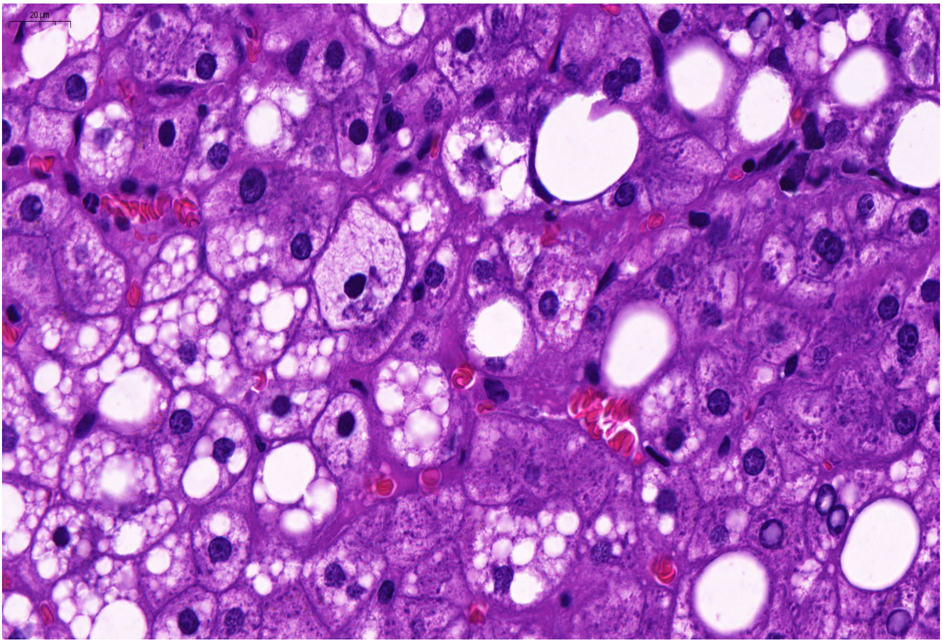
จุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

http://www.gastrothai.net

ปีที่ 28 ฉบับที่ 128 ประจำเดือน พฤษภาคม-สิงหาคม 2564



Interhospital Conference

กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 79 ปี คลำได้ก้อนที่ท้องมา 5 วัน

กรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 65 ปี ปวดจุกท้องด้านขวามา 1 ปี

Topic Review

โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4

ความผิดปกติของท่อน้ำดีในโรคเอดส์

GI Snapshot: Key Histopathology of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)

บรรณาธิการ

พันโท รศ.นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.ศุภพัชญ ศรีภูษณาพรรณ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กองบรรณาธิการ

ผศ.นพ.จุลจักร ลิ่มศรีวิไล
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

นพ.ชาญณรงค์ ตรีสุวรรณวัฒน์
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

ผศ.พญ.ธนิตา สุทธิชัยมงคล
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

พญ.ศุภมาส เชิญอักษร
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

พญ.อวยพร เค้าสมบัติวัฒนา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

พญ.ปัญญวีร์ ปิติสุทธิธรรม
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฝ่ายสรีรวิทยา

พญ.มณีรัตน์ ชยานุภัทร์กุล
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฝ่ายต่างประเทศ

นพ.พรชัย ลีลาสินเจริญ
Pacific Northwest University of Health Science, Washington, USA

ฝ่ายพยาธิวิทยา

พันโท รศ.นพ.มงคล เจริญพิทักษ์ชัย
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ฝ่ายรังสีวิทยา

ผศ.พญ.ณัชชา ปิ่นเจริญ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ 1

บรรณาธิการบอกกล่าว 4

รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 2/2564 5

รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 3/2564 16

Interhospital Conference

- **กรณีศึกษาที่ 1** ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 79 ปี คลำได้ก้อนที่ท้องมา 5 วัน **26**
  พญ.พชรกร เตชะรัตนยืนยง และ อาจารย์ นพ.นฤดล เฉลิมสุขสันต์
  คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
- **กรณีศึกษาที่ 2** ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 65 ปี ปวดจุกท้องด้านขวามา 1 ปี **51**
  นพ.พนากร วรรณวงศ์ และ อาจารย์ พล.อ.ต.นพ.ชินวัตร สุทธิวนา
  นท.หญิง พญ.ชนันทา หงส์ธนากร
  โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ
- **กรณีศึกษาที่ 3** ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 55 ปี ปวดท้องด้านซ้ายบนมา 3 ปี **68**
  นพ.ณัฐภัทร รุจิรไพบูลย์ และ ผศ.พญ.ณัยชญา จำรูญกุล
  คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Topic Review

- **โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4** **84**
  พ.ต.นพ.สุขุม ส่งเสริม และ อาจารย์ พ.ท. นพ.ขจรศักดิ์ ยงวัฒนา
  วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
- **ความผิดปกติของท่อน้ำดีในโรคเอดส์** **114**
  พญ.รัฐฐยา จรรยาจิรวงศ์ และ รศ.พญ.สุภัทศรี เศรษฐสินธุ์
  คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

สารบัญ

- **Sarcopenia in liver cirrhotic patients** 133
  Lalida Luengpradidgun MD, Naichaya Chamroonkul MD.
  Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Basic Science Corner

- **Why is fructose a "bad" sugar for your liver?** 152
  Maneerat Chayanupatkul, MD
  Department of Physiology, Chulalongkorn University

GI Snapshot

- **Key Histopathology of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)** 155
  Mongkon Charoenpitakchai, MD
  Department of Pathology, Phramongkutklao College of Medicine

ใบสมัครสมาชิกสมาคม 156

จัดรูปเล่ม

สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร
Bangkok Medical Publisher Ltd. Part.
3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110
โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347
โทรสาร 0-2258-7954
E-mail : bkkmed@gmail.com

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย วาระ พ.ศ. 2564-2565

ดังมีรายนามต่อไปนี้

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุศลวงศ์	รั้งตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
7. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
8. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
9. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
10. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสบชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
11. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชรเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
12. นพ.มล.ทยา	กิติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
13. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
14. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	ประธานฝ่ายหาทุน
15. พญ.วัฒนา	สุขีไพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม

16. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
17. น.ต.พญ.ชนันทา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
18. พญ.ธนิตา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
19. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
20. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบูรณ์	กรรมการกลาง
21. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการกลาง
22. พญ.ณัยชญา	จำรูญกุล	กรรมการกลาง
23. พญ.อภิญญา	ลีรพันธ์	กรรมการกลาง
24. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
25. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
26. นพ.คมสันต์	เลิศคูพินิจ	กรรมการกลาง
27. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
28. นพ.อุทัย	เก้าเอี้ยน	กรรมการกลาง
29. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
30. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
31. นพ.สยาม	ศิรินธรปัญญา	กรรมการกลาง
32. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
33. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
34. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทธิวนา	กรรมการกลาง
35. นพ.ปิยะพันธ์	พฤกษพานิช	กรรมการกลาง
36. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
37. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
38. นพ.จุลจักร	ลิ่มศรีวิไล	ที่ปรึกษา
39. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
40. พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์	ที่ปรึกษา

41. นพ.เติมชัย	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
42. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
43. พญ.นภาพร	จำรูญกุล	ที่ปรึกษา
44. นพ.บัญชา	โอวาทฬารพร	ที่ปรึกษา
45. พญ.บุบผา	พรธิสาร	ที่ปรึกษา
46. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
47. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
48. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษา	ที่ปรึกษา
49. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
50. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
51. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
52. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
53. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฏฐ์	ที่ปรึกษา
54. พญ.ศิวะพร	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
55. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
56. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
57. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
58. พล.ท.นพ.สุรพล	ชื่นรัตนกุล	ที่ปรึกษา
59. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา
60. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฏ์สุข	ที่ปรึกษา
61. นพ.องอาจ	ไพรสณฑรางกูร	ที่ปรึกษา
62. พล.ต.นพ.อนุชิต	จูฑะพุทธิ	ที่ปรึกษา
63. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

บรรณาธิการบอกกล่าว

สวัสดีครับ ท่านสมาชิกสมาคมฯ ที่เคารพ

จุลสารสมาคมฯ ฉบับนี้ เป็นฉบับที่ 2 ของปี 2564 โดยเนื้อหาในจุลสารจะยังคงวัตถุประสงค์เดิม คือการบอกกล่าวผลการประชุมคณะอำนวยการสมาคมฯ เพื่อเป็นการสื่อสารกับสมาชิก พร้อมการนำเสนอเรื่องราวทางวิชาการที่เป็นประโยชน์แก่สมาชิก เพื่อให้ท่านสมาชิกได้ทบทวนความรู้เดิม และได้รับองค์ความรู้ใหม่อย่างสม่ำเสมอ โดยในจุลสารฉบับนี้ มีบทความที่น่าสนใจเกี่ยวกับโรคทางเดินอาหารรวมไปถึงกรณีศึกษาผู้ป่วยจากการประชุม interhospital conference อย่างเช่นเคย นอกจากนี้ยังมีบทความทางด้าน basic science และคอลัมน์ GI Snapshot ที่มุ่งเน้นองค์ความรู้ที่ทันสมัยและน่าสนใจเกี่ยวกับโรคทางเดินอาหาร โดยทางกองบรรณาธิการหวังว่าจุลสารสมาคมฯ ฉบับนี้น่าจะเป็นประโยชน์แก่ผู้อ่านไม่เฉพาะที่เป็นสมาชิกสมาคมฯ เท่านั้นแต่รวมถึงแพทย์ในเวชปฏิบัติทุกท่าน หากสมาชิกท่านใดมีคำแนะนำ หรือข้อเสนอแนะเพิ่มเติม สามารถแจ้งมาได้ที่อีเมล์ sakkarin.chi@pcm.ac.th ทางกองบรรณาธิการยินดีรับฟังความคิดเห็นจากทุกท่านครับ

วิกฤติโควิด-19 ที่เกิดขึ้นมีแนวโน้มที่จะทวีความรุนแรงมากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะปัญหาไวรัสกลายพันธุ์ อันเนื่องมาจากเชื้อไวรัสโควิด-19 มีการกลายพันธุ์ค่อนข้างสูง ซึ่งอาจจะส่งผลให้ประสิทธิผลในการป้องกันโรคของวัคซีนที่ได้รับลดลง มาตรการสำคัญในการป้องกันและควบคุมโรค ได้แก่ การสวมหน้ากากอนามัย ล้างมือบ่อยๆ ด้วยสบู่ หรือ แอลกอฮอล์เจล การเว้นระยะห่างทางสังคม และหลีกเลี่ยงการไปในสถานที่แออัด ตลอดจนได้รับวัคซีนที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรค มาตรการดังกล่าวจึงเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็นอย่างยิ่งในการป้องกันการแพร่ระบาด เพื่อให้ประเทศไทยผ่านพ้นวิกฤตนี้ไปด้วยกัน

พันโท รศ.นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร

บรรณาธิการ

รายงานการประชุม
ครั้งที่ 2/2564

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันศุกร์ที่ 19 กุมภาพันธ์ 2564 เวลา 10.00-12.00 น.

ณ ห้องประชุม OMEGA ชั้น 6 โรงแรมพูลแมน และ ระบบออนไลน์ Zoom Meeting

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุศลวงศ์	รั้งตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
7. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
8. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
9. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสบชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
10. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชรเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
11. นพ.มล.ทยา	กิติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
12. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
13. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	ประธานฝ่ายหาทุน
14. พญ.วัฒนา	สุขีไพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม
15. น.ต.พญ.ชนันทา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง

16. พญ.ธนิตา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
17. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
18. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการกลาง
19. พญ.ณัยชญา	จำรูญกุล	กรรมการกลาง
20. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
21. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
22. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
23. นพ.อุทัย	เก้าเอี้ยน	กรรมการกลาง
24. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
25. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
26. นพ.สยาม	ศิรินธรปัญญา	กรรมการกลาง
27. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
28. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
29. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทธิวนา	กรรมการกลาง
30. นพ.ปิยะพันธ์	พฤกษพานิช	กรรมการกลาง
31. พญ.นภาพร	จำรูญกุล	ที่ปรึกษา
32. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
2. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
3. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบูรณ์	กรรมการกลาง
4. พญ.อภิญญา	ลีรพันธ์	กรรมการกลาง
5. นพ.คมสันต์	เลิศคูพินิจ	กรรมการกลาง
6. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา

7. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
8. นพ.จุลจักร	ลิ่มศรีวิไล	ที่ปรึกษา
9. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
10. พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
11. นพ.เติมชัย	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
12. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
13. นพ.บัญชา	โอวาทฬารพร	ที่ปรึกษา
14. พญ.บุบผา	พรธิสาร	ที่ปรึกษา
15. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
16. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
17. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษา	ที่ปรึกษา
18. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
19. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
20. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
21. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
22. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฏฐ์	ที่ปรึกษา
23. พญ.ศิวะพร	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
24. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
25. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
26. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
27. พล.ท.นพ.สุรพล	ชื่นรัตนกุล	ที่ปรึกษา
28. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา
29. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฎ์สุข	ที่ปรึกษา
30. นพ.องอาจ	ไพรสณฑรางกูร	ที่ปรึกษา
31. พล.ต.นพ.อนุชิต	จูฑะพุทธิ	ที่ปรึกษา

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ

ไม่มี

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 1/2564

มติที่ประชุม: มีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 1/2564 โดยไม่มีแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 การออกประกาศนียบัตรให้แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหารที่จบการศึกษาแล้วและทำการศึกษาต่อยอดเพิ่มเติมทางด้านระบบทางเดินอาหาร

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสืบเนื่องจากการประชุมคณะกรรมการ เมื่อวันที่ 19 กุมภาพันธ์ 2564 ที่ประชุมได้มอบให้เลขาธิการทำจดหมายสอบถามถึงความเห็นและแนวทางเขียนหลักสูตรการฝึกอบรมสำหรับแพทย์ต่อยอดชั้นปีที่ 3 ในอนาคต ส่งไปยังนายกสมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย, สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย และสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) นั้น ขณะนี้ได้รับการตอบกลับจาก 3 สมาคม ดังนี้

1. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย

ได้ส่งจดหมายตอบกลับโดยมีเนื้อหาว่าจะพิจารณาร่างหลักสูตรการฝึกอบรมเพิ่มเติมสำหรับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ในปีที่ 3 โดยจะเริ่มร่างหลักสูตรภายในปี 2564 นี้ ถ้ามีความคืบหน้าประการใด จะเรียนชี้แจงเพิ่มเติมในภายหลัง

2. สมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย

ได้ส่งจดหมายตอบกลับว่าขณะนี้อยู่ระหว่างดำเนินการร่างหลักสูตรฯ คาดว่าจะใช้เวลาประมาณ 3 เดือน หากจัดทำร่างหลักสูตรฯ เรียบร้อยแล้ว จะส่งให้ทางสมาคมฯร่วมพิจารณาต่อไป

3. สมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย)

ยังไม่มีจดหมายตอบกลับ เนื่องจากยังไม่มีประชุมคณะกรรมการในช่วง 1-2 เดือนนี้ แต่ตอบกลับด้วยวาจาว่ายินดีจะเข้าร่วมร่างหลักสูตรฯ และจะนำเรื่องนี้เข้าหารือในที่ประชุมสมาคมประสาทฯ และทำหนังสือตอบกลับหลังจากได้ผลการประชุม

มติที่ประชุม: รับทราบ

3.2 ความคืบหน้าเรื่องการติดต่อกับต่างประเทศ South Mekong Gastroenterology Study Group (SMGSP - เสนอชื่อเพื่อให้เปลี่ยนได้)

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสืบเนื่องจากการประชุมคณะกรรมการ เมื่อวันที่ 19 กุมภาพันธ์ 2564 มติที่ประชุมเห็นชอบที่จะร่วมสนับสนุนให้มีการร่วมมือในกลุ่มประเทศเพื่อนบ้านที่อยู่ในลุ่มแม่น้ำโขงตอนใต้ เช่น พม่า ลาว กัมพูชา และเวียดนาม จึงได้มีการติดต่อในเบื้องต้นไปยังเลขาธิการสมาคมทางเดินอาหารของทั้ง 4 ประเทศ และได้รับการตอบรับอย่างไม่เป็นทางการว่ายินดีที่จะเข้าร่วมจัดตั้งกลุ่มเพื่อความร่วมมือในด้านวิชาการระหว่างประเทศ

มติที่ประชุม: รับทราบ

3.3 ความคืบหน้าของข้อสรุปการประชุมครั้งที่ 1/2564

3.3.1 พิจารณาหลักสูตรการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหารจาก 2 ปี เป็น 3 ปี

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสมาคมฯ ได้เริ่มมีการจัดสัมมนาหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ครั้งแรกเมื่อปี 2534 ที่ชะอำ เป็นหลักสูตรการฝึกอบรมระยะ 2 ปี ซึ่งในขณะนั้นเนื้อหาทางวิชาการยังมีไม่มาก แต่ในปัจจุบันนี้มีความก้าวหน้าด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นมาก จึงน่าจะมีการเพิ่มการฝึกอบรมอีก 1 ปี สำหรับ

ผู้ที่ต้องการมีความรู้ความชำนาญเฉพาะด้านเพิ่มเติม เช่นด้านส่องกล้อง ด้านโรคตับ ด้าน motility หรือด้านวิจัย แต่อย่างไรก็ตามจะต้องสอบถามไปยังต้นสังกัดของผู้สมัครเรื่องการเข้ารับการฝึกอบรมเพิ่มเติมในปีที่ 3 ทั้งในเรื่องเงินเดือนและการลาเพื่อฝึกอบรมในปีที่ 3

ที่ประชุมได้มีการเสนอความคิดเห็นและมีการอภิปรายกันอย่างกว้างขวาง

สรุปความเห็นจากที่ประชุม คือเห็นด้วยกับการฝึกอบรมเพิ่มเติมในปีที่ 3 แต่ให้เป็นทางเลือกเฉพาะผู้ที่สนใจศึกษาเพิ่มเติมในสาขาที่สนใจ เช่น การส่องกล้อง โรคตับ หรือ motility เท่านั้นโดยต้องมีหลักสูตรที่ได้รับการรับรองจากสมาคมนั้นๆ เพื่อให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน ซึ่งจะมีการกำหนดขอบเขตความสามารถในการดูแลผู้ป่วยของแพทย์ที่ฝึกอบรม 2 ปี และ 3 ปี โดยยึดถือความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นหลัก โดย นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ จะไปหารือกับหัวหน้าหน่วยทางเดินอาหารในแต่ละสถาบัน และศึกษาข้อมูลผลดี ผลเสียของการฝึกอบรม 3 ปี แล้วนำมาแจ้งกับที่ประชุมในครั้งต่อไป

3.3.2 การพิจารณาจัดพิมพ์ผลงานวิจัยของแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหารที่ไม่ได้รับพิจารณาลงในวารสารที่มี PEER review

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งว่าแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ สามารถส่งผลงานวิจัยไปที่วารสาร Siriraj Medical Journal (SMJ) ได้ แต่การรับตีพิมพ์ขึ้นกับทางวารสารเป็นผู้ตัดสินใจ เนื่องจาก SMJ เป็นวารสารที่มี PEER review การมีระบบ training ในปีที่ 3 จะช่วยแก้ปัญหานี้ได้ เนื่องจากแพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ จะมีเวลาทำวิจัยมากขึ้น ทำให้มีโอกาสที่จะได้ผลงานวิจัยที่มีคุณภาพ และได้รับการยอมรับในวารสารที่มี PEER review มากยิ่งขึ้น

3.3.3 Name award

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมว่ารางวัล Name award เป็นรางวัลที่จะมอบเพื่อเชิดชูคุณงามความดีของอาจารย์แพทย์อาวุโสในอดีตที่ทำคุณประโยชน์ต่อสมาคมฯ และรางวัลนี้ไม่จำเป็นต้องมีทุกปี สำหรับในปี 2564 ขอเสนอชื่อ นพ.เติมชัย ไชยนุวัติ ซึ่งเป็นผู้ที่ทุ่มเทในการทำงานเพื่อสมาคมฯอย่างมากมาย จึงขอความเห็นจากที่ประชุม

มติที่ประชุม : เห็นชอบให้เสนอชื่อ นพ.เติมชัย ไชยนุวัติ รับรางวัล Name award (lifetime achievement award) ปี 2564

3.4 การพิจารณาผลงานวิจัยของแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ปี 2 วันศุกร์ที่ 12 มีนาคม 2564

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

- กำหนดนำเสนอในวันศุกร์ที่ 12 มีนาคม 2564 เวลา 08.00-17.00 น.
- เฟลโลว์ ปี 2 จำนวน 34 ท่าน นำเสนอท่านละ 6 นาที ซักถาม 4 นาที
- เป็นการประชุมออนไลน์ผ่าน zoom meeting
- ได้เชิญอาจารย์หลายท่านร่วมเป็น moderator
- ขอเรียนเชิญอนุกรรมการฝ่ายวิจัย อาจารย์ และอาจารย์ที่ปรึกษาเข้าร่วมประชุมดังกล่าว

นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร เสนอให้มีการแบ่งหัวข้องานวิจัยออกเป็นหมวดหมู่ เช่น Endoscopy, Liver, GI และ Motility เพื่อให้อาจารย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขานั้นๆ สามารถเข้าร่วมให้ข้อเสนอแนะแก่ fellows ได้สะดวกขึ้น เนื่องจากบางท่านอาจไม่สะดวกเข้าฟังทั้งวัน

มติที่ประชุม : รับทราบและเห็นชอบ

3.5 ความคืบหน้าการจัดตั้งมูลนิธิโรคระบบทางเดินอาหาร

นพ.อุทัย เก้าเอี้ยน แจ้งความคืบหน้าการจัดตั้งมูลนิธิโรคระบบทางเดินอาหาร ขณะนี้ได้ดำเนินการส่งเอกสารไปยังสำนักงานเขตเพื่อยื่นขอจัดตั้งมูลนิธิฯแล้ว ต้องรอการอนุมัติ และ นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร ได้เริ่มการทำงานในบางส่วนแล้ว เช่น การจัดทำ website การจัดพิมพ์บทความวิชาการ การจัดทำวิดีโอ สำหรับด้านอื่นๆ เช่น การขอรับบริจาคทั้งจากบริษัทยา บุคคลทั่วไป หรือผู้สนใจ นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา ประธานมูลนิธิฯ จะนำมาแจ้งความคืบหน้าให้ทราบเป็นระยะๆ ต่อไป

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.6 การเสนอให้มีการประชุมคณะกรรมการอำนวยการ ให้ใช้ 2 แบบรวมกัน คือประชุมที่ห้องประชุมของโรงแรมพูลแมน และ Virtual meeting

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าเนื่องจากสถนการณ์ไวรัสโควิด-19 ยังคงมีอย่างต่อเนื่อง เพื่อเป็นการเอื้ออำนวยความสะดวกให้แก่คณะกรรมการที่ไม่สะดวกจะเดินทางไปร่วมประชุมที่โรงแรมพูลแมน จึงขอเสนอให้มีการจัดแบบ virtual meeting ร่วมด้วยทุกครั้ง และมีการจ่ายเบี้ยประชุมให้กับคณะกรรมการที่เข้าร่วมประชุมแบบ virtual ทุกครั้ง

มติที่ประชุม : เห็นด้วยในหลักการ

3.7 แพทย์ดีเด่นโรคระบบทางเดินอาหาร

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าตามที่ประชุมกรรมการอำนวยการสมาคมฯครั้งที่1/2564 มีมติเห็นชอบว่าสมาคมฯ ควรมีรางวัลแพทย์ดีเด่นด้านโรคระบบทางเดินอาหาร โดยรางวัลนี้สมาคมฯ จะมอบให้ในที่ประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมฯ และสมาคมฯ จะพิจารณาส่งชื่อผู้ที่ได้รับรางวัลไปยังราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ ต่อไป ดังนั้นเพื่อให้เป็นไปตามกรอบกำหนดเวลาและทัน

ต่อการเสนอชื่อ จึงขอเสนอ

นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เป็นประธานคณะอนุกรรมการสรรหาและคัดเลือกแพทย์ดีเด่นด้านโรคระบบทางเดินอาหาร

มติที่ประชุม : อนุมัติให้ นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เป็นประธานคณะอนุกรรมการฯ ดังกล่าว

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

4.1 รายชื่อแพทย์ประจำบ้านต่อยอดที่เป็นผู้นำเสนอ Interhospital GI Conference พ.ศ.2564 และรายชื่อแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ชั้นปีที่ 2 ที่ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์ในจุลสารสมาคม

นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร แจ้งให้ที่ประชุมทราบกำหนดการประชุม Interhospital conference ประจำปี 2564 ซึ่งจะการประชุมทุกครั้งที่มีการประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ โดยมีรายละเอียดดังนี้

- วันที่ 14 พฤษภาคม 2564 (ผู้นำเสนอจาก รพ.ศิริราช และ รพ.มหาราชนครเชียงใหม่)
- วันที่ 11 มิถุนายน 2564 (ผู้นำเสนอจาก รพ.ศรีนครินทร์ และ รพ.ราชวิถี)
- วันที่ 6 สิงหาคม 2564 (ผู้นำเสนอจาก รพ.จุฬาลงกรณ์ และ รพ.พระมงกุฎเกล้า)
- วันที่ 10 กันยายน 2564 (ผู้นำเสนอจาก รพ.ธรรมศาสตร์ และ รพ.วชิรพยาบาล)
- วันที่ 12 พฤศจิกายน 2564 (ผู้นำเสนอจาก รพ.รามาธิบดี และ รพ.สงขลานครินทร์)

มติที่ประชุม : รับทราบ

นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับรายชื่อแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ชั้นปีที่ 2 ที่ส่งบทความเพื่อตีพิมพ์ในจุลสารฉบับเดือนมกราคม-เมษายน 2564 ได้แก่ นพ.วีรยุทธ อนันต์สวัสดิ์, พญ.ณฐาภัค บุญเรือนยา, นพ.กุลธนิต เจนพิทักษ์พงศ์, พญ.ศศิภา กลิ่นพงศ์ และ นพ.อัชฌา สืบสังข์

มติที่ประชุม : รับทราบ

4.2 นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสืบเนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงคณะกรรมการอำนวยการสมาคม วาระพ.ศ. 2564-2565 ดังนั้นเพื่อให้เป็นไปตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ จึงขอเปลี่ยนแปลงผู้มีอำนาจถอนเงินบัญชีธนาคารธนชาต บัญชีเลขที่ 001-2122539 สาขาสำนักชิดลม ประเภทออมทรัพย์ และบัญชีเลขที่ 001-3012397 สาขาสำนักชิดลม ประเภทกระแสรายวัน

จากเดิม นพ.สิน อนุราฎษร์ หรือ นพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ ร่วมกับ นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เปลี่ยนเป็น นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ หรือ นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี ร่วมกับ นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ พร้อมตราประทับสมาคมฯ

มติที่ประชุม : อนุมัติ

นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าปีงบประมาณของสมาคมฯ จะเริ่มวันที่ 1 เมษายน 2564 - วันที่ 31 มีนาคม 2565 ดังนั้นขอให้ประธานแต่ละฝ่ายเสนองงบประมาณที่คาดว่าจะใช้ในปี 2564 ส่งไปยังเหรัญญิกของสมาคมฯ เพื่อรวบรวมขออนุมัติต่อไป

มติที่ประชุม : รับทราบ

4.3 พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าจากที่ได้รับจดหมายแจ้งถึงสมาคมฯ จากกลุ่มวิจัย Helicobacter and Upper Gastrointestinal (HUG) เรื่องการสนับสนุนให้ทุน International Academic Grant จำนวน 2 ทุนๆ

ละ 100 USD สำหรับผู้ที่ submit ผลงานวิจัยเกี่ยวกับโรคทางเดินอาหารส่วนบน ในงานประชุม the 29th Annual Meeting of the Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research วันที่ 19-20 มีนาคม 2564 ภายในวันเสาร์ที่ 20 กุมภาพันธ์ 2564 และได้ส่ง e-mail ไปยังคณะกรรมการทุกท่านแล้วนั้น ขณะนี้มีผู้ส่งผลงานวิจัยมาเพื่อรับการคัดเลือกเพียง 2 ท่านคือ พญ.ณฐภัค บุญเรือนยา แพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ จากรพ.พระมงกุฎเกล้า และ นพ.นที ฟักนาค แพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ จากรพ.จุฬาลงกรณ์ ซึ่งงานวิจัยทั้ง 2 งานนี้ ยังไม่เคย submit ที่ใดมาก่อน จึงขอแจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า ทางสมาคมฯ จะส่งรายชื่อ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดฯ ทั้ง 2 ท่าน ในนามสมาคมฯ เพื่อรับ International Academic Grant จากงานประชุมดังกล่าว

มติที่ประชุม : รับทราบ

ปิดการประชุมเวลา 12.00 น.

พญ.รภัส พิทยานนท์

เลขาธิการสมาคม

ผู้ตรวจรายงานการประชุม

รายงานการประชุม ครั้งที่ 3/2564

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันศุกร์ที่ 19 กุมภาพันธ์ 2564 เวลา 10.00-12.00 น.

ระบบออนไลน์ Zoom Meeting

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุศลวงศ์	รั้งตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
7. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
8. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
9. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
10. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชรเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
11. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
12. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	ประธานฝ่ายหาทุน
13. พญ.วัฒนา	สุขีไพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม
14. น.ต.พญ.ชนันทา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
15. พญ.ธนิตา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
16. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง

17. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการกลาง
18. พญ.ณัยชญา	จำรูญกุล	กรรมการกลาง
19. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
20. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
21. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
22. นพ.อุทัย	เก้าเอี้ยน	กรรมการกลาง
23. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
24. นพ.สยาม	ศิรินธรปัญญา	กรรมการกลาง
25. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
26. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
27. นพ.ปิยะพันธ์	พฤกษพานิช	กรรมการกลาง
28. พญ.อภิญญา	ลีรพันธ์	กรรมการกลาง
29. พญ.นภาพร	จำรูญกุล	ที่ปรึกษา
30. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฏฐ์	ที่ปรึกษา
31. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
32. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา
33. พล.ต.นพ.อนุชิต	จูฑะพุทธิ	ที่ปรึกษา
34. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฏ์สุข	ที่ปรึกษา
35. นพ.องอาจ	ไพรสณฑรางกูร	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสบชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
2. นพ.มล.ทยา	กิติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
3. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
4. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทธิวนา	กรรมการกลาง

5. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
6. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบูรณ์	กรรมการกลาง
7. นพ.คมสันต์	เลิศคูพินิจ	กรรมการกลาง
8. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
9. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
10. นพ.จุลจักร	ลิ่มศรีวิไล	ที่ปรึกษา
11. พญ.โฉมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
12. พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์	ที่ปรึกษา
13. นพ.เติมชัย	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
14. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
15. นพ.บัญชา	โอวาทฬารพร	ที่ปรึกษา
16. พญ.บุบผา	พรธิสาร	ที่ปรึกษา
17. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
18. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
19. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษา	ที่ปรึกษา
20. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
21. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
22. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
23. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
24. พญ.ศิวะพร	ไชยนุวัติ	ที่ปรึกษา
25. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
26. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
27. พล.ท.นพ.สุรพล	ชื่นรัตนกุล	ที่ปรึกษา
28. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา

วาระที่ 1 เรื่องแจ้งให้ที่ประชุมทราบ

1.1 ความคืบหน้าเรื่อง The Academic Hub of The South Mekong Gastroenterology

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าตามที่ได้ติดต่อไปยังประเทศเพื่อนบ้านกลุ่มแม่น้ำโขง นั้น ได้การตอบรับในทางที่ดีและทางสมาคมฯ วางแผนจะเชิญแพทย์จากประเทศดังกล่าว มาร่วมประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมฯ ในอนาคต

1.2 ความคืบหน้าการตอบแบบสอบถามของโรงพยาบาลต้นสังกัดเรื่องหลักสูตรการอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร จาก 2 ปีเป็น 3 ปี

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าได้ส่งจดหมายสอบถามความคิดเห็นไปยังต้นสังกัดที่ส่งแพทย์เข้าร่วมอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอดปีที่ 3 ในช่วงเวลาที่ผ่านมา ซึ่งขณะนี้ยังไม่มีจดหมายตอบกลับ จะแจ้งความคืบหน้าให้ทราบต่อไป

1.3 การประกาศกิจกรรม annual meeting GAT บน WGO website

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าเนื่องจากสมาคมฯ เป็นสมาชิกของ WGO ซึ่งทางสมาคมฯ สามารถประชาสัมพันธ์งานประชุมวิชาการประจำปีผ่านทาง website ของ WGO โดยไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม ทางสมาคมฯ จึงจะประชาสัมพันธ์งานประชุมวิชาการประจำปีที่จะจัดขึ้นในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564 นี้ ซึ่งจะมีการบรรยายเป็นภาษาอังกฤษในบางช่วงผ่าน website ของ WGO

มติที่ประชุม : รับทราบ

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 2/2564

มติที่ประชุม : มีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 2 โดยไม่มีการแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 การเสนอชื่อ Nominations for Asian Pacific Association of Gastroenterology 2021-2023 (APAGE) หมดเขตส่งชื่อภายใน 30 พฤษภาคม 2564

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าได้รับจดหมายแจ้งจาก APAGE (Asian Pacific Association of Gastroenterology) เพื่อขอให้สมาคมฯ เสนอชื่อ council members ของ APAGE 2021-2023 จึงขอเสนอ นพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ เป็นตัวแทนของสมาคมฯ เนื่องจากอยู่ในตำแหน่งรั้งนายกสมาคมฯ ทั้งนี้ผลการพิจารณานั้น จะแจ้งให้ทราบในลำดับต่อไป

มติที่ประชุม : มีมติอนุมัติตามที่เสนอ

3.2 รูปแบบการจัดประชุมวิชาการกลางปี วันที่ 15 - 17 กรกฎาคม 2564

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าเนื่องจากสมาคมฯ กำหนดให้จัดการประชุมวิชาการกลางปี ครั้งที่ 61 ในวันที่ 15-17 กรกฎาคม 2564 แต่เนื่องจากขณะนี้สถานการณ์การแพร่ระบาดของไวรัส COVID-19 ยังเป็นที่น่ากังวล จึงเสนอให้จัดการประชุมดังกล่าว เป็นแบบออนไลน์

นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ์ เสนอให้วิทยากรอัดวิดีโอคลิป (pre-recording) เพื่อใช้ในกรณีที่สัญญาณอินเทอร์เน็ตมีปัญหาหรือวิทยากรไม่สะดวกในการเดินทางไปบรรยายในวันที่จัดประชุม

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ เสนอให้มีสถานที่สำหรับวิทยากรให้สามารถเดินทางไปบรรยายด้วย

มติที่ประชุม : มีมติอนุมัติตามที่เสนอ

1.3 สมาชิกสมาคมฯ ส่งโครงการวิจัยขอรับทุนสนับสนุนจากสมาคมฯ

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าตามที่สมาคมฯ ได้มีประกาศ

ใน website ของสมาคมฯ เรื่องทุนสนับสนุนงานวิจัยสำหรับสมาชิกสมาคมฯ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อส่งเสริมการทำงานวิจัยทำให้เกิดการพัฒนาองค์ความรู้ทั้งทางพื้นฐานและทางคลินิก หรืองานวิจัยแบบ routine to research และ/หรืองานวิจัยที่นำความรู้ไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อวงการแพทย์ในพื้นที่ที่สมาชิกท่านนั้นปฏิบัติงานอยู่ โดยสามารถยื่นโครงการวิจัยระหว่างวันที่ 15 กุมภาพันธ์ ถึง 30 เมษายนของทุกปี และประกาศผลให้ทุนในเดือนมิถุนายนของปีนั้นๆ โดย**ประเภทของทุน** ทุนวิจัย มี 2 ประเภทต่อปี ดังนี้

ประเภทที่ 1 ทุนเพื่อสนับสนุนงานวิจัยประเภท prospective randomized control trial จำนวน 1 ทุน 100,000 บาท/ปี โดยมีหลักฐานการใช้จ่ายจริง

ประเภทที่ 2 ทุนเพื่อสนับสนุนงานวิจัยประเภทอื่นๆ จำนวน 10 ทุนๆ ละ 20,000 บาท/ปี โดยมีหลักฐานการใช้จ่ายจริง

สำหรับในปี 2564 มีสมาชิกสมาคมฯ ยื่นโครงการวิจัยเพื่อขอรับทุนดังนี้

ประเภทที่ 1 มีผู้เสนอ 1 ท่านคือ

นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร จาก รพ.พระมงกุฎเกล้า เสนองานวิจัยเรื่องการทดลองแบบสุ่มเพื่อศึกษาผลของการให้รับประทานคีโตเจนิคไดเอทเป็นระยะเวลา 56 วันเปรียบเทียบกับแดชไดเอทเป็นระยะเวลา 56 วันในผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมัน

ประเภทที่ 2 มีผู้เสนอ 2 ท่าน คือ

1. พญ.รภัส พิทยานนท์ จาก รพ.จุฬาลงกรณ์

เสนองานวิจัยเรื่อง การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาเมโทรโคลพราไมด์กับยาหลอกเพื่อเพิ่มการมองเห็นพื้นผิวกระเพาะอาหารระหว่างส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบนเฉียบพลัน

2. พญ.อวยพร เค้าสมบัติวัฒนา จาก รพ.ศิริราช

เสนองานวิจัยเรื่องการศึกษาความสามารถของปัญญาประดิษฐ์

แคดอายในการวินิจฉัยชนิดติ่งเนื้อลำไส้ใหญ่

ทั้ง 3 ท่านได้ดำเนินการส่งโครงร่างงานวิจัยให้ reviewer ช่วยอ่านทบทวนและส่งกลับเพื่อให้ผู้วิจัยได้แก้ไขจนครบถ้วนตามเกณฑ์แล้ว จึงขอให้มติที่ประชุมรับรองการให้ทุนวิจัยทั้ง 3 งานวิจัย

มติที่ประชุม : อนุมัติทุนตามที่เสนอ

ที่ประชุมได้หารือและเสนอรายละเอียดเพิ่มเติมดังนี้

1. แนะนำให้มีการประชาสัมพันธ์เรื่องทุนวิจัยให้สมาชิกสมาคมฯ ได้ทราบเป็นระยะๆ และแจ้งเตือนอย่างสม่ำเสมอ

2. เสนอให้ปรับเพิ่มจำนวนเงินทุนประเภทที่ 2 ให้มากขึ้น

3. ในอีก 2 ปีข้างหน้า สมาคมฯจะเป็นเจ้าภาพจัดการประชุม APDW อาจจะขอทุนพิเศษนอกเหนือจากทุน 2 ประเภทนี้ เพื่อรองรับการจัดประชุม โดยต้องนำไปใช้อย่างคุ้มค่ามากที่สุด

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งว่าสมาคมฯได้ตกลงทำงานวิจัยร่วมกันกับ สปสช. และจะหาโอกาสนัดหารือเรื่องงานวิจัยกับ สปสช. อีกครั้ง โดยจะประสานงานกับ นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข และ นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา ต่อไป

นพ.สิริวัฒน์ อนันพันธุ์พงศ์ เหรัญญิก แจ้งในที่ประชุมทราบว่าทุนวิจัยของสมาคมฯร่วมกับ สปสช.นั้น ยังคงมีเงินทุนเหลือ แต่หากต้องการจะขออนุมัติใช้เงินทุนเพื่องานวิจัย สามารถเสนองบเพื่อไปตั้งเบิกได้

มติที่ประชุม : เห็นชอบตามที่เสนอ

3.4 การเช่าสถานที่สำนักงานของสมาคมฯ

นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าปัจจุบันนี้ยังไม่มีที่ตั้งสมาคมที่ถาวรและทางสำนักงานเขตได้แจ้งมาว่าสมาคมฯจะต้องแจ้งที่ตั้งถาวร และถ่ายรูปสำนักงาน พร้อมแผนที่ส่งไปยังสำนักงานเขต จึงขออนุมัติ

เช่าสถานที่ ชั้น 4 อาคารชัยเมตต์ ถ.เพชรบุรีตัดใหม่ อัตราค่าเช่าเดือนละประมาณ 14,000 บาท ทั้งนี้ได้เรียนปรึกษากับนายกสมาคมฯเรียบร้อยแล้ว

มติที่ประชุม : มีมติอนุมัติตามที่เสนอ

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งว่ามูลนิธิโรคระบบทางเดินอาหาร ได้ใช้ รพ.วิชัยยุทธ เป็นที่จดทะเบียนจัดตั้งเท่านั้น ไม่ได้มีที่สำหรับปฏิบัติงาน และเมื่อสมาคมฯ มีที่ตั้งถาวรแล้ว ก็ควรใช้สำนักงานเดียวกับของสมาคมฯ เป็นที่ปฏิบัติงานของเจ้าหน้าที่มูลนิธิฯด้วย

มติที่ประชุม : เห็นชอบตามที่เสนอ

3.5 แจ้งกำหนดประชุม Interhospital conference เพิ่มเติม

นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร แจ้งในที่ประชุมทราบว่าในปี 2564 กำหนดให้จัดประชุม Interhospital conference เพิ่มอีก 2 ครั้งหลังการประชุมกรรมการสมาคมฯ รวมทั้งหมดเป็น 6 ครั้ง ครั้งที่เพิ่มคือวันที่ 11 มิถุนายน 2564 และวันที่ 10 กันยายน 2564 โดยขณะนี้ยังจัดผ่านทางระบบออนไลน์ ไปก่อน

มติที่ประชุม : รับทราบและเห็นชอบ

3.6 ความคืบหน้าในการจัดทำจุลสารสมาคมฯ

นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร แจ้งในที่ประชุมทราบความคืบหน้าในการจัดทำจุลสารของสมาคมฯ ฉบับแรกจัดทำเรียบร้อยแล้วเมื่อเดือนมีนาคม 2564 และฉบับต่อไปคาดว่าน่าจะเผยแพร่ได้ประมาณวันที่ 15 กรกฎาคม 2564

มติที่ประชุม : รับทราบ

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

4.1 ความคืบหน้าการจัดตั้งมูลนิธิโรคระบบทางเดินอาหารและการ

พิจารณากฎระเบียบของมูลนิธิฯ

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าตามที่ได้จัดตั้งมูลนิธิโรคระบบทางเดินอาหาร ไปแล้วนั้น แต่ยังมีข้อบังคับของมูลนิธิบางข้อ อาจจะต้องมีการพิจารณาทบทวนใหม่เพื่อให้ถูกต้องตามกฎหมาย ทั้งนี้จะเชิญ

นพ.อภิชิต สันติงามกุล ช่วยพิจารณาอ่านข้อบังคับด้วย

นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ แจ้งว่ามูลนิธิฯได้รับการอนุมัติจดทะเบียนจัดตั้ง และได้เลขที่ผู้เสียภาษีเสร็จเรียบร้อยแล้ว สามารถที่จะดำเนินกิจการได้เลย

มติที่ประชุม : รับทราบและเห็นชอบ

4.2 การพิจารณา Pension plan ของกรรมการอำนวยการและเจ้าหน้าที่สมาคมฯ

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าวันนี้ได้เชิญ นพ.อภิชิต สันติงามกุล ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญด้านกฎหมาย มาร่วมประชุมในวันนี้ด้วย เพื่อพิจารณาเรื่อง Pension plan สำหรับบุคลากรในสมาคมฯ

นพ.อภิชิต สันติงามกุล แจ้งในที่ประชุมทราบว่าได้รับเกียรติจาก นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ และกรรมการสมาคมฯ มาร่วมแสดงความคิดเห็นในเรื่อง Pension plan สำหรับเจ้าหน้าที่และคณะกรรมการสมาคมฯ เพื่อให้เป็นไปตามบริบทข้อบังคับของสมาคมฯ และความถูกต้องตามกฎหมาย

ในที่ประชุมได้มีการอภิปรายกันอย่างกว้างขวาง นพ.อภิชิตได้เสนอแนวทางดังนี้

1. ควรมีการระบุโครงการสวัสดิการสำหรับบุคลากรของสมาคมฯ ลงไปเป็นข้อบังคับ โดยต้องผ่านการรับรองจากคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ก่อน

2. เมื่อผ่านการรับรองจากกรรมการแล้ว จึงนำเข้าที่ประชุมประจำ

ปี เพื่อให้สมาชิกรับรอง แล้วนำไปจดทะเบียนต่อเจ้าพนักงานเขต

นพ.อุดม คชินทร เสนอในที่ประชุมว่าเรื่องนี้อาจต้องใช้เวลาพอสมควร เนื่องจากต้องมีแนวทางตามกฎระเบียบ และขณะนี้ภาครัฐยังไม่มีระเบียบหรือแนวทางที่ชัดเจน ดังนั้นจึงเสนอให้มีการหาข้อมูลและรายละเอียดต่างๆ ให้ครบถ้วนก่อนค่อยพิจารณา

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา เสนอให้ประธานฝ่ายวิชาการและประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญาเชิญ นพ.อภิชิต มาร่วมบรรยายเรื่องกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับแพทย์ และเสนอให้ตั้งคณะอนุกรรมการเพื่อพิจารณาเรื่อง Pension plan เพื่อความโปร่งใสและขจัดปัญหาเรื่องของ conflict of interest โดยอาจจะเชิญอดีตนายกสมาคมฯหรือผู้เชี่ยวชาญที่เกี่ยวข้องร่วมเป็นคณะอนุกรรมการ

มติที่ประชุม : เห็นชอบในหลักการที่เสนอทั้งหมด

4.3 เรื่องการให้คำแนะนำประชาชนเรื่องการฉีดวัคซีนป้องกัน COVID-19

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า ได้รับจดหมายแจ้งจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ เพื่อขอคำแนะนำการฉีดวัคซีนป้องกัน COVID-19 สำหรับผู้ป่วยโรคระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากทางราชวิทยาลัยฯจะรวบรวมคำแนะนำจากทุกสมาคมฯ มาเป็นเอกสารฉบับเดียวเพื่อเผยแพร่ให้แพทย์ทั่วไปทราบ

มติที่ประชุม : มติลงความเห็นว่าผู้ป่วยโรคระบบทางเดินอาหารสามารถฉีดวัคซีนโควิด-19 ได้ โดยไม่มีข้อห้ามเฉพาะโรค

ปิดการประชุมเวลา 12.05 น.

พญ.รภัส พิทยานนท์

เลขาธิการสมาคมฯ

ผู้ตรวจรายงานการประชุม

วันที่ 19 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 เวลา 13.00-15.00 น. Teleconference

พญ.พชรกร เตชะรัตนยืนยง
อ.นพ.นฤดล เฉลิมสุขสันต์

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 79 ปี ภูมิลำเนา จ.สุพรรณบุรี ย้ายมาอยู่กรุงเทพมหานคร 30 ปี สิทธิ์การรักษา เบิกจ่ายตรง

อาชีพ : ครูระดับชั้นประถมศึกษา เกษียณอายุราชการ 19 ปี

Status : เดินได้ ช่วยเหลือตัวเองได้ปกติ

อาการสำคัญ : คลำก้อนได้ที่ท้อง 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน :

- 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการท้องอืดบ่อย รับประทานอาหารได้ลดลง น้อยกว่าครึ่งหนึ่งของปริมาณที่รับประทานได้ปกติ รู้สึกอิ่มง่ายขึ้น มีลมในท้องตลอดเวลา หลังจากเรอ อาการดีขึ้น อาการเป็นมากขึ้นหลังรับประทานอาหาร ไม่ปวดท้อง ไม่มีคลื่นไส้ ไม่มีอาเจียน ไม่มีกลืนติดหรือกลืนลำบาก ขับถ่ายปกติ ไม่เบื่ออาหาร น้ำหนักลดลง 6 กิโลกรัม ในช่วงเวลา 2 เดือน ไม่มีไข้ ไม่สังเกตว่าท้องโตขึ้น ไม่สังเกตว่ามีก้อนที่ท้องหรือไม่ ไปซื้อยาธาตุน้ำขาวและยาขับลมมารับประทาน อาการดีขึ้นเล็กน้อย ไม่มีตัวตาเหลือง

- 5 วันก่อนมาโรงพยาบาล อาการอืดแน่นท้องพอๆ เดิม ไม่มีคลื่นไส้ ไม่

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

อาเจียน รับประทานยาธาตุน้ำขาว อาการไม่ดีขึ้น ญาติจึงพาไปตรวจที่คลินิก แพทย์ที่คลินิกตรวจร่างกายแจ้งว่าคลำได้ก้อนผิดปกติที่ท้อง จึงแนะนำให้มาตรวจเพิ่มเติมที่โรงพยาบาล

ประวัติอดีต :

- โรคประจำตัวเดิม ความดันโลหิตสูง ต่อมลูกหมากโต ไขมันในเลือดสูง ไตเรื้อรังระยะที่ 3
- ปฏิเสธประวัติการผ่าตัดก่อนหน้านี้

ยาประจำตัวเดิม :

- Manidipine (20) 1 tab po pc
- Omeprazole (20) 1 tab po ac
- Simvastatin (20) 1 tab po hs
- Calcium carbonate (600) 1 tab po pc

ประวัติส่วนตัว :

- ปฏิเสธดื่มสุรา/สูบบุหรี่
- รับประทานยาสมุนไพร ตรา หูปลาช่อน (เป็นยาสมุนไพร 13 ชนิด) เป็นผงผสมน้ำ กินวันละ 1 ครั้ง กินวันละ 1 ครั้ง กินมา 10 ปี กินสัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง ล่าสุด 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล
- ปฏิเสธการกินอาหารสุกๆ ดิบๆ
- ปฏิเสธประวัติสัก/สารเสพติดทุกชนิด
- ปฏิเสธการรับเลือด/ให้เลือดมาก่อนหน้านี้
- ปฏิเสธประวัติการเปลี่ยนคู่นอนหลายคน
- ไม่มีสัตว์เลี้ยงในบ้าน

ประวัติครอบครัว :

- ปฏิเสธประวัติโรคมะเร็งทางเดินอาหารและตับในครอบครัว
- ไม่ทราบประวัติเกี่ยวกับไวรัสตับอักเสบในครอบครัว

ประวัติการแพ้ :

- ปฏิเสธแพ้ยา แพ้อาหาร

ตรวจร่างกาย :

BW 66 kg Height 165 cm BMI 24.24 kg/m^2

V/S : BT 36.5 °C BP 168/83 mmHg PR 98 bpm RR 18/min Oxygen saturation 98% RA

GA : A Thai male, good consciousness, normosthenic built, well co-operated

HEENT : Not pale conjunctivae, anicteric sclerae, no periorbital purpura, no macroglossia, no oral thrush, no OHL, no parotid glands enlargement, no thyroid gland enlargement

LN : No superficial lymphadenopathy

Lung : Trachea in midline, clear both lungs, no adventitious sound

CVS : No engorged neck vein, pulse full and regular rhythm, normal S1S2, no murmur

Abd : Globular shape, no purplish striae, no distension, no superficial vein dilatation, no surgical scar, normoactive bowel sound, no abdominal bruit, soft, mild tender at epigastrium, no rebound tenderness, no guarding, no rigidity, palpable liver 1 FB below RCM, 3 FB below epigastrium, smooth surface, rubbery consistency, blunt edge, liver span 10 cm at below RCM and 12 cm at epigastrium, no hepatic bruit, no palpable mass, no palpable gallbladder, spleen can't be palpated, splenic dullness negative, fluid thrill and shifting dullness negative, Murphy negative, Fist test negative

Sign of chronic liver disease : No palmar erythema, no spider nevi, no testicular atrophy

GU : CVA not tender

Extremity: Pitting edema 1+ both legs, no joint deformity

Skin : No petechiae, no purpura, no hypo/hyperpigmentation

PR : No mass, no rectal shelf, good sphincter tone, yellow feces

Neuro : Good consciousness, cranial n. grossly intact sensory intact, motor power gr. V all

Lab investigations :

CBC : Hb 12.5 g/dL, Hct 36.3 %, WBC 4,350 cell/mm^3, Neutrophil 68.2 %, Lymphocyte 20.9 %, Eosinophil 1.1 %, MCV 90.1 fl, Platelet 185,000 cell/mm^3

LFT : AST (SGOT) 66 U/L, ALT (SGPT) 43 U/L, ALP 75 U/L, Total protein 6.3 g/dL, Albumin 3.4 g/dL, Globulin 2.9 g/dL, Total Bilirubin 1.79 mg/dL, Direct bilirubin 1.52 mg/dL, Indirect bilirubin 0.27 mg/dL

Electrolyte : Sodium 133 mmol/L, Potassium 4.09 mmol/L, Chloride 100 mmol/L, Carbon dioxide 27 mmol/L

BUN 11 mg/dL, Creatinine 1.19 mg/dL, eGFR 58.0 ml/min

Viral hepatitis profile : HBsAg Negative, Anti-HBc Positive, Anti-HBs Positive (31.6 IU/L), Anti-HCV Negative

HIV DUO (rapid) Negative

Tumor marker : AFP 1.75 ng/ml, CEA 2.12 ng/ml, CA 19-9 11.00 U/ml

อภิปราย

ผู้ป่วยชายอายุ 79 ปี มารพ.ด้วยอาการท้องอืด อิ่มง่ายกว่าปกติ 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล น้ำหนักลดลง 6 กิโลกรัมในช่วงเวลา 2 เดือน ไม่มีอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วย ร่วมกับตรวจร่างกายได้ตับโตทั่ว ๆ ทั้งฝั่งซ้ายและขวา ไม่พบลักษณะบ่งชี้ถึงโรคตับเรื้อรัง หรือลักษณะความดันในหลอดเลือดพอร์ทัล (portal) สูง และตรวจไม่พบภาวะซีด จากลักษณะดังกล่าวทำให้คิดถึงพยาธิสภาพบริเวณตับเป็นหลัก ทำให้มีอาการกดเบียดกระเพาะอาหารซึ่งอยู่บริเวณใกล้เคียง ทำให้มีอาการอิ่มง่าย รับประทานอาหารได้ลดน้อยลง นำไปสู่การมีน้ำหนักตัวลดน้อยลง สำหรับพยาธิสภาพในตับของผู้ป่วยรายนี้ น่าจะมีลักษณะความผิดปกติกระจายอยู่ทั่วตับ เนื่องจากตรวจร่างกายได้ตับโตทั่วๆ หรืออาจมีพยาธิสภาพที่ฝั่งขวาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งแต่ไม่ทราบมาก่อน เนื่องจากกรณีผู้ป่วยตับแข็งมักพบตับฝั่งขวามีขนาดเล็ก โดยพยาธิสภาพยังไม่สามารถแยกได้ชัดว่าเป็นเนื้องอกร้าย (malignant) หรือเนื้องอกไม่ร้าย (benign) อาจต้องใช้การสืบค้นเพิ่มเติมก่อน โรคที่นึกถึงในผู้ป่วยรายนี้คือ

1. มะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) โรคมะเร็งตับพบว่าเป็นสาเหตุของมะเร็งทั้งหมดสูงเป็นอันดับที่ 5 ทั่วโลก และเป็นสาเหตุของการเจ็บป่วยเรื้อรังและเสียชีวิตสูงที่สุดในประเทศไทย และเป็นสาเหตุของมะเร็งที่พบได้สูงสุดในผู้ป่วยเพศชาย ในผู้ป่วยรายนี้ อายุมาก การตรวจร่างกายพบตับโตทั่ว ๆ ไม่พบภาวะเหลือง ตรวจเลือดเบื้องต้นพบว่าเคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และมีภูมิคุ้มกันแล้ว อาจเป็นหนึ่งสาเหตุที่ทำให้เกิดมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิได้ เนื่องจากไวรัสตับอักเสบบีสามารถทำให้เกิดมะเร็งตับโดยไม่ผ่านการเป็นตับแข็งได้ และผู้ป่วยอาจมีภูมิคุ้มกันของไวรัสตับอักเสบหลังอายุ 50 ปี ซึ่งยังเป็นความเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็งตับได้ ตามการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่า ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันจากไวรัสตับอักเสบบีเองโดยไม่เคยได้รับการรักษา (spontaneous seroconversion) มีโอกาสเกิดมะเร็งตับได้หลังการติดตาม โดยเฉพาะในผู้ป่วยชายที่มีภูมิคุ้มกันหลังอายุ 50

ปี คิดเป็นร้อยละ 1.3, 2.1 และ 2.7 เมื่อติดตามที่ 1 ปี 3 ปี และ 5 ปี ตามลำดับ โดยไม่พบความเสี่ยงดังกล่าวในผู้ป่วยชายอายุน้อยกว่า 50 ปี และผู้ป่วยเพศหญิงทั้งหมด[18] นอกจากนี้อาจมีสาเหตุได้จากภาวะไขมันคั่งในตับ (Non alcoholic fatty liver disease) ได้ ซึ่งมักพบในผู้สูงอายุ และมีผู้ป่วยบางส่วนเกิดมะเร็งตับโดยไม่พบการเป็นตับแข็งนำมาก่อนได้เช่นกัน การตรวจร่างกายหากก้อนมะเร็งตับอยู่บริเวณเปลือกตับ (capsule) อาจคลำลักษณะตับได้ขรุขระ และแข็ง แต่ในผู้ป่วยรายนี้คลำได้เนื้อตับเรียบ ความยืดหยุ่นลักษณะเหมือนยาง ซึ่งไม่ใช่ข้อค้านของการเป็นมะเร็งตับ เนื่องจากก้อนมะเร็งอาจอยู่ใจกลางตับ และบริเวณที่คลำได้อาจเป็นเนื้อตับที่ถูกดันออกมาด้านนอกได้ และในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ก้อนมักไม่กดเบียดท่อทางเดินน้ำดี ซึ่งเข้าได้ในผู้ป่วยรายนี้ที่ตรวจร่างกายไม่พบภาวะเหลือง แต่ข้อค้านคือ หากมีก้อนกดเบียดในเนื้อตับจนตรวจร่างกายพบตับโต มักมีระดับ Alkaline phosphatase สูงกว่าปกติให้เห็น

2. มะเร็งทางเดินน้ำดี (cholangiocarcinoma) พบว่าเป็นสาเหตุของมะเร็งบริเวณตับเป็นอันดับรองลงมา พบได้มากในคนสูงอายุ มีปัจจัยเสี่ยงที่พบได้คล้ายมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้พบไวรัสตับอักเสบบี ที่เคยเป็นมาก่อนและหายแล้ว สามารถเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็งทางเดินน้ำดีได้ โดยชนิดของมะเร็งทางเดินน้ำดีในผู้ป่วยรายนี้มีโอกาสเป็นชนิดอยู่ในตับ (intrahepatic cholangiocarcinoma) มากที่สุด เนื่องจากมักมาแสดงด้วยอาการปวดท้อง น้ำหนักลด ปวดจุกบริเวณลิ้นปี่ และตรวจร่างกายพบตับโต โดยไม่มีภาวะเหลือง หรือเหลืองเพียงเล็กน้อยได้ เนื่องจากอาจมีการอุดตันเพียงท่อทางเดินน้ำดีส่วนปลาย แต่การวินิจฉัยที่แน่ชัดจำเป็นต้องได้รับการสืบค้นด้วยภาพถ่ายทางรังสี การตรวจชิ้นเนื้อเพิ่มเติม และค่าบ่งชี้มะเร็งคือ CA 19-9 อาจมีประโยชน์ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยได้

3. มะเร็งตับชนิดทุติยภูมิ (Secondary liver cancer or Liver metastasis) อาการที่ผู้ป่วยมาแสดงอาจเป็นอาการแสดงของการแพร่กระจายมาที่ตับ

โดยยังไม่พบตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิที่ชัดเจนได้ ตับเป็นบริเวณที่มะเร็งแพร่กระจายมาได้มากที่สุด เมื่อมีการแพร่กระจาย มักกระจายหลายตำแหน่งทั่วทั้งตับ ทำให้ตรวจร่างกายได้ตับโตทั่ว ๆ เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ มะเร็งที่มักแพร่กระจายมาที่ตับซึ่งพบบ่อยคือ มะเร็งลำไส้ (colorectal cancer) มะเร็งกระเพาะอาหาร (CA stomach) มะเร็งปอด (CA lung) มะเร็งตับอ่อน (CA pancreas) มะเร็งเต้านม (CA breast) มะเร็งผิวหนัง (melanoma) สำหรับผู้ป่วยรายนี้ ตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิอาจเป็นได้จากทางเดินอาหาร โดยคิดถึงมะเร็งกระเพาะอาหารมากกว่ามะเร็งลำไส้และทวารหนัก เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการท้องอืดนำมาก่อน รับประทานอาหารแล้วอิ่มง่ายกว่าปกติ น้ำหนักลดลง ซึ่งอาจเป็นอาการบ่งชี้ถึงการมีพยาธิสภาพบริเวณกระเพาะอาหาร ทำให้กระเพาะอาหารขยายตัวได้ไม่ดีเท่าปกติ และมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ตับในระยะต่อมา แต่ข้อค้านคือ โดยทั่วไปของมะเร็งทางเดินอาหารมักเกิดพยาธิสภาพบริเวณเยื่อบุทางเดินอาหาร (mucosa) ผู้ป่วยมักมีภาวะการเสียเลือดเรื้อรังร่วมด้วย ซึ่งตรวจไม่พบภาวะซีด หรือลักษณะของการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยรายนี้ และการตรวจเบื้องต้นทางห้องปฏิบัติการไม่พบภาวะซีด หรือเม็ดเลือดแดงตัวเล็ก

4. มะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) สามารถเป็นได้ทั้งมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกระเพาะอาหาร (Gastric lymphoma) หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในตับ (Hepatic lymphoma) มะเร็งต่อมน้ำเหลืองเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่กระเพาะอาหาร ไม่ว่าจะเป็น gastric mucosal-associated lymphoid tissue (MALT) หรือ diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ทำให้มาแสดงด้วยอาการท้องอืด อิ่มง่าย น้ำหนักลด จากการขยายตัว (distensibility) ของกระเพาะอาหารไม่ดีได้เช่นกัน และในมะเร็งต่อมน้ำเหลืองระยะที่ 4 ตาม Ann Arbor staging สามารถแพร่กระจายมาที่ตับ ซึ่งเป็นตำแหน่งนอกต่อมน้ำเหลือง (extra nodal) ได้บ่อย ตรวจร่างกายได้ตับโตทั่ว ๆ และตับยืดหยุ่นคล้ายยางได้ และจากประวัติไม่พบภาวะไข้ เหงื่อออกกลางคืน ซึ่งเป็นอาการ B symptom ไม่ใช่ข้อค้านของการเป็นมะเร็ง

ต่อมน้ำเหลือง รวมถึงการตรวจร่างกายไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต ม้ามโต ก็ไม่ใช่ข้อค้านเช่นกัน เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีเพียงต่อมน้ำเหลืองภายในโตได้ ซึ่งต้องอาศัยการสืบค้นทางรังสีเพิ่มเติม แต่ข้อค้านเช่นเดียวกับมะเร็งกระเพาะอาหารทั่วไป (adeno-carcinoma) ซึ่งมักพบภาวะซีดเรื้อรังร่วมด้วยเช่นกัน และสำหรับมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในตับ อาจมาด้วยลักษณะเป็นก้อนอยู่ในตับ (space occupying) หรือมะเร็งแทรกซึมในเนื้อตับ (infiltrative disease) ซึ่งพบได้บ่อยกว่า และมาแสดงด้วยอาการตับโตทั่ว ๆ ได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ แต่ข้อค้านคือ โดยทั่วไปมักพบระดับ alkaline phosphatase และ total bilirubin สูงขึ้น

5. ภาวะแทรกซึมในตับ (infiltrative liver disease) อาจเกิดจากภาวะติดเชื้อ หรือภาวะที่ไม่ใช่การติดเชื้อได้ สาเหตุจากการติดเชื้อที่คิดถึงได้คือ วัณโรคในตับ (hepatic tuberculosis) โดยพบว่าประเทศไทยเป็นประเทศที่พบการติดเชื้อวัณโรคได้สูง ประชากรส่วนใหญ่มักเคยสัมผัสเชื้อวัณโรคมาก่อนแล้ว แต่อยู่ในระยะไม่แสดงอาการ (latent period) ผู้ป่วยอาจมาแสดงอาการในช่วงที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องลง เช่น ติดเชื้อไวรัส HIV หรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีประวัติกินยาชุดสมุนไพรซึ่งไม่ทราบแน่ชัดว่ามีส่วนผสมของสเตียรอยด์ (steroid) หรือไม่ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยให้ผู้ป่วยมีวัณโรคกำเริบได้ และจากข้อมูลที่ผ่านมา การเป็นวัณโรคบริเวณตับ มีทั้งแบบที่เกิดร่วมกับวัณโรคในปอด (miliary hepatic TB) หรือเกิดเฉพาะที่ตับ (focal hepatic TB) ได้ โดยมีความชุกถึงร้อยละ 79 และร้อยละ 21 ตามลำดับ[1] ในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการทางปอดร่วมด้วย จึงคิดถึงวัณโรคเฉพาะที่ตับมากกว่า ซึ่งตำแหน่งตั้งต้นมักมาจากทางเดินอาหาร และแพร่กระจายมาที่ตับโดยผ่านทางหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการตับโต เฉลี่ยร้อยละ 80 และน้ำหนักลด เฉลี่ยร้อยละ 57.5[1] ดังที่พบในผู้ป่วยรายนี้ แต่โดยส่วนมากมักพบร่วมกับภาวะไข้ และอาการตัวเหลืองตาเหลืองร่วมด้วย สำหรับภาวะโรคติดเชื้อในตับอื่น ๆ หรือภาวะแทรกซึมที่ไม่ใช่การติดเชื้อ เช่น hepatic amyloidosis ยังเป็นหนึ่งในการแยกโรคที่นึกถึงได้ แต่ต้อง

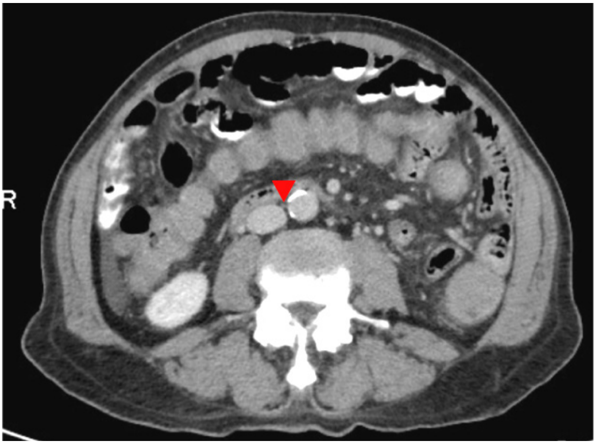
อาศัยการตรวจเพิ่มเติม และการตรวจชิ้นเนื้อช่วยแยกโรค แต่สาเหตุที่ทำให้นึกถึงโรคกลุ่มภาวะแทรกซึมในตับ (infiltrative liver disease) ลดลงเนื่องจากผลตรวจเลือดระดับ alkaline phosphatase อยู่ในเกณฑ์ปกติ

รูปที่ 1 ภาพ axial plain CT

รูปที่ 2 ภาพ axial arterial phase CT

รูปที่ 3 ภาพ axial venous phase CT

รูปที่ 4 ภาพ coronal venous phase CT



รูปที่ 5 ภาพต่อมน้ำเหลืองบริเวณ aortocaval ขนาดเล็ก

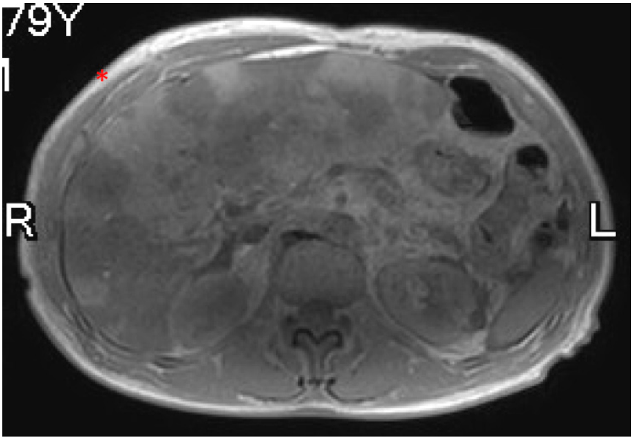
รูปที่ 1–5 ไม่พบก้อนชัดเจนในตับ แต่เนื้อตับมีลักษณะติดสีไม่สม่ำเสมอ (heterogeneous enhancement) มีบริเวณที่ติดสีดำกว่าปกติ (hypodensity) ทั่วทั้งตับ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อฉีดสีผ่านระยะเวลาต่าง ๆ เนื้อตับมีลักษณะขรุขระเล็กน้อย ร่วมกับตับบริเวณ caudate และตับฝั่งซ้ายโต (สัญลักษณ์รูปดาว) เข้าได้กับภาวะตับแข็ง ไม่พบความผิดปกติของท่อทางเดินน้ำดีทั้งในและนอกตับ หลอดเลือดสามารถวิ่งผ่านบริเวณเนื้อตับได้ปกติ ไม่มีการกดเบียดหลอดเลือด (ลูกศรสีแดง) พบต่อมน้ำเหลืองบริเวณ paraaortic และ aortocaval โตน้อยกว่า 1 เซนติเมตร (หัวลูกศรสีแดง) และพบน้ำในช่องท้องบริเวณรอบตับและม้ามเล็กน้อย ไม่พบก้อนผิดปกติหรือผนังบริเวณกระเพาะอาหารหนาตัวผิดปกติ

จากโรคดังกล่าวที่นึกถึง จำเป็นต้องได้รับการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติม จึงทำการส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง ผลแสดงดังรูปที่ 1-5

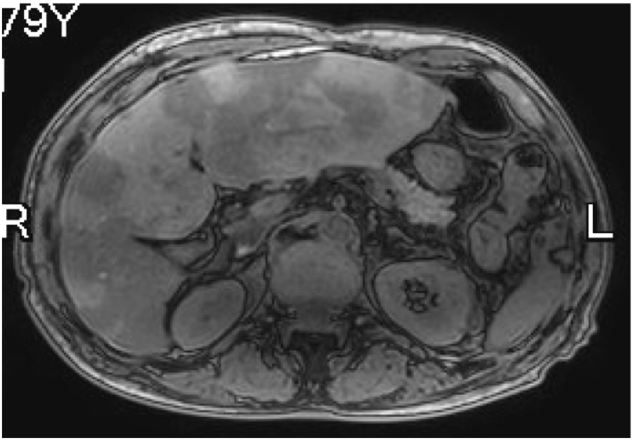
จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ดังกล่าว ทำให้คิดถึงโรคกลุ่มมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิลดน้อยลง หากเป็นจะเป็นลักษณะที่พบไม่บ่อยคือ atypical HCC infiltrative type ทำให้ตัดโรคมะเร็งทางเดินน้ำดี และมะเร็งตับทุติยภูมิที่นึกถึงในเบื้องต้นออก สำหรับโรคในกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลืองหรือวัณโรคในตับ ที่มาลักษณะพยาธิสภาพแทรกซึมในตับยังคิดถึงได้ นอกจากนี้ลักษณะดังกล่าวจากภาพรังสีทำให้คิดถึงโรคในกลุ่มไม่ใช่เนื้องอกร้าย (benign) เช่น ภาวะตับไขมันคั่งเป็น

หย่อม ๆ (focal fat sparing) ได้

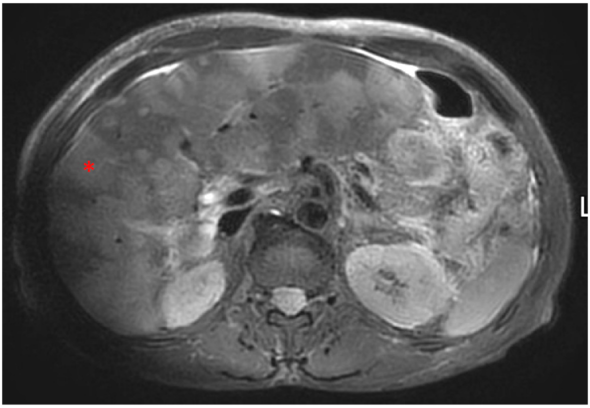
จากภาพรังสีดังกล่าว ยังไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคได้ จึงทำการตรวจเพิ่มเติมด้วยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) บริเวณช่องท้องส่วนบน ต่อเพราะสามารถช่วยวินิจฉัยแยกโรคภายในตับได้ดีมากขึ้น ผลแสดงดังรูปที่ 6-9



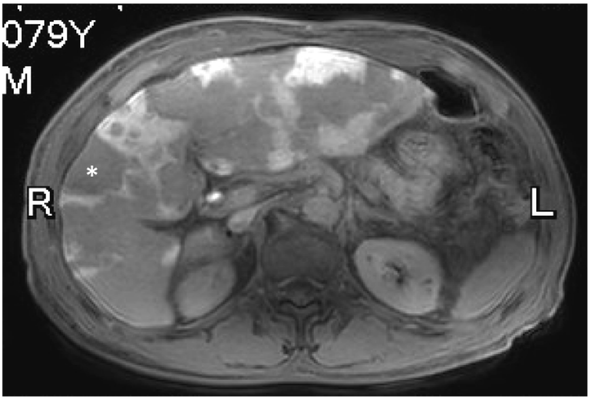
รูปที่ 6 ภาพ axial T1 weight IP



รูปที่ 7 ภาพ axial T1 weight OP



รูปที่ 8 ภาพ axial T2 spair phase



รูปที่ 9 ภาพ T2 hepatobiliary phase 20 min Gd

รูปที่ 6–9 ภาพเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า พบลักษณะตับแข็งเช่นเดียวกับที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เนื้อตับมีลักษณะติดสีดำสลับสีขาวไม่สม่ำเสมอ ติดสีดำลดลง (hyposignal) ใน T1W และสีขาวมากขึ้น (hypersignal) ใน T2W ทั่วทั้งตับ (ดอกจันสีแดง) และเมื่อเทียบสีใน T1W in phase และ out phase พบว่ามีลักษณะดำมากขึ้นใน out phase (signal drop) และหลังจากฉีดสีด้วย Gadoxetate ซึ่งเป็น hepatocyte specific agent พบว่าไม่ขาวขึ้นใน arterial และ venous phase และไม่ติดสีที่ hepatobiliary phase ที่ 20 นาที (decrease uptake) (ดอกจันสีขาว) ไม่พบก้อนเนื้อภายในตับ ไม่มีการกดเบียดเส้นเลือดภายในตับ (ลูกศรสีขาว) ท่อทางเดินน้ำดีปกติ

จากภาพเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าดังกล่าว ทำให้นึกถึงโรคในผู้ป่วยรายนี้อยู่ 2 กลุ่ม ได้แก่ โรคไขมันคั่งในตับเป็นหย่อม ๆ (focal fat sparing) และโรคที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดในตับ (vascular lesion) มากที่สุด ลำดับต่อไปที่นึกถึง ได้แก่ โรคมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ ชนิดแพร่กระจายในเนื้อตับ (infiltrative type hepatocellular carcinoma) เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะตับแข็ง และใน hepatobiliary phase ไม่จับสี ถึงแม้ว่าจะไม่มีการขาวขึ้นใน artery phase และดำลงใน portovenous และ delay phase ก็ตาม สำหรับวัณโรคในตับ และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองนึกถึงน้อย เนื่องจากโดยปกติมักมีการจับสี hepatocyte specific contrast medium

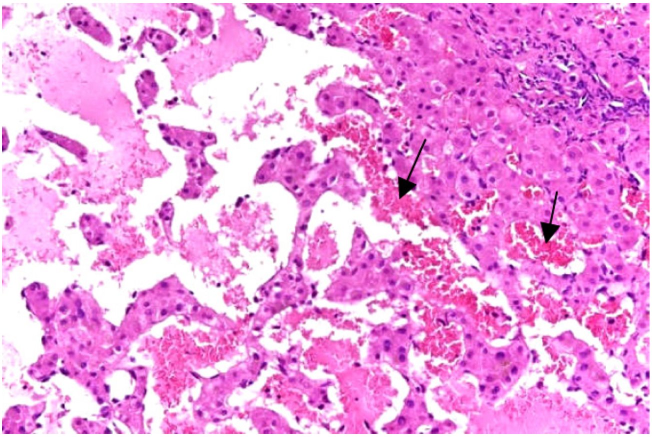
เนื่องจากการสืบค้นทางรังสี ยังไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้อย่างแน่ชัด รวมทั้งยังมีโอกาสของการเป็นมะเร็งตับได้อยู่ จึงต้องทำการสืบค้นเพิ่มเติมด้วยการเจาะชิ้นเนื้อตับ เพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยาร่วมกัน แต่เนื่องจากในการเจาะชิ้นเนื้อตับ หากพยาธิสภาพเป็นพยาธิสภาพที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดมีโอกาสทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้สูง จึงต้องแนะนำประโยชน์ และโทษและภาวะแทรกซ้อนให้ผู้ป่วยและญาติรับทราบก่อน ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ผู้ป่วยและญาติยินยอมในการเจาะชิ้นเนื้อตับ และรับความเสี่ยงหากเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ จึงทำการเจาะชิ้นเนื้อตับภายใต้การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT-guided biopsy) ผลชิ้นเนื้อเป็นดังรูปที่ 10-11

จากลักษณะชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัยเป็น peliosis hepatis

สาเหตุของ peliosis hepatis ในผู้ป่วยรายนี้คาดว่าเกิดจากยาสมุนไพรเป็นหลัก เนื่องจากยังไม่พบลักษณะบ่งชี้ถึงโรคอื่น ๆ ที่อาจเป็นเหตุนำให้เกิดโรค peliosis hepatis

หลังทำการเจาะชิ้นเนื้อในตับ พบว่าผู้ป่วยมีเลือดออกซึมบริเวณแผล ร่วมกับน้ำในช่องท้องเพิ่มมากขึ้น จึงทำการเจาะน้ำในช่องมาตรวจ พบว่าเป็นน้ำสีแดง

รูปที่ 10 ภาพย้อม H&E ขยาย 10 เท่า : พบหย่อมของ sinusoid ที่ขยายตัว (sinusoidal dilatation) และมีเลือดอยู่ภายในช่องว่าง sinusoid (วงกลม)



รูปที่ 11 ภาพย้อม H&E ขยาย 20 เท่า : พบช่องว่างขนาดใหญ่ภายใน sinusoid (sinusoidal dilatation) มีการหายของ hepatocyte ร่วมกับพบเลือดอยู่ภายในช่องว่าง sinusoid (ลูกศร)

รูปที่ 10-11 เป็นการย้อม H&E ชิ้นเนื้อตับ พบว่ามีลักษณะเซลล์ตับ (hepatocyte) ถูกทำลายหายไป ร่วมกับ sinusoid ขยายขึ้น และพบเลือดออกในช่องว่างของ sinusoid ที่ขยายใหญ่ขึ้น ไม่พบลักษณะเซลล์มะเร็งใด ๆ

จาง (serosanguinous) ผลเซลล์เป็นดังนี้ : Total cell 581,200 cell/mm^3, RBC count 580,000 cell/mm^3,WBC count 1,200 cell/mm^3, PMN 6 %, Lymphocyte 65 %, Mononuclear cell 29 %, serum ascites albumin gradient 2.38, TP 1.02 g/dL ทำให้สงสัยภาวะเลือดออกในช่องท้องจากการเจาะตับ จึงทำการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ซ้ำพบว่าน้ำในช่องท้องมีสี (density) ที่เข้มขึ้น จึงวินิจฉัยภาวะเลือดออกในช่องท้อง (hemoperitoneum) ซึ่งคาดว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนหลังการทำหัตถการบริเวณพยาธิสภาพที่เป็นหลอดเลือด

การรักษา peliosis hepatis ในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง เป็นเพียงการแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดสาเหตุหลักคือ ยาสมุนไพรเท่านั้น นอกจากนี้เป็นการรักษาภาวะตับแข็ง ซึ่งไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งก่อนหน้า โดยมีสาเหตุจากที่เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ หรือเป็นภาวะตับแข็งที่เกิดจากการดำเนินโรคของ peliosis hepatis แต่อย่างไรก็ตาม ไม่เปลี่ยนแผนการรักษาผู้ป่วย มีการแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานไข่ขาว และเพิ่มโปรตีนจากพืช งดการรับประทานอาหารเค็มเพื่อควบคุมปริมาณน้ำในช่องท้อง และตรวจติดตามดูภาวะมะเร็งตับทุก ๆ 6 เดือน แนะนำให้หลีกเลี่ยงยาที่เป็นพิษกับตับมากขึ้น เป็นต้น และการรักษาภาวะเลือดออกในช่องท้องนั้นเป็นการรักษาตามอาการเช่นกัน เนื่องจากสัญญาณชีพผู้ป่วยอยู่ในภาวะปกติ ติดตามค่าเลือด และการแข็งตัวของเลือด อาการทางหน้าท้องเท่านั้น หลังจากรักษาตามอาการ ผู้ป่วยอาการคงที่ไม่มีเลือดออกเพิ่ม ไม่มีการลดลงของความเข้มข้นเลือดในระยะหลัง และเจาะน้ำในช่องท้องซ้ำ 2 สัปดาห์พบว่าน้ำสีเหลืองใสดี

Review article เรื่อง peliosis hepatis

บทนำ

Peliosis hepatis เป็นโรคที่พบได้น้อยมาก โดยจะพบลักษณะช่องว่างใน

เนื้อตับ ประกอบด้วยเลือดภายใน อาจพบหลาย ๆ ตำแหน่งทั่ว ๆ ตับ และขนาดเล็ก ๆ โรค peliosis hepatis ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1861 โดย E. Wagner หลังจากนั้นในปี ค.ศ. 1916 W. Schoenlack เป็นผู้ตั้งชื่อในภายหลัง ซึ่งคำว่า peliosis นั้นมาจากภาษากรีก มีความหมายว่าสีแดงหรือสีฟ้า ลักษณะ peliosis ดังกล่าวสามารถพบได้หลายอวัยวะ โดยพบว่าที่ตับเป็นบริเวณที่พบได้บ่อยที่สุด นอกจากนี้ยังอาจพบที่ม้าม ไขกระดูก ต่อมน้ำเหลือง และมีการรายงานพบได้ที่บริเวณปอด กระเพาะ ลำไส้ ต่อมพาราไทรอยด์ ตับอ่อน ต่อมใต้สมอง และที่ไตได้อีกด้วย[2]

อุบัติการณ์

ไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แน่ชัด เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากมักไม่มีอาการ มักพบโดยบังเอิญจากการทำการสืบค้นด้วยภาพถ่ายทางรังสีด้วยข้อบ่งชี้อื่น ๆ โดยพบว่า peliosis hepatis มักเกิดในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก และไม่มีความแตกต่างกันของเพศหญิงและเพศชาย[2]

มีการรายงานถึงความชุกในบางการศึกษา พบว่า peliosis hepatis พบได้ร้อยละ 0.2 ในผู้ป่วยที่มีวัณโรคปอด[3] และอาจจะพบได้สูงถึงร้อยละ 22 ในผู้ป่วยหลังการทำผ่าตัดเปลี่ยนไต[4]

พยาธิสภาพการเกิดโรค

ไม่ทราบพยาธิสภาพที่แน่ชัด แต่มีหลายสมมติฐาน สมมติฐานแรกเชื่อว่าเกิดจากมีการตายของเซลล์ตับ ทำให้เกิดช่องว่างแทนที่เซลล์ตับ และมีเลือดเข้าไปอยู่ในช่องว่างเหล่านั้น[2] และสมมติฐานที่สองเกิดจากมีปัจจัยกระตุ้นให้ sinusoid ในตับขยายตัว มีการทำลายผนังของ sinusoid และเกิดเลือดออกใน sinusoid[2,5] ดังที่พบจากพยาธิวิทยาของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น azathioprine-induced peliosis hepatis[5] แต่ขณะเดียวกัน peliosis จากยาชนิดอื่น ๆ เช่น anabolic

steroids, glucocorticoids, methotrexate, vitamin A, ยาคุม กลับไม่พบว่ามีการทำลายของผนัง sinusoid ดังนั้นพยาธิสภาพของโรคนี้จึงยังไม่แน่ชัด ต้องการข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคต

สาเหตุการเกิดโรค

เนื่องจาก peliosis hepatis เป็นโรคที่พบได้น้อย โรคหรือภาวะที่พบว่ามีความสัมพันธ์และอาจเป็นสาเหตุให้เกิด peliosis hepatis บางโรคเป็นข้อมูลรายงานจากผู้ป่วยเป็นราย ๆ (case report) เท่านั้น สามารถแบ่งสาเหตุเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ได้ดังนี้

1. สาเหตุจากยา เช่น steroids, tamoxifen, methotrexate, thiopurine, azathioprine, ยาขับธาตุเหล็ก, วิตามินเอ และยาคุมกำเนิดมักเป็นสาเหตุที่พบได้มาก นอกจากนี้อาจมีสาเหตุจากสารพิษบางชนิด เช่น arsenic, thorium, cadmium , vinyl chloride ได้ รวมถึงแอลกอฮอล์พบว่าเป็นสาเหตุให้เกิด peliosis hepatis ได้ โดยเกิดจากการขาดสาร glutathione ซึ่งเป็นสารป้องกันการถูกทำลายของผนัง sinusoid[2]

2. สาเหตุจากกลไกทางภูมิคุ้มกัน เช่น เกิดตามหลังการวินิจฉัยโรคเลือดบางชนิด หลังจากได้รับยากดภูมิคุ้มกัน[6] หลังจากวินิจฉัยโรคแพ้ภูมิตัวเอง (SLE)[7] และหลังจากการปลูกถ่ายอวัยวะต่าง ๆ โดยโรคเลือดที่พบว่าเป็นสาเหตุของ peliosis hepatis ได้คือ aplastic anemia[(6,8)], Castleman's disease, Hodgkin lymphoma, multiple myeloma[(19)], Waldenstrom macroglobulinemia[(20)] จากการศึกษาภาวะ peliosis hepatis ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคแพ้ภูมิตัวเอง มีการรายงานพบ peliosis hepatis จากชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ในผู้ป่วย 6 ราย จากการเจาะชิ้นเนื้อตับผู้ป่วยโรคพุ่มพวงทั้งหมด 52 ราย (51 ราย เจาะชิ้นเนื้อหลังผู้ป่วยเสียชีวิต และ 1 รายจากการผ่าตัด) มีจำนวนผู้ป่วย 3 ราย จาก 6 ราย ที่

ได้รับ glucocorticoid ระดับสูง ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของ peliosis hepatis เอง โดยอาจไม่สัมพันธ์กับกลไกทางภูมิคุ้มกันก็ได้[7] สำหรับ peliosis ที่เกิดหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ มีรายงานทั้งจากการปลูกถ่ายหัวใจ ปลูกถ่ายตับ และปลูกถ่ายไต[9] แต่ผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับยา steroid และ azathioprine ซึ่งเป็นสาเหตุของ peliosis hepatis โดยตรงได้เช่นกัน

3. สาเหตุจากการติดเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุคือ โรคเรื้อน (leprosy), วัณโรค (tuberculosis), ซิฟิลิส (syphilis), HIV และเชื้อ *Bartonella henselae, Bartonella quintana*[2,10]

และพบว่ามีผู้ป่วย peliosis hepatis ร้อยละ 20 ถึง 50 ไม่พบสาเหตุของโรค[2]

อาการและอาการแสดง

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ มักตรวจพบโดยบังเอิญจากการถ่ายภาพทางรังสีด้วยข้อบ่งชี้อื่น ๆ อาการแสดงที่อาจนำผู้ป่วยมาโรงพยาบาลคือ ปวดแน่นท้องจากภาวะตับโต ตัว ตาเหลืองมากขึ้น บางรายอาจมาด้วยตับแข็ง และภาวะแทรกซ้อนจากภาวะตับแข็ง เช่น เลือดออกทางเดินอาหาร น้ำในช่องท้อง หรืออาจมาด้วยภาวะตับวายเฉียบพลันได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยภาวะแทรกซ้อนจาก peliosis hepatis เช่น ก้อนซีสต์แตก เกิดเลือดออกในช่องท้อง (hemoperitoneum) โดยอาจเกิดขึ้นได้เอง (spontaneous rupture) หรือเกิดจากอุบัติเหตุบริเวณช่องท้อง ทั้งชนิดรุนแรง (major trauma) และชนิดไม่รุนแรง (minor trauma)[2]

นอกจากนี้หากเป็น peliosis hepatis ที่เกิดจากเชื้อ *bartonella* ผู้ป่วยมักมีอาการแสดงที่อื่นร่วมกันคือ peliosis ที่ม้าม และมีผื่นที่ผิวหนังที่เฉพาะเจาะจงกับการติดเชื้อ *bartonella* ที่เรียกว่า cutaneous bacillary angiomatosis[11]

การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ

ไม่มีค่าเลือดตัวใดที่บ่งชี้เฉพาะเจาะจงกับโรค peliosis hepatis

ภาพถ่ายทางรังสีวิทยา

ไม่มีลักษณะที่เฉพาะเจาะจงกับ peliosis hepatis แต่โดยทั่วไปจะพบว่า peliosis hepatis ไม่เคยมีลักษณะยื่นออกภายนอกตับ (exophytic) ขนาดของรอยโรคพบได้ตั้งแต่ขนาดเล็ก ๆ ไม่กี่เซนติเมตร จนถึงขนาดใหญ่มากกว่า 4 เซนติเมตรได้[2] ลักษณะการติดสีมีหลายรูปแบบ ขึ้นกับพยาธิสภาพการเกิดโรค ขึ้นกับระยะของเลือดออกภายในรอยโรคว่าเป็นเลือดเก่าหรือเลือดใหม่ รวมทั้งขึ้นกับพื้นฐานตับของผู้ป่วยเดิมว่ามีไขมันในตับคั่งร่วมด้วยหรือไม่[2,12] การตรวจทางรังสีวิทยามีดังนี้

1. อัลตราซาวด์ (ultrasound) พบลักษณะคล้ายซีสต์ (pseudocyst) ในเนื้อตับได้ อาจเห็นสีขาวกว่าเนื้อตับข้างเคียง (hyperechoic) ในผู้ป่วยที่เนื้อตับปกติอยู่เดิม หรือสีดำกว่าเนื้อตับข้างเคียง (hypoechoic) ในเนื้อตับที่มีไขมันคั่ง นอกจากนี้การใส่สีดูหลอดเลือด (doppler) จะพบหลอดเลือดรอบ ๆ ก้อน (perinodular) หรือหลอดเลือดภายในก้อน (intranodular) โดยไม่มีการกดเบียดหลอดเลือด[2,12]

2. Angiography พบลักษณะ multiple hypervascularized nodules ใน late arterial phase และลักษณะการขาวขึ้นของรอยโรคจะชัดเจนใน parenchymal phase และคงอยู่ต่อเนื่องจนถึง venous phase

3. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) พบรอยโรคมีลักษณะดำขึ้น (hypodensity) กระจายทั่วหลาย ๆ ตำแหน่ง ความเข้มของสีในรอยโรคขึ้นกับระยะเวลาการเกิดเลือดออก และภาวะการอุดตันของลิ่มเลือด (thrombus) ของช่องว่างภายในก้อน หากขนาดรอยโรคน้อยกว่า 1 เซนติเมตร อาจไม่พบความผิดปกติจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ บางครั้งอาจพบ calcification ภายในรอยโรคด้วย เมื่อทำการฉีดสี contrast ใน arterial phase โดยปกติมักพบรอยโรคขาวขึ้นเร็ว (early globular

enhancement หรือ vessel-like enhancement) และอาจพบสีของ contrast material เล็ก ๆ บริเวณกลางรอยโรค เรียกว่า target sign ได้ และใน portovenous phase จะพบการขาวขึ้นออกจากใจกลางขยายออกไปที่ขอบของรอยโรค (centrifugal progression of enhancement) แต่ในบางครั้งอาจพบการขาวขึ้นจากขอบของรอยโรคขยายเข้าสู่ใจกลางรอยโรค (centripedal progression of enhancement) ดังเช่นที่พบใน hepatic hemangioma ได้[2,12]

4. เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ร่วมกับการฉีดสีที่จำเพาะเจาะจงกับเซลล์ตับ (hepatocyte specific contrast medium) เป็นการวินิจฉัยที่ได้มาตรฐานที่สุดในกลุ่มรังสีวิทยา โดยทั่วไปใน T1-weight รอยโรคมักสีดำขึ้น (hypointense) เนื่องจากเลือดที่ออกมักพบเป็นระยะ subacute แต่ในบางครั้งอาจพบลักษณะ isointense หรือ hyperintense ได้เช่นกัน ใน T2-weight รอยโรคมักขาวขึ้น (hyperintense) เมื่อเทียบกับเนื้อตับข้างเคียง และพบ high signal multiple spot ร่วมจากการเกิด hemorrhagic necrosis และหลังจากการฉีดสี จะพบการขาวขึ้นแบบเพิ่มขึ้นจากด้านในขยายออกไปสู่ขอบของรอยโรค (centrifugal enhancement) เช่นเดียวกับที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์[2,12]

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

การเจาะชิ้นเนื้อในตับดูลักษณะทางพยาธิวิทยา เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการวินิจฉัยภาวะ peliosis hepatis แต่เนื่องจากรอยโรคเป็นความผิดปกติของหลอดเลือด ดังนั้นการเจาะชิ้นเนื้อตับทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก และห้ามเลือดไม่ได้จนเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นหากผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติ เป็นเพียงการพบรอยโรคโดยบังเอิญ สามารถใช้การติดตามภาพถ่ายทางรังสีต่อไปได้ แต่ไม่มีข้อแนะนำที่ชัดเจนว่าต้องติดตามในระยะเวลาเร็วเท่าใด และต้องติดตามเป็นระยะเวลานานเท่าใดหากไม่พบการเปลี่ยนแปลงของรอยโรค แต่หากอาการของผู้ป่วยและลักษณะทางภาพถ่ายรังสียังไม่สามารถแยกภาวะมะเร็งหรือเนื้องอกร้าย

ได้ ผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำให้เจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อการวินิจฉัยที่ถูกต้องต่อไป[2]

ลักษณะทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อใหญ่ (gross inspection) พบเลือดในซีสต์ หลาย ๆ ตำแหน่งกระจายทั่วตับ เรียกว่า swiss cheese appearance[13]

ลักษณะทางพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อเล็ก (microscopic histology) จะพบช่องว่างลักษณะกลมหรือรีกระจายอยู่ในเนื้อตับปกติทั่ว ๆ ทั้งตับ ช่องว่างเหล่านั้นต่อกับ sinusoid บางครั้งพบ sinusoid ขยายขนาดร่วมด้วย อาจพบ space of Disse ขยายได้ และภายในช่องว่าง sinusoid หรือ space of Disse เหล่านั้นจะพบเม็ดเลือดแดง (red blood cell) อยู่ภายใน[14]

Yanoff และคณะ ได้มีการแบ่งลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น 2 ลักษณะ[18] คือ

1. Parenchymal peliosis จะพบลักษณะช่องว่างที่มีขอบขรุขระ โดยที่บริเวณขอบของช่องว่างจะต้องไม่พบ sinusoid และพังผืดบุช่องว่าง

2. Peliosis flebectasica จะพบลักษณะช่องว่างกลมที่มีขอบเรียบ และบริเวณขอบของช่องว่างจะล้อมรอบด้วย sinusoid และ/หรือ พังผืด ซึ่งในผู้ป่วยบางราย สามารถพบพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อได้ทั้ง 2 รูปแบบ ในคน ๆ เดียวกัน

จากลักษณะทางพยาธิวิทยาดังกล่าว สามารถพบได้ในโรคอื่น ๆ ด้วย เช่น Sinusoidal obstruction syndrome (SOS), Budd-Chiari syndrome (BCS) ซึ่งเกิดจากการบวม (congestion) ของ sinusoid ลักษณะที่ช่วยแยกได้จาก peliosis hepatis คือ ใน SOS และ BCS จะพบการขยายของ sinusoid เฉพาะบริเวณ centrilobular (zone 3) ต่างกับ peliosis hepatis ซึ่งพบรอยโรคกระจายอยู่ทั่วทั้งตับ[15] อีกทั้ง SOS และ BCS มักพบหลอดเลือดดำพอร์ทัลขยายร่วมด้วย และจะไม่พบเม็ดเลือดแดงอยู่ภายในช่องว่าง sinusoid หรือ space of Disse[13]

การรักษา

ไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงในภาวะ peliosis hepatis ยกเว้น peliosis

hepatis ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Bartonella henselae, Bartonella quintana* หรือที่เรียกว่า bacillary peliosis จะตอบสนองกับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะได้[16] แต่หากเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น จากยา ให้หยุดการใช้ยาที่เป็นต้นเหตุ และหากเกิดจากโรคทางภูมิคุ้มกัน หรือโรคเลือด หรือโรคติดเชื้อ HIV ให้รักษาที่โรคที่เป็นเหตุหลัก[2]

การรักษาด้วยการผ่าตัดด่วน จะทำเฉพาะรายที่เกิดภาวะเลือดออกเท่านั้น นอกจากนี้การผ่าตัดตับบางส่วนออก อาจทำเพื่อการวินิจฉัยหรือการรักษาในผู้ป่วยบางราย ที่รอยโรคอยู่เฉพาะส่วน และหากผู้ป่วยมาด้วยภาวะตับวายเฉียบพลัน ก็มีการรายงานสนับสนุนการผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้[2]

การดำเนินโรค

พบว่าโรค peliosis hepatis สามารถดีขึ้นได้ จากการหยุดยา เช่น steroid หรือรอยโรคหายขาดได้จากการรักษาภาวะติดเชื้อ แต่หากไม่ได้รับการรักษาใด ๆ รอยโรคสามารถพัฒนาเป็น pseudotumor เกิดเลือดออกตามมา จนถึงแก่ชีวิตได้ นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น ความดันในหลอดเลือดพอร์ทัลสูง และภาวะตับวายตามมาได้[12]

เอกสารอ้างอิง

1. Hickey AJ, Gounder L, Moosa MS, Drain PK. A systematic review of hepatic tuberculosis with considerations in human immunodeficiency virus co-infection. BMC Infect Dis 2015;15(209):1-11.
2. Crocetti D, Palmieri A, Pedullá G, Pasta V, D’Orazi V, Grazi G. Peliosis hepatis: personal experience and literature review. World J Gastroenterol 2015;21(46): 13188-94.
3. Zak FG. Peliosis hepatis. Am J Pathol 1950;26(1):1-15.
4. Izumi S, Nishiuchi M, Kameda Y. Laparoscopic study of peliosis hepatis and

nodular transformation of the liver before and after renal transplantation: natural history and aetiology in follow-up cases. J Hepatol 1994;20(1):129-37.

5. Haboubi NY, Ali HH, Whitwell HL, Ackrill P. Role of endothelial cell injury in the spectrum of azathioprine-induced liver disease after renal transplant: light microscopy and ultrastructural observations. Am J Gastroenterol 1988;83(3):256-61.
6. Wakabayashi T, Onda H, Tada T. High incidence of peliosis hepatis in autopsy cases of aplastic anemia with special reference to anabolic steroid therapy. Acta Pathologica Japonica 1984;34(5):1079-86.
7. Cordeiro RA, Hoff LS, Garcia MVF, Muniz leäo filho H, Borba EF. Peliosis hepatis and systemic lupus erythematosus: A rare condition identified by magnetic resonance imaging. Revista da Associacao Medica Brasileira 2018;64(1):19-21.
8. Chopra S, Edelstein A, Koff RS. Peliosis hepatis in hematologic disease: Report of two cases. J Am Med Assoc 1978;240(11):1153-5.
9. Degos F, Degott C, Bedrossian J. Is renal transplantation involved in posttransplantation liver disease?: A prospective study. Transplantation 1980;29(2):100-2.
10. Scoazec JY, Marche C, Girard PM. Peliosis hepatis and sinusoidal dilation during infection by the human immunodeficiency virus (HIV): An ultrastructural study. Am J Pathol 1988;131(1):38-47.
11. Radin DR, Kanel GC. Peliosis hepatis in a patient with human immunodeficiency virus infection. Am J Roentgenol 1991;156:91-2.
12. Iannaccone R, Federle MP, Brancatelli G, Matsui O, Fishman OK, Narra VR, et al. Peliosis hepatis: spectrum of imaging findings. Am J Roentgenol 2006;187:43-52.
13. Tsokos M, Erbersdobler A. Pathology of peliosis. Forensic Sci Int 2005;149(1):25-33.
14. Zafrani ES, Cazier A, Baudelot AM, Feldmann G. Ultrastructural lesions of the liver in human peliosis: A report of 12 cases. Am J Pathol 1984;114(3):349-59.
15. Degott C, Rueff B, Kreis H. Peliosis hepatis in recipients of renal transplants. Gut 1978;19(8):748-53.
16. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. Antimicrob Agents Chemother 2004;

48(6):1921-33.
17. Yip TC, Chan HL, Wong VW. Impact of age and gender on risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis B surface antigen seroclearance. J Hepatol 2017; 67(5):902-8.
18. Yanoff M, Rawson AJ. Peliosis hepatis: An anatomic study with demonstration of two varieties. Arch Pathol Lab Med 1964;77:159-65.
19. Kleger A, Bommer M, Kunze M, Klaus J, Leithaeuser F, Wegener M, et al. First reported case of disease: peliosis hepatis as cardinal symptom of Hodgkin’s lymphoma. Oncologist 2009;14(11):1088-94.
20. Zimmermann A. B-cell non-Hodgkin’s lymphomas with lymphoplasmacytoid and plasmacytic features. Tumors and tumor-like lesions of the hepatobiliary tract. Switzerland: Springer; 2016. p. 1-22.

วันที่ 12 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564
เวลา 13.00-15.00 น.
Teleconference

นพ.พนากร วรรณวงศ์
อาจารย์ พล.อ.ต. นพ.ชินวัตร สุทธิวนา
อาจารย์ นท.หญิง พญ.ชนันทา หงส์ธนาการ

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 65 ปี อาชีพขายไก่สด ภูมิลำเนาจังหวัดลพบุรี ย้ายมาอยู่ที่กรุงเทพมหานคร ประมาณ 40 ปี

อาการสำคัญ:

ไข้มา 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน:

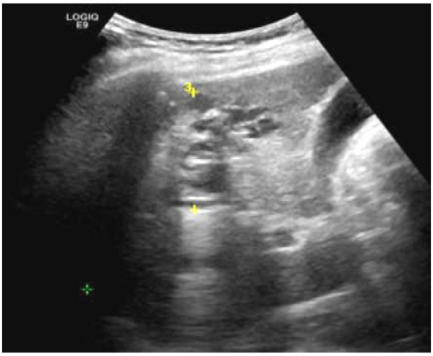
1 ปี ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวดจุกท้องด้านขวา pain score 3/10 ไม่มีร้าวไปไหน ไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร หลังจากนั้นมีอาการไข้ และเริ่มมีตัวเหลืองตาเหลือง ไม่มีคันตามตัว อุจจาระสีปกติดี ไม่มีถ่ายดำ ไปที่โรงพยาบาลได้เข้ารับการรักษา ส่งตรวจเลือด TB 2.64 mg/dl, DB 2.61 mg/dl, AST 34 U/L, ALT 34 U/L, ALP 259 U/L, TP 7.8 g/dl, Albumin 2.9 g/dl ตรวจ Ultrasound upper abdomen ดังแสดง (ภาพที่ 1) เจาะได้เป็น brown turbid fluid 6 ml ทำการตรวจเพาะเชื้อพบ *Escherichia coli* และได้รับยาปฏิชีวนะ เข้าทางหลอดเลือดดำเป็น ceftriaxone วันละ 2 กรัมเป็นระยะเวลา 7 วัน หลังจากนั้นเป็น ciprofloxacin (500 mg) 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 1 เดือน

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

9 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้มาตรวจ ultrasound upper abdomen ดังแสดง (ภาพที่ 2) แต่ไม่ได้มาฟังผลและไม่ได้มาติดตามการรักษา

6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการไข้สูง มีอาการจุกท้องด้านขวาบนเล็กน้อย ไม่ได้สังเกตว่าตัวเหลืองตาเหลืองไปซื้อยาที่ร้านขายยา ได้ยาฆ่าเชื้อไม่

ภาพที่ 1 อัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนเมื่อ 1 ปีก่อนพบความผิดปกติเป็น lobulated, hypoechoic ร่วมกับ internal anecohic lesion และมี posterior enhancement ขนาด7.1x5.1x8.5 cm ที่บริเวณกลีบตับ IVa, VIII and V



ภาพที่ 2 อัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนเมื่อ 9 เดือนก่อนพบความผิดปกติเป็น lobulated shape, anechoic lesion และ thick septation ร่วมกับมี posterior enhancement ขนาด 5.3x4.8x4.6 cm ที่บริเวณกลีบตับ IVa, VIII and V

ทราบชนิดลักษณะเป็นเม็ดสีขาวใหญ่ กินครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 7 วัน หลังจากนั้นอาการปกติดี ไม่มีไข้ ไม่มีปวดท้อง

1 วันก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการไข้สูงหนาวสั่น ไม่มีอาการปวดท้อง ไม่ได้สังเกตว่าตัวเหลืองตาเหลือง ถ่ายอุจจาระปกติดี ไม่มีสีซีดลง ไม่มีท้องเสีย ไม่มีอาเจียน ไม่มีคันตามตัว น้ำหนักลด 3 กิโลกรัม ใน 1 ปี (จาก 78 กิโลกรัม เป็น 75 กิโลกรัม) จึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต:

โรคประจำตัว : ความดันโลหิตสูง, ไตวายเรื้อรังระยะที่ 3, โรคเกาต์

ปฏิเสธประวัติผ่าตัด

ยาประจำตัวเดิม: amlodipine 10 mg/day

ประวัติการแพ้:

ปฏิเสธประวัติแพ้อาหาร

มีประวัติแพ้ยา allopurinol มีอาการคันและขึ้นผื่นตามตัว

ประวัติครอบครัว:

ปฏิเสธประวัติมะเร็งในครอบครัว

ปฏิเสธประวัติโรคเลือดในครอบครัว

ปฏิเสธประวัติโรคตับอักเสบในครอบครัว

ประวัติส่วนตัว:

ปฏิเสธประวัติรับประทานยาต้มยาหม้อ ยาสมุนไพร

ปฏิเสธการใช้สารเสพติด

ประวัติดื่มแอลกอฮอล์นาน ๆ ครั้ง

ประวัติ สูบบุหรี่มา 40 ปี วันละ 1 ซอง เลิกมาแล้ว 2 ปี

ปฏิเสธประวัติการรับเลือด หรือสักตามตัว

ปฏิเสธประวัติการรับประทานของสุกของดิบ

ตรวจร่างกาย:

Vital sign: BT 38.7 °C, PR 104/min, RR 22/min, BP 130/80 mmHg

Height: 170 cm, Weight: 75 kg, BMI: 25.95 kg/m^2

General appearance: A Thai male, good consciousness

HEENT: mild pale conjunctivae, no icteric sclerae, no oral ulcer, no oral thrush, no thyroid enlargement, no parotid gland enlargement

Cardiovascular system: pulse full and regular rhythm, no tachycardia, no LV and RV heaving, no thrill, PMI at 5 th ICS MCL, normal s1s2, no murmur

Respiratory system: normal and equal breath sound, no adventitious sound

Abdomen: normal contour, no distention, no superficial vein dilatation, no surgical scar, normoactive bowel sound, soft, not tender, liver and spleen not palpable, liver span 8 cm, splenic dullness negative, murphy's sign negative, Fist test negative, shifting dullness negative, fluid thrill negative

Extremity: no pitting edema, no palmar erythema

Lymph node: impalpable superficial lymph node

PR : good sphincter tone, normal rectal mucosa, no rectal shelf, yellow feces

Neuro sign: orientation to time place person, Motor power grade V all

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

Complete blood count: Hb 12.5g/dl, Hct 35.3%, WBC 11,830 $cell/mm^3$, PMN 92%, Lymp 2%, Eosinophil 0%, Band form 2%, Platelet 178,000 $cell/mm^3$

Liver function test

	23/9/2561 ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาครั้งที่ 1	22/10/2561	4/8/2562 ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาครั้งที่ 2
Total protein (g/dl)	7.8	8.7	6.7
Albumin (g/dl)	2.9	4.3	3.3
Total bilirubin (mg/dl)	2.64	0.54	0.9
Direct bilirubin (mg/dl)	2.51	0.31	0.4
AST (U/L)	34	29	35
ALT (U/L)	34	38	57
ALP (U/L)	259	143	113

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

1. Acute fever 1 day with history of recurrent fever with right upper quadrant pain

2. Persistent multiseptate cystic lesion at liver segment IVa, V and VIII

3. Underlying disease: Hypertension (well controlled), CKD stage 3b, Gout

อภิปราย

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 65 ปี มีประวัติไข้ ปวดท้องด้านบนขวาเป็นๆ หายๆ 2 ครั้ง ร่วมกับทำการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนพบลักษณะ persistent multiseptate cystic lesion on heterogeneous echogenic โดยคิดว่าเป็นลักษณะของ complex cystic ที่บริเวณตับส่วนที่ IVa, V และ VIII สำหรับโรคที่นึกถึงได้ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่

1. Infection

- Recurrent bacterial liver abscess โดยผู้ป่วยอาจจะมีท่อน้ำดีที่มีความผิดปกติ เช่น ตีบหรือตัน ทำให้มีการติดเชื้อในท่อน้ำดีเป็นๆ หายๆ จึงทำให้มีฝีในตับตามมา

- พยาธิ: อาจจะมีการติดเชื้อพยาธิในท่อน้ำดีเป็นๆ หายๆ และทำให้เกิดลักษณะของฝีในตับตามมา โดยพยาธิที่อาจจะทำให้เกิดได้ เช่น *Fasciola hepatica, Ascaris lumbricoides* แต่ข้อค้านของผู้ป่วยรายนี้นั้นไม่มีประวัติความเสี่ยงในการติดเชื้อ และจากการตรวจเลือดไม่พบภาวะอิโอซิโนฟิลในเลือดสูง

2. Neoplasm

โดย เนื้องอกที่ทำให้เกิด ลักษณะ cystic lesion ในตับได้จะแบ่งออกเป็นสาเหตุปฐมภูมิซึ่งเป็นเนื้องอกในตับและทุติยภูมิ ซึ่งเป็นเนื้องอกที่เกิดจากการแพร่กระจายจากบริเวณส่วนอื่น ในผู้ป่วยรายนี้คิดว่าเป็นเนื้องอกปฐมภูมิในตับมากกว่า เนื่องจากมีตำแหน่งเดียวและไม่มีอาการบ่งชี้ถึงการเกิดมะเร็งในตำแหน่งอื่น สำหรับเนื้องอกปฐมภูมิในตับที่นึกถึงได้ในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่

- Intraductal papillary neoplasm of bile duct เนื่องจากมักเกิดในช่วงอายุ 50-70 ปี อัลตราซาวด์สามารถพบลักษณะของ complex cystic lesion ได้ ร่วมกับสามารถมีการติดเชื้อในท่อน้ำดีซึ่งจะมีอาการไข้ ปวดท้อง และพบลักษณะ cholestatic jaundice เป็นๆ หายๆ ได้เหมือนกับผู้ป่วยรายนี้

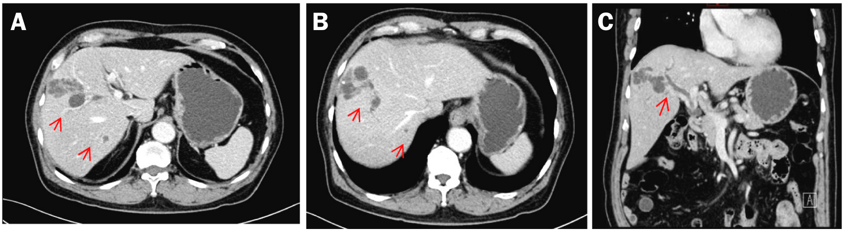
- Biliary Cystadenoma หรือ Biliary Cystadenocarcinoma สามารถมีลักษณะอัลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนมีลักษณะเป็น complex cyst แต่ไม่ค่อยมีไข้ ปวดท้อง เหลือง จึงทำให้นึกถึงได้น้อยลง

การส่งตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในตับ (ภาพที่ 3A, 3B, 3C) พบลักษณะ Small hypodense lesion at segment VI size 1 cm (ภาพที่ 3A) , VII size 0.8 cm (ภาพที่ 3B), Cluster of cystic intrahepatic dilatation connect with common bile duct with internal

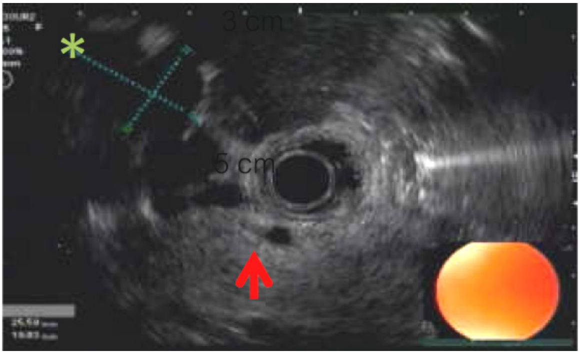
calcification at hepatic segment V and VII (ภาพที่ 3C) ซึ่งจากลักษณะของเอกซเรย์คอมพิวเตอร์นั้นค่อนข้างจำเพาะกับ Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)

นอกจากนี้ได้ทำการส่องกล้องอัลตราซาวด์พบ hypoechoic cystic lesion 5 x 3 cm โดยต่อกับทางเดินน้ำดี (ลูกศร) และไม่พบต่อมน้ำเหลืองโตดังแสดงในภาพที่ 4

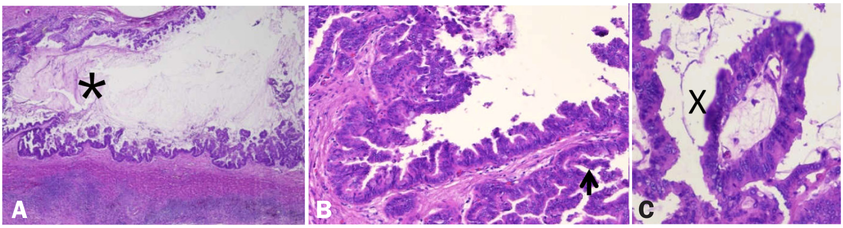
หลังจากนั้นจึงได้ปรึกษาศัลยแพทย์ร่วมประเมินและวางแผนการรักษา ผู้ป่วยได้เข้ารับการผ่าตัด right hemihepatectomy พบลักษณะผิดปกติเป็นก้อน



ภาพที่ 3 A, B และ C แสดงเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของตับด้านขวา



ภาพที่ 4 ผลส่องกล้องอัลตราซาวด์ : * แสดงลักษณะ hypoechoic cystic lesion 5x3 cm hypoechoic cystic lesion ต่อกับทางเดินน้ำดี (arrow)



ภาพที่ 5 ผลชิ้นเนื้อในตับจากการผ่าตัดด้วยการย้อม H&E: * แสดง Mucin ใน บริเวณที่พบความผิดปกติ, แสดงลักษณะ papillary projection, ↑ แสดงลักษณะของนิวเคลียสมี high grade dysplasia

สีเทาขนาด 5 เซนติเมตรและพบ Mucin ร่วมด้วย ส่งตรวจพยาธิวิทยาพบลักษณะที่เข้าได้กับ Intraductal papillary neoplasm (IPNB) คือมี papillary projection, พบ mucin นอกจากนี้ยังพบลักษณะของนิวเคลียสมี high grade dysplasia ดังแสดงในภาพที่ 5 A, 5B และ 5C ผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยเป็น IPNB with high grade dysplasia

ผู้ป่วยได้รับการติดตามไม่มีอาการไข้ ปวดท้อง ตัวเหลือง รวมถึงได้ทำการติดตามด้วย MRCP ไม่พบการกลับมาเป็นซ้ำของโรค

Review Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)

นิยาม

Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) เป็นเนื้องอกชนิดหนึ่งของทางเดินน้ำดี มีคำจำกัดความหมายถึง เนื้องอกของเยื่อบุท่อน้ำดีที่มีลักษณะการเจริญเติบโตแบบ papillary และมีแกนกลางเป็น fibrovascular ในทางเดินน้ำดี (Intraductal papillary growth of neoplastic biliary epithelium with fine fibrovascular cores in the lumen of biliary tree)[1] โดยเนื้องอกในกลุ่มนี้นั้นมีหลายชื่อ ได้แก่ papillary adenoma, blliary papillomatosis, mucin

secreting biliary tumor หรือ intraductal papillary mucinous tumor

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์การเกิด IPNB ทั่วโลกยังไม่มีรายงานชัดเจน แต่พบในประเทศฝั่งตะวันออกมากกว่าประเทศฝั่งตะวันตก โดยในแถบเอเชีย เช่น เกาหลี ญี่ปุ่น จีน นั้นพบอุบัติการณ์เกิดประมาณ 9.9-30% ของมะเร็งท่อน้ำดีทั้งหมด[2] ส่วนในฝั่งตะวันตกนั้นพบอุบัติการณ์การเกิด 7-11% ของมะเร็งท่อน้ำดีทั้งหมด[2]

พยาธิกำเนิด

สาเหตุของการเกิด IPNB นั้นยังไม่ทราบชัดเจน ในประเทศทางเอเชียตะวันออกมีการศึกษาระบาดวิทยาของ IPNB พบว่า มีความสัมพันธ์กับการนิ่วในตับ (hepatolithiasis) ประมาณ 31% และการติดเชื้อ *Chlornorchis (C.sinensis)* ประมาณ 18%[3] ซึ่งจากข้อมูลพบว่าหากมีนิ่วในตับจะใช้ระยะเวลาประมาณ 8 ปี ในการเกิด IPNB และใช้เวลาอีกประมาณ 2 ปี จะพัฒนาจากเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง (intraductal carcinoma in situ) กลายเป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรง (intraductal carcinoma)[3] แต่ทั้งนี้สาเหตุดังกล่าวข้างต้นกลับไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิด IPNB ในประเทศฝั่งตะวันตกจึงอาจจะกล่าวได้ว่าสาเหตุของการเกิดโรคนั้นมีความสัมพันธ์ทั้งเชื้อชาติและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมร่วมกัน

อาการแสดง

ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 50-70 ปี อาการแสดง ได้แก่ ปวดท้องด้านบนขวา (35-88.5%) การกลับเป็นซ้ำของการติดเชื้อที่ท่อน้ำดี (5%-59%) อาการอุดตันท่อน้ำดี (20-36%)[3] สำหรับภาวะซีด และน้ำหนักลดพบได้ไม่บ่อย นอกจากนี้นั้นพบว่าผู้ป่วยบางรายอาจจะไม่มีอาการผิดปกติ

สำหรับข้อแตกต่างของ IPNB กับ Cholangiocacinoma คือ IPNB จะพบการติดเชื้อในท่อน้ำดีได้บ่อยกว่า โดยสาเหตุที่ IPNB พบการติดเชื้อที่ท่อน้ำดี

ได้บ่อย เพราะเนื้องอกชนิดนี้มักพบร่วมกับนิ่วและเป็นเนื้องอกที่เปราะบาง สามารถหลุดลอกไปอุดท่อน้ำดีได้บ่อย นอกจากนี้ IPNB สามารถสร้าง mucin ทำให้เกิดการอุดตันการไหลของท่อน้ำดีได้อีกด้วย[3]

การวินิจฉัย

1. การทดสอบในห้องปฏิบัติการ

1.1 การทำงานของตับ จะตรวจพบผลเลือดลักษณะเป็นการอุดตันของท่อน้ำดี ซึ่งมีการเพิ่มขึ้นทั้ง aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, direct bilirubin, gamma-glutamyltranspeptidas, alkaline phosphatase[3]

1.2 การตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง

- CA19-9 : พบว่ามีการเพิ่มสูงของ CA 19-9 ได้ โดยพบได้ร้อยละ 35 ของเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง (benign) และร้อยละ 61 ของ เนื้องอกชนิดร้ายแรง (malignant)[4] ซึ่งการเพิ่มขึ้นของระดับ CA 19-9 ส่วนหนึ่งนั้นน่าจะเกิดจากการอุดตันท่อน้ำดีและมีการติดเชื้อท่อน้ำดี[5,6]

- CEA สูงขึ้นพบได้ร้อยละ 25 ใน IPNB ที่เป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรง (Malignant)[3]

2. การตรวจทางรังสี

โดยปัจจุบันจะมีการแบ่งลักษณะของ IPNB ตามรังสีวิทยาออกเป็น 5 แบบ ตามขนาด, ลักษณะของ intraductal mass, การสร้าง mucin และตำแหน่งของเนื้องอก[3] ดังภาพที่ 6

2.1 อัลตราซาวด์: การอัลตราซาวด์มีความไวสูงในการตรวจพบการขยายตัวของท่อน้ำดี แต่การตรวจหาก้อนในท่อน้ำดีสามารถพบได้เพียงร้อยละ 41.2 นอกจากนี้อัลตราซาวด์ไม่สามารแยก mucin และน้ำดีออกจากกันเนื่องจากสารทั้งสองชนิดไม่สามารถสะท้อนคลื่นอัลตราซาวด์ได้ทั้งคู่[3,7]

ชนิดที่ 1: ท่อน้ำดีขยายทั่วๆ
และพบก้อนในท่อน้ำดีร่วมด้วย

ชนิดที่ 2: ท่อน้ำดีขยายทั่วๆ
แต่ไม่พบก้อนในท่อน้ำดี

ชนิดที่ 3: ท่อน้ำดีขยายตัวเฉพาะส่วน
และพบก้อนร่วมด้วย

ชนิดที่ 4: ท่อน้ำดีขยายเฉพาะส่วน
และพบลักษณะ cast like ในท่อน้ำดี

ชนิดที่ 5: ท่อน้ำดีตีบร่วมกับมีการขยายของท่อน้ำดีบริเวณที่เหนือจุดตีบ

ภาพที่ 6

2.2 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า: ใน Multi-detector CT (MDCT) ลักษณะ IPNB ที่พบได้คือ มีการขยายตัวของท่อน้ำดีเหนือและต่ำกว่ารอยโรค และนอกจากนี้สามารถพบก้อนได้ในกรณีที่ก้อนมากกว่า 1 เซนติเมตร โดยการ enhancement นั้นจะเป็นลักษณะ isodense หรือ hyperdense ใน arterial phase ส่วนใน portal-venous and delayed phase จะไม่พบ enhancement เนื่องจาก IPNB นั้นประกอบไปด้วยเยื่อบุท่อน้ำดีและมี fibrovascular core

จึงทำให้สามารถพบลักษณะ washout ได้ซึ่งแตกต่างกับ Cholangiocarcinoma ที่เป็น progressive enhancement[2,3] สำหรับลักษณะคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าใน IPNB ใน T1-weight จะตรวจพบไม่มีการเพิ่มขึ้นของ signal intensity (isointense to hypointense) ส่วน T2-weight จะตรวจพบ signal เพิ่มขึ้น (hyperintense) ในท่อน้ำดีซึ่งบ่งบอกถึงการมี mucin secretion ส่วนลักษณะของการ enhancement นั้นพบในลักษณะเดียวกับใน MDCT[2]

2.3 การตรวจระบบทางเดินน้ำดีโดยวิธีฉีดสารทึบรังสี (Cholangiography): IPNB นั้นเป็นโรคที่อาจจะกระจายทั่วตับหรืออยู่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าอาจจะบอกตำแหน่งของรอยโรคทั้งหมดได้ไม่ดี การตรวจระบบทางเดินน้ำดีโดยวิธีฉีดสารทึบรังสี (Cholangiography) เช่น การตรวจทางเดินน้ำดีโดยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance cholangiography), การส่องกล้องตรวจทางเดินน้ำดี (endoscopic retrograde cholangiography) สามารถบอกตำแหน่งที่ท่อน้ำดีขยายและตีบได้ดีกว่าซึ่งการตรวจทางเดินน้ำดีโดยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นวิธีที่ไม่รุกล้ำ แต่ไม่สามารถบอกถึงการสร้าง mucin ได้ ส่วนการส่องกล้องตรวจทางเดินน้ำดีนั้นสามารถเห็นสาร mucin ได้ แต่อย่างไรก็ตามการตรวจระบบทางเดินน้ำดีโดยวิธีฉีดสารทึบรังสีนั้นไม่สามารถเห็นเนื้องอกขนาดเล็กและอาจจะไม่สามารถแยกโรคสาเหตุอื่นได้ เช่น รอยตีบจากสาเหตุอื่น หรือนิ่ว[3]

2.4 การส่องกล้องท่อน้ำดี (Cholangioscopy): การส่องกล้องท่อน้ำดีทางปาก (Peroral cholangioscopy) และการส่องกล้องท่อน้ำดีผ่านทางผิวหนัง (percutaneous transhepatic cholangioscopy) สามารถเห็นท่อน้ำดีได้โดยตรง สามารถตรวจพยาธิวิทยา และสามารถบอกการกระจายของโรคได้ ซึ่งจะทำให้ได้รับการรักษาที่เหมาะสม โดยพบว่าการทำการส่องกล้องท่อน้ำดี (Cholangioscopy) นั้นสามารถเห็นรอยโรคได้เพิ่มร้อยละ 33 หลังการการส่องกล้องตรวจทางเดินน้ำดี (endoscopic retrograde cholangiography)[3]

2.5 การส่องกล้องอัลตราซาวด์ (Endoscopic ultrasound) และการส่องกล้องอัลตราซาวด์ทางเดินน้ำดี (Intraductal ultrasound)

การส่องกล้องอัลตราซาวด์ และการส่องกล้องอัลตราซาวด์ทางเดินน้ำดีสามารถบอกถึงการเชื่อมต่อของถุงน้ำกับท่อน้ำดีได้ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของ IPNB อีกทั้งยังสามารถประเมินระยะของโรคโดยได้ทั้งความลึกและการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองซึ่งมีผลต่อการผ่าตัดและพยากรณ์ของโรค[8,9]

3. พยาธิวิทยา

IPNB จะพบเป็นลักษณะก้อนสีเทาหรือเหลือง ก้อนลักษณะเป็น papillary อาจจะมีก้อนเดียวหรือหลายก้อน และมีการสร้างสาร mucin ทำให้มีการขยายตัวของท่อน้ำดี

สำหรับลักษณะทางพยาธิวิทยานั้นสามารถมีได้ 4 แบบซึ่งแบ่งตามการย้อมติด mucin core protein (MUC) และ Cytokeratin (CK)[2,3] ดังตารางที่ 2

โดยพบว่า Pancreaticobiliary เป็นลักษณะที่พบบ่อยที่สุด ส่วน oncolytc นั้นพบน้อยที่สุด นอกจากนั้นยังมีการแบ่งตามระดับของ dysplasia[3] ซึ่งแบ่งออกเป็น

ตารางที่ 2

ลักษณะทางพยาธิวิทยา	อุบัติการณ์	Mucin core protein (MUC)			Cytokeratin (CK)	
		MUC1	MUC2	MUC5AC	CK7	CK20
Pancreaticobiliary	47-76%	+	-	+	+	+
Intestinal	18-42%	-	+	+	+	+
Gastric	11-25%	-	-	+	+	+
Oncolytic	6-10%	+ (ติดเฉพาะที่)	+ (ติดเฉพาะที่)	+	+	+

1. IPNB with low-to-intermediate grade dysplasia
2. IPNB with high-grade dysplasia
3. Intraductal growth-type cholangiocarcinoma, AJCC stage 1
4. Intraductal growth-type cholangiocarcinoma, AJCC stage T2 or higher

การรักษา

1. การผ่าตัด

การรักษาคือการผ่าตัดซึ่งต้องทำการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกให้หมดโดยไม่สามารถตรวจพบมะเร็งด้วยการมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าและทางกล้องจุลทรรศน์ (R0 resection) โดยมีการศึกษาของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น[10] ได้ทำการศึกษาเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย IPNB ตั้งแต่ปี คศ. 2005-2011 โดยมีผู้ป่วย 124 รายพบว่าการได้ R0 resection นั้นจะทำให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพราะฉะนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องทำการประเมินรอยโรคก่อนการผ่าตัดเพื่อการวางแผนการผ่าตัดที่เหมาะสม โดยแนะนำให้ทำการส่องกล้องอัลตราซาวนด์ (Endoscopic ultrasound) ส่องกล้องท่อน้ำดี (Cholangioscopy) และส่งตรวจชิ้นเนื้อระหว่างทำการผ่าตัด (Intraoperative frozen section) เสมอ

2. การปลูกถ่ายตับ

โดยจะทำการปลูกถ่ายตับและตัดท่อน้ำดีทั้งหมดเมื่อทำการผ่าตัดและมีการกลับเป็นซ้ำของโรค มีแนวโน้มสูงที่จะผ่าตัดรอยโรคไม่หมด โดยผู้ป่วยที่พิจารณาปลูกถ่ายตับนั้นจะต้องไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นรวมถึงต่อมน้ำเหลืองและผู้ป่วยจะต้องไม่มีโรคประจำตัวร้ายแรงที่มีความเสี่ยง[3]

3. การรักษาแบบประคับประคอง

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้นั้นให้พิจารณาเข้ารับการรักษาแบบ

ประคับประคอง การรักษาประคับคองนั้น ได้แก่ การระบายน้ำดี เพื่อลดอาการเหลือง และสามารถลดการติดเชื้อในท่อน้ำดีทำให้เพิ่มอัตราการรอดชีวิต ส่วนวิธีการใหม่ที่สามารถใช้ในการรักษาประคับประคอง ได้แก่ percutaneous cholangioscopic laser ablation, cholangioscopic electrocoagulation, iridium-192 intraluminal therapy, argon plasma coagulation[2,3]

การพยากรณ์ของโรค

โดยการพยากรณ์โรคของ IPNB นั้นขึ้นกับปัจจัยต่างๆ ดังนี้

1. **ชนิดของพยาธิวิทยา:** จากการศึกษาของ Kim และคณะ[11] พบว่าผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาเป็น pancreaticobiliary จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีพยาธิวิทยาชนิด gastric และ intestinal

2. **ความลึกของเนื้องอก:** จากการศึกษาของ Rocha และคณะ[12] พบว่าความลึกของเนื้องอกที่น้อยกว่า 5 มิลิเมตร จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ความลึกของเนื้องอกที่มากกว่า 5 มิลิลิเมตร

3. **R0 resection:** จากการศึกษาของ Rocha และคณะ[12] พบว่ากลุ่มที่ได้ R0 resection จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ R0 resection

4. **การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง:** จากการศึกษาของ Yeh และคณะ[13] พบว่าอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยพบว่าในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองเป็น 12.1 ± 5.1 เดือน (95%CI: 2.0-22.0) แย่กว่ากลุ่มที่ไม่มีการกระจายไปต่อมน้ำเหลือง 39.0 ± 6.7 เดือน (95%CI: 25.9-52.1)

การติดตาม

IPNB เป็นโรคที่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างสูงโดยการผ่าตัดไม่ได้ R0 resection พบว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่สุด เนื่องจากรอยโรคไม่สามารถเห็นได้ด้วยภาพรังสีปกติ โดยอัตราการเกิดซ้ำที่ระยะเวลา 5 ปี ประมาณ 20% ในผู้ป่วยที่เป็น

เนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง (intraductal carcinoma in situ) และอาจเพิ่มสูงขึ้นถึง 60% ในกลุ่มที่เป็นเนื้องอกชนิดร้ายแรง (intraductal carcinoma) จึงมีการแนะนำให้ติดตามโดยการตรวจทางเดินน้ำดีโดยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance cholangiography) ใน 1 ปี แรกทุก 3 เดือน และทุก 6 เดือนในปีที่ 2[3]

เอกสารอ้างอิง

1. Nakanuma Y, Curado M-P, Franceschi S, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO of tumours of the digestive system. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 217-24.
2. Park HJ, Kim SY, Kim HJ, Lee SS, Hong GS, Byun JH. et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: clinical, imaging, and pathologic features. AJR Am J Roentgenol 2018;211(1):67-75.
3. Wan XS, Xu YY, Qian JY, Yang XB, Wang AQ, He L, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct. World J Gastroenterol 2013;19(46):8595-604.
4. Yeh TS, Tseng JH, Chen TC, Liu NJ, Chiu CT, Jan YY, et al. Characterization of intrahepatic cholangiocarcinoma of the intraductal growth-type and its precursor lesions. Hepatology 2005;42:657-64.
5. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. Am J Surg 2009;198:333-9.
6. Kim HR, Lee CH, Kim YW, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease. Clin Chem Lab Med 2009;47:750-4.
7. Lee SS, Kim MH, Lee SK, Jang SJ, Song MH, Kim KP, et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. Cancer 2004;100:783-93.
8. Takanami K, Yamada T, Tsuda M, Takase K, Ishida K, Nakamura Y, et al. Intraductal papillary mucininous neoplasm of the bile ducts: multimodality assessment with pathologic correlation. Abdom Imaging 2011;36:447-56.
9. Tsuyuguchi T, Sakai Y, Sugiyama H, Miyakawa K, Ishihara T, Ohtsuka M, et

al. Endoscopic diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17:230-5.

10. Luvira V, Pugkhem A, Bhudhisawasdi V, Pairojkul C, Sathitkarnmanee E, Luvira V, et al. Long-term outcome of surgical resection for intraductal papillary neoplasm of the bile duct. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:527-33.
11. Kim KM, Lee JK, Shin JU, Lee KH, Lee KT, Sung JY, et al. Clinicopathologic features of intraductal papillary neoplasm of the bile duct according to histologic subtype. Am J Gastroenterol 2012;107:118-25.
12. Rocha FG, Lee H, Katabi N, DeMatteo RP, Fong Y, D'Angelica MI, et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. Hepatology 2012;56:1352-60.
13. Yeh CN, Jan YY, Yeh TS, Hwang TL, Chen MF. Hepatic resection of the intraductal papillary type of peripheral cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 2004;11:606-61.

วันที่ 20 พฤศจิกายน 2563
เวลา 13.00-15.00 น.
Teleconference

นพ.ณัฐภัทร รุจิรไพบูลย์
ผศ.พญ.ณัยชญา จำรูญกุล

หญิงไทยคู่ อายุ 55 ปี ภูมิลำเนา จ.นราธิวาส อาชีพ แม่บ้าน

อาการสำคัญ: ปวดท้องด้านซ้ายบนมา 3 ปี

ประวัติปัจจุบัน:

3 ปีก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยรู้สึกปวดท้องบริเวณซ้ายบน ลักษณะการปวดเป็นแบบจุกแน่น ไม่ร้าวไปที่ใด ปวด 5-6/10 คะแนน อาการปวดเป็นทุกวัน โดยเฉพาะเวลานั่งนาน ๆ หรือกระแทก (เช่น กระโดด หรือรถกระแทก) อาการปวดจะเป็นมากขึ้น มีความรู้สึกอิ่มเร็ว แต่ไม่มีเบื่ออาหารหรือน้ำหนักลด ไม่มีประวัติท้องเสีย ท้องผูก หรือคลื่นไส้อาเจียน โดยระยะ 3 ปีที่ผ่านมาผู้ป่วยได้ไปโรงพยาบาลและคลินิกหลายครั้ง แต่ละครั้งจะได้ยาโรคกระเพาะมารับประทาน แต่อาการดังกล่าวไม่ดีขึ้น

2 ปีก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีอาการไอแห้ง ไม่มีเสมหะ เป็นทุกวัน

4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล อาการปวดยังคงมีลักษณะเดิม แต่สังเกตว่าคลำได้ก้อนบริเวณท้องด้านซ้ายบน จึงมาโรงพยาบาล

Past medical history

- โรคประจำตัว: ความดันโลหิตสูง รับยาที่โรงพยาบาลนราธิวาส

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

- ปฏิเสธประวัติแพ้ยาแพ้อาหาร

- มีประวัติไปประเทศซาอุดีอาระเบีย เพื่อทำพิธีฮัจญ์ (หลังมีอาการป่วยแล้วประมาณ 1 ปี)

Current medication

- Propranolol (10) 1 tab. PO b.i.d. p.c.

Personal history

- ปฏิเสธประวัติการรับประทานยาต้ม ยาหม้อ ยาสมุนไพร

- ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่ หรือดื่มเหล้า

- ปฏิเสธประวัติการได้รับเลือด ประวัติการใช้สารเสพติดทางหลอดเลือดและประวัติมีคู่นอนหลายคน

Family history

- ปฏิเสธประวัติมะเร็งในครอบครัว

- ปฏิเสธประวัติวัณโรคในครอบครัว

Physical examinations:

Vital signs: BT 36.8 °C, BP 132/82 mmHg, PR 78/min, RR 16/min, SpO2 99% RA

BW: 80 kg, Height 153.6 cm, BMI 34.17 kg/m^2

General appearance: A female, hypersthenic built, good consciousness

HEENT: no pale conjunctivae, anicteric sclerae, no parotid gland enlargement, no teeth indentation, no thyroid gland enlargement

Lymph nodes: not palpable at cervical, supraclavicular, epitrochlear, and groin nodes

Heart: no active precordium, JVP not engorged, symmetrical and regular pulses, no heave or thrill, PMI at 5^{th} ICS mid-clavicular line, normal S1S2, no murmur

Chest: spider nevi at chest wall, normal chest contour, symmetrical chest expansion and vocal resonance, bilateral coarse crepitation both lower lungs

Abdomen: no distension, round contour, no surgical scar, no superficial vein dilatation, normoactive bowel sound, soft, not tender, liver not palpable, liver span 10 cm, palpable spleen 19 cm below left costal margin extended to left lower quadrant smooth surface, firm consistency, no tenderness, move downward on inspiration, cannot get above mass, no abdominal bruit, fluid thrill negative, shifting dullness negative,

Extremities: palmar erythema, no pitting edema, no scratch mark, no clubbing fingers

Skin: scattered erythematous papules with hyperpigmented macules at arms and legs

Neuro: no weakness, no paresthesia, Tinel and Phalen's test negative

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hb 10.8 g/dL, Hct 34.1%, MCV 91.9 fL, RDW 15.8%, WBC 4,580 cells/mm^3, PMN 51.6%, lymphocyte 31.7%, platelet 122,000 cells/mm^3

BUN: 14.5 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL, Na 139.5 mg/dL, K 3.67 mg/dL, Cl 106.8 mg/dL, CO2 23.7 mg/dL, Ca 8.3 mg%, P 3.3 mg/dL

LFT: TB 1.3 mg/dL DB 0.81 mg/dL AST 64 U/L, ALT 28 U/L, ALP 174 U/L, Alb 2.9 g/dL, Glob 6.1 g/dL

PTT: 32.4 sec, PT 13.5 sec, INR 1.27

UA: WBC 0-1/HPF, RBC 0-1/HPF, protein trace, sugar negative

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

1. Symptomatic huge splenomegaly
2. Cutaneous signs of chronic liver stigmata
3. Chronic non-productive cough

อภิปราย

ผู้ป่วยเพศหญิง อายุ 55 ปีมาด้วยอาการผิดปกติของอวัยวะหลายระบบ ได้แก่ ปอด (ไอเรื้อรังมา 2 ปี), ตับ (chronic liver stigmata), และม้ามโต เป็นระยะเวลา 3 ปี โดยผู้ป่วยไม่มีไข้ เบื่ออาหาร หรือน้ำหนักลด จึงนึกถึงกลุ่มโรคที่มี benign และมีการดำเนินโรคช้า โดยมีข้อสนับสนุนจากการมี hyperglobulinemia โดยมีการวินิจฉัยแยกโรค ดังต่อไปนี้

1. Systemic sarcoidosis ซึ่งเป็นกลุ่ม systemic granulomatous inflammation ที่เป็นได้ในอวัยวะหลายระบบ โดยที่ตับจะมาด้วย pre-sinusoidal portal hypertension หรือส่วนน้อยอาจมาด้วย cirrhosis ได้ และที่ม้ามอาจมาด้วย symptomatic huge splenomegaly ได้ ซึ่งสอดคล้องกับผู้ป่วยรายนี้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากอุบัติการณ์ของ systemic sarcoidosis ในทวีปเอเชียนั้นพบได้น้อย การวินิจฉัยจึงต้องอาศัยการ exclusion เป็นหลัก

2. Schistosomiasis พบได้ในภาคใต้ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเป็นระยะเวลานาน จะมาด้วย clinical portal hypertension และ lung involvement ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามขนาดของม้ามที่เกิดจาก portal hypertension มักไม่โตดังผู้ป่วยรายนี้จึงทำให้นึกถึงน้อยลง

3. Hematologic diseases ได้แก่ chronic myeloid leukemia, myelofibrosis, และ low-grade lymphoma โดยกลุ่มโรคดังกล่าวสามารถมาด้วย symptomatic huge splenomegaly ได้ แต่มักไม่ทำให้เกิด liver dysfunction และ cirrhosis นอกจากนี้ lung involvement ก็พบได้น้อยในกลุ่ม indolent

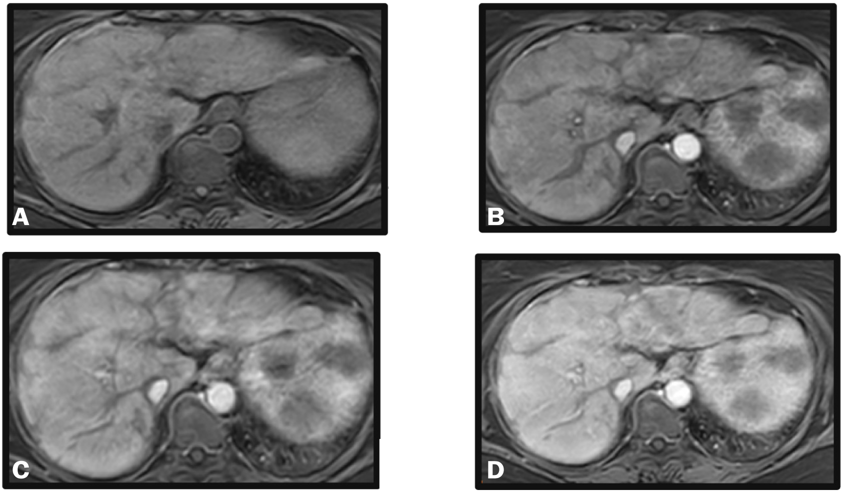
hematologic diseases จึงทำให้นึกถึงน้อยลงในผู้ป่วยรายนี้

สำหรับการวินิจฉัยแยกโรคอื่น เช่น tuberculosis ในผู้ป่วยรายนี้นึกถึงน้อยเนื่องจากประวัติที่เป็นมานานถึง 3 ปี ร่วมกับไม่มีไข้ หรือ constitutional symptoms

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

การตรวจภาพวินิจฉัย

เนื่องจากผู้ป่วยมาด้วย symptomatic huge splenomegaly จึงได้รับการส่งตรวจทางรังสี โดยเลือกใช้เป็น Magnetic resonance imaging (MRI) ดังแสดงในภาพที่ 1 โดยพบความผิดปกติดังนี้ a cirrhotic liver background with bandlike fibrosis. Marked splenomegaly was observed with size 181 mm. There were multiple well-defined lesions with isointensity on T1W and



ภาพที่ 1 A dynamic contrast MRI. A plain MRI, B arterial phase, C venous phase, and D delayed phase

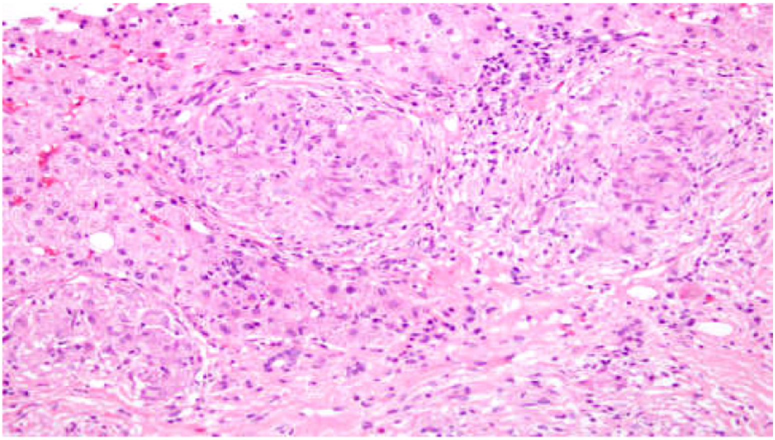
hypointensity on T2W. The dynamic contrast demonstrated a delayed progressive enhancement causing high intensity of these lesions. No DWI restriction. Multiple venous collaterals at perisplenic region. No ascites. No para-aortic nodal enlargement.

แปลผล จากผล MRI พบลักษณะของตับแข็งและ turtle back-liked fibrosis นอกจากนี้ที่ม้ามพบลักษณะของ multiple nodules ที่มี progressive delayed enhancement ซึ่งเข้าได้กับ granulomatous inflammation หรือ fibrotic nodules ที่ม้าม ซึ่งต้องอาศัยการวินิจฉัยทางจุลพยาธิวิทยาต่อไป

การตรวจทางพยาธิวิทยา

Liver biopsy: The section showed multiple well-formed epithelioid granulomas. Large fibrotic areas were seen, no parasite is seen, AFB and GMS negative

Splenic biopsy: The section showed multiple well-formed epithelioid granulomas with severe fibrosis, no parasite is seen, AFB and



ภาพที่ 2 **Liver biopsy.** Multiple well–formed epithelioid granulomas with large fibrotic areas

GMS negative

แปลผล จากผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาพบลักษณะของ granulomatous inflammation ทั้งบริเวณตับและม้าม ซึ่งเข้าได้กับ sarcoidosis แต่อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยจำเป็นต้องแยกโรคอื่นที่พบได้บ่อยกว่า และมาด้วย granulomatous inflammation ยกตัวอย่างเช่น infection (tuberculosis, histoplasmosis, schistosomiasis), autoimmune disease (primary biliary cholangitis vasculitis), drugs (allopurinol, phenytoin, methyldopa, hydralazine), malignancy (lymphoma, paraneoplastic), และ combine variable immunodeficiency เป็นต้น อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยมี splenic involvement ด้วย จึงทำให้นึกถึงบางสาเหตุ เช่น PBC, drugs น้อยลง

การตรวจทางซีโรโลยี

1. TB interferon-gamma release assay (IGRA): negative
2. Anti-nuclear antibody (ANA) and Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA): negative
3. Schistosomiasis mansoni and japonicum antibody: negative
4. Immunoglobulin level: within normal limit for IgG, IgM, IgA and IgE

จากการส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุอื่นที่มาด้วย granulomatous inflammation โดยอาศัย serologic testing ที่มี high negative predictive values พบว่าผลเป็นลบ ทำให้นึกถึง sarcoidosis มากที่สุด จึงได้ส่งตรวจทาง pulmonary testing เพิ่มเติม เนื่องจากร้อยละ 95 ของผู้ป่วย hepatosplenic sarcoidosis มักมี lung involvement ร่วมกับผู้ป่วยมีอาการไอเรื้อรังมา 2 ปี

การตรวจทางอุรเวชช์

1. HRCT chest: Diffuse reticular infiltration with centrilobular nodules are seen in all lobes of both lobes

2. Pulmonary function test: There is a mild restrictive lung defect with a severe decrease in diffusing capacity

3. Bronchoscopy: Diffuse swelling of all bronchi, no nodularity was demonstrated, biopsy was done

4. Bronchial mucosa pathology: Non-caseous granulomatous inflammation, negative AFB, Fite, and GMS stain

การวินิจฉัย

Systemic sarcoidosis จากหลักฐานการตรวจทางรังสีและจุลพยาธิวิทยาในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้ ร่วมกับการ exclude สาเหตุอื่นที่เป็นไปได้

การรักษา

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย prednisolone 0.5 mg/kg/day หลังจากได้รับการรักษาอาการไอ และปวดท้องดีขึ้น โดย liver function test ที่ 3 เดือนหลังการรักษา TB 1.26 mg/dL, DB 0.72 mg/dL, AST 42 U/L, ALT 44 U/L, ALP 170 U/L, Alb 3.5 g/dL, Glob 3.7 g/dL

ทบทวนวรรณกรรม

โรคซาร์คอยโดสิส (Sarcoidosis) เป็นกลุ่มโรค autoimmune disease ที่มีลักษณะของ non-caseating epithelioid granulomas จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า sarcoidosis มีความชุกของโรคต่ำและแตกต่างกันในแต่ละทวีป โดยในทวีปเอเชียจะมีความชุก 1/100,000 คนต่อปี พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยเพศหญิงพบมากที่สุดที่อายุเฉลี่ย 50-60 ปี ในขณะที่เพศชายพบในอายุ 30-50 ปี[1,2] อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะพบอุบัติการณ์ในเพศหญิงมากกว่า แต่ผู้ป่วยที่มาด้วย

symptomatic hepatosplenic sarcoidosis (HS) จะพบได้บ่อยในเพศชายมากกว่า[3]

พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

สาเหตุของ sarcoidosis เกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ พันธุกรรม เช่น HLA-DR3 โดยผู้ป่วย sarcoidosis มี genetic susceptibility สูงถึง 39-70%[4] ร่วมกับการมีปัจจัยกระตุ้นที่เข้าได้ โดยจาก ACCESS study ซึ่งศึกษาปัจจัยด้านการทำงานและสภาวะแวดล้อมพบว่า อาชีพเกษตรกรรม เชื้อรา และยาฆ่าแมลง เป็นปัจจัยหลักที่กระตุ้นให้เกิด sarcoidosis[5] ในขณะที่การสูบบุหรี่สามารถลดอัตราการเกิดได้ซึ่งคิดว่าเป็นผลจาก nicotine[6] นอกจากปัจจัยดังกล่าว การติดเชื้อ อาจเป็นปัจจัยกระตุ้นได้จาก meta-analysis ก่อนหน้านี้พบว่ามีการตรวจพบ mycobacteria ในผู้ป่วย sarcoidosis มากกว่าประชากรทั่วไปถึง 10-20 เท่า[7] ส่วนข้อมูลของเชื้ออื่น ๆ ได้แก่ *C. acnes, Borrelia spp., human herpesvirus 8,* และ *C. pneumoniae* นั้นยังไม่เพียงพอ[8] นอกจากนี้ยังมีรายงานในยาบางกลุ่ม โดยเฉพาะ immunotherapy ได้แก่ IFNα, IFNγ และ immune checkpoint inhibitors[9,10]

การวินิจฉัย (Diagnosis)

การวินิจฉัย sarcoidosis ต้องอาศัยอาการแสดง ภาพถ่ายรังสี และลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้ และที่สำคัญที่สุดคือ การแยกโรคที่มาด้วย granulomatous inflammation ที่พบอาการอื่นๆ ได้

อาการแสดงของ HS มักมาด้วยอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง ได้แก่ อ่อนเพลีย (ร้อยละ 4-50) ไข้ (ร้อยละ 4-50) และปวดท้อง (ร้อยละ 15-20)[11-13] สำหรับอาการแสดงของตับและม้ามจะมาด้วยตับ ม้ามโต (ร้อยละ 20-50) ตับแข็ง (ร้อยละ 2-26) และ portal hypertension (ร้อยละ 3-20)[11,12,14] โดยกลไกของ portal hypertension เกิดจาก (1) extensive fibrosis ซึ่งทำให้เกิด sinusoidal portal hyperten-

sion และ (2) granuloma compression ซึ่งทำให้เกิด pre-sinusoidal portal hypertension[15] โดย portal-related complications ที่พบได้ในผู้ป่วย HS ได้แก่ esophageal varices (ร้อยละ 30-100), ascites (ร้อยละ 15) โดยเฉพาะในกลุ่มที่เกิดจาก extensive fibrosis ซึ่งเป็นได้ทั้ง transudate, exudate และ chylous ascites[12] สำหรับภาวะน้ำดีคั่ง (Cholestasis) เป็นอาการแสดงที่พบได้น้อยใน HS

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบบ่อยคือ alkaline phosphatase (ALP) สูง 1.5-3 เท่า ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วย HS และ aspartate aminotransferase (ALT) และ alanine aminotransferase (AST) สูงขึ้นเฉลี่ยน 1.5-3 เท่า พบได้ประมาณร้อยละ 50-70 ในขณะที่ hyperbilirubinemia และ coagulopathy พบได้น้อย ซึ่งส่วนใหญ่สัมพันธ์กับภาวะตับแข็ง[16,17] โดย Hypercalcemia พบได้ประมาณ ร้อยละ 10-20 สำหรับ Serum angiotensin-converting enzyme (ACE) มีการนำมาใช้เพื่อดู granuloma burden แต่ไม่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยได้ เนื่องจากมี positive predictive value ที่ต่ำเพียงร้อยละ 25[17]

การตรวจทางรังสีวิทยา โดยรวมสามารถพบ hepatic lesions เพียงแค่ร้อยละ 5 สำหรับความผิดปกติทางรังสีวิทยา การวินิจฉัยหลักจึงต้องอาศัยผลทางพยาธิวิทยา[18] MRI จะมี sensitivity มากที่สุดโดยอาจตรวจพบ

1) Heterogenous parenchyma, periportal hyperintensity

2) Hypointensity nodules on T2 sequencing, size ranging from 0.5 - 4.5 cm in diameter. In contrast phase, those nodules usually increase enhancement on arterial phase with persistent delayed enhancement

3) Ancillary features of granulomatous hepatitis include hepatomegaly, splenomegaly, vascular complications such as Budd-Chiari

4) Portal lymph nodes enlargement.[19,20]

เนื่องจาก HS เป็นกลุ่มอาการที่ไม่ใช่ classic sarcoidosis syndromes

ตารางที่ 1 สาเหตุของ granulomatous liver disease และแนวทางในการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม Adapted from Culver, Clinical Liver Disease 7: 92-96[21]

สาเหตุ	การสืบค้น
Infection	
Bacteria	
- Tuberculosis	- Tissue culture for bacteria, TB, and fungus
- Brucellosis	- Special stains: GMS, Warthin-Starry, AFB
Virus	- Immunohistochemistry for CMV, EBV
- Cytomegalovirus	- PCR for TB
- Epstein-Barr virus	- Schistosoma antibody
Fungus	
- Histoplasmosis	
- Cryptococcosis	
Parasite	
- Schistosomiasis	
Autoimmune	
- Sarcoidosis	- Exclude other causes
- Primary biliary cholangitis	- Histopathology, AMA
Vasculitides	
- Granulomatosis with polyangiitis	- Histopatology, imaging, and ANCA
- Polyarthritis nodosa	
- Churg-Strauss syndrome	
Drugs: nitrofurantoin, allopurinol, phenytoin, others	- Review history
Malignancy	
- Lymphoma	- Histopathology
- Renal cell carcinoma	
Inherited	
- Common variable immunodeficiency	- Immunoglobulin level
Occupational	
- Copper	- Review history
- Berylliosis	
- Mineral oil, talc, starch	

(Lӧfgren syndrome และ Heerfordt syndrome) การวินิจฉัยจึงจำเป็นต้องอาศัยผลทางพยาธิวิทยาเสมอ โดยจะพบลักษณะของ well-circumscribed aggregate of epithelioid, plump macrophages, และ multi-nucleated giant cells with scattered lymphocytes within the granuloma and at its periphery ในผู้ป่วยบางคนอาจพบลักษณะของ extensive fibrosis และ massive bridging fibrosis ที่พบได้ในตับแข็ง[11] อย่างไรก็ตามสิ่งที่สำคัญในการวินิจฉัย sarcoidosis คือ การแยกภาวะที่พบได้บ่อยที่มาด้วย granulomatous inflammation ได้ เนื่องจากมีแนวทางในการรักษาต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1

หลังจากที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HS แล้ว ในปัจจุบันยังไม่มีแนวทางในการส่งตรวจเพิ่มเติม มีเพียง expert opinion แนะนำให้ส่งดู functional assessment ในอวัยวะที่ต้องสงสัยโดยเฉพาะปอด เนื่องจากร้อยละ 95 ของ HS มักมี pulmonary involvement ร่วมด้วย โดยแนะนำให้ส่งตรวจ High-resolution computed tomography (HRCT) และ pulmonary functional test (PFT) เพิ่มเติม[22] หากมีลักษณะที่ต้องสงสัย เช่น เห็นลักษณะ reticular infiltration ที่บ่งบอกถึง interstitial lung disease ให้พิจารณาส่ง Bronchoscopy with histopathology เพิ่มเติม โดยอาจเห็นลักษณะของ typical cobble stone appearance ซึ่งแสดงถึง granulomatous infiltration รวมถึง bronchoalveolar lavage for CD4+ T cell/CD8+ T cell ratio[23]

การรักษา (Treatment)

เนื่องจากร้อยละ 50 ของ HS สามารถหายได้เองแม้ไม่ได้รับการรักษาที่เฉพาะเจาะจง[24] การเฝ้าระวัง และติดตาม เพื่อพิจารณาข้อบ่งชี้ในการรักษาในช่วงแรกจึงมีความสำคัญเพื่อลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการรักษา โดยข้อบ่งชี้ในการรักษา HS ได้แก่ hepatic involvement with pronounced liver abnormalities, splenomegaly with thrombocytopenia, high symptom burden และ

risk of permanent organ damage เนื่องจาก HS เป็นโรคที่พบได้น้อย ยาที่ใช้ในการรักษาส่วนใหญ่จะอ้างอิงจากการศึกษาใน pulmonary sarcoidosis โดยยาที่ใช้เป็น 1st line สำหรับ HS คือ oral glucocorticoid ขนาดยาและระยะเวลาในการรักษาเป็นดังแสดงในตารางที่ 2[25-27] ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประโยชน์ในการให้ maintenance therapy ยกเว้นมีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้ steroid refractoriness,

ตารางที่ 2 ยาและขนาดยาที่ใช้ในการรักษา hepatosplenic sarcoidosis

ชนิดยา	วิธีการบริหารยา	หมายเหตุ
Glucocorticoid - Prednisolone	- 0.5-0.75 mg/kg/day ระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นลด 10 mg ต่อเดือน ระยะเวลา 6-12 เดือน - ไม่มีข้อมูลในการให้ยา maintenance เว้นแต่จะมีข้อบ่งชี้ในการให้ยากลุ่ม steroid-sparing - ในกรณีที่โรคกลับเป็นซ้ำพิจารณาให้ยาขนาด: 1 mg/kg/day 8-12 สัปดาห์	- เลือกใช้เป็นการรักษาแรก - ช่วยทำให้อาการจาก Hepatosplenic sarcoidosis ดีขึ้น - complete biochemical respond 62% - partial biochemical respond 21% - histological improvement (overall 37%, in CBR group 60%) - ไม่ทำให้ portal hypertension ดีขึ้น - ยังไม่มีข้อมูลของ oral budesonide
Ursodeoxycholic acid	- 10 mg/kg/day	- สำหรับอาการ cholestasis - มีการรายงานประมาณ 4 เคส พบว่าอาการดีขึ้นร้อยละ 75
Azathioprine	- 50-150 mg/day	
Methotrexate	- 10 - 15 mg สัปดาห์ละครั้ง	- อาจทำให้เกิดภาวะตับอักเสบเพิ่มขึ้นและเพิ่มปริมาณผังผืดในตับได้
Mycophenolate mofetil	- ไม่มีคำแนะนำเรื่องขนาดยาและระยะเวลาที่ชัดเจน	
Infliximab	- 5 mg/kg ในสัปดาห์ที่ 0,2, และ 6 หลังจากนั้นให้เดือนละครัง	- สำหรับ HS ที่มีอาการรุนแรง และ ดื้อยา - ทำให้อาการ ผลเลือด และจำนวน granuloma ดีขึ้น[33]

relapsing และ steroid intolerance โดยเลือกใช้ยากลุ่ม steroid-sparing immunosuppressive agents ได้แก่ azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil และ infliximab ร่วมกับ low dose prednisolone 5-7.5 mg/day เป็นระยะเวลาประมาณ 2 ปี ดังแสดง[28-31,32]

เอกสารอ้างอิง

1. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primers 2019;5:45.
2. Yoon HY, Kim HM, Kim YJ, Song JW. Prevalence and incidence of sarcoidosis in Korea: a nationwide population-based study. Respir Res 2018;19:158.
3. Kahi CJ, Saxena R, Temkit M, et al. Hepatobiliary disease in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2006;23:117-123.
4. Rossides M, Grunewald J, Eklund A, et al. Familial aggregation and heritability of sarcoidosis: a Swedish nested case-control study. Eur Respir J 2018;52.
5. Semenzato G. ACCESS: A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2005;22:83-86.
6. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Smoking, obesity and risk of sarcoidosis: A population-based nested case-control study. Respir Med 2016;120:87-90.
7. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. Eur Respir J 2007;30:508-16.
8. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2016;16:165.
9. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. PLoS One 2016;11:e0160221.
10. Jeon EK, Hong J, Hong SH, et al. First reported case of interferon-alpha-induced sarcoidosis in an Asian patient with malignant melanoma. Asia Pac J Clin Oncol

2016;12:e347-e349.

11. Deutsch-Link S, Fortuna D, Weinberg EM. A comprehensive review of hepatic sarcoid. Semin Liver Dis 2018;38:284-97.
12. Bihari C, Rastogi A, Kumar N, Rajesh S, Sarin SK. Hepatic sarcoidosis: Clinico-pathological characterization of symptomatic cases. Acta Gastroenterol Belg 2015;78:306-13.
13. Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJM, van den Bosch JMM, Grutters JC. Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. Chest 2011;140:441-7.
14. Judson MA. Hepatic, splenic, and gastrointestinal involvement with sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2002;23:529-41.
15. Blich M, Edoute Y. Clinical manifestations of sarcoid liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:732-7.
16. Cremers J, Drent M, Driessen A, et al. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:17-24.
17. Ungprasert P, Crowson CS, Simonetto DA, Matteson EL. Clinical characteristics and outcome of hepatic sarcoidosis: A Population-Based Study 1976-2013. Am J Gastroenterol 2017;112:1556-63.
18. Warshauer DM, Semelka RC, Ascher SM. Nodular sarcoidosis of the liver and spleen: appearance on MR images. J Magn Reson Imaging 1994;4:553-7.
19. Balci NC, Tunaci A, Akinci A, Cevikbas U. Granulomatous hepatitis: MRI findings. Magn Reson Imaging 2001;19:1107-11.
20. Karaosmanoglu AD, Onur MR, Saini S, Taberi A, Karcaaltincaba M. Imaging of hepatobiliary involvement in sarcoidosis. Abdom Imaging 2015;40:3330-7.
21. Culver EL, Watkins J, Westbrook RH. Granulomas of the liver. Clin Liver Dis (Hoboken) 2016;7:92-6.
22. Walsh SL, Wells AU, Sverzellati N, et al. An integrated clinicoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. Lancet Respir Med 2014;2:123-30.
23. Goktalay T, Celik P, Alpaydin AO, et al. The Role of Endobronchial Biopsy in

the Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. Turk Thorac J 2016;17:22-7.

24. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. Lancet 2014;383:1155-67.
25. Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB, et al. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:721-6.
26. Modaresi Esfeh J, Culver D, Plesec T, John B. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2015;9:349-58.
27. Tan CB, Rashid S, Rajan D, Gebre W, Mustacchia P. Hepatic sarcoidosis presenting as portal hypertension and liver cirrhosis: case report and review of the literature. Case Rep Gastroenterol 2012;6:183-9.
28. Cremers JP, Drent M, Baughman RP, Wijnen PA, Koek GH. Therapeutic approach of hepatic sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med 2012;18:472-82.
29. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Refractory pulmonary sarcoidosis - proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. Clin Pulm Med 2016;23:67-75.
30. Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. Am J Med Sci 1990;299:153-7.
31. Mosea H, Gotto J, Khan Z. Diagnostic and therapeutic challenges of hepatic sarcoidosis. BMJ Case Rep 2011;2011.
32. James WE, Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. Expert Rev Clin Pharmacol 2018;11:677-87.
33. Amber KT, Bloom R, Mrowietz U, Hertl M. TNF-alpha: a treatment target or cause of sarcoidosis? J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:2104-11.

Review Article

โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 (IgG4-related Sclerosing Cholangitis)

พ.ต. นพ.สุขุม ส่งเสริม
อาจารย์ พ.ท. นพ.ขจรศักดิ์ ยงวัฒนา

บทนำ

กลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 (IgG4-related disorders) เป็นโรคที่มีผลทำให้เกิดการอักเสบและพังผืด (fibroinflammatory) โดยมีชื่อเรียกแตกต่างกันไปตามอวัยวะต่างๆ ของร่างกายที่เกิดโรค เช่น Mikulicz's disease (เกิดที่ต่อมน้ำลายและต่อมน้ำตา), Küttner's tumor (เกิดที่ต่อมน้ำลายบริเวณใต้ขากรรไกรล่าง), โรค Interstitial pneumonitis (เกิดที่ปอด), Interstitial nephritis (เกิดที่ไต), Riedel's thyroiditis (เกิดที่ต่อมไทรอยด์) เป็นต้น ซึ่งโรคต่างๆ เหล่านี้มีจุดที่เหมือนกันคือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับ IgG4 ในซีรั่ม (Elevation of serum IgG4) และผลตรวจพบพลาสมาเซลล์ชนิด IgG4 (IgG4-positive plasma cells) ในเนื้อเยื่อ[1]

โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 (IgG4-related sclerosing cholangitis, IgG4-SC) เป็นภาวะทางเดินน้ำดีผิดปกติเกิดจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเองทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของท่อทางเดินน้ำดี โดยมีลักษณะจำเพาะ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

คือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับ IgG4 ในซีรั่ม, ในผนังของท่อทางเดินน้ำดีพบพลาสมาเซลล์และลิมโฟไซต์ชนิด IgG4 (IgG4-positive plasma cells and lymphocytes) แทรกอยู่อย่างหนาแน่น ร่วมกับมีพังผืดและ Obliterative phlebitis ภาวะนี้มักพบร่วมกับภาวะตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (Autoimmune pancreatitis, AIP) ได้บ่อย ซึ่งในปัจจุบันโรคทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ถือเป็นอาการแสดงในระบบทางเดินน้ำดีของกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4[2]

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะนี้ต้องอาศัยการตรวจทางรังสีวิทยา ผลการตรวจวิทยาเซรุ่ม (serology) ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา การพบโรคร่วมอื่นๆ ในกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 และผลการตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้สเตียรอยด์ โดยอาการแสดง และภาพฉายรังสีของทางเดินน้ำดีของภาวะนี้มีความคล้ายคลึงกับโรคมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดี (Cholangiocarcinoma) และโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิ (Primary sclerosing cholangitis) ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้สเตียรอยด์ และมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี รวมไปถึงภาวะโรคทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งทุติยภูมิจากสาเหตุอื่นๆ (Secondary sclerosing cholangitis)[3] ในบทความนี้จะทบทวนเกี่ยวกับระบาดวิทยา พยาธิกำเนิดของโรค อาการแสดง การวินิจฉัยแยกโรค เกณฑ์การวินิจฉัยโรค และการรักษาภาวะท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4

ระบาดวิทยา

โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 เป็นโรคที่พบได้ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยร้อยละ 80 ของผู้ป่วยเป็นเพศชาย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคนี้ คือ 60-70 ปี แต่ในประเทศญี่ปุ่นมีรายงานว่าพบโรคนี้ได้ตั้งแต่อายุ 23-85 ปี และยังไม่มีการรายงานโรคนี้ในผู้ป่วยที่เป็นเด็กหรือวัยรุ่น โดยประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคนี้มักพบร่วมกับภาวะตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง ชนิดที่ 1 (Type 1 AIP)[3] ในทางกลับกัน ผู้ป่วยตับอ่อน

อักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง ชนิดที่ 1 พบว่ามีโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ร่วมด้วยประมาณร้อยละ 39[5]

จากการศึกษาด้านระบาดวิทยาในประเทศญี่ปุ่นในปี พ.ศ. 2554 เกี่ยวกับภาวะตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง พบว่ามีความชุกและอุบัติการณ์ประมาณ 4.6 และ 1.4 ต่อ ประชากร 100,000 คน ตามลำดับ[5] เนื่องจากจนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีการศึกษาด้านระบาดวิทยาของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 โดยตรง ดังนั้นคาดการณ์ว่าความชุกและอุบัติการณ์ของโรคนี้พบได้ประมาณ 1.8 และ 0.5 ต่อประชากร 100,000 คน ตามลำดับ[5,6]

พยาธิกำเนิด

แม้ว่ากลไกพยาธิกำเนิดของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ยังไม่เป็นที่ชัดเจน แต่คาดการณ์ว่า ปัจจัยด้านพันธุกรรม (genetic factors) ความผิดปกติของภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) ความผิดปกติของภูมิกันที่ได้รับมา (acquired immunity) การตอบสนองที่ลดลงของ naïve regulatory T cells (naïve-Tregs) และ B cell ที่จำเพาะ อาจเกี่ยวกับการเกิดโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ก็เป็นได้[7] มีการรายงานสมมติฐานกลไกพยาธิกำเนิดของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 และภาวะตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง[8] โดยมีแนวคิดพื้นฐานจากกลไก 2 อย่าง คือ "การเหนี่ยวนำ" (induction) และ "การดำเนินไป" (progression)

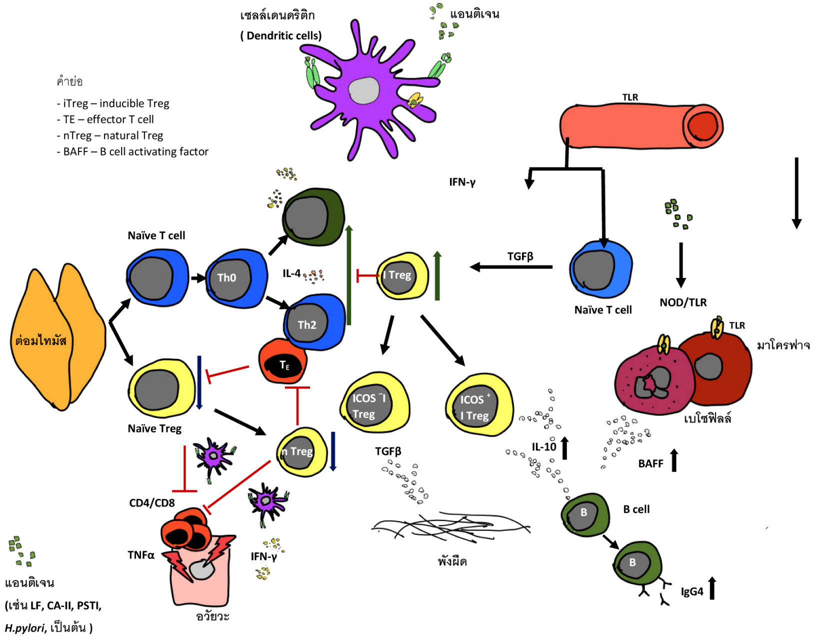
ในภาวะปกติ naïve T cells และ natural regulatory T cells (Tregs) ซึ่งผลิตจากต่อมไทมัสกดการทำงานของ CD4 และ CD8 T cell ที่ถูกกระตุ้นโดยแอนติเจนต่างๆ เพื่อไม่ให้เกิดการอักเสบที่มากเกินความจำเป็น ซึ่งจุดเริ่มต้นของพยาธิกำเนิดของโรคนี้เกิดจากการลดลงของ naïve-Tregs อาจไปเหนี่ยวนำให้เซลล์ Th1 มีการตอบสนองโดยการปลดปล่อยสารไซโตไคน์ที่ส่งเสริมการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) เช่น IFN-γ, IL-1beta, IL-2, TNF-α เป็นต้นไป

ยังแอนติเจนที่ยังไม่ทราบชนิด ยกตัวอย่างเช่น แอนติเจนของตัวเอง (self-antigen) เช่น แลคโตเฟอริน (lactoferrin, LF), คาร์บอนิกแอนฮัยเดรสชนิดที่ 2 (carbonic anhydrase II, CA-II), คาร์บอนิกแอนฮัยเดรสชนิดที่ 4 (carbonic anhydrase IV, CA-IV), สารยับยั้งการหลั่งทริปซินจากตับอ่อน (pancreatic secretory trypsin inhibitor, PSTI) และอะมัยเลสชนิดอัลฟา (alpha - amylase) ซึ่งกระจายอยู่ในตับอ่อน ต่อมน้ำลาย ท่อทางเดินน้ำดี ปอด และท่อไต[9] หรือจุลชีพต่าง ๆ เช่น *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* (*Helicobacter pylori*), แบคทีเรียประจำถิ่น (commensal bacteria) และไวรัส เป็นต้น ในลำดับต่อมาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของเซลล์ Th2 อาจเกี่ยวข้องกับการดำเนินไปของโรคด้วย

การผลิต IgG4 ที่มากขึ้น อาจเกิดจากเซลล์โมโนไซท์ (monocyte) และมาโครฟาจ (macrophage) หลั่งสารกระตุ้น B cell (B cell activating factor, BAFF) เพิ่มขึ้น และเซลล์ inducible memory-Tregs หลั่งสาร IL-10 เพิ่มขึ้น นอกจากนั้น เซลล์ inducible memory-Tregs ยังหลั่งสาร Tumor growth factor (TGF) ชนิด beta เข้าไปสู่อวัยวะที่เซลล์นี้แทรกอยู่ไปเหนี่ยวนำให้เกิดพังผืดในอวัยวะที่ได้รับผลกระทบได้ ดังแสดงในภาพที่ 1[8] นอกจากนั้นความหลากหลายทางพันธุกรรม (polymorphisms) ของยีนที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน เช่น HLA, CTLA4, FRCL3 อาจมีความสัมพันธ์ในพยาธิกำเนิดของโรคเช่นกัน[10]

อาการแสดงทางคลินิก

อาการแสดงที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ภาวะดีซ่าน คิดเป็นร้อยละ 35-70 โดยอาจพบว่าประมาณร้อยละ 28 ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโดยที่ยังไม่มีอาการแสดงใดๆ เลย[4] ส่วนอาการอื่นๆ ที่พบได้รองลงมาคือ อาการคัน อาการปวดท้อง หรือทางเดินน้ำดีอักเสบ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการแสดงของอวัยวะอื่นร่วมด้วยได้ เช่น ตับอ่อน ต่อมน้ำลาย หลังเยื่อบุช่องท้อง (retroperitoneum) ไต หลอดเลือดแดงใหญ่เอออร์ตา และปอด ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ ภาวะตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกัน



ภาพที่ 1 ลักษณะสมมติฐานของพยาธิกำเนิดของภาวะตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเองและกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 ดัดแปลงจาก Journal of Hepatology. 2014 Sep;61(3):690–5.

ทำลายตนเอง ชนิดที่ 1 ซึ่งมักเกี่ยวข้องกับท่อทางเดินน้ำดีส่วนปลาย (distal bile duct) ตีบ แต่ถ้าหากมีการตีบตันของท่อทางเดินน้ำดีในตำแหน่งอื่น เช่น ท่อทางเดินน้ำดีขั้วตับ (hilar bile duct) หรือท่อทางเดินน้ำดีในตับ (intrahepatic bile duct) อาจไม่พบร่วมกับภาวะตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเองก็ได้[11] มีโอกาสน้อยมากเพียงร้อยละ 10 ที่จะพบโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งจาก IgG4 เพียงอย่างเดียวโดยไม่มีอาการแสดงของอวัยวะอื่นๆ ร่วมด้วย ซึ่งโรคนี้พบน้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 1) ที่จะมีการดำเนินไปเป็นโรคมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดี[4] จึงไม่นับว่าโรคนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงการก่อมะเร็ง

การวินิจฉัยแยกโรค

โรคทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 มีอาการแสดงทางคลินิกคล้ายคลึงกับโรคท่อทางเดินน้ำอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิ และมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดี จึงจำเป็นต้องใช้ปัจจัยอื่น เช่น ลักษณะภาพฉายรังสี ผลการตรวจทางวิทยาเซรุ่ม (serology) การตรวจทางพยาธิวิทยา ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคกลุ่มเหล่านี้ สรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 1 นอกจากนั้นยังจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคกับภาวะท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งทุติยภูมิ จากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ท่อทางเดินน้ำดีตีบหลายจากการผ่าตัดทางเดินน้ำดี ท่อทางเดินน้ำดีตีบจากอุบัติเหตุ ท่อทางเดินน้ำดีขาดเลือด (ischemic cholangiopathy) ท่อทางเดินน้ำดีตีบภายหลังจากการให้ยาเคมีบำบัดเข้าหลอดเลือดแดง (post-TACE cholangiopathy) หรือภาวะท่อทางเดินน้ำดีผิดปกติที่เกี่ยวกับกับโรคเอดส์ เป็นต้น

เกณฑ์การวินิจฉัยโรค

ในปัจจุบันมีการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 อยู่ 2 เกณฑ์คือ เกณฑ์การวินิจฉัย HISORt ของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4[13] ดังแสดงในตารางที่ 2 และ เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ปี 2012[3] ดังแสดงในตารางที่ 3

ลักษณะทางภาพฉายรังสี (Imaging characteristics)

การตรวจภาพฉายรังสีเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคทางเดินน้ำดีอักเสบที่เกิดจาก IgG4 มีหลายวิธี เช่น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านทางหน้าท้อง (Transabdominal ultrasound) การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงภายในท่อทางเดินน้ำดี (Intraductal ultrasound) การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านการส่องกล้อง (endoscopic ultrasound) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computerized

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยแยกโรคของ โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4[12] (ดัดแปลงจาก Curr Hepatology Rep. 2020 Sep;19(3):139–46.)

	โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4	โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิ	มะเร็งของท่อทางเดินน้ำดี
อาการทางคลินิก	อายุมาก (≥ 60 ปีขึ้นไป) ชาย > หญิง (4: 1) ดีซ่านจากท่อทางเดินน้ำดีอุดตัน ตับอ่อนอักเสบ ปวดท้อง มีอาการแสดงของอวัยวะอื่น ๆ ร่วมด้วย	อายุน้อย (< 40 ปี) ชาย > หญิง (7 : 3) อ่อนเพลีย ตับแข็งขั้นรุนแรง สัมพันธ์กับโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease)	อายุมาก ชาย > หญิง เล็กน้อย (3 : 2) ดีซ่านจากท่อทางเดินน้ำดีอุดตัน น้ำหนักลด
ผลการตรวจทางวิทยาเซรุ่ม	IgG4 > 135 มก./ดล. ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั้งหมด	IgG4 เพิ่มขึ้นกว่าค่าปกติได้ ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยทั้งหมด p-ANCA, ANA, ASMA	IgG4 เพิ่มขึ้นกว่าค่าปกติได้ ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยทั้งหมด CA19-9
ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา	Lymphoplasmacytic infiltration (> 10 IgG4-positive plasma cells/HPF) Obliterative phlebitis Storiform fibrosis	Fibro-obliterative lesions with mild lymphocytic infiltration Onion skin fibrosis	Adenocarcinoma
ลักษณะภาพฉายรังสี	รอยตีบอยู่นอกตับ > ในตับ ผนังทางเดินน้ำดีหนาตัวแบบสมมาตร มากกว่า 2.5 มม. ต่อเนื่องกันเป็นทางยาว มองเห็นภายในของท่อทางเดินน้ำดีส่วนที่หนาตัว มีรอยตีบได้หลายตำแหน่ง (skip lesions) มีการเปลี่ยนแปลงของเนื้อตับในระยะท้ายของโรค	รอยตีบพบทั้งในตับและนอกตับ ผนังทางเดินน้ำดีหนาตัวแบบสมมาตร แต่น้อยกว่า 2.5 มม. พบได้หลายจุด ไม่ต่อเนื่องกัน มีการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดีส่วนที่หนาตัว พบการเปลี่ยนแปลงในเนื้อตับได้บ่อย Pruned tree appearance, diverticula	รอยตีบที่ขั้วตับ > นอกตับ > ในตับ ผนังทางเดินน้ำดีหนาตัวแบบไม่สมมาตร มากกว่า 5 มม. มีเพียงจุดเดียว ท่อทางเดินน้ำดีอุดตัน ไม่ค่อยพบการเปลี่ยนแปลงในเนื้อตับ มีการลุกลามไปสู่เส้นเลือด
การตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์	ตอบสนองดี	ตอบสนองไม่ดี	ไม่ตอบสนอง

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัย HISORt ของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 (HISORt criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis) ดัดแปลงจาก Gastroenterology. 2008 Mar;134(3):706-15.

เกณฑ์การวินิจฉัย	ลักษณะเฉพาะ
ผลตรวจชิ้นเนื้อของท่อทางเดินน้ำดี (Histology of bile duct)	Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis (มี IgG4-positive lymphoplasmacytic cells > 10 cells/hpf แทรกซึมอยู่ภายในท่อทางเดินน้ำดีและรอบ ๆ ท่อทางเดินน้ำดี) ร่วมกับพบ obliterative phlebitis และ storiform fibrosis[1]
ภาพรังสีของท่อทางเดินน้ำดี (Imaging of bile duct)	มีจุดตีบตัน ≥ 1 จุด ของท่อทางเดินน้ำดีภายในตับ (intrahepatic bile ducts) หรือ ท่อทางเดินน้ำดีนอกตับส่วนต้น (proximal extra hepatic bile ducts) หรือ ท่อทางเดินน้ำดีภายในตับอ่อน (Intrapancreatic bile duct) Fleeting/migrating biliary strictures
ผลการตรวจทางวิทยาเซรุ่ม (Serology)	ระดับ IgG4 ในซีรั่มมากกว่าปกติ (> 135 มก./ดล.)
อาการของอวัยวะอื่นที่เกี่ยวข้อง (Other organ involvement)[2]	ตับอ่อน – มีลักษณะภาพฉายรังสีและผลตรวจชิ้นเนื้อที่จำเพาะ[3] เข้าได้กับภาวะตับอ่อนอักเสบภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง (ภาพฉายรังสีของตับอ่อนที่ช่วยสนับสนุน คือ ตับอ่อนมีก้อนหรือมีขนาดใหญ่ขึ้นบางจุดโดยไม่พบว่ามีท่อของตับอ่อนขยายขนาดขึ้น ตับอ่อนมีก้อนหลายตำแหน่ง ท่อของตับอ่อนตีบบางตำแหน่งโดยไม่พบเนื้อของตับอ่อนฝ่อ (pancreatic atrophy) หรือ ไม่พบการขยายขนาดของท่อตับอ่อนหลังจากจุดที่ตีบ (upstream dilatation) มีพังผืดของ retroperitoneum (retroperitoneal fibrosis) พบรอยโรคในไต ต่อมน้ำลาย หรือ ต่อมน้ำตาโตขึ้น
การตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (Response to steroid therapy)	ค่าเอนไซม์ของตับลดลงมาเป็นปกติ หรือ ไม่พบจุดตีบตันของท่อทางเดินน้ำดี[4]

[1] ตัวอย่างชิ้นเนื้อของท่อทางเดินน้ำดีมักได้เนื้อเยื่อไม่พอเพียงในการช่วยยืนยันการวินิจฉัย หากตัวอย่างเหล่านี้ย้อม IgG4 immunostaining พบว่า > 10 IgG4-positive cells/hpf จะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคได้

[2] IgG4 immunostaining ของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง พบ ≥ 10 IgG4-positive cells/hpf

[3] ลักษณะภาพฉายรังสีที่จำเพาะคือ diffusely enlarged pancreas with delayed enhancement and capsule – like rim หรือ diffusely irregular, attenuated main pancreatic duct or multiple strictures or long stricture without upstream dilatation

[4] จุดตีบตันอาจไม่หายไปทั้งหมดในผู้ป่วยบางคนโดยเฉพาะในช่วงแรกของการรักษา (< 6 สัปดาห์) หรือ มีลักษณะตีบตันที่เป็นพังผืด (fibrotic strictures)

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ปี 2012 (Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012) ดัดแปลงจาก Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2012 Sep;19(5):536-42.

ข้อการวินิจฉัย

1) ภาพรังสีของทางเดินน้ำดีพบ ท่อทางเดินน้ำดีภายในตับ และ/หรือ ภายนอกตับ ตีบแคบลงเป็นไปทั่วๆ (diffuse) หรือ ตีบแคบลงเป็นส่วนๆ (segmental) โดยพบร่วมกับผนังท่อทางเดินน้ำดีที่หนาตัวขึ้น
2) ผลการตรวจเลือดพบ ความเข้มข้นของ IgG4 ในซีรั่มเพิ่มขึ้นกว่าค่าปกติ (≥ 135 มก./ดล.)
3) เกิดร่วมกับ ภาวะตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง ภาวะต่อมน้ำลายอักเสบ หรือ ต่อมน้ำตาอักเสบที่เกิดจาก IgG4 หรือ มีพังผืดหลังเยื่อบุช่องท้องที่เกิดจาก IgG4 (IgG4- related retroperitoneal fibrosis)
4) ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา พบ
   - ก. เซลล์ลิมโฟไซต์ และ พลาสมาเซลล์ แทรกซึมอยู่เป็นจำนวนมาก และ ตรวจพบพังผืด
   - ข. พลาสมาเซลล์ที่ IgG4-postive แทรกซึมอยู่ มากกว่า 10 เซลล์/hpf
   - ค. Storiform fibrosis
   - ง. Obliterative phlebitis

เกณฑ์วินิจฉัยทางเลือก: ประสิทธิภาพของการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์

ในสถาบันที่มีอุปกรณ์ช่วยวินิจฉัยเพิ่มเติม เช่น การส่องกล้องตรวจชิ้นเนื้อทางเดินน้ำดี (endoscopic biliary biopsy) การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านการส่องกล้องร่วมกับใช้เข็มดูดชิ้นเนื้อ (EUS-guide FNA) อาจใช้เป็นตัวช่วยวินิจฉัยในส่วนประสิทธิภาพการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ เมื่อแยกโรคมะเร็งท่อทางเดินน้ำดี หรือ มะเร็งตับอ่อนออกไปแล้ว

เกณฑ์วินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัยแน่นอน (definite diagnosis)

1) + 3)

1) + 2) + 4) ก, ข

4) ก, ข, ค

4) ก, ข, ง

เกณฑ์การวินิจฉัยน่าจะเป็น (probable diagnosis): 1) + 2) + เกณฑ์วินิจฉัยทางเลือก

เกณฑ์การวินิจฉัยอาจจะเป็น (possible diagnosis): 1) + 2)

จำเป็นต้องคัดแยกโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิ โรคมะเร็ง (เช่น มะเร็งตับอ่อน มะเร็งท่อทางเดินน้ำดี) โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งทุติยภูมิซึ่งเกิดจากสาเหตุต่างๆ ออกไปก่อน เมื่อการวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งออกไปทำได้ยาก ผู้ป่วยไม่ควรได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ไปก่อนได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอนโดยควรจะส่งตัวผู้ป่วยไปในสถาบันเฉพาะทางแทน

tomography, CT) เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging) การตรวจท่อทางเดินน้ำดีด้วยการส่องกล้อง (Endoscopic retrograde cholangiography) หรือการส่องกล้องตรวจภายในท่อทางเดินน้ำดี (Cholangioscopy) ซึ่งสามารถช่วยใช้วินิจฉัยแยกโรคนี้ออกจากโรคอื่นๆ ที่มีอาการแสดงคล้ายกันได้ โดยลักษณะทางภาพฉายรังสีของการตรวจด้วยวิธีต่างๆ มีรายละเอียดดังนี้

- **การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านทางหน้าท้อง (Transabdominal ultrasound)**

พบผนังท่อทางเดินน้ำดีหนาตัวขึ้นโดยรอบ (circumferential thickening) ของท่อทางเดินน้ำดีภายในตับ ท่อทางเดินน้ำดีภายนอกตับ หรือพบทั้งสองตำแหน่งร่วมกับพบท่อทางเดินน้ำดีภายในตับขยายตัวขึ้น โดยยังมองเห็นท่อทางเดินน้ำดีอยู่ (maintained lumen)[14] ส่วนลักษณะภาพคลื่นเสียงความถี่สูงแบบอื่นที่มีการรายงานคือ พบผนังทางเดินน้ำดีหนาตัวขึ้นไปทั่วโดยมีลักษณะคลื่นสะท้อน (echogenicity) เป็นแบบ high-low-high ถ้าหนาตัวมากขึ้นจะทำให้ท่อทางเดินน้ำดีตีบจนแยกขอบเขตระหว่างท่อทางเดินน้ำดีกับผนังทางเดินน้ำดีไม่ออก[15]

- **การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านการส่องกล้อง (Endoscopic ultrasound)**

มีการรายงานจากการศึกษาของ Du และคณะ พบท่อทางเดินน้ำดีหนาตัวขึ้นประมาณร้อยละ 94 ของผู้ป่วยโรคนี้ นอกจากนั้นพบท่อทางน้ำดีขยายตัวได้ประมาณร้อยละ 55 ส่วนลักษณะรอยโรคที่มีการรุกราน (occupying lesions) พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยโรคทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับผู้ที่ป่วยเป็นมะเร็งท่อทางเดินน้ำดีที่ตรวจพบทางเดินน้ำดีหนาตัวขึ้นเพียงร้อยละ 30 แต่พบรอยโรคที่มีการรุกรานได้ถึงร้อยละ 80 แสดงให้เห็นว่าการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านการส่องกล้องช่วยวินิจฉัยแยกทั้ง 2 โรคนี้ออกจากกันได้เป็นอย่างดี[16] นอกจากนั้นการเก็บเนื้อเยื่อของท่อทางเดินน้ำดีที่หนาตัวขึ้นผ่านการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงผ่านการส่องกล้อง

สามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ได้เช่นกัน[17]

• การตรวจด้วยคลื่นความถี่สูงภายในท่อทางเดินน้ำดี (intraductal ultrasound)

มีความไวร้อยละ 91 และความจำเพาะร้อยละ 95-100 ในการวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดีออกจากโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 เมื่อกำหนดค่าจุดตัดความหนาของผนังทางเดินน้ำดีในส่วนท่อทางเดินน้ำดีที่ไม่ตีบที่ 0.8 มม. ซึ่งลักษณะที่พบว่ามีผนังทางเดินน้ำดีหนาตัวขึ้นในบริเวณที่ท่อทางเดินน้ำดีไม่ตีบนั้นเป็นลักษณะเฉพาะของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4[2, 18]

• การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และการตรวจเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (CT and MRI)

มีการรายงานลักษณะที่ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 คือ

1. ท่อทางเดินน้ำดีมี hyperenhancement เป็นเนื้อเดียวกัน (homogeneous) ในระยะ late arterial หรือ ในระยะ delayed
2. พบท่อทางเดินน้ำดีตีบหลายจุด
3. พบผนังท่อทางเดินน้ำดีหนาตัว (ค่าเฉลี่ย 4.9 มม.)
4. ขอบนอกของผนังทางเดินน้ำดีเรียบ
5. ท่อทางเดินน้ำดีตีบแคบแต่ยังเห็นรูท่ออยู่
6. พบร่วมกับผนังถุงน้ำดีหนาตัว
7. ไม่มีการลุกลามเข้าสู่หลอดเลือด
8. ท่อทางเดินน้ำดีตีบเป็นทางยาวและต่อเนื่อง[19,22]

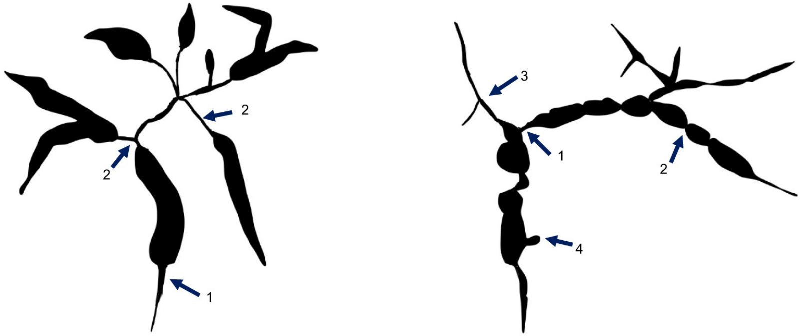
นอกจากนั้นผู้ป่วยโรคนี้โดยส่วนมากมักพบร่วมกันโรคตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเองชนิดที่ 1 ซึ่งจากลักษณะภาพที่พบในเอกซเรย์

คอมพิวเตอร์อาจพบตับอ่อนโตไปทั่วๆ ร่วมกับ พบว่ารอบ ๆ ขอบของตับอ่อนคล้ายมีเปลือกหุ้ม (capsule-like rim) และพบท่อตับอ่อนหลัก (main pancreatic duct) มีการตีบแคบแบบไม่เรียบ (irregular narrowing)[23] หรืออาจพบความผิดปกติของอวัยวะอื่นๆ ในช่องท้องที่สามารถพบร่วมกันได้ในโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 ได้[24] จะช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ได้ ส่วนลักษณะที่ช่วยบ่งชี้ว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดีจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์คือ มี hyperenhancement ของรอยโรคเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อตับในระยะ venous (venous phase) ระยะที่ท่อทางเดินน้ำดีตีบยาวกว่า 12 มม. มีความไม่สมมาตรในท่อทางเดินน้ำดีที่ตีบ (asymmetric narrowing segments) และขอบนอกของรอยโรคไม่ปรากฏเด่นชัด (indistinct outer margin)[25]

การตรวจทางเดินน้ำดีและตับอ่อนโดยเอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าช่วยให้เห็นภาพรวมของท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อน ช่วยประเมินศูนย์กลางการหนาตัวของท่อทางเดินน้ำดี (concentricity of bile duct wall thickening) ประเมินระดับการขยายตัวของท่อทางเดินน้ำดี และการลุกลามเนื้อเยื่อโดยรอบ โดยไม่ต้องทำหัตถการที่คุกคามกับผู้ป่วย เช่น การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงด้วยการส่องกล้อง[26] โดยมีรายงานการตรวจด้วยวิธีนี้สามารถแสดงลักษณะเฉพาะที่พบในโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งแบบปฐมภูมิ เช่น พบท่อทางเดินน้ำดีในตับตีบแคบหลายจุด หรือ ลักษณะท่อทางเดินน้ำดีมีลักษณะเหมือนกิ่งไม้ที่ถูกตัดแต่ง (pruned-tree appearance) แต่ยังเห็นรายละเอียดภาพได้ไม่ดีเท่ากับการตรวจท่อทางเดินน้ำดีด้วยการส่องกล้อง [27]

● **การตรวจท่อทางเดินน้ำดีด้วยการส่องกล้อง (Endoscopic retrograde cholangiogram)**

การตรวจท่อทางเดินน้ำดีด้วยการส่องกล้องมีความไวร้อยละ 45 และความจำเพาะร้อยละ 88 ในการช่วยวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 แต่มีความเสี่ยงในการเกิดตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการ จึงไม่นิยมที่จะใช้



ลักษณะภาพฉายรังสีของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4

1. ท่อทางเดินน้ำดีร่วมส่วนปลายตีบ (stricture of lower common bile duct)
2. มีการขยายของท่อทางเดินน้ำดีหลังจากตำแหน่งของท่อทางเดินน้ำดีมีจุดตีบร่วม (dilation after confluent stricture)

ลักษณะภาพฉายรังสีของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิ

1. รอยตีบมีลักษณะคล้ายแถบ (band-like stricture)
2. ท่อทางเดินน้ำดีมีรอยตีบและโป่งสลับกันเรียงตัวกันคล้ายลูกปัด (beaded appearance)
3. ท่อทางเดินน้ำดีในตับตีบจนมีลักษณะคล้ายกิ่งไม้ที่ถูกตัดแต่ง (pruned-tree appearance)
4. ท่อทางเดินน้ำดีโป่งออกคล้ายกระเปาะ (diverticulum-like outpouching)

ภาพที่ 2 ลักษณะภาพฉายรังสีทางเดินน้ำดีเปรียบเทียบกันระหว่างโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 กับ โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิ ดัดแปลงจาก Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2012 Sep; 19(5): 536-42.

วิธีนี้ในการช่วยวินิจฉัยเป็นวิธีแรก[28] ซึ่งการตรวจท่อทางเดินน้ำดีด้วยการส่องกล้องมักมีข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องทำหัตถการ เช่น การใส่ท่อระบายน้ำดี เป็นต้น[29] ลักษณะภาพฉายรังสีทางเดินน้ำดี (cholangiographic findings) สามารถช่วยวินิจฉัยแยกโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิออกจากโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ซึ่งทั้ง 2 โรคมีลักษณะต่างกัน ดังแสดงในภาพที่ 2[3]

มีการจัดแบ่งประเภทของลักษณะภาพทางเดินน้ำดีที่สามารถพบได้ในโรค

	ประเภทที่ 1	ประเภทที่ 2a	ประเภทที่ 2b	ประเภทที่ 3	ประเภทที่ 4
ลักษณะภาพทางเดินน้ำดี					
วินิจฉัยแยกโรค	มะเร็งตับอ่อน มะเร็งท่อทางเดินน้ำดี ตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง	โรคทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิ		มะเร็งท่อทางเดินน้ำดี มะเร็งถุงน้ำดี	
การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม	- การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในท่อทางเดินน้ำดี - ใช้เข็มเจาะเนื้อเยื่อผ่านการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงด้วยการส่องกล้อง - ตรวจชิ้นเนื้อท่อทางเดินน้ำดี	- เจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ - ส่องกล้องลำไส้ใหญ่เพื่อประเมินภาวะลำไส้อักเสบเรื้อรัง		- การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงด้วยการส่องกล้อง - การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงในท่อทางเดินน้ำดี - ตรวจชิ้นเนื้อท่อทางเดินน้ำดี	

ภาพที่ 3 ประเภทของลักษณะภาพทางเดินน้ำดีของโรคท่อทางเดินน้ำอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 และการวินิจฉัยแยกโรค รวมไปถึงวิธีการตรวจที่แนะนำเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ดัดแปลงมาจาก Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2012 Sep;19(5):536-42.

ท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ซึ่งมีประโยชน์ในการจัดกลุ่มวินิจฉัยโรคที่สามารถแสดงลักษณะภาพทางเดินน้ำดีคล้ายกันได้ในแต่ละประเภท ดังแสดงในภาพที่ 3[1] โดยแต่ละประเภทมีลักษณะดังนี้

ประเภทที่ 1 พบเพียงท่อทางเดินน้ำดีส่วนปลายตีบ

ประเภทที่ 2 พบท่อทางเดินน้ำดีตีบตันกระจายไปทั่วทั้งท่อทางเดินน้ำดีภายในตับและภายนอกตับ โดยแบ่งได้อีก 2 ประเภท คือ

a. ประเภทที่ 2a มีการตีบของท่อทางเดินน้ำดีส่วนปลายร่วมกับมีการตีบท่อทางเดินน้ำดีภายในตับ และมีการขยายของท่อทางเดินน้ำดีก่อนจุดตีบ (prestenotic dilatation)

b. ประเภทที่ 2b มีการตีบของท่อทางเดินน้ำดีส่วนปลาย ร่วมกับมีการตีบท่อทางเดินน้ำดีภายในตับไปทั่ว ๆ โดยไม่มีการขยายของท่อทางเดินน้ำดีก่อนจุดตีบ

ประเภทที่ 3 พบการตีบของท่อทางเดินน้ำดีส่วนปลายและท่อทางเดินน้ำดีบริเวณขั้วตับ (hilar bile duct)

ประเภทที่ 4 พบเพียงการตีบของท่อทางเดินน้ำดีบริเวณขั้วตับ

จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2558 รายงานความถี่ของภาพทางเดินน้ำดีของโรคนี้ว่าพบประเภทที่ 1 ร้อยละ 64 ประเภทที่ 2a ร้อยละ 5 ประเภทที่ 2b ร้อยละ 8 ประเภทที่ 3 ร้อยละ 10 ประเภทที่ 4 ร้อยละ 10[4]

- **การส่องกล้องตรวจภายในท่อทางเดินน้ำดี (Cholangioscopy)**

วิธีการนี้เป็นการส่องกล้องเข้าไปตรวจภายในท่อทางเดินน้ำดีโดยตรง สามารถตรวจดูลักษณะของผนังทางเดินน้ำดีได้ ซึ่งลักษณะเฉพาะที่พบโรคในท่อทางเดินน้ำดีอักเสบที่เกิดจาก IgG4 คือ หลอดเลือดของผนังทางเดินน้ำดีมีการขยายตัวและคดเคี้ยว (dilated and tortuous) ลักษณะที่พบสามารถช่วยในการแยกโรคนี้ออกจากโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิที่พบว่าผนังท่อทางเดินน้ำดีมีหลอดเลือดกระจายตัวลดลง (poor distribution) ร่วมกับมีแผลเป็นและมีลักษณะการเปลี่ยนแปลงของผนังท่อทางเดินน้ำดีเป็นแบบกระเปาะเทียม (pseudodiverticulum-like changes) และแยกออกจากโรคมะเร็งท่อทางเดินน้ำดีซึ่งพบว่าผิวของผนังท่อทางเดินน้ำดีไม่สม่ำเสมอ (irregular mucosal changes) ร่วมกับมีหลอดเลือดเกิดใหม่และมีขนาดใหญ่ (large new blood vessels)[30,31]

การตรวจระดับของ IgG4 ในซีรั่ม และภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเอง (Auto-antibodies)

ร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 พบว่ามีระดับ IgG4 ในซีรั่มสูงกว่าปกติ (> 135 มก./ดล.) มีเพียงร้อยละ 10 เท่านั้นที่ระดับ IgG4 ในซีรั่มปกติ ซึ่งในโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิพบว่าระดับ IgG4 ในซีรั่มสูงกว่าค่าปกติได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย และโรคมะเร็งท่อทางเดินน้ำดีก็สามารถตรวจพบระดับ IgG4 ในซีรั่มสูงกว่าปกติได้ประมาณร้อยละ 8-14 ของผู้ป่วย[32] นอกจากนั้นยังพบระดับ IgG4 ในซีรั่มสูงกว่าปกติได้ประมาณร้อยละ 5 ในคนทั่วไป[33] โดยแต่ละจุดตัดของระดับ IgG4 ในซีรั่มมีความไวและความจำเพาะในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ออกจากโรคอื่นแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยที่ระดับ IgG4 ในซีรั่ม > 135 มก./ดล. มีการรายงานความไวและความจำเพาะประมาณร้อยละ 90[32] ที่ระดับ > 140 มก./ดล. มีความไวร้อยละ 90 และความจำเพาะร้อยละ 85 และที่ระดับ > 280 มก./ดล. มีความไวร้อยละ 70 และความจำเพาะร้อยละ 98[34] เนื่องจากระดับ IgG4 ในซีรั่มที่ค่ามากกว่าปกติไม่จำเพาะกับโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4[35] จึงได้มีการคำนวณอัตราส่วนระหว่างระดับ IgG4 ในซีรั่มต่อระดับ IgG ทั้งหมดในซีรั่ม หรือ ระดับ IgG1 ในซีรั่ม ซึ่งค่าที่มีการรายงานไว้คือ IgG4/IgG > 0.10 หรือ IgG4/IgG1 > 0.24 อาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ออกจากโรคอื่น ๆ ได้[34] มีการรายงานการเปลี่ยนแปลงทางภูมิคุ้มกันอื่นๆ ที่ไม่จำเพาะกับโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 คือ พบระดับแกมมาโกลบูลินในซีรั่มสูงขึ้น (hypergamma-globulinemia) ร้อยละ 50 ระดับ IgG สูงขึ้น (hyper IgG) ร้อยละ 60-70 ตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อต้านนิวเคลียส (antinuclear antibodies) ร้อยละ 40-50 พบรูมาตอยด์แฟคเตอร์ (rheumatoid factor) ร้อยละ 20 และพบระดับอีโอซิโนฟิลล์ในกระแสเลือดสูงขึ้น (eosinophilia) ร้อยละ 15-25[39,40]

การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (Histopathology)

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบได้จากชิ้นเนื้อผนังท่อทางเดินน้ำดีคือ มีการแทรกซึมของเซลล์ลิมโฟไซต์และพลาสมาเซลล์ตั้งแต่เยื่อบุด้านในของท่อทางเดินน้ำได้ไปจนถึงเยื่อบุชั้นนอกของทางเดินน้ำดี (transmural lymphoplasmacytic infiltration) พบ storiform fibrosis พบ obliterative phlebitis โดยผิวของท่อทางเดินน้ำดีปกติ (normal bile duct epithelium)[17] นอกจากนั้นจากการย้อมสีทางเคมีภูมิคุ้มกันวิทยาของ IgG4 (IgG4 immunohistochemistry stain) พบพลาสมาเซลล์ที่ IgG4-positve > 10 เซลล์/hpf ซึ่งที่กล่าวมาเป็นเกณฑ์วินิจฉัยทางการตรวจชิ้นเนื้อตามที่แสดงในตารางที่ 3[3] นอกจากนั้นพบแทรกซึมของเซลล์อีโอซิโนฟิลล์ (eosinophilic infiltration) ได้ [17] และสัดส่วนของพลาสมาเซลล์ที่ IgG4-positive ต่อพลาสมาเซลล์ที่ IgG-positive (IgG4/IgG-positive plasma cells ratio) มีค่ามากกว่าร้อยละ 40% ก็เป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่จำเพาะกับโรคนี้เช่นกัน[36] แต่ชิ้นเนื้อของผนังท่อทางทางเดินน้ำดี (bile duct biopsy) ที่เพียงพอในการส่งตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 จำเป็นต้องประกอบด้วยสโตรมาของท่อทางเดินน้ำดี (bile duct stroma) แต่จากหลายการศึกษาพบว่าผลลัพธ์จากการตรวจชิ้นเนื้อท่อทางเดินน้ำดีในการวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ได้ผลลัพธ์ตั้งแต่ร้อยละ 0 จนถึงร้อยละ 88[13,17,18,37] เนื่องมาจากการเก็บตัวอย่างผนังท่อทางเดินน้ำดีด้วยการส่องกล้องได้ชิ้นเนื้อค่อนข้างเล็ก และการเก็บชิ้นเนื้อโดยปากคีบเก็บชิ้นเนื้อ (biopsy forceps) ให้ลึกจนเก็บตัวอย่างได้ทั้งสโตรมาของผนังท่อทางเดินน้ำดีทำได้ยากทำให้การตรวจชิ้นเนื้อของผนังท่อทางเดินน้ำดีได้ผลลัพธ์ที่ไม่ดี[3]

การเก็บชิ้นเนื้อจาก ampulla of Vater ซึ่งเก็บตัวอย่างได้ง่ายกว่า อาจใช้เป็นทางเลือกเสริมในการช่วยวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 โดยอ้างอิงจากการที่โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 พบร่วมกับโรคตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเองได้ในผู้ป่วยโรคท่อทางเดิน

น้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ส่วนใหญ่โดยการส่องกล้องพบว่า ampulla of Vater บวม ซึ่งเป็นลักษณะที่บ่งชี้ว่ารอยโรคนี้เกี่ยวข้องกับบริเวณหัวของตับอ่อน (pancreatic head) ซึ่งสัมพันธ์กับโรคตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง ร่วมกับผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาพบพลาสมาเซลล์ที่ IgG4-positive > 10 เซลล์/ hpf อาจเป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบจาก IgG4 ได้[3] ถึงแม้โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 เพียงอย่างเดียว (Isolated IgG4-SC) พบได้ไม่มาก แต่มีรายงานพบว่าการส่องกล้องพบ ampulla of Vater บวมในกรณีดังกล่าวอาจเป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ได้[38]

การรักษา

- **การรักษาโดยใช้ยา**

ยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 คือ สเตียรอยด์ ซึ่งข้อบ่งชี้ในการใช้สเตียรอยด์อ้างอิงตามแนวทางการรักษาของโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ (urgent steroid therapy) เมื่อพบว่ามีอาการที่เกิดจากโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 คือ หลอดเลือดแดงใหญ่เอออร์ตาอักเสบ (aortitis) พังผืดใน retroperitoneum (retroperitoneal fibrosis) ท่อไตและเนื้อเยื่อไตอักเสบ (tubulointerstitial nephritis) เยื่อหุ้มสมองชั้นดูราอักเสบ pachymeningitis) เยื่อบุหัวใจชั้นนอกอักเสบ (pericarditis) ตับอ่อนโตไปทั่วๆ (diffuse pancreatic enlargement) และท่อทางเดินน้ำดีภายในตับมีการตีบหรือท่อทางเดินน้ำดีนอกตับส่วนเหนือขึ้นมาจากท่อทางเดินน้ำดีในบริเวณตับอ่อนมีการตีบ (strictures of intrahepatic bile ducts or extrahepatic common bile duct which is superior to intrapancreatic portion) ซึ่งนอกจากการให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ อาจต้องมีการทำหัตถการรักษาเพิ่มเติม เช่น การใส่ท่อระบายทางเดินน้ำดีร่วมด้วย[41] ดังนั้นในโรคท่อทางเดินน้ำดี

อักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์เกือบทุกราย โดยอาจจำเป็นต้องรีบให้ในกรณีที่ผู้ป่วยมาด้วยอาการดีซ่านจากท่อทางเดินน้ำดีอุดตัน (obstructive jaundice) ท่อทางเดินน้ำดีอักเสบ หรือมีอาการแสดงของโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 ในอวัยวะนอกทางเดินน้ำดี[41] นอกจากนั้นในผู้ป่วยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ที่ไม่มีอาการแสดงแต่ตรวจเอนไซม์ตับและทางน้ำดีมีค่าสูงขึ้นก็แนะนำให้รักษาด้วยสเตียรอยด์เช่นกัน โดยก่อนเริ่มการรักษาด้วยสเตียรอยด์จำเป็นต้องทำการวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งท่อทางเดินน้ำดีและมะเร็งตับอ่อนออกไปก่อนเสมอ[3]

แนวทางการให้สเตียรอยด์ในผู้ป่วยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 มี 2 รูปแบบคือ

- ตามแนวทางการรักษาของประเทศญี่ปุ่น แนะนำให้ยาเพรดนิโซโลนชนิดรับประทาน (oral prednisolone) ขนาด 0.6 มก./กก./วัน เป็นระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ หลังจากนั้นค่อย ๆ ลดปริมาณเพรดนิโซโลนลง 5 มก. /วัน ทุก ๆ 1-2 สัปดาห์ จนได้ขนาดการรักษาควบคุมอาการ (maintenance dose) (5-10 มก./วัน ของเพรดนิโซโลน) ภายใน 2-3 เดือนหลังจากเริ่มการรักษา และให้ยาขนาดเท่านี้ต่อเนื่องไปอีกจนครบ 3 ปี หลังจากเริ่มการรักษา โดยระหว่างการรักษาแนะนำให้ติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ข้อมูลทางชีวเคมี ระดับ IgG4/IgG และภาพฉายรังสี เช่น การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เอกซเรย์ทางเดินน้ำดีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า หรือการตรวจทางเดินน้ำดีด้วยการส่องกล้อง เป็นระยะ ๆ[3, 42] ซึ่งมีการศึกษา randomized controlled trial ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่เป็นโรคตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเอง จำนวน 49 ราย เปรียบเทียบการใช้สเตียรอยด์ควบคุมอาการ (steroid maintenance therapy) โดยใช้เพรดนิโซโลนขนาด 5-7.5 มก./วัน ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 3 ปี กับใช้สเตียรอยด์ควบคุมอาการโดยใช้เพรดนิโซโลนขนาดเดียวกันเป็นระยะเวลา 26 สัปดาห์ แล้วหยุดการให้สเตียรอยด์พบว่า อัตราที่โรคกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ให้

สเตียรอยด์ควบคุมอาการเป็นระยะเวลา 3 ปี (อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 3 ปี ร้อยละ 23.3 ในกลุ่มแรก และ ร้อยละ 57.9 ในกลุ่มหลัง)[47]

- ตามการศึกษาของ Mayo clinic แนะนำให้ยาเพรดนิโซโลนชนิดรับประทาน ขนาด 40 มก./ วัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นให้ลดขนาดลง 5 มก./สัปดาห์ จนหยุดยาได้ที่สัปดาห์ที่ 11 หลังจากเริ่มการรักษา[13] ซึ่งมีการศึกษาพบว่าหลังจากหยุดการรักษาด้วยสเตียรอยด์มีการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 53 ภายในระยะเวลาโดยเฉลี่ยประมาณ 3 เดือน และร้อยละ 71 ภายใน 6 เดือน[13]

ในประเทศญี่ปุ่นจึงมีการแนะนำให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ควบคุมอาการ โดยใช้เพรดนิโซโลนชนิดรับประทานขนาดประมาณ 5 มก./วันเป็นระยะเวลา 3 ปี หลังจากเริ่มการรักษาจะช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคได้เป็นที่น่าพอใจ[42,48] แต่การให้สเตียรอยด์ควบคุมอาการ หรือค่อยๆ ลดปริมาณของสเตียรอยด์ลงไปเรื่อยๆ ที่ระยะเวลาเกินกว่า 3 ปี ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน[3]

หลังจากเริ่มการรักษาด้วยสเตียรอยด์ ร้อยละ 90 ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ภายใน 4-6 สัปดาห์[4] ซึ่งมีการศึกษาโดยให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์เพียงอย่างเดียว ไม่ได้ทำหัตถการการรักษาผ่านการส่องกล้องเพิ่มเติม พบว่าการตรวจเอนไซม์ของตับลดลงอย่างรวดเร็วภายในสัปดาห์แรก[43, 44] และหลังจากนั้นประมาณ 2-6 สัปดาห์ ค่าเอนไซม์ของตับอยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงปกติ[43] และผู้ป่วยเกือบทุกรายพบว่าท่อทางเดินน้ำดีตีบลดลงภายใน 1-4 สัปดาห์ หลังการรักษา[44] ซึ่งระดับการตีบของท่อทางเดินน้ำดีที่ลดลงหลังการรักษาด้วยสเตียรอยด์มีความหลากหลายและผู้ป่วยบางรายยังคงเหลือท่อทางเดินน้ำดีตีบเล็กน้อยได้เช่นกัน[13,45] มีการรายงานในผู้ป่วยท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 พบท่อทางเดินน้ำดีตีบซ้ำเกิดขึ้นได้ ในช่วงที่กำลังลดปริมาณสเตียรอยด์ลง หรือในช่วงที่หยุดการรักษาด้วยสเตียรอยด์แล้ว[13] โดยอัตราที่ท่อทางเดินน้ำดีกลับมาตีบซ้ำอีกครั้งมีรายงานไว้ตั้งแต่ร้อยละ 16[13] ไปจนถึงร้อยละ 53[46]

ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคท่อทางเดินน้ำอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 มีอาการ

กลับเป็นซ้ำ (relapse IgG4-SC) ซึ่งนิยามของการกลับเป็นซ้ำคือ มีอาการแสดงกลับมาอีกครั้งหลังจากโรคสงบ (ระหว่างช่วงที่ให้สเตียรอยด์ควบคุมอาการ หรือหลังจากหยุดการรักษาด้วยสเตียรอยด์) ร่วมกับพบว่าท่อทางเดินน้ำดีกลับมาตีบใหม่หรือตีบเพิ่มขึ้น และ/หรือมีอาการแสดงของอวัยวะอื่นๆ กลับมาอีกครั้ง ร่วมกับพบความผิดปกติจากภาพฉายรังสี และ/หรือมี IgG4 ในซีรั่มเพิ่มขึ้น โดย IgG4 เพิ่มขึ้นเพียงอย่างเดียวโดยไม่มีอาการหรือท่อทางเดินน้ำดีตีบไม่นับว่ามีการกลับเป็นซ้ำ[49,50] มีการรายงานอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคทั้งในช่วงระหว่างให้สเตียรอยด์ควบคุมอาการ หรือหลังจากหยุดการรักษาด้วยสเตียรอยด์แล้ว พบร้อยละ 30-57 โดยเฉพาะในช่วง 2 ปีแรกของการรักษา[51,52] ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่ทำนายการกลับเป็นซ้ำของโรคคือ ระดับ IgG4 ในซีรั่มที่สูงตั้งแต่ตอนวินิจฉัย พบการตีบของท่อทางเดินน้ำดีนอกตับส่วนต้น หรือท่อทางเดินน้ำดีในตับ พบท่อทางเดินน้ำดีตีบหลายตำแหน่ง และผนังท่อทางเดินน้ำดีหนาตัวกว่า[13,49,52,53]

การรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยกลับมาเป็นโรคซ้ำสามารถรักษาได้โดยการใช้สเตียรอยด์ตามแนวทางการรักษาเดิม (re-administration of steroid) หรือเพิ่มขนาดสเตียรอยด์ขึ้นจากแนวทางการรักษาเดิมมีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้[48,49] นอกจากนั้นมีการใช้ยาที่ควบคุมภูมิคุ้มกัน (immunomodulatory agents) เช่น อะซาไธโอปรีน (azathioprine) ไมโคฟีโนเลต โมเฟติล (Mycophenolate mofetil, MMF) หรือเมโธเทรกเซต (methotrexate) เป็นต้น แต่ประโยชน์ในการลดการกลับเป็นซ้ำนั้นยังไม่ชัดเจน รวมไปถึงผลข้างเคียงที่ค่อนข้างมากหากจะใช้ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง[49] ส่วนยาไรทักซิแมบ (rituximab) ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์เป็นภูมิคุ้มกันต่อ CD20 (anti-CD20 antibody) ทำให้ B-cell ลดลงนั้นมีรายงานถึงประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ที่ดื้อต่อยาสเตียรอยด์และยาควบคุมภูมิคุ้มกัน โดยมีข้อมูลพบอัตราการตอบสนองในการรักษาด้วยยานี้ร้อยละ 80-90 ของผู้ป่วยโรคนี้โดยเฉพาะในกลุ่มที่โรคกลับเป็นซ้ำ และกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการกลับเป็นซ้ำของโรค[49,54]

ซึ่งมีสูตรการให้ยาอยู่ 2 สูตรคือ

- ตามสูตรการรักษามะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B cell โดยให้ยาไรทักซิแมบ 375 มก./ตร.ม.ของพื้นที่ผิวกาย (body surface area) ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ หลังจากให้อีกทุกๆ 2-3 เดือน[52]

- ตามสูตรการรักษาของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์โดยให้ยาไรทักซิแมบ 1,000 มก./ครั้ง เป็นจำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 15 วัน[55]

● **การรักษาโดยการทำหัตถการ**

แนะนำให้ทำการทำหัตถการเพื่อระบายน้ำดี ทั้งการใส่ท่อพลาสติก (plastic stent) หรือการใส่ระบายทางเดินน้ำดีออกทางจมูกผ่านการส่องกล้อง (endoscopic nasobiliary drainage) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการดีซ่านจากทางเดินน้ำอุดตันจากสาเหตุท่อทางเดินน้ำดีตีบ เพื่อลดอาการดีซ่านและป้องกันรวมไปถึงรักษาโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน[3] แต่ในบางกรณีที่ผู้ป่วยดีซ่านเป็นไม่มาก ไม่มีท่อทางเดินน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน และมีความมั่นใจในการวินิจฉัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 โดยไม่จำเป็นต้องตรวจเนื้อเยื่อในกรณีที่ท่อทางเดินน้ำดีตีบ เช่น กรณีที่ท่อทางเดินน้ำดีส่วนปลายตีบร่วมกับมีระดับ IgG4 ในซีรั่มสูง และพบตับอ่อนโตไปทั่วๆ สามารถให้การรักษาโดยสเตียรอยด์ไปเลยโดยไม่ต้องทำการระบายน้ำดี[56, 57]

สำหรับการผ่าตัดไม่ใช่แนวทางการรักษาหลักของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 จากการรายงานกรณีศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการผ่าตัดเกิดขึ้นในกรณีที่สงสัยโรคมะเร็งท่อทางเดินน้ำดี หลังจากนั้นผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าเข้าได้กับโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 โดยมีการศึกษาของ Roos และคณะ ในปี พ.ศ. 2561 โดยทำการสืบค้นอุบัติการณ์และลักษณะการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ที่ได้รับการผ่าตัด เพราะสงสัยว่าเป็นมะเร็งท่อทางเดินน้ำดีตลอดระยะเวลา 30 ปี พบว่าประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดพบว่าเป็นโรคที่ไม่ใช่มะเร็ง โดยใน

กลุ่มนี้ผู้ป่วยร้อยละ 42 ได้รับการวินิจฉัยภายหลังว่าเป็นโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ผู้ป่วยส่วนใหญ่โรคกลับมาเป็นซ้ำและต้องใช้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน[58] ซึ่งผลลัพธ์ของการผ่าตัดแตกต่างกันไปในแต่ละรายงานกรณีศึกษา บางการศึกษาพบว่าหลังจากการผ่าตัดแล้วโรคกลับมาเป็นซ้ำ โดยมีการรายงานของ Ghazale และคณะ พบว่าหลังจากการผ่าตัดโรคกลับมาเป็นซ้ำร้อยละ 44 และจำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยสเตียรอยด์ต่อไปในระยะยาว โดยจากรายงานนี้พบว่า หากมีท่อทางเดินน้ำดีภายในตับมีการตีบ หรือท่อทางเดินน้ำดีนอกตับส่วนต้นมีการตีบ เป็นตัวทำนายว่าโรคมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้[13] บางรายงานไม่พบการกลับเป็นซ้ำของโรคหลังจากการผ่าตัด[62] บางการศึกษาพบว่าอาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้นหลังจากการผ่าตัดถึงแม้จะให้การรักษาด้วยสเตียรอยด์แล้วก็ตาม[59,60,61] เพื่อหลีกเลี่ยงการผ่าตัดโดยไม่จำเป็นผู้เชี่ยวชาญบางท่านมีคำแนะนำให้ทดลองการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (steroid trial) แล้วดูผลการตอบสนองว่าเป็นอย่างไร ในกรณีที่สงสัยโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 โดยเฉพาะในกรณีที่ลักษณะภาพทางเดินน้ำดีเข้าได้กับโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ประเภทที่ 2 (Type 2 IgG4 SC cholangiogram) ซึ่งโดยทั่วไปจะเริ่มเห็นการตอบสนองของท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 ในระยะเวลาประมาณ 2 สัปดาห์ แต่ให้พึงระลึกว่าหากเป็นระยะท้ายๆ ของโรคอาจไม่ตอบสนองการให้สเตียรอยด์ และไม่แนะนำให้ทดลองการรักษาด้วยสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานจนทำให้การผ่าตัดล่าช้า[63]

การพยากรณ์โรคและภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว

โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 มีการพยากรณ์โรคที่ดี โดยการรักษาด้วยสเตียรอยด์สามารถลดการเสียชีวิตที่เกิดจากโรคตับหรือโรคท่อทางเดินน้ำดี และยังสามารถลดอัตราการปลูกถ่ายตับได้[6] โดยภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวพบการเกิดตับแข็งประมาณ ร้อยละ 5.2-7.4[13, 51] และเกิดมะเร็งท่อทาง

เดินน้ำดีและตับวาย ร้อยละ 0.8[4] แต่ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวจากการศึกษาต่างๆ มีข้อจำกัด เพราะเป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) และจำนวนผู้ป่วยที่ติดตามมีจำนวนไม่มาก ดังนั้นจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อติดตามการพยากรณ์โรคและภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวของโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4

สรุป

โรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งที่เกิดจาก IgG4 เป็นหนึ่งในสาเหตุของผู้ป่วยดีซ่านที่เกิดจากท่อทางเดินน้ำดีตีบ ซึ่งการวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญคือ ต้องแยกออกจากโรคท่อทางเดินน้ำดีอักเสบตีบแข็งปฐมภูมิ และมะเร็งของท่อทางเดินน้ำดี มักพบร่วมกับโรคตับอ่อนอักเสบจากภูมิคุ้มกันทำลายตนเองได้บ่อย การวินิจฉัยโรคจำเป็นต้องใช้อาการแสดง อาการแสดงของอวัยวะอื่นๆ ในโรคที่เกี่ยวข้องกับ IgG4 ภาพฉายรังสี ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา การตรวจระดับ IgG4 ในซีรั่ม เพื่อยืนยันการวินิจฉัย และการรักษาโรคนี้สามารถใช้สเตียรอยด์ ซึ่งมีประสิทธิผลในการรักษาที่ดี แต่โอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคพบได้บ่อยหลังจากหยุดการรักษาด้วยสเตียรอยด์แล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Modern Rheumatol 2017;27(3):381-91.
2. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. J Gastroenterol 2012;47(1):79-87.
3. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. J Hepatobiliary

Pancreat Sci 2012;19(5):536-42.

4. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15(6):920-6.
5. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. Pancreas 2015;44(4):535-9.
6. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2019;26(1):9-42.
7. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. J Gastroenterol 2011;46(3):277-88.
8. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy - Current concept, diagnosis, and pathogenesis. J Hepatol 2014;61(3):690-5.
9. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. Gastroenterology 2000;118(3):573-81.
10. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, et al. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. Gastroenterology 2002;122(5):1264-9.
11. Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis. Am J Surg Pathol 2004;28(9):1193-203.
12. Singh A, Singh V. IgG4-related sclerosing cholangitis. Curr Hepatol Rep 2020;19(3):139-46.
13. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis: Clinical Profile and Response to Therapy.

Gastroenterology 2008;134(3):706-15.

14. Vlachou PA, Khalili K, Jang HJ, Fischer S, Hirschfield GM, Kim TK. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. RadioGraphics 2011;31(5):1379-402.
15. Koyama R, Imamura T, Okuda C, Sakamoto N, Honjo H, Takeuchi K. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2008;37(3):259-64.
16. Du S, Liu G, Cheng X, Li Y, Wang Q, Li J, et al. Differential diagnosis of immunoglobulin g4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. J Clin Gastroenterol 2016;50(6):501-5.
17. Kawakami H, Zen Y, Kuwatani M, Eto K, Haba S, Yamato H, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: Histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct: Endoscopic biopsy in IgG4-SC. J Gastroenterol Hepatol 2010;25(10):1648-55.
18. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. J Gastroenterol 2009;44(10):1147-55.
19. Arikawa S, Uchida M, Kunou Y, Uozumi J, Abe T, Hayabuchi N, et.al. Comparison of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and infiltrative extrahepatic cholangiocarcinoma: multidetector-row computed tomography findings. Jpn J Radiol 2010;28(3):205-13.
20. Itoh S, Nagasaka T, Suzuki K, Satake H, Ota T, Naganawa S. Lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis: assessment of clinical, CT, and pathological findings. Clin Radiol 2009;64(11);1104-14.
21. Kojima E, Kimura K, Noda Y, Kobayashi G, Itoh K, Fujita N. Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid. J Gastroenterol 2003;38(6):603-7.
22. Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Kawashima A, Chari ST. Dual-phase ct of autoimmune pancreatitis: A Multireader Study. Am J Roentgenol 2008;791-801.

23. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et.al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. Radiology 2004;233(2):345-52.
24. Sohn JH, Byun JH, Yoon SE, Choi EK, Park SH, Kim MH, et al. Abdominal extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis: radiological findings and changes after therapy. Eur J Radiol 2008;67(3):497-507.
25. Park MS, Kim TK, Kim KW, Park SW, Lee JK, Kim JS, et. al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma frombenign stricture: findings at MRCP versus ERCP. Radiology 2004;233(1):234-40.
26. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-Related Disease: Dataset of 235 Consecutive Patients. Medicine 2015;94(15):1-8.
27. Kim JH, Byun JH, Lee SJ, Park SH, Kim HJ, Lee SS, et.al. Differential diagnosis of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and periductal infiltrating cancer in the common bile duct at dynamic CT, endoscopic retrograde cholangiography and MR cholangiography. Eur Radiol 2012:22(11);2502-13.
28. Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, et al. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish igg4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9(9):800-3.
29. Zen Y, Kawakami H, Kim JH. IgG4-related sclerosing cholangitis: all we need to know. J Gastroenterol 2016;51(4):295-312.
30. Itoi T, Osanai M, Igarashi Y, Tanaka K, Kida M, Maguchi H, et.al. Diagnostic peroral video cholangioscopy is an accurate diagnostic tool for patients with bile duct lesions. Clin Gastroenterol Hepatol 2010:8(11);934-8.
31. Itoi T, Kamisawa T, Igarashi Y, Kawakami H, Yasuda I, Itokawa F, et.al. The role of peroral video cholangioscopy in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. J Gastroenterol 2012:48(4);504-14.
32. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: A Japanese cohort: A serum IgG4 cut-off value. J Gastroenterol Hepatol 2013;28(7):1247-51.

33. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4 associated cholangitis from cholangiocarcinoma. Hepatology 2011;54(3):940-8.
34. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, Heerde MJ, Erpecum KJ, Poen AC, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2014;59(5):1954-63.
35. Ngwa TN, Law R, Murray D. Serum immunoglobulin G4 level is a poor predictor of immunoglobulin G4 related disease. Pancrease 2014;43(5):704-7.
36. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et.al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol 2012:25(9);1181-92.
37. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yamamoto K, Mizuno S, Yagioka H, et al. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2010:71(1);85-90.
38. Matsubayashi H, Uesaka K, Sugiura T, Ohgi K, Sasaki K, Ono H. IgG4-related sclerosing cholangitis without obvious pancreatic lesion: Difficulty in differential diagnosis: IgG4-related sclerosing cholangitis. J Dig Dis 2014;15(7):394-403.
39. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept,diagnosis, and pathogenesis. J Gastroenterol 2008:43(6);409-18.
40. Park DH, Kim MH, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. Gut 2009;58(12);1680-9.
41. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthr Rheum 2015:67(7);1688-99.
42. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2009;58(11):1504-7.
43. Bi Y, Hart PA, Law R, Clan JE, Farnell MB, Gleeson FC, et.al. Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting. Pancreatology 2016:16(3);391-6.
44. Iwasaki S, Kamisawa T, Koizumi S, Chiba K, Tabata T, Kuruma S, et.al. As-

sessment in steroid trial for IgG4-related sclerosing cholangitis. Adv Med Sci 2015:60(2);211-5.
45. Nishino T, Toki F, Oyama H, Oi I, Kobayashi M, Takasaki K, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2005;30(1):76-82.
46. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. Gut 2007:56(12);1719-24.
47. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Gut 2016:66(3);487-94.
48. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2014;49(6):961-70.
49. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et.al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. Gut 2012;62(11);1607-15.
50. Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K. The Treatment of IgG4-related diseases in the hepatobiliary-pancreatic system. Semin Liver Dis. 2016;36(03):291-6.
51. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, et.al. Type 1 autoimmune pancreatitis and igg4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy and mortality in a prospective UK Cohort. Am J Gastroenterol 2014:109(10);1675-83.
52. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. Gut 2013;62(12):1771-6.
53. You MW, Kim JH, Byun JH, Kim HJ, Lee SS, Kim MH, et.al. Relapse of IgG4-related sclerosing cholangitis after steroid therapy: image findings and risk factors. Eur Radiol 2014:24(5);1039-48.
54. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-

related systemic disease. Arthritis Rheum 2010:62(6);1755-62.

55. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the Treatment of IgG4-Related Disease: Lessons From 10 Consecutive Patients. Medicine 2012;91(1):57-66.
56. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, et al. Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2014;43(2):255-60.
57. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. Pancreatology 2017;17(1):1-6.
58. Roos E, Hubers LM, Coelen RJS, Doorenspleet ME, de Vries N, Verheij J, et al. IgG4-associated cholangitis in patients resected for presumed perihilar cholangiocarcinoma: a 30-year tertiary care experience. Am J Gastroenterol 2018;113(5):765-72.
59. Bochatay L, Majno P, Giostra E, Frossard JL. Isolated liver hilar infiltration by IgG4 inflammation mimicking cholangiocarcinoma. Case Rep Gastroenterol 2016 ;10(3):512-7.
60. Miki A, Sakuma Y, Ohzawa H, Sanada Y, Sasanuma H, Lefor AT, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis mimicking hilar cholangiocarcinoma diagnosed with following bile duct resection: Report of a case. Int Surg 2015;100(3):480-5.
61. Mittelstaedt A, Meier PN, Dankoweit-Timpe E, Christ B, Jaehne J. IgG4-related sclerosing cholangitis mimicking hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): a case report of a challenging disease and review of the literature. Innov Surg Sci 2018;3(2):157-63.
62. Xiao J, Li G, Yang G, Jia C, Li B. Case report: A female case of isolated IgG4-related sclerosing cholangitis mimicking cholangiocarcinoma. Medicine 2017;96(16):e6542.
63. Nakazawa T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol 2013;19(43):7661.

ความผิดปกติของท่อน้ำดีในโรคเอดส์ (AIDS Cholangiopathy)

พญ.รัฐฐยา จรรยาจิรวงศ์
รศ.พญ.สุภัทศรี เศรษฐสินธุ์

บทนำ

AIDS Cholangiopathy เป็นภาวะที่มีการตีบตันของท่อน้ำดีซึ่งเกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือโรคเอดส์ AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) จากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ภาวะนี้มีการรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1986 โดย Margulis และคณะ[1] รายงานผู้ป่วยโรคเอดส์ 3 รายที่พบภาวะการอุดตันของท่อน้ำดีที่มีสาเหตุมาจากการตีบตันของทางเดินน้ำดีซึ่งไม่ได้มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *Crytosporidium parvum* และเชื้อไวรัส *Cytomegalovirus (CMV)* บริเวณท่อทางเดินน้ำดี โดยมักพบภาวะนี้ในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรงผู้ป่วยส่วนมากมีระดับ CD4 < 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร นอกจากนี้ภาวะ AIDS Cholangiopathy ยังพบในประเทศกำลังพัฒนามากกว่า เนื่องจากปัญหาด้านความขาดแคลนในการเข้าถึงยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี รวมถึงพฤติกรรมการมีเพศสัมพันธ์หลายคู่นอนที่มากขึ้น[2-4]

ระบาดวิทยา

AIDS Cholangiopathy เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย และมีข้อมูลของอุบัติการณ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ที่ไม่ชัดเจนโดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนา ในยุคก่อนที่จะมีการใช้ยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี มีการประมาณความชุกของภาวะ AIDS Cholangiopathy อยู่ที่ร้อยละ 26-46[5] ปัจจุบันมีเพียงการรายงาน ผู้ป่วยอยู่ที่ประมาณ 250 รายทั่วโลก[19]

ภาวะ AIDS Cholangiopathy มักพบในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรง CD4 < 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร แต่มีรายงานว่าสามารถพบภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มี CD4 สูงกว่า 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ได้ประมาณ 20% โดยผู้ป่วยมักได้รับการวินิจฉัยก่อนเริ่มยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี หรือพบในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีอยู่ แต่มีภาวะการดื้อยาเกิดขึ้น

พยาธิกำเนิด

พยาธิกำเนิดของภาวะ AIDS Cholangiopathy เชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อฉวยโอกาสบริเวณทางเดินน้ำดี โดยท่อทางเดินน้ำดีของผู้ป่วยโรคเอดส์มีโอกาสเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสมากกว่าคนปกติ เนื่องจากมีการลดลงของการแสดงออก Toll-like receptors ที่เซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดี (Cholangiocytes) ทำให้ร่างกายมีการตอบสนองการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยลดการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกันเพื่อมาต่อต้านเชื้อก่อโรค[6] จึงส่งผลให้เกิดการตีบของท่อน้ำดีและบริเวณปากทางเดินท่อน้ำดี (Ampulla of Vater) และจากการอักเสบของท่อน้ำดีอย่างต่อเนื่องส่งผลให้เกิดภาวะท่อน้ำดีตีบแข็งทุติยภูมิ (Secondary sclerosing cholangitis)[8]

สาเหตุของโรค

สาเหตุของโรคมักเกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาสที่บริเวณท่อทางเดินน้ำดี ซึ่งเชื้อที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด 2 ลำดับแรก ได้แก่ *Cryptosporidium parvum* และเชื้อไวรัส *Cytomegalovirus (CMV)*

Cryptosporidium parvum เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของภาวะ AIDS

cholangiopathy พบประมาณ 20-57%[7] เกิดจากเชื้อไปกระตุ้นให้เกิดการอักเสบรอบๆ ท่อทางเดินน้ำดี ทำให้เซลล์เยื่อบุท่อน้ำดีตายแบบ apoptosis[9] ส่งผลให้ท่อน้ำดีเกิดการอักเสบ โดยสามารถตรวจพบเชื้อได้จากหลายวิธี เช่น การตัดชิ้นเนื้อบริเวณ Ampulla เพื่อดูบริเวณเยื่อบุท่อน้ำดี, การเก็บสารคัดหลั่งจากน้ำดี รวมถึงจากการเก็บอุจจาระส่งตรวจ โดยปกติแล้วมักพบว่าเชื้อ *Cryptosporidium parvum* มักก่อให้เกิดภาวะท้องเสียทั้งในคนที่ภูมิคุ้มกันปกติและคนที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง[10,11] มีรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะท่อน้ำดีผิดปกติจากการติดเชื้อนี้เฉพาะในคนที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องจากโรคเอดส์ประมาณร้อยละ 50 ในประเทศที่กำลังพัฒนา และพบเพียงร้อยละ 3-4 ในประเทศพัฒนาแล้ว

เชื้อที่เป็นสาเหตุที่พบรองลงมาคือ เชื้อไวรัส CMV พบได้ประมาณร้อยละ 21[12,13] โดยเชื้อไวรัส CMV จะไปทำลายหลอดเลือดแดงฝอย (arterioles) ที่อยู่ใกล้กับบริเวณท่อน้ำดี (biliary canal) มากกว่าการทำลายบริเวณเยื่อบุท่อทางเดินน้ำดีโดยตรง ทำให้เกิดความเสียหายต่อหลอดเลือดจนเกิดภาวะขาดเลือดที่ท่อน้ำดี[2] โดยลักษณะของท่อน้ำดีที่ผิดปกติจะคล้ายกับท่อน้ำดีที่ผิดปกติจากการขาดเลือดที่พบในผู้ป่วยที่รับยาฉีดเคมีเฉพาะจุดเข้าไปอุดหลอดเลือดแดงที่ตับ มักพบ inclusion bodies ที่เป็นลักษณะเฉพาะของการติดเชื้อ CMV ที่หลอดเลือดแดงฝอย (arterioles) บริเวณที่อยู่ใกล้กับท่อน้ำดีมากกว่าการพบ inclusion bodies ที่เยื่อบุทางเดินน้ำดี[2]

Microsporidia พบเป็นสาเหตุได้ประมาณร้อยละ 10[12,13] ส่วน *Mycobacterium avium complex* เป็นอีกเชื้อที่สามารถทำให้เกิดภาวะ AIDS cholangiopathy ได้ โดยจะสร้างกรานูโลมาแบบ non-caseating โดยมีแมคโครฟาจและเซลล์ลิมโฟไซต์ล้อมรอบ[7]

เชื้ออื่นๆ ที่เป็นสาเหตุแต่พบได้ไม่บ่อย เช่น *Enterocytozoon bieneusi* (*E. bieneusi*)[14], *Histoplasma capsulatum* รวมถึงเชื้ออื่นๆ ที่พบได้ดังแสดงในตาราง (ตารางที่ 1)[15]

ตารางที่ 1 เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะ AIDS-Cholangiopathy (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 15)

แบคทีเรีย	โปรโตซัว
Mycobacterium avium-intracellulare	*Cryptosporidium parvum*
Mycobacterium kansasii	*Pneumocystis carinii*
Mycobacterium tuberculosis	*Microsporidia*
Rochalimaea henselae	*Enterocytozoon bieneusi*
Rochalimaea quintana	*Encephalitozoon cuniculi*
Salmonella enteritidis	*Encephalitozoon intestinalis*
Salmonella typhimurium	*Leishmania donovani*
Enterobacter cloacae	*Toxoplasma gondii*
Campylobacter fetus	*Dicrocoelium dendriticum*
	Cyclospora cayetanensis
	Isospora
ไวรัส	**เชื้อรา**
Cytomegalovirus	*Histoplasma capsulatum*
Herpes simplex	*Cryptococcus neoformans*
Adenovirus	*Coccidioides immitis*
HIV	*Candida albicans*

แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 20-40 ไม่พบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะ AIDS Cholangiopathy

นอกจากการติดเชื้อแล้ว ยังพบว่าโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Burkitt's lymphoma หรือมะเร็ง Kaposi's sarcoma ซึ่งสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Human herpes virus-8 ยังสามารถเป็นสาเหตุของภาวะนี้ได้ แต่พบได้ไม่บ่อยนัก[7,16]

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของ AIDS Cholangiopathy สามารถมาได้หลายรูปแบบ เช่น ไม่มีอาการแสดง (ร้อยละ10-20) ส่วนใหญ่มักมาด้วยอาการปวดท้องด้านขวาบนและ/หรือปวดบริเวณลิ้นปี่ (ร้อยละ 77-91)[2,17] ระดับความรุนแรงของอาการปวดท้องมักสัมพันธ์กับการมีการตีบของท่อน้ำดี (papillary stenosis) โดยลักษณะของอาการปวดมักเป็นปวดเจ็บแปลบ อาจร้าวไปด้านหลังได้ สำหรับอาการคลื่นไส้ อาเจียน พบได้แต่ไม่บ่อย อาการไข้ ตัว ตาเหลือง พบได้ร้อยละ 10 ผู้ป่วยมักมีไข้ต่ำๆ ในรายที่ไข้สูงมากควรนึกถึงภาวะติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อนจนเกิดท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน

ในผู้ป่วย AIDS Cholangiopathy ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ *Cryptosporidium parvum, Microsporidium* หรือ *Mycobacterium avium-intracellulare* อาจพบอาการท้องเสียถ่ายเหลว และอาการจากภาวะดูดซึมสารอาหารของลำไส้ลดลง[18] ตรวจร่างกายในผู้ป่วยบางรายพบว่ามีการกดเจ็บที่ท้องบริเวณขวาบนและ/หรือบริเวณลิ้นปี่ ส่วนน้อยพบว่ามีตับโต (ร้อยละ 33) ม้ามโต (ร้อยละ 5)[17] นอกจากนี้ตรวจร่างกายอาจพบลักษณะของภาวะเอดส์ ที่มีระดับ CD4 ต่ำ เช่น การมีฝ้าขาวจากเชื้อราที่ลิ้น ต่อมน้ำเหลืองโต แผลบริเวณอวัยวะเพศ และผื่นตุ่มคันแดง PPE (Pruritic Papular Eruption)[43]

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจค่าการทำงานของตับผิดปกติแบบไม่จำเพาะเจาะจง ในการวินิจฉัยภาวะ AIDS Cholangiopathy มักพบว่าค่า ALP (alkaline phosphatase) และค่า GGT (gamma-glutamyl transferase) สูงขึ้น 5-7 เท่าของค่าปกติ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะ AIDS Cholangiopathy ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ mycobacterium avium complex (MAC) ซึ่งทำให้มีการสร้างกรานูโลมาในเนื้อตับ ทำให้เกิดการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดีขนาดเล็ก ส่วนค่า AST, ALT เพิ่มขึ้นเล็ก

น้อยถึงปานกลาง ค่าบิลิรูบินอาจปกติหรือสูงขึ้น แต่มักสูงไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติ โดยขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการตีบตันบริเวณท่อ Papillary[2] นอกจากนี้ยังพบว่าประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยอาจไม่มีอาการ และ/หรือผลเลือดค่าการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ แม้ว่าจะมีลักษณะภาพรังสีวิทยาที่เข้าได้กับภาวะนี้แล้ว[19] สำหรับการตรวจนับเม็ดเลือดขาว CD4 ในผู้ป่วย AIDS cholangiopathy มักมีระดับภูมิคุ้มกันที่ต่ำ ระดับ CD4 < 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร [2,20]

การวินิจฉัย

การตรวจด้วยอัลตราซาวน์ช่องท้อง (Ultrasound upper abdomen)

เครื่องมือแรกในการคัดกรองภาวะ AIDS cholangiopathy สามารถดูขนาดของท่อน้ำดี ความหนาของท่อน้ำดีและผนังถุงน้ำดี การมีนิ่วหรือตะกอนในถุงน้ำดี รวมถึงของเหลวบริเวณรอบถุงน้ำดี (pericholecystic fluid) อีกด้วย การอัลตราซาวน์ช่องท้องมีความไวในการวินิจฉัยโรคอยู่ที่ร้อยละ 75-97 และมีความจำเพาะที่ดีมาก (100%) โดยจะพบว่ามีการขยายของท่อน้ำดีทั้งในตับ (intrahepatic duct) และนอกตับ (extrahepatic duct) และมีการขยายของท่อน้ำดีร่วม (common bile duct) ในผู้ป่วยบางรายอาจเห็นท่อน้ำดีมีลักษณะคล้ายลูกปัด (beaded appearance)[21] และในบางรายพบ hyperechoic echogenic nodules บริเวณส่วนปลายของท่อน้ำดี ซึ่งบ่งบอกถึงการบวมบริเวณ papilla of Vater ซึ่งสามารถเห็นได้เมื่อทำการส่องกล้องตรวจทางเดินน้ำดีและตับอ่อน นอกจากนี้มีรายงานพบผนังถุงน้ำดีหนาขึ้นในผู้ป่วยบางรายได้อีกด้วย[21]

ร้อยละ 25 ของผู้ป่วย AIDS cholangiopathy ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจอัลตราซาวน์[7]

การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT abdomen)

ช่วยในการหาสาเหตุของอาการปวดท้องทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง เช่น โรค

ตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี นอกจากนี้ยังสามารถดูลักษณะของเนื้อตับเนื้อตับอ่อน[22] ลักษณะของหลอดเลือดที่เลี้ยงอวัยวะนั้นๆ[23] รวมถึงการขยายของท่อน้ำดีในตับได้ดีกว่าการทำอัลตราซาวน์ช่องท้อง แต่ความไวในการตรวจพบผนังท่อน้ำดีตีบและหนาขึ้นนั้นไม่ดีนัก[24]ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะท่อน้ำดีอักเสบเรื้อรังเมื่อตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องมักพบมีการขยายของท่อน้ำดีทั้งในตับและนอกตับ โดยไม่พบการกดเบียดจากก้อนเนื้อบริเวณนอกท่อน้ำดี[23]

การตรวจวินิจฉัยระบบทางเดินน้ำดีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography/MRCP)

ในการวินิจฉัยภาวะ AIDS Cholangiopathy การตรวจระบบทางเดินน้ำดีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เป็นการตรวจที่มีความไวใกล้เคียงกับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography/ERCP) เป็นการตรวจที่ไม่ลุกล้ำผู้ป่วย รวมถึงสามารถดูขนาดและลักษณะการตีบของท่อน้ำดีได้เทียบเคียงกับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อน นอกจากนี้การส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนยังมีภาวะแทรกซ้อนที่มากกว่า เช่น ภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำการส่องกล้องตรวจทางเดินน้ำดีและตับอ่อน การทะลุของลำไส้ดูโอดีนัม เลือดออกจากบริเวณ Ampulla of Vater และการติดเชื้อแบคทีเรียบริเวณท่อน้ำดีจนเกิดท่อน้ำดีอักเสบ

ปัจจุบันจึงนิยมการตรวจระบบทางเดินน้ำดีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้ามากกว่าการตรวจส่องกล้องตรวจทางเดินน้ำดีและตับอ่อน ยกเว้นในผู้ป่วยรายที่ต้องการทำหัตถการเพิ่มเติมในการวินิจฉัยและรักษา เช่น การขูดเก็บเซลล์เยื่อบุท่อน้ำดี (brush cytology) การตัดหรือขยายหูรูดท่อเปิดน้ำดี (sphincterotomy) หรือการใส่สายระบายน้ำดีในผู้ป่วยที่มีการตีบตันของท่อน้ำดี

จากการศึกษาของ Ducreux และคณะ[13] ในผู้ป่วยที่มีภาวะ AIDS Cholangiopathy 45 ราย พบลักษณะภาพทางเดินน้ำดีจากการตรวจระบบทางเดินน้ำดีด้วย

คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า แบ่งตามรูปร่างหลักเพื่อความเข้าใจที่ง่ายขึ้น ได้เป็น 4 ลักษณะ ซึ่งอาจเกิดขึ้นแบบเดียว หรือเกิดขึ้นร่วมกันได้

1. ท่อน้ำดีอักเสบทั้งภายในและภายนอกตับ (Diffuse cholangitis) พบลักษณะนี้ได้ประมาณร้อยละ 67

2. ท่อน้ำดีอักเสบเฉพาะภายในตับ (Intrahepatic cholangitis alone) โดยไม่พบความผิดปกติของท่อน้ำดีนอกตับ มีการตีบเป็นส่วนของทางเดินน้ำดีในตับสลับกับช่วงทางเดินน้ำดีขยายตัว ทำให้ท่อน้ำดีลักษณะคล้ายลูกปัด (beaded appearance) ลักษณะคล้ายที่พบในท่อน้ำดีในตับอักเสบแข็งปฐมภูมิ (Primary sclerosing cholangitis) พบลักษณะนี้ได้ประมาณร้อยละ 27

3. ท่อน้ำดีอักเสบเฉพาะภายนอกตับ (Extrahepatic cholangitis alone) พบลักษณะนี้ได้ประมาณร้อยละ 7

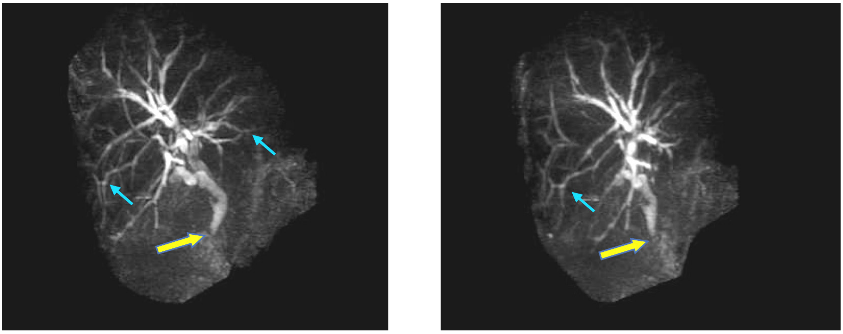
4. ตีบบริเวณรูเปิดทางเดินน้ำดี (Papillary stenosis) มีการขยายของท่อน้ำดีร่วมขนาดตั้งแต่ 10 มิลลิเมตรขึ้นไป ร่วมกับมีการตีบส่วนปลายของท่อน้ำดีร่วมความยาว 2-3 มิลลิเมตร พบลักษณะนี้ประมาณร้อยละ 60 โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีการตีบของรูเปิดทางเดินน้ำดีพบมี

- ท่อน้ำดีอักเสบทั้งภายในและภายนอกตับร่วม ร้อยละ 67
- ท่อน้ำดีอักเสบเฉพาะภายในตับร่วม ร้อยละ 15
- ท่อน้ำดีอักเสบเฉพาะภายนอกตับร่วม ร้อยละ 4

ตัวอย่างเคสผู้ป่วยจากโรงพยาบาลวชิรพยาบาล ผู้ป่วยชายไทย อายุ 40 ปี โรคประจำตัวติดเชื้อเอชไอวีขาดยา 6 เดือน พบแพทย์ด้วยอาการปวดจุกท้องด้านขวาบน 1 เดือน โดยไม่พบตัว ตาเหลือง ไม่มีไข้ ไม่มีคลื่นไส้อาเจียน น้ำหนักลดลง 10 กิโลกรัมในหนึ่งเดือน ตรวจร่างกายพบตับโต ตรวจค่าเอนไซม์ตับ พบค่า AST 47 U/L ALT 41 U/L ALP 1290 U/L Alb 2.7 g/dL globulin 6.5 g/dL TB 0.7 mg/dL ตรวจระดับ CD4 28 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ตรวจวินิจฉัยระบบทางเดินน้ำดีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า พบท่อน้ำดีรวมขยายขนาด 1 เซนติเมตร และ

ตารางที่ 2 [8] ความแตกต่างของภาพรังสีวิทยาของท่อน้ำดีในภาวะท่อน้ำดีในตับอักเสบแข็งปฐมภูมิ เทียบกับ AIDS cholangiopathy (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 8)

	ท่อน้ำดีในตับอักเสบแข็งปฐมภูมิ	**ท่อน้ำดีผิดปกติจากโรคเอดส์**
Common bile duct dilatation	พบน้อยมาก	พบได้บ่อย
Intrahepatic ducts	จำนวนลดลงมาก	จำนวนเท่าเดิม
Intraductal debris	พบน้อยมาก	พบได้บ่อย
Intraductal filling defects	ไม่พบ	พบได้
String-like strictures	พบได้บ่อย	พบน้อยมาก
Diverticular outpouchings and sacculations	พบได้บ่อย	พบน้อยมาก
Papillary stenosis + Intrahepatic duct stricture	ไม่มีรายงาน	พบได้บ่อย
Extrahepatic stricture morphology	ท่อน้ำดีตีบไม่สม่ำเสมอตลอดท่อน้ำดี	ตีบแค่บางส่วน
Gallbladder wall thickening	พบน้อยมาก	พบได้บ่อย



รูปที่ 1 ตัวอย่างเคสผู้ป่วย

ค่อยๆ ตีบแคบลงจนถึงปากเปิดระบายน้ำดี (papillary stenosis with CBD dilatation) ดังแสดงในลูกศรสีเหลือง ร่วมกับมีการตีบเป็นส่วนของทางเดินน้ำดีในตับสลับกับช่วงทางเดินน้ำดีขยายตัว ทำให้ท่อน้ำดีพบลักษณะคล้ายลูกปัด (beaded appearance) ดังแสดงในลูกศรสีฟ้า เข้าได้กับภาวะ AIDS cholangiopathy หลังได้รับการวินิจฉัย ผู้ป่วยได้รับยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี อาการปวดท้องค่อยๆ ลดลงจนหายไป รวมถึงค่าเอนไซม์ตับ ALP กลับสู่ปกติหลังได้รับยาประมาณ 3-4 เดือน

การส่องกล้องตรวจทางเดินน้ำดีและตับอ่อน (Endoscopic retrograde Cholangiopancreatography)

สามารถตรวจหาความผิดปกติของท่อทางเดินน้ำดีและตับอ่อนได้ โดยการฉีดสารทึบรังสีและถ่ายภาพเอกซเรย์ นอกจากนี้ยังสามารถขูดท่อน้ำดี (brush cytology) เพื่อนำเยื่อบุท่อน้ำดี และดูดน้ำดีมาตรวจหาสาเหตุของภาวะ AIDS cholangiopathy เช่น เชื้อ *Cryptosporidium parvum, Microsporidia spp.* รวมถึงสามารถสะกิดชิ้นเนื้อ (biopsy) ช่วยในการหาเชื้อฉวยโอกาส เช่น *CMV*, *Cryptosporidium parvum*, และ *Mycoplasma* spp. นอกจากนี้การทำหัตถการตัดหรือขยายหูรูดท่อเปิดน้ำดีเพื่อลดอาการปวด อาจเป็นประโยชน์ในผู้ป่วยรายที่มีอาการปวดท้องมาก[7]

การส่องกล้องตรวจทางเดินน้ำดีและตับอ่อนไม่แนะนำในผู้ป่วย AIDS cholangiopathy ในรายที่ไม่มีอาการ

การเจาะชิ้นเนื้อตับ

โดยทั่วไปในผู้ป่วยที่พบลักษณะภาพรังสีทางเดินน้ำดีที่จำเพาะ การเจาะเนื้อตับมักไม่มีความจำเป็น สำหรับการเจาะชิ้นเนื้อตับเป็นเพียงการช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยภาวะ AIDS cholangiography หากพบเนื้อตับที่ประกอบด้วยลักษณะ

ท่อน้ำดีในตับอักเสบแข็ง (sclerosing cholangitis)[25] แต่โดยส่วนใหญ่ลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับในภาวะ AIDS cholangiography นั้นไม่มีลักษณะที่จำเพาะเจาะจง และยังไม่มีรายงานผลพยาธิวิทยาที่ชัดเจน

แนวทางการรักษา

การรักษาด้วยการส่องกล้องทางเดินน้ำดี

ในผู้ป่วยที่มีการตีบตันบริเวณรูเปิดทางเดินน้ำดี จนนำไปสู่ภาวะท่อทางเดินน้ำดีอุดตันที่มีอาการปวดท้อง ตัว ตาเหลือง หรือเกิดท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน การส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนร่วมกับตัดหรือขยายหูรูดท่อเปิดน้ำดี จะช่วยระบายน้ำดีให้ไหลออกได้ดีขึ้น ช่วยลดอาการปวดท้อง ตัว ตาเหลืองได้ร้อยละ 23-100[7,20,26] กรณีผู้ป่วยที่มีการตีบตันบริเวณท่อน้ำดีรวมเป็นหลัก การใส่ท่อระบายน้ำดีมักทำให้ผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้น[27]

การรักษาด้วยยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี

ภาวะ AIDS cholangiopathy มักมีสาเหตุจากการติดเชื้อฉวยโอกาส การเริ่มยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี หรือการเปลี่ยนยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีเป็นสูตรที่สองถ้ามีหลักฐานของการดื้อยาในสูตรแรกจึงมีประโยชน์ในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคเอดส์ จากหลายการศึกษาพบว่าหลังได้รับยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการปวดท้องที่ลดลง ค่าเอนไซม์ตับดีขึ้น และการดำเนินโรคบริเวณท่อน้ำดีในตับและนอกตับช้าลง[28] และควรเริ่มยาเร็วที่สุดที่สามารถทำได้ โดยการเริ่มให้ยาภายใน 2 สัปดาห์หลังการวินิจฉัยจะช่วยลดความรุนแรงของโรคและลดอัตราการเสียชีวิต[29]

การรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อฉวยโอกาสที่เป็นสาเหตุของภาวะ AIDS Cholangiopathy

ข้อมูลของยาที่ใช้ในการรักษาภาวะ AIDS Cholangiopathy ค่อนข้างจำกัด การรักษาโดยการให้ยาฆ่าเชื้อฉวยโอกาสที่พบบริเวณทางเดินน้ำดี พบว่าส่วน

ใหญ่ไม่มีประสิทธิผลในการช่วยให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น ไม่ช่วยชลอการดำเนินโรคจากภาวะท่อน้ำดีในตับที่อักเสบแข็ง รวมถึงการตีบตันบริเวณปากทางเปิดท่อน้ำดี

สำหรับการกำจัดเชื้อ *Cryptosporidium parvum* มีรายงาน 2 การศึกษาที่ผลต่างกัน การศึกษาของ White[30] และคณะ รวบรวมผู้ป่วยเอชไอวี CD4 < 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ที่มีอาการท้องเสียถ่ายเหลว ตรวจอุจจาระพบไข่พยาธิของเชื้อ *Cryptosporidium* spp. (cryptosporidial oocysts) จำนวนสิบราย และรักษาด้วยการให้ยา paramomycin หลังรักษาพบว่าผู้ป่วยถ่ายเหลวปริมาณลดลงรวมถึงไข่พยาธิที่ออกมาในอุจจาระลดลง แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องพบว่ามีผู้ป่วย 3 รายเกิดภาวะถุงน้ำดีอักเสบที่ไม่ใช่สาเหตุจากนิ่ว และหนึ่งรายเกิดภาวะท่อน้ำดีอักเสบจากภาวะ AIDS Cholangiopathy ส่วนการศึกษาของ Hamour[31] และคณะรายงานเคสผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีอาการและรูปภาพทางรังสีของท่อน้ำดีเป็นลักษณะของ intrahepatic sclerosing cholangitis มีการเพาะเชื้อจากน้ำดีพบ cryptosporidial oocysts ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา paramomycin ทางหลอดเลือดดำ ตามด้วยยา letrazuril ในรูปแบบรับประทาน หลังรักษาพบว่าผู้ป่วยอาการดีขึ้น หลังติดตามผลที่ 6 เดือน พบว่าลักษณะรูปภาพทางรังสีของท่อน้ำดีดีขึ้นและไม่พบ oocysts ในน้ำดี

สำหรับสาเหตุที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส *CMV* การให้ยา gancyclovir และ foscarnet ทางหลอดเลือดดำ พบว่าไม่ช่วยทำให้อาการหรือลักษณะภาพเอกซเรย์จากการตรวจระบบทางเดินน้ำดีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าดีขึ้น[32] สำหรับการติดเชื้อ *Enterocytozoon intestinalis* แบบแพร่กระจายจนทำให้เกิดภาวะท่อน้ำดีอักเสบ การรักษาด้วยยา albendazole อาจให้ผลดีในผู้ป่วยบางราย แต่ผลการรักษามักได้ผลดีเพียงชั่วคราว[33] การรักษาเชื้อ *Cyclospora cayetanensin* ด้วยยา Trimethoprim/sulfamethoxazole ได้ผลในผู้ป่วยเพียงบางราย ส่วนการติดเชื้อ *Cystoisospora belli* มีการแนะนำให้ยา Trimethoprim/sulfamethoxazole ขนาด 3,200 มก.ของ sulfamethoxazole ต่อวัน ในรูปแบบรับประทาน[34]

ในผู้ป่วยภาวะ AIDS Cholangiopathy ที่มีท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อน ควรได้รับการรักษาด้วยการให้ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย พิจารณาส่องกล้องทางเดินน้ำดีเพื่อระบายน้ำดี และ/หรือพิจารณาใส่สายระบายน้ำดีในผู้ป่วยรายที่มีการตีบตันของรูเปิดท่อน้ำทางเดินน้ำดี

การรักษาด้วยยา Ursodeoxycholic acid (UDCA)

มีการศึกษาการให้ยา Ursodeoxycholic acid (UDCA) ในผู้ป่วยภาวะ AIDS cholangiopathy โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการตีบตันบริเวณท่อน้ำดีในตับ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม มีการศึกษานำร่องของ Castiella และคณะ ให้ยา UDCA ขนาด 10 มก./กก./วัน ในผู้ป่วย AIDS Cholangiopathy ที่มีการตีบตันของท่อน้ำดีในตับ จำนวน 4 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายอาการปวดท้องลดลงหลังได้รับยาประมาณ 2-4 เดือน ค่าเอนไซม์ตับโดยเฉพาะค่า ALP กลับมาปกติทุกราย ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ ไม่ได้มีการส่องกล้องทางเดินน้ำดีติดตามหลังการรักษา และกลไกการออกฤทธิ์ของยาต่อภาวะ AIDS cholangiopathy ยังไม่ชัดเจนนัก[35]

การบรรเทาอาการปวดด้วยหัตถการฉีดยาเพื่อทำลายกลุ่มเส้นประสาท Celiac (Celiac plexus blockage)

สำหรับผู้ป่วยที่อาการปวดท้องไม่ดีขึ้นหลังทำการส่องกล้องทางเดินน้ำดีแล้วอาจพิจารณาทำหัตถการฉีดยาเพื่อทำลายกลุ่มเส้นประสาท Celiac (Celiac plexus blockage)[36]

มีการศึกษาของ Collazos และคณะ ในผู้ป่วย AIDS Cholangiopathy 3 ราย (2 รายเป็นชนิดที่มี Papillary stenosis) ที่ยังมีอาการปวดท้องที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยาระงับการปวดและการส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนร่วมกับตัดหูรูดท่อเปิดน้ำดี หลังผู้ป่วยได้รับการทำหัตถการฉีดยาเพื่อทำลายกลุ่มเส้นประสาท celiac โดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่วยในการระบุตำแหน่ง celiac plexus ด้วยยา 0.25% Bupivacaine และแอลกอฮอล์ พบว่าอาการปวดท้อง

ลดลงทั้ง 3 รายทันทีหลังทำหัตถการ และไม่พบภาวะแทรกซ้อนหลังทำหัตถการ[37]

การดำเนินโรค

อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย AIDS cholangiopathy มักไม่ยืนยาว เนื่องจากมีภูมิคุ้มกันต่ำมาก ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสได้มากขึ้น ในช่วงยุคก่อนมียาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีพบว่าผู้ป่วยภาวะ AIDS cholangiopathy มีอัตราการรอดชีวิตที่หนึ่งปีอยู่ที่ร้อยละ 14-41 อัตราการรอดชีวิตที่สองปีอยู่ที่ร้อยละ 8 และมีค่ามัธยฐานการรอดชีพเพียง 7-12 เดือน[38,39] ในปัจจุบันมีการตรวจพบการติดเชื้อเอชไอวีรวมถึงเริ่มรักษาด้วยยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีได้เร็วขึ้น มีการใช้ยาอย่างแพร่หลาย ทำให้ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีพนานขึ้นอยู่ที่ 34 เดือน[19]

จากการศึกษาของ Wei-Fang Ko และคณะ[40] รวบรวมผู้ป่วยภาวะ AIDS cholangiopathy 94 ราย พบว่าปัจจัยที่ส่งผลให้การดำเนินโรคที่แย่ลง ได้แก่ การมีประวัติติดเชื้อฉวยโอกาสไม่ว่าจะเป็นบริเวณทางเดินอาหาร ปอด ตา ระบบประสาท ผิวหนังขณะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น AIDS cholangiopathy, ค่าเอนไซม์ตับ ALP สูงมาก โดยเฉพาะมากกว่า 1,000 IU/L หรือมากกว่าค่าปกติเกิน 8 เท่า ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้ผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะมีอายุเฉลี่ยที่สั้นลง สำหรับปัจจัยที่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ได้แก่ อายุเมื่อได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป ไม่มีการติดเชื้อฉวยโอกาสร่วมด้วย

สำหรับลักษณะการตีบของท่อน้ำดีแต่ละชนิดพบว่าไม่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย ความสำเร็จของการรักษาด้วยวิธีส่องกล้องทางเดินน้ำดีร่วมกับตัดหรือขยายหูรูดท่อเปิดน้ำดี แม้ว่าทำให้อาการและผลเลือดค่าเอนไซม์ตับของผู้ป่วยดีขึ้น แต่ไม่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย[40]

ภาวะแทรกซ้อน

มีการรายงานภาวะแทรกซ้อนของภาวะ AIDS cholangiopathy คือ การพัฒนาไปสู่การเป็นมะเร็งท่อน้ำดี แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาที่เหมาะสมแล้วสาเหตุจากการติดเชื้อฉวยโอกาสบริเวณทางเดินน้ำดีเป็นระยะเวลานาน ทำให้เซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดีมีขนาดและรูปร่างที่ผิดปกติ (biliary dysplasia) ไปจนพัฒนาเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ภาวะแทรกซ้อนนี้สามารถเกิดขึ้นได้แม้ผู้ป่วยจะได้รับยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีจนมีภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น CD4 อยู่ในเกณฑ์ปกติ บ่งบอกถึงว่าภาวะ AIDS cholangiopathy ทำให้มีการเจริญของเซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดีที่ผิดปกติโดยไม่สามารถกลับมาเป็นปกติไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีจนระบบภูมิคุ้มกันกลับสู่ปกติ[41,42] ปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการปฏิบัติในการคัดกรองมะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยภาวะ AIDS cholangiopathy ที่ชัดเจน

สรุป

AIDS Cholangiopathy เป็นภาวะที่มีการตีบตันของท่อน้ำดีซึ่งพบในผู้ป่วยโรคเอดส์ ที่มักมีภูมิคุ้มกันต่ำ ระดับ CD4 < 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร สาเหตุส่วนใหญ่มักเกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาสที่บริเวณท่อทางเดินน้ำดี เช่น *Cryptosporidium parvum* และเชื้อไวรัส *CMV* ผู้ป่วยมักนำมาด้วยอาการปวดท้องด้านขวาบนและ/หรือปวดบริเวณลิ้นปี่ ซึ่งสัมพันธ์กับการมีการตีบของท่อน้ำดี (papillary stenosis) ในรายที่ไข้สูงมาก ตัว ตาเหลือง ควรนึกถึงภาวะติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำซ้อนจนเกิดท่อน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน การวินิจฉัย ผลการตรวจค่าการทำงานของตับ มักพบว่าค่า ALP และค่า GGT สูงขึ้น 5-7 เท่าของค่าปกติ การตรวจวินิจฉัยระบบทางเดินน้ำดีด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้ามักพบการขยายของท่อน้ำดีร่วมกับการตีบบริเวณรูเปิดทางเดินน้ำดี และ/หรือท่อน้ำดีอักเสบภายในหรือภายนอกตับร่วม สำหรับการรักษาในผู้ป่วยที่มีการตีบตันบริเวณรูเปิดทางเดินน้ำดี จนนำไปสู่ภาวะท่อทางเดินน้ำดีอุดตัน การส่องกล้องทางเดินน้ำดีและตับอ่อนร่วมกับตัดหรือ

ขยายหูรูดท่อเปิดน้ำดี จะช่วยระบายน้ำดีให้ไหลออกได้ดีขึ้น กรณีผู้ป่วยที่มีการตีบตันบริเวณท่อน้ำดีรวมเป็นหลัก การใส่ท่อระบายน้ำดีมักทำให้ผู้ป่วยมีอาการที่ดีขึ้น ร่วมกับการเริ่มให้ยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี เพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยโรคเอดส์เพื่อช่วยลดความรุนแรงของโรค รวมถึงลดอัตราการเสียชีวิต

References

1. Margulis SJ, Honiq CL, Soave R, Govoni AF, Mouradian JA, Jacobson IM. Biliary tract obstruction in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1986;105:207-10.
2. Cello JP. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. Am J Med 1989;86:539-46.
3. Devarbhavi H, Sebastian T, Seetharamu SM, Karanth D. HIV/AIDS cholangiopathy: clinical spectrum, cholangiographic features and outcome in 30 patients. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1656-60.
4. Bird GL, Kennedy DH, Forrest JA. AIDS-related cholangitis: diagnostic features and course in four patients. Scottish J 1995;40:53-4.
5. Enns R. AIDS cholangiopathy: “an endangered disease”. Am J Gastroenterol 2003;98:2111-2.
6. O’Hara SP, Small AJ, Gajdos GB, Badley AD, Chen XM, Larusso NF. HIV-1 Tat protein suppresses cholangiocyte toll-like receptor 4 expression and defense against Cryptosporidium parvum. J Infect Dis 2009199(8):1195-204.
7. Wilcox CM, Mönkemüller KE. Hepatobiliary diseases in patients with AIDS: focus on AIDS cholangiopathy and gallbladder disease. Dig Dis 1998;16:205-13
8. Gao Y, Chin K, Mishriki YY. AIDS cholangiopathy in an asymptomatic, previously undiagnosed late-stage HIV-positive patient from Kenya. Int J Hepatol 2011;1-6.
9. Chen XM, LaRusso NF. Cryptosporidiosis and the pathogenesis of AIDS-cholangiopathy. Semin Liver Dis 2002;22:277-89.
10. Squire SA, Ryan U. Cryptosporidium and Giardia in Africa: current and future challenges. Parasit Vectors 2017;195(10):1-32.

11. Hunter PR, Nichols G. Epidemiology and clinical features of Cryptosporidium infection in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2002;15:145-54.
12. Benhamou Y, Caumes E, Gerosa Y, Cadranel JF, Dohin E, Katlama C, et al. AIDS-related cholangiopathy. critical analysis of a prospective series of 26 patients. Dig Dis Sci 1993;38:1113-18.
13. Ducreux M, Buffet C, Lamy P, Beaugerie L, Fritsch J, Choury A, et al. Diagnosis and prognosis of AIDS-related cholangitis. AIDS 1995;9:875-80.
14. Sheikh RA, Prindiville TP, Yenamandra S, Munn RJ, Ruebner BH. Microsporidial AIDS cholangiopathy due to Encephalitozoon intestinalis: case report and review. Am J Gastroenterol 2000;95:2364-71.
15. Lidid L, Apey IC. AIDS-associated cholangiopathy: when only the image is not enough. Revista Chilena de Radiologjba 2012;18:184-9.
16. Bouche H, Housset C, Dumont JL, Carnot F, Menu Y, Aveline B, et al., AIDS-related cholangitis: diagnostic features and course in 15 patients. J Hepatol 1993;17(1):34-9.
17. Devarbhavi H, Sebastian T, Seetharamu SM, Karanth D. HIV/AIDS cholangiopathy: clinical spectrum, cholangiographic features and outcome in 30 patients. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1656-60.
18. Sharma A, Duggal L, Jain N, Gupta S. AIDS cholangiopathy. *J* Indian Acad Clin Med 2006;7(1):49-52.
19. Naseer M, Dailey FE, Juboori AA, Samiullah S, Tahan V. Epidemiology, determinants, and management of AIDS cholangiopathy: A review. World J Gastroenterol 2018;24(7):767-74
20. Ducreux M, Buffet C, Lamy P, Beaugerie L, Fritsch J, Choury A, et al. Diagnosis and prognosis of AIDS-related cholangitis. AIDS 1995;9:875-80.
21. Miller HF, Gore MR, Nemeck AA, Fitzgerald WS. Pancratobiliary manifestations of AIDS. AJR Am J Roentgenol 1996;166:1269-74.
22. Kumar KS, Nair S, Hertan HI, Grover H. Isolated intrahepatic biliary dilatation in a patient with acquired immune deficiency syndrome (AIDS): AIDS cholangiopathy versus incidental unilobar Caroli's disease. J Clin Gastroenterol 2001;

32(1):79-81.
23. Carucci LR, Halvorsen RA. Abdominal and pelvic CT in the HIV positive population. Abdom Imaging 2004;29:631-42.
24. Nash JA, Cohen SA. Gallbladder and biliary tract disease in AIDS. Gastroenterol Clin North Am 1997;26(2):323-5.
25. Forbes A, Blanshard C, Gazzard B. Natural history of AIDS related sclerosing cholangitis: a study of 20 cases. Gut 1993;34:116-21.
26. Cello JP, Chan MF. Long-term follow-up of endoscopic retrograde cholangiopancreatography sphincterotomy for patients with acquired immune deficiency syndrome papillary stenosis. Am J Med 1995;99:600-3.
27. Cordero E, Lôpez-Cortês LF, Belda O, Villanueva JL, Rodrîguez-Hernândez MJ, Pachôn J. Acquired immunodeficiency syndrome related cryptosporidial cholangitis: resolution with endobiliary prosthesis insertion. Gastrointest Endosc 2001;53:534-5.
28. Imai K, Misawa K, Matsumura T, Fujikura Y, Mikita K, Tokoro M, et al. Progressive HIV-associated cholangiopathy in an HIV patient treated with combination antiretroviral therapy. Intern Med 2016;55:2881-4.
29. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sanne I, Sanchez A, Hogg E, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PLoS One 2009;4:e5575.
30. White AC, Chappell CL, Hayat CS, Kimball KT, Flanigan TP, Goodgame RW. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double blind trial. J Infect Dis 1994;170:419-24.
31. Hamour AA, Bonnington A, Hawthorne B, Wilkins EG. Successful treatment of AIDS-related cryptosporidial sclerosing cholangitis. AIDS 1993;7:1449-51.
32. Topiwala M, Dubale N, Medisetty MK, Gaikwad S, Patel D, Pujari S. AIDS cholangiopathy secondary to cytomegalovirus as possible unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome in human immunodeficiency virus-infected individual: case report and review of the literature. Case Rep Infect Dis 2018;1-4.

33. Molina JM, Oksenhendler E, Beauvais B, Sarfati C, Jaccard A, Derouin F, et al. Disseminated microsporidiosis due to Septata intestinalis in patients with AIDS: clinical features and response to albendazole therapy. J Infect Dis 1995;171:245-9.
34. Lagrange XM, Porcher R, Sarfati C, Castro N, Carel O, Magnier JD, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France. HIV Med 2008;9:126-30.
35. Castiella A, Iribarren JA, Lôpez P, Arrizabalaga J, Rodrîguez F, von Wichmann MA, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of AIDS-associated cholangiopathy. Am J Med 1997;103:170-1.
36. Cello JP. AIDS-related biliary tract disease. Gastrointest Endosc Clin N Am 1998; 8(4):963-73.
37. Collazos J, Mayo J, Martinez E, Callejo A, Blanco I. Celiac plexus block as treatment for refractory pain related to sclerosing cholangitis in AIDS patients. J Clin Gastroenterol 1996;23:47-9.
38. Hessol NA, Koblin BA, van Griensven GJ, Bacchetti P, Liu JY, Stevens CE, et al. Progression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection among homosexual men in hepatitis B vaccine trial cohorts in Amsterdam, New York City, and San Francisco, 1978-1991. Am J Epidemiol 1994;139:1077-87.
39. Ducreux M, Buffet C, Lamy P, Beaugerie L, Fritsch J, Choury A, et al. Diagnosis and prognosis of AIDS-related cholangitis. AIDS 1995;9:875-80.
40. Ko WH, Cello JP, Rogers SJ, Lecours A. Prognostic factors for the survival of patients with AIDS cholangiopathy. Am J Gastroenterol 2003;98(10):2176-81.
41. Datta J, Shafi BM, Drebin JA. Extrahepatic cholangiocarcinoma developing in the setting of AIDS cholangiopathy. Am Surg 2013;79:321-2.
42. Charlier C, Lecuit M, Furco A, Estavoyer JM, Lafeuillade A, Dupont B, et al. Cholangiocarcinoma in HIV Infected patients with a history of Cholangitis. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39:253-5.
43. Chu C, Selwyn PA. Complications of HIV infection: a systems-based approach. Am Fam Physician 2011;83(4):395-406.

Sarcopenia in Liver Cirrhotic Patients: Overview of definition, diagnosis, and interventions

Lalida Luengpradidgun, MD
Naichaya Chamroonkul, MD

Introduction

In the present, chronic liver disease including cirrhosis is one of the causes affecting to the death of people around the world.[1,2,3] Liver cirrhosis formation can be largely induced by excessive alcohol consumption,[4] hepatitis virus infection,[5] as well as fat accumulation in liver together with inflammation (non-alcoholic steatohepatitis).[6] Additionally, sarcopenia in cirrhosis, the dominant comorbidity with the chronic liver disease, is a common feature that can be occurred around 30-70% in cirrhotic patients. Severe sarcopenia in patients with cirrhosis can lead to several adverse effects including the increasing of death in elderly, the rising of disability risk, the decreasing of physical efficacy, the enlarging of hospitalization, and the disrupting of quality of life.[7,8] The incidence of sarcopenia in cirrhosis has been found in men higher

Division of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

than women with following rates: 61.6% and 36%, respectively[9]. The cirrhotic patients on the waiting list for liver transplantation who present with loss of dry-weight BMI and high Child-Pugh score are associated with higher mortality.[10] Furthermore, the relation between sarcopenia and the recurrence of hepatocellular carcinoma also has been reported.[11] From this point, the concerning on how to diagnose and treat sarcopenia in cirrhotic patients effectively is still needed to support and develop further beneficial research.

Definition and diagnosis of sarcopenia

Multiple factors trigger the pathogenesis of sarcopenia. Sarcopenia is a major component of malnutrition which the homeostasis between protein synthesis and proteolysis is disturbed combining with reduced dietary intake[7,12,13]. Thus, it is a common incurrent disease with especially cirrhotic patients relating to the negative outcomes, as shown in above details. Because of this, the sarcopenia is defined by several researchers who had studied on this condition. However, their definitions for sarcopenia were not accepted by international meeting on diagnostic criteria. Generally, sarcopenia categories were classified into two original cases: primary and secondary sarcopenia. Primary sarcopenia or age-related sarcopenia, its cause relies on aging only (without others anymore). It has been known clearly that sarcopenia is largely found in the elderly person. While secondary sarcopenia is induced by other causes including an insufficient nutrition intake, and some chronic diseases with the failure of advance organs: brain, heart,

lung, liver, as well as kidney and with inflammation and so on. Thus, cirrhosis is a cause resulting in secondary sarcopenia.

Until in 2010, a widely accepted definition has been offered by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP). A practical clinical definition of sarcopenia in elder people was noted that not only the loss of skeletal muscle mass but also the wastage of muscle strength (or performance) has been used to be the major criteria for sarcopenia diagnosis.[3,14,15,16] Therefore, the important parameters for screening the degree of sarcopenia consist of muscle mass, muscle strength and/or physical performance of patients[14]. Several estimation techniques and equipment have been reported, nonetheless, each one has the advantages, is suitable for some cases and is limited for some patients. Firstly, the assessment of muscle quantity can be used both the body imaging evaluation: computed tomography (CT scans), magnetic resonance imaging (MRI) as well as dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and the Bioimpedance analysis (BIA). The CT and MRI are the most precise and reproducible analysis because they clearly specify which body compositions are muscle, fat, or other tissues. In addition, these techniques elucidated a high inter-observer agreement. Focusing on CT analysis, Montano-Loza AJ et al. studied and reported the cutoff values which was calculated by the muscle cross-sectional area (cm^2) at the third lumbar (L3) vertebrae and normalized by height squared (m^2), referred to skeletal muscle index (SMI). The cutoff points threshold for sarcopenia in male sex was $\leq 52.4\ cm^2/m^2$ while in female sex was $\leq 38.5\ cm^2/m^2$.[10] Regarding the DXA, it can help distinguish fat mass

and fat-free mass. However, only DXA cannot provide the consistent results. Furthermore, it is limited by several factors. For example, it is not able to estimate intramuscular fat in the stout patients. The people age and condition of hydration in body composition also affect the evaluated results. EWGSOP suggested that the cutoff points for low muscle mass were ≤ 7.26 kg/m^2 for men and ≤ 5.5 kg/m^2 for women, calculated by appendicular skeletal muscle mass (ASM) and normalized by height squared (m^2).[14] Besides, the body imaging techniques are used to evaluate the muscle mass. The BIA is a non-invasiveness method and is used to investigate the muscle mass on the principle of whole-body electrical conductivity. BIA is widely used as a suitable and portable alternative method due to non-expensive instrument. Additionally, the accuracy of BIA results, have been reported that it is validated tool.[17,18] A study also elucidated the results which analyzed by BIA relating to MRI prognosis. [19] Notwithstanding, the limitations of some conditions in liver disease including salt-water retention affecting the imbalance of electrolyte and fluid, ascites formation and peripheral edema result in the error interpretation by using BIA measurement. Thus, to reduce the inaccurate results based on clinical research, it is necessary to control the water level and salt accumulation and need the pretest protocol regarding to hydration status.[20] For the cutoff points analyzed using BIA, EWGSOP defined as ≤ 8.87 kg/m^2 for men and ≤ 6.42 kg/m^2 for women sarcopenia. Secondly, because the muscle strength reflexes the functional mobility. Low handgrip strength has been related to the physical disability in long term.[21] Thus, to screen and assess

sarcopenia, handgrip strength is a good marker and is widely used to measure muscle strength in clinical practice. EWGSOP suggested that the cutoff points of low handgrip strength as < 30 kg for men and < 20 kg for woman. However, this parameter depends on sex, body mass index (BMI), as well as age. Finally, a single parameter for testing the physical performance, gait speed used to observe in condition following the spent time to walk for 400 m. EWGSOP relied on this measurement and analyzed through a cutoff point of ≤ 0.8 m/s.[14] After that in 2014, according to Asian population is prone to be the fastest aging society in the world,[22] the Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) which organized by the researchers from Asia region including China, Taiwan, Hong Kong, Japan, South Korea, Malaysia, and Thailand followed the similar definition of EWGSOP; however, there are the differences of the diagnostic criteria for sarcopenia in elderly population.[23] In terms of cutoff points, the determination of low muscle mass were < 7.0 kg/m^2 for men and < 5.4 kg/m^2 for women using DXA. While BIA suggested the cutoff points were < 7.0 kg/m^2 for men and < 5.7 kg/m^2 for women. For Low handgrip strength, AWGS defined the cutoff points as < 26 kg for men and < 18 kg for women.

Considering the significance of sarcopenia in cirrhotic patients, due to the higher increasing of these patients, was occurred in 2015 by the Japan Society of Hepatology (JSH).[24] Thus, JSH indicated the assessment criteria of sarcopenia in patients with cirrhosis by referring from the previous version criteria proposed by the AWGS. For cutoff points, calculating the muscle cross-sectional area (cm^2) at the third

lumbar (L3) vertebrae and normalized by height squared (m^2), analyzed by using CT to measure the muscle mass were proposed as ≤ 42 cm^2/m^2 for men and ≤ 38 cm^2/m^2 for women. While the cutoff points of the muscle mass and muscle strength measurements by BIA (≤ 7.0 kg/m^2 for men and ≤ 5.7 kg/m^2 for women) and handgrip strength (< 26 kg for men and < 18 kg for women), respectively, based on AWGS criteria.

In 2018, the EWGSOP has updated the definition and criteria for diagnosing the sarcopenia and confirming the severity level of sarcopenia with awareness of its adverse outcomes.[25] The EWGSOP concluded that the first pointer for checking the sarcopenia was (i) the low muscle strength. The grip strength testing is simple, available instrument setting, and the most reliable determination. The cutoff points of this parameter to elucidate the low muscle strength were < 27 kg for men and < 16 kg for women. After that, (ii) the low muscle mass (the quality of muscle mass) was observed to confirm by using, for example, DXA (≤ 7.0 kg/m^2 for men and ≤ 5.5 kg/m^2 for women). Final step, (iii) the low physical performance was determined as an important index of severe sarcopenia. The gate speed is used to verify the performance following this cutoff point: ≤0.8 m/s. EWGSOP has still focused on sarcopenia in elderly but not really in cirrhotic patients. In 2019, Traub J, et al tried studying that the new sarcopenia criteria, updated in 2018 by EWGSOP, was used to classify the sarcopenia in cirrhotic patients for the first time.[26] They found the lower number of sarcopenia patients, compared to the criteria in 2010. Because the beginning step is difference by observing the muscle strength previously (the strength of muscle in

cirrhotic patients is maintained longer). Accordingly, the diagnosis of sarcopenia for cirrhotic patients is still needed to develop more suitable cutoff points and better techniques to analyze with accuracy.

Because of the increasing interest of research filed on sarcopenia of Asia region, in 2019 the AWGS has recently updated the protocols for diagnosis, and some criteria. As the AWGS used the previous definition of sarcopenia. As original, the cut off points of low muscle mass by using DXA were < 7.0 kg/m^2 for men and < 5.4 kg/m^2 for women and BIA were < 7.0 kg/m^2 for men and < 5.7 kg/m^2 for women. For the updated cutoff points of low muscle strength by using the measurement of handgrip strength were < 28 kg for men and < 18 kg for women. Additionally, the updated cutoff points for determination of low physical performance by walking for 6 m was < 1.0 m/s.[16] We indicated the concluding table of sarcopenia criteria since 2010-present following each international group in **Table 1.**

Underlying molecular mechanisms of sarcopenia in cirrhosis

Because sarcopenia in cirrhotic patients has been reported to relate with pre-and post-liver transplantation mortality essentially as above mentioned, therefore, many challenges of researchers have tried to manage both the pathogenesis and treatments. However, it seems to lack of the best single effective treatment for these patients. Fortunately, there have been studied on the aspects of the proposed treatments underlying the molecular mechanisms leading to sarcopenia in cirrhotic patients. Several factors and signaling pathways are complicated. Re-

Table 1. Diagnosis of sarcopenia: cut off points following each standard.

Variables	***Measurements***	***Gender***	***Sarcopenia Criteria***				
			EWGSOP 2010	**AWGS 2014**	**JSH 2015**	**EWGSOP 2018**	**AWGS 2019**
Muscle mass	Computed tomography (CT Scan)	Male	≤52.4 cm^2/m^2		≤42 cm^2/m^2	≤50 cm^2/m^2	
		Female	≤38.5 cm^2/m^2		≤38 cm^2/m^2	≤39 cm^2/m^2	
	Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)	Male	≤7.26 kg/m^2	<7.0 kg/m^2		≤7.0 kg/m^2	<7.0 kg/m^2
		Female	≤5.5 kg/m^2	<5.4 kg/m^2		≤5.5 kg/m^2	<5.4 kg/m^2
	Bioimpedance analysis (BIA)	Male	≤8.87 kg/m^2	<7.0 kg/m^2	≤7.0 kg/m^2		<7.0 kg/m^2
		Female	≤6.42 kg/m^2	<5.7 kg/m^2	≤5.7 kg/m^2		<5.7 kg/m^2
Muscle strength	Handgrip strength	Male	<30 kg	<26 kg	<26 kg	<27 kg	<28 kg
		Female	<20 kg	<18 kg	<18 kg	<16 kg	<18 kg
Physical performance	Gait speed		≤0.8 m/s	<0.8 m/s	≤0.8 m/s	≤0.8 m/s	<1.0 m/s

garding the poor protein homeostasis, the rate of protein breakdown is higher than synthesis causing the skeletal muscle loss in cirrhosis. The dominant events relating to the inhibition of protein synthesis are the accumulation of ammonia,[7,13,27,28,29] the upregulation of myostatin,[7,13,30,31] as well as the activation of autophagy.[13,32] Furthermore, the reduction of nutritional intake, the production of cytokine like tumor necrosis factor-α (TNF-α), the insulin resistance, and the lower expression of testosterone have been elucidated to be involve with sarcopenia in cir-

rhotic patients.[7,13,31] Focusing on the hyperammonemia, it is a general condition that has been found in the sarcopenia in cirrhosis and has been studied most. Because the ability for detoxifying ammonia to lesser toxic substance (urea) depends on the liver health. Thus, the worsen liver could not remove the accumulation of ammonia causing sarcopenia-related the molecular change. Most studies have been described that hyperammonemia affects to the inhibition of muscle protein synthesis through the NF-κβ signaling pathway. After ammonia reaches to the muscle through transport proteins including Rh B and G, the activation in the series of kinase order (TAK1-TRAF6-IKK) and phosphorylation of inhibitor protein Iκβ lead to a proteasome signaling through the translocation of p65 NF-κβ into the nucleus and upregulation of myostatin which is a muscle growth inhibitor. Additionally, during hyperammonemia induces the overproduction of reactive oxygen species (ROS) contributing to oxidative damage to proteins and lipid compositions of mitochondria organelle. Eventually, the mitochondria dysfunction increasingly activates the autophagy. Regarding to the events incurring in mitochondria and muscle, the ammonia is changed to glutamate and subsequently glutamate is changed to glutamine, respectively, cause the loss of α ketoglutarate by which the main substrate in tricarboxylic acid (TCA) cycle to produce adenosine triphosphate (ATP) in order to support contractile function of muscle. These points, therefore, affect to the impaired mitochondria function due to reduced ATP, protein synthesis, and sarcopenia in cirrhosis.[7,8,13,30]

Not only ammonia but also myostatin affects to the reduction

of skeleton muscle mass. Myostatin is discovered to be an essential inhibitor for protein synthesis and muscle growth. In cirrhotic group showed the significant expression of myostatin mRNA and protein in the skeletal muscle, compared to control.[28] Additionally, the higher concentration of myostatin relates to the increasing of Child Pugh score (high score shows high disease severity) evaluated in cirrhotic patients. One mechanism has focused on hyperammonemia inducing the upregulation of myostatin through NF-$\kappa\beta$ signaling pathway. In addition, myostatin also regulates autophagy resulting in the proteolysis and muscle depletion through the decreased activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling which plays a role in protein synthesis.[7,12,28] The activation of downstream proteins including 4E-binding protein 1 (4EBP1) and p70 ribosomal protein S6 kinase (p70S6k) by phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (PI3K)/mTOR signaling contribute to cell proliferation and promote the protein synthesis. Especially, the activated 4EBP1 was reported to be a necessary factor for the proliferation and differentiation of satellite cells.[33,34] Interestingly, several publications reported that the trend to use myostatin as a potential parameter of muscle loss detection for sarcopenia are increasing. However, the effective approach is still needed to elucidate and proved more for targeting of sarcopenia in cirrhotic patients.

Apart from the crosstalk signaling as mentioned above, the activation of NF-$\kappa\beta$ pathway leads to the secretion of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF-α). The circulating of TNF- α possesses the autocrine effect on the relatively repetitive cel-

lular signals and the paracrine effect to disturb protein turnover and drive muscle atrophy by ubiquitin-proteasome pathway.[13,35]

The proposed treatments for sarcopenia in cirrhosis

In the present, the investigators in the area of sarcopenia in cirrhosis have tried to look for the effective treatments for these patients. Due to the adverse outcomes after the process of liver transplantation, the therapy combination to boost muscle mass underlying the clarified molecular mechanisms were proposed to help the cirrhotic patients. The main therapies including nutritional supplementation and targeted molecular management have been recommended. The replacement of the missing protein from the etiology of sarcopenia are provided by intaking the higher proteins. Normally, based on the malnutrition in cirrhosis, the loss of muscle mass status is needed to be aware. Each long overnight (starvation during last meal of evening until next morning), the glucogenesis by pulling the glycogen collected in both muscle and liver to boost metabolic energy happens. But this process elucidates negative effect for the cirrhotic patient because of the lesser muscle mass and totally inhibition of protein synthesis. This process can be alleviated by small meal before sleeping, called "the late evening snack". For the suggested quantity of little meal before sleeping includes 50 g of carbohydrate (± 20 g of protein) to adjust the better-balanced nutrition for cirrhosis. Another measure to improve the muscle mass via the protein synthesis is branched chain amino acid (BCAA) supplementation, which can be used as the late evening snack.[30]

BCAA approach consists of valine, isoleucine and leucine which provide the availability of metabolic substrates. Thus, these extra substrates, largely BCAA is metabolized in the skeletal muscle, could prevent the muscle loss from the step of glucogenesis. BCAA, especially L-leucine, effectively allows acetyl CoA source and further stimulates protein synthesis through mTOR signaling pathway.[30,36] Besides leucine could diminish the autophagy process, thereby, the cellular homeostasis is maintained.[38] BCAA also involves with ammonia detoxification in the muscle through BCAA coupling with ammonia/ Succinyl CoA of TCA cycle.[36] Additionally, the total protein intake each day in range of 1.2-1.5 g/kg of body weights is recommended following the degree of cirrhosis to adapt the circulating essential amino acids in compensation.[37]

Molecular mechanisms responsible for sarcopenia in cirrhosis, the most potential mediator like hyperammonemia has been studied considerably.[27,28,39] The ammonia lowering tactics could dispose the muscle ammonia accumulation leading to the inhibition of the altered downstream molecular-related to muscle degradation and the progression of the targeted molecular-related to muscle protein synthesis. BCAA supplementation help to reduce the event of ammonia accumulation, as above discussed. Furthermore, one of hyperammonemia effects result in the upregulation of myostatin via NF-κβ signaling pathway. Commonly known that the elevated myostatin levels affect to the blockage of mTOR signaling cascade. Therefore, the myostatin antagonist can be used to against the myostatin production. Additionally, the ammonia lowering reduce the production of proinflammatory cytokine like TNF-α

through NF-κβ signaling pathway. TNF-α causes the muscle autophagy via the ubiquitin-proteosome pathway.[40] Finally, muscle breakdown is activated, further contributing to sarcopenia in cirrhosis. Other potential mechanism is mTOR activator, the direct activation of mTOR effectively promotes the muscle protein synthesis and inhibit the muscle autophagy.[8] Besides the altered molecular change, the combination with others and physical activity also has been reported to reverse sarcopenia.[13] An exercise is one of interventions to deal with sarcopenia in cirrhosis. An exercise provides the benefit not only to the cardiovascular system but also muscle preferentially by boosting the synthesis of muscle proteins (mass) and its strength. There were clinical trials showing the significant improvements of muscle status have been reported.[41,42,43] For avoiding the adverse effects in patients, they should follow strictly the exercise prescription. Generally, the aerobic workout and resistance training are recommended for sarcopenia in cirrhotic patients to take time for 3 days/week and 2 days/week, respectively.[31] However, all of these approaches for sarcopenia in cirrhotic patients have been still needed to illustrate more and provide the effective results on the clinical studies.

In Summary

Because of the high risks, particularly the higher mortality and so on, from the sarcopenia in cirrhotic patients, the research fields inclusive of the downright understanding on the alteration of molecular signals-related to sarcopenia (malnutrition, ammonia concentration, myostatin, inflammation) or even physical activity point have been

adapted for the development of suitable diagnosis. Additionally, the best appropriate intervention for these liver patients following each limitation of the resource availability in hospital have been investigated also. Therefore, in this descriptive review pointed out the up-to-date information internationally, as summarized in **Figure 1**. However, in term of clinical practice guideline, to diagnose in time is useful than to treat. We, therefore, should provide more the novel or even the efficacy measurements prior the occurring of severe sarcopenia in cirrhosis patients. Eventually, a great number of studies will impact and could

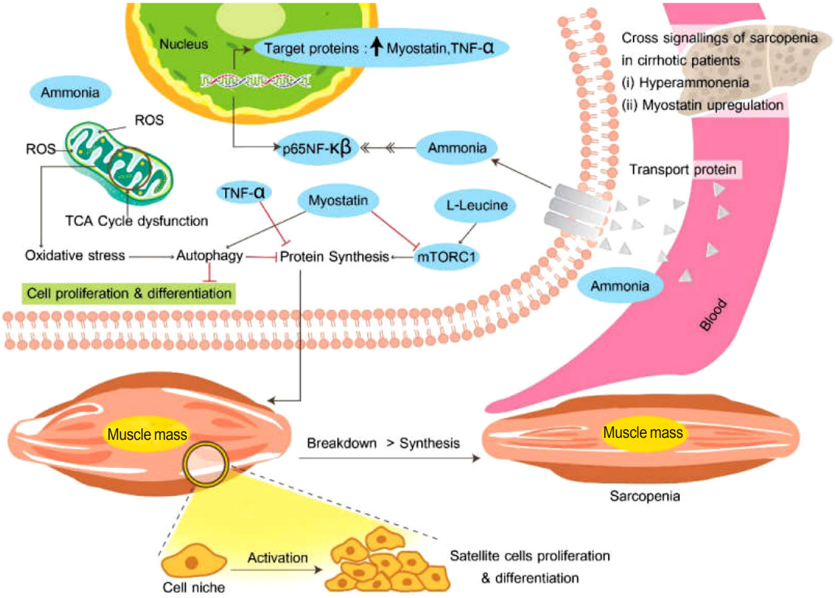


Figure 1 Overview of the sarcopenia-related underlying mechanisms in liver cirrhosis, particular with the crosstalk signals of hyperammonemia and myostatin upregulation.

help these cirrhotic patients from the adverse tortures and outcomes in the future.

References

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol 2019;70:151-71.
2. Kalafateli M, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Impact of muscle wasting on survival in patients with liver cirrhosis. World J Gastroenterol 2015;21:7357-61.
3. Zambrano DN, Xiao J, Prado CM, Gonzalez MC. Patient-Generated Subjective Global Assessment and Computed Tomography in the assessment of malnutrition and sarcopenia in patients with cirrhosis: Is there any association? Clin Nutr 2020;39:1535-40.
4. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. Alcohol Res 2017;38:147-61.
5. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: Benefits of antiviral therapy. J Hepatol 2012;57:442-50.
6. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatol 2006;43:99-112.
7. Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. J. Hepatol 2016;65:1232-44.
8. Bojko M. Causes of Sarcopenia in Liver Cirrhosis. Clin Liver Dis 2019;14:167-70.
9. Kim G, Kang SH, Kim MY, Baik SK. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. PLOS One 2017;12:1-16.
10. Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International

Liver Transplantation Society 2012;18:1209-16.

11. Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, Nakashita S, Ide Y, Miyoshi A, et al. Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. Hepatol. Res: the official journal of the Japan Society of Hepatology 2016;46:201-8.
12. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: Contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. Clin Liver Dis 2012;16:95-131.
13. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, Loza MAJ. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. J. Gastroenterol 2019;54:845-59.
14. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010;39:412-23.
15. Van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, Van Rosmalen J, Metselaar HJ, JN IJ. Systematic review and meta-analysis of the impact of computed tomography-assessed skeletal muscle mass on outcome in patients awaiting or undergoing liver transplantation. Am J Transplant: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2016;16:2277-92.
16. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. JAMDA 2020;21:300-307.
17. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. J Am Geriatr Soc 2008;56:1710-1715.
18. Mijnarends DM, Meijers JM, Halfens RJ, et al. Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community dwelling older people: A systematic review. J Am Med Dir Assoc 2013;14:170-8.
19. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, et al. Estimation of skeletal muscle

mass by bioelectrical impedance analysis. J Appl Physiol 2000;89:465-71.

20. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Battaglini CL, Williams GR. Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Sarcopenia in Patients with Cancer: A Systematic Review. The Oncologist 2020;25:170-82.
21. Cooper R, Kuh D, Hardy R, Mortality Review Group; FALCon and HALCyon Study Teams. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;341:c4467.
22. Editorial, Meeting the needs of an aging population in China: Public health and policy implications. J Clin Gerontol Geriatr 2013;4:31-2.
23. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. JAMDA 2014;15:95-101.
24. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. Hepatol. Res: the official journal of the Japan Society of Hepatology 2016;46:951-63.
25. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019;48:16-31.
26. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: the Geelong osteoporosis study. Calcif Tissue Int 2014;94:363-72.
27. Qiu J, Tsien C, Thapalaya S, Narayanan A, Weihl CC, Ching JK, et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012;303:983-93.
28. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-kappaB-mediated mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110:18162-7.
29. Tsien C, Davuluri G, Singh D, Allawy A, Ten Have G AM, Thapaliya S, et al.

Metabolic and molecular responses to leucine enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. Hepatol 2015;61:2018-29.

30. Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2017;8:864-9.
31. Dhaliwal A, Armstrong MJ. Sarcopenia in cirrhosis: A practical overview. Clin Med (Lond) 2020;20:489492.
32. Cursio R, Colosetti P, Codogno P, Cuervo A, Shen HM. The role of autophagy in liver diseases: Mechanisms and potential therapeutic targets. BioMed Res Int 2015;Article ID480508:1-2.
33. Zhang P, Liang X, Shan I, Jiang Q, Deng C, Zheng R, et.al. mTOR is necessary for proper satellite cell activity and skeletal muscle regeneration. Biochem Biophys Res Commun 2015;463:102-8.
34. Wang M, Mou Y, Da Y, Yuan X, Yan F, Lan W, et.al. Effects of mammalian target of rapamycin on proliferation, apoptosis and differentiation of myoblasts undergoing mechanical stress. Am J Transl Res 2018;10:4173-82.
35. Lin SY, Chen WY, Lee FY, Huang CJ, Sheu WHH. Activation of ubiquitin-proteasome pathway is involved in skeletal muscle wasting in a rat model with biliary cirrhosis: potential role of TNF-alpha. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005;288:493-501.
36. Dam G, Aamann L, Vistrup H, Gluud LL. The role of Branched chain amino acids in the treatment of hepatic encephalopathy. JCEH 2018;8:448-51.
37. Dhaliwal A, Towey J, Lord JM, Armstrong M, Elsharkawy AM. Nutrition in liver cirrhosis: a case-based overview. Frontline Gastroenterol 2020;11:155-61.
38. Meijer AJ, Lorin SV, Blommaart EF, Codogno P. Regulation of autophagy by amino acids and MTOR-dependent signal transduction. Amino Acids 2015;47:2037-63.
39. McDaniel J, Davuluri G, Hill EA, Moyer M, Runkana A, Prayson R, et al. Hyper-ammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2016;310:163-70.

40. Sinclair M, Gow PJ, Grossman M, Angus PW. Review article: sarcopenia in cirrhosis-aetiology, implications and potential therapeutic interventions. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:765-77.
41. Tandon P, Ismond K, Riess K, Rojo AD, Judaibi BA, Dunn MA, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. J Hepatol 2018;69:1164-77.
42. Rojo AD, Margáin AR, Loza AJM, Rodríguez RUM, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. Liver Transpl 2018;24:122-39.
43. Williams FR, Berzigotti A, Lord JM, Lai JC, Armstrong MJ. Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2019;50:988-1000.

Why is Fructose a “bad” Sugar for your Liver?

Maneerat Chayanupatkul, MD

High fructose diet has been shown in pre-clinical and clinical studies to induce non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[1,2]. This is believed to be caused by fructose-induced de novo lipogenesis, ATP depletion, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress[3]. Once transported into the hepatocyte using glucose transporter 2[4], fructose is rapidly phosphorylated by fructokinase C and ATP to form fructose-1-phosphate. This process occurs without proper negative feedback mechanism leading to intracellular ATP and phosphate depletion when the fructose consumption is high. Fructose-1-phosphate is then converted to dihydroxylacetone phosphate and glyceraldehyde-3-phosphate. Both intermediates are precursors for glycerol which is a substrate for triglyceride and phospholipid biosynthesis. Moreover, high fructose diet has been shown to increase fructokinase levels in the liver. Fructokinase can then induce acetyl-coA carboxylase (ACC) and fatty acid synthase (FAS) expression, both of which are important enzymes in de novo lipogenesis[5].

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

The reduction of intracellular phosphate from fructose metabolism drives the production of uric acid, hence the common finding of hyperuricemia in patients with NAFLD. Uric acid concomitantly activates NADPH oxidase (NOX) leading to mitochondrial oxidative stress. The decline of aconitase-2 activity from mitochondrial oxidative stress results in citrate and cytosolic acetyl-CoA excess, both of which stimulate lipogenesis[6]. Through the unfolded protein response, NOX-induced oxidative stress also promotes endoplasmic reticulum (ER) stress, which subsequently activates sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1), an important transcriptional factor for lipogenic genes, such as ACC1, FAS, and stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1)[7].

Fructose metabolism by small intestinal cells can also cause ATP depletion in the enterocytes resulting in increased gut permeability and endotoxemia. Endotoxin then activates Kupffer cells via toll-like receptors 4, which leads to the production of tumor necrosis factor-alpha (TNF-α). This inflammatory cytokine induces lipogenic gene expression, such as ACC, FAS, and SREBP1, thereby promoting hepatic fat accumulation[8].

Unlike glucose, fructose metabolism is not tightly controlled by insulin and excess fructose is more likely to be converted into fat rather than glycogen because of the aforementioned mechanisms. It is not surprising that high fructose consumption is an important risk factor of NAFLD.

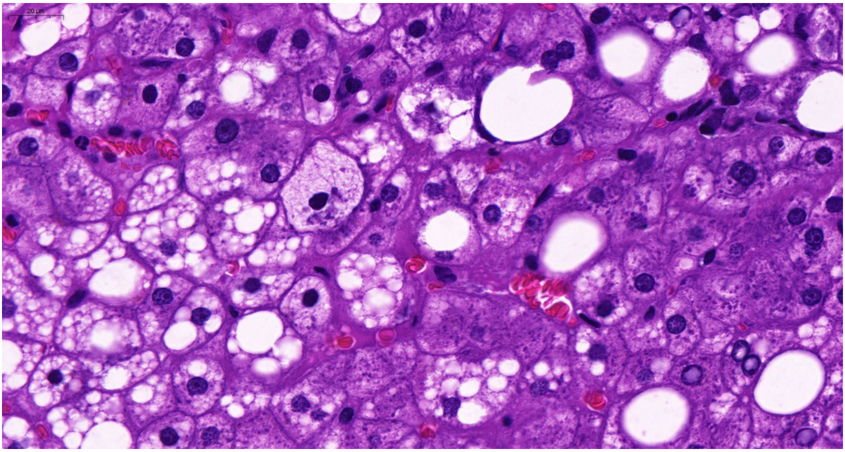
References

1. Klaikeaw N, Wongphoom J, Werawatganon D, Chayanupatkul M, Siriviriyakul P. Anti-inflammatory and anti-oxidant effects of aloe vera in rats with non-alcoholic steatohepatitis. World J Hepatol 2020;12:363-77.
2. DiNicolantonio JJ, Subramonian AM, O'Keefe JH. Added fructose as a principal driver of non-alcoholic fatty liver disease: a public health crisis. Open Heart 2017;4:e000631.
3. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2018;68:1063-75.
4. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th Edition: Saunders; 2015.
5. Softic S, Gupta MK, Wang GX, et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. J Clin Invest 2017;127:4059-74.
6. Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. J Biol Chem 2012;287:40732-44.
7. Choi YJ, Shin HS, Choi HS, et al. Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. Lab Invest 2014;94:1114-25.
8. Todoric J, Di Caro G, Reibe S, et al. Fructose stimulated de novo lipogenesis is promoted by inflammation. Nature Metabolism 2020;2:1034-45.

GI Snapshot

Key Histopathology of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)

Mongkon Charoenpitakchai, MD



This photomicrograph shows features of steatohepatitis including macrovesicular steatosis, hepatocyte ballooning and Mallory-Denk bodies.

Department of Pathology, Phramongkutklao College of Medicine

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ .... เดือน .... พ.ศ. ....

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย’’
โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายระเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [ ] นายแพทย์ [ ] แพทย์หญิง

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

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
   1. ใบสมัครสมาชิกฯ
   2. ค่าสมัครสมาชิกฯ จำนวน 1,000 บาท (ตลอดชีพ)

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

หมายเหตุ: ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์ต่อได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯแล้วเท่านั้น

พร้อมกันนี้ ข้าพเจ้าได้ชำระเงินเป็นค่าสมัครสมาชิกตลอดชีพแล้ว เป็นเงิน 1,000.00 บาท (=หนึ่งพันบาทถ้วน=) ซึ่งข้าพเจ้า
ได้ชำระเป็น [ ] เงินสด [ ] เช็คธนาคาร .... สาขา .... เลขที่ .... ลงวันที่ ....

ลงชื่อ ....

(..)