาทได้ 2 ส่วนคือ แขนง

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการข้างเคียงที่เกิดจากโรคมะเร็ง (paraneoplastic syndromes)

Definite	Possible
<ul style="list-style-type: none"> ● กลุ่มอาการต้นแบบ (classical syndrome) ร่วมกับการตรวจพบมะเร็งภายใน 5 ปี ● ไม่มีกลุ่มอาการต้นแบบ* แต่อาการดีขึ้นหลังการให้การรักษามะเร็งโดยไม่ใช้ immunotherapy ร่วมด้วย ● ไม่มีกลุ่มอาการต้นแบบ* แต่ตรวจพบ onconeural antibodies ร่วมกับการเกิดมะเร็งภายใน 5 ปีหลังวินิจฉัย ● อาการแสดงที่สงสัยร่วมกับการตรวจพบ onconeural antibodies แต่ตรวจไม่พบมะเร็ง 	<ul style="list-style-type: none"> ● มีกลุ่มอาการต้นแบบ* แต่ตรวจไม่พบ onconeural antibodies และตรวจไม่พบมะเร็ง ● อาการแสดงที่สงสัย ร่วมกับการตรวจพบ onconeural antibodies ในปริมาณที่ต่ำ และตรวจไม่พบมะเร็ง ● ไม่มีกลุ่มอาการต้นแบบ* ร่วมกับการตรวจไม่พบ onconeural antibodies และตรวจไม่พบมะเร็งภายใน 2 ปี

*กลุ่มอาการต้นแบบ (classical syndrome) ประกอบด้วย encephalomyelitis, limbic encephalitis, subacute cerebellar degeneration, opsoclonus-myoclonus, subacute sensory neuropathy, chronic gastrointestinal pseudo-obstruction, Lambert-Eaton syndrome, dermatomyositis ตัดแปลงจาก Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:338-40.

ประสาทในส่วนก้ามเนื้อผนังลำไส้ (Auerbach’s plexus) และแขนงประสาทที่ไ้ชั้นเยื่อผนังลำไส้ (Meissner’s plexus) ซึ่งภายในประกอบด้วย intestinal cells of Cajal (ICC) ซึ่งเป็นเซลล์ต้นกำเนิด (pacemaker cell) ทำหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนไหวของก้ามเนื้อเรียบของลำไส้ให้เป็นจังหวะและทิศทางเดียวกัน นอกจากนี้ยังควบคุมการหลั่งน้ำย่อย และการดูดซึมสารอาหารในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งหาก ENS ถูกทำลายด้วยภูมิคุ้มกันในร่างกาย (autoantibodies) จากการถูก

กระตุ้นหรือถูกแทนที่ด้วยเซลล์ที่ผิดปกติ จนมีผลทำให้เกิดความผิดปกติในการเคลื่อนไหวนៃของทางเดินอาหาร⁷

แม้ว่าอาการที่เกิดจากการเคลื่อนไหวนៃที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งจะพบได้น้อย แต่มักมีความสัมพันธ์กับ autoantibodies อย่างชัดเจน โดยกลุ่มอาการ การเคลื่อนไหวนៃผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง สามารถพบได้พร้อมกันตลอดทางเดินอาหารหรือเกิดได้บางส่วนของทางเดินอาหาร (ตารางที่ 4)

ซึ่งบทความนี้เป็นบทความที่ทบทวนถึงกลุ่มอาการข้างเคียงที่เกิดจากโรคมะเร็ง (paraneoplastic syndromes) ที่เกี่ยวข้องกับอาการแสดงของระบบทางเดินอาหาร

สาเหตุของการเกิดโรค

สาเหตุของการเกิดการเคลื่อนไหวนៃผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง มักพบความสัมพันธ์ร่วมกับ autoantibodies ที่จำเพาะเจาะจงต่อโรคดังแสดงในตารางที่ 5 ซึ่ง autoantibodies ดังกล่าวมีความจำเพาะในการจับกับเซลล์ประสาทที่อยู่ในเยื่อบุทางเดินอาหารก่อให้เกิดพยาธิสภาพและอาการของโรค⁸⁻¹⁰ ซึ่ง

ตารางที่ 4 กลุ่มอาการที่เกิดขึ้นของการเคลื่อนไหวนៃที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง

-
- Achalasia and other types of esophageal dysmotility
 - Constipation with or without megacolon
 - Gastroparesis
 - Pelvic floor dyssynergia
 - Intestinal dysmotility including chronic intestinal pseudo-obstruction
-

ดัดแปลงจาก DiBaise JK. Paraneoplastic gastrointestinal dysmotility: when to consider and how to diagnose. Gastroenterol Clin North Am. 2011 Dec;40(4):777-86.

ตารางที่ 5 Autoantibodies ที่สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร จากมะเร็ง

Antibody	Tumor types
ANNA-1	SCLC and thymoma
ANNA-2	SCLC and breast
Ganglionic AChR	SCLC, non-SCLC, other carcinomas
VGCC, N-type	SCLC, non-SCLC, other carcinomas
VGCC, P/Q-type	SCLC, non-SCLC, other carcinomas
VGKC	SCLC, non-SCLC, other carcinomas
Muscle(nicotinic)AChR	SCLC, non-SCLC, other carcinomas
CRMP-5-IgG	SCLC, non-SCLC, other carcinomas
Striational	SCLC, non-SCLC, other carcinomas
PCA-1	Ovary and breast

ดัดแปลงจาก DiBaise JK. Paraneoplastic gastrointestinal dysmotility: when to consider and how to diagnose. Gastroenterol Clin North Am. 2011 Dec;40(4):777-86.

มักเกิดอาการแสดงร่วมกับกลุ่มอาการทางระบบประสาทอื่น ๆ (paraneoplastic neurological syndromes) โดยสัมพันธ์กับ autoantibodies ทั่วไปที่เป็นที่รู้จักกันเช่น parietal cell antibody, thyroglobulin antibody, rheumatoid factor เป็นต้น¹¹⁻¹³

หากอธิบายนิยามของกลุ่มอาการข้างเคียงที่เกิดจากโรคมะเร็ง คือ กลุ่มอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งไม่ได้เกิดจากโรคมะเร็งในอวัยวะนั้นเป็นต้นเหตุหรือการที่มะเร็งแพร่กระจายมา แต่เป็นผลมาจากเซลล์มะเร็งมีการสร้างสารที่ทำหน้าที่คล้าย antigen ทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย (cytotoxic T cell activation) นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของ submucosal และ myenteric ganglion ของ ENS ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลง

และมีผลต่อระบบอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย ซึ่งมักจะอยู่ไกลจากตัวก้อนมะเร็งปฐมภูมิ ลักษณะสำคัญของกลุ่มอาการข้างเคียงที่เกิดจากโรคมะเร็ง คือ มักเกิดในเวลาใกล้เคียงกับการเกิดมะเร็งโดยสามารถเกิดก่อน พร้อม หรือหลังการวินิจฉัยมะเร็ง และมีการดำเนินโรคสอดคล้องกับมะเร็ง¹⁴ โดยที่การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งคือ อาการแสดงของกลุ่มอาการข้างเคียงที่เกิดจากโรคมะเร็ง ที่มีผลต่อการทำงานของระบบประสาททางเดินอาหารก่อให้เกิดการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ มีการศึกษาในหนูทดลอง พบว่า เมื่อมีการฉีด immunoglobulin ซึ่งประกอบด้วย rabbit IgG containing ganglionic type AChR antibodies มีผลทำให้เกิดการบีบตัวของลำไส้ลดลง (slow GI transit time), ปัสสาวะคั่ง (urinary retention) เป็นต้น¹⁵

การศึกษาทางพยาธิวิทยา พบว่ามีจำนวน myenteric plexus, ganglion cell และ intestinal cells of Cajal ที่ลดลง โดยถูกแทนที่ด้วย schwann cells, collagen และ lymphoplasmacytic infiltration โดยที่พยาธิสภาพดังกล่าวไม่มีผลต่อเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหาร¹⁶⁻¹⁸ การศึกษาในปัจจุบันยังไม่พบพยาธิกำเนิด (pathogenesis) ที่แน่ชัด ซึ่งเป็นผลทำให้ไม่สามารถบอกถึงความสัมพันธ์ระหว่าง autoantibodies ที่จำเพาะเจาะจงกับชนิดของมะเร็งหรืออาการแสดงของกลุ่มอาการข้างเคียงที่เกิดจากโรคมะเร็งแบบจำเพาะเจาะจงได้ทั้งหมด¹⁹

Autoantibody ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง ซึ่งพบเป็นชนิดแรก และพบว่าเป็นสาเหตุได้บ่อยที่สุด คือ type 1 anti-neuronal nuclear antibody 1 (ANNA-1) หรือที่เรียกว่า anti-Hu antibody ซึ่งผลจำเพาะเจาะจงกับ RNA nuclear binding proteins โดยโปรตีนดังกล่าวถูกสร้างขึ้นทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system - CNS) ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system - PNS) และระบบประสาทของระบบทางเดินอาหาร (enteric nervous systems - ENS) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าส่วนใหญ่การสร้าง anti-Hu สัมพันธ์กับโรคมะเร็งปอดชนิด small

cell lung cancer (SCLC)²⁰ นอกจากนี้พบว่ามีการพบร่วมกับมะเร็งชนิดอื่น เช่น มะเร็งเต้านม, มะเร็งรังไข่, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา, และ มะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้เช่นกัน²¹ การศึกษาในผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งชนิด small cell lung cancer (SCLC) ที่มีผลบวกของ ANNA-1 พบว่ามีอาการแสดงของการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารได้ถึงร้อยละ 30 นอกจากนี้ การพบผลบวกของ ANNA-1 ยังพบที่มีความสัมพันธ์กับ limited stage ของ small cell lung cancer, การตอบสนองต่อการให้เคมีบำบัด และมีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นอีกด้วย²² ส่วน ANNA-2 (anti-Ri) มีรายงานว่าพบความสัมพันธ์มากกว่า ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแต่สัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งน้อยกว่า²³

Autoantibody ชนิดที่พบได้รองลงมาคือ autoantibody ที่มีผลต่อ voltage-activated calcium channels โดยหากกล่าวถึง voltage-activated calcium channels มีหน้าที่สำคัญในการควบคุมการหลั่งของ acetylcholine ทั้งใน CNS และ PNS ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญในการกระบวนควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อและกระแสประสาทต่าง ๆ ในร่างกาย ซึ่งสามารถจำแนกตามชนิดได้ดังนี้ L, N, P/Q, R และ T channels โดยที่ P/Q และ N type มีการสร้างมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer (SCLC) และ retroperitoneal lymphoma ตามลำดับ²⁴ ดังนั้นเมื่อมี antibody ต่อ voltage-activated calcium channels จึงก่อให้เกิดกลุ่มอาการทางคลินิกที่สำคัญ เช่น Lambert-Eaton syndrome²⁵ ซึ่งพบอาการแสดงของการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย บางกรณีอาจพบอาการแสดงของกลุ่มอาการข้างเคียงที่เกิดจากโรคมะเร็ง นำมาก่อนที่จะพบโรคมะเร็ง ซึ่งเป็นหน้าที่ของแพทย์ที่ต้องทำการสืบค้นและเฝ้าระวังการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว แต่ในบางกรณีการสืบค้นและการติดตามอาจไม่พบการเกิดโรคมะเร็งได้ โดยเฉพาะในกรณีที่เป็น voltage-activated calcium channels ชนิด N-type ซึ่งพบว่ามีรายงาน

ความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งได้น้อยกว่า voltage-activated calcium channels ชนิดอื่น ๆ²⁵

นอกจากนี้ยังมี autoantibodies อื่น ๆ ที่สำคัญ เช่น anti-neuronal nicotinic acetylcholine receptors ซึ่งมีความสัมพันธ์กับทั้งกลุ่มอาการของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งและกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ²⁶ โดย autoantibody ดังกล่าวมีผลรบกวนการนำของกระแสประสาท (cholinergic synaptic transmission) ซึ่งมีผลทำให้การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติได้²⁷ ซึ่งระดับมีผลต่อการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ เมื่อระดับลดลง มีผลทำให้อาการดีขึ้น

ส่วน purkinje cell cytoplasmic autoantibody, type 1 (PCA-1, aka anti-Yo) ซึ่ง antibodies ดังกล่าว มีผลต่อกลุ่มอาการของการทำงานที่ผิดปกติของระบบประสาทการทรงตัว (paraneoplastic cerebellar degeneration) และการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง (paraneoplastic GI dysmotility) โดยที่ ผู้ป่วยมะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านมบางส่วนที่ PCA-1 ให้ผลเป็นบวกนั้น อาจพบอาการของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งร่วมด้วย²⁵ นอกจากนี้ยังมี PCA autoantibodies อื่น ๆ เช่น PCA-2, PCA-Tr ซึ่งมีรายงานพบความสัมพันธ์กับมะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer (SCLC) และ Hodgkin's lymphoma นอกจากนี้ antibodies อื่น ๆ ซึ่งส่วนใหญ่ มักเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยมะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer (SCLC) ประกอบด้วย ampiphysin antibody, collapsing response-mediator protein-5 (CRMP-5) antibody พบว่ามีรายงานความสัมพันธ์กับการเกิดการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารด้วยเช่นกัน²⁸

อาการและอาการแสดง

กลุ่มอาการซึ่งเกิดจากการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

จากมะเร็งมักพบสัมพันธ์กับโรคมะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer (SCLC) โดยผ่านทาง ANNA-1 นอกจากนี้ small cell lung cancer (SCLC) ยังพบได้ใน โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (stomach cancer), มะเร็งหลอดอาหาร (esophageal cancer), มะเร็งตับอ่อน (pancreatic cancer), มะเร็งรังไข่ (ovarian cancer), ganglioneuroblastoma, bronchial carcinoid, retroperitoneal leiomyosarcoma, malignant melanoma และ lymphoma นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย small lung cancer ที่ตรวจพบผลบวกของ ANNA-1 ประมาณร้อยละ 13 มีการตรวจพบมะเร็งชนิดอื่นพร้อมกันกับการวินิจฉัยมะเร็งปอดชนิด SCLC²¹ ส่วนใหญ่แล้วอาการแสดงของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งมักมีอาการพร้อมกันหรือก่อนหน้าการตรวจพบโรคมะเร็ง แต่ก็มีรายงานผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ตรวจพบ การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งตามหลังการรักษาโรคมะเร็งหายขาดได้ แต่พบเพียงส่วนน้อยเท่านั้น¹¹

ส่วนใหญ่แล้วการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งแตกต่างจากโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากสาเหตุอื่นคือระยะเวลาที่มีการแสดงอาการและการดำเนินของโรคอย่างรวดเร็ว โดยพบว่าประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งตรวจพบมะเร็งภายในระยะเวลาเป็นสัปดาห์จนถึงประมาณไม่เกิน 1 ปี (ทั่วไปเฉลี่ยไม่เกิน 6 เดือน) โดยมีรายงานกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งวินิจฉัยพบ SCLC เฉลี่ยประมาณ 8.7 เดือน²⁵ โดยอาการแสดงของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีอาการแสดงทั้งทางระบบประสาท จิตเวช และอาการปวดเรื้อรังพร้อม ๆ กัน ซึ่งอาการแสดงของกลุ่มอาการ การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง จำแนกได้เป็นโรคและกลุ่มอาการได้ดังแสดงในตารางที่ 6 ซึ่งความรุนแรงของโรคมักมีอาการรุนแรงจนเกิดการรบกวนการใช้ชีวิตประจำวันอย่างรวดเร็ว^{11,21,25} ซึ่งแตกต่างจากการดำเนินของโรคของการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากสาเหตุอื่น ที่มีการดำเนินโรคช้า

ตารางที่ 6 การเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง (Gastrointestinal dysmotility in cancer patient)

1. Esophageal

- a. Pseudoachalasia
- b. Dysmotility following ESD
- c. Post-laryngectomy
- d. Post-esophagectomy
 - i. Dumping syndrome
 - ii. Reflux disease
 - iii. Delayed gastric emptying

2. Gastric

- a. Dumping syndrome
- b. Malignancy-associated gastroparesis
Post-surgical delayed gastric emptying

3. Intestinal

- a. Small intestinal bacterial overgrowth
- b. Pseudo-intestinal obstruction
- c. Radiation-induced enteritis

4. Colon

- a. Chronic pseudo-colonic obstruction
- b. Opioid-induced constipation
- c. Pelvic floor neuropathy

5. Multiregional

- a. Radiation injury
- b. Chemotherapy induced gastrointestinal dysfunction
- c. Opioid-induced dysmotility
- d. Paraneoplastic syndrome

ดัดแปลงจาก Shafi MA. Gastrointestinal Motility Issues in Cancer Patients. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Dec 10;21(12):69.

มากกว่า 6 เดือน อาการไม่รุนแรง และมีอาการเป็น ๆ หาย ๆ ได้

เนื่องจากกลุ่มอาการของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง พบอัตราการอุบัติการณ์ของโรคได้น้อย จึงไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับระบาดวิทยา เช่น อายุที่เริ่มมีอาการ การกระจายของเพศ มีเพียงรายงานตามการศึกษาที่ผ่านมากในกลุ่มผู้ป่วย 7 ราย²⁹ พบเป็นเพศหญิงมากกว่า และพบว่าอายุเฉลี่ยที่เริ่มมีอาการอยู่ที่ 66 ปี แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเพศชายสูงอายุที่มีอาการแสดงของภาวะการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ควรคำนึงถึงสาเหตุจากการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งมากขึ้น²³ แม้ว่าในผู้ป่วย

ที่มาด้วยอาการแสดงของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง มักมีอาการเด่นเพียงบางส่วนของระบบทางเดินอาหาร (Isolated segmental GI involvement) แต่ในความเป็นจริงส่วนใหญ่มักมีอาการแสดงในทุกส่วนของระบบทางเดินอาหาร ซึ่งกลุ่มอาการที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการกระเพาะอาหารบีบตัวช้า (gastroparesis) และลำไส้อุดตันโดยไม่มีสาเหตุหรือตำแหน่งของการอุดตัน (chronic intestinal pseudo-obstruction)

อาการกลืนลำบาก (dysphagia) เป็นอาการที่พบได้ในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง โดยสามารถวินิจฉัยได้จากการทำ manometry และ barium contrast study ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับ achalasia และ distal esophageal spasm^{29,30} แต่อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจ manometry ที่พบได้บ่อยคือ การบีบตัวที่ผิดปกติแบบไม่จำเพาะ (non specific peristalsis abnormalities) ซึ่งหากมีการตรวจ autoantibody มักพบว่าผลบวกของ ANNA-1 โดยอาจเรียกภาวะดังกล่าวว่า secondary achalasia ซึ่งแตกต่างจาก secondary achalasia ที่เกิดจากการลุกลามของมะเร็งบริเวณ esophago-gastric junction และมะเร็งกระเพาะอาหารส่วน cardia^{30,31}

ภาวะกระเพาะอาหารบีบตัวช้า (gastroparesis) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง^{13,25,29,32} ซึ่งพบได้ร้อยละ 89 จากการศึกษา²⁵ ภาวะกระเพาะอาหารบีบตัวช้า โดยใช้การตรวจ gastric scintigraphy ร่วมกับการตรวจภาพถ่ายทางรังสีช่องท้อง (plain film abdomen) พบว่ามีการขยายตัวมากผิดปกติของกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ภาวะกระเพาะอาหารบีบตัวช้ามักสัมพันธ์กับ autoantibody ชนิด ANNA-1 ด้วยเช่นกัน²¹

อาการของลำไส้อุดตันโดยไม่มีสาเหตุหรือตำแหน่งของการอุดตัน (chronic intestinal pseudo-obstruction; CIPO) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง โดยมี

รายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1975³³ พบว่าอาการดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับ small cell lung cancer และ thymoma ซึ่งการตรวจทางพยาธิวิทยาของผนังลำไส้ พบว่ามี lymphoplasmacytic infiltration ในบริเวณ myenteric plexus และการตรวจทาง serology พบผลบวกของ circulating ANNA-1 นอกจากนี้การตรวจทางรังสีวิทยาพบการขยายตัวของลำไส้เล็กตลอดทั้งลำไส้ (generalized small bowel dilatation) และการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กช้าลง การทำ small bowel manometry พบลักษณะของการทำงานของระบบประสาทผิดปกติ เช่น พบว่ามี การหายไปของ phase III migrating motor complex, postprandial antral hypomotility, และพบการทำงานที่ไม่สัมพันธ์กันของการเคลื่อนไหวของลำไส้ ระหว่าง fasting และ fed stages^{9,25,34} ในทางคลินิกหากแพทย์พบผู้ป่วยที่มาด้วย อาการแสดงของ chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) โดยไม่ทราบ สาเหตุร่วมด้วยมีอาการน้ำหนักลดลง แพทย์ผู้ให้การรักษาควรนึกถึงอาการแสดงของ การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งหาก ตรวจพบ autoantibodies ซึ่งถือเป็นข้อสนับสนุนตามเกณฑ์การวินิจฉัยในตาราง ที่ 3

อาการท้องผูก (constipation) พบได้บ่อยเช่นกันในผู้ป่วยที่มีการ เคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง ซึ่งมักพบร่วมกับการ ขยายตัวของทางเดินอาหารทั่ว ๆ (pseudoobstruction syndrome) โดยแพทย์ ควรทำการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อทำการตัดสาเหตุสำคัญคือ การอุดตันของลำไส้ ออก ไปก่อนเสมอ^{13,25} ซึ่งสัมพันธ์กับการมี Antibody ต่อ ganglionic acetylcholine receptor (gAChAb) ซึ่งมีการรายงานในผู้ป่วยที่มีภาวะท้องผูกร่วมกับ small cell lung cancer และ thymoma²⁶ ซึ่งเมื่อมีรายงานผู้ป่วยรายต่อ ๆ มาเพิ่มเติมพบว่า อาการท้องผูกดังกล่าวสัมพันธ์กับการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของลำไส้ใหญ่ที่ช้าลง โดยพบกว่ามี T-cell, B-cell และ plasma cell infiltration ซึ่งสัมพันธ์กับการ มี ANNA-1 และมี antibodies ต่อ potassium channels เช่นกัน นอกจากการ

บิบัติตัวของลำไส้ที่ทำได้ช้าแล้ว ยังพบว่ามียาผู้ป่วยจำนวน 4 ราย¹¹ ตรวจพบการทำงานของอวัยวะเชิงกรานทำงานไม่สอดคล้องประสานกับกล้ามเนื้อหูรูดทวาร (pelvic floor dyssynergia) โดยตรวจพบการมี ganglionic acetylcholine receptor (gAChAb) จำนวน 3 ราย และ voltage-gated potassium channel autoantibodies จำนวน 1 ราย ซึ่งการวินิจฉัยโรคดังกล่าวในกลุ่มอาการของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง นั้นยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยจำเพาะจาก anorectal and colonic manometry²³

แนวทางการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัยกลุ่มอาการของการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง

กลุ่มอาการที่ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์แสดงในตารางที่ 2 เป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยและแพทย์ผู้ตรวจต้องคำนึงถึงเสมอ โดยอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งนั้นแปรผันตามกลุ่มอาการที่พบซึ่งจากรายงานพบว่ามีอุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 5-60³⁷ อาการแสดงที่สำคัญของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง มักมีอาการเหมือนโรคที่มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากสาเหตุอื่น (non-paraneoplastic GI dysmotility) เช่น achalasia, CIPO มักมีอาการแสดงและสามารถวินิจฉัยได้โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของโรคนั้น ๆ แต่มีข้อพึงสังเกตที่สำคัญคือ การดำเนินโรคในกลุ่มดังกล่าว มักมีการดำเนินของโรคที่รวดเร็วและรุนแรงกว่าปกติค่อนข้างมาก หากแพทย์ผู้ทำการรักษาคำนึงถึงภาวะดังกล่าวและส่งตรวจเพิ่มเติมมักสามารถวินิจฉัยโรคมะเร็งที่ซ่อนอยู่โดยเฉพาะมะเร็งปอดชนิด small cell lung cancer ได้ นอกจากนี้การส่งตรวจ autoantibodies อาจจะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัย แต่ต้องคำนึงถึงเสมอว่าพบผลบวกได้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ที่มีภาวะการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งเท่านั้น⁴

ถึงแม้ว่าจะไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยจำเพาะในกลุ่มอาการของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งก็ตาม การตรวจ transit time study (gastric emptying, colonic transit) และ manometry (esophageal, gastroduodenal, small bowel, colonic) รวมถึงการส่งตรวจ autoantibodies ยังคงมีความสำคัญในการช่วยวินิจฉัย รวมถึงจำแนกกลุ่มอาการและอาการแสดงที่เกี่ยวข้อง²⁵ โดยเฉพาะการส่งตรวจ autoantibodies มีความสำคัญอย่างยิ่งในการช่วยการวินิจฉัย โดยเฉพาะในกรณีมีอาการแสดงเข้าไม่ได้ตรงกับกลุ่มอาการใดอาการหนึ่ง (atypical presentation) ดังที่กล่าวไว้ในเกณฑ์การวินิจฉัยในตารางที่ 3 ในกรณีที่อาการแสดงการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (GI dysmotility) ค่อนข้างชัดเจนร่วมกับการตรวจทาง serology ให้ผลบวกของ autoantibodies มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์ต้องสืบค้นหาเหตุที่ซ่อนอยู่โดยหากการตรวจเบื้องต้นผลไม่พบมะเร็ง แพทย์อาจต้องทำการตรวจขั้นสูงหรือเชิงลึก เช่น การทำ CT scan, PET imaging, bronchoscope ต่อไป ซึ่งหากยังไม่พบมะเร็ง แนะนำให้ใช้วิธีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและสืบค้นเชิงลึกอีกครั้งในช่วง 6-12 เดือนถัดไป ในกรณีที่ต้องการตรวจหาเหตุที่ซ่อนอยู่ small cell lung cancer การทำการตรวจทางรังสีวิทยาตรวจพบว่าไม่มีความมากพอในการวินิจฉัยโดยมีความไวในการทดสอบร้อยละ 44 (ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งปอดชนิด SCLC ร่วมกับผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง)²⁵

นอกจากนั้นการตรวจพบ autoantibodies อื่น ๆ นอกเหนือจาก ANNA-1 นั้นพบว่ามีประโยชน์น้อยในการใช้พยากรณ์การเกิดมะเร็ง แต่จะพบโรคในกลุ่ม autoimmune ที่มากขึ้น ส่วนการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยานั้นมีความจำเป็นค่อนข้างน้อยเนื่องจากสามารถวินิจฉัยได้จากกลุ่มอาการทางคลินิกได้ และการตรวจชิ้นเนื้อยังเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนหลังการทำหัตถการได้สูง เนื่องจากต้องทำ full-thickness biopsy สุดท้ายจากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง หากตรวจไม่พบมะเร็ง ความเสี่ยงใน

ตารางที่ 7 อาการและอาการแสดงที่น่าสงสัยภาวะการเคลื่อนไหวผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง

- อาการเกิดขึ้นเร็ว (Rapid symptom onset)
- น้ำหนักลดอย่างรวดเร็ว (Significant weight loss)
- มีประวัติสูบบุหรี่ หรือสงสัยว่ามีโรคมะเร็ง (High cancer risks)
- มีประวัติมะเร็งในครอบครัว (Strong family history of cancer)
- อาการเกิดขึ้นในช่วงอายุมากกว่า 50 ปี โดยเฉพาะในเพศชาย²³
- มีกลุ่มอาการข้างเคียงเกี่ยวกับการทำงานของระบบประสาทที่เกิดจากโรคมะเร็ง (Neurologic Paraneoplastic) ร่วมด้วย
- ตรวจพบ organ-specific autoantibodies*

*For example: glutamic acid decarboxylase (GAD) 65, islet cell antigen 512 (IA-2), gastric parietal cell, muscle striational, thyroid peroxidase, and thyroglobulin antibodies.

ดัดแปลงจาก Shafi MA. Gastrointestinal Motility Issues in Cancer Patients. Curr Gastroenterol Rep. 2019 Dec 10;21(12):69.

การตรวจพบมะเร็งจะลดภายหลังจากการวินิจฉัยภาวะ paraneoplastic 2 ปี และต่ำมากหลังจาก 4 ปี²³

การรักษา

หลักการของการรักษากลุ่มอาการของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง และกลุ่มอาการข้างเคียงที่เกิดจากโรคมะเร็งอื่นๆ ที่สำคัญคือ การให้การรักษาโรคมะเร็ง เพื่อชะลอการดำเนินของโรค ดังนั้น การวินิจฉัยโรคมะเร็งได้อย่างรวดเร็วจึงถือเป็นสิ่งสำคัญอย่างมาก โดยหลังให้การรักษาโรคมะเร็ง จะมีเพียงอาการบางส่วนเท่านั้นที่ดีขึ้นหรือคงที่ได้ การรักษาอาการของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็งจึงมีความสำคัญเป็นลำดับถัดมา โดยการให้ยาในกลุ่มเพิ่มการทำงานของลำไส้ (prokinetics, antiemetics, laxative) มีรายงานว่ามีประสิทธิภาพและช่วยควบคุมอาการได้ในภาวะกระเพาะอาหาร

บิบัติตัวช้า (gastroparesis) และลำไส้อุดตันโดยไม่มีสาเหตุและตำแหน่งของการอุดตัน (chronic intestinal pseudo-obstruction) นอกจากนี้การรักษาสภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เช่น small bowel intestinal bacterial overgrowth⁴¹ มีส่วนสำคัญในการควบคุมอาการของผู้ป่วยได้ดีขึ้น รวมถึงการให้สารอาหารที่ครบถ้วนเพื่อป้องกันภาวะทุพโภชนาการ นอกจากนี้มีรายงานถึงการใช้ high dose immunosuppressive เช่น high dose corticosteroids, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin และการทำ plasmapheresis พบว่ายังไม่พบประโยชน์ในการรักษาที่ชัดเจน^{21,42} สุดท้ายหากการรักษาข้างต้นไม่ได้ผล อาจพิจารณาการทำ gastrostomy หรือ enterostomy โดยพิจารณาตามชนิดของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ที่เหมาะสมเป็นราย ๆ ร่วมกับการรักษาอื่นแบบประคับประคองต่อไป

สรุป

การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจากมะเร็ง คือ กลุ่มอาการที่แสดงถึงความผิดปกติของการทำงานในระบบทางเดินอาหารซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยเกิดจากการสร้าง autoantibodies ต่อเซลล์ประสาทที่เยื่อบุลำไส้ ก่อให้เกิดการทำลายระบบประสาทของทางเดินอาหาร การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติที่สงสัย การดำเนินของโรคและอาการที่รวดเร็วกว่าปกติ และรุนแรง การตรวจทาง serology พบ autoantibodies ให้ผลบวก รวมถึงการตรวจพบมะเร็ง นอกจากนี้การรักษาที่สำคัญของภาวะดังกล่าวคือ การรักษาโรคมะเร็ง นอกจากนี้หากแพทย์มีความเข้าใจในพยาธิกำเนิด การดำเนินของโรค การวินิจฉัยโรค จะมีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการค้นหามะเร็งในระยะเริ่มต้น และให้การรักษาผู้ป่วยได้อย่างทัน่วงที

เอกสารอ้างอิง

1. DiBaise JK, Quigley EMM. Tumor-related dysmotility: gastrointestinal dysmotility syndromes associated with tumors. *Dig Dis Sci* 1998;4:1369-401.
2. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-54.
3. Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22.
4. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:338-40.
5. Al-Shboul OA. The importance of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *Saudi J Gastroenterol*. 2013;19(1):3-15.2.
6. Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility-insights from smooth muscle biology. *Nat RevGastroenterol Hepatol* 2012;9(11):633-45.
7. Nakane S, Mukaino A, Ihara E, Ogawa Y. Autoimmune gastrointestinal dysmotility: the interface between clinical immunology and neurogastroenterology. *Immunol Med* 2020 Jul 27:1-12.
8. Lennon VA, Sas DF, Busk MF, et al. Enteric neuronal antibodies in pseudoobstruction with small-cell lung cancer. *Gastroenterology* 1991;100:137-42.
9. Condom E, Vidal A, Rota R, et al. Paraneoplastic intestinal pseudo-obstruction associated with high titer of Hu autoantibodies. *Virchows Arch Pathol Anat* 1993;423: 507-11.
10. De Giorgio R, Bovara M, Barbara G, et al. Anti-HuD-induced neuronal apoptosis underlying paraneoplastic gut dysmotility. *Gastroenterology* 2003;125:70-9.
11. Dhamija R, Meng Tan K, Pittock SJ, et al. Serologic profiles aiding the diagnosis of autoimmune gastrointestinal dysmotility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:988-92.
12. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, et al. Cancer and autoimmunity: au-

- toimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann Rheum Dis* 2001;60:433-41.
13. Sodhi N, Camilleri M, Camoriano JK, et al. Autonomic function and motility in intestinal pseudoobstruction caused by paraneoplastic syndrome. *Dig Dis Sci* 1989;34:1937-42.
 14. Maverakis E, Hoodarzi H, Wehrli LN, et al. The etiology of paraneoplastic autoimmunity. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2011 Jan 19. [Epub ahead of print].
 15. Vernino A, Ermilov LG, Sha L, et al. Passive transfer of autoimmune autonomic neuropathy to mice. *J Neurosci* 2004;24:7037-42.
 16. Krishnamurthy S, Schufleur M. Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon. *Gastroenterology* 1987;93:610-39.
 17. De Giorgio R, Guerrini S, Barbara G, et al. Inflammatory neuropathies of the enteric nervous system. *Gastroenterology* 2004;126:1872-83.
 18. Pardi DS, Miller SM, Miller DL, et al. Paraneoplastic dysmotility: loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1828-33.
 19. Kashyap P, Farrugia G. Enteric autoantibodies and gut motility disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:397-410.
 20. Kiers L, Altermatt HJ, Lennon VA. Paraneoplastic anti-neuronal nuclear IgG autoantibodies (type 1) localize antigen in small cell lung carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1209-16.
 21. Lucchinetti CF, Kimmel DW, Lennon VA. Paraneoplastic and oncologic profiles of patients seropositive for type 1 antineuronal nuclear antibodies. *Neurology* 1998;50:652-57.
 22. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-54.
 23. DiBaise JK. Paraneoplastic gastrointestinal dysmotility: when to consider and how to diagnose. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011 Dec;40(4):777-86.
 24. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995; 332:1467-74.

25. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, et al. Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. *Am J Gastroenterol* 2001;96:373-9.
26. Vernino S, Adamski J, Kryzer J, et al. Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology* 1998;50:1806-13.
27. Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;343:847-55.
28. Yu Z, Kryzer J, Griesmann GE, et al. CRMP-5 neuronal autoantibody: marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001;49:146-54.
29. Chinn JS, Schuffler MD. Paraneoplastic visceral neuropathy as a cause of severe gastrointestinal motor dysfunction. *Gastroenterology* 1988;95:1279-85.
30. Liu W, Gackler W, Rice TW, et al. The pathogenesis of pseudoachalasia: a clinicopathologic study of 13 cases of a rare entity. *Am J Surg Pathol* 2002;26:784-8.
31. Gockel I, Eckardt VF, Schmitt T, et al. Pseudoachalasia: a case series and analysis of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:378-85.
32. Berghmans T, Musch W, Brenez D, et al. Paraneoplastic gastroparesis. *Rev Med Brux* 1993;14:275-8.
33. Ahmed MN, Carpenter S. Autonomic neuropathy and carcinoma of the lung. *Can Med Assoc J* 1975;113:410-2.
34. Schuffler MD, Baird W, Fleming R, et al. Intestinal pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small-cell carcinoma of the lung. A paraneoplastic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Ann Intern Med* 1983;98:129-34.
35. Jun S, Dimyan M, Jones KD, et al. Obstipation as a paraneoplastic presentation of small cell lung cancer: case report and literature review. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:16-22.
36. Viallard JF, Vincent A, Moreau JF, et al. Thymoma-associated neuromyotonia with antibodies against voltage-gated potassium channels presenting as chronic intestinal pseudo-obstruction. *Eur Neurol* 2005;53:60-3.

37. Posner JB. Neurologic complications of cancer. Philadelphia: F.A. Davis; 1995.
38. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (anti-Hu, anti-Yo) with a combination of immunoglobulins cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:479-82.
39. Lautenbach E, Lichtenstein GR. Retroperitoneal leiomyosarcoma and gastroparesis: a new association and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1338-41.
40. Hejazi RA, Zhang D, McCallum RW. Gastroparesis, pseudoachalasia and impaired intestinal motility as paraneoplastic manifestations of small cell lung cancer. *Am J Med Sci* 2009;338:69-71.
41. Liang S, Xu L, Zhang D, Wu Z. Effect of probiotics on small intestinal bacterial overgrowth in patients with gastric and colorectal cancer. *Turk J Gastroenterol* 2016;27(3):227-32.
42. Graus F, Vega F, Delattre JY, et al. Plasmapheresis and antineoplastic treatment in CNS paraneoplastic syndromes with antineuronal autoantibodies. *Neurology* 1992;42:536-40.
43. Vernino S, O'Neill BP, Marks RS, et al. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders. *Neuro-oncol* 2004;6:55-62.
44. Shafi MA. Gastrointestinal Motility Issues in Cancer Patients. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21(12):69.

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยตับแข็ง

พญ.อรุณลักษณ์ บุรณการสม
รศ.(พิเศษ) แพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็งรุนแรง และบ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยตับแข็ง^{1,2} โดยสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนของระบบประสาทและอัตราการตายที่เพิ่มขึ้น^{3,4} ตลอดจนอัตราการรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับที่ลดลง⁵ นอกจากนี้มีการนำระดับโซเดียมในเลือดมาใช้ร่วมกับคะแนน Model of End-stage Liver Disease (MELD) (คำนวณจากค่าซีรั่มครีเอตินิน ระดับบิลิรูบิน และ international normalized ratio (INR)) เป็นคะแนนใหม่ที่เรียกว่า MELD-sodium (MELD-Na) เพื่อให้การพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยตับแข็งแม่นยำมากขึ้น⁶ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องและมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ร่วมกับคะแนน MELD ระดับปานกลาง⁷ ซึ่งในปัจจุบันระบบ MELD-Na ได้รับการยอมรับเพื่อใช้พิจารณาผู้ป่วยตับแข็งที่รอรับการปลูกถ่ายตับในประเทศสหรัฐอเมริกา

ภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม ตามลักษณะทางคลินิกและกลไกการเกิดโรค คือ

1. Hypovolemic hyponatremia เกิดจากการมี negative sodium balance ร่วมกับการสูญเสีย extracellular fluid มักเกิดจากการได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไป

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

2. Hypervolemic (dilutional) hyponatremia เกิดจากไตไม่สามารถขับ solute free water ได้ ซึ่งมักพบในผู้ป่วยตับแข็งรุนแรงลักษณะที่พบคือ มีการเพิ่มขึ้นของ extracellular fluid เมื่อตรวจร่างกายจะพบน้ำในช่องท้องและ/หรือขาบวมอย่างชัดเจน

โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงกลุ่ม hypervolemic hyponatremia เป็นหลัก

คำจำกัดความ

Hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็ง คือ ภาวะที่มีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 130 mmol/L^{8,9} ซึ่งแตกต่างจากเกณฑ์การวินิจฉัย hyponatremia ในผู้ป่วยทั่วไปที่ใช้ค่าระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 135 mmol/L¹⁰

ระบาดวิทยา

การศึกษาแบบ cross sectional study ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้อง พบว่ามีความชุกของ hyponatremia ร้อยละ 30-35^{2,11-12} และพบเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 40-60 ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory ascites) และ/หรือมีภาวะ hepatorenal syndrome¹³

หากพิจารณาจากระดับโซเดียมในเลือดในผู้ป่วยตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องจะพบผู้ป่วยมีระดับโซเดียมในเลือด < 135 mmol/L, < 130 mmol/L, < 125 mmol/L และ < 120 mmol/L ร้อยละ 49.4, 21.6, 5.7 และ 1.2 ตามลำดับ⁸

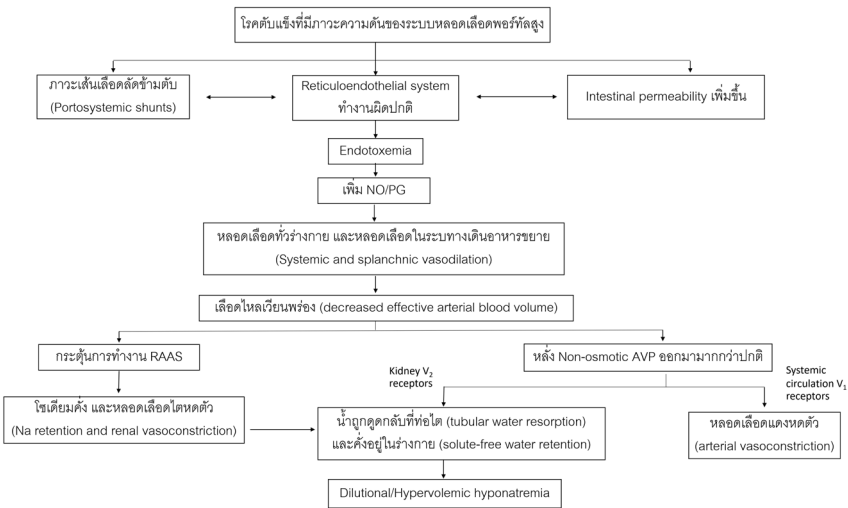
พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)

มีความเกี่ยวข้องโดยตรงกับการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนของเลือด (hemodynamic status) และการปรับตัวของระบบประสาทและฮอร์โมนของร่างกาย (neurohormonal adaptation) ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะความดันของระบบหลอดเลือด

เลือดพอร์ทัลสูง (portal hypertension) โดยกลไกหลัก ได้แก่

1. การขยายตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย และหลอดเลือดในระบบทางเดินอาหาร (systemic และ splanchnic vasodilation)

มีบทบาทสำคัญในการเกิด hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะความดันของระบบหลอดเลือดพอร์ทัลสูง (ภาพที่ 1) โดยสารสื่อกลางสำคัญที่ทำให้เกิดการขยายของหลอดเลือด คือ nitric oxide (NO) ซึ่งจะถูกกระตุ้นให้มีการสร้างมากขึ้นในผนังของหลอดเลือด (endothelial cell) จากหลายปัจจัย ได้แก่ 1) การกระตุ้นเชิงกล (mechanical stimuli) จากภาวะ shear stress 2) vascular endothelial growth factor 3) tumor necrosis factor alpha (TNF- α) 4) endotoxin หรือ สารพันธุกรรมของแบคทีเรีย (bacterial DNA)^{14,15} ที่ถูกกัก



SNS: sympathetic nervous system, RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone system, AVP: Arginine vasopressin, ADH: Antidiuretic hormone, NO: nitric oxide, PG: prostaglandin

ภาพที่ 1 กลไกการเกิดภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็ง (ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 20)

ออกจากทางเดินอาหารได้ลดลงในผู้ป่วยตับแข็งที่มี portosystemic shunt ร่วมกับมีการทำงานของ reticuloendothelial cell ลดลง นอกจากนี้ยังมีสารสื่อกลางที่ทำให้เกิดการขยายของหลอดเลือดอื่น ๆ ได้แก่ glucagon, vasoactive intestinal peptide, substance P, platelet activating factor, prostaglandins และ prostacyclins มีผลทำให้เกิด systemic vasodilation และ splanchnic vasodilation ตามมา¹⁶ ส่งผลให้เกิดภาวะ hyperdynamic circulation คือ การไหลเวียนเลือดโดยรวม (cardiac output) เพิ่มขึ้น ความต้านทานของหลอดเลือดทั้งระบบร่างกาย (systemic vascular resistance) ลดลง และ mean arterial pressure ลดลง^{17,18}

2. Water balance และ antidiuretic hormone (arginine vasopressin)

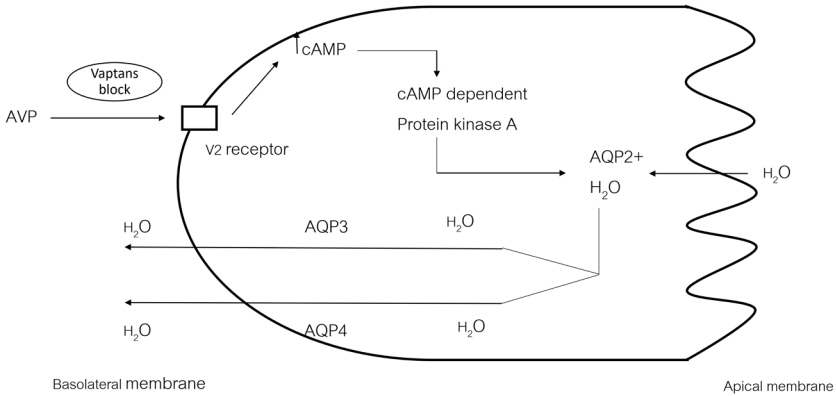
ผู้ป่วยตับแข็งที่มีความดันของระบบหลอดเลือดพอร์ทัลสูงจะมี effective arterial blood volume ลดลง ส่งผลให้มีการกระตุ้นการหลั่ง arginine vasopressin (AVP) ซึ่งมีฤทธิ์เป็น antidiuretic hormone (ADH) จาก ต่อมใต้สมองส่วนหลัง โดย vasopressin จะกระตุ้น V2 receptor ที่อยู่ด้าน basolateral membrane ของเซลล์ collecting duct ในไต ทำให้เกิด cyclic adenosine monophosphate (cAMP) และกระตุ้น protein kinase A มีผลต่อ specific water channel คือ aquaporin-2 (AQP-2) ทำให้ไม่สามารถขับ solute free water จาก collecting duct ได้ ซึ่งกลไกนี้ทำให้เกิดภาวะ hypervolemic hyponatremia (ภาพที่ 2)

โดยยากกลุ่ม vaptans ที่นำมารักษาภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็ง¹⁹ ออกฤทธิ์เป็น V2 receptor antagonist ซึ่งยับยั้ง V2 receptor ของ AVP บน renal collecting duct ดังจะกล่าวต่อไป

3. ตัวกระตุ้นที่ไม่ใช่ osmotic stimuli ของ Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), systemic nervous system และ ADH

ผลจาก systemic และ splanchnic vasodilation ในผู้ป่วยตับแข็งที่มี

Principal cell of the collecting duct



AQP2: Aquaporin-2, AQP3: Aquaporin-3, AQP4: Aquaporin-4, cAMP: cyclic adenosine monophosphate, AVP: arginine vasopressin

ภาพที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของ AVP และ Vaptans (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 20)

ความดันของระบบหลอดเลือดพอร์ทัลสูง ทำให้มีการลดลงของ effective arterial blood volume ทำให้แรงดันต่อ baroreceptors ที่หลอดเลือดแดงคาโรติด และไตลดลง เพื่อรักษา effective arterial blood volume จึงเกิดการกระตุ้นกลไกต่างๆ ของ sodium-retaining neurohumoral เช่น RAAS, sympathetic nervous system และ ADH ทำให้เกิดการดูดกลับของน้ำและเกลือ และยังส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ total body extracellular sodium, plasma volume, cardiac output จึงทำให้เกิดภาวะ dilutional หรือ hypervolemic hyponatremia ซึ่ง hyponatremia ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดจาก dilutional effect ไม่ได้เป็นผลมาจากการขาดโซเดียม

ความสำคัญทางคลินิก

Hypovolemic hyponatremia พบได้ร้อยละ 10 ของผู้ป่วยตับแข็งที่มี

hyponatremia ทั้งหมด²¹ เกิดจากการสูญเสีย extracellular fluid ทั้งจากไต (ส่วนใหญ่เกิดจากได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไป) หรือจากทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย, อาเจียน โดยลักษณะทางคลินิกจะพบอาการและอาการแสดงของภาวะขาดสารน้ำ (hypovolemia) เช่น หัวใจเต้นเร็ว ปัสสาวะออกน้อยลง โดยผู้ป่วย hypovolemic hyponatremia ทั่วไปที่ไม่ใช่ผู้ป่วยตับแข็งจะไม่มีอาการบวม อย่างไรก็ตามผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรงอาจมีอาการบวมและมีน้ำในช่องท้องร่วมกับภาวะขาดสารน้ำได้ ทำให้การวินิจฉัยในผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรงมีความยากมากขึ้น

Hypervolemic hyponatremia เป็นสาเหตุโดยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 80-90) ของ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งรุนแรง ซึ่งเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ extracellular fluid แต่ไม่มีการสูญเสียโซเดียม ตรวจร่างกายจะพบน้ำในช่องท้องและขาบวม ซึ่งภาวะ renal sodium retention นี้ถือว่าเป็นลักษณะสำคัญของผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรง

เนื่องจากภาวะนี้มักเกิดในผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรงซึ่งมีอาการต่าง ๆ มากอยู่แล้ว ข้อมูลเกี่ยวกับอาการทางคลินิกของ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งจึงมีจำกัด ในบทความนี้จะกล่าวถึงผลของ hyponatremia ต่อการทำงานของระบบประสาท ผลต่อภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็ง และผลต่อการปลูกถ่ายตับ

● ผลของ hyponatremia ต่อการทำงานของระบบประสาท

ในผู้ป่วยทั่วไปที่มี hyponatremia จะเกิดอาการทางระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับภาวะสมองบวม (brain edema) เช่น ปวดศีรษะ สับสน ชัก ความผิดปกติทางระบบประสาทเฉพาะที่ (focal neurological deficits) และผู้ป่วยบางรายอาจเสียชีวิตจากภาวะสมองเคลื่อน (cerebral herniation)²² โดยความรุนแรงของอาการทางระบบประสาทสัมพันธ์กับระดับและอัตราการลดลงของโซเดียมในเลือด ผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในเลือดลดต่ำอย่างเฉียบพลัน (acute hyponatremia) จะมีอาการทางระบบประสาทมากกว่าผู้ป่วยเรื้อรัง (chronic hyponatremia)

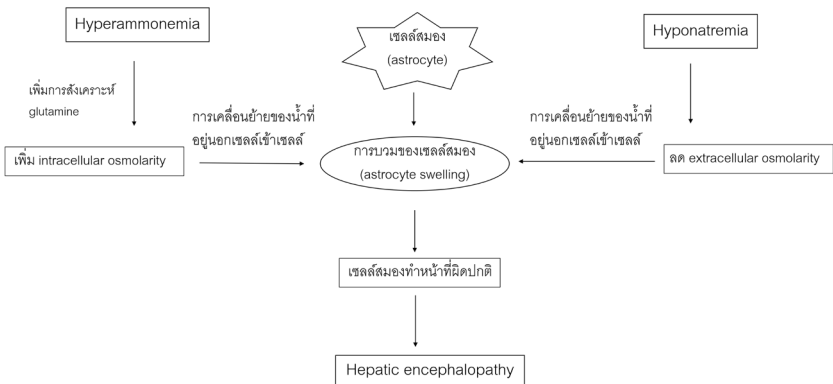
การศึกษาเกี่ยวกับอาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยตับแข็งมีค่อนข้าง

น้อย²¹ โดยอาการของ hyponatremia เช่น ปวดศีรษะ ชัก ความผิดปกติทางระบบประสาทเฉพาะที่ (focal motor deficits) และภาวะสมองเคลื่อน (cerebral herniation) พบได้น้อย เนื่องจากผู้ป่วยตับแข็งส่วนใหญ่มีการลดลงของโซเดียมในเลือดอย่างช้า ๆ (chronic hyponatremia) ทำให้สมองสามารถปรับตัวเข้ากับภาวะที่มี osmolality ต่ำลงได้

นอกจากนี้ในผู้ป่วยตับแข็ง พบว่า hyponatremia เป็น second osmotic hit (first osmotic hit คือ ammonia และ neurotoxin อื่น ๆ) ทำให้เกิดการบวมของเซลล์สมอง (astrocyte swelling) มีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของระบบประสาท และเกิดภาวะ hepatic encephalopathy ตามมาได้²³ (ภาพที่ 3)

● ผลของ hyponatremia ต่อภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็ง

นอกจาก hepatic encephalopathy แล้ว พบว่า hyponatremia มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ของโรคตับแข็ง^{8,24} คือ ascites, spontaneous bacterial peritonitis (SBP), hepatic hydrothorax และ hepatorenal syndrome ซึ่งระดับโซเดียมในเลือดที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว คือ



ภาพที่ 3 ปฏิสัมพันธ์ระหว่างภาวะ hyperammonemia และ hyponatremia ในเซลล์สมองและความเกี่ยวข้องกับภาวะ hepatic encephalopathy²¹

≤ 130 mmol/L โดยภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้เกิดจากร่างกายไม่สามารถขับ solute free water ได้ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารน้ำในร่างกาย (total body fluid)

ภาวะท้องมานที่ห้องโตมาก (tense ascites) ยังสามารถส่งเสริมการเกิดภาวะ dilutional hyponatremia ได้ โดยทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันภายในช่องปอด (intrathoracic pressure) จึงมีการกระตุ้น baroreceptor ให้หลั่ง AVP มากขึ้น²⁵ และส่งผลให้ไม่สามารถขับ solute free water ได้

การติดเชื้อสามารถส่งเสริมการเกิด hyponatremia ได้ จากการเกิด bacterial translocation โดยเฉพาะจาก SBP และกระตุ้นให้เกิด endotoxemia และ TNF- α มากขึ้น ทำให้เกิดการเพิ่มระดับของ NO และเกิด splanchnic arterial vasodilatation ตามมา เป็นผลให้ cardiac output ลดลงและเพิ่มการหลั่ง AVP²⁶

● ผลของ hyponatremia ต่อการปลูกถ่ายตับ

ผู้ป่วยตับแข็งที่มี hyponatremia จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด osmotic demyelination syndrome (ODS) หลังการปลูกถ่ายตับ เนื่องจากมีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือดอย่างรวดเร็วหลังการผ่าตัด^{27,28} อย่างไรก็ตามภาวะ ODS เกิดขึ้นไม่บ่อยโดยมีอุบัติการณ์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ประมาณร้อยละ 0.5-1.5 ความเสี่ยงต่อการเกิด ODS จะมากขึ้นเมื่อระดับโซเดียมในเลือดเพิ่มขึ้นเร็วกว่า 10-12 mmol/L ใน 24 ชั่วโมง และจะแสดงอาการ 2-7 วันหลังจากมีการเพิ่มขึ้นของระดับโซเดียมในเลือด²⁹⁻³¹

จากการศึกษาพบว่าภาวะ ODS มักจะเกิดในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีระดับโซเดียม > 120 mmol/L แต่อาจเป็นเพราะกรณีระดับโซเดียมต่ำกว่านี้จะเป็นข้อห้ามทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการผ่าตัด³¹

นอกจากภาวะ ODS แล้ว การเกิด hyponatremia ก่อนปลูกถ่ายตับยังทำให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล และหอผู้ป่วยวิกฤตมากขึ้น เพิ่มความเสี่ยงต่อความผิดปกติทางระบบประสาท ไตวายและการติดเชื้อเพิ่มขึ้น^{5,32-34,37} ส่วนผลต่ออัตราการรอดชีวิต หลายการศึกษายังได้ผลไม่เป็นไปในทางเดียวกัน จึงยังไม่

สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า hyponatremia ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตหลังปลูกถ่าย
ตับหรือไม่^{5,30,33,37}

พยากรณ์โรค

ผู้ป่วยตับแข็งที่มี hyponatremia จะมีคุณภาพชีวิตแย่ลงเนื่องจากอาการ
ทางระบบประสาทและผู้ป่วยต้องจำกัดปริมาณน้ำดื่ม³⁵ เพื่อป้องกันการลดลงของ
ระดับโซเดียมในเลือด หลายการศึกษาพบว่าความรุนแรงของ hyponatremia และ
น้ำในช่องท้องเป็นปัจจัยสำคัญต่อการพยากรณ์โรคตับแข็ง¹¹ โดยพบว่าผู้ป่วยตับ
แข็งที่มีภาวะติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน เมื่อติดตามไปนาน 3 เดือน ผู้ป่วย
กลุ่มที่เสียชีวิตมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทาง
สถิติ (ระดับโซเดียมในเลือด 129 ± 6 mmol/L เทียบกับ 133 ± 5 mmol/L , p-value
= 0.009)³⁶ และยังพบว่า hyponatremia เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเจ็บป่วยและการ
เสียชีวิตก่อนและหลังการปลูกถ่ายตับอีกด้วย^{5,37}

การป้องกันและรักษา hyponatremia

การป้องกัน

การป้องกัน hypovolemic hyponatremia สามารถทำได้โดยหลีกเลี่ยง
การสูญเสียน้ำปริมาณมากโดยเฉพาะการได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไป ดังนั้นต้อง
ป้องกันการเกิด negative fluid balance มากเกินไป โดยเป้าหมายของการให้ยา
ขับปัสสาวะควรให้น้ำหนักลดลงไม่เกิน 500-800 กรัมต่อวัน แต่สำหรับผู้ป่วยที่มี
การบวมส่วนปลาย (peripheral edema) สามารถให้ยาขับปัสสาวะจนน้ำหนักลด
ลงได้สูงถึง 2,000 กรัมต่อวัน จนกระทั่งภาวะบวมหาย³⁸

การป้องกัน hypervolemic hyponatremia สามารถทำได้โดยหลีกเลี่ยง
การให้ hypotonic fluid ในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องและการทำงานของไตลดลง

ภาวะ post-paracentesis circulatory dysfunction (PPCD) ทำให้เกิด arterial vasodilation ตามมา การให้ human albumin ทางหลอดเลือดดำ ปริมาณ 8 กรัม ต่อปริมาณน้ำในช่องท้อง 1 ลิตร หลังจากการเจาะระบายน้ำในช่องท้อง มากกว่า 5 ลิตร (large volume paracentesis) นอกจากลดการเกิด PPCD แล้ว ยังลดการเกิด hyponatremia และอัตราการเสียชีวิตได้³⁹⁻⁴⁰ การรักษาภาวะ hepatorenal syndrome ด้วย terlipressin และ albumin ทำให้ระดับโซเดียมในเลือดดีขึ้น⁴¹⁻⁴²

การรักษา

การรักษาภาวะ hyponatremia โดยทั่วไปจะเริ่มรักษาที่ระดับโซเดียมในเลือด < 130 mmol/L แต่ยังไม่มียาหรือหลักฐานชัดเจนว่าควรเริ่มให้การรักษาที่ระดับโซเดียมในเลือดเท่าไร โดยสิ่งสำคัญคือ จะต้องแยก hypovolemic และ hypervolemic hyponatremia ออกจากกัน เนื่องจากแนวทางรักษาทั้ง 2 ภาวะต่างกัน

● Hypovolemic hyponatremia

รักษาด้วยการให้ saline solution เพื่อเพิ่มปริมาณน้ำในร่างกาย (plasma volume) และให้ระดับโซเดียมในเลือดกลับสู่ค่าปกติ ร่วมกับแก้ไขปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะนี้ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไป

● Hypervolemic hyponatremia

แนวทางการรักษามีเป้าหมาย คือ ทำให้เกิด negative water balance โดยเพิ่มการขับ solute free water ทางไต โดยมีแนวทางการรักษาหลัก ๆ ดังต่อไปนี้

1. การจำกัดน้ำ (Fluid restriction)

การจำกัดน้ำ 1-1.5 ลิตรต่อวัน แนะนำสำหรับการรักษา hypervolemic hyponatremia⁴³ ส่วนใหญ่ช่วยป้องกันไม่ให้ระดับโซเดียมในเลือดต่ำลงจากเดิม แต่ไม่ช่วยเพิ่มระดับโซเดียมในเลือด

มีการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้ยากลุ่ม vaptans ร่วมกับการ

จำกัดน้ำกับกลุ่มที่ได้รับการจำกัดน้ำอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่จำกัดน้ำเพียงอย่างเดียว สามารถเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้มากกว่า 5 mmol/L เพียงร้อยละ 0-26⁴⁴⁻⁴⁶

2. การให้ hypertonic saline

การให้ hypertonic sodium chloride ในผู้ป่วย decompensated cirrhosis เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำเกิน (volume overload) น้ำในช่องท้องมากขึ้นและภาวะบวม ดังนั้นควรให้ในผู้ป่วยที่มีอาการ hyponatremia รุนแรงหรืออันตรายถึงชีวิต (life-threatening manifestations) เช่น ภาวะ cardio-respiratory distress อาการง่วงซึม (somnia) ชัก อาการไม่รู้สึกตัว (coma) แต่มักเกิดขึ้นไม่บ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง นอกจากนี้พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มี hyponatremia อย่างรุนแรงที่จะต้องเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ภายในเวลาอันสั้น

ระมัดระวังการแก้ไขระดับโซเดียมในเลือดอย่างรวดเร็วเกินไป เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด ODS ซึ่งมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยตับแข็งรุนแรง⁴⁷ ในทางปฏิบัติ จะแก้ไขระดับโซเดียมในเลือดอย่างรวดเร็วในระยะเริ่มต้น (5 mmol/L ในชั่วโมงแรก) เพื่อแก้ไขอาการแสดงทางคลินิก แต่โดยรวมการแก้ไขระดับโซเดียมในเลือดไม่ควรเกิน 8 mmol/L ต่อวัน

3. การให้ albumin ทางหลอดเลือดดำ

พบว่าสามารถเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้ แต่การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้ยังคงมีข้อจำกัด เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยน้อยและระยะเวลาในการติดตามผลการรักษาสั้น

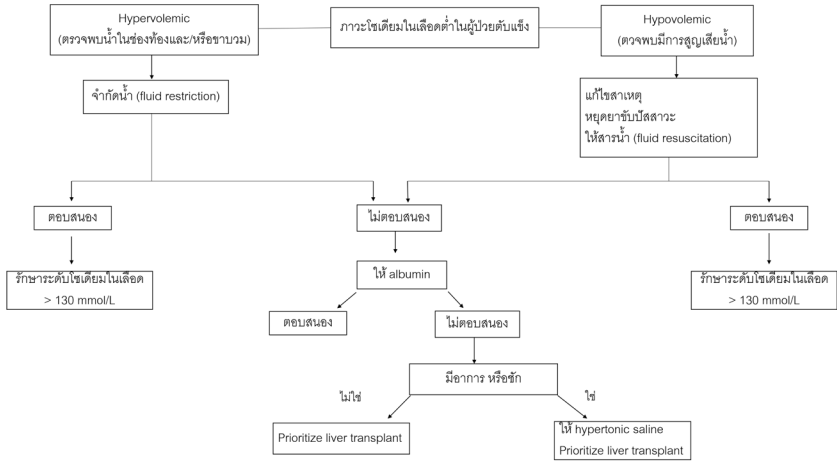
มีการศึกษานำร่องแบบสุ่มขนาดเล็ก (pilot randomized study) ในผู้ป่วย refractory ascites ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลและมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 130 mmol/L จำนวน 24 ราย แบ่งเป็นกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการจำกัดน้ำ 1.5 ลิตรต่อวัน ร่วมกับจำกัดเกลือโซเดียม 80 mmol ต่อวันและกลุ่มที่รักษาเช่นเดียวกับกลุ่มแรกร่วมกับ albumin 40 กรัมต่อวัน เป็นเวลา 7 วันพบว่า การให้ albumin สามารถเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้ 9 mmol/L นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่รับ albumin

เกิดไตวาย hepatic encephalopathy รุนแรงและอัตราการตายในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁸ การศึกษาอื่นหลังจากข้อมูลของ NACSELD (North American Consortium for End-Stage Liver Disease) cohort ในผู้ป่วยตับแข็ง 1,126 รายที่นอนโรงพยาบาลและมีระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่า 130 mmol/L ผู้ป่วย 777 ราย ได้รับ albumin ทางหลอดเลือดดำ [ปริมาณเฉลี่ย 225 กรัม (interquartile range 100-400 กรัม)] และ 349 รายไม่ได้รับ albumin พบว่ากลุ่มที่ได้รับ albumin สามารถเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดและมีอัตราการรอดชีวิตที่ 30 วันดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ albumin⁴⁹

4. Vaptans

Vaptans ออกฤทธิ์เป็น selective antagonists ของ V2 receptor ใน principal cells ของ collecting ducts ทำให้เกิดการขับ solute free water⁵⁰ ยาในกลุ่มนี้จะเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ vasopressin สูง เช่น the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) และภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)⁵⁰

ผลของ vaptans ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีน้ำในช่องท้องและมี hyponatremia มีหลายการศึกษา โดยใช้ยา tolvaptan, satavapan และ lixivaptan ผลการศึกษาพบว่าช่วยเพิ่มปริมาณปัสสาวะ ขับ solute free water และเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้ร้อยละ 45-82 ของผู้ป่วย^{45,51-52} และในผู้ป่วยตับแข็งระยะสุดท้ายที่รอรับการปลูกถ่ายตับ พบว่าการให้ conivaptan ทางหลอดเลือดดำระยะสั้น (1-4 วัน) ช่วยเพิ่มระดับโซเดียมในเลือดได้เช่นเดียวกัน⁵³ แต่ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ vaptans ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลการใช้ยาในระยะสั้น (1-4 สัปดาห์) มีเพียงการศึกษาการใช้ satavaptan ร่วมกับยาขับปัสสาวะในระยะยาว (12-52 สัปดาห์) พบว่าสามารถเพิ่มระดับโซเดียมในเลือด และควบคุมน้ำในช่องท้องได้ดีกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยวิธีมาตรฐาน แต่พบว่าอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นซึ่งส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนของตับแข็ง⁵⁴⁻⁵⁵



ภาพที่ 4 แนวทางการดูแลรักษาภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 59)

ปัจจุบันยา vaptans ที่ได้รับการรับรองประกอบด้วย conivaptan และ tolvaptan ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food drug administration; US-FDA) โดยมีข้อบ่งใช้ในภาวะ hypervolemic หรือ euvoletic hyponatremia ในผู้ป่วย SIADH หัวใจล้มเหลวและตับแข็ง^{56,57} ส่วนองค์การยาแห่งสหภาพยุโรป (European medicines agency; EMA) รับรองเพียงแต่ tolvaptan ในการรักษาภาวะ SIADH⁵⁷ อย่างไรก็ตามต่อมามีรายงานการเกิดตับอักเสบรุนแรงในผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney disease ที่ใช้ tolvaptan⁵⁸ ด้วยเหตุนี้ US-FDA จึงไม่แนะนำการใช้ tolvaptan ในผู้ป่วยที่มีโรคตับเป็นโรคประจำตัว

โดยสรุปการใช้ยาในกลุ่ม vaptans ในการรักษาภาวะ hypervolemic hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็ง ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในแนวทางเวชปฏิบัติ (International guidelines) เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาควบคุมที่เพียงพอ

สรุป

Hyponatremia (ระดับโซเดียมในเลือดน้อยกว่า 130 mmol/L) พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรงและบวมถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี สิ่งสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ ต้องแยกภาวะ hypovolemic และ hypervolemic hyponatremia ออกจากกัน เนื่องจากภาวะ hypovolemic hyponatremia รักษาโดยการให้ normal saline และแก้ไขสาเหตุ ส่วนภาวะ hypervolemic hyponatremia รักษาโดยการจำกัดน้ำ การให้ hypertonic saline การให้ albumin และยากกลุ่ม vaptans อย่างไรก็ตามปัจจุบันข้อมูลของ albumin และยากกลุ่ม vaptan ยังมีข้อจำกัด สุดท้ายผู้ป่วย hyponatremia ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่แนะนำข้างต้น และพิจารณาตามคะแนน MELD-Na ควรได้รับการพิจารณาปลูกถ่ายตับ

เอกสารอ้างอิง

1. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32-9.
2. Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323-8.
3. Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010;25:73-80.
4. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenu E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram(EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37-45.
5. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135-43.

6. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130:1652-60.
7. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-26.
8. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
9. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998;28:851-64.
10. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 2014;40:320-31.
11. Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976;21:249-56.
12. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatremia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000;32:605-10.
13. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Tranjugular intrahepatic portosystem shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839-47.
14. Such J, Francés R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* 2002;36:135-41.
15. Francés R, Benlloch S, Zapater P, González JM, Lozano B, Muñoz C, et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2004;39:484-91.
16. Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V, Rodés J. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:175-89.
17. Abelmann WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective.

- Hepatology 1994;20:1356-8.
18. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994;20:1359-63.
 19. Boyer DT. Tolvaptan and hyponatremia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:699-702.
 20. Savio J, Paul JT. Hyponatremia in cirrhosis: Pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015;21(11):3197-205.
 21. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: Pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48:1002-10.
 22. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
 23. Haussinger D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:1187-90.
 24. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complication in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2009;24:106-12.
 25. Solis-Herruzo JA, Moreno D, Gonzalez A, Larrodera L, Castellano G, Gutierrez J, et al. Effect of intrathoracic pressure on plasma arginine vasopressin levels. *Gastroenterology* 1991;101:607-17.
 26. Sigal SH. Hyponatremia in cirrhosis. *Journal of Hospital Medicine* 2012;7:S14-7.
 27. Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS, Jennings LW, Levy MF, Husberg BS, et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant* 1998;12:263-9.
 28. Wszolek ZK, McComb RD, Pfeiffer RF, Steg RE, Word RP, Shaw BW Jr, et al. Pontine and extrapontine myelinolysis following liver transplantation. Relationship to serum sodium. *Transplantation* 1989;48:1006-12.
 29. Crivellin C, Cagnin A, Manara R, Boccagni P, Cillo U, Feltracco P, et al. Risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis after liver transplantation: a single-center study. *Transplantation* 2015;99:1257-64.
 30. Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplanta-

- tion. *Hepatology* 2009;49:1610-15.
31. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol* 2014;21:1443-50.
 32. Boin IF, Capel C Jr, Ataide EC, Cardoso AR, Caruy CA, Stucchi RS. Pretransplant hyponatremia could be associated with a poor prognosis after liver transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:4119-22.
 33. Hackworth WA, Heuman DM, Sanyal AJ, Fisher RA, Sterling RK, Luketic VA, et al. Effect of hyponatraemia on outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1071-7.
 34. Fukuhara T, Ikegami T, Morita K, Umeda K, Ueda S, Nagata S, et al. Impact of preoperative serum sodium concentration in living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:978-84.
 35. Solà E, Watson H, Graupera I, Turón F, Barreto R, Rodríguez E, et al. Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *J Hepatol* 2012;57:1199-206.
 36. Pereira G, Guevara M, Fagundes C, Sola E, Rodriguez E, Fernandez J, et al. Renal failure and hyponatremia in patients with cirrhosis and skin and soft tissue infection. A retrospective study. *J Hepatol* 2012;56:1040-6.
 37. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:1115-24.
 38. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: The importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-33.
 39. Saló J, Ginès A, Ginès P, Piera C, Jiménez W, Guevara M, et al. Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J. Hepatol* 1997;27:645-53.
 40. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patient undergoing large-volume paracentesis: A meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:172-81.

41. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-8.
42. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 2014;40:320-31.
43. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
44. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-9.
45. Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48:204-13.
46. Ginès P, Wong F, Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the V2-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46:90A.
47. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs. albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: A randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-9.
48. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, Davies N. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: A randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007;46(S1):S95.
49. Bajaj JS, Tandon P, O'Leary JG, Biggins SW, Wong F, Kamath P, et al. The impact of albumin use on resolution of hyponatremia in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1339-44.
50. Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234-43.

51. Cardenas A, Gines P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J, Guevara M, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:571-8.
52. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-9.
53. O'Leary JG, Davis GL. Conivaptan increases serum sodium in hyponatremic patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2009;15:1325-9.
54. Wong F, Gines P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:283-90.
55. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012;61:108-16.
56. Vaprisol. Nashville, TN: Cumberland Pharmaceuticals, Inc, 2014. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021697s003lbl.pdf)
57. Samsca. Tokyo, Jpan: Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, 2012. (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022275s016lbl.pdf)
58. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18.
59. Bashar A. Approach to hyponatremia in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2019;13:98-101.

Hepatic Tuberculosis

Kuntanit Janepitakpong, MD
Chananta Hongtanakorn, MD

Introduction & epidemiology

Tuberculosis (TB) is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. TB is one of the major public health issues worldwide. The World Health Organization estimated that globally around 10 million people developed the disease. There were 1.2 million (range 1.1-1.3 million) TB-related deaths among HIV-negative people in 2018 and additional 251,000 deaths (range 223,000-281,000) among HIV-positive people. Since 2007, TB even more responsible for an infectious cause of death than HIV. Ninety percent of patients who develop TB are adults. Although TB affects people of all genders and age groups, the highest-burden is in adult men accounting for 57% of all TB cases. By comparison, adult women and children account for 32% and 11% of TB cases, respectively. TB cases in distributing globally in all geographical regions. commonly distribute in South-East Asia and Africa followed by the Western Pacific region, Eastern Mediterranean, the Americas, and

Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital

Europe. Case rates at the national level vary from less than 50 to more than 5000 per 1 million people per year. Almost 90% of cases each year are in 30 high TB burden countries¹

Lungs are the most common site of *Mycobacterium tuberculosis* infection; however, TB can infect almost any organs in the body². Approximately 12 % of TB cases are extra-pulmonary, most of which affect joints and cervical lymphatics. Liver involvement of TB or hepatic tuberculosis (hepatic TB) has also been reported³. In 1858 Dr. John Syer Bristowe, an English physician report the first recorded case of hepatic TB⁴ and Its prevalence has increased in the last 30 years, largely due to an increase in the global prevalence of HIV/AIDS.^{2,5}

In disseminated TB cases, hepatic involvement is observed in 80-100% of autopsied patients. On the contrary, isolated hepatic TB is rare, likely because the low oxygen tension in the liver is unfavorable for mycobacterial growth.⁶ Nevertheless, this condition has been reported in South Africa, the Philippines, and India.^{2,8-11}

Dissemination & pathophysiology of hepatic tuberculosis

Tuberculous bacilli can reach the liver via hematogenous dissemination causing miliary disease or local spread from the gastrointestinal tract causing local hepatic TB, also known as tuberculoma.² Miliary hepatic TB presents as small tubercles (0.6 to 2.0 mm) scatter diffusely in both lobes of the liver.¹² In this form, the hepatic artery is the main route of dissemination.² majorities of disseminated tuberculosis cases have liver involvement. Although pulmonary TB infection is the

major source of hepatic TB,¹² dissemination from another extrapulmonary site, such as abdominal lymph nodes also reported.

Local hepatic TB manifests as tubercles around the portal triad which usually greater than 2 mm in size.^{12,13} causing by reactivation of latent TB infection or portal vein route of TB dissemination.²

Hepatic TB classification

Liver involvement of TB can present in several forms: Miliary TB, granulomatous TB hepatitis, nodular TB, ductal TB, and nodal TB.³

Miliary TB accounted for the majority of cases.³ followed by hepatic tuberculomas.^{3,13} Nodular TB presented as large tumor-like tuberculomas or abscesses coalescing from hepatic tubercles, without any evidence of extrahepatic TB.¹³ Ductal TB can develop as a focal or diffuse stricture often mimicking cholangiocarcinoma or secondary sclerosing cholangitis.³

Clinical manifestations

Hepatic TB typically presents with insidious and often nonspecific symptoms.¹⁴ Hepatomegaly(80%) is the most common presenting sign/symptoms. Follow by febrile(67%) ,respiratory symptoms(66%), pain in abdomen (59.5%), and weight reduction (57.5%). Other finding such as enlargement of the spleen (30%), ascites(23%), and icterus can also be observed .² Hepatic tuberculosis, both disseminated and localized form, presented with similar clinical presentations but the local form is associated with more hepatocytic damage and more icterus.¹³

Laboratory findings

The most typical laboratory finding is the raising of alkaline phosphatase (ALP) which usually ranges from 200 to 750 U/L. The raising of gamma-glutamyl transferase (GGT) also observed mostly ranges from 100 to 400 U/L. Other abnormalities finding such as transaminases enzyme elevation, which typically does not exceed 200 U/L, mildly elevated bilirubin, and reversion of albumin to globulin ratio also can be observed.²

Imaging

Imaging modalities

Plain X-ray film and ultrasonography (US) lack diagnostic specificity.^{2,15-17} Both may represent liver enlargement and non-specific liver lesion. Even though chest film suggestive pulmonary TB might provide a clue of tuberculosis liver involvement, an exclusion of hepatic TB cannot be made just by the negative chest imaging result.^{2,16,18-20}

Computed tomography (CT) scan and magnetic resonance imaging (MRI) is the radiographic test of choice to evaluate the liver involvement of tuberculosis. Eighty percent of hepatic tuberculosis can be detected by an abdominal CT scan.²

Imaging findings

Miliary pattern may only present with the diffusely enlarged liver if the lesions are too small for the resolution of ultrasonography

(US) or computed tomography (CT).^{6,21-26} If detectable, multiple foci of small hypoechogenic lesions measuring 0.5-2 mm in diameter may be seen on ultrasonography.^{27,28} These small nodules appear as low attenuation without ring enhancement on CT, hypointense on T1-weighted images, hyperintense on T2-weighted images MRI.^{6,29-30} After treatment, healed lesions may present with calcifications during the chronic stage.^{6,14} These findings of micronodular hepatic tuberculosis need to be differentiated from metastases, lymphoma and sarcoidosis^{14,23-26} Due to lacking pathognomonic imaging findings, obtaining tissue samples might be necessary for the definitive diagnosis.⁶

Multiple granulomas can coalesce and form macronodular hepatic TB^{6,14} which appears as a hypoechoic lesion on U/S or hypodensity mass with peripheral rim enhancing on CT. The central non-enhancing region represents the necrotic area while the peripherally enhancing rim represents outer granulation tissue. Apart from this finding, multiple liquefactive necroses can be presented with a honeycombing appearance with multiple septa. On magnetic resonance imaging (MRI) These lesions show low signal intensity on T1-weight images and iso-or hypointense on T2 weighted images with gadolinium enhancement.

Liver biopsy and Histopathology

Mycobacterium culture is a gold standard test providing the best specificity.^{2,12,18,31} Ultrasound-guided liver biopsy is useful to guide the location of tissue sampling.^{2,32,33}

Microbiological evaluation

Acid-fast bacilli (AFB) smear provide only 25% median sensitivity and In terms of interpretation, clinicians should keep in mind that positive AFB results may be from non-tuberculosis mycobacteria.^{2,34} Although mycobacterial culture has the best specificity, but its sensitivity is poor, usually less than 10% sensitivity.^{2,35}

If available, PCR provides benefits, with 86% median sensitivity, PCR is better than AFB smear in terms of both sensitivity and specificity and when compare to mycobacterial culture, PCR provides more sooner result.³⁶⁻³⁷

Nucleic acid amplification test (NAAT), which was approved for pulmonary TB diagnosis for years also being evaluated for its role in extrapulmonary settings including pulmonary TB.^{2,38-39} Apart from the advantage of rapid results this test provide, this test also provides data on resistance mutations.^{2,38}

Histopathological evaluation

Hepatic granuloma is the most typical histological feature.^{2,7,40} Hepatic granulomas are nodular reactions containing transformed macrophages and surrounding inflammatory cells, such as lymphocytes, eosinophils, and multinucleated giant cells.⁴¹⁻⁴³ Granulomas can be classified into non-caseating and caseating (yellowing necrotic tissue on gross finding), Granulomas in hepatic TB mostly presented as caseating granuloma (51-83%).^{2,16,18,40}

Autoimmune and non-infective causes, such as primary biliary

cholangitis or sarcoidosis are major causes of granulomatous liver disease in the low TB-prevalence region, whereas, in developing countries, infections including hepatic tuberculosis are major causes of hepatic granuloma.^{2,44-49} The presence of granulomas in liver tissue should trigger suspicion of hepatic TB,⁷ albeit not pathognomonic. This finding may support a diagnosis of TB in the setting of other relevant clinical and epidemiologic factors.⁵⁰

Diagnosis

Lacking specific symptoms and imaging findings⁶, the diagnosis of hepatic TB is challenging and therefore requires a high level of suspicion.^{3,18} In endemic regions of tuberculosis, hepatic TB should be suspected in patients who present with a clinical clue of prolonged fever, loss of weight, and liver enlargement.^{2,12} Hepatic TB diagnosis could be definitively made by mycobacterial culture and/or nucleic acid amplification test (NAAT) of liver tissue.^{2,51}

Treatment

Once hepatic TB is diagnosed, antituberculosis (anti-TB) medications should be started. Even though controversial data on the appropriate anti-TB regimen duration, a 6-12 month regimen seem to be adequate in most patients^{2,41} After the first 2-3 months of treatment, improvement of fever, anorexia, icterus, and enlargement of the liver can be expected. Liver enzyme abnormalities can also be used to monitor the anti-TB therapy response. In most patients, liver enzyme levels

became normalized within six months after anti-TB therapy. However, it is unclear if the normalization of the liver enzyme abnormalities should be used as an indicator of treatment cessation.^{41,52}

Conclusion

Although the lung is the most common organ affected by tuberculosis but can affect nearly all organs in the body. The liver is a common site of extrapulmonary TB, mostly presented in the setting of disseminated TB infection. Hepatic TB typically presents with insidious and often nonspecific symptoms. The imaging and clinical finding of hepatic TB is nonspecific. Definite diagnosis requires the demonstration of *Mycobacterium tuberculosis* on the liver specimen. Once hepatic TB is diagnosed, 6-12 months antituberculosis medication should be started.

References

1. Global Tuberculosis Report [Internet]. Who. int. [cited 2021 Jan 15]. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Hickey AJ, Gounder L, Moosa M-YS, Drain PK. A systematic review of hepatic tuberculosis with considerations in human immunodeficiency virus co-infection. *BMC Infect Dis* 2015;15(1):209.
3. Evans RPT, Mourad MM, Dvorkin L, Bramhall SR. Hepatic and intra-abdominal tuberculosis: 2016 update. *Curr Infect Dis Rep* [Internet] 2016;18(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-016-0546-5>
4. Bristowe JS. On the connection between abscess of the liver and gastrointestinal ulceration. London: Transac Pathol Soc; 1858;9:241-52.

5. Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, del Rio C, Blumberg HM, Leonard MK, et al. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2012;55(1):75-81.
6. Schininá V, Albarello F, Cristofaro M, Di Stefano F, Fusco N, Cuzzi G, et al. Diagnostic imaging of hepatic tuberculosis: case series. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22(7):779-87.
7. Purl AS, Nayyar AK, Vij JC. Hepatic tuberculosis. *Indian J Tuberc* 1994;41:131-4.
8. Mutreja D, Nangia R, Mishra P. Pseudotumoral hepatic tuberculosis with pericardial abscess. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53(4):763-6.
9. Desai CS, Josh AG, Abraham P, Desai DC, Deshpande RB, Bhaduri A, et al. Hepatic tuberculosis in absence of disseminated abdominal tuberculosis. *Ann Hepatol* 2006;5(1):41-3.
10. Arora R, Sharma A, Bhowate P, Bansal VK, Guleria S, Dinda AK. Hepatic tuberculosis mimicking Klatskin tumor: a diagnostic dilemma. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51(3):382-5.
11. Sarkar S, Saha K, Das CS. Isolated tuberculous liver abscess in a patient with asymptomatic stage I sarcoidosis. *Respir Care* 2010;55(12):1751-3.
12. Hersch C. Tuberculosis of the liver: a study of 200 cases. *S Afr Med J* 1964;38:857-63.
13. Chien RN, Lin PY, Liaw YF. Hepatic tuberculosis: comparison of miliary and local form. *Infection* 1995;23(1):5-8.
14. Tatoo VR. The many faces of hepatic tuberculosis. *TB Corner* 2015;1(2):1-6.
15. Arora R, Sharma A, Bhowate P, Bansal VK, Guleria S, Dinda AK. Hepatic tuberculosis mimicking a Klatskin tumor: a diagnostic dilemma. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51:382-5.
16. Maharaj B, Leary WP, Pudifin DJ. A prospective study of hepatic tuberculosis in 41 black patients. *Q J Med* 1987;63(242):517-22.
17. Vimalraj V, Jyotibas D, Rajendran S, Ravichandran P, Jeswanth S, Balachandar TG, et al. Macronodular hepatic tuberculosis necessitating a hepatic resection: a diagnostic conundrum. *Can J Surg* 2007;50:E7-8.

18. Essop AR, Posen JA, Hodkinson JH, Segal I. Tuberculosis hepatitis: a clinical review of 96 cases. *Q J Med* 1984 Autumn;53(212):465-77.
19. Alvarez SZ. Hepatobiliary tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(8):833-9.
20. Kok KYY, Yapp SKS. Isolated hepatic tuberculosis: report of 5 cases and review of the literature. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:195-8.
21. Levine C. Primary macronodular hepatic tuberculosis: US and CT appearances. *Gastrointest Radiol* 1990 Autumn;15(4):307-9.
22. Pereira JM, Madureira AJ, Vieira A, Ramos I. Abdominal tuberculosis: imaging features. *Eur J Radiol* 2005;55(2):173-80.
23. Harisinghani MG, McCloud TC, Shepard JA, Ko JP, Shroff MM, Mueller PR. Tuberculosis from head to toe. *Radiographics* 2000;20(2):449-70.
24. Jadvar H, Mindelzun RE, Olcott EW, Levitt DB. Still the great mimicker: abdominal tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(6):1455-60.
25. Engin G, Acunas B, Acunas G, Tunaci M. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. *Radiographics* 2000;20(2):471-88.
26. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics* 2007;27(5):1255-73.
27. Cao BS, Li XL, Li N, Wang ZY. The nodular form of hepatic TB: contrast-enhanced ultrasonographic findings with pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 2010;29:881-8.
28. Lawn SD, Butera ST, Shinnick TM. Tuberculosis unleashed: the impact of human immunodeficiency virus infection on the host granulomatous response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect* 2002;4:635-46.
29. Mortelê KJ, Segatto E, Ros PR. The infected liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24(4):937-55.
30. Benedetti NJ, Desser TS, Jeffrey RB. Imaging of hepatic infections. *Ultrasound Q* 2008;24:267-78.
31. Bächler P, Baladron MJ, Menias C, Beddings I, Loch R, Zalaquett E, et al. Multimodality imaging of liver infections: Differential diagnosis and potential pitfalls. *Radiographics* 2016;36(4):1001-23.

32. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British Society of Gastroenterology. *Gut* 1999;45 Suppl 4:IV1-11.
33. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Ozturk R, Bilir M. Localized hepatic tuberculosis. *Eur J Intern Med* 2003;14(8):511-2.
34. Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(12):1002-12.
35. Diaz ML, Herrera T, Lopez-Vidal Y, Calva JJ, Hernandez R, Palacios GR, et al. Polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in tissue and assessment of its utility in the diagnosis of hepatic granulomas. *J Lab Clin Med* 1996;127(4):359-63.
36. Donoghue HD, Holton J. Intestinal tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(5):490-6.
37. Anand BS, Schneider FE, El-Zaatari FA, Shawar RM, Clarridge JE, Graham DY. Diagnosis of intestinal tuberculosis by polymerase chain reaction on endoscopic biopsy specimens. *Am J Gastroenterol* 1994;89(12):2248-9.
38. Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. XpertMTB/RIF: a new pillar in diagnosis of extrapulmonary tuberculosis? *J Clin Microbiol* 2011;49:2540-5.
39. Hillemann D, Rýsch-Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 2011;49(4):1202-5.
40. Turhan N, Kurt M, Ozderin YO, Kurt OK. Hepatic granulomas: a clinicopathologic analysis of 86 cases. *Pathol Res Pract* 2011;207(6):359-65.
41. Gounder L, Moodley P, Drain PK, Hickey AJ, Moosa M-YS. Hepatic tuberculosis in human immunodeficiency virus co-infected adults: a case series of South African adults. *BMC Infect Dis* [Internet] 2017;17(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-017-2222-2>
42. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Schiff's diseases of the liver. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2003.
43. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 9th ed. Philadelphia, PA:

Elsevier Saunders; 2013.

44. Garg M, Khan Y, Pathania M. Tubercular granuloma mimicking pyogenic liver abscess. *J Family Med Prim Care* 2020;9(1):424-7.
45. Dourakis SP, Saramadou R, Alexopoulou A, Kafiri G, Deutsch M, Koskinas J, et al. Hepatic granulomas: a 6-year experience in a single center in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(2):101-4.
46. Hepatic granulomas: histological and molecular pathological approach to differential diagnosis - a study of 442 cases. *Liver Int* 2008;28:828-34.
47. Geramizadeh B, Jahangiri R, Moradi E. Causes of hepatic granuloma: a 12-year single center experience from southern Iran. *Arch Iran Med* 2011;14(4):288-9.
48. Sabharwal BD, Malhotra N, Garg R, Malhotra V. Granulomatous hepatitis: a retrospective study. *Indian J Pathol Microbiol* 1995;38:413-6.
49. Sanai F, Ashraf S, Ayman A, Sato MB, Batwa F, Al-Husseini H. Hepatic granuloma: decreasing trend in a high incidence area. *Liver Int* 2008;28:1402-7.
50. Culafic D, Boricic I, Vojinovic-Culafic V, Zdrnja M. Hepatic tuberculomas: a case report. *J Gastrointest Liver Dis* 2005;14:71-4.
51. Aston NO. Abdominal tuberculosis. *World J Surg* 1997;21(5):492-9.
52. Lazo M, Selvin E, Clark JM. Brief communication: clinical implications of short-term variability in liver function test results. *Ann Intern Med* 2008;148(5):348-52.

Esophageal Motility

Maneerat Chayanupatkul, MD

How do basic sciences promote a better understanding of clinical conditions? Take esophageal motility disorder as an example. Knowing the swallowing mechanisms help us understand the clinical presentations and pathophysiology of esophageal motility disorders, such as achalasia. First off, let me quickly walk you through the basic of esophageal motility.

Esophageal motility and swallowing mechanisms

Swallowing is a series of events that are regulated by the swallowing reflex with the central control in the medulla and lower pons^{1,2}. Swallowing can be divided into 3 stages: (1) voluntary stage; (2) pharyngeal stage; and (3) esophageal stage.

1. Voluntary stage: At this stage, the food is voluntarily pushed into the pharynx by the upward and backward movement of the tongue against the soft palate. The stimulation of touch receptors in the pharynx then triggers the swallowing reflex. Beyond this stage, swallowing happens automatically and involuntarily.

Department of Physiology, Chulalongkorn University

2. Pharyngeal stage: The swallowing center sends neurological signals through fifth, ninth, tenth, and twelfth cranial nerves, and superior cervical nerves to various pharyngeal muscles initiating a series of events which include (1) the closure of posterior nares by the soft palate to prevent nasal regurgitation of food; (2) the inward contraction of the palatopharyngeal folds to form a narrow passage through which food passes into the posterior pharynx; (3) the approximation of vocal cords and the forward and upward movement of larynx against the epiglottis to prevent food from getting into the trachea and to open the upper esophageal sphincter; (4) the initiation of peristaltic wave by superior constrictor muscles, which propels food into the esophagus; and (5) the inhibition of respiration by a reflex control.

3. Esophageal stage: The primary peristalsis is a continuation of peristaltic wave from the pharyngeal stage. This wave takes 8 to 10 seconds to move from the pharynx to the stomach². Sometimes, primary peristalsis fails to propel all the food into the stomach. The stretching of esophageal wall by the residual food bolus triggers another wave of esophageal contraction called secondary peristalsis. The stimulation of pharynx by food bolus also initiates the reflex relaxation of lower esophageal sphincter (LES) and proximal stomach. The proximal esophagus consists of skeletal muscles and is controlled by vagus nerves, while the distal esophagus and LES comprise of smooth muscles and are controlled by excitatory and inhibitory neurons of the enteric nervous system. The excitatory neurotransmitters of myenteric neurons are acetylcholine and substance P and the inhibitory neurotransmitters are

vasoactive intestinal peptide and nitric oxide³.

Esophageal motility disorders

Scleroderma is a condition of which smooth muscle cells are replaced by collagen fibers resulting in absent peristalsis and low resting LES pressure. As a consequence of these pathologic changes, patients with scleroderma usually present with dysphagia (from impaired esophageal motility) and reflux symptoms (from low LES pressure). Patients with long standing gastroesophageal reflux disease (GERD) may also present with solid and liquid food dysphagia in the absence of mechanical obstruction. Studies have shown that long standing and severe acid reflux are associated with impaired esophageal motility which usually happens in conjunction with mucosal injury from acid exposure⁴.

Another classic esophageal motility disorder is achalasia. The pathophysiology of achalasia involves the loss of nitric oxide producing inhibitory ganglion cells in the myenteric plexus of the esophagus leading to the unopposed action of acetylcholine-producing excitatory nerve fibers, which results in failure of LES relaxation⁵. Swallowing normally triggers the inhibitory wave in the esophageal smooth muscle, which is followed by esophageal peristalsis, a rebound phenomenon at the end of the inhibition (off-response). The relaxation of LES and lower esophagus promote the smooth passage of food into the stomach. The initial hyperpolarization of esophageal smooth muscle lasts progressively longer in the distal portion of the esophagus which is responsible for the latency period between swallowing and contraction promoting the

propagative nature of primary peristalsis⁶. The degradation of inhibitory neurons in the myenteric plexus in achalasia causes the loss of initial inhibitory wave and latency gradient leading to aperistalsis⁷.

The inability of LES to relax when swallowing impedes the passage of food into the stomach leading to the retention of ingested food in the esophagus. Patients with achalasia typically present with both solid and liquid food dysphagia with regurgitation of undigested food or sometimes with chest pain, weight loss or heart burn⁷. Bacterial overgrowth and chemical irritation from chronic retention of food and saliva leads to retention esophagitis which is characterized by esophageal mucosal thickening, nodularity and cobblestone-like appearance⁸. Upper endoscopy is required to exclude mechanical obstruction and tumors affecting gastric cardia or myenteric plexus in the LES area. The diagnosis of achalasia is confirmed by the presence of aperistalsis and incomplete LES relaxation on esophageal manometry⁷.

References

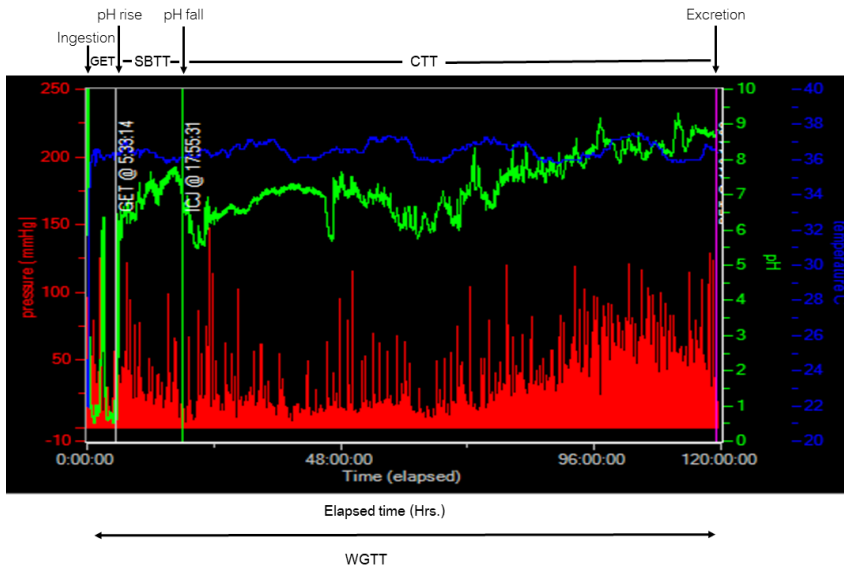
1. Berne & Levy Physiology, 6th Edition. Mosby; 2009.
2. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th edition. Saunders; 2015.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Medical; 2011.
4. Chrysos E, Prokopakis G, Athanasakis E, et al. Factors Affecting Esophageal Motility in Gastroesophageal Reflux Disease. Arch Surg 2003;138(3):241-6.
5. Ghoshal UC, Daschakraborty SB, Singh R. Pathogenesis of achalasia cardia. World J Gastroenterol 2012;18(24):3050-7.
6. Sifrim D, Jafari J. Deglutitive inhibition, latency between swallow and esophageal contractions and primary esophageal motor disorders. J Neurogastroenterol

Motil 2012;18(1):6-12.

7. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol* 2013;108(8):1238-49.
8. Kim H, Park H, Choi H, et al. Retention esophagitis as a significant clinical predictor of progression to esophageal cancer in achalasia. *Clin Endosc* 2018;51(2):161-6.

Wireless Motility Capsule (WMC) Recording

อาจารย์ นพ.พรชัย สีสาสินเจริญ



ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 45 ปี อาชีพแม่บ้าน มาพบแพทย์ด้วยประวัติสับรื้อนลินี่ปี น้ำหนักลด ท้องอืดหลังรับประทานอาหาร รู้สึกเบื่ออาหาร ร่วมกับมีอาการท้องผูกสลับท้องเสียเรื้อรัง 1-2 ปี ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวเป็นโรคหนังแข็งแบบจำกัด (limited cutaneous systemic sclerosis, positive anticentromere antibody;

*Pacific Northwest University of Health and Sciences Medical School
Washington, USA*

ACA) ได้รับการวินิจฉัย 7 ปีก่อน ผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยจากแพทย์ทางเดินอาหารทั่วไป ผลการวินิจฉัย จากผลเลือด/อุจจาระ ผลการส่องกล้องส่วนบนและล่าง (รวมถึงผลชิ้นเนื้อ) ผลการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เป็นปกติ ผู้ป่วยได้รับการส่งต่อมายังหน่วยประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหวเพื่อตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม เนื่องจากโรคนั้นซึ่งสามารถทำให้เกิดความผิดปกติได้ในอวัยวะทุกส่วนของทางเดินอาหาร การตรวจ wireless motility capsule (WMC) recording จึงมีบทบาทสำคัญและเป็นหนึ่งในวิธีการวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้ (ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการตรวจอื่นๆ รวมถึง hydrogen breath test, duodenal aspiration and culture, 48 hour wireless pH monitoring, esophageal manometry and anorectal manometry ซึ่งไม่ขอกล่าวในที่นี้)

Wireless motility capsule (WMC) recording: จากกราฟนี้ เส้นสีแดงแสดงถึงความดันจากการบีบตัวของทางเดินอาหาร (แกนวายทางด้านซ้าย, มิลลิเมตรปรอท, mmHg), เส้นสีเขียวแสดงความเป็นกรดต่างในทางเดินอาหาร (แกนวายทางด้านขวา, หน่วย pH), เส้นสีฟ้าแสดงอุณหภูมิในทางเดินอาหาร (แกนวายทางด้านขวา, องศาเซลเซียส, °C)

การแปลผล: กราฟนี้แสดงถึงความผิดปกติของการทำงานของทางเดินอาหารโดยรวม (abnormal WMC study) ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวตัวของทางเดินอาหารทั้งกระเพาะอาหาร, ลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่ ที่ช้ากว่าปกติ พบภาวะ delayed gastric emptying time (GET) 5.33 ชม. (ปกติ 2-5 ชม.), delayed small bowel transit time (SBTT) 12.22 ชม. (ปกติ 2-6 ชม.), delayed colonic transit time (CTT) 103 ชม. (ปกติ 10-59 ชม.), delayed whole gut transit time (WGTT) 120 ชม. (ปกติ 10-73 ชม.) ตามลำดับ, WMC (SmartPill™, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) ได้รับการยอมรับและใช้ในการวินิจฉัยความผิดปกติของการเคลื่อนไหวตัวของทางเดินอาหารเทียบเคียงกับการวินิจฉัยทางรังสี (gastric emptying scintigraphy, radio opaque markers, whole gut

scintigraphy) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทและการเคลื่อนตัวของทางเดินอาหารอาจจะมาพบแพทย์ได้ทั้งอาการของทางเดินอาหารส่วนบนหรือส่วนล่าง หรือทั้งส่วนบนและล่าง ข้อดีของ WMC ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีหลายประการเช่น ผู้ป่วยสามารถที่จะได้ข้อมูลของทางเดินอาหารทั้งหมดได้ภายในการศึกษาเดียวโดยใช้เวลาน้อยกว่าได้ข้อมูลที่อาจจะตรวจไม่พบจากการศึกษาเฉพาะส่วนตามอาการของผู้ป่วย รวมถึงลดการสัมผัสรังสีวินิจฉัย ส่วนข้อจำกัดของ WMC คือการเข้าถึง การตรวจ WMC ค่าใช้จ่ายและโอกาสที่แคปซูลติดในทางเดินอาหาร

ผลการตรวจ WMC ของผู้ป่วยรายนี้รายงานดังภาพข้างต้นซึ่งพบว่ กระเพาะอาหาร/ลำไส้เล็ก/ลำไส้ใหญ่ มีการทำงานที่ช้ากว่าปกติ ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ rifaximin 550 mg สามครั้งต่อวัน 2 สัปดาห์ และ prucalopride 2 มิลลิกรัม/วัน ผู้ป่วยมีอาการต่างๆ ที่มาพบแพทย์ลดลงอย่างเห็นได้ชัด และตอบสนองการรักษาเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Kuo B, McCallum R, Koch K, et al. Comparison of gastric emptying of a nondigestible capsule to a radio-labelled meal in healthy and gastroparetic subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(2):186-96.
2. Maqbool S, Parkman HP, Friedenberg FK. Wireless capsule motility: comparison of the SmartPill[®] GI monitoring system with scintigraphy for measuring whole gut transit. *Dig Dis Sci* 2009;54(10):2167-74.
3. Sarosiek I, Selover K, Katz L, et al. The assessment of regional gut transit times in healthy controls and patients with gastroparesis using wireless motility technology. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(2):313-22.
4. Rao SSC, Coss-Adame E, Valestin J, Mysore K. Evaluation of constipation in older adults: radioopaque markers (ROMs) versus wireless motility capsule (WMC). *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55(2):289-94.
5. Rao SS, Kuo B, McCallum RW, et al. Investigation of colonic and whole-gut

transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(5):537-44.

6. Camilleri M, Thorne NK, Ringel Y, et al. Wireless pH-motility capsule for colonic transit: prospective comparison with radiopaque markers in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22(8):874-e233.

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย” โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [] นายแพทย์ [] แพทย์หญิง

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

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

- ใบสมัครสมาชิก
- 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

(.....)