

จูลสาร  
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหาร  
แห่งประเทศไทย

ปีที่ 7 ฉบับที่ 34

ธันวาคม 2542

ISSN 0857-6351

เฉลิมพระบารมี 72 พรรษา ภูมิพลมหाराช 5 ธันวาคม 2542



ขอเชิญเข้าร่วมประชุม Digestive Disease Week Thailand 1999  
The 5<sup>th</sup> Asia-Pacific AGA Conference  
12-16 ธันวาคม 2542 ณ โรงแรมโลตัสปางสวนแก้ว จ.เชียงใหม่



## สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหาร แห่งประเทศไทย

จุดสารสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย จัดพิมพ์  
โดยอนุมัติของคณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหาร  
แห่งประเทศไทย กำหนดออกทุก 2 เดือน แจกจ่ายโดยไม่คิดมูลค่าแก่สมาชิก  
ของสมาคมฯ ตลอดจนห้องสมุดโรงพยาบาลชุมชน และโรงพยาบาลประจำ  
จังหวัดทั่วประเทศ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมความรู้โรกระบบทางเดิน  
อาหาร และประชาสัมพันธ์กิจกรรมของสมาคมฯ

สำนักงาน:-

ตึกพะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร

รพ.ศิริราช

ถ.พรานนก

บางกอกน้อย

กรุงเทพฯ 10700

โทร 419-7281-3

โทรสาร 412-0586, 411-5013

# สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 7 ฉบับที่ 34

ธันวาคม 2542

ISSN 0857-6351

## รายนามคณะผู้จัดทำจุลสารฯ

ที่ปรึกษา	แพทย์หญิงกรรณิการ์	พรพัฒน์กุล
บรรณาธิการ	นายแพทย์อุดม	คชินทร
กองบรรณาธิการ	แพทย์หญิง โฉมศรี	โหมศชัยวัฒน์
	นาวาอากาศเอกนายแพทย์ฉันทฎากร	วิริยานุภาพ
	นายแพทย์ทวีศักดิ์	แทนวันดี
	นายแพทย์ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์
	นายแพทย์อนุสนธิ์	กัตต์เจริญ
	นายแพทย์พิศาล	ไม้เรียง
	นายแพทย์มานิต	ลีโทชวลิต
	พันตำรวจเอกนายแพทย์วรพันธุ์	เสาวรส
	นายแพทย์ศตวรรษ	ทองสวัสดิ์
	นายแพทย์สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์
	พลตรีนายแพทย์สุวัฒน์	เลขยานนท์
	พันเอกนายแพทย์อนุชิต	จู่ทะพุทธิ
ปก	นายเอนก	เกตุสมพร
พิมพ์ที่	ศุภวนิช	การพิมพ์
จำนวน	1,500	เล่ม

# จุลสารสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ปีที่ 7 ฉบับที่ 34

ธันวาคม 2542

## สารบัญ

	หน้า
รายนามคณะกรรมการอำนวยการ	4
สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย	
สารจากนายกสมาคม	10
รายงานการประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯครั้งที่ 9/2542	12
Interhospital GI Conference	
Case 1 A 31 years old woman with fever, hepatomegaly and anemia for 1 month	22
Interesting Topics Review	
Pylephlebitis	28
Role of liver biopsy in patients with prolonged fever and/or abnormal liver test in Human immunodeficiency virus infection	42
Gastrointestinal Cytomegalovirus Diseases	60
Tumor markers in Hepatocellular carcinoma	81
สารจากประธานจัดการประชุม DDW Thailand 1999	108
บรรณาธิการแถลง	111
ภาพข่าว	112
ผู้สนับสนุนการจัดพิมพ์หนังสือจุลสารสมาคม	114
ไบสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคม	115

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ

วาระปี 2542-2543

1. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	นายกสมาคมฯ
2. นพ.ประวิทย์	เลิศวีระศิริกุล	อุปนายก
3. นพ.อุดม	คชินทร	เลขาธิการ
4. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฐ	เหรัญญิก
5. พ.อ.นพ.อนุชิต	จुฑะพุทธิ	ประธานฝ่ายปฎิคม
6. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	ประธานฝ่ายวิจัย
7. พญ.วโรชา	มหาชัย	ประธานฝ่ายวิชาการ
8. นพ.เต็มชัย	ไชยнуวัติ	ประธานฝ่ายโรคตับ
9. พ.อ.นพ.สุรพล	ชินรัตน์กุล	ประธานฝ่าย เอ็นโดสโคปี่
10. นพ.สุชา	สุระทอง	ประธานฝ่ายวารสาร
11. พ.อ.นพ.สุรพล	สุรางค์ศรีรัฐ	ประธานฝ่ายก.ร ศึกษาหลังปริญญา
12. พญ.ชุตินา	ประมุลสินทรัพย์	ประธานฝ่าย วิเทศสัมพันธ์
13. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	กรรมการกลาง
14. นพ.ทองดี	ชัยพานิช	กรรมการกลาง
15. นพ.นุสนธิ์	กัลดเจริญ	กรรมการกลาง

16. นพ.บัญญัติ	โอวาทพารพร	กรรมการกลาง
17. นพ.พงษ์พีระ	สุวรรณกุล	กรรมการกลาง
18. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	กรรมการกลาง
19. นพ.ไพโรจน์	เหลื่องโรจนกุล	กรรมการกลาง
20. นพ.มานิต	ลีโทชวลิต	กรรมการกลาง
21. พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์	เสาวรส	กรรมการกลาง
22. นพ.วิกิจ	วีรานูวัตดี	กรรมการกลาง
23. พญ.วิณา	วงศ์พานิช	กรรมการกลาง
24. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	กรรมการกลาง
25. นพ.องอาจ	ไพรสณทรางกูร	กรรมการกลาง
26. นพ.เกรียงไกร	อัครวงศ์	ที่ปรึกษา
27. นพ.จินดา	สุวรรณรักษ์	ที่ปรึกษา
28. นพ.พินิจ	กุลละวมิชย์	ที่ปรึกษา
29. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
30. นพ.สมหมาย	วิไลรัตน์	ที่ปรึกษา
31. นพ.สวัสด์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
32. นพ.สังพันธ์	อิศรเสนา	ที่ปรึกษา
33. พล.อ.ต.นพ.สุจินต์	จารุจินดา	ที่ปรึกษา

## รายนามคณะอนุกรรมการฝ่ายวิจัย

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	ประธาน
2. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	อนุกรรมการ
3. พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์	อนุกรรมการ
4. นพ.นุสนธิ์	กัตตเจริญ	อนุกรรมการ
5. นพ.บัญญัติ	โอวาทพารพร	อนุกรรมการ
6. นพ.ประวิทย์	เลิศวีระศิริกุล	อนุกรรมการ
7. นพ.พงษ์พีระ	สุวรรณกุล	อนุกรรมการ
8. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	อนุกรรมการ
9. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	อนุกรรมการ
10. นพ.มานิต	ลีโทชวลิต	อนุกรรมการ
11. พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์	เสาวรส	อนุกรรมการ
12. พญ.วโรชา	มหาชัย	อนุกรรมการ
13. นพ.ศตวรรษ	ทองสวัสดิ์	อนุกรรมการ
14. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	อนุกรรมการ
15. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	อนุกรรมการ
16. พ.อ.นพ.สุรพล	ชินรัตน์กุล	อนุกรรมการ
17. พ.อ.นพ.สุรพล	สุรางค์ศรีรัฐ	อนุกรรมการ
18. นพ.องอาจ	ไพโรสณาทรงกูร	อนุกรรมการ
19. พ.อ.นพ.อนุชิต	จุฑาะพุทธิ	อนุกรรมการ

20. นพ.อุดม	คชินทร	อนุกรรมการ
21. นพ.อุทัย	แก้วเอี่ยม	อนุกรรมการ
22. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
23. นพ.เกรียงไกร	อัศวรงค์	ที่ปรึกษา
24. นพ.ทองดี	ชัยพานิช	ที่ปรึกษา
25. นพ.เต็มชัย	ไชยнуวัตติ	ที่ปรึกษา
26. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
27. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
28. นพ.สุชา	กู่ระทอง	ที่ปรึกษา

#### รายนามคณะอนุกรรมการฝ่ายวิชาการ

1. พญ.วโรชา	มหาชัย	ประธาน
2. นพ.อำนาจ	ศรีรัตนบัลล์	อนุกรรมการ
3. นพ.มานิต	ลีโทชวลิต	อนุกรรมการ
4. พญ.เฟื่องเพชร	เกียรติเสวี	อนุกรรมการ
5. พญ.ชุติมา	ประมุลสินทรัพย์	อนุกรรมการ
6. นพ.ไพโรจน์	เหลือองโรจนกุล	อนุกรรมการ
7. นพ.องอาจ	ไพโรสมหารางกูร	อนุกรรมการ
8. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	อนุกรรมการ
9. นพ.สังพันธ์	อิสรเสนา	ที่ปรึกษา



## รายนามคณะอนุกรรมการฝ่ายวิเทศสัมพันธ์

1. พญ.ชุดิมา	ประมุลสินทรัพย์	ประธาน
2. พญ.วโรชา	มหาชัย	อนุกรรมการ
3. พญ.นภาพร	จำรูญกุล	อนุกรรมการ
4. นพ.ธีระ	พีรชวิสุทธิ	อนุกรรมการ

## รายนามคณะอนุกรรมการฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา

1. พ.อ.นพ.สุรพล	สุรางค์ศรีรัฐ	ประธาน
2. นพ.เกรียงไกร	อัครวงศ์	อนุกรรมการ
3. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	อนุกรรมการ
4. นพ.บัญญัติ	โอวาทพารพ	อนุกรรมการ
5. นพ.องอาจ	ไพรสเมทรารากร	อนุกรรมการ
6. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	อนุกรรมการ
7. นพ.นุสนธิ์	กัตต์เจริญ	อนุกรรมการ
8. พ.อ.นพ.อนุชิต	จุกะพุทธิ	อนุกรรมการ
9. นพ.เสถียร	เดชะไพฑูรย์	อนุกรรมการ
10. พญ. โฉมศรี	โหมยิตช์วัฒน์	อนุกรรมการ
11. นพ.ยุทธนา	ศตวรรษธารัง	อนุกรรมการ
12. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา

## รายนามคณะอนุกรรมการฝ่ายวารสาร

1. นพสุชา	ถูระทอง	ประธาน
2. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒนกุล	อนุกรรมการ
3. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	อนุกรรมการ
4. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	อนุกรรมการ
5. พญ.ชุดิมา	ประมูลสินทรัพย์	อนุกรรมการ
6. นพ.นุสนธิ์	กัลลค์เจริญ	อนุกรรมการ
7. นพ.ปัญญา	โอวาทพารพร	อนุกรรมการ
8. นพ.ประวิทย์	เลิศวิระศิริกุล	อนุกรรมการ
9. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	อนุกรรมการ
10. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	อนุกรรมการ
11. นพ.ไพโรจน์	เหลื่องโรจนกุล	อนุกรรมการ
12. นพ.มานิต	สีโทชวลิต	อนุกรรมการ
13. พญ.วโรชา	มหาชัย	อนุกรรมการ
14. นพ.วิกิจ	วีรานูวัตต์	อนุกรรมการ
15. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	อนุกรรมการ
16. นพ.อุดม	คชินทร	อนุกรรมการ
17. พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์	เสาวรส	อนุกรรมการ
18. พ.อ.นพ.สุรพล	ชินรัตน์กุล	อนุกรรมการ
19. พ.อ.นพ.อนุชิต	จุกะพุทธิ	อนุกรรมการ

## สารจากนายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

เรียน ท่านสมาชิกสมาคมฯที่รักเคารพทุกท่าน

สารจากนายกสมาคมฯ ฉบับนี้คงจะเป็นฉบับสุดท้ายสำหรับจุลสารของสมาคมฯ เนื่องจากว่าเราจะรวมจุลสารเข้ากับวารสารของสมาคม ซึ่งมี ศ.นพ.สุชา คุระทอง และคณะ ได้เป็นบรรณาธิการให้และหวังว่าวารสารของสมาคม จะให้ทั้งความรู้ทางวิชาการและสื่อสารต่อท่านสมาชิกได้ทั่วถึง

งานที่สำคัญในเดือนธันวาคมนี้ได้แก่งาน Digestive Disease Week Thailand 1999 ซึ่งจัดที่โรงแรมโลตัสปางสวนแก้ว เชียงใหม่ ในวันที่ 12-16 ธันวาคม 2542 ซึ่งจะเป็นการประชุมวิชาการปลายปีของสมาคมฯด้วย วิทยากรที่มาจากต่างประเทศทั้งหมด 43 ท่าน, วิทยากรเหล่านี้มีความสามารถในด้านวิชาการและการวิจัยสูง ซึ่งเป็นโอกาสของพวกเราได้ฟังวิชาการโดยไม่ต้องเดินทางไปไกลและเสียค่าใช้จ่ายสูง และผลตามมาก็คือผลดีในการศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ไทยที่ต้องการไปศึกษาต่อต่างประเทศก็จะทำให้การติดต่อสะดวกขึ้นเนื่องจากท่านวิทยากรเหล่านี้ได้สัมผัสกับบรรยายวิชาการของประเทศไทยว่าประเทศเรามีพื้นฐานและความก้าวหน้าทางวิชาการดี อาจจะเป็นผู้นำของ South East Asia ได้

ในเดือนพฤศจิกายน นี้ มีการประชุม 7<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week (7<sup>th</sup> UEGW) ที่โรม ประเทศอิตาลี ซึ่งกลุ่มคณะทำงานของ World Congress of Gastroenterology 2002 (OMGE) ต้องไปประชุมเพื่อตกลงรายละเอียดขั้นตอนในการทำงาน มีความรู้สึกว่าเขาทำงานค่อนข้างเป็นระเบียบ วางแผนงานล่วงหน้า ซึ่งทำให้คณะผู้จัดคงได้วิธีการ มีประสบการณ์ในการจัดการประชุมระดับโลก ในขณะที่เดียวทางสมาคมฯจะพยายามผลักดันให้มีการช่วยเหลือ

การศึกษาต่อเนื่องในสาขาระบบทางเดินอาหารของประเทศไทย หรือประเทศเพื่อนบ้านใกล้เคียงในรูปแบบของสถานที่ฝึกอบรม, เครื่องมือ หรือวิทยากร หลังจากการประชุม OMGE ในไทย หรือน่าจะเป็นประโยชน์ที่ดีต่อแพทย์ไทย

ทางราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย จัดระบบการศึกษาต่อเนื่องของอายุรแพทย์โดยให้จัด credit ในการประชุมวิชาการทุกรูปแบบ เช่นการสัมมนา, การอบรมระยะสั้น, อบรมเชิงปฏิบัติการ, การอภิปรายร่วม โดยให้เสนอโครงการไปที่ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ เพื่อดำเนิน credit ซึ่งจะให้อายุรแพทย์มีระบบการศึกษาต่อเนื่องที่ดีและดำรงไว้ซึ่งความรู้ความสามารถในการวิชาชีพ ฉะนั้นกิจการฝึกอบรมทุกรูปแบบของสมาคมฯก็ได้เสนอส่งให้ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ เพื่อดำเนิน credit เพื่อให้แพทย์ที่เข้ารับการอบรมทุกท่านได้สะสม credit นั้นไว้

ทางสมาคมฯได้มีการจัดประกวดการวิจัยของ fellow ซึ่งปีนี้ทางสมาคมฯ ได้จัดแยกออกมาจากการประชุมใหญ่ เนื่องจากไม่สะดวกในการจัดการ แต่อย่างไรก็ตาม เราจะพยายามให้มีการเสนอผลงาน และมีรางวัลให้กับผู้ชนะการประกวด เพื่อเป็นขวัญและกำลังใจของผู้วิจัยต่อไป

ในวาระที่ดีที่จะถึงวันปีใหม่ ปี 2000 ดิฉันขอกราบอำนวยการพรให้ท่านสมาชิกและครอบครัวจงประสบแต่ความสุข ความเจริญ ในสิ่งอันพึงปรารถนาทุกประการ

ศาสตราจารย์แพทย์หญิงกรรณิการ์ พรพัฒน์กุล  
นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

รายงานการประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ

ครั้งที่ 9/2542 วันศุกร์ที่ 8 ตุลาคม 2542

ณ ห้องบำรุงเมือง ชั้น 4 โรงแรมโซลทิวินทาวเวอร์, กรุงเทพฯ

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

- |                                |                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| 1. พญ.กรรณิการ์ พรพัฒน์กุล     | นายกสมาคมฯ                           |
| 2. นพ.ประวิทย์ เลิศวีระศิริกุล | อุปนายก                              |
| 3. นพ.อุดม คชินทร              | เลขาธิการ                            |
| 4. พ.อ.นพ.อนุชิต จูฑะพุทธิ     | ประธานฝ่ายปฎิคม                      |
| 5. นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์         | ประธานฝ่ายวิจัย                      |
| 6. พญ.วโรชา มหาชัย             | ประธานฝ่ายวิชาการ                    |
| 7. พ.อ.นพ.สุรพล ชื่นรัตนกุล    | ประธานฝ่ายเอ็นโดสโคปีย์              |
| 8. นพ.นุสนธิ์ กัดจเจริญ        | กรรมการกลาง                          |
| 9. พญ.นฤมล วิเศษโอภาส          | แทนนพ.พงษ์พีระ สุวรรณกุล กรรมการกลาง |
| 10. นพ.มานิต ลีโทชวลิต         | กรรมการกลาง                          |
| 11. พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์ เสาวรส   | กรรมการกลาง                          |
| 12. นพ.วีกิจ วีรานูวัตต์       | กรรมการกลาง                          |
| 13. พญ.วิณา วงศ์พานิช          | กรรมการกลาง                          |
| 14. นพ.สถาพร มานัสสถิตย์       | กรรมการกลาง                          |
| 15. นพ.เกรียงไกร อัครวงษ์      | ที่ปรึกษา                            |
| 16. นพ.สมหมาย วิไลรัตน์        | ที่ปรึกษา                            |

- |                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| 17. นพ.สวัสดิ์ หิตะนันท์        | ที่ปรึกษา |
| 18. พล.อ.ต.นพ.สุจินต์ จารุจินดา | ที่ปรึกษา |

**รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม**

- |                               |                              |
|-------------------------------|------------------------------|
| 1. พญ.ศศิประภา บุญญพิสิฏฐ์    | เหรียญก                      |
| 2. นพ.เดิมนัย ไชยนวัตติ       | ประธานฝ่ายโรคตับ             |
| 3. นพ.สุชา คุระทอง            | ประธานฝ่ายวารสาร             |
| 4. พ.อ.นพ.สุรพล สุรางค์ศรีรัฐ | ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา |
| 5. พญ.ชุติมา ประมุขสินทรัพย์  | ประธานฝ่ายวิเทศสัมพันธ์      |
| 6. นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา   | กรรมการกลาง                  |
| 7. นพ.ทองดี ชัยพานิช          | กรรมการกลาง                  |
| 8. นพ.บัญชา โอวาทพารพร        | กรรมการกลาง                  |
| 9. นพ.พิศาล ไม้เรียง          | กรรมการกลาง                  |
| 10. นพ.ไพโรจน์ หลีองโรจนกุล   | กรรมการกลาง                  |
| 11. นพ.องอาจ ไพรสมณฑรางกูร    | กรรมการกลาง                  |
| 12. นพ.จินดา สุวรรณรักษ์      | ที่ปรึกษา                    |
| 13. นพ.พินิจ กุลละวณิชย์      | ที่ปรึกษา                    |
| 14. พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา    | ที่ปรึกษา                    |
| 15. นพ.สังพันธ์ อิศรเสนา      | ที่ปรึกษา                    |

## วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งให้ทราบ

1. การจัดอบรมการทำวิจัยแก่ GI Fellow เมื่อวันที่ 23-24 กันยายน 2542 ณ โรงพยาบาลวิชัยยุทธ นั้น ประสบความสำเร็จด้วยดี
2. กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร ได้จัดการอบรมระยะสั้นทางวิชาการ เรื่อง “2<sup>nd</sup> Workshop on Therapeutic Update in Upper GI Disorders” เมื่อวันที่ 17-19 กันยายน 2542 ที่จังหวัดกาญจนบุรี และจะจัดให้มีการ อบรมระยะสั้นเรื่อง “Current management of dyspepsia, peptic ulcer and GERD” ในวันที่ 9-10 ตุลาคม 2542 ที่จังหวัดชลบุรี
3. ได้รับจดหมายจากนายแพทย์สถาพร มานัสสทธิชัย แจ้งให้ทุกสถาบันเสนอรายชื่อแพทย์เพื่อคัดเลือกเป็นตัวแทน Young Clinician Award สำหรับการประชุม World Congress of Gastroenterology 2002 ดังนั้นสถาบันใดที่ต้องการจะเสนอชื่อแพทย์เข้าร่วมประชุมดังกล่าว โปรดแจ้งภายในวันที่ 31 ธันวาคม 2542
4. ได้รับจดหมายจาก The Asian-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE) เพื่อขอทราบ activity และขอมอบหมายให้นายแพทย์อุดม คชินทร ดำเนินการต่อไป
5. ได้รับจดหมายแจ้งจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ให้สมาคมฯ เสนอหัวข้อและขอรายชื่อวิทยากรในการประชุมวิชาการประจำปี ระหว่างวันที่ 19-21 เมษายน 2542 จึงขอมอบหมายให้แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย ดำเนินการพิจารณาต่อไป

6. ได้รับจดหมายจากมูลนิธิวิชิวรเวชวิทยาลัย เฉลิมพระเกียรติ แจ้งให้คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ที่ต้องการขอบัตรอนุญาตผ่านเข้า-ออก อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี สามารถยื่นความประสงค์เพื่อขอรับบัตรดังกล่าวได้ภายในวันที่ 30 พฤศจิกายน 2542 นี้ โดยแจ้งความประสงค์พร้อมหมายเลขทะเบียนรถของท่าน มายังนายแพทย์อุดม คชินทร เพื่อดำเนินการรวบรวมและขอบัตรดังกล่าวต่อไป
  7. ขอแสดงความยินดีแก่นายแพทย์พลรัตน์ วิไลรัตน์ ซึ่งเป็นสมาชิกสมาคมฯ ได้รับรางวัลผลงานวิจัยดีเยี่ยม ประจำปี 2542 จากสภาวิจัยแห่งชาติ ในเรื่อง "การพัฒนาวัคซีนอหิวาต์ชนิดกิน"
  8. รายงานคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ที่แจ้งลาประชุมคือ แพทย์หญิงศศิประภา บุญญพิสิฏฐ์, นายแพทย์ทองดี ชัยพานิช, นายแพทย์จรินทร์โรจน์บวรวิทยา และพลตรีนายแพทย์วิชัย ชัยประภา
- วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 8/2542
- ที่ประชุมมีมติแก้ไขรายงานการประชุมดังนี้
- หน้า 3 ข้อ 3.2 แก่จาก Transportation มีบริษัทซึ่งสามารถทำได้แล้วในเอเซียเกมส์ ราคาประมาณ 9,000/คัน
- แก้เป็น Transportation มีบริษัทซึ่งสามารถทำได้แล้วในเอเซียเกมส์ ราคาประมาณ 9,000 บาท/วัน/คัน
- หน้า 4 ข้อ 3.5 แก่จาก มีอาจารย์จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์และเอ็กเรย์ ร่วมเป็นวิทยากรด้วย



แก้เป็น มีอาจารย์จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์และ  
เอ็กซเรย์ร่วมเป็นวิทยากรด้วย

หลังจากแก้ไขรายงานการประชุมแล้ว ที่ประชุมมีมติรับรองรายงาน  
การประชุมครั้งที่ 8/2542

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 ความคืบหน้าในการเตรียมการประชุม Digestive Disease Week Thailand  
(DDW) 1999

นายแพทย์ประวิทย์ เลิศวิระศิริกุล ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

1. ขณะนี้มีผู้ลงทะเบียนทั้งจากต่างประเทศและคนไทย ประมาณ 300  
คนเศษ
2. ห้องพักที่จองขณะนี้จองไปแล้วประมาณ 200 กว่าห้อง
3. ด้านวิทยากรทุกอย่างเรียบร้อย คาดว่าไม่มีปัญหาอะไร
4. รายรับส่วนใหญ่ได้จากค่าสนับสนุนของ Major sponsor และ  
General sponsor, ค่าบูธแสดงนิทรรศการเวชภัณฑ์ และค่าลงทะเบียน

3.2 การเตรียมประชุม World Congresses of Gastroenterology (WCOG) 2002

1. นายแพทย์กำธร เผ่าสวัสดิ์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าจากการที่จะ  
ต้องเดินทางไปร่วมประชุมที่โรมประมาณเดือนพฤศจิกายน 2542 นี้ สิ่งที่จะ  
ต้องได้ซื้อสรุปที่แน่นอนก่อนไปประชุมคือสถานที่ที่จะจัด Opening ceremony  
ซึ่งคงต้องรอกการแถลงจากนายแพทย์เดิมชัย ไชยนิวัด และ Transportation ซึ่ง  
กำลังดำเนินการพิจารณาถึงความเป็นไปได้จากบริษัทต่างๆที่ยื่นข้อเสนอมา

2. พันเอกนายแพทย์อนุชิต จูฑะพุทธิ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบถึงความคืบหน้าเกี่ยวกับ Scientific Program และขณะนี้ได้แบ่งหน้าที่ความรับผิดชอบให้แก่คณะอนุกรรมการตามความเหมาะสมเพื่อช่วยกันดำเนินงานต่อไป

### 3.3 พิจารณาข้อสรุปหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหาร

นายแพทย์อนุสนธิ์ กัลลเจริญ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับการที่ได้รับมอบหมายจากพันเอกนายแพทย์สุรพล สุรางค์ศรีรัฐ ให้ช่วยดำเนินการจัดทำร่างหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหาร นั้น ขณะนี้กำลังดำเนินการอยู่

### 3.4 สรุปผลการสัมมนาเรื่องแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังชนิดบี และซี ในประเทศไทย

พันเอกนายแพทย์อนุชิต จูฑะพุทธิ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับการจัดการสัมมนาเรื่องแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังชนิดบี และซี ในประเทศไทย เมื่อวันที่ 27-28 สิงหาคม 2542 ณ โรงแรมโกลเด้นท์ แชนด์ ชะอำ จังหวัดเพชรบุรี นั้น ผลการสัมมนาดังกล่าวได้ผ่านลู่วงไปได้ด้วยดี และขณะนี้กำลังตรวจทานและแก้ไขสรุปแนวทางดังกล่าว เมื่อเรียบร้อยแล้ว จะจัดพิมพ์เป็นรูปเล่มเพื่อแจกให้แก่แพทย์ต่อไป

ที่ประชุมเสนอให้นำร่างสรุปแนวทางดังกล่าว เสนอให้คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ พิจารณาก่อนที่จะพิมพ์เป็นรูปเล่ม

### 3.5 ขอข้อสอบเพื่อหนังสืออนุมติและวุฒิบัตร สาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป

แพทย์หญิงกรรณิการ์ พรพัฒน์กุล ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับการที่ได้รับจดหมายจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ขอให้สมาคมฯ ส่งข้อสอบเพื่อสอบหนังสืออนุมติและวุฒิบัตร สาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป ดังนั้นจึงขอมอบหมายให้พันเอกนายแพทย์สุรพล สุรางค์ศรีรัฐ ช่วยดำเนินการส่งจดหมาย ขอความร่วมมือไปยังอาจารย์แพทย์แต่ละสถาบันให้ช่วยกันส่งข้อสอบด้วย

### 3.6 พิจารณาการเสนอผลงานวิจัยของ GI Fellow

นายแพทย์ถาวร เผ่าสวัสดิ์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับการที่ได้จัดให้มีอบรมการทำวิจัยแก่ GI Fellow เมื่อวันที่ 23-24 กันยายน 2542 ณ โรงพยาบาลวิชัยยุทธ ดังนี้

1. การจัดอบรมดังกล่าวได้ลุล่วงและประสบผลสำเร็จไปได้ด้วยดี
2. ได้รับเกียรติจากแพทย์หญิงกรรณิการ์ พรพัฒน์กุล นายกสมาคมร่วมเปิดงานประชุมดังกล่าว
3. มีวิทยากรรับเชิญจากมหาวิทยาลัยขอนแก่น จำนวน 4 ท่านคือ นายแพทย์ปิยทัศน์ ทศนาวิวัฒน์, นายแพทย์อรุณ จิรวัดน์กุล, นายแพทย์พิศาล ไม้เรียง และ แพทย์หญิงกาญจนา จันทร์สูง
4. ได้รับการสนับสนุนจากบริษัท ทาเคคา (ประเทศไทย) จำกัด ช่วยจัดพิมพ์เอกสารประกอบการประชุม และ บริษัท แอสตรา เซนเนก้า (ประเทศไทย) จำกัด สนับสนุนเงินจำนวน 10,000 บาท

5. ขอให้คณะกรรมการอำนวยการสมาคม ช่วยพิจารณาร่างหนังสือสัญญาให้ทุนเพื่องานวิจัย (เอกสารประกอบการประชุมหมายเลข 2/2542) ด้วย
6. ขอให้ GI Fellow ได้มีโอกาส Present ผลงาน ในการประชุมวิชาการ DDW Thailand 1999  
ที่ประชุมได้มีการอภิปรายกันอย่างกว้างขวาง และมีมติ น่าจะสนับสนุนให้ GI Fellow ได้ present ผลงาน โดยพิจารณาตามความเหมาะสม

### 3.7 วิธีการทำ continuing medical educations credit

นายแพทย์อุดม คชินทร ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าขณะนี้แพทยสภา และราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย จัดทำนโยบายการศึกษาต่อเนื่องให้แก่แพทย์ที่จบไปแล้ว ได้มีโอกาสเข้ามามีส่วนร่วมการอบรมด้านวิชาการให้มากขึ้น โดยผู้ที่เข้ารับการอบรมจะได้รับแต้ม หรือ credit เพื่อสะสมเป็นคะแนน โดยการให้คะแนนจะแบ่งตามลักษณะของการประชุม

สำหรับการประชุมวิชาการต่างๆของสมาคมรวมทั้งการประชุม DDW Thailand 1999 ได้ทำเรื่องถึงราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย เพื่อให้รับรองและผู้เข้ารับการอบรมจะได้รับแต้ม

### 3.8 Viranuvatti's lecture

นายแพทย์อุดม คชินทร ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าในการประชุมวิชาการ DDW Thailand 1999 นั้น จะมี Viranuvatti's lecture ด้วย ซึ่ง

Prof. Freston J.W. จะเป็นองค์ปาฐก โดยจะเรียนเชิญแพทย์หญิงกรรณิการ์ พรพัฒน์กุล นายกสมาคม เป็นผู้กล่าว introduction และขณะนี้กำลังดำเนินการจัดทำโลโก้ที่ระลึกและจัดหาของขวัญสำหรับ Prof. Freston J.W.

#### วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

1. นายแพทย์อุดม คชินทร ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

1.1 เนื่องจากแพทย์หญิงศศิประภา บุญญพิสิฐกุล ลาประชุม จึงขอแจ้งแทนถึงรายรับ-รายจ่ายของสมาคมฯ ดังเอกสารประกอบการประชุมหมายเลข 1/2542

1.2 ได้รับจดหมายจาก Dr.Than Than Swe, Consultant Gastroenterology ของประเทศพม่า เพื่อขอ By-laws ของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ดังนั้นจึงขอความเห็นจากที่ประชุมว่าจะส่งเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ หากส่งเป็นภาษาอังกฤษ อาจจะต้องมีค่าใช้จ่ายในการจ้างแปล

ที่ประชุมได้พิจารณาแล้วเห็นสมควรให้ส่งเป็นภาษาไทย

1.3 ได้รับจดหมายจากหัวหน้าห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อขออนุญาตให้หอสมุดฯ นำบทความในจุลสารสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ฉบับย้อนหลังและที่จะผลิตต่อไปในอนาคต บรรจุในฐานข้อมูลบทความวารสารฉบับเต็มของวารสารการแพทย์ภาษาไทย และ

ให้บริการเพื่อวิชาการ โดยคิดอัตราค่าบริการในอัตราที่เหมาะสม  
ดังนั้นจึงขอความเห็นจากที่ประชุมช่วยพิจารณาด้วย

ที่ประชุมมีการอภิปรายกันอย่างกว้างขวาง และมีมติอนุมัติ  
แต่ขอให้เพิ่มเติมท้ายข้อความดังต่อไปนี้ “ทางสมาคมฯ ขอสงวน  
สิทธิ์ที่จะยกเลิกการอนุญาตเมื่อใดก็ได้”

- 1.4 มีสมาชิกสมัครใหม่ จำนวน 7 ท่านคือแพทย์หญิงบุบผา พรธิตสาร,  
นายแพทย์ปิติ ภูวณิชชัชวงศ์, นายแพทย์ชาญชัย ศิลพิพัฒน์,  
นายแพทย์พงศธร กษเสนี, แพทย์หญิงสุพิธา วิทโยเลิศปัญญา,  
แพทย์หญิงประภาพร พิมพ์พิไล, นายแพทย์ประสิทธิ์ วัฒนภา  
ซึ่งฝ่ายเลขานุการสมาคมฯ ได้ตรวจสอบคุณสมบัติครบถ้วนตาม  
ระเบียบข้อบังคับสมาคมฯ

ที่ประชุมมีมติรับรองสมาชิกใหม่ทั้ง 7 ท่าน

2. นายแพทย์สถาวร มานัสสถิตย์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าตามที่ทาง  
สมาคมฯ ได้จัดทำ web site ของสมาคมฯ <http://www.thaigastro.org> ไว้  
แล้วนั้นขณะนี้บริษัทแอสตราเซนเนก้า (ประเทศไทย) จำกัด ได้ยื่นความ  
ประสงค์ที่จะโฆษณาลงใน web site ดังกล่าว ในอัตรา 50,000 บาท ต่อ  
1 ปี ซึ่งทางสมาคมฯ จะได้รับค่าโฆษณา 25,000 บาท และบริษัทเว็ลค์มิดิก  
จำกัด ได้รับค่าโฆษณา 25,000 บาท

ปิดประชุมเวลา 12.30 น.  
นายแพทย์อุคม กชินทร  
บันทึกการประชุม

Interhospital GI Conference

ครั้งที่ 7/2542 วันศุกร์ที่ 8 ตุลาคม 2542 ณ

ห้องกษัตริย์ศึก 3 โรงแรมโซลทวินทาวเวอร์, กรุงเทพฯ

นพ.โอฬาร วิวัฒน์ช่วง

หน่วยโรคทางเดินอาหารและอายุรศาสตร์เขตร้อน,

รพ.รามาริบัติ

**Case 1** ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 31 ปี อาชีพ ข้าราชการ จังหวัดฉะเชิงเทรา

**CC :** ไข้ 1 เดือน ก่อนมาโรงพยาบาล

**PI :** 1 ½ เดือน มีอาการปวดท้องน้อยด้านขวาอยู่ 1 วัน ไปตรวจที่รพ.พบ  
ว่าไส้ติ่งแตก (วินิจฉัยหลังจากอยู่รพ. 2 วัน) ได้ผ่าตัด appendectomy  
with delayed primary suture หลังจากนั้นได้ยาปฏิชีวนะคือ  
Ampicillin , Gentamicin และ Metronidazole ทั้งหมด 5 วัน ระหว่าง  
อยู่รพ.ผู้ป่วยไม่มีไข้ และได้ resuture หลังผ่าตัด 6 วัน รวมเวลาใน  
รพ.10 วัน

1 เดือนก่อนมีไข้สูง หนาวสั่น อาการไข้มักเป็นตอนเย็นทุกวัน รับ  
ประทานยาลดไข้ แล้วดีขึ้น ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน  
ไม่เบื่ออาหาร ปัสสาวะอุจจาระปกติ ไปรพ.ได้ยาเม็ดขาว รับประทาน  
2 เม็ด เข้า-เย็น เป็นเวลา 7 วัน ช่วงที่รับประทานยา อาการไข้ลดลง แต่  
หลังจากหยุดยากลับมีไข้สูงหนาวสั่นอีก ผู้ป่วยกลับไป admit ที่  
รพ.เดิม อาการไข้ไม่ดีขึ้น จึงขอมารักษาต่อที่กรุงเทพฯ

**PH :** ปฏิเสธโรคประจำตัว,ปฏิเสธสูบบุหรี่,ดื่มเหล้า,ยาที่รับประทานประจำ

**PE :** T 39.2 c., P 100/min., BP 140/80 mmHg., RR 24/min.

**GA :** fully conscious, moderately pale, no jaundice

**HEENT :** no lymphadenopathy

**Lungs :** clear

**Heart :** normal S1S2, no murmur

**Abdomen :** soft, not tender, no rebound tenderness

**Liver** 3 FB below RCM at MCL, span 15 cm.

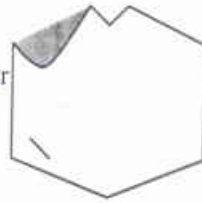
**Spleen** not palpable , no mass, not inflammed surgical scar

**CVA :** not tender

**PR :** soft, yellow stool, no mass, not tender

**Ext. :** no edema

**Neuro. :** grossly intact



**Investigations :**

**CBC :** Hb 7.4 g./dl., Hct. 23%, aniso 2+, poikilo 2+,micro 2+, hypo 2+

**WBC** 11,900 : PMN 70, Lym. 28, Mono 2

**Platelets** 300,000

**Thin film :** malaria not found

**UA :** Y/C, sp. gr. 1.015, prot. trace, glu. neg, WBC 1-5, RBC 0, Epi. 10-15

**Stool exam. :** occult blood neg., no WBC, no RBC, no parasite

**LFT :** AST 34 U/L, ALT 49 U/L, AP 233 U/L(normal 40-105), TP 82 g/L,

Alb 34 g/L, TB 0.7 mg./dl., DB 0.2 mg./dl.



**BUN** : 9 mg./dl., Cr. 0.6 mg./dl., BS 141 mg.%

**CXR** : normal

**U/S whole abdomen** : no intraabdominal collection. Liver and spleen are unremarkable.

**Hemoculture** : no growth after 3 days

**Urine culture** : no growth

**Problem lists** :

1. Prolonged fever 1 month
2. Hepatomegaly
3. Anemia
4. Weight loss
5. History of previous ruptured appendicitis S/P appendectomy and delayed suture

**Differential diagnosis** :

1. intraabdominal abscess
2. liver abscess
3. pylephlebitis

เนื่องจากลักษณะของไข้ เป็นไข้สูงหนาวสั่น เป็นทุกวัน คอบสนองต่อการให้ยาปฏิชีวนะ ทำให้คิดถึงสาเหตุจากการติดเชื้อมากที่สุด การที่ผู้ป่วยมีประวัติ ruptured appendicitis S/P appendectomy ประมาณ 15 วันก่อนหน้า

จะมีไข้ ทำให้สงสัยว่าจะมีสาเหตุจาก intraabdominal abscess โดยเฉพาะบริเวณที่ผ่าตัดและใกล้เคียง

สาเหตุต่อไปที่เป็นไปได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี complicated appendicitis คือ liver abscess และ pylephlebitis เนื่องจาก venous drainage จาก บริเวณ appendix จะ drain เข้าสู่ portal vein และเข้าสู่ตับในที่สุด ดังนั้นถ้ามีการติดเชื้อที่ appendix เชื้ออาจสามารถผ่านไปที่ portal vein ทำให้เกิด pylephlebitis และถ้าเข้าสู่ตับ ก็จะเกิด liver abscess ขึ้นได้

### Hospital course

ภายหลังที่ ultrasound ไม่พบความผิดปกติ จึงได้ส่งทำ CT whole abdomen เนื่องจาก ultrasound อาจมีความไวไม่พอที่จะตรวจพบ early liver abscess, vascular lesion หรือ intraabdominal collection

CT whole abdomen (day 5): non enhancing tubular structure at porta hepatis, and hypodensity area around that tubular lesion.

**Impression** : bile duct dilatation possibly from distal obstruction e.g. cholangio- carcinoma

D/Dx. Infected tumor mass, thrombophlebitis

ERCP (day 6): normal cholangiography.

**Hemoculture** (second specimen; day 4) : *Streptococcus enterococci*

หลังจากได้ส่งเลือดเพื่อเพาะเชื้อในวันที่ 4 ผู้ป่วยมีอาการไข้สูงหนาวสั่น จึงได้เริ่มการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ Amoxycillin-clavulanic acid ขนาด 1.2 g. IV q 8 hr. และ Gentamicin ขนาด 240 mg./day เพื่อคลุมเชื้อในช่องท้อง

และเมื่อทราบผล CT abdomen ซึ่งสงสัยว่ามี bile duct dilate จึงได้เพิ่ม Pefloxacin ขนาด 400 mg. IV q 12 hr.

ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะ 5 วัน และไข้ลดลงจนเป็นปกติ หลังจากได้รับยา 14 วัน สามารถกลับบ้านได้ รวมระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาล 20 วัน ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะ Pefloxacin (400 mg.) oral bid, Amoxicillin-clavulanic acid (625 mg.) oral tid กลับไปรับประทานอีก 14 วัน รวมเวลาที่ได้ยาปฏิชีวนะเป็นเวลา 1 เดือน

**Discharge diagnosis :** pylephlebitis VS. early liver abscess

เนื่องจากยังไม่ได้ definite diagnosis จึงส่งตรวจ CT abdomen ซ้ำ โดย request portal phase for portal vein evaluation หลังออกจากโรงพยาบาล 7 วัน (day 27 after admission)

**2<sup>nd</sup> CT whole abdomen :** thrombus in main, Rt., and Lt. portal vein with multiple collateral circulation.

**Doppler ultrasound :** visualized portal vein without flow distal to splenoportal junction with many collateral vessels.

**Final diagnosis :** Pylephlebitis secondary to ruptured appendicitis.

เนื่องจากปัจจุบัน ภาวะ pylephlebitis พบน้อยมาก และผู้ป่วยเป็นผู้หญิงอายุน้อย ต้องหาสาเหตุที่อาจทำให้เกิดภาวะ hypercoagulable state จึงได้ส่งตรวจ ANA : negative. Coagulation : within normal range.

Protein C, protein S, antithrombin III : normal range.

Lupus anticoagulant ,anticardiolipin ; negative.

สรุปว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะ hypercoagulable state, การพบ portal vein thrombosis จึงน่าจะเป็น thrombophlebitis (pylephlebitis) ซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนตามหลังการเกิด appendicitis

**Follow up** (after discharge 4 months)

ผู้ป่วยสบายดี ไม่มีไข้ ตรวจร่างกายพบว่ามีขนาดของตับกลับเป็นปกติ (span 12 cm.) และได้ตรวจ

2<sup>nd</sup> Doppler ultrasound (ห่างจากครั้งแรก 4 เดือน) : remaining thrombus in portal vein, no flow seen with multiple collaterals, no splenomegaly.

## Pylephlebitis

น.พ. โอสถ วิวัฒนาช่าง  
หน่วยโรคทางเดินอาหารและอายุรศาสตร์เขตร้อน  
โรงพยาบาลรามารัตนบุรี

ภาวะ pylephlebitis ส่วนใหญ่พบว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการติดเชื้อของอวัยวะในช่องท้อง รายงานครั้งแรกโดย Waller<sup>(1)</sup> ในปี 1846 จากการตรวจศพของผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก appendicitis ในยุคที่ยังไม่มีการพัฒนา antibiotic พบว่า appendicitis เป็นสาเหตุสำคัญ มีรายงานที่รวบรวมผู้ป่วยจำนวนมากที่สุด 21 คน โดย Solo<sup>(2)</sup> ในปี 1948 พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดเกิดจาก appendicitis และเสียชีวิต 20 คน โดยทั้งหมดไม่ได้รับ antibiotic ในระยะหลังรายงานผู้ป่วย pylephlebitis ลดลง และพบว่าเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจาก appendicitis

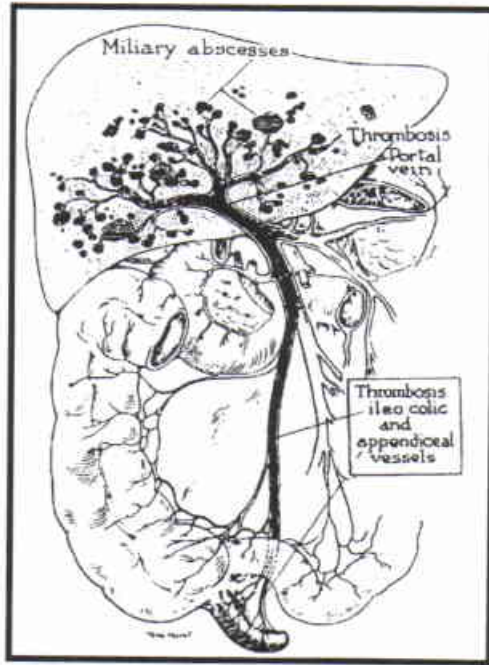
### คำจำกัดความ

เป็นภาวะการติดเชื้อของเยื่อเส้นเลือด (endophlebitis) ของ portal vein และสาขา ซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนจากการติดเชื้อของอวัยวะในช่องท้อง บริเวณที่มีการ drain เลือดเข้าสู่ portal system หรือการติดเชื้อของอวัยวะที่อยู่ใกล้เคียงกับ portal vein เช่น ถุงน้ำดี ท่อน้ำดี<sup>(3)</sup>

### พยาธิกำเนิด

เมื่อมีการติดเชื้อของอวัยวะในช่องท้องที่มีการ drain เลือดเข้า portal system เชื้อสามารถผ่านเข้าสู่ portal vein และทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อเส้นเลือด (รูปที่ 1) โดยเชื้อโรคบางชนิด เช่น *Bacteroides fragilis* มี

thrombogenic potential<sup>(5)</sup> คือ สามารถทำลายเยื่อบุเส้นเลือด และมี enzyme heparinase<sup>(6)</sup> นอกจากนี้การติดเชื้ในกระแสเลือด ทำให้การไหลเวียนของเลือดช้าลง ส่งเสริมให้เกิด thrombosis ได้ง่าย



**รูปที่ 1** แสดงการเกิดภาวะ pylephlebitis และ liver abscesses ซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนจาก appendicitis. ( จาก Ochsner et al. )<sup>(4)</sup>

ในอดีต ภาวะ pylephlebitis มักเป็นผลแทรกซ้อนจาก appendicitis แต่ในระยะหลังมีรายงานผู้ป่วยที่เกิดจากสาเหตุอื่นมากขึ้น เช่น diverticulitis โดยมีรายงานว่า เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด<sup>(7,8)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าเกิดจาก cholecystitis, pancreatitis เป็นต้น ปัจจุบันพบภาวะ pylephlebitis น้อยมากจากการที่มีการพัฒนาของ antibiotic ร่วมกับสามารถให้การวินิจฉัยผู้ป่วยได้รวดเร็วขึ้น จึงมีเพียง reported cases เท่านั้น ดังนั้นสาเหตุที่พบจึงมีความหลากหลาย ในที่นี้ได้ทบทวนการรายงานผู้ป่วยตั้งแต่ปี 1977-1999 จำนวน 28 คน<sup>(3,6,7,9-28)</sup> เปรียบเทียบกับ series ของ Baril<sup>(29)</sup> ซึ่งได้รวบรวมผู้ป่วยในปี 1993-1995 จำนวน 44 คน ดังแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** สาเหตุของการเกิด pylephlebitis ตามที่มีการรายงาน

	Baril (n=44)	Reported cases (n=28)
Appendicitis	11%	32%
Diverticulitis	16%	29%
Cholecystitis	23%	3%
Pancreatitis	16%	-
Malignancy	16%	-
Colon injuries	14%	-
AIDS	2%	-
Amoebic colitis	-	-
Crohn's diseases	-	3%
GU	-	3%
Previous bacteremia	-	3%
Portal vein injuries	-	3%
Unknown	-	24%

## อาการแสดง

ไม่มีลักษณะอาการที่จำเพาะ จากการ review reported cases อาการและสิ่งตรวจพบที่สำคัญ ได้แก่

Fever	100%
Chills	42%
RUQ pain	75%
Hepatomegaly	22%
Jaundice	21%

สำหรับอาการ jaundice มักพบในช่วงหลังจากรายงานของ Plemmons ไม่พบอาการ jaundice ก่อนวันที่ 5<sup>(3)</sup> ซึ่งมีประโยชน์ในการแยกภาวะนี้จาก cholangitis ที่มีอาการ jaundice เป็นอาการสำคัญ และการเกิด jaundice มักเป็นตัวบ่งชี้ว่ามี severe sepsis หรือมี multiple liver abscesses<sup>(30,31)</sup>

การติดเชื้อในช่องท้องซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะ pylephlebitis อาจตรวจพบได้ก่อนหรือพร้อมกับภาวะ pylephlebitis ความรุนแรงของสาเหตุนี้อาจมีมากจนบดบังอาการของ portal infection หรือมีอาการน้อยมากจนตรวจไม่พบ<sup>(1)</sup>

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. **CBC** ส่วนใหญ่พบว่ามี leukocytosis
2. **LFT** ส่วนใหญ่ปกติ มีเพียง 25% ที่มีความผิดปกติ โดยส่วนมากพบว่ามีเพียงการเพิ่มขึ้นของ alkaline phosphatase
3. **Hemoculture** ให้ผลบวกถึง 70%, ประมาณ 42% พบเชื้อมากกว่า 2 ชนิด (mixed flora) เมื่อจำแนกเชื้อที่ตรวจพบ พบว่า



- *Bacteroides fragilis* 46%
- *Escherichia coli* 32%
- *Streptococcal spp.* 20%
- *Klebsiella pneumoniae* 7%

#### 4. Imaging

4.1 Plain film abdomen : พบ air ใน portal vein

4.2 Ultrasound (U/S) : ความผิดปกติที่ตรวจพบ ได้แก่

Direct sign : พบ echogenic thrombus ใน portal vein

Indirect sign : เช่น

- dilatation ของ portal vein ส่วนที่เหนือต่อ occlusion, โดยต้องมี diameter ของ portal vein ที่มากกว่า 13-15 mm. จึงจะถือว่ามี ความสำคัญ
- มี collateral หรือ cavernous transformation ซึ่งจะพบบริเวณ porta hepatis
- ไม่สามารถตรวจพบ portal vein <sup>(32)</sup>

4.3 Doppler ultrasound : ใช้เพื่อ confirm การตรวจพบ thrombus ใน portal vein จาก U/S, หรือ CT scan โดยจะตรวจไม่พบ doppler signal ใน lumen ของ portal vein ในกรณีที่ thrombus ทำให้เกิด complete obstruction หรือมีการลดลงของ doppler signal ในกรณีที่ เป็น partial obstruction <sup>(33)</sup> นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบ collaterals หรือ cavernous transformation ได้ไวกว่า U/S และเมื่อเทียบกับ angiogram แล้ว พบว่า doppler U/S มีความไวถึง 83% <sup>(34)</sup>

#### 4.4 CT abdomen :

Early phase (3-4 สัปดาห์) : ใน plain film พบว่า fresh thrombus มีลักษณะ hyperdensity เมื่อเทียบกับ flowing blood และพบ hypodensity ของ liver parenchyma ซึ่งแสดงถึงภาวะของการขาดเลือด

Late phase : ใน plain film, thrombus จะมีลักษณะ hypodensity เมื่อเทียบกับ parenchyma ใน contrast film (portal phase): portal vein มีการลดลงของ intraluminal density with hypodensity thrombus ร่วมกับ ring enhancement ซึ่งเกิดจาก proliferation ของ vasa vasorum<sup>(35)</sup> นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบ collateral และ cavernous transformation ได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 5 หลังการเกิด thrombosis

#### 4.5 Magnetic Resonance Imaging (MRI) :

Fresh thrombus จะพบเป็น bright signal on T1-T2

Older thrombus พบเป็น hyperintense on T2

เมื่อเปรียบเทียบกับ CT และ U/S แล้ว MRI มีความไว และความถูกต้องในการแสดง portal vein และ branches, extensive thrombus และ collateral ดีกว่า<sup>(32)</sup>

Magnetic Resonance Angiography (MRA): จะช่วยในการแยก thrombus จาก slowing flowing blood ได้ดีกว่า CT และ MRI<sup>(32)</sup>

4.6 Angiogram : เป็น gold standard ในการวินิจฉัยภาวะ portal vein thrombosis แต่ไม่เป็นที่นิยม เนื่องจาก non-invasive imaging (U/S, CT, MRI) มีความไวและถูกต้องในการตรวจค่อนข้างสูง จึงส่งตรวจ

เฉพาะกรณีที่ non-invasive imaging ไม่ชัดเจนแต่แพทย์ยังสงสัยภาวะนี้ และต้องการผ่าตัดเพื่อตัดต่อเส้นเลือด (shunt)<sup>(36)</sup>

สรุปการตรวจ X-RAY imaging ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ pylephlebitis สามารถใช้ U/S หรือ Doppler

U/S เป็น screening test และใช้ในการ follow up ผู้ป่วย เนื่องจากมีความไวและความถูกต้องสูง ราคาถูก ส่วน CT หรือ MRI ใช้ในกรณีที่ U/S ให้รายละเอียดไม่เพียงพอและเมื่อต้องการหาสาเหตุในช่องท้อง

### การวินิจฉัย

ควรคิดถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มีไข้สูง และมีหลักฐานหรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อในช่องท้องในขณะนั้นหรือก่อนหน้านั้น ร่วมกับการตรวจพบเชื้อหลายชนิด (high grade bacteremia) โดยเฉพาะ *Bacteriodes fragilis*<sup>(3)</sup> และสามารถตรวจพบ thrombus, content หรือ air ใน portal vein จาก imaging

### ภาวะแทรกซ้อน

ที่สำคัญคือ liver abscess, superior mesenteric vein (SMV) thrombosis (bowel infarction) และมีรายงานผู้ป่วย 1 ราย โดยติดตามอยู่นานถึง 10 ปี พบว่าเกิด portal hypertension ทำให้มี esophageal variceal bleeding<sup>(21)</sup>

### การรักษา

ที่สำคัญคือการใช้ antibiotics และ การรักษาสาเหตุ ส่วนการให้ anticoagulant ยังเป็นที่ถกเถียง

## Antibiotics

ตามข้อมูลของเชื้อที่ทำให้เกิดภาวะนี้ ควรเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่ broad spectrum สามารถครอบคลุมได้ทั้ง *Bacteroides fragilis*, Gram negative bacilli, Aerobic *Streptococcal spp.* ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาแนะนำให้นาน 4 สัปดาห์ หรือถ้าพบว่า มี liver abscess ควรให้ถึง 6 สัปดาห์ ร่วมกับการ drainage เมื่อมีข้อบ่งชี้<sup>(3)</sup>

## การรักษาสาเหตุนำ

เนื่องจากภาวะ pylephlebitis มักเกิดขึ้นพร้อมกับการมี intraabdominal infection ที่พบบ่อย เช่น diverticulitis, appendicitis การรักษาสาเหตุนำจึงเป็นสิ่งสำคัญ นอกจากการรักษาด้วย antibiotics แล้ว อาจจำเป็นต้องผ่าตัด หรือ drainage ส่วนที่เป็นสาเหตุ ถ้าไม่พบสาเหตุนำที่ชัดเจน ควรส่งตรวจเพิ่มเติม เช่น CT scan, Barium Enema จากการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่มีสาเหตุนำ ถ้าได้รับการผ่าตัดจะมีผลการรักษาที่ดีกว่า การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว<sup>(6)</sup>

ส่วนการรักษาโดย CT-guided percutaneous drainage ของ portal vein ที่เกิด pylephlebitis นั้น มีรายงานเพียง 1 ราย<sup>(18)</sup>

## Anticoagulant

นอกจากภาวะ pylephlebitis จะมีผลแทรกซ้อนทำให้เกิด thrombosis ใน portal vein แล้ว ผู้ป่วยบางรายอาจเกิด thrombosis ใน mesenteric vein ด้วย ซึ่งอาจทำให้เกิด bowel ischemia ได้ จึงมีการใช้ anticoagulant ในการรักษา<sup>(29)</sup> แต่ยังไม่มียาข้อสรุปที่แน่ชัดถึงบทบาทของการใช้ anticoagulant จากการศึกษาของ Baril<sup>(29)</sup> (1993-1995) ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercoagulable state รวม

อยู่ด้วย และจากรายงานผู้ป่วย<sup>3,6,7,9-28</sup>ระหว่างปี1977-1999 ซึ่งไม่มีการตรวจหาภาวะ hypercoagulable state พบว่ามีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับยา anticoagulant ดังข้อมูลที่แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ anticoagulant และผลการรักษา ในรายงานของ Baril, และรวบรวมจากรายงานระหว่างปี 1977-1999

Anticoagulant*	Bari (n =44)		Reported cases (n = 28)	
	Yes	No	Yes	No
No. of patients	12	32	6	22
SMV involvement	6	9	4	2
Bowel infarction	1	4	-	-
Death	0	5**	0	6***
F/U (reimaging)****	4	6	5	4
Clot resolution	2	0	4	2

\*= duration of anticoagulants 3-6 months.

\*\*= death due to necrotic bowel 2 cases.

\*\*\*= death not related to bowel ischemia

\*\*\*\*= duration of reimaging 1-12 months.

ใน reported cases (1977-1999) มีผู้ป่วยที่ได้ anticoagulant จำนวน 6 ราย มีสาเหตุจาก SMV involvement 4 ราย ไม่พบว่าเกิด bowel ischemia ทั้งในกลุ่มที่ได้หรือไม่ได้ anticoagulant มีผู้ป่วยเสียชีวิต 6 ราย ทุกรายไม่ได้เกิดจาก bowel ischemia และเมื่อติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยทุกรายไม่มีอาการ เมื่อทำการตรวจ imaging (U/S, CT) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้ anticoagulant มี clot resolution 80% และ กลุ่มที่ไม่ได้ anticoagulant มี clot resolution 50% แสดงว่าการได้รับหรือไม่ได้รับ anticoagulant ผลไม่แตกต่างกันนักในแง่การป้องกันการเกิด bowel ischemia แต่การให้ anticoagulant ดูเหมือนมี clot resolution ดีกว่า

ส่วนในรายงานผู้ป่วยของ Baril ผู้ป่วยที่ได้รับ anticoagulant มีผลการรักษาที่ดีกว่า โดยผู้ป่วย 6 รายที่มี SMV involvement เกิด bowel ischemia เพียง 1 รายและรักษาได้ด้วยกรให้ anticoagulant ซ้ำอีกครั้ง และมี clot resolution 50% ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ anticoagulant มี SMV involvement 9 ราย เกิด bowel ischemia 4 ราย และเสียชีวิตจาก bowel ischemia ถึง 2 ราย และเมื่อติดตามการรักษาไม่พบ clot resolution เลย เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ต่อ โดยแยกประเภทผู้ป่วยที่มีและไม่มีภาวะ hypercoagulable state พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับประโยชน์จากการใช้ anticoagulant คือผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercoagulable state ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยและผลการรักษาด้วย anticoagulant จากรายงานของ Baril

Host Anticoagulant	Hypercoagulable (n=18)		Normal (n=26)	
	Yes	No	Yes	No
No. of patients	6	12	6	20
SMV involvement	3	5	3	4
Bowel infarction	1	4	0	0
Death	0	3*	0	2
F/U (reimaging)	2	4	2	2
Clot resolution	1	0	2	0

\*=death due to necrotic bowel 2 cases

เนื่องจากยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดถึงข้อบ่งชี้และประโยชน์ในการใช้ anticoagulant จึงอาจพิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypercoagulable state<sup>(29)</sup> หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะ SMV involvement เพื่อป้องกันการเกิด acute

complication ซึ่งได้แก่ bowel ischemia ส่วนการป้องกัน late complication เช่น portal hypertension นั้น ยังไม่มีข้อมูลเนื่องจากไม่มีการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาานพอ

### การพยากรณ์โรค

Mortality 32-80%<sup>(1,3,7)</sup> เปลี่ยนแปลงตามรายงานในช่วงเวลาที่ต่างกัน ในยุคที่ยังไม่มีการพัฒนายาปฏิชีวนะหรือ imaging อัตราการเสียชีวิตจะสูงกว่าในระยะหลัง นอกจากนี้ยังขึ้นกับ<sup>(3,32)</sup>

- ระยะเวลาที่ detect ได้, การรักษาภาวะ pylephlebitis
- สาเหตุนำ เช่น diverticulitis มีผลการรักษาไม่ดีเมื่อเทียบกับ appendicitis
- Complications เช่น bowel infarction, liver abscess
- Host defense
- Virulence ของเชื้อ

### References:

1. Bolt RJ. Diseases of the hepatic blood vessels. In : Bockus HL, ed. Gastroenterology 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders. 1985:3259-77.
2. Solo Y. Pylephlebitis and liver abscesses due to appendicitis. J Int Coll Surg 1948;115:464-8.
3. Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein ( pyle-phlebitis): diagnosis and management in the modern era. CID 1995;2:1114-20.

4. Oshner A, DeBakey M, Murray S. Pyogenic abscess of the liver. II. An analysis of forty-seven cases with review of the literature. *Am J Surg* 1938;40:292-319.
5. Bjornson HS, Hill EO. Bacteroidaceae in thromboembolic disease : effects of cell wall components on blood coagulation in vivo and in vitro. *Infect Immun* 1973;8:911-8.
6. Knockaert DC, Robaey GK, Cox EJ, Marchal GJ. Suppurative pylethrombosis : a changing clinical picture. *Gastroenterology* 1989;97:1028-30.
7. Case records of the Massachusetts General Hospital, case 18-1977. *N Engl J Med* 1977 ; 296 :1051-7.
8. Jones CA. Diseases of the hepatic blood vessels. In : Bockus HL, ed. *Gastroenterology* 2<sup>nd</sup>ed. Philadelphia : WB Saunders. 1965 : 447.
9. Babcock DS. Ultrasound diagnosis of portal vein thrombosis as a complication of appendicitis. *Am J Roentgenol* 1979;133:317-9.
10. Waxman BP, Cavanagh LL, Nayman J. Suppurative pylephlebitis and multiple hepatic abscesses with silent colonic diverticulitis. *Med J Aust* 1979;2:376-8.
11. Navarro C, Clain DJ , Kondlapooli P. Perforated diverticulum of the terminal ileum: a previously unreported cause of suppurative pylephlebitis and multiple hepatic abscesses. *Dig Dis Sci* 1984;29:171-7.
12. Rodning CB, Williams L. Suppurative pylephlebitis due to pseudodiverticulitis coli. *South Med J* 1984;77:1165-7.
13. Gage TP, Eagan J, Gagnier N. Diverticulitis complicated by candida pylephlebitis. *South Med J* 1985;78:1265-6.
14. Hall RI, Venablis CW, Lendrum R. ERCP diagnosis of multiple hepatic abscesses due to portal pylephlebitis. *Br J Surg* 1985;72(6):439.
15. Vogel RA, Hall CL, Viney RS. Septic pylephlebitis following shigella bacteremia: case report. *Tex Med* 1986;82:35-6.



16. Shaw PJ, Saunders AJ, Drake DP. Case report : ultrasonographic demonstration of portal vein thrombosis in the acute abdomen. Clin Radiol 1986;37:101-2.
17. Castillo M, Murphy B. Septic portal vein thrombophlebitis : computed tomography appearance. Case report. Comput Radiol 1986;10(6):289-92.
18. Schwarz W, Honickman S, Ohki S, Buckman R, Warner E. Percutaneous diagnosis and drainage of pylephlebitis: a case report. Surgery 1987;101:244-9.
19. Harch JM, Radim RD, Yellin AE, Donovan AJ. Pylethrombosis colon serendipitous radiologic diagnosis. Arch Surg 1987;122:1116-9.
20. Peters TG, Locke JR, Weight GR. Suppurative pylephlebitis caused by toothpick perforation. South Med J 1988;81:414-5.
21. Slovis TL, Haller JO, Cohen HL, et al. Complicated appendicial inflammatory diseases in children : pylephlebitis and liver abscess. Radiology 1989;171:823-5.
22. Giuliano CT, Zerykier A, Haller JO, et al. Radiological case of the month. AJDC 1989;143:1099-100
23. Drabick JJ, Landry FJ. Suppurative pylephlebitis. South Med J 1991;84:1396-8.
24. Podolsky DK, Lewandrowski KB. Case record of the Massachusetts General Hospital : a 15-year old boy with fever of unknown origin, severe anemia, and portal vein thrombosis. N Engl J Med 1991;324:1575-84.
25. Perez-Cruet MJ, Grable E, Darpink MS, et al. Pylephlebitis associated with diverticulitis. South Med J 1993;86:578-80.
26. Saxena R, Adolph M, Ziegler JR, et al. Pylephlebitis: a case report and review of outcome in the antibiotic era. AJG 1996;91:1251-3.
27. Farin P, Paajanen H, Miettinen P. Intraoperative US diagnosis of pylephlebitis (portal vein thrombosis) as a complication of appendicitis: a case report. Abdom Imaging 1997;22:401-3.

28. Baddley JW, Singh D, Correa P, et al. Crohn's disease presenting as septic thrombophlebitis of the portal vein ( pylephlebitis ) : case report and review of the literature. *AJG* 1999;94:847-9.
29. Baril N, Wren S, Radin R, et al. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg* 1996 ; 172:449-53.
30. Lerman B, Garlock JH, Janowitz HD. Suppurative pylephlebitis with multiple liver abscesses complicating regional ileitis : review of literature 1940-60. *Ann Surg* 1962;155:441-8.
31. McKenzie CG. Pyogenic infection of liver secondary to infection in the portal drainage area. *Br Med J* 1964;2:1558-63.
32. Cohen J, Edleman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis : a review . *Am J Med* 1992;92:173-182.
33. Johansen K, Paun M. Duplex ultrasonography of the portal vein. *Surg Clin North Am* 1990; 70: 181-90.
34. Alpern MB, Rubin JM, Williams DM, et al. Porta hepatis : duplex doppler US with angiographic correlation. *Radiology* 1987;162:53-6.
35. Miller VE, Berland LL. Pulsed doppler duplex sonography and CT of portal vein thrombosis. *AJR* 1985;145:73-6.
36. Bismuth H, Franco D. Portal diversion for portal hypertension in early childhood. *Ann Surg* 1976 ; 183:439-47.

## Role of liver biopsy in patients with prolonged fever and/or abnormal liver function test in Human immunodeficiency virus infection

นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข, นพ.เผด็จ เวสภิกกุล  
พญ.วารภรณ์ พลเมือง, รศ.นพ.อำนาจ ศรีรัตนบัลล์  
สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 1. นิยาม Prolonged fever หรือ fever of unknown origin (FUO)

เป็นภาวะที่แพทย์มักมีปัญหาในการวินิจฉัยหาสาเหตุที่ทำให้เกิดไข้ ทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายเกินความจำเป็นในการสืบค้นเพื่อหาสาเหตุ หรือให้ยาปฏิชีวนะหลายชนิด โดยยังไม่ทราบเชื้อก่อโรคที่แน่นอน การหาสาเหตุของ prolonged fever ต้องอาศัยข้อมูลทางระบาดวิทยา และความละเอียดรอบคอบในการซักประวัติ และการตรวจร่างกายเป็นสำคัญ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานที่จะนำไปสู่การสืบค้นที่เหมาะสมต่อไป

Peterdorf RG<sup>(1)</sup> ให้คำจำกัดความ ของไข้ไม่ทราบสาเหตุ (FUO) ไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1961 ดังนี้

1. มีไข้ยาวนานกว่า 3 สัปดาห์
2. ไข้สูงกว่า หรือเท่ากับ  $38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) หลายครั้ง
3. ไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้ ทั้งที่รับไว้ตรวจสอบในรพ.นานกว่า 1 สัปดาห์

ปัจจุบันนี้ วัตฒนาการในการวินิจฉัยหาสาเหตุมีเพิ่มขึ้น และการพบไวรัส HIV (human immunodeficiency virus) ทำให้ภาวะไข้ไม่ทราบสาเหตุมีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม จึงได้มีผู้เสนอ นิยามของไข้ไม่ทราบสาเหตุใหม่

โดย Durack<sup>(2)</sup> ในปี ค.ศ. 1991 ดังแสดงใน ตารางที่ 1 ในความเห็นของผู้เขียน บางท่าน การมีไข้ 2 สัปดาห์ น่าจะวินิจฉัยไข้ไม่ทราบสาเหตุได้ ถ้านิยามส่วนอื่นเข้าได้หมด จากตารางที่ 1 จะเห็นว่านิยามของ FUO ในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกันโดยเฉพาะ HIV associated FUO ซึ่งเป็นไข้ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV และได้รับการสืบค้นหาสาเหตุของไข้ภายใน รพ.แล้ว เป็นเวลา 3 วันแล้วไม่พบสาเหตุ (รวมการเพาะเชื้อด้วยอย่างน้อย 2 วัน) หรืออาจสืบค้นแบบผู้ป่วยนอก นานกว่า 4 สัปดาห์ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อวัณโรค, Mycobacterium avium intracellulare (MAI), Toxoplasmosis, CMV infection, Pneumocystis carinii infection, Salmonellosis, Cryptococcosis, Histoplasmosis, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (non-Hodgkin's lymphoma) และ drug fever

สาเหตุของ FUO จากการศึกษาพบว่า classic FUO เกิดจากสาเหตุใหญ่ๆ 3 กลุ่ม คือ โรคติดเชื้อ มะเร็ง และ collagen vascular disease หรือ autoimmune disease โดยสาเหตุทั้ง 3 กลุ่มนี้ จะครอบคลุมสาเหตุของ FUO ประมาณร้อยละ 70-80 และสัดส่วนของสาเหตุแต่ละกลุ่ม อาจแตกต่างกันบ้างตามประชากร กลุ่มอายุ สถานที่ และระยะเวลาที่ศึกษา ดังตารางที่ 2 จะเห็นว่าสาเหตุของ FUO เกิดจากโรคติดเชื้อประมาณหนึ่งในสาม สำหรับสาเหตุจากมะเร็งและ collagen vascular disease จะใกล้เคียงกันคือประมาณร้อยละ 15 นอกจากนี้ FUO อาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆได้อีก ประมาณร้อยละ 15-20<sup>(3)</sup> เช่น granulomatous disease, drug fever, pulmonary embolism เป็นต้น มีผู้ป่วยบางส่วนประมาณร้อยละ 10-30 ที่ไม่พบสาเหตุของไข้แม้จะสืบค้นอย่างมาก

# ตารางที่ 1 ประเภทของ FUO\*

	Classic	Neutropenic	HIV associated	Nosocomial
ประเภทของผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในกลุ่มอื่น และมีไข้ นานกว่า 3 สัปดาห์	Total PMN น้อยกว่า 500/ลบ.มม. หรือคาดว่าจะน้อยกว่าใน 1-2 วัน	HIV positive	ไม่มีไข้ขณะรับไว้ใน รพ.
ระยะเวลาของไข้ ระหว่างการตรวจ วินิจฉัย	3 วัน " หรือมา ตรวจแบบผู้ป่วย นอก 3 ครั้ง	3 วัน "	3 วัน " หรือ 4 สัปดาห์ ในการ รักษาแบบผู้ป่วย นอก	3 วัน "
ตัวอย่างของสาเหตุ	การติดเชื้อ, มะเร็ง inflammatory disease, ไข้จากยา	การติดเชื้อบริเวณ Perianus, Aspergillosis, Candidiasis	M. a v i u m - intracellulare, วัณโรค, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง non-Hodgkin, ไข้จากยา	Septic thrombophlebitis, sinusitis, C. difficile colitis, ไข้จากยา

\* ไข้สูงกว่า หรือเท่ากับ 38.3°C (101°F) หลายครั้ง

\*\* รวมเวลาอย่างน้อย 2 วัน ของการเพาะเชื้อ

ปัจจุบัน เนื่องจากการวินิจฉัยโรคมียุคพัฒนาการมากขึ้น ได้มีการใช้วิธีการตรวจชนิด non invasive <sup>(3)</sup> และการตรวจทางจุลชีววิทยาที่สะดวก และมีความไวสูงขึ้น มีผลให้สาเหตุที่พบใน FUO เปลี่ยนแปลงไป

## ตารางที่ 2 แสดงสาเหตุของไข้ไม่ทราบสาเหตุในผู้ใหญ่

การศึกษา	เวลาที่ศึกษา (ค.ศ.)	จำนวนผู้ป่วย	สาเหตุ (%)				ไม่สามารถวินิจฉัยได้
			การติดเชื้อ	โรคทาง collagen-vascular	มะเร็ง	อื่น ๆ	
Peterdorf RG <sup>(1)</sup>	1952-57	100	36	13	19	25	7
Shoen RP <sup>(4)</sup>	1959-60	60	21	13	6	20	40
Deal WB, et al. <sup>(4)</sup>	1970	34	35	15	20	9	20
Fray R, et al. <sup>(8)</sup>	1976-70	49	43	14	27	6	10
Howard P Jr, et al. <sup>(7)</sup>	1969-76	100	37	19	31	8	5
Larson EB, et al. <sup>(8)</sup>	1970-80	105	30	16	31	10	12
ประจักษ์ และคณะ <sup>(9)</sup>	1981-86	50	42	16	30	6	6
Knockaert DC, et al. <sup>(10)</sup>	1980-89	199	22.5	21.5	7	26.5	22.5

จากตารางที่ 2 จะสังเกตได้ว่าข้อมูลของประเทศไทย เท่าที่มีรายงาน โดย นพ.ประจักษ์ และคณะ<sup>(9)</sup> นั้นพบว่า สาเหตุของ FUO ส่วนใหญ่ก็สอดคล้องกับข้อมูลของต่างประเทศ คือพบว่าการติดเชื้อ (42%) และมะเร็ง (30%) ยังคงเป็นสาเหตุหลักของ FUO อยู่

### 2. อุบัติการณ์ และสาเหตุของ FUO ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชดี

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชดีนั้น อุบัติการณ์ของ FUO มีได้ตั้งแต่ร้อยละ 7-21 ของผู้ป่วยเอชดีทั้งหมดที่รับไว้ในรพ.<sup>(11-13)</sup> ขึ้นกับเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค แต่จากข้อมูลของ Miralles P และคณะ<sup>(13)</sup> ที่ทำการศึกษาเรื่องนี้แบบย้อนหลังในปี ค.ศ. 1995 ประเทศสเปน โดยใช้เกณฑ์วินิจฉัยอย่างเข้มงวด

ตามนิยามที่กล่าวไว้ข้างต้นและผู้ป่วยที่นำเข้ามาอยู่ในการศึกษาเป็นFUO ชนิด community-acquired ทั้งสิ้น โดยมีผู้ป่วย FUO 50 คน จากผู้ป่วยเอดส์ทั้งหมด ที่รับไว้ในรพ. 580 คน (8.2%) ซึ่งมีค่า CD<sub>4</sub> เฉลี่ย 71/mm<sup>3</sup> สามารถตรวจพบสาเหตุได้ 44 คน (88%) และโรคติดเชื้อพบได้ถึง 82% จากผู้ป่วยทั้งหมด โดยมีสาเหตุจากวัณโรค (42%), visceral leishmaniasis (14%), disseminated Mycobacterium avium complex (14%) ดังตารางที่ 3 ส่วนอีก 6 คนที่ตรวจไม่พบสาเหตุนั้น 4 คน เสียชีวิตขณะมีไข้ และอีก 2 คน ไข้หายไปเอง

อย่างไรก็ตามสาเหตุของ FUO ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์ก็แตกต่างกันไปตามแต่ละพื้นที่ จึงมีความจำเป็นที่แต่ละประเทศต้องหาข้อมูลดังกล่าวไว้ด้วย ดังเช่นข้อมูลของ Armstrong WD<sup>(14)</sup> และคณะ จากเพนซิลวาเนีย สหรัฐอเมริกา ซึ่งทำการศึกษาเรื่องนี้แบบย้อนหลัง ระหว่างปี ค.ศ.1992-1997 รวบรวมผู้ป่วยได้ 70 คน มีค่า CD<sub>4</sub> เฉลี่ย 58/mm<sup>3</sup> ค่าเฉลี่ยของการมีไข้ยาวนาน 42 วัน พบสาเหตุของ FUO ได้ 56 คน (80%) โดยพบว่ามี 1 สาเหตุ 43 คน และอีก 13 คน พบมากกว่า 1 สาเหตุ ส่วนใหญ่เป็นสาเหตุจากการติดเชื้อ (88%) ดังตารางที่ 3 แสดงสาเหตุของ FUO ในผู้ป่วยเอดส์

Type of study /N	Miralles P, et al. <sup>(10)</sup>	Armstrong WS <sup>(14)</sup>
	1995 (Spain)	1999 (USA)
	Retrospective/50	Retrospective/70
Mean CD <sub>4</sub> count ( / mm <sup>3</sup> )	71	58
Median of fever (days)	39	42
Male : Female	5.3 : 1	4.9 : 1
Mean age (years)	30 ± 5	36 ± 7
Identified causes	88%	80%
- M. Tuberculosis	42%	5%
- Visceral leishmaniasis	14%	-
- Disseminated M. avium complex	14%	31%
- PCP infection	2%	13%
- CMV infection	2%	11%
- Disseminated Histoplasmosis	-	7%
- Lymphoma	4%	7%
- Drug fever	2%	3%

จากรายงานของ Armstrong WS นี้ สาเหตุของ FUO ตั้งแต่ปี ค.ศ.1992-1998 รวม 11 รายงาน (ทั้งจากยุโรป และสหรัฐอเมริกา) มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 609 ราย สาเหตุของ FUO ได้ทั้งสิ้น 88.8% โดยมีสาเหตุเรียงตามลำดับได้ ดังนี้

1. M. tuberculosis	35.7 %
2. M. avium complex	17.4 %
3. Leishmaniasis	10.9 %
4. Bacterial infection	7.6 %
5. PCP. infection	7.2 %
6. Neoplasm	6.8 % (ส่วนใหญ่เป็น lymphoma)
7. CMV infection	6.5%
8. Mycobacterium (other species)	4.6 %
9. Fungal infection	3.7 %
10. Toxoplasmosis	2.2 %

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และหัตถการต่างๆ ทั้ง noninvasive และ invasive ได้ถูกนำมาใช้เพื่อประเมินถึงสาเหตุของ FUO ซึ่งอาจแบ่งได้ 3 กลุ่ม

1. การตรวจที่ไม่ได้มี diagnostic clue จากอาการและอาการแสดง ได้แก่ long incubation blood cultures, stool cultures, parasite, syphilis, cryptococcal antigen, CSF examination จึงควรทำทุกราย



2. การตรวจเฉพาะโรคบางอย่างที่สงสัย ได้แก่ serology test for Leishmania, Toxoplasma, ultrasonography, serology for connective tissue disease
3. การตรวจที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยสูง ได้แก่ lymph node aspiration , bone marrow biopsy และการเพาะเชื้อวัณโรค

### 3. ความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์ กับการเจาะตับ : ข้อบ่งชี้-ข้อห้าม และภาวะแทรกซ้อน

จากข้อแนะนำดังกล่าว ไม่ได้กล่าวรวมถึงการเจาะตับไว้ด้วย ทั้งนี้คงต้องคำนึงถึงข้อบ่งชี้<sup>(15)</sup>, ข้อห้ามในการทำ, ประโยชน์ที่ได้จากการเจาะตับ เมื่อเทียบกับวิธีการตรวจอื่นๆ, ข้อจำกัดของความจำเพาะของค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติกับสาเหตุของ FUO ที่จะทราบจากการเจาะตับ และภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้น จากข้อมูลของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์จำนวน 635 คน<sup>(16)</sup> พบว่ามีตับโต 60%, ตาเหลือง 11%, มีความผิดปกติของค่าการทำงานของตับอย่างน้อย 1 ตัว 78% โดยพบว่าเป็น transaminase สูงผิดปกติ 61% และ alkaline phosphatase สูงผิดปกติ 51% ดังนั้นก่อนที่จะพิจารณาทำการเจาะตับจึงควรทราบข้อมูลพื้นฐานเหล่านี้ก่อน

ข้อมูลของความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์ในประเทศไทย จากการเจาะตับ ซึ่งรายงานโดย นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ และคณะ<sup>(17)</sup> ศึกษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์ ที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติ จำนวน 46 คน ผู้ชาย 41 และผู้หญิง 5 คน อายุเฉลี่ย  $31 \pm 6$  ปี โดยพบว่ามีสาเหตุจากเชื้อวัณโรคถึง 15 คน (32.6%) ในผู้ป่วย 15 คนนี้ พบว่ามีต่อมน้ำเหลืองโต และตรวจ

พบเชื้อวัณโรคจากการเจาะต่อมน้ำเหลืองถึง 73.3%, เชื้ออื่นๆ ที่พบมี Histoplasmosis 6 คน (13.04%), Cryptococcosis 6 คน (13.04%), Penicilliosis 4 คน (8.7%), ไวรัสตับอักเสบ ซี 1 คน, ไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี 1 คน, fatty liver 2 คน, granuloma 8 คน (AFB-negative), ตับอักเสบจากยา 1 คน และพยาธิสภาพที่ไม่มีความจำเพาะ 5 คน (โดยผู้ป่วย 3 คนที่ตรวจพบการติดเชื้อ 2 ชนิดร่วมกัน)

---

#### ข้อบ่งชี้ของการเจาะตับ

---

Evaluation of abnormal liver function tests

Evaluation and staging of chronic hepatitis

Identification and staging of alcoholic liver disease

**Recognition of systemic inflammatory or granulomatous disorders**

**Evaluation of fever of unknown origin**

Evaluation of the type and extent of drug-induced liver injury

Identification and determination of nature of intrahepatic masses

Diagnosis of multisystem infiltrative disorders

Evaluation of cholestatic liver disease (primary cirrhosis,  
primary sclerosing cholangitis)

Screening of relatives of patients with familial diseases

**Obtaining of tissue to culture infectious agents (e.g. mycobacteria)**

Evaluation of effectiveness of therapies for liver disease

(e.g., Wilson's disease, hemochromatosis, autoimmune hepatitis, chronic viral hepatitis)

Evaluation of status of the liver following transplantation

---

### ข้อห้ามในการเจาะตับ

Absolute	Relative
Coagulopathy	Ascites
Prothrombin time > 3-4 seconds over control	Infections in right pleural cavity
Platelets < 60,000/mm <sup>3</sup>	Infection below right diaphragm
Prolonged bleeding time	
Unavailability of blood transfusion support	
Suspected echinococcal disease	
Presumed hemangioma	
Uncooperative patient	

ภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะตับ<sup>(15)</sup> นั้น หากทำถูกต้องตามขั้นตอน โดยเฉพาะถ้าใช้อัลตราซาวด์ เป็นตัววางแผนทาง<sup>(18)</sup> จะช่วยลดปัญหานี้ได้มาก ภาวะแทรกซ้อนของการเจาะตับมีได้ดังนี้

1. อาการปวดบริเวณที่เจาะตับ (5-15%)
2. เลือดออกในช่องท้อง หรือในผิวหนัง (0.11-0.24%)
3. เยื่อช่องท้องอักเสบจากน้ำดี พบในระยะที่มีตัวเหลือง ตาเหลือง มาก จากมีการอุดตันของท่อน้ำดี หรือเจาะเข้าไปในถุงน้ำดี ในกรณีนี้ ควรรีบปรึกษาศัลยแพทย์
4. การแพ้ยาชาเฉพาะที่
5. ความดันเลือดต่ำ เกิดจากการตกเลือด ความเจ็บปวด แพ้ยาชาเฉพาะที่ หรือไม่ทราบสาเหตุ
6. การไอเป็นเลือด หรือภาวะอากาศในโพรงเยื่อหุ้มปอด เกิดจาก ตำแหน่งที่เจาะสูงเกินไป ทำให้เข็มแทงเข้าไปในเนื้อปอด

7. การเจาะเข้าไปในลำไส้หรือไต

8. เสียชีวิต (0.03%)

ดังนั้นจึงมีข้อแนะนำการปฏิบัติหลังทำการเจาะตับไว้ดังนี้

1. ให้ผู้ป่วยนอนตะแคงขวาทับบนหมอนทรายที่เตรียมไว้ นานประมาณ 4 ชั่วโมง
2. บันทึกชีพจร ความดันเลือด การหายใจ ทุกครึ่งชั่วโมง เป็นเวลา 2 ชั่วโมง หลังจากนั้นทุก 1 ชั่วโมง อีก 6 ชั่วโมง และควรให้ผู้ป่วยนอนพักอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง ก่อนให้กลับบ้าน
3. ตรวจ hematocrit 6 ชั่วโมง หลังเจาะเนื้อตับ

สำหรับข้อมูลของภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะตับในประเทศไทย มีรายงานไว้หลายรายงานดังสรุปไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนของการเจาะตับในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2495-2536

	รพ.ศิริราช <sup>(19)</sup> พ.ศ. 2495	รพ.ราชวิถี <sup>(20)</sup> พ.ศ. 2527	รพ.รามธิบดี <sup>(21)</sup> พ.ศ. 2536
จำนวนครั้งของการเจาะตับ	48	100	97
ชนิดเข็ม	-	Vim-Silverman	Tru-cut
Ultrasound-guided	no	yes	yes
ภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด	6	0	10
- Pluritis	3	-	-
- Pain (severe)	2	-	-
- Bile peritonitis	1	-	-
- Fever	-	-	6
- Bleeding	-	-	3
- Hemobilia	-	-	1
- Mortality rate	0	0	0

อย่างไรก็ตามในเรื่องของภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์นั้น มีรายงานของ Schwarz และคณะ<sup>(22)</sup> พบว่าเลือดออกในช่องท้องที่สูงขึ้น โดยได้ทำการเจาะตับ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ 100 คน พบว่ามีภาวะเลือดออกในช่องท้อง ซึ่งหมายถึงภาวะที่มีค่า hematocrit ลดลงจากเดิมมากกว่า 10% ถึง 5 คน (5%) จึงควรระมัดระวังมากยิ่งขึ้น

#### 4. ผลที่ได้จากการเจาะตับ เปรียบเทียบกับวิธีการตรวจอื่นๆ ในการวินิจฉัยภาวะไขมันพอกตับ

ข้อมูลส่วนใหญ่มาจากการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งรายงานไว้ว่า ผลของการเจาะตับช่วยในการวินิจฉัย FUO ได้ 11%<sup>(13)</sup> (จากผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะตับ 9 คน) ขณะที่ผลของการเจาะไขกระดูก ช่วยในการวินิจฉัย FUO ได้ 51% (31 คน) และผลจาก lymph node biopsy ได้คำตอบ 77% (9 คน) ต่อมา มีการศึกษาชนิดไปข้างหน้า โดยเปรียบเทียบผลระหว่างการเจาะตับและการเจาะไขกระดูก ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์และมี FUO ดังในตารางที่ 5

จากตารางที่ 5 จะเห็นว่า ประโยชน์ของการเจาะตับจะได้ผลประมาณ 20-54% ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์และมี FUO โดยจะได้คำตอบมากในกลุ่มสาเหตุจากโรคติดเชื้อ เช่นการศึกษาของ Cappell<sup>(23)</sup> และคณะ ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการเจาะตับต่างๆ กัน โดย 83% ของผู้ป่วยทั้งหมด 36 คน มีข้อบ่งชี้ของการเจาะตับจากการมีไขมันพอกตับ กลุ่มอื่นๆ มีข้อบ่งชี้ดังนี้ คือ มีค่าการทำงานของตับ โดยเฉพาะค่า alkaline phosphatase สูงกว่าปกติ 2 เท่าขึ้นไป ในขณะที่การศึกษาของ Prego<sup>(24)</sup> และคณะนั้น มีจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อย แต่มีข้อเด่นที่ทำการเปรียบเทียบผลการวินิจฉัยของการเจาะตับ และการ

เจาะไขกระดูกไปพร้อมๆ กัน ส่วนการศึกษาของ Cavicchi <sup>(25)</sup> นั้น ผู้ป่วยทุกราย จะได้รับการตรวจหาสาเหตุของการติดเชื้อโดยวิธีพื้นฐาน ซึ่งได้แก่ การเพาะเชื้อจากเลือด, การเจาะไขกระดูก ไม่พบสาเหตุ จึงทำการเจาะตับ และมีค่าการทำงานตับโดยเฉพาะ alkaline phosphatase สูงเฉลี่ย 6.2 เท่า ระยะเวลาที่ได้คำตอบมักอยู่ในช่วง 3 วัน ซึ่งถือว่ารวดเร็ว ส่วนภาวะแทรกซ้อนไม่ได้แตกต่างจากผู้ป่วยปกติ จากการศึกษาของหลายแห่งก็พบว่า lab parameters ต่างๆ เช่น alkaline phosphatase, CD4, ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาส ไม่ช่วยในการทำนายว่าการเจาะตับจะทราบสาเหตุ

ดังนั้น ถ้าเปรียบเทียบอันตรายที่เกิดจากหัตถการระหว่างการเจาะตับและการเจาะไขกระดูก การเจาะตับมีโอกาสเสี่ยงอันตรายมากกว่า การพิจารณาเลือกวิธีการตรวจใดๆ จึงต้องคำนึงถึงความพร้อม, ความชำนาญในการทำหัตถการ, พยาธิแพทย์, ศัลยแพทย์ที่พร้อมจะดูแลผู้ป่วยเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะตับ และข้อมูลพื้นฐานของสาเหตุ FUO ของแต่ละสถาบัน ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะมีความแตกต่างกันไป ดังเช่น ข้อมูลของผลการเจาะไขกระดูกหาสาเหตุของโรคติดเชื้อในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอ็ดส์ของร.พ.จุฬาลงกรณ์ <sup>(28)</sup> ตั้งแต่ปีค.ศ.1993-1998 จำนวน 301 ครั้ง สามารถตรวจพบสาเหตุได้ ร้อยละ 39.2 โดยมีสาเหตุหลักจากวัณโรค (9.96%), Histoplasmosis/Penicilliosis (7.97%), Cryptococcosis (3.65%) ในขณะที่การศึกษาของ น.พ. สุรพล สุวรรณกุลและคณะ จาก ร.พ.ศิริราช <sup>(29)</sup> ปีพ.ศ. 2541 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอ็ดส์และมี FUO 104 คน จะพบสาเหตุได้ถึง 91 คน (87.5%) ด้วยวิธีการเพาะเชื้อจากเลือดโดยใช้อาหารพิเศษ (Bactec media) และมีสาเหตุจาก disseminated

Mycobacterium avium complex (24%), วัณโรค (20.2%), Cryptococcosis (5.8%), Penicillosis (5.8%), Histoplasmosis (1.9%) เป็นต้น

มีการสรุปแนวทางการตรวจวินิจฉัยโรคตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และมี FUO โดย Poles MA <sup>(28)</sup> และคณะดั่งในแผนภูมิที่ 1 ซึ่งแต่ละประเทศควรจะมีการปรับปรุงตามข้อมูลพื้นฐานของตนเองและกำหนดแนวทางในการปฏิบัติไว้ใช้ต่อไป

### สรุป

การเลือกหัตถการ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยสาเหตุของ FUO ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีนั้น จะต้องพิจารณาหลักพื้นฐาน ได้แก่ ข้อบ่งชี้, ข้อห้าม, ภาวะแทรกซ้อนของหัตถการนั้นๆ, ข้อจำกัดของแต่ละสถาบัน เช่น การอ่านผลโดยพยาธิแพทย์, การรองรับปัญหาจากภาวะแทรกซ้อนโดยศัลยแพทย์ หากพิจารณาข้อมูลเหล่านี้แล้ว ไม่มีข้อขัดข้องใดๆ การเจาะตับเป็นหัตถการที่จะช่วยให้ทราบสาเหตุ โดยเฉพาะหากสงสัยสาเหตุของ FUO นั้นว่าเป็นจากโรคติดเชื้อเช่น mycobacteria ส่วนการเจาะไขกระดูกก็ช่วยให้ทราบสาเหตุได้เช่นกัน ถึงแม้ผลที่ได้จะต่ำกว่าการเจาะตับอยู่บ้าง แต่ความปลอดภัยจะมีมากกว่า แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยจึงต้องพิจารณาด้วยความรอบคอบก่อนตัดสินใจทำหัตถการใดๆก็ตาม ทั้งนี้เพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วยนั่นเอง

ตารางที่ 5 แสดงผลการเปรียบเทียบการเจาะตับและการเจาะไขกระดูก เพื่อหาสาเหตุของ FUO ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

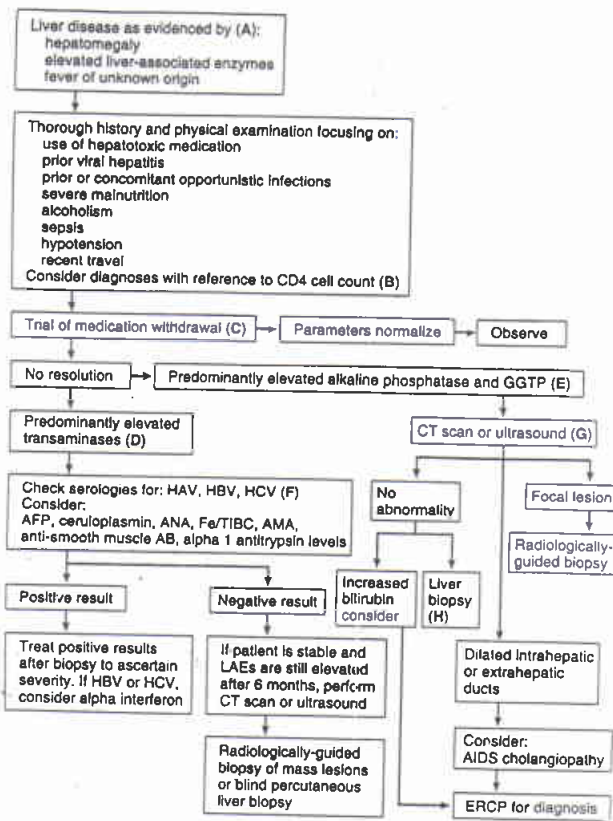
	Cappell MS, et al <sup>(23)</sup> 1990 (retrospective)	Prego W, et al <sup>(24)</sup> 1990 (prospective)	Cavicchi M, et al <sup>(25)</sup> 1994 (prospective)	Engels E <sup>(26)</sup> 1995 (retrospective)	Roger PM <sup>(27)</sup> 1996 (retrospective)
- จำนวนผู้ป่วย	36	12	24	69	98
- mean age (years)	33.2 ± 1.0	35	38 ± 9	No data	34 ± 6
- หาสาเหตุได้ (%)	50%	8 (66.6%)	13 (54%)	No data	No data
- สาเหตุ (จำนวน)	Mycobacteria (15) CMV (2). Schistosomiasis (1)	MAC (5) M.Tb (3)	MAC (5), M.Tb (4) CMV (3), Leishmaniasis(2)	MAC (20), M.Tb(2), Histoplasmosis(5) Lymphoma(5)	M.Tb (10), MAC (6)
- Blood culture positive	2/36 (5.5%)	6/8 (75%)	0%*	22/69 (32%)**	9/17 (53%)
- Bone marrow positive	0/15 (0%)	4/12 (33.3%)	0%	22/69 (32%)	4/10 (40%)
- Liver biopsy positive	18/36 (50%)	6/12 (50%)	13/24 (54%)	No data	21/98 (20%***)
- AFP positive in bone marrow	No data	2/4 (50%)	No data	No data	No data
- AFB in liver biopsy	No data	6/6 (100%)	9/13 (69.2%)	No data	No data
- มี abnormal liver function ในกลุ่มที่ biopsy liver biopsy	89%	6/6 (100%)	100%	No data	No data
- High alk. phos.	mean > normal 3 times	5/6 (83.3%)	100%	No data	No data

\* This data had been identified by means of routine investigations (blood cultures, bone marrow biopsy and cultures)

\*\* This test (hemo-culture) was made on the basis of Isolator (Dupont) test and the mean time for isolated organisms was 18+/-11 days

\*\*\*The yield was lower than other study and liver culture became positive 68% (median incubation time 28 days and mean alkaline phosphatase was 2-3 times higher than normal)





**FIG. 1** Diagnostic algorithm for liver disease in patients with AIDS. (A), Up to 90% of patients with AIDS have abnormalities of their liver-associated enzymes at presentation. An enlarged liver can be detected on physical examination in 60% to 73%, and on autopsy in 84%. Liver biopsy may be diagnostic in 58.2% of patients with fever of unknown origin who have already undergone a nondiagnostic workup that included bone marrow biopsy. (B), An HIV-infected patient with a normal CD4 cell count is unlikely to have an opportunistic infection of the liver but may have MTB or KS, whereas patients with CD4 cell counts below 100 become susceptible to MAC or CMV infection. (C), Up to 90% of AIDS patients are treated with at least one drug associated with hepatotoxicity (see Table 2). (D), Hepatocellular patterns reflect liver injury and cell necrosis or increased cellular permeability. Marked elevations are usually caused by typical and HIV-related viral hepatitis, drug-induced or toxin-induced liver injury or ischemic injury. (E), Elevations of alkaline phosphatase occur as a result of obstructed bile flow of either the intrahepatic or extrahepatic biliary tree. The sensitivity and specificity of an alkaline phosphatase >300 IU/L for a diagnosis was 75%. (F), Testing for HCV usually involves a 2nd generation assay, which provides good sensitivity but low specificity. Confirmatory testing with a RIBA test is necessary to improve specificity. PCR can be used in patients with an indeterminate RIBA. (G), CT has the advantage of better delineation of focal lesions, intra-abdominal nodes and the spleen, whereas ultrasound is less expensive and a more sensitive test for biliary disease. They are both limited by poor sensitivity and specificity. Liver-spleen scan is also helpful in delineating focal parenchymal hepatic defects or hepatosplenomegaly. (H), Liver biopsy is a safe procedure with a morbidity of .1% to .8% and a mortality of 0% to .12%. Liver biopsy reveals a specific diagnosis in between 30% to 80%. Liver biopsy may yield important prognostic information.

## References:

1. Peterdorf RG, Beeson P. Fever of unknown origin : Report of 100 cases. *Medicine* 1961;40 : 1-30.
2. Durack D, Street A. Fever of unknown origin reexamined and redefined. In : Remington J, Swartz M, eds. *Current Clinical Topics of Infectious Disease*. St. Louis, Mosby-Year Book, Inc., 1991 : 35-51.
3. Petersdorf RG. Fever of unknown origin : An old friend revisited(editorials). *Arch Intern Med* 1992;152 : 21-2.
4. Shoen RP, Van Ommen RA. Fever of obscure origin. *Am J Med* 1963;34 :486-99.
5. Deal WB. Fever of unknown origin. *Postgrad Med* 1971;50 : 182-8.
6. Fraya R, Uwaydah M. Fever of unknown origin(abstract). *Lab Med J* 1973;26 : 49.
7. Howard P Jr, Hahn HH, Palmer PL, et al. Fever of unknown origin : A prospective study of 100 patients(abstract). *Tex Med* 1977;73:56-9.
8. Larson EB, Featherstone HJ, Peterdorf RG. Fever of undetermined origin : Diagnosis and follow up of 105 cases 1970-1980. *Medicine* 1982;61 : 269-92.
9. ประจักษ์ มุทธอ. Fever of unknown origin. *ตำราอายุรศาสตร์* 3;1995 : 954-63.
10. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s:An update of the diagnostic spectrum.*Arch Intern Med*1992;152:51-5
11. Genne D, Chave JP, Glanser MP. Fever of unknown origin in a cohort of HIV-positive patients (abstract) *Schweiz Med Wochenschr* 1992;122 : 1797-802.
12. Bissuel F, Leport C, Perronne C, Longuet P, Salmon-Ceren D, Vilde JL. Cause and management of fever of unknown origin in 57 HIV infected patients (abstract no 1076). In: *Program and abstracts of the 32 nd Interscience conference on Antimicrobial agent and chemotherapy (Anaheim)*. Washington DC : American Society for Microbiology 1992.

13. Miralles P, Moreno S, Perez-Tascon M, Cosin J, Diaz MD, Bonza E. Fever of uncertain origin in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1995;20 (April) : 872-5.
14. Armstrong WS, Katz JT, Kazanjian PH. Human immunodeficiency virus-associated fever of unknown origin : A study of 70 patients in the United States and Review. Clin Infect Dis 1999;28 : 341-5.
15. Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Liver function test and the objective evaluation of the patient with liver disease. In : Zakim D, Boyer TD, editors. Hepatology : A Textbook of liver disease 3 rd ed. Saunders, Philadelphia, 1996 : 813-5.
16. Bonacini M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. Am J Med 1992;92 : 404-9.
17. Piratvisuth T, Siripaitoon P, Sriplug H, Ovartlamporn B. Findings and benefit of liver biopsies in 46 patients infected with human immunodeficiency virus. J Gastroenterol Hepatol 1999;14 : 146-9.
18. Younossi ZM, Teran JC, Ganiats TG, Carey WD. Ultrasound-Guided liver biopsy for parenchyma liver disease: An economic analysis. Dig Dis Sci 1998;43(1):46-50.
19. วิกิจ วีรานุกัตติ. Liver Biopsy from 48 biopsies in 40 cases: จดหมายเหตุทางแพทย์ 2495: 35(3) : 21-58.
20. เฟื่องเพชร เกียรติเสวี. A new diagnosis of carcinoma of liver by liver biopsy under ultrasonic guidance, experienced with 100 patients. วารสารกรมการแพทย์ 2527: 9 (9) : 629-36.
21. Pongchairerks P. Ultrasound-guided liver biopsy : accuracy, safety and sonographic findings. J Med Ass Thai 1993;77(11) : 597-600.
22. Schwarz E, Lew R, Dicker MA. Complications of liver biopsies in patients seropositive for human immunodeficiency virus (HIV).Gastroenterol1993;4:A77.
23. Cappell MS, Schwartz MS. Clinical utility of liver biopsy in patients with serum antibodies to the human immunodeficiency virus . Am J Med 1990;88 : 123-30.

24. Prego W, Glatt AE, Roy V, Thelmo W, Dinscoy H, Raufman JP. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1990;150 : 33-6.
25. Cavicchi M, Pialoux G, Carnot F, Offredo C, Romana C, Desflandes P, et al. Value of liver biopsy for the rapid diagnosis of infection in human immunodeficiency virus-infected patients who have unexplained fever and elevated serum levels of alkaline phosphatase or gamma glutamyl transferase . *Clin Infect Dis* 1995;20 : 606-10.
26. Engels E, Marks PW, Kazanjian P. Usefulness of bone marrow examination in the evaluation of unexplained fevers in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21 : 427-8.
27. Roger PM, Mondain V, Saint Paul MC, Carles M, Taillan B, Fuzibet JG, et al. Liver biopsy is not useful in the diagnosis of Mycobacterial infections in patients who are infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23 : 1302-4.
28. Wannakrairot P, Sutcharitchan P , Intrapetch P , Jiaruvuthisan MM. Yield of bone marrow biopsy in the diagnosis of disseminated infections in HIV- infected patients (abstract). *Thai J Hematol Transfuse Med* 1999;9(1) : 61.
29. Suwanagool S, Kolladarungkri T, Leelarasamee A, Chuenarom V, Jearanaisilavong J, Chairasert A. Prolonged fever due to Mycobacterium Avium Complex (MAC) disease in advanced HIV infection : A public health concern . *J Med Assoc Thai* 1998;81(11):893-905.
30. Poles MA, Lew EA, Dieterich DT. Diagnosis and treatment of hepatic disease in patients with HIV. In : Kotler DP, editor. *Gastroenterology Clinics of North America : HIV Infection and Gastrointestinal Tract*. WB. Saunders, Philadelphia, 1997;26(2) : 291-321.

## Gastrointestinal Cytomegalovirus Diseases

พญ. ปิยะธิดา นุญทิ

นพ. จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา

กลุ่มงานอายุรกรรม, รพ.ราชวิถี

*Cytomegalovirus* (CMV) เป็น DNA virus จัดอยู่ในกลุ่ม Herpes group ซึ่งรวมทั้ง *Varicella Zoster virus*, *Herpes virus*, *Epstein-Barr virus* และ *Human Herpes virus 6* (HHS 6). ประมาณ 50-80% ของประชากรมี CMV antibodies ในกลุ่มประชากรทั่วไป CMV infection ไม่มีอาการแสดงแต่ใน immunocompromised host และผู้ป่วยที่ได้รับ organ transplant อาการแสดงจะรุนแรง

### Definitions: <sup>(1,2,3)</sup>

**CMV Infection** คือการตรวจพบ CMV virus จากเลือด ปัสสาวะ และเสมหะ หรือการตรวจพบ CMV Ig M หรือมีการเพิ่มขึ้นของ CMV Ig G titer > 4 เท่า โดยที่ไม่มีอาการแสดง

**CMV Disease** คือ CMV infection ที่มีกลุ่มอาการแสดงทางคลินิก

**Primary Infection** ใน healthy adult ส่วนมากไม่มีอาการแสดงหรือมี mild mononucleosis like syndrome คือมีไข้ ปวดเมื่อยตามตัว ม้ามโตและมี atypical lymphocyte ใน peripheral blood หลังจากนั้นก็เข้า latency ซึ่ง virus จะอยู่ใน non-replicate state ผู้ป่วยที่อยู่ใน latent infection ไม่มีอาการแสดงและไม่มี

CMV antibody ตำแหน่งของ viral latency ไม่ทราบชัดเจนแต่สามารถพบได้ใน lymphocyte, monocytes, polymorphonuclear leukocytes ได้

**Reactivation of latent virus** ผู้ป่วยเคยได้รับ CMV มาก่อนแล้วเข้าสู่ latency และเมื่อมีภาวะ immunodeficiency จึงเกิด CMV disease

**Reinfection with new virus (Superinfection)** คือการติดเชื้อ CMV ที่ต่างสายพันธุ์ ในผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อ CMV ก่อนหน้านี้แล้ว

#### **Modes of CMV Transmission:** <sup>(4)</sup>

##### 1) Blood transfusion

อัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับจำนวน unit ของเลือดที่ได้รับ อัตราเสี่ยงอยู่ประมาณ 5-12% ต่อ unit Overall risk 2.4 seroconversion ต่อ 100 units. Infection ในกลุ่มนี้จะไม่มีอาการแสดงยกเว้นในผู้ป่วยที่มี immunodeficiency

##### 2) Venereal Transmission

##### 3) Cervical infection during pregnancy and perinatal transmission

##### 4) Congenital infection

##### 5) Donated organ or tissue as a source of infection

#### **Risk Factors in developing CMV Infection** <sup>(1, 2, 3, 5)</sup>

##### 1) Age > 65 years old <sup>(6,7)</sup>

2) Solid Organ Transplant patients- ปัจจัยเสี่ยงขึ้นอยู่กับ seropositivity of donor, use of antilymphocyte therapy โดยเฉพาะ OKT3 และในกลุ่ม retransplantation

3) Immunosuppressive conditions:

Acquired Immunodeficiency Syndrome อัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มี  $CD4 < 50-100/mm^3$

Malignancy โดยเฉพาะในกลุ่มของ myelo หรือ lymphoproliferative disorder

Immunosuppressive drugs <sup>(8)</sup> - Glucocorticoid- High dose (>40mg/day) ทำให้มี suppression ของ lymphocyte activation และลด antibody production ที่สร้างโดย B-cells และการใช้ high dose steroid ร่วมกับ cyclosporin, Azathioprine และ Tacrolimus (FK 506) เพิ่มอัตราเสี่ยงในการเกิด CMV infection

Cyclosporin

Azathioprine

Tacrolimus

Antilymphocyte antibodies: OKT3

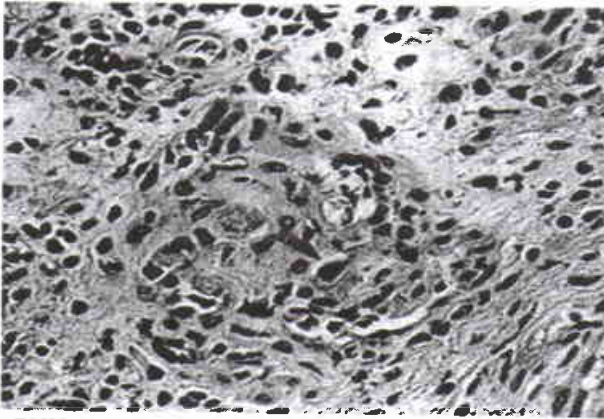
Antithymocyte globulin

**Pathology:** <sup>(1, 2, 3)</sup>

Gross appearance และ location ใน GI tract ไม่แตกต่างกันในกลุ่ม immunocompetent, AIDS และ organ transplant ใน GI tract, เซลล์ที่ถูก infect มากที่สุดคือ vascular endothelial cells รวมทั้ง fibroblasts, smooth muscle cells และ glandular epithelium. หลังจากนั้นก็จะเกิดการอักเสบและ tissue

necrosis โดยการที่มี vascular occlusion เป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิด tissue injury

ลักษณะของ microscopic finding ที่สำคัญคือการตรวจพบ cytomegalic cells หรือ large cells ที่มี basophilic intracytoplasmic inclusions และ eosinophilic intranuclear ใน mucosal biopsies โดยการย้อมด้วย hematoxylin and eosin



**CMV esophagitis** Light micrograph from a patient with esophagitis due to cytomegalovirus (CMV) shows mucosal inflammation and large cells containing eosinophilic intranuclear and basophilic intracytoplasmic inclusions (arrow). Courtesy of Robert Odze, MD.

Figure 1. Microbiology of CMV



## Gastrointestinal CMV Disease in Different Hosts:

### Immunocompetent Hosts:

Surawicz, CM และ Myerson D<sup>(9)</sup> รายงาน CMV colitis ในผู้ป่วย 3 รายที่ไม่มี immunocompromised condition โดยผู้ป่วย 2 รายมีประวัติ anal intercourse ซึ่งอาจจะเป็น mode of CMV transmission ส่วนอีก 1 รายเป็นผู้หญิงอายุ 70 ปีไม่พบ possible mode of transmission.

Chang AN และ Ng Irene จาก Hong Kong<sup>(10)</sup> รายงาน CMV infection ของ GI tract ใน non-AIDS จำนวน 19 รายซึ่ง 4 รายมี underlying disease ทำให้เกิดภาวะ immunodeficiency อาการแสดงของผู้ป่วยที่พบบ่อยที่สุดคือ GI bleeding (66.6%), diarrhea (13%) และ abdominal pain (6.7%). Site of involvement ที่พบบ่อยคือ large intestine (47.9%), Duodenum (21.7%), Stomach (17.4%) และ Esophagus (8.7%). Endoscope พบ ulcerations 69.6% Overall mortality สูงถึง 80% ในกลุ่ม healthy population เปรียบเทียบกับกลุ่ม immunosuppressive conditions

### Acquired Immunodeficiency Syndrome:

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ที่มี gastrointestinal CMV จะมี  $CD_4 < 50-100/mm^3$ <sup>(3,4)</sup>  
<sup>11,12)</sup> Mechanism ของ CMV infection ในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ reactivation และ superinfection โดยมากผู้ป่วยเคยได้รับ CMV มาก่อนแล้วถูกกระตุ้นทำให้เกิด CMV disease โดยภาวะ immunodeficiency<sup>(2)</sup> Wilcox CM, et al<sup>(13)</sup> ศึกษา CMV esophagitis ในผู้ป่วย AIDS พบว่า  $CD_4$  count อยู่ระหว่าง  $1-120/mm^3$  (mean  $11/mm^3$ ) Anatomical location เริ่มตั้งแต่ mouth to anus

ผู้ป่วยที่มี esophagitis จะมีอาการ dysphagia, odynophagia และ retrosternal esophageal pain สาเหตุของ esophagitis ที่พบบ่อยในผู้ป่วย AIDS คือ candidiasis<sup>(11)</sup> ดังนั้นผู้ป่วยที่มี oral thrushs และมีอาการ dysphagia จึงแนะนำให้รักษาด้วยยา antifungal (Ketoconazole 200mg/day หรือ Fluconazole 100mg/day X 7-14 วัน)<sup>(11)</sup> Wilcox CM, et al<sup>(13)</sup> ศึกษา esophageal symptoms ในกลุ่มผู้ป่วย HIV(+) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา antifungal (n=74) พบว่า 27% เป็นผลจาก CMV

Ulcers จาก CMV จะอยู่ที่ middle esophagus (57%) และบริเวณ distal esophagus (32%) ขนาดของ ulcers ส่วนใหญ่ > 1 cm. ขนาด > 2 cm พบประมาณ 28% ของผู้ป่วย Multiple ulcers<sup>(11)</sup> พบประมาณ 58% นอกจากนี้ ulcers อาจมีลักษณะเป็น heaped up ulcer หรือเป็น exophytic mass ขนาดใหญ่คล้าย carcinoma ได้

CMV colitis เป็นหนึ่งในสาเหตุของ chronic diarrhea ในผู้ป่วย AIDS. อาการปวดท้องเป็นลักษณะเด่น บางครั้งมี episodic GI bleeding ได้<sup>(11, 12)</sup>

#### **Solid Organ Transplant:** <sup>(1, 14)</sup>

Cytomegalovirus เป็น infectious complication ที่พบบ่อยที่สุดหลังการเปลี่ยนอวัยวะ อุบัติการณ์การเกิดโรคอยู่ประมาณ 60-70% เป็น symptomatic CMV ประมาณ 40-60%, 2-10% เป็น GI CMV disease

Stratta, et al ศึกษา CMV infection ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนตับพบปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอยู่ 3 ปัจจัย โดย univariate analysis คือ<sup>(3)</sup>

1. Seropositivity of Donor. Marin E และคณะ<sup>(15)</sup> ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของ seropositivity ของ donor (D) และ recipient (R) กับอัตราการเกิด CMV infection และ disease

	n	CMV infection	CMV disease	CMV hepatitis
D+/R-	44	34(77%)	27(61%)	21(48%)
D+/R+	73	43(66%)	17(23%)	10(14%)
D-/R+	72	35(49%)	7(10%)	5(7%)
D-/R-	29	3(10%)	3(10%)	2(7%)

จากตารางจะพบว่า D+ จะมีอัตราการเกิด CMV infection 66-77% โดยเป็น CMV disease 23-61% ในขณะที่ D- มีอัตราการเกิด CMV infection อยู่ประมาณ 10-49% โดยที่ประมาณ 10% เป็น CMV disease

**Patterns ของ CMV infection ในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ<sup>(2)</sup>**

- Primary infection- ใน D+/R- เซลล์ภายใน donor organ เป็น source ของ CMV ทำให้เกิด primary infection นอกจากนั้น leukocytes ใน blood products ยังเป็น source ของ CMV infection
- Reactivation เกิดใน CMV seropositivity recipients ซึ่งได้รับเชื้อ CMV ก่อนได้รับการเปลี่ยนอวัยวะและเกิด reactivation ของ latent virus จากการที่ได้รับ immunosuppressive drugs โดยเฉพาะ antilymphocyte antibody
- Superinfection – เกิดใน D+/R+ โดย recipient เกิด infection จากการได้รับ CMV(+) donor การตรวจ CMV strain โดยวิธี DNA restriction enzyme analysis บอกว่า CMV เป็นของ donor

2. Use of antilymphocyte antibody โดยเฉพาะ OKT3 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ antilymphocyte antibody (52.5% VS 25.2%,  $P < 0.01$ ) onset ของ CMV disease อยู่ประมาณ 15 วันหลังได้ antilymphocyte therapy<sup>(3)</sup>

3. Retransplantation. ในกลุ่ม retransplantation, CMV disease สูงกว่ากลุ่ม primary transplantation อย่างมีนัยสำคัญ (51.5% VS 27.5%,  $P=0.01$ )<sup>(3)</sup>

โดยมาก CMV disease จะพบในช่วง 3 เดือนแรกหลัง transplantation peak อยู่ประมาณสัปดาห์ที่ 3-4 (mean 28 วัน) Late occurrence (>3 เดือน) มีความสัมพันธ์กับการเพิ่ม doses ของ immunosuppressive drugs ใช้รักษา prolonged rejection<sup>(3,14,16)</sup> GI CMV มีรายงานตั้งแต่ 2-10% และการทำ routine endoscope, GI CMV มีอัตราเพิ่มขึ้นสูงถึง 33-45%<sup>(14, 17)</sup> GI involvement เกิดได้ทุกส่วนของ GI ตั้งแต่ esophagus, stomach, small bowels, colon<sup>(2,3,14,16, 17, 18)</sup>

#### Clinical Manifestations:

อาการแสดงจะขึ้นอยู่กับ site ของ infection CMV สามารถทำให้เกิด diffuse inflammation และ ulcerations ตลอดทั้ง GI tract และสามารถทำให้เกิด GI hemorrhage และ perforation ได้โดยที่ไม่มีไข้และ leukopenia<sup>(14, 16)</sup>

1. CMV Esophagitis. CMV infect endothelium cell ของ esophagus รวมทั้ง submucosal fibroblasts ส่วนมากผู้ป่วยจะมีอาการ odynophagia (painful swallowing), dysphagia และ retrosternal esophageal pain<sup>(2,11,12, 13)</sup>
2. CMV ที่ stomach ส่วนมากผู้ป่วยจะมาด้วยอาการคลื่นไส้ อาเจียน epigastric burning pain และ early satiety Complications ของ

CMV gastric ulcers คือ GI bleeding, gastric outlet obstruction, perforation และ submucosal antral mass<sup>(19)</sup> Gastric lesions ได้ตั้ง แต่ gastric erythema, erosions, ulcerations (up to 3 cms), nodules (0.3-1.0 cm) และ polyp. Nodules มักจะมี central umbilication<sup>(18)</sup>

3. CMV small bowel disease ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องท้วไปและท้องเสีย. Endoscopic findings พบได้ตั้งแต่ normal mucosa จนถึง diffused ulcerations<sup>(2,20,21)</sup> ในบางครั้งมี clinical และ endoscopic finding คล้ายกับ Crohn's disease. Multiple erosions และ ulcerations มีรายงานพบใน healthy adult และในผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่มีภาวะ immunodeficiency<sup>(9)</sup>
4. CMV colitis โดยมากมีอาการถ่ายเป็นเลือดสด, intractable diarrhea with abdominal pain, ไข้ ปวดเมื่อยตามตัว เบื่ออาหาร น้ำหนักลดโดยอาการอย่างเฉียบพลันหรือเรื้อรังก็ได้ Endoscope และ Barium enema จะพบ diffused mucosal lesions โดยไม่สามารถแยกจาก ulcerative colitis และบางครั้งเป็น focal ulcers with skip area คล้ายกับ Crohn's disease<sup>(2)</sup>

Toxic megacolon พบในผู้ป่วย AIDS ที่เป็น CMV colitis และในผู้ป่วย ulcerative colitis ที่ได้รับ steroid ร่วมกับ CMV colitis<sup>(2)</sup>

5. CMV proctitis มักมีอาการปวดเบ่ง (tenismus)

## Diagnosis

การวินิจฉัย GI CMV Disease คือ<sup>(2,14,16)</sup>

1. Clinical symptoms
2. การตรวจพบ mucosal ulcers หรือ erosions ทาง endoscope
3. Histologic evidence of tissue destruction caused by CMV  
(Figure 1)

**Histopathologic Analysis:** เนื่องจาก CMV infect fibroblasts แต่ไม่ infect squamous cells การทำ biopsy ควรทำที่ center ของ ulcer และควรทำอย่างน้อย 6 ชิ้น<sup>(11,22)</sup>

1. Hematoxylin and Eosin stain การตรวจพบ cytomegalic cells ใน biopsy specimens เป็น gold standard ในการวินิจฉัย GI CMV disease แต่ข้อเสีย คือ มี sensitivity ที่ต่ำประมาณ 47% แต่ specificity สูงถึง 100%<sup>(2, 11, 14, 16)</sup>
2. Immunochemical staining of histologic specimen with monoclonal antibody สามารถเพิ่ม sensitivity ได้<sup>(2, 11, 14, 16)</sup>
3. In-situ DNA probe for CMV DNA<sup>(2, 11, 14, 16)</sup>

**Culture of mucosal biopsy specimens:**<sup>(2)</sup>

Culture (+) ได้แม้ไม่มีอาการแสดงและไม่มี endoscopic lesion และ (+) ในประมาณ 50% ของชิ้นเนื้อที่มี cytomegalic cells.

## **Endoscopic examination** (2, 11, 12, 13, 14, 16)

CMV disease ใน GI พบได้ตั้งแต่ normal mucosa จนถึง mucosal erosions หรือ ulcerations ไม่มีลักษณะ endoscopic findings ที่เป็น pathognomonic

## **Radiology:** <sup>(2)</sup>

ไม่มีลักษณะทาง x-ray ที่จำเพาะสำหรับ GI CMV disease. ใน esophagus จะพบ solitary ulcer ที่ distal esophagus ได้บ่อยที่สุดในกระเพาะอาหารจะพบ thicken gastric folds, antral narrowing และ ulcers ขนาดต่าง ๆ กัน นอกจากนั้นยังพบ ileal narrowing ลักษณะคล้ายกับ Crohn's disease และ focal หรือ diffused ulcerations ในลำไส้ใหญ่

## **Serologic analysis:** (2, 11, 14,16)

การที่ตรวจพบ Ig M-anti CMV antibody แสดงว่ามี CMV infection แต่ไม่ได้ให้การวินิจฉัย tissue invasive disease.

## **Polymerase Chain Reaction for CMV DNA (Nested PCR assay)** <sup>(2, 11, 14, 16)</sup>

มีการใช้ PCR ในการตรวจหา CMV DNA ในเลือด, ปัสสาวะ PCR assay มี sensitivity สูงถึง 100% และมี negative predictive value 100% แต่ positive predictive value ต่ำประมาณ 31% และ specificity 47%

Yoshida, et al <sup>(22)</sup> รายงานการใช้ PCR assay จากชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่มี CMV colitis และ Cotte, et al <sup>(24)</sup> ศึกษาในผู้ป่วย AIDS พบว่าการตรวจ PCR จาก GI biopsy มี sensitivity 92% และ specificity ประมาณ 93-100%

## Hybridisation Assay <sup>(2, 11, 14, 16)</sup>

CMV-specific DNA probes สามารถใช้ในการวินิจฉัย local CMV infection จากชิ้นเนื้อในทางเดินอาหารและตับได้ มี sensitivity 88% และ specificity 100%

## CMV-Antigenemia Assay (pp 65)

คือการตรวจหา antigen บน leukocyte ที่ infect ด้วย CMV โดยการ stain ด้วย monoclonal antibody มี sensitivity~94%, specificity~79%, PV (+)~64%, PV(-)~97% <sup>(11, 14, 16)</sup>

## Treatment:

CMV disease เกิดเนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะ immunodeficiency โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะที่ได้รับยา immunosuppressive เพื่อรักษา graft rejection โดยเฉพาะ antilymphocyte therapy (OKT 3) ควรจะหยุดและปรับลดขนาดยาของ azathioprine ถ้า WBC <4000/mm<sup>3</sup> เมื่อเกิด CMV disease แล้ว โดยทั่วไปจะไม่ลด dose ของ cyclosporin และ glucocorticoid <sup>(14)</sup> Ganciclovir เป็น nucleoside analog มีโครงสร้างคล้าย acyclovir ซึ่งเป็น inhibitor ของ viral DNA polymerase

**Recommended dose:** 5mg/kg bid X 14 วัน <sup>(14, 16)</sup>

จากการศึกษาของ Blanshard และคณะ <sup>(25)</sup> GI symptoms ที่ไม่หาย ภายใน 2 อาทิตย์ ควรจะให้ยาต่ออีก 2 อาทิตย์ รวมระยะเวลาเป็น 4 อาทิตย์ ประมาณ 40% ของผู้ป่วยใช้เวลานานกว่า 2 อาทิตย์ ถ้ามีการตอบสนองทางคลินิก และมีการประชุมของ experts หลายท่านลงมติเป็น consensus <sup>(26)</sup> ใน



การรักษา GI CMV disease โดยใช้ IV Ganciclovir หรือ Foscarnet เป็นระยะเวลา 3-6 อาทิตย์

การให้ IV Ganciclovir มี intracellular half life นานถึง 12 ชม. และใช้ในการรักษา CMV disease ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ oral Ganciclovir มี oral-bioavailability ต่ำ (8-9%)<sup>(27)</sup> จึงได้ต้องใช้ high dose (1000 mg TID) ประมาณ 73% ของผู้ป่วยที่ได้รับ IV Ganciclovir มีการตอบสนองที่ดีทางคลินิก 85% จากการตรวจทาง endoscope พบ mucosal healing, 75% ของ inclusion bodies หายหลังจากการรักษาด้วย Ganciclovir<sup>(28,29)</sup> ในกรณีที่ผู้ป่วยมี renal insufficiency ควรปรับขนาดของยาตาม creatinine clearance ดังต่อไปนี้ (2.11.12)

Cr Cl	Dose(IV)	Oral
50-75 ml/min	2.5 mg/kg q 12 hr	1500mg QD
25-50 ml/min	2.5 mg/kg/day	1000mg QD
<25 ml/min	1.5 mg/kg/day	500mg QD

**Side Effects** ของ IV Ganciclovir คือ<sup>(12, 27)</sup>

- Bone marrow suppression โดยเฉพาะ neutropenia และ thrombocytopenia พบได้บ่อยที่สุดเป็น reversible process แก้ไขได้ โดยลดขนาดของยาหรือการให้ granulocyte growth factors. ควรหยุดเมื่อ absolute neutrophil count < 500/mm<sup>3</sup> และเริ่มใหม่เมื่อ absolute neutrophil count > 1000/mm<sup>3</sup>

- Renal insufficiency เกิดขึ้นโดยมีการ crystallization ของยาใน renal tubules และสามารถป้องกันได้โดยให้ hydration ให้เพียงพอและปรับขนาดของยาตาม creatinine clearance ของผู้ป่วย
- Fever, headache, phlebitis, rash, encephalopathy – พบได้น้อย  
อุบัติการณ์ของ CMV ที่ติดต่อ Ganciclovir อยู่ประมาณ 7.6% และทั้งหมดยังตอบสนองได้ดีต่อ Foscarnet และการให้ Ganciclovir นานกว่า 3 เดือนจะเกิด resistant strain ได้ 10% ของผู้ป่วย

#### Drug Interactions: <sup>(12)</sup>

Ganciclovir+ Zidovudine (AZT) เสริมฤทธิ์ในการกด bone marrow ทำให้เกิด severe anemia และ neutropenia

Ganciclovir+ Didanosine(ddI) ทำให้ blood level ของ ddI สูงขึ้น

Maintenance therapy ไม่ได้ป้องกัน relapse ใน GI CMV disease <sup>(29)</sup>

#### Foscarnet(trisodium phosphomofornate) <sup>(27)</sup>

เป็น organic analogue ของ inorganic pyrophosphate เป็น inhibitor ของ viral DNA polymerase โดย block ที่ pyrophosphate binding ของ viral DNA polymerase

**Recommended Dose:** 90 mg/kg bid X 3-6 weeks (CMV GI disease) และควรผสมใน normal saline solution ในปริมาณ 750-1000 ml เพื่อลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิด renal damage <sup>(25)</sup> Foscarnet และ Ganciclovir มีประสิทธิภาพเท่าๆกันในการรักษา CMV disease แต่ Foscarnet มีผลต่อไตมากกว่าจึงเก็บไว้ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ Ganciclovir <sup>(12, 25, 26, 27)</sup>

## Side Effects ของ IV Foscarnet คือ <sup>(12, 27)</sup>

- Renal insufficiency (acute tubular necrosis). Foscarnet มี direct toxic ต่อ renal tubules และสามารถป้องกันได้โดย hydration ด้วย normal saline solution ปริมาณ 2 ลิตรก่อนให้ยา, monitor renal function และปรับขนาดของยาตาม creatinine clearance
- Hypocalcemia เกิดระหว่างให้ยาเนื่องจากมี chelation ของ ionized calcium ทำให้ serum calcium ลดลงได้ประมาณ 0.7-0.11 mg/dl ผู้ป่วยที่ได้รับ Foscarnet ควรเจาะเลือดดู electrolytes อย่างน้อย 2 ครั้ง ต่ออาทิตย์ ในช่วง 2 อาทิตย์แรกของการรักษา <sup>(30)</sup>
- Hypomagnesemia
- Nausea/vomiting
- Anemia
- Penile ulcer เกิดจาก local accumulation ของ Foscarnet
- Seizure

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ Ganciclovir ให้เปลี่ยนเป็น IV Foscarnet หรือ combined therapy (IV Ganciclovir + Foscarnet) ถ้าไม่ตอบสนองทั้ง 2 regimens ให้เปลี่ยนเป็น Cidofovir <sup>(25)</sup>

Cidofovir เป็น nucleoside monophosphate. In vitro Cidofovir มี activity against CMV ถึง 50-100 เท่า มีรายงานว่ารักษาได้ผลใน CMV retinitis แต่ยังไม่มียารายงานในการรักษา GI CMV disease <sup>(31)</sup>

## Prevention of CMV Disease: <sup>(14, 16)</sup>

1. Selection of CMV (-) organ donor
2. Use of CMV(-) blood products or high efficiency leukocyte filter to remove viable leukocyte
3. Prophylactic antiviral therapy

### Prophylactic Antiviral Therapy for CMV:

Ganciclovir 2.5 mg/kg/day ให้ในกลุ่มผู้ป่วย renal transplant ที่ได้รับ antilymphocyte antibody therapy สามารถลดอัตราการเกิด symptomatic CMV disease >50% และแนะนำให้ใช้ ในกลุ่ม D+/R- โดยให้ dose 5 mg/kg bid x 3 อาทิตย์ แล้วเปลี่ยนเป็น oral form (1000 mg TID) เป็นเวลา 2-12 อาทิตย์ <sup>(14, 16, 32)</sup>

ในกลุ่มผู้ป่วย liver transplant มีการศึกษาเปรียบเทียบ Ganciclovir (6mg/kg IV X 30 วัน ตามด้วย 6mg/kg IV 5days/week จนถึง D100) กับ high dose Acyclovir (10mg/kg q 8 hr until discharge, followed by 800mg oral q6 hr until D100) ผลการศึกษาพบว่า Ganciclovir สามารถลด CMV infection ใน CMV(+) recipients (37 VS 4%) และ CMV(-) recipient (42 VS 11%) <sup>(33)</sup>

Oral Ganciclovir (1000mg TID) มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย liver transplant เปรียบเทียบ oral Ganciclovir กับ placebo พบว่าสามารถลดอัตราการเกิด CMV disease ใน all patients (5% VS 19% placebo,  $p < 0.001$ ), ในผู้ป่วย D+/R- (15% VS 44%,  $p=0.02$ ), ในผู้ที่ได้รับ antilymphocyte antibody (5% VS 33%,  $p=0.002$ ) <sup>(34)</sup>

ในผู้ป่วย AIDS ที่มี  $CD_4$  count  $< 50/mm^3$  และมี CMV seropositivity ทาง FDA ได้แนะนำให้ oral Ganciclovir (1000mg TID) เพื่อป้องกัน CMV disease สามารถลด cumulative risk จาก 26% เหลือ 14% <sup>(12)</sup>

CMV hyperimmune globulin เป็น human serum ที่มี high titer of anti-CMV antibodies ใช้เป็น prophylactic therapy หรือเป็น rescue therapy ใน tissue invasive disease

Dose: <sup>(35)</sup> 150 mg/kg ภายใน 72 ชม หลัง transplant

100 mg/kg ที่ 2, 4, 6, 8 week

50 mg/kg ที่ 12, 16 weeks หลัง transplant

สามารถลดอัตราการเกิด CMV disease 20% VS 60% (placebo) <sup>(36)</sup>

Acyclovir (800mg QID orally) หลัง transplant ในกลุ่ม high risk (D+/R-) รายงานในกลุ่มที่ได้ยาเกิด CMV disease 1 ใน 6 ราย ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเกิด 6 ใน 6 ราย <sup>(37)</sup>

Valacyclovir เป็น L-valyl ester ของ acyclovir ซึ่งเปลี่ยนเป็น acyclovir โดย enzyme valacyclovir hydrolase ใน GI tract และตับ <sup>(27)</sup>

Dose: 2 gm QID orally สามารถลดหรือ delay การเกิด CMV disease ใน seronegativity patients ( $p < 0.001$ ) seropositivity patients ( $p=0.03$ ) <sup>(38)</sup> ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนไต

## References:

1. Hepatology: A textbook of liver disease/ edited by David Zakim, Thomas Boyer-3<sup>rd</sup> edition. Pennsylvania: WB Saunder Company, 1996.
2. Goodgames RW. Gastrointestinal Cytomegalovirus disease. Ann Int Med. 1993; 119: 924-35.
3. Stratta RJ, Shaeffer MS, Marlin RS. Cytomegalovirus infection and diseases after Liver Transplantation: An Overview. Dig Dis Sc. 1992; 17(5): 673-88.
4. Mandell, Douglas and Bennette's principles and practice of infectious disease/edited by GL Mandell, JE Bennette, R Dulin-4<sup>th</sup> edition. Churchill Livingstone Inc., 1995.
5. Gorenssek MJ, Carey WD, Vogt D. A Multivariate Analysis of risk factors for Cytomegalovirus infection in Liver transplant recipients. Gastroenterology. 1990; 98: 1326-32.
6. Kaufman HS, Kahn AC, Donahue C, et al. Cytomegaloviral Enterocolitis. Clinical Association and Outcome. Dis Colon Rectum. 1999; 42(1): 24-30.
7. Page MJ, Dreese JL, Poritz LS. Cytomegalovirus Enterocolitis: A highly lethal condition requiring early detection and intervention. Dis Colon Rectum. 1998; 41 (5): 619-23.
8. Fauci AS, Glucocorticosteroid Therapy: Mechanisms of action and clinical consideration. Ann Int Med. 1976; 4: 304.
9. Surawicz CM, Myerson D. Self-Limited Cytomegalovirus colitis in immunocompetent individual. Gastroenterology. 1988; 94: 194-9.
10. Cheung AN, Ng IO. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tracts in Non-AIDS patients. Am J Gastro. 1993; 88(11): 1882-86.
11. Nayer CM, Simm D. Oral and esophageal disorder. Gastro Clin N Am . 1997; 26 (2); 241-57.

12. The Medical management of AIDS (edited by) Sande MA, Volberding DA -5<sup>th</sup> edition. Pennsylvania: WB Saunder Company, 1997.
13. Wilcox CM, Straub RF, Alexander LN. Etiology of Esophageal disease in human immunodeficiency virus infected patients who fail antifungal therapy. *Am J Med.* 1996; 101: 599-604.
14. Weisner RH, Marin E, Porayko MK. Advances in the diagnosis, treatment, and prevention of Cytomegalovirus infections after liver transplantation. *Gastro Clin N Am.* 1993; 22(2): 351-66.
15. Marin E, Weisner RH, Porayko MK, et al. Cytomegalovirus infection after liver transplantation: Incidence, timing, and prediction of disease severity. *J Hepatol* 1991;13: 550.
16. Hibberd PL, Syndman DR. Cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Infect Dis Clin N Am.* 1995; 9(4): 863-77.
17. Alexander JA, Cueller RE, Fadden RJ. Cytomegalovirus infections of the upper gastrointestinal tract before and after liver transplantation. *Transplantation.* 1988; 46(3): 378-82.
18. Kaplan A, Peterson EA, Icenogle TB, et al. Gastrointestinal Cytomegalovirus infection in heart-lung transplant recipients. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2095-100.
19. Elta G, Turnage R, Eckhauser. A submucosal antral mass caused by cytomegalovirus infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastro.* 1986; 81(8): 714-17.
20. Spiller RC, Lorell D, Silk DB. Adult acquired cytomegalovirus infection with gastric and duodenal ulceration. *Gut.* 1988; 29:1109-11.
21. Fosler PF, Sankay HN, Mc Chesney, et al. Cytomegalovirus infection in the composite liver/ intestinal/ pancreas allograft. *Trans Proc.* 1996; 28(5): 2742-43.

22. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease: Pathophysiology/ diagnosis/ management/(edited by) Mark Feldman, BF Scharschmidt, MH Sleisenger 6<sup>th</sup> edition. Pennsylvania: WB Saunder, 1998.
23. Yoshida M, Kutsumi H, Kimoshita Y, et al. Cytomegalovirus enteritis in a non-immunocompromised host: Usefulness of polymerase chain reaction by using paraffin-embedded biopsy specimen for the diagnosis. *Gastroint Endo.* 1996; 44 (4); 482-85.
24. Cotte L, Drouct E, Bissuet F, et al. Diagnostic value of amplication of human cytomegalovirus DNA from gastrointestinal biopsies from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol* 1993;31: 2066.
25. Blanshard C, Benhamou Y, Dohin E, et al. Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with Foscarnetand Ganciclovir: A randomized comparison. *J Infect Dis.* 1995; 172: 622-28.
26. Whitley RJ, Jacobson MA, Friedberg DN, et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy. Recommendations of an international panel. *Arch Intern Med.*1998;158: 957.
27. Balfour H, Antiviral Drugs. *N Eng J Med.* 1999; 340(16): 1255-68.
28. Parente F, Porro GB and the Italian Cytomegalovirus Study Group. Treatment of Cytomegalovirus esophagitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. A randomized controlled study of Foscarnetversus Ganciclovir. *Am J Gastro.* 1998; 93(1): 317-22.
29. Wilcox CM, Straub RF, Schwantz DA. Cytomegalvirus esophagitis in AIDS: A prospective evaluation of clinical response to Ganciclovir therapy, relapse rate, and long-term outcome. *Am J Med.* 1995; 98(2): 169-76.



30. Jacobson MA, Gambertoglio JG, Audeka FT, et al. Foscarnet-induced hypocalcemia and effects of Foscarnet on calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72: 1130.
31. Studies of Ocular complications of AIDS research group in collaboration with the AIDS clinical trials group. Parenteral Cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: The HPMPC peripheral cytomegalovirus retinitis trial. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 264.
32. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG, et al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation.* 1997; 64: 1843.
33. Winston DJ, Wirin D, Shake A, et al. Randomized comparison of ganciclovir and high dose acyclovir for long-term cytomegalovirus infection in liver transplant recipients. *Lancet.* 1995; 346: 69.
34. Gane E, Saliba F, Valsecasas GJ, et al. Randomized trial of efficacy and safety of oral ganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in the liver transplant recipients. *Lancet.* 1997; 350: 1729.
35. Syndman DR, Rubin RH, Werner BL. New developments in cytomegalovirus prevention and management. *Am J Kidney Dis.* 1993; 21: 217.
36. Syndman DR, Werner BG, Heinze-Lacey B, et al. Use of cytomegalovirus immune globulin to prevent cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *N Eng J Med.* 1987; 317: 1049.
37. Balfour HH Jr, Chane BA, Stapleton, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allograft. *N Eng J Med.* 1989; 320: 1381.
38. Lowance D, Neumayer HH, Legendre C, et al. Valacyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *N Eng J Med* 1999; 340(19): 1462-70.

## Tumor markers in Hepatocellular carcinoma

นพ.สมชาย เหลืองजारุ  
สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร, รพ.จุฬาลงกรณ์

### บทนำ

Tumor markers คือ สารที่ปรากฏในเลือดหรือเนื้อเยื่อของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีการนำมาใช้ประโยชน์หลายอย่างได้แก่ การคัดกรอง (screening), การวินิจฉัยโรค (diagnosis) การพยากรณ์โรค (prognosis) ติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง (monitoring therapeutic response and relapse) tumor markers ในอุดมคติ ต้องสามารถตรวจได้ไวและจำเพาะในโรคมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้น มีความสัมพันธ์กับระยะของโรคและผลการรักษา ซึ่งปัจจุบันยังไม่มี tumor markers ชนิดใดที่มีคุณสมบัติดังกล่าวทั้งหมด<sup>(1)</sup> ส่วนใหญ่นิยมหา tumor markers ในเลือดหรือน้ำเหลืองมากที่สุดและสามารถแบ่งเป็นหลายชนิดได้แก่ tumor antigens, hormones enzymes, immunoglobulins และอื่นๆ

### Tumor markers in Hepatocellular carcinoma (HCC)

Tumor marker ในภาวะนี้ส่วนใหญ่ศึกษาเพื่อใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับปฐมภูมิ (HCC) รวมทั้งช่วยในการวินิจฉัยโรคในระยะเริ่มแรกซึ่งทำได้ยากที่ผ่านมามีผู้คิดค้นหา tumor markers หลายชนิดเพื่อช่วยวินิจฉัยโรคนี้ให้เร็วขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ปัจจุบันแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มคือ<sup>(2)</sup>

กลุ่ม 1: เป็นกลุ่มที่มีความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งระดับปฐมภูมิได้แก่ Alpha fetoprotein (AFP), Lectin reactive AFP, Novel  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (Hepatoma specific bands GGT), Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP),  $\alpha$ -L-Fucosidase (ALF)

กลุ่ม 2: เป็นกลุ่มที่ใช้ช่วยวินิจฉัยมะเร็งระบบทางเดินอาหาร แต่ไม่จำเพาะต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่งและมีผลบวกลงในโรคตับอื่นๆ เช่น โรคตับแข็ง ได้แก่ Ferritin, Isoferrin, Basic fetoprotein, Aldolase isoenzyme type A, Glutathione S-transferase isoenzyme type B

กลุ่ม 3 : เป็นกลุ่มที่มีแอนติเจนที่ตรวจได้โดยใช้ monoclonal antibody ต่อ adenocarcinoma cell lines ได้แก่ CA 19-9, CA-125, CEA

ในเอกสารนี้จะขอกล่าวเฉพาะ tumor markers ในกลุ่ม 1 เท่านั้น

### Alpha fetoprotein (AFP)

$\alpha$ -fetoprotein เป็น serum glycoprotein ชนิดหนึ่งที่จัดเป็น oncofetal antigen ประกอบด้วยโปรตีนร้อยละ 96 และคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 4 มีน้ำหนักโมเลกุล 70,000 ดาลตัน และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3.5 วัน ถูกสังเคราะห์ขึ้นจาก embryonic hepatocyte, fetal yolk sac และ fetal alimentary canal มีระดับสูงสุดในเลือดประมาณ 3-4 mg/ml ในสัปดาห์ที่ 13 หลังปฏิสนธิ หลังจากนั้นจะคงที่อยู่ระยะหนึ่งแล้วลดลงอย่างรวดเร็วในระยะใกล้คลอดและเข้าสู่ระดับปกติในสัปดาห์ที่ 2-3 หลังคลอด เมื่อเด็กอายุ 1 ปี จะพบปริมาณน้อยมากจนเกือบตรวจวัดไม่ได้<sup>(3)</sup>

วิธีการตรวจหา AFP นั้นสามารถตรวจได้หลายวิธี ในระยะแรกใช้วิธี Immunodiffusion ซึ่งมีความไวต่ำ สามารถตรวจพบได้เมื่อ AFP มีระดับสูงถึง 1,000-3,000 ng/ml ภายหลังได้มีการพัฒนาวิธีการตรวจหลายวิธี ได้แก่ Radioimmunoassay (RIA), Counter Immunoelectrophoresis (CIE), Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ซึ่งแต่ละวิธีจะมีความไวและความจำเพาะแตกต่างกันดังตารางที่ 1 นอกจากนี้แล้วผลการตรวจ AFP แต่ละวิธี ยังให้หน่วยของค่าที่วัดได้ไม่เท่ากัน ซึ่งต้องมีการแปลงหน่วยให้เป็นชนิดเดียวกันก่อนนำมาใช้เปรียบเทียบ โดย  $1 \text{ IU/ml} = 1.25 \text{ ng/ml}$

ตารางที่ 1 แสดงความไวและความจำเพาะของวิธีการต่างๆที่ใช้ตรวจหา AFP

วิธีการตรวจ	Cut off level (ng/ml )	ความไว	ความจำเพาะ
CIE <sup>(4)</sup>	> 320	57	100
RIA <sup>(4)</sup>	> 320	74	96
ELISA <sup>(5)</sup>	> 400	60-95	-

CIE : Counter Immunoelectrophoresis, RIA : Radioimmunoassay,

ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay

วิธีการตรวจในโรงพยาบาลอาจใช้วิธี ELISA และ CIE พร้อมกันเพราะการตรวจด้วย ELISA อย่างเดียว อาจเกิดผลลบลวงจาก prozone phenomenon ได้

ระดับ AFP ปกติในผู้ใหญ่: AFP พบได้ในคนปกติแต่มีปริมาณน้อย และได้มีการกำหนดค่าโดย International Agency for Research on Cancer (IARC) ให้ถือค่าน้อยกว่า 30 ng/ml เป็นระดับปกติ<sup>(5)</sup> ในประเทศไทยมีศึกษาเกี่ยวกับระดับ AFP ในคนปกติและ HCC หลายการศึกษาตามตารางที่ 2

**ตารางที่ 2 แสดงการศึกษาระดับ AFP ในคนปกติและ HCC ในประเทศไทย**

ผู้ศึกษา/ปี	วิธีการตรวจ	คนปกติ		ผู้ป่วย HCC		สถานที่
		จำนวน	mean±2 SD (ng/ml )	จำนวน	mean±2 SD (ng/ml )	
ไมตรี <sup>(6)</sup>	RIA	136	6.9+/-3.4	-	4,335.1+/-9501.1	ศิริราช
จรงค์ษ์ <sup>(7)</sup>	RIA	147	5.9+/-10.5	-	-	สถาบันมะเร็ง
สุพัตรา <sup>(8)</sup>	ELISA	114	2.5+/-6.9	89	87,516+/-13,722	เชียงใหม่

ภาวะที่พบระดับ AFP สูงกว่าปกติ: AFP ในเลือดสูงมากกว่า 500 ng/ml พบใน HCC, teratoma, embryonal cell cancer of ovary and testis, hepatoblastoma ภาวะอื่น ๆ ที่มีค่า AFP สูงได้ซึ่งมักอยู่ในระดับ 50-500 ng/ml ดังในตารางที่ 3 และมีข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยตามตารางที่ 4 ตารางที่ 3 แสดงภาวะที่พบระดับ AFP สูงขึ้นได้<sup>(5)</sup>

**HEPATIC DISEASE**

**BENIGN**

- ACUTE VIRAL HEPATITIS (20-30%)
- CHRONIC HEPATITIS OR CIRRHOSIS
- ALCOHOLIC HEPATITIS
- BILIARY ATRESIA
- INTRAHEPATIC CHOLELITHIASIS
- CONGESTIVE HEPATOMEGLY FROM CONGESTIVE HEART FAILURE
- TYROSINOSIS

**MALIGNANT**

- CHOLANGIOCARCINOMA(0-20%)
- LIVER METASTASIS

**GASTROINTESTINAL DISEASE**

**BENIGN**

- CROHN' S DISEASE
- POLYPS OF COLON

**MALIGNANT (10-15%)**

- ESOPHAGUS, STOMACH, COLON
- PANCREAS, GALL BLADDER

**OTHERS:**

- NEWBORN
- PREGNANCY

- BRONCHOGENIC CARCINOMA
- PROSTRATIC CANCER
- LYMPHOMA

ตารางที่ 4 แสดงระดับ AFP ของคนไทยในภาวะต่างๆ ซึ่งตรวจด้วยวิธี RIA<sup>(6)</sup>

การวินิจฉัย	จำนวน	ระดับ serum AFP (ng/ml)	
		Range	Mean $\pm$ 2SD
Normal adult	136	0-25	6.9 $\pm$ 3.4
Hepatoma	78	4.7-44,000	4335.1 $\pm$ 9501.1
Hepatitis	32	1.4-480	57.8 $\pm$ 106
Cirrhosis	29	0-58,000	478.4 $\pm$ 1,377.3
Opisthorchiasis	10	0-295	79.9 $\pm$ 118.5
Obstructive jaundice	7	0.9-145	32.2 $\pm$ 50.1
Metastasis CA to liver	5	2-105	24.6 $\pm$ 44.9
Other disease	14	1.7-500	101.8 $\pm$ 143.5

อัตราการตรวจพบ AFP ใน HCC จากข้อมูลต่างประเทศพบได้ร้อยละ 30-95<sup>(9-10)</sup> และข้อมูลของไทยพบได้ร้อยละ 60-85<sup>(4,6-8)</sup> ซึ่งจะมีช่วงในการวินิจฉัยกว้างเนื่องจากข้อมูลของ AFP ในแต่ละการศึกษา มีความแตกต่างกันมากทั้งในเรื่องเทคนิค, วิธีการและมาตรฐานการตรวจระดับ AFP ที่ใช้ในการวินิจฉัย รวมทั้งปัจจัยของผู้ป่วยทั้งสาเหตุและความชุกของโรคตับและตับแข็ง, เชื้อชาติและอุบัติการณ์โรคตับปฐมภูมิที่แตกต่างกัน แนวโน้มความสัมพันธ์ที่พอสรุปได้คือ ความสัมพันธ์ยังไม่ชัดเจนนักระหว่างระดับ AFP กับขนาดของก้อนมะเร็ง, ระยะของโรค (staging) แต่มีแนวโน้มว่ามะเร็งก้อนใหญ่มีระดับ AFP สูงกว่า<sup>(10-11)</sup> และกรณีมีก้อนเนื้องอกทั้งตับกลีบขวาและกลีบซ้าย (bilobar tumor invasion) จะมีระดับ AFP สูงกว่า<sup>(12)</sup>, ระดับ AFP มีแนวโน้มสูงกว่าใน HBsAg บวก<sup>(13-14)</sup>, ระดับ AFP จะไม่สูงใน HCC ชนิด fibrolamellar<sup>(15)</sup>

การนำไปใช้เพื่อคัดกรอง มีการศึกษาพบว่าดีกว่า tumor marker อื่นๆ และได้มีนำมาใช้เพื่อคัดกรองนานแล้ว แต่ยังมีข้อจำกัดเรื่องความไวในการวินิจฉัย HCC ที่ยังไม่มีการแสดงและพบในภาวะอื่นๆ ได้ โดยพบว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งประมาณ 10-40% ของผู้ป่วย HCC จะมีระดับ AFP อยู่ในเกณฑ์ปกติโดยเฉพาะ HCC ที่มีขนาดเล็ก<sup>(16-19)</sup> ปัจจุบันถือเกณฑ์ว่าระดับ AFP  $\geq 400$  ng/ml (บางการศึกษาถือเกณฑ์  $\geq 500$  ng/ml)<sup>(20-21)</sup> ให้สงสัยอย่างมากว่าจะเป็น HCC และในกรณีที่ระดับ AFP อยู่ระหว่าง 50-400 ng/ml ให้ตรวจ AFP เป็นระยะทุก 1-3 เดือนและดูแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงที่พบ ถ้าระดับ AFP เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ บ่งชี้ว่าอาจเป็น HCC ต้องทำการตรวจเพิ่มเติมมากขึ้นโดยใช้วิธีอัลตราซาวด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

การนำไปใช้ในการวินิจฉัยโรคในกรณีที่พบก้อนเนื้ออกในตับ ต้องพิจารณาขนาดของก้อนเนื้ออกร่วมกับระดับ AFP ที่ตรวจพบด้วย กรณีที่ก้อนเนื้ออกเล็กกว่า 3 เซนติเมตรและระดับ AFP ต่ำก็ไม่สามารถแยก HCC ออกไปได้ ต้องวินิจฉัยโดยการใช้อื่นๆช่วยหรือตัดเนื้อตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา กรณีที่ก้อนเนื้ออกมากกว่า 3 เซนติเมตรและระดับ AFP สูงกว่า 400 ng/ml บ่งชี้ว่าอาจเป็น HCC แต่การวินิจฉัยโรคที่แน่นอนต้องได้ชิ้นเนื้ออกตับเพื่อมาพิสูจน์ทางพยาธิวิทยา บางกรณีที่พบก้อนเนื้ออกตับและไม่สามารถตัดเนื้อตับเพื่อมาพิสูจน์ทางพยาธิวิทยาได้ต้องอาศัยการพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด HCC ร่วมกับระดับ AFP ต้องสูงมากแต่ไม่มีข้อมูลว่าระดับ AFP ต้องสูงเกินกว่าระดับใด

การพยากรณ์โรคและติดตามการรักษา พบว่าระดับ AFP มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัย การรักษาและการดำเนินโรค โดยที่ระดับ AFP  $\leq$  หรือ  $> 2,000$  ng/ml ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน แต่ถ้าในกลุ่มที่ผ่าตัดก้อนเนื้องอกออกได้และระดับ AFP หลังผ่าตัดลดลงกลับมา  $\leq 20$  ng/ml จะมีการพยากรณ์โรคที่ดี<sup>(22)</sup>

### Lectin reactive alpha fetoprotein

เป็น alpha fetoprotein ซึ่งแยกเป็นกลุ่มย่อยโดยวิธี electrophoresis ตามลักษณะโครงสร้างของคาร์โบไฮเดรตและความสามารถในการจับกับสาร Lentil lectin<sup>(23-24)</sup> โดยพบว่า AFP ที่สร้างจาก Yolk sac, โรคตับและตับแข็งต่างจาก AFP ที่สร้างมาจาก HCC ซึ่งเป็นชนิด fraction L3, P4 และ P5 ที่จับกับ N-acetyl-glucosamine และสารนี้มีคุณสมบัติจับกับ Lentil lectin ได้ดีฉะนั้นการดู lectin affinity จะช่วยแยก HCC จากโรคตับอื่นๆและตับแข็งได้ และจากการศึกษาของ Sato Y และคณะ Lectin reactive AFP สูงถึงร้อยละ 73 ในผู้ป่วย HCC on top cirrhosis จำนวน 33 รายเมื่อเทียบกับผู้ป่วย cirrhosis จำนวน 32 ราย ซึ่งตรวจไม่พบเลย<sup>(25)</sup> จากการศึกษาของ Shiraki และคณะพบว่าการตรวจ Lectin reactive AFP มีความไวร้อยละ 61 และความจำเพาะร้อยละ 90<sup>(26)</sup> ในการศึกษาของประเทศเวียดนามโดย Khien W และคณะ ซึ่งตรวจ Lectin reactive AFP ในผู้ป่วย HCC 54 รายเปรียบเทียบกับผู้ป่วย chronic liver diseases 27 รายพบว่าสามารถแยกกันได้อย่างชัดเจนโดยมีความไวร้อยละ 98.1 ความจำเพาะร้อยละ 81.5 และความแม่นยำร้อยละ 91.4<sup>(27)</sup>



การนำไปใช้เพื่อคัดกรองและการวินิจฉัยโรค จากการศึกษาของ Shiraki และคณะ พบว่าร้อยละ 41 ของผู้ป่วยให้ผลการตรวจ Lectin reactive alpha fetoprotein เป็นบวกก่อนหน้าจะวินิจฉัยว่าเป็น HCC ถึง 10 เดือน<sup>(26)</sup> ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลของการศึกษา tumor marker นี้เพิ่มเติม ประโยชน์และการนำ tumor marker ชนิดนี้ไปใช้ในการคัดกรองยังคงสรุปได้ยากเนื่องจากเป็นวิธีที่มีความไวต่ำในการวินิจฉัย HCC ที่มีขนาดเล็ก มีวิธีการตรวจที่ยุ่งยากและแพง คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปก่อนที่จะนำมาใช้ทางคลินิก และยังมีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับการพยากรณ์โรครวมทั้งการติดตามการรักษา

#### Novel $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (Hepatoma specific bands GGT)

$\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT) มีระดับสูงในหลายภาวะเช่น HCC, โรคทาง hepatobiliary (acute or chronic hepatitis, cirrhosis, cholestasis), extrahepatic tumors, alcohol abuse, drugs (barbiturates, phenytoin) และที่ผ่านมามีการศึกษาพบว่า มี GGT สามารถแยกย่อยได้ 10 ชนิดและพบ fraction ชนิดพิเศษ ซึ่งสามารถแยกได้โดยใช้วิธี polyacrylamide gradient gel electrophoresis ได้  $\alpha$  globin ชนิด I', I'' และ II' ที่เรียกว่า Hepatoma specific bands (HSB-GGT) ซึ่งจะพบเฉพาะใน HCC สูงถึงร้อยละ 54.5 และพบสูงถึงร้อยละ 72 ในกรณีที่กำลังค่า GGT  $> 100$  mu/ml<sup>(28)</sup> จึงอาจใช้แยก HCC ออกจาก benign liver diseases ซึ่งพบเพียงร้อยละ 3

การนำไปใช้เพื่อคัดกรองและการวินิจฉัยโรค จากการศึกษาของ Yao DF และคณะ พบว่า HSB-GGT อาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัย HCC ที่มีขนาดเล็กได้ดีกว่า AFP และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างค่า AFP และ HSB-GGT<sup>(29)</sup>

จึงอาจนำ HSB-GGT มาใช้ร่วมกับ AFP ในการเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัย HCC โดยเฉพาะในกรณี AFP -ve HCC ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับการพยากรณ์โรครวมทั้งการติดตามการรักษา

### **Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP)**

(Protein induced by vitamin K absence or antagonist II [PIVKA] หรือ Abnormal prothrombin)

ในขบวนการสร้าง prothrombin ที่ตับจะต้องอาศัย vitamin K และในกรณีที่ขาด vitamin K หรือมี vitamin K antagonist จะทำให้การสร้าง prothrombin ผิดไปเกิดเป็น abnormal prothrombin ที่เรียกว่า DCP ขึ้นมาแทน โดยสารนี้พบน้อยมากในคนปกติ แต่จะพบมีระดับสูงขึ้นใน HCC, โรคของ hepatobiliary หลายอย่าง, โรคของตับอ่อน, คนที่ได้รับ warfarin ใน HCC นั้นพบได้สูงถึงร้อยละ 91<sup>(30)</sup> และในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของ HCC ต่ำพบว่า DCP อาจดีกว่า AFP<sup>(31)</sup> กรณีที่สูงมากกว่า 300 mg/ml จะไม่พบในภาวะอื่น<sup>(31)</sup> เชื่อว่าระดับ DCP ซึ่งสูงขึ้นใน HCC เกิดจาก overproduction ของ tumor และไม่สัมพันธ์กับระดับ vitamin K ในเลือด<sup>(32)</sup> จากการศึกษาของ Weitz และคณะพบว่า การให้ vitamin K สามารถลดการสร้าง DCP ได้ จึงแนะนำว่าไม่ควรให้ vitamin K ก่อนการเจาะเลือดเพื่อตรวจหา DCP<sup>(33)</sup>

การนำไปใช้เพื่อคัดกรองและวินิจฉัยโรค ไม่พบมีความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ DCP และ AFP ในเลือด<sup>(34-36)</sup> การนำไปใช้ประโยชน์เพื่อการวินิจฉัย HCC โดยตรวจร่วมกับ AFP ในปัจจุบันยังไม่เหมาะสมที่จะนำไปใช้ทางคลินิก ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเนื่องจากวิธีตรวจใช้วิธี RIA ซึ่งไม่

พอ<sup>(34,37)</sup> จึงมีการศึกษาหาวิธีอื่นๆที่ไวกว่าในการวินิจฉัย HCC ระยะเริ่มแรก หรือมีขนาดเล็กลงเช่น electrochemicaluminescence (ECLIA), immuno-radiometric assay (IRMA), revised EIA kit, overnight ELISA ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับการพยากรณ์โรค

การนำไปใช้เพื่อติดตามการรักษาหลังผ่าตัด มีการศึกษาพบว่าระดับ DCP จะลดหลังผ่าตัดชนิด curative hepatic resection หรือ liver transplantation (OLT) จึงอาจใช้ร่วมกับ AFP ในการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำได้ ดีขึ้น แต่จากการศึกษาของ Aoyagi Y และคณะ พบว่าการลดลงสู่ระดับปกติของ AFP หรือ DCP เพียงตัวใดตัวหนึ่งไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าไม่มีการกลับเป็นซ้ำของ HCC<sup>(36)</sup>

#### $\alpha$ -L- Fucosidase (ALF)

เป็น lysosomal hydrolase enzyme ซึ่งใช้ในขบวนการ catabolism ของ fucose containing glycoconjugates สามารถพบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิด<sup>(38)</sup> และพบระดับสูงขึ้นใน HCC และ chronic hepatitis<sup>(39)</sup> แต่ยังไม่มียุทธศาสตร์ที่อธิบายถึงการเพิ่มของสารนี้<sup>(40-42)</sup>

จากการศึกษาในยุโรป พบมีความไวของการทดสอบต่ำเพียง ร้อยละ 75 ข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย โดยพิสิฐและคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระดับ ALF ซึ่งตรวจวัดด้วยวิธี Modified Zielke method และ AFP ในการวินิจฉัย HCC ที่ระดับ AFP มากกว่า 400 ng/ml และภาวะอื่นๆ ดังตารางที่ 5 พบว่าการใช้ ALF ที่ระดับมากกว่า 870 nmol/ml/hr พบมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัย HCC เป็นร้อยละ 81.7 และ 70.7 ตามลำดับและยังพบว่า

ALF สัมพันธ์กับขนาดก้อนมะเร็งแต่ไม่มาก( $r=0.4, p=0.006$ ) และไม่สัมพันธ์กับ Okuda's stage<sup>(39)</sup>

การนำไปใช้เพื่อคัดกรองและการวินิจฉัยโรค จากการศึกษาของ Giardina และคณะ โดยการติดตามผู้ป่วยโรคตับแข็งพบว่าสามารถตรวจพบ ALF สูงขึ้นก่อนที่จะวินิจฉัยได้ว่าเป็น HCC (6-66 เดือน)<sup>(43)</sup> แต่เนื่องจากเป็นการทดสอบที่มีความไวต่ำจึงยังไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในทางคลินิก ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนเกี่ยวกับการพยากรณ์โรค

ตารางที่ 5 แสดงผลการศึกษาระดับ ALF

ชนิดของตัวอย่าง	จำนวน	ปริมาณ ALF (nmol/ml/hr)
HCC	60	1418.62 ± 576.76
Cirrhosis	60	831.25 ± 261.13
Chronic hepatitis	60	717.71 ± 205.86
Other liver tumor	30	706.68 ± 197.67
Healthy control	60	504.18 ± 121.88

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการติดตามผลการรักษา พบว่าจากรายงานของ Hutchison และคณะ ซึ่งมีผู้ป่วย 3 รายที่มี ALF ลดลงเป็นปกติหลังทำ OLT และติดตามไปพบ 1 ใน 3 รายมีระดับ ALF สูงขึ้นมาอีกและใน 8 เดือนต่อมาเกิดการกลับเป็นซ้ำของ HCC และระดับ ALF สูงขึ้นเรื่อยๆหลังให้ยาเคมีบำบัดแล้วไม่ได้ผล<sup>(43)</sup>

จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาพอสรุปเกี่ยวกับความไว, ความจำเพาะ รวมทั้งข้อดีและข้อด้อยของ tumor marker ที่กำลังเป็นที่สนใจเปรียบเทียบกับ การใช้อัลตราซาวด์ในการตรวจคัดกรองได้ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงความไว, ความจำเพาะรวมทั้งข้อดีและข้อด้อยของ tumor marker ของ HCC เปรียบเทียบกับการใช้อัลตราซาวด์

Tumor marker	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)	ข้อดี	ข้อด้อย
AFP <sup>(44)</sup>				อาจให้ผลลบ
* พื้นที่ที่มี HCC มาก	80-90	90	ตรวจได้ง่าย	ลวงกรณีที่ย้อน
* พื้นที่ที่มี HCC น้อย	50-70			เนื้องอกเล็ก
Lectin reactive AFP <sup>(25-26)</sup>	61-73	90-100	มีความจำเพาะสูง	ตรวจยาก
DCP <sup>(44)</sup>	58-91	84	ตรวจได้ง่าย	และแพง
ALF <sup>(20,39,40)</sup>	75	70-90	ตรวจได้ง่าย และไม่แพง	แพง
HSB-GGT <sup>(44)</sup>	60	96	ตรวจได้ง่าย	มีความจำเพาะต่ำ
Ultrasound <sup>(45)</sup>	70	93	ไวกว่า tumor marker	ผลขึ้นอยู่กับความสามารถของผู้ตรวจ

AFP : Alpha fetoprotein, DCP : DES- $\gamma$ -carboxy prothrombin, ALF :  $\alpha$ -L-fucosidase

HSB-GGT : Hepatoma specific bands- $\gamma$ - glutamyl transpeptidase

### การนำ Tumor marker ไปใช้ทางคลินิก

การใช้ประโยชน์ทางคลินิกของ tumor marker ในการคัดกรอง, การวินิจฉัยโรค, การพยากรณ์โรค, ติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งตับปฐมภูมิยังมีข้อจำกัดในปัจจุบันเนื่องจากยังไม่มี tumor markers ที่มีคุณสมบัติเทียบเท่า AFP และ ในการคัดกรองด้วยการใช้

AFP เพียงอย่างเดียวก็ยังไม่เหมาะสม เนื่องจาก AFP มีความไวจำกัดใน HCC ที่ยังไม่มีการแสดงและยังพบในภาวะอื่นๆได้ ในปัจจุบันการรักษา HCC ยังอาศัยการผ่าตัดเป็นหลัก การตรวจพบ HCC ในระยะแรกๆที่ก้อนยังคงมีขนาดเล็กจะช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยดังนั้นในทางคลินิกจึงยังคงให้ความสำคัญกับการคัดกรองและยังควรใช้ AFP ร่วมกับการตรวจอัลตราซาวด์ โดยต้องคำนึงถึง cost-effectiveness ด้วยฉะนั้นจึงควรส่งตรวจเฉพาะในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิได้แก่<sup>(46)</sup>

1. ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีและซี
2. พาหะของไวรัสตับอักเสบบีที่มีอายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไป หรือมีประวัติ HCC ในครอบครัว
3. ผู้ป่วยโรคตับแข็ง จากสาเหตุใดๆก็ตาม
4. ผู้ที่มีประวัติเคยเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการคัดกรองในกลุ่มเสี่ยง ไม่สามารถกำหนดได้แน่นอนและได้มีคำแนะนำเพื่อการคัดกรองดังนี้<sup>(46)</sup>

1. กรณีผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีและซี ผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุใดๆก็ตาม ผู้ที่มีประวัติเคยเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ ควรตรวจ AFP และอัลตราซาวด์ปีละ 2 ครั้ง
2. พาหะของไวรัสตับอักเสบบีที่มีอายุมากกว่า 35 ปีขึ้นไปหรือมีประวัติ HCC ในครอบครัว ควรตรวจ AFP และอัลตราซาวด์ปีละ 1 ครั้ง

ในกรณีการคัดกรองในกลุ่มเสี่ยงสูง ถ้าระดับ AFP สูงกว่า 400 ng/ml ต้องให้การตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาก้อนเนื้ออกเต็มทีและกรณีที่ไม่พบก้อนเนื้ออกต้องติดตามระดับ AFP ให้บ่อยกว่าเดิมและดูแนวโน้มของการเปลี่ยนแปลงระดับ AFP ในกรณีที่ระดับ AFP สูงขึ้นเรื่อยๆอาจต้องทำ angiography<sup>(2)</sup>  
สรุป

ในปัจจุบันยังคงไม่มี tumor markers ใดที่มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ Alpha fetoprotein ในการคัดกรองเพื่อวินิจฉัยมะเร็งระดับปฐมภูมิระยะเริ่มแรก รวมทั้งในการวินิจฉัยโรค, การพยากรณ์โรค, ติดตามการตอบสนองต่อการรักษาและการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งระดับปฐมภูมิ แต่การใช้ AFP เพียงอย่างเดียวก็ไม่ไวพอในการคัดกรอง ต้องร่วมกับการตรวจอัลตราซาวด์เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพดีขึ้น โดยเฉพาะในรายที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งระดับปฐมภูมิ และคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมที่มากขึ้นเกี่ยวกับ tumor markers ตัวอื่นๆต่อไป

#### References:

1. Di Bisiegli AM. Malignant Neoplasms of the Liver. In: Sciff ER, Sorrell MF, eds. Schiff's Diseases of the Liver, 8<sup>th</sup> Ed. Lippincott-Raven 1999; 1281-304
2. Phornphutkul K. Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. In, Wongpitoon V, Akkarawong K, Chaipanit T, eds. Advance in Gastrointestinal diseases 6<sup>th</sup> Ed. Bangkok Medical Publisher 1990;247-66
3. Ruoslahil E, Seppala M. Studies of carcino-fetal protein: physical and chemical properties of human  $\alpha$ -fetoprotein. Ints J Cancer 1971;7:218-55

4. Israsena S, Wilairatana S, Taveesin P, Vejjajiva S, Prichakas P, Pohyachinda M. Serum Alpha-Fetoprotein Level: Diagnostic Value in Advanced Primary Hepatocellular Carcinoma. *Thai Cancer J* 1987; 13: 55-60
5. Kachintorn U, Hitanant S. Alpha fetoprotein in Primary hepatocellular carcinoma. *Thai Med Council Bull* 1987; 16: 128-32
6. Wungvivatanasin M, Manakul B, Mukacharnpundh V, Hongpithond V, Pattanajak C, Peehajinda R, et al. Serum alpha fetoprotein in primary carcinoma of the liver as determined by radioimmunoassay. *Siriraj Hosp Gaz* 1976; 28: 867-78
7. Peammongkon J, Sriwattanakul P. The Study of Alpha Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma. *Thai Cancer J* 1979; 5: 213-20
8. Peerakome S, Thaiyanan P, Phornphutkul K. Alpha-fetoprotein (AFP) level in normal population of Chiang Mai. *Chiang-Mai Med Bull* 1985; 24: 303
9. Vogel CL, Primack A, McIntire KR, Carbone PP, Anthony PP. Serum Alpha-fetoprotein in 184 Ugandan patients with Hepatocellular Carcinoma. Clinical, Laboratory, and Histopathologic Correlations. *Cancer* 1974; 33: 959-64
10. Chen DS, Sung JL. Serum Alpha-fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 779-83
11. Nomara F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical Features and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer* 1989; 64: 1700-7
12. Tangkijvanich P. Characteristic and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma in Thai Patients: Analysis Based on Serum Alpha-fetoprotein levels. In press.
13. Lee HS, Chung YH, Kim CY. Specificities of Serum alpha-fetoprotein in HBsAg+ and HBsAg- patients in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 1991; 14: 68-72
14. Phornphutkul K, Peerakome S, Uthamachai P, et al. Hepatitis viral marker (HBV) and alpha-fetoprotein (AFP) levels in hepatocellular carcinoma (HC) patients in



- Northern Thailand. In, Proceeding of 8<sup>th</sup> Asia Pacific Cancer Conference, Seoul, Korea, 1987
15. Soreide O, Czerniak A, Bradpiece H, et al. Characteristics of Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. A study of nine cases and review of the literatures. *Am J Surg* 1986; 151: 518
  16. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, Lai MY, How SW, Hsu HC, et al. Serum  $\alpha$ -fetoprotein in the early stage of Human Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 1984; 86: 1404-9.
  17. Okuda K. Primary liver cancer. Quadrennial review lecture. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (9 Suppl): 133S-146S
  18. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Lin ZY, Tsai JH. Clinical evaluation of serum alpha-fetoprotein and circulating immune complexes as tumour markers of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1995; 72: 442-6
  19. Kanekos S, Unoura M, Kobayashi K. Early detection of Hepatocellular carcinoma. In : Okada K, Talor E, eds. *Liver Cancer*. Churchill Livingstone 1997; 393-406
  20. Kew MC. Tumors of the Liver. In : Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology, A Textbook of Liver Disease*, 3<sup>th</sup> Ed. W.B. Saunder company 1996; 1513-48
  21. Kew MC. Clinical and Non imaging diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. In : Okada K, Talor E, eds. *Liver Cancer*. Churchill Livingstone 1997; 315-29
  22. Poewsawat A, Boonyapisit S, Chinapak O. A Guide Line to the Management of Hepatocellular Carcinoma. In : Wongpitoon V, Akkarawong K, Chaipanit T, eds. *Advance in Gastrointestinal diseases* 6<sup>th</sup> Ed. Bangkok Medical Publisher 1990; 267-79
  23. Breborowicz J, Mackiewicz A, Breborowicz D. Microheterogeneity of alpha-fetoprotein in patient serum as demonstrated by lectin affino-electrophoresis. *Scand J Immunol* 1981; 14: 15-20

24. Taketa K, Sekiya C, Namili M, Akamatsu K, Ohta Y, Endo Y, et al. Lectin reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology* 1990; 99: 508-18
25. Sato Y, Nakata K, Shima M. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med* 1993; 328: 759-64
26. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, Hmada M, Kosaka Y, Nakano T. A clinical study of alpha-fetoprotein as early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow up of cirrhotic patients. *Hepatology* 1995; 22: 802-7
27. Khien VV, Mao HV, Chinh TT, Bang MH, Satomura S, Sameshima. Lectin Affinities of Alpha fetoprotein in the Differential Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Chronic Liver Diseases. *Proceeding Alimentary Disease Week, Manila, Philippines* 1996: 81
28. Kew MC, Wolf P, Whittaker D, Rowe P. Tumour-associated isoenzymes of gamma-glutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1984; 50: 451-5
29. Yao DF, Huang ZW, Chen SZ, Huang JF, Lu JX, Xiao MB, Meng XY. Diagnosis of hepatocellular carcinoma by quantitative detection of hepatoma-specific bands of serum gamma-glutamyltransferase. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 743-9
30. Weitz IC, Liebman HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: a critical review. *Hepatology* 1993; 18: 990-7
31. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310:1427-31
32. Nomura F, Ishijima M, Kuwa K, Tanaka N, Nakai T, Ohnishi K. Serum des-gamma-carboxy prothrombin levels determined by a new generation of sensitive immunoassays in patients with small-sized hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 650-4

33. Weitz IC, Liebman WA. Des gammacarboxy (Abnormal) Prothrombin and Hepatocellular Carcinoma; A Critical review. *Hepatology* 1993; 18: 990-7
34. Nakao A, Suzuki Y, Isshiki K, Kimura Y, Takeda S, Kishimoto W, et al. Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) in hepatobiliary malignancies and other diseases. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 62-6
35. Inoue S, Nakao A, Harada A, Nonami T, Takagi H. Clinical significance of abnormal prothrombin (DCP) in relation to postoperative survival and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2222-6
36. Aoyagi Y, Oguro M, Yanagi M, Mita Y, Suda T, Suzuki Y, et al. Clinical significance of simultaneous determinations of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in monitoring recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996 ;77: 1781-6
37. Tsai SL, Huang GT, Yang PM, Sheu JC, Sung JL, Chen DS. Plasma Des-gamma-carboxy-prothrombin in the early stage of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 11: 481-7
38. Zielke K, Okada S, O'Brien JS. Fucosidosis: Diagnosis by serum assay of alpha-L-fucosidase. *J Lab Clin Med* 1972; 1: 164-9
39. Tangkijvanich P, Tosukhowong P, Bunyongyod P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, et al. Alpha-L-Fucosidase as a Serum Marker of Hepatocellular Carcinoma in Thailand. In press.
40. Giardina MG, Matarazzo M, Varriale A, Morante R, Napoli A, Martino R. Serum Alpha-fucosidase. A useful marker in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 1044-8
41. Deugnier Y, David V, Brissot O, et al. Serum alpha-L-fucosidase: A new marker for the diagnosis of primary liver cancer? *Hepatology* 1984; 4: 889-92
42. Takahashi H, Saibara T, Iwamara S, et al. Serum alpha-L-fucosidase activity and tumor size in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19: 1414-7

43. Giardina MG. Serum alpha-L-fucosidase activity and early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 2468-74
44. Kew MC. Hepatic Tumors and Cysts. In, Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/ Diagnosis/ Management* 6<sup>th</sup> ed. W.B.Saunders Company 1998; 1364-87
45. Fraw C, Pateron D, Ganne N, Trichet JC. Prospective study of Screening for Hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with Cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 65-71
46. Colombo M. Screening of Patients with Chronic Liver Disease. In : Okada K, Talor E, eds. *Liver Cancer*. Churchill Livingstone 1997; 407-14

## การตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับปฐมภูมิ

### Surveillance for Early Detection of Hepatocellular carcinoma

พ.อ.นพ.อนุชิต จุฑาทุทธิ

หน่วยทางเดินอาหารและโรคตับ, รพ.พระมงกุฎเกล้า

#### ความสำคัญของมะเร็งตับ

มะเร็งตับปฐมภูมิ (Hepatocellular carcinoma: HCC) ถือเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย 1 ใน 10 ของโลก จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 1995 พบว่ามีประชากรประมาณ 1.25 ล้านคนเป็น HCC ต่อปี ผู้ป่วยที่เป็น HCC มักจะเสียชีวิตจากมะเร็งดังกล่าว สำหรับประเทศไทยนั้นพบว่ามะเร็งตับ HCC เป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในผู้ชายไทย โดยอุบัติการณ์ประมาณ 40.5 คนต่อแสนต่อปี และเป็นมะเร็งซึ่งพบเป็นอันดับสองของสตรีไทย โดยมีอัตราการเกิดประมาณ 16.3 คนต่อแสนต่อปี สำหรับอุบัติการณ์ในแต่ละภากะนั้นพบว่ามีความแตกต่างกัน โดยพบว่าในภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีอุบัติการณ์สูงสุดประมาณ 90-94.8 คนต่อแสนต่อปี สำหรับข้อมูลโดยรวมของประเทศพบว่าประมาณ 40.5 ต่อแสนคนต่อปี ซึ่งเกิดเป็นมะเร็งตับ HCC นั้นหมายถึงว่าในแต่ละปีมีประชากรชาวไทยประมาณ 24,000 คน เป็นมะเร็งตับ HCC นั้นเอง ถ้าผู้ป่วย HCC ส่วนใหญ่เสียชีวิตจากโรคนี้นี้จะมีผู้ป่วยประมาณวันละ 60 รายตายจาก HCC HCC เป็นมะเร็งที่ไม่มีอาการแต่อย่างไรโดยเฉพาะในระยะแรกเมื่อก่อนยังมีขนาดเล็ก เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีอาการตับโต, น้ำหนักลด และมาพบแพทย์ HCC มักจะอยู่ในระยะสุดท้ายไม่สามารถให้การรักษาที่สามารถทำให้

หายขาดได้ ผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 4-6 เดือน หลังจากเริ่มมีอาการและมาพบแพทย์ ดังนั้นการวินิจฉัย HCC ในระยะเริ่มแรกจึงมีความสำคัญเพราะอาจทำให้ผู้ป่วยหายจากโรคหรืออาจมีการพยากรณ์ของโรคที่ดีขึ้นได้

### ประชากรกลุ่มใดที่มีโอกาสเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งตับ HCC

มะเร็งตับ HCC พบได้ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งไม่ว่าจากสาเหตุใด ๆ ก็ตาม โดยเฉพาะอย่างยิ่งตับแข็งที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี บี และ ซี จากการศึกษาข้อมูลในประเทศไทยพบว่าประมาณ 80% ของผู้ป่วย HCC ตรวจพบว่ามีหลักฐานการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี บี สำหรับตับอักเสบริ้รังกาไวรัสซี พบได้ประมาณร้อยละ 10% ที่เหลือเป็นผู้ป่วยตับแข็งหรือผู้ที่ผู้ที่อาจติดเชื้อร่วมกันทั้งไวรัสตับอักเสบบี บี และ ซี และไม่ทราบสาเหตุ

สำหรับประเทศไทยนั้นเป็นดินแดนที่มีการระบาดของไวรัสตับอักเสบบี บี มีประชากรของประเทศไทยประมาณ 5-10% ที่มีไวรัสตับอักเสบบี บี นี้อยู่ ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบบี บี แบบเรื้อรัง ได้แก่ผู้ซึ่งมี HBsAg positive มากกว่า 6 เดือน ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการอักเสบของตับหรือมีการอักเสบเพียงเล็กน้อยสามารถทราบได้จากการหาระดับของ serum SGOT และ SGPT ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าได้รับการเจาะตับ(ไม่แนะนำ) จะไม่พบความผิดปกติใด ๆ ชัดเจน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จากการศึกษาข้อมูลในต่างประเทศและ

ประเทศไทยพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งตับ HCC น้อยมากไม่ถึงร้อยละ 1%

2. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบนชนิด บี แบบเรื้อรัง ซึ่งมีการเพิ่มของ Serum SGOT และ SGPT เป็นกลุ่มซึ่งมีการอักเสบลุกลามต่อเนื่องสามารถเกิดเป็นตับแข็งได้ในที่สุด เป็นกลุ่มซึ่งพบว่ามีอุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งตับได้สูงกว่าอย่างชัดเจนจากการศึกษาข้าราชการบำนาญในประเทศได้หวัน 10,000 กว่าราย ในระยะเวลาติดตามกว่า 10 ปีพบว่าผู้ที่เป็นโรคตับอักเสบนชนิด บี แบบเรื้อรังมีอัตราเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ HCC สูงกว่ากลุ่มประชากรที่ไม่เป็นตับอักเสบนชนิด บี ถึง 400 เท่า ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาระยะยาวในประเทศไทย แต่จากข้อมูลที่มีอยู่สนับสนุนว่าการติดเชื้ตับอักเสบนชนิด บี แบบเรื้อรังเป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดมะเร็งตับ HCC ผู้ที่เป็นตับแข็งจากไวรัส บี พบว่ามีอุบัติการณ์ในการเกิดมะเร็งตับ HCC ประมาณร้อยละ 1-5 ต่อปี ผู้ป่วยมะเร็งตับ HCC ที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบน บี ส่วนใหญ่จะเกิดเมื่อเป็นตับแข็ง แต่อย่างไรก็ตามพบว่าประมาณร้อยละ 25-30 อาจจะพบมะเร็งของตับ HCC ได้โดยไม่จำเป็นต้องเป็นตับแข็งได้

ถึงแม้ว่าอุบัติการณ์ของการตรวจพบไวรัสตับอักเสบนชนิด ซี ในประเทศไทยจะน้อยกว่าไวรัสตับอักเสบนชนิด บี ก็คือเพียงร้อยละ 1.5 ก็ตาม ผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบนชนิด ซี แบบเรื้อรังกลับมีอัตราการเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของตับสูงกว่าไวรัสตับอักเสบนชนิด บี กล่าวคือ ผู้ที่เป็น

ดับแข็งจากไวรัส ซี จะมีโอกาสการเกิดมะเร็งตับ HCC ขึ้น ประมาณร้อยละ 5-16% ต่อปี ข้อแตกต่างที่สำคัญระหว่างมะเร็งตับที่เกิดจากไวรัสบี และไวรัส ซี ก็คือ มะเร็งตับ HCC จากไวรัส บี สามารถจะพบได้ในอายุที่น้อยกว่าที่จากไวรัส ซี เนื่องจากการติดต่อของไวรัส บี ในประเทศไทยนั้นจะติดต่อมาจากรดามาสู่บุตรทำให้ได้รับเชื้อมาตั้งแต่วัยเด็ก สำหรับการเกิดดับแข็งจากไวรัส ซี นั้นเกิดการติดเชื้อเมื่อเป็นผู้ใหญ่แล้ว ดังนั้นจึงพบว่าผู้ที่เป็นมะเร็งตับ HCC จากไวรัสตับอักเสบบี ซี จะมีอายุเฉลี่ยสูงกว่าไวรัสตับอักเสบบี บี จากการศึกษากลุ่มผู้ป่วยชาวไทยติดเชื้อไวรัส ซี จากการได้รับ Blood Transfusion พบว่าใช้เวลาประมาณ 11-21 ปี ในการเป็นดับแข็ง และ 15-26 ปี ในการเป็นมะเร็งตับ HCC มะเร็งตับที่พบในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ซี นั้น โดยเกือบทั้งหมดพบในผู้ที่เป็นดับแข็ง จากข้อมูลที่ได้จากสถาบันมะเร็ง พบว่าอายุที่เริ่มมีอุบัติการณ์เพิ่มของมะเร็งตับคือมากกว่า 40 ปี และอัตราส่วนของการพบมะเร็งตับ HCC พบในผู้ชายพบได้บ่อยกว่าผู้หญิงถึงอัตราส่วน 3-6 ต่อ 1 ดังนั้นกลุ่มประชากรที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ HCC สูง ได้แก่ผู้ที่เป็นดับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี บี, ผู้ที่เป็นดับแข็งจากสาเหตุใด ๆ ก็ตาม, ผู้ที่เป็นดับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี ซี และผู้ชายโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีอายุมากกว่า 40 ปี นั้นเอง

### ควรใช้วิธีใดในการตรวจหามะเร็งตับในระยะเริ่มต้น

การตรวจเฝ้าระวังมะเร็งตับในระยะเริ่มต้นนั้นยังไม่มีวิธีใดที่มีความแม่นยำและถูกต้องเกินกว่าร้อยละ 95 ขึ้นไป สำหรับวิธีการซึ่งใช้อยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ การตรวจหาระดับ Serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) และการทำ



Ultra/sonogram ของตับซึ่งเป็นการตรวจที่ไม่ซับซ้อนและมีเครื่องมือซึ่งสามารถตรวจได้ในโรงพยาบาลทั่วไป สำหรับข้อจำกัดของการตรวจ AFP นั้นพบว่าระดับของ AFP ขึ้นกับขนาดของก้อน HCC ถ้าก้อน HCC มีขนาดเล็กอาจทำให้ค่าปกติได้ นอกจากนี้ AFP ยังสูงในภาวะอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งตับอีกด้วย สำหรับข้อจำกัดของการตรวจ Ultrasound นั้นพบว่าขึ้นอยู่กับประสบการณ์และความชำนาญของผู้ทำการตรวจ นอกจากนี้ยังไม่สามารถจะแยกแยะระหว่าง regenerative nodule และ early HCC ได้ในบางครั้ง

### ผลของการเฝ้าระวังมะเร็งตับ HCC

จากการศึกษาจากหลายประเทศทั่วโลกซึ่งใช้การตรวจ AFP และ Ultrasonogram ของ ตับ เป็นมาตรฐาน พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 1/3 ซึ่งถึงแม้ว่าตรวจพบมะเร็งตับ HCC ในระยะเริ่มต้นก็ตาม แต่ไม่สามารถให้การรักษาซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจพบมะเร็งตับ HCC ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งในระยะที่มีการบกร่องของการทำงานของตับหรือบางครั้งพบมะเร็งตับ HCC ในตำแหน่งซึ่งไม่สามารถทำการผ่าตัดออกได้ ทำให้มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่สามารถให้การรักษาที่หายขาดได้ อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งซึ่งสามารถให้การรักษาในระยะเริ่มต้นและมีผลในการยืดอายุของผู้ป่วยไปได้ แม้ว่ามะเร็งตับ HCC จะมีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูงก็ตาม การตรวจเฝ้าระวังผู้ที่มิปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวแล้วจึงน่าจะมีความจำเป็นในเวชปฏิบัติ จากข้อมูลของประเทศไทยและในต่างประเทศที่มีอยู่ประกอบกับเศรษฐกิจของประเทศในปัจจุบันได้มีแนวทางในการแบ่งการดูแลผู้ป่วยซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ HCC ดังตาราง

## Surveillance for HCC

		AFP	U/S
Level I	CH-B < 40 yr	Every 1-3 yr	Every 1-3 yr
Level II	CH-B > 40 yr	Every 6 mo	Every 12 mo
	CH-C > 40 yr	Every 6 mo	Every 6 mo
Level III	CH-B cirrhosis	Every 3 mo	Every 6 mo
	CH-C cirrhosis	Every 3 mo	Every 6 mo

Male sex, History of HCC in family, AFP > 20 = more closely monitored

## References:

1. Ganne-Carrie N. et al. Predictive Score for the Development of Hepatocellular Carcinoma and Additional Value of Liver Large Cell Dysplasia in Western Patients With Cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 1112-1118.
2. Sato Y. et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *NEJM* 1993; 328: 1802-1806.
3. Ebara M. et al. Natural History of Minute Hepatocellular Carcinoma Smaller Than Three Centimeters Complicating Cirrhosis: A Study in 22 Patients. *Gastroenterology* 1986; 90: 289-298.
4. Mazzafero V. et al. Liver Transplantation for The Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis. *NEJM* 1996; 334: 693-699.
5. Okuda K. Hepatocellular Carcinoma: Recent Progress. *Hepatology* 1992; 15: 948-963.
6. Tsukuma H. et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma Among Patients with Chronic Liver Disease. *NEJM* 1993; 328: 1797-1801.
7. Kitamura S. et al. Liver With Hypoechoic Nodular Pattern as a Risk for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 1995; 108: 1778-1784.

8. Cottone M. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year study by ultrasound and alpha-fetoprotein. *J of Hepatology* 1994; 21: 1029-1034.
9. Kang JY. et al. Analysis of cost-effectiveness of different strategies for hepatocellular carcinoma screening in hepatitis B virus carriers. *J of Gastroenterology and Hepatology* 1992; 7: 463-468.
10. Mima S. et al. Mass screening for hepatocellular carcinoma: Experience in Hokkaido, Japan. *J of Gastroenterology and Hepatology* 1994;9:361-365.
11. Oka H. et al. Prospective Study of Early Detection of Hepatocellular carcinoma in Patients with Cirrhosis. *Hepatology* 1990; 12: 680-687.
12. Sherman M, Peltekian KM and Lee C. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Carriers of Hepatitis B Virus: Incidence and Prevalence of Hepatocellular carcinoma in a North American Urban Population. *Hepatology* 1995; 22: 432-438.
13. Colombo M. et al. Hepatocellular Carcinoma in Italian Patients with Cirrhosis. *NEJM* 1991; 325: 675-680.
14. Curley SA. et al. Identification and Screening of 416 Patients with Chronic Hepatitis at High Risk to Develop Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Surgery* 1995; 222: 375-383.
15. Shiratori Y. et al. Characteristic Difference of Hepatocellular Carcinoma Between Hepatitis B- and C- Viral Infection in Japan. *Hepatology* 1995; 22: 1027-1033.
16. Tong MJ. et al. Clinical Outcomes After Transfusion-Associated Hepatitis C. *NEJM* 1995; 332: 1463-1466.
17. Bennet WF and Bova JG. Review of Hepatic Imaging and Problem-oriented Approach to Liver Masses. *Hepatology* 1990; 12: 761-775.
18. Fattovich G. et al. Occurance of Hepatocellular Carcinoma and Decompensation in Western European Patients With Cirrhosis Type B. *Hepatology* 1995; 21: 77-82.

19. บุญอุทัย ส. Natural Course of HBV and HCV in Thailand. An Update on Infection Diseases IV. 1997: 409-415.
20. Natural History of CHB infection in Thailand. Consensus for the Guideline in Management of Chronic Viral Hepatitis, Cha-Um, 27-28 August 1999 (publishing).
21. Natural History of CHC infection in Thailand. Consensus for the Guideline in Management of Chronic Viral Hepatitis, Cha-Um, 27-28 August 1999 (publishing).
22. Surveillance for Early Detection HCC. Consensus for the Guideline in Management of Chronic Viral Hepatitis, Cha-Um, 27-28 August 1999 (publishing).
23. Vatanasapt V. et al. Cancer in Thailand 1988-1991. IAEX Technical Report No. 16; Lyon 1993.

## สารจากประธานจัดการประชุม DDW Thailand 1999

เรียน เพื่อนแพทย์ทุกๆท่านที่เคารพและนับถือ

ตามที่สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ได้จัดให้มีการประชุม 5<sup>th</sup> Asia Pacific American Gastroenterological Association Joint Conference หรือ Digestive Disease Week Thailand 1999 ณ โรงแรมโลตัสปางสวนแก้ว จ.เชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 11-16 ธันวาคม 2542 ผมในฐานะประธานคณะกรรมการจัดการประชุมวิชาการดังกล่าว ขอเรียนเชิญเพื่อแพทย์ทุกๆท่านที่ทำร้าน (หรือไม่ทำร้าน) ไม่ว่าจะอยู่ในสาขาใดๆโปรดไปร่วมประชุมให้ได้ เนื่องจากจะมีความรู้ ข้อมูลทางวิชาการที่ทันสมัย practical นำไปใช้ได้ถ้าท่านทำร้านแบบเวชปฏิบัติทั่วไป ไม่ว่าจะเป็นสูตินรีแพทย์หรืออายุรแพทย์ ฯลฯ เช่น มีหัวข้อเกี่ยวกับ dyspepsia, hepatitis, diarrhea ตามโปรแกรมที่แนบมา ณ ที่นี้ ทั้งนี้จะมีวิทยากรระดับโลกมาร่วมบรรยายถึง 50 ท่าน ท่านที่ต้องการจะมีสายสัมพันธ์กับต่างประเทศผมจะแนะนำให้รู้จักกับท่านวิทยากรต่างๆเหล่านี้ เพื่อท่านจะได้ทำวิจัยร่วมกัน ไปดูงานที่เมืองนอก หรือส่งลูกศิษย์หรือน้องๆไป ทั้งนี้ปีนี้เป็นปีที่พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวจะทรงมีพระชนมายุครบ 72 พรรษา และยังเป็นปี Amazing Thailand อีกด้วย ผมจึงใคร่ขอความกรุณาให้พวกเราไปร่วมประชุมครั้งนี้ให้มากที่สุด เพื่อเป็นการแสดงออกถึงความจงรักภักดีต่อพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัว ฉลองปี Amazing Thailand ไปหาความรู้เพิ่มเติม (จะได้เต็ม continuing medical

education ประมาณ 42 แด้ม) พบเพื่อนเก่า รู้จักเพื่อนใหม่ทั้งไทยและต่างประเทศ รวมทั้งเป็นการไปพักผ่อนไปในตัวอีกด้วยครับ

ผมยก the best in the world ทาง GI มาให้ท่านถึงที่แล้วครับ ขอให้ท่านพยายามไปร่วมด้วยครับ เพื่อเป็นการทำให้งานนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี และเพื่อแสดงให้ชาวต่างชาติเห็นว่าเรามีความสามัคคี คนไทยทำได้ ท่านที่สนใจโปรดติดต่อได้ที่ อ.สถาพร มานัสสถิตย์ โทร 4197281-3 หรือ Incentive Design Co.,Ltd. คุณโจแอน, คุณลักษณีย์ โทร 6915870-4 โทรสาร 6915869 ด้วยความเคารพรักและขอบคุณยิ่ง

รศ.นพ.พินิจ กุลละวณิชย์  
ประธานคณะกรรมการจัดการประชุม

Digestive Disease Week Thailand 1999, December 12-16, 1999 in Chiang Mai  
Venue: Lotus Pang Saen Kiew Hotel

GAT		AGA			
Saturday December 11, 1999 09:00-17:00	Sunday December 12, 1999 06:30-08:45	Monday December 13, 1999	Tuesday December 14, 1999 07:30-09:00	Wednesday December 15, 1999 08:00-07:00	Thursday December 16, 1999 08:00-18:00
REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION
<p>11:00-13:00                      Satellite Symposium by                      Japanese Pharmaceutical                      Companies on                      New Treatment of                      Gastric Cancer                      with                      LAM 5-FU, PHILIPS 5                      AND BONE 2 L.</p>	<p>06:30-08:45                      OPENING REMARKS</p> <p>08:45-10:30 - Symposium on NSAID - Epidemiology of NSAID Induced GI Injury (WELLS/WHITMAN P.)                      Safe Use of NSAID (JUNG J.)                      Selective COX-2 Inhibitors: Are They Safe? (WALLACE J.L.)                      How Can We Use Low-Dose Aspirin Safely? (HELMANTY M.B.)</p>	<p>08:30-10:30 - Symposium on Gastric Cancer - Epidemiology of Gastric Cancer: Geographical Differences (HOSURU T.)                      Pathogenesis of Hp-Gastric Cancer Link (SANTORA M.)                      H. Pylori and Gastric Cancer (REDFIN W.)                      Early Gastric Cancer (MITSUDA K.)                      Helicobacter Pylori, Diet and Gastric Cancer (HASE E.)</p>	<p>07:30-09:00                      Satellite Symposium by AstraZeneca                      Diseases into the Next Century                      (MORSE A.W., (MORSE J.P., STOMAS N.D.)                      09:00-12:00 - Petrus Season.</p>	<p>08:00-07:00                      VIRANUVATTI'S LECTURE                      (IRASITON J.R.)                      09:00-10:30 - Diet and Colorectal Neoplasms (BRASILETTI T.)</p>	<p>08:00-18:00                      Tropical GI and Liver Diseases                      - The Relative Importance of Endemic and Sporadic HIV Transmission in Increasing Asia-A Complicated Scenario (LIM S.K., PHILIPS S.)                      Liver and GI Infections in Southeast Asia (MITSUDA K.)                      Leptospira (SANTORA M.)</p>
<p>11:00-13:00                      Satellite Symposium by                      Japanese Pharmaceutical                      Companies on                      New Treatment of                      Gastric Cancer                      with                      LAM 5-FU, PHILIPS 5                      AND BONE 2 L.</p>	<p>10:45-12:00 - Parallel Sessions                      A) Gut as an Endocrine Organ: Health and Diseases (TODISCO A.)                      B) Chronic Hepatitis C - Natural History of Hepatitis C (REED W.D.)                      C) Overview on Treatment of Chronic Hepatitis C (SHERMAN K.)                      - Emerging Treatment for Chronic Hepatitis C (GOLDFIN R.)</p>	<p>10:45-12:00 - Parallel Sessions                      A) Symptom on Chronic Hepatitis B (PHILIPS S.F., CHAKRABARTY S.)                      B) Multi-disciplinary Approach to Hepatocellular Carcinoma (NAKAMURA H., PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>10:15-12:00                      Symposium on Helicobacter Pylori - Epidemiology of Hp-Geographical Differences (REDFIN W.)                      Factors Determining Disease Outcome in Hp Infection (SANTORA M.)                      Reclassification of Hp Strains in The Year 2000 (MITSUDA K.)                      Hp and Gastric Cancer Link (LIM S.K.)</p>	<p>10:15-12:00                      Symposium on Dyspepsia - Chemistry and Diagnosis on The New Treatment of Dyspepsia (MITSUDA K.)                      Asian Perspectives on Management of Dyspepsia (MITSUDA K., PHORNPHITUKOL K., PHORNPHITUKOL K., PHORNPHITUKOL K., PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>10:15-12:00                      Symposium on Viral Hepatitis B - Therapeutic Options for Chronic Hepatitis B (PHORNPHITUKOL K.)                      Asian Perspectives on Management of Hepatitis B (LIM S.K., PHORNPHITUKOL K., PHORNPHITUKOL K., PHORNPHITUKOL K.)</p>
REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION
<p>13:00-15:30 - Endoscopic Conference:                      Endoscopic Management of Chronic Pancreatitis (PHORNPHITUKOL K.)                      Endoscopic Management of Biliary Obstruction (PHORNPHITUKOL K.)                      Endoscopic Management of Variceal Bleeding (PHORNPHITUKOL K.)                      Vascular and Biliary Intrahepatic Cholangiocarcinoma (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>13:00-15:30 - Parallel Sessions                      A) Symptom on Chronic Hepatitis B (PHORNPHITUKOL K.)                      B) Pancreatic Diseases on Pancreatic Tumor (PHORNPHITUKOL K.)                      Tropical Pancreatitis (PHORNPHITUKOL K.)                      Necrotizing Pancreatitis - Management (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>13:00-15:30 - Parallel Sessions                      A) Symptom on Chronic Hepatitis B (PHORNPHITUKOL K.)                      B) Pancreatic Diseases on Pancreatic Tumor (PHORNPHITUKOL K.)                      Tropical Pancreatitis (PHORNPHITUKOL K.)                      Necrotizing Pancreatitis - Management (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>13:00-15:30 - Parallel Sessions                      A) Symptom on Chronic Hepatitis B (PHORNPHITUKOL K.)                      B) Pancreatic Diseases on Pancreatic Tumor (PHORNPHITUKOL K.)                      Tropical Pancreatitis (PHORNPHITUKOL K.)                      Necrotizing Pancreatitis - Management (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>13:00-15:30                      Symposium on GI Motility Disorders (PHORNPHITUKOL K.)                      Case Discussion (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>13:00-15:30                      Symposium on Viral Hepatitis B - Therapeutic Options for Chronic Hepatitis B (PHORNPHITUKOL K.)                      Asian Perspectives on Management of Hepatitis B (LIM S.K., PHORNPHITUKOL K., PHORNPHITUKOL K., PHORNPHITUKOL K.)</p>
REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION	REGISTRATION
<p>15:30-18:00 - ONKCE Session: Safety in Endoscopy - Infection and Disinfection (PHORNPHITUKOL K.)                      Sedation (PHORNPHITUKOL K.)                      Transcatheter (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>15:30-18:00 - ONKCE Session: Safety in Endoscopy - Infection and Disinfection (PHORNPHITUKOL K.)                      Sedation (PHORNPHITUKOL K.)                      Transcatheter (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>15:30-18:00 - ONKCE Session: Safety in Endoscopy - Infection and Disinfection (PHORNPHITUKOL K.)                      Sedation (PHORNPHITUKOL K.)                      Transcatheter (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>15:30-18:00 - ONKCE Session: Safety in Endoscopy - Infection and Disinfection (PHORNPHITUKOL K.)                      Sedation (PHORNPHITUKOL K.)                      Transcatheter (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>15:30-18:00 - ONKCE Session: Safety in Endoscopy - Infection and Disinfection (PHORNPHITUKOL K.)                      Sedation (PHORNPHITUKOL K.)                      Transcatheter (PHORNPHITUKOL K.)</p>	<p>15:30-18:00                      Symposium on Helicobacter Pylori and Beyond (PHORNPHITUKOL K.)                      A Step-by-Step Approach to New Therapies in Helicobacter Pylori (PHORNPHITUKOL K.)                      Endoscopic Helicobacter Perspicue from Southeast Asia (LIM S.K., PHORNPHITUKOL K., PHORNPHITUKOL K.)                      Satellite Symposium by Thailand (PHORNPHITUKOL K.)                      Clinical Progress in The Management of GERD and Acid Related Dysfunction (PHORNPHITUKOL K.)</p>

## บรรณาธิการแถลง

ในระหว่างการประชุม DDW Thailand 1999 ระหว่างวันที่ 12-16 ธันวาคม นี้ ที่จังหวัดเชียงใหม่ จะมีการประชุมใหญ่สามัญประจำปี 2542 ของสมาคม ในวันที่ 16 ธันวาคม 2542 เวลา 15.30-16.30 น. ณ ห้องประชุม โรงแรมโลตัสปางสวนแก้ว ด้วย จึงขอเรียนเชิญสมาชิกทุกท่านได้เข้าร่วมประชุมด้วยครับ นอกจากนี้จะมีการรายงานผลการดำเนินงานของสมาคมในรอบปีที่ผ่านมาแล้ว จะมีเรื่องสำคัญเพื่อพิจารณาคือการแก้ไขข้อบังคับสมาคม กล่าวคือจะมีการเพิ่มตำแหน่ง “ผู้รั้งตำแหน่งนายก” (President Elect) ซึ่งจะเป็นผู้ที่ดำรงตำแหน่งนายกสมาคมในวาระถัดไปโดยอัตโนมัติ จะทำให้ทุกท่านรู้ว่าช่วง 2 ปีถัดไปใครจะเป็นผู้นำสมาคมท่านต่อไป จะทำให้สมาคมเรามีการบริหารงานที่เป็นสากลมากขึ้น เนื่องจากในประเทศต่างๆจะมี President Elect อยู่แล้ว

สำหรับจุลสารสมาคมฉบับนี้จะเป็นฉบับสุดท้าย ต่อไปจะเปลี่ยนเป็นวารสารสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย เริ่มตั้งแต่ฉบับเดือนมกราคม 2543 ในส่วนของการจัดทำจุลสารสมาคมที่ท่านผ่านการสนับสนุนจากหลายๆฝ่าย ไม่ว่าจะเป็นคณะกรรมการอำนวยการ, บริษัทฯ และเวชภัณฑ์ต่างๆ, GI Fellow ทุกๆท่าน ซึ่งต้องขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้ ขอบขอบคุณพรทิพย์ จิณแพทย์ เจ้าหน้าที่สมาคมซึ่งช่วยในการติดตามรวบรวมและเตรียมต้นฉบับด้วยดีมาตลอด ขอบคุณนพ.ธีระพงษ์ สุขไพศาล ซึ่งช่วยตรวจทานต้นฉบับให้ผมในฉบับหลังๆ และที่สำคัญคือขอขอบพระคุณสมาชิกทุกท่านที่ติดตามรวมทั้งให้คำแนะนำและติชม ทำให้ผมมีกำลังใจในการจัดทำจุลสารสมาคมมาตลอด หวังว่าเมื่อเปลี่ยนเป็นวารสารสมาคมแล้วทุกท่านจะติดตามและให้การสนับสนุนเหมือนเดิมด้วยครับ

นพ.อุดม กชินทร



## ภาพข่าว



ฝ่ายวิจัยโดย นพ.กัณท์ เกตุทัต จัด workshop เรื่อง "Introduction to Clinical Research" สำหรับ GI Fellow เมื่อวันที่ 23-24 กันยายน 2542 โดยคณะวิทยากรจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และมี ศ.พญ.กรรณิการ์ พรพัฒน์กุล นายศสภคมนตรี มาร่วมงานด้วย



หลังการประชุมอันกว้างขวาง เรื่อง "แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง ชนิด บี และ ซี ในประเทศไทย" ซึ่งจัดโดยฝ่ายโรคตับและชนวนโรคตับแห่งประเทศไทย เมื่อวันที่ 27-28 สิงหาคม 2542 ณ โรงแรม โกลเด้นท์แจนต์ ธานี, จ.เพชรบุรี มีการเลือกตั้งสรุคของผู้เข้าร่วมประชุมในตอนท้ายอย่างสนุกสนาน ตามแต่จะคบกันเองและนับว่าสนุกสนานดีไหม!

# ผู้สนับสนุนการพิมพ์

ปีที่ 7 ฉบับที่ 34

ธันวาคม 2542

- .....
1. บริษัทแก๊กลีโซ แวลคัม (ประเทศไทย) จำกัด จัดทำที่คั่น pylorid
  2. บริษัทเจนเซน ฟาร์มาซูติการ์ จำกัด จัด ทำปกหลังด้านใน prepulsid
  3. บริษัททาเคคา (ประเทศไทย) จำกัด จัดทำไบแทรก prevacid
  4. บริษัทไทยโอซูก้า จำกัด จัดทำไบแทรก aminoleban
  5. บริษัทเบอร์ลิน ฟาร์มาซูติคอลอินดัสตรี จำกัด จัดทำปกหน้าด้านใน miracid
  6. บริษัทแอสตราเซนเนก้า (ประเทศไทย) จำกัด จัดทำปกหลัง losec

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ  
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย” โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

(กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง) [ ] นายแพทย์ [ ] แพทย์หญิง

1. ชื่อ.....

First Name.....

นามสกุล.....

Last Name.....

ยศ, ตำแหน่งทางวิชาการ.....

เกิดวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....เชื้อชาติ.....สัญชาติ.....

คุณวุฒิ.....

2. ท่านปฏิบัติงานด้านโรกระบบทางเดินอาหาร

[ ] น้อยกว่า 50% ของเวลาทำงาน

[ ] มากกว่า 50% ของเวลาทำงาน

3. ที่อยู่ปัจจุบัน (ที่สามารถติดต่อและส่งจดหมายถึงได้) บ้านเลขที่.....

ตรอก/ซอย.....ถนน.....ตำบล/แขวง.....

อำเภอ/เขต.....จังหวัด.....โทรศัพท์.....

4. ที่ทำงาน .....

..... โทรศัพท์ .....

โทรสาร.....E-mail .....

ตำแหน่ง .....

5. การติดต่อทางไปรษณีย์ กรุณาส่งไปที่ [ ] บ้าน [ ] ที่ทำงาน

6. ผู้รับรองในการสมัครสมาชิกของสมาคมฯ ครั้งนี้ คือ

1.) .....

2.) .....

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

1. ใบสมัครสมาชิกฯ

2. ค่าสมัครสมาชิกฯ จำนวน 1,000.00 บาท (ตลอดชีพ)

สถานที่รับสมัคร

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร

โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700

หมายเหตุ: ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์คือได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯ แล้วเท่านั้น

พร้อมกันนี้ ข้าพเจ้าได้ชำระเงินเป็นค่าสมัครสมาชิกตลอดชีพแล้ว เป็นจำนวนเงิน 1,000.00 บาท (=หนึ่งพันบาทถ้วน=) ซึ่งข้าพเจ้าได้ชำระเป็น

[ ] เงินสด

[ ] เช็คธนาคาร..... สาขา..... เลขที่..... ลงวันที่.....

ลงชื่อ .....

(.....)