การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับอินเตอร์ลิวคิน ชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ใน ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการนอนอัลเซอร์ ดิสเปปเซีย ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

นาย รัฐกร วิไลชนม์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2545
ISBN 974-17-2429-2
ลิขสิทธิ์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSOCIATION OF INTERLEUKINS 1β, 6 AND 8 IN GASTRIC CANCER GASTRIC ULCER AND NONULCER DYSPEPSIA WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION

Mr. Ratha-korn Vilaichone

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy Program in Science Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic year 2002

ISBN 974-17-2429-2

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับอินเตอร์ลิวคิน ชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการ นอนอัลเซอร์ ดิสเปปเซีย ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร
โดย	นาย รัฐกร วิไลชนม์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประพันธ์ ภานุภาค
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

…….. คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

…….. ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ จิตร สิทธีอมร)

…….. อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประพันธ์ ภานุภาค)

…….. อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย)

…….. กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม)

…….. กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. สมหญิง ธัมวาสร)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รัฐกร วิไลชนม์ : การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับอินเตอร์ลิวคิน ชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการ นอนอัลเซอร์ ดิสเปปเซีย ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (ASSOCIATION OF INTERLEUKINS 1β, 6 AND 8 IN GASTRIC CANCER GASTRIC ULCER AND NONULCER DYSPEPSIA WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. ประพันธ์ ภานุภาค, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. วโรชา มหาชัย, รศ. นพ. เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม ; 62 หน้า. ISBN 974-17-2429-2.

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่บริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหารกระตุ้นการสร้าง proinflammatory cytokines หลายชนิด เช่น อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ8 เป็นต้น ซึ่งการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าอินเตอร์ลิวคินทั้ง 3 ชนิดนี้อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ดีในปัจจุบันนี้ยังไม่มีการศึกษาที่ประเมินความสัมพันธ์ที่ชัดเจนของการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 กับโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารและซีรั่ม ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเปรียบเทียบกับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารและ ผู้ป่วยกลุ่มอาการ nonulcer dyspepsia (NUD)

ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมดจำนวน 172 ราย แบ่งเป็นเพศหญิง 79 ราย เพศชาย 93 รายประกอบด้วย ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร 50 ราย ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร 69 ราย ผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD 53 ราย ชิ้นเนื้อตัวอย่างกระเพาะอาหารในการศึกษาระดับของอินเตอร์ลิวคินครั้งนี้ใช้เนื้อเยื่อกระเพาะอาหารบริเวณขอบแผลในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารและผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร สำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการNUDใช้เนื้อเยื่อกระเพาะอาหารปกติบริเวณ antrum การวัดระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร และซีรั่มใช้วิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

จากผลการศึกษาพบว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร(87%) และ ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร (80%) นั้นสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD (47%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารมีค่าสูงกว่าผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารและผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งความสัมพันธ์นี้พบเฉพาะในกลุ่มที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เท่านั้น ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร (พิโคกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมโปรตีน) ของกลุ่มที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (450 vs. 21.7: p <0.01, 66.6 vs. 4.2: p <0.05 and 2,762 vs. 319: p <0.01, ตามลำดับ) ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ของกลุ่มที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มีค่าสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (207 vs. 96: p <0.05, and 1,115 vs. 217: p <0.001, ตามลำดับ) อย่างไรก็ดีไม่พบความแตกต่างของระดับอินเตอร์ลิวคินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* การศึกษาครั้งนี้ยังพบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารที่มากกว่า 1,100 ,60 และ 2,550 พิโคกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมโปรตีนตามลำดับ มีโอกาสการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารมากขึ้น (adjusted odds ratio [OR] = 5.4 และ 95% confidence interval [CI] = 1.8-16.1, OR = 4.1 และ 95%CI = 1.7-9.8 , OR = 2.9 และ 95%CI = 1.3-6.5 ตามลำดับ) สาหรับระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่มไม่มีความสัมพันธ์กับชนิดของโรคไม่ว่าจะเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร แผลในกระเพาะอาหาร หรือ NUD และไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

กล่าวโดยสรุปว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารมีความสัมพันธ์กับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* อย่างชัดเจน อินเตอร์ลิวคินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารเหล่านี้ น่าจะมีส่วนสำคัญต่อขบวนการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารโดยผ่านทางการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และสามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างมะเร็งกระเพาะอาหาร และแผลในกระเพาะอาหารได้อีกด้วย

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา 2545	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4375256130 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)
KEY WORD: INTERLEUKINS/ GASTRIC CANCER/ GASTRIC ULCER/ NONULCER DYSPEPSIA/ HELICOBACTER PYLOR

RATHA-KORN VILAICHONE : ASSOCIATION OF INTERLEUKINS 1β, 6 AND 8 IN GASTRIC CANCER , GASTRIC ULCER AND NONULCER DYSPEPSIA WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION. DISSERTATION ADVISOR : PROF. PRAPHAN PHANUPHAK, M.D., Ph.D., DISSERTATION CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. VAROCHA MAHACHAI, M.D., ASSOC. PROF. KIAT RUXRUNGTHAM, M.D.; 62 p. ISBN 974-17-2429-2.

Helicobacter pylori infected gastric mucosa has been shown to have elevated levels of proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-1β, IL-6 and IL-8. Because these cytokines have been shown to enhance the development of certain cancers, we examined the relationship between cytokines levels and *H. pylori* infection from patients with gastric cancers, gastric ulcers, and non-ulcer dyspepsia (NUD).

The author examined total of 172 patients including 50 patients with gastric cancer, 69 with gastric ulcer and 53 with NUD. Gastric biopsy samples were obtained from cancer margin (cancer patients), ulcer margin (ulcer patients) and antral mucosa (NUD patients). Cytokines levels from serum and biopsy homogenates were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The prevalence of *H. pylori* infection was significantly higher in patients with gastric cancer (87%) or gastric ulcer (80%) than those with NUD (47%). Furthermore, mucosal IL-1β, IL-6 and IL-8 levels in gastric cancer patients were significantly higher than gastric ulcer and NUD patients respective of *H. pylori* infection. In gastric cancer patients, mucosal IL-1β, IL-6 and IL-8 levels (median pg/mg protein) were significantly higher in *H. pylori* positive cases compared with *H. pylori* negative cases (450 vs. 21.7: $p < 0.01$, 66.6 vs. 4.2: $p < 0.05$ and 2,762 vs. 319: $p < 0.01$, respectively). In NUD patients, mucosal IL-1β and IL-8 levels were significantly associated with *H. pylori* infection (207 vs. 96: $p < 0.05$, and 1,115 vs. 217: $p < 0.001$, respectively), whereas these relations were not observed in gastric ulcer patients. We used a ROC curve to obtain a cut-off mucosal cytokine level to separate biopsies from the margin of a gastric cancer from the margin of a benign ulcer(the cut-off point of 1,100 pg/mg protein for IL-1β, 60 pg/mg protein for IL-6 and 2,550 pg/mg protein for IL-8). Mucosal cytokine levels above the cut-off point were significantly associated with gastric cancer (adjusted odds ratio [OR] = 5.4 and 95% confidence interval [CI] = 1.8-16.1 for IL-1β, OR = 4.1 and 95% CI = 1.7-9.8 for IL-6, and OR = 2.9 and 95% CI = 1.3-6.5 for IL-8). Serum cytokines levels did not associate with clinical outcome as well as *H. pylori* status.

Mucosal cytokines may play a role in the pathogenesis of *H. pylori*-related gastric cancer. Measuring cytokine levels may also assist in distinguishing benign from malignant gastric ulcers.

Department Medicine	Student's signature
Field of study Medicine	Advisor's signature
Academic year 2002	Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ประพันธ์ ภานุภาค รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย และ รองศาสตราจารย์นายแพทย์เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม ที่ให้คำปรึกษาตลอดจนดูแลและควบคุมงานวิจัยนี้จนสำเร็จลุล่วงด้วยดี และกราบขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. สมหญิง ธัมวาสร ที่ให้คำแนะนำการทำงานในห้องปฏิบัติการอย่างดียิ่ง นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์เดวิด เกรแฮม และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ดร. โยชิโอะ ยามาโอกา ที่ให้คำแนะนำที่มีคุณค่าในการประมวลผลข้อมูล อภิปรายผลการศึกษาตลอดจนให้ความรู้ด้านโรคทางเดินอาหารและดูแลเป็นอย่างดียิ่งตลอดเวลาที่ผู้วิจัยศึกษา ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. เนาวรัตน์ – อาจารย์สุณี วิไลชนม์ คุณพ่อและคุณแม่ที่ให้ความรัก ความเอาใจใส่เสมอมา ขอขอบคุณ แพทย์หญิงเอมอร วิไลชนม์ ภรรยาอันเป็นที่รักซึ่งเสียสละดูแลครอบครัวจนผู้วิจัยสามารถปฏิบัติงานจนสำเร็จ ขอขอบพระคุณ คุณไพฑูรณ์ – คุณปรานี วนาพรรณ์สำหรับที่พักอาศัยอันอบอุ่น ความเอาใจใส่อย่างดีเยี่ยมตลอดเวลาที่ผู้วิจัยปฏิบัติงาน ณ ประเทศสหรัฐอเมริกา

ขอขอบคุณ คุณสมบูรณ์ หนูไข่ คุณพนารัตน์ ไทยใหม่ และคุณจินตนา เปรมประชา ที่ช่วยประสานงานด้านห้องปฏิบัติการจนงานวิจัยสำเร็จ สุดท้ายนี้ขอขอบคุณชมรมวิจัยโรคกระเพาะอาหารแห่งประเทศไทยที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลบางส่วนในงานวิจัย และขอขอบคุณ ทุนรัชดาสมโภชฯ ที่ให้ทุนการศึกษาวิจัย ความดีและประโยชน์อันเกิดจากงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยขอมอบให้แก่ผู้ป่วยโรคทางเดินอาหารทุกท่านที่เข้าร่วมในงานวิจัยนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ฌ

สารบัญรูป..... ญ

บทที่

1. บทนำ..... 1

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย..... 1

สมมติฐานการวิจัย..... 2

วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 2

กรอบแนวคิดในการวิจัย..... 2

ข้อตกลงเบื้องต้น..... 3

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย..... 3

การดำเนินการวิจัยโดยย่อ..... 3

2. เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 4

มะเร็งกระเพาะอาหาร..... 4

ระบาดวิทยา..... 4

สาเหตุการเกิดโรคและปัจจัยเสี่ยง..... 5

อาการและอาการแสดง..... 6

การวินิจฉัย..... 7

ระยะต่าง ๆ ของมะเร็งกระเพาะอาหาร..... 9

ความสัมพันธ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารกับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.... 13

การรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร..... 14

การพยากรณ์โรค..... 14

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และการเกิดโรคในระบบทางเดินอาหาร..... 21

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

ความสำคัญของอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ เชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และมะเร็งกระเพาะอาหาร…… 26

3. เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง…… 29

วัสดุและวิธีการ…….... 30

ประชากรที่ศึกษา……..... 30

ขนาดตัวอย่าง…… 30

วิธีการ…… 30

การเก็บรวบรวมข้อมูล…….. 31

การวิเคราะห์ข้อมูล…… 31

4. ผลการวิจัย……... 33

5. อภิปรายผลการวิจัย……. 43

6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ……. 45

รายการอ้างอิง…….. 46

ภาคผนวก……..…… 56

ประวัติผู้วิจัย…… 62

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 2.1	แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร.....	5
ตารางที่ 2.2	แสดงอาการและอาการแสดงในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร.....	7
ตารางที่ 2.3	แสดงระยะของมะเร็งกระเพาะอาหารแบ่งโดยวิธี TNM.....	10
ตารางที่ 2.4	แสดงความแม่นยำในการวินิจฉัยระยะต่างๆ ของมะเร็งกระเพาะอาหาร.....	12
ตารางที่ 2.5	แสดงการพยากรณ์โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร.....	15
ตารางที่ 2.6	ปัจจัยที่สำคัญในการเจริญเติบโตและการเกิดโรคของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*.....	18
ตารางที่ 2.7	แสดงสูตรยากำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่แนะนำโดยสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย.....	25
ตารางที่ 4.1	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	33
ตารางที่ 4.2	แสดงอาการนำของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่เข้าร่วมวิจัย.....	34
ตารางที่ 4.3	แสดงการวินิจฉัยการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่เข้าร่วมวิจัย.....	35
ตารางที่ 4.4	แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม.....	36
ตารางที่ 4.5	แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย และ ความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*.....	36
ตารางที่ 4.6	แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารและโอกาสการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร.....	39
ตารางที่ 4.7	แสดงความหนาแน่นของเม็ดเลือดขาวบริเวณขอบแผลในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร.....	40
ตารางที่ 4.8	ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ8 ในซีรั่มของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม..	40
ตารางที่ 4.9	แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิด 1เบต้า 6 และ8 ในซีรั่มของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*.....	41

สารบัญรูป

		หน้า
รูปที่ 2.1	แสดงแผลมะเร็งกระเพาะอาหารและแผลกระเพาะอาหารธรรมดา……	8
รูปที่ 2.2	Barium swallowing แสดงลักษณะ fixed narrowingที่บริเวณส่วนปลายของ gastric body ของมะเร็งกระเพาะอาหาร.....	9
รูปที่ 2.3	แสดงลักษณะ well-enhanced lesion ที่บริเวณ gastric antrum จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์.....	11
รูปที่ 2.4	แสดงระยะต่างๆ โดย EUSของมะเร็งกระเพาะอาหารแบ่งโดยวิธี TNM…….	12
รูปที่ 2.5	แสดงมะเร็งกระจายไปยังชั้น musculalis propria (T2) ของกระเพาะอาหารโดย EUS……..	12
รูปที่ 2.6	แสดงเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*จำนวนมากที่บริเวณมูกของเยื่อบุกระเพาะอาหาร……..	16
รูปที่ 2.7	แสดงเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*จากกล้องจุลทรรศ์อิเลคตรอน……	17
รูปที่ 2.8	แสดงถึงหลักการของ urea breath test (UBT)……..	20
รูปที่ 2.9	สมมุติฐานในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารจากเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*...	27
รูปที่ 4.1 ก	แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย และความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*.....……	37
รูปที่ 4.1 ข	แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*.....……..	38
รูปที่ 4.1 ค	แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*.....……..	38

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

มะเร็งกระเพาะอาหารเป็นปัญหาสำคัญ ที่พบได้ในผู้ป่วยของทุกประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจน ทำให้ยังไม่มีวิธีการที่ให้ผลดีในการป้องกันการเกิดโรค ในประเทศไทยพบว่ามะเร็งกระเพาะอาหารเป็นสาเหตุอันดับที่ 6 ของมะเร็งในผู้ชาย และอันดับที่ 9 ของมะเร็งในผู้หญิง และมีความชุกประมาณ 3.9 : 100,000 คน และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ค่อนข้างต่ำคือ 5% ถึง 15% เท่านั้น อย่างไรก็ดีพบว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เป็นสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคนี้ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบหลักฐานว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* น่าจะมีบทบาทสำคัญในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร[1,2] สำหรับกลไกของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารจากเชื้อนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดและผลของการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*.นั้นขึ้นกับปัจจัยหลายประการเช่น ปัจจัยจากผู้ป่วย ปัจจัยของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*เอง (เช่น virulence factors) ปัจจัยจากสภาพแวดล้อม หรือเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นั้นมีความสัมพันธ์กับปริมาณของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 ในเซลเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร [3-5] การศึกษาต่อมาพบว่าอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 เหล่านี้นั้นอาจมีบทบาทต่อการเกิดมะเร็ง[6-8] ในด้านของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า นั้นพบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 พบมีปริมาณสูงขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร[7] สำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 นั้นพบว่ามีหลายหน้าที่โดยเฉพาะมีผลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และมีบทบาทสำคัญต่อการเจริญเติบโตของเนื้องอกหลายชนิดเช่น มะเร็งของไต มะเร็งเม็ดเลือดชนิด multiple myeloma เป็นต้น[9,10] นอกจากนี้ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ในซีรั่มยังมีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับมะเร็งหลายชนิดรวมถึงมะเร็งกระเพาะอาหาร[6] สำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8 เชื่อว่ามีความสำคัญต่อการสร้างเส้นเลือดของเนื้องอกหลายชนิด และมีการศึกษาพบว่ายีนที่ทำหน้าที่ในการผลิตอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8 มีความสัมพันธ์กับปริมาณเส้นเลือดที่เลี้ยงมะเร็งกระเพาะอาหาร[8] อย่างไรก็ดีการศึกษาเหล่านี้ไม่ได้กล่าวถึง ความสัมพันธ์ระหว่างอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 และการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ของเนื้อเยื่อในกระเพาะอาหารอย่างชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร (in vivo study) และไม่มีการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารมาก่อน อย่างไรก็ดีเนื่องจากมีหลักฐานจากหลายการศึกษาพบความ

สำคัญของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 และมะเร็งกระเพาะอาหารมาบ้างแล้ว[6-8] การศึกษานี้จึงศึกษาอินเตอร์ลิวคินทั้ง 3 ชนิดเพิ่มเติม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารและซีรั่ม ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเปรียบเทียบกับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการ nonulcer dyspepsia (NUD) เพื่ออธิบายถึงพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* อันจะเป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะเริ่มแรกให้ดีขึ้น และเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพต่อไปในอนาคต

สมมติฐานการวิจัย

ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มีความสัมพันธ์กับระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารและผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่มและเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เปรียบเทียบกับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารและผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* กับระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่ม และในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เปรียบเทียบกับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD

กรอบแนวคิดในการวิจัย

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานในผู้ป่วยจำนวนมากมาย การศึกษาให้เข้าใจถึงกลไกการเกิดโรค จะช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยการติดเชื้อชนิดนี้ได้อย่างแม่นยำและรวดเร็วยิ่งขึ้น ช่วยให้การรักษามีประสิทธิ ภาพมากขึ้น นอกจากนี้ยังช่วยเป็นความรู้พื้นฐาน เพื่อการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับมะเร็งกระเพาะอาหาร ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ต่อไปในอนาคต

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. มะเร็งกระเพาะอาหาร หมายถึงการพบแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งตรวจพบโดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และตัดชิ้นเนื้อ พิสูจน์โดยการตรวจจุลพยาธิวิทยา
2. แผลในกระเพาะอาหาร หมายถึงการพบแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งตรวจพบโดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์โดยการตรวจจุลพยาธิวิทยาว่าไม่ใช่มะเร็งกระเพาะอาหาร
3. nonulcer dyspepsia(NUD) หมายถึงกลุ่มอาการปวดหรือไม่สบายท้องส่วนบนซึ่งตรวจไม่พบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน
4. การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* หมายถึงการติดเชื้อแบคทีเรียกรัมลบ รูปร่างเป็นเกลียว สามารถตรวจได้โดยการเพาะเชื้อ หรือการตรวจพบโดยวิธีการต่างๆอย่างน้อย 2 วิธีดังนี้คือ ปฏิกิริยาลูกโซ่ไพลีเมอเรส การตรวจพบเชื้อนี้โดยวิธีจุลพยาธิวิทยา การตรวจปฏิกิริยายูริเอส ได้ผลบวก หรือการตรวจโดยน้ำเหลืองวิทยา

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ผลการศึกษานี้จะช่วยให้เข้าใจกลไกการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร และความสัมพันธ์กับการเกิดโรคของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เพื่อเพิ่มพูนความรู้ความเข้าใจกลไกการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารให้มากขึ้น อันจะเป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยโรคในระยะเริ่มแรก

การดำเนินการวิจัยโดยย่อ

เป็นการวิจัยแบบ cross sectional analysis ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่ม และเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เปรียบเทียบกับของผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และของผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD ที่มารับการรักษาที่หน่วยทางเดินอาหาร รพ.จุฬาลงกรณ์ รพ.ศิริราช รพ.รามาธิบดี รพ.ราชวิถี รพ.ตำรวจ รพ.วชิระ รพ.มหาราชนครเชียงใหม่ รพ.ศรีนครินทร์ (ขอนแก่น) และรพ. สงขลานครินทร์

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

มะเร็งกระเพาะอาหาร

มะเร็งกระเพาะอาหารยังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ มีรายงานว่ามะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสอง[11] ของการเสียชีวิตจากมะเร็งทั้งหมดในโลก ดังนั้นการเข้าใจถึงสาเหตุของโรค ปัจจัยเสี่ยง อาการ และอาการแสดงของของโรค ตลอดจนการวินิจฉัยและการรักษาที่ถูกต้อง มีความสำคัญอย่างยิ่งในการดูแลผู้ป่วย เพื่อในการรักษาประสบผลสำเร็จ

ระบาดวิทยา

มะเร็งกระเพาะอาหาร สามารถพบได้ในทุกประเทศทั่วโลก ในปัจจุบันพบว่ามีอุบัติการณ์ลดลงโดยเฉพาะประเทศที่พัฒนาแล้ว ดังเช่นในประเทศสหรัฐอเมริกา พบ 33 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน ใน ปี ค.ศ. 1930 ลดลงเหลือ 3.7 คน ต่อประชากรหนึ่งแสนคน ในปี ค.ศ. 1990 เชื่อว่าอาจเกิดจากสภาวะแวดล้อมที่ดีขึ้น ตลอดจนความพยายามป้องกัน รวมถึงการสืบค้นหาโรค และรักษาโรคตั้งแต่ระยะเริ่มแรก[12] สามารถแบ่งมะเร็งกระเพาะอาหารออกได้เป็น 2 ชนิด คือ ชนิด intestinal และชนิด diffuse ซึ่งมีความรุนแรงมากกว่า และการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าชนิดแรก พบว่ามะเร็งกระเพาะอาหารชนิด intestinal นี่เอง ซึ่งพบอุบัติการณ์แตกต่างกันในประเทศต่างๆ และพบอุบัติการณ์การเกิดลดลงในปัจจุบัน สำหรับชนิด diffuse นั้น พบว่าอุบัติการณ์ไม่ต่างกันในประเทศต่างๆ และอุบัติการณ์ไม่ลดลงตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบัน อย่างไรก็ดีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารแตกต่างค่อนข้างมากในแต่ละประเทศ โดยพบว่ามีอุบัติการณ์สูงในประเทศ ญี่ปุ่น จีน รัสเซีย อเมริกาใต้ และประเทศในแถบยุโรปตะวันออก และพบอุบัติการณ์ต่ำใน ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ อิสราเอล ประเทศในแถบอเมริกาเหนือและยุโรปตะวันตก โดยเชื่อว่าสภาวะแวดล้อม อาหาร และสภาวะทางเศรษฐกิจ เป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดโรค นอกจากนี้ยังพบว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร* ก็น่าจะเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดโรค[13-17] อายุโดยเฉลี่ยของการเกิดโรค มักพบในอายุ 65 ปี ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ต่ำ แต่มักจะพบในอายุที่ต่ำกว่าคือประมาณ 55 ปี ในประเทศที่มีอุบัติการณ์การเกิดโรคสูง พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 1.7 เท่า

สำหรับในประเทศไทย มีรายงานโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 518 คน โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2 เท่า อายุที่พบอยู่ระหว่าง 50-60 ปี โดยพบว่าส่วนใหญ่พบเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด adenocarcinoma (84%)[18, 19] ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดของมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดนี้ต่อไป

สาเหตุการเกิดโรคและปัจจัยเสี่ยง

สาเหตุของการเกิดโรคในปัจจุบันยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด[20, 21] เชื่อว่าน่าจะเป็นจากหลายปัจจัยร่วมกัน[11] ซึ่งมีการรวบรวมถึงปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 2.1 ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้อาจมีประโยชน์ในการช่วยค้นหาผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารสูง ทำให้สามารถวินิจฉัยได้ในระยะแรกของโรค จะสังเกตได้ว่าปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ ส่วนใหญ่จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารที่ส่วนปลายของกระเพาะอาหาร ยกเว้นภาวะ Barrett's esophagus ที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งที่บริเวณรอยต่อของหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร[22]

ตารางที่ 2.1 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจนและควรมีการตรวจหา</u>

ภาวะ high-grade dysplasia ของเยื่อบุกระเพาะอาหาร

Familial adenomatous polyposis

เนื้องอกชนิด adenoma ของกระเพาะอาหาร

ภาวะ Barrett's esophagus

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจน</u>

ภาวะ intesitinal metaplasia ของเยื่อบุกระเพาะอาหาร

ภาวะ chronic atrophic gastritis

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

ภาวะ heriditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch II)

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่น่าจะเป็นสาเหตุ</u>

ภายหลังการตัดกระเพาะอาหารโดยเฉพาะมากกว่า 20 ปี

ภาวะ pernicious anemia

ตารางที่ 2.1 (ต่อ) แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่อาจเป็นสาเหตุ</u>

ภาวะ Peutz-Jeghers syndrome

โรค Menetrier's เนื้องอกชนิด harmatoma ของกระเพาะอาหาร

การสูบบุหรี่

ความยากจน

อาหารบางประเภท เช่น อาหารรสเค็ม รมควัน และมีใยอาหารต่ำ

ดื่มแอลกอฮอล์

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนชัดเจน</u>

hyperplastic polyp และ fundic gland polyp ของกระเพาะอาหาร

แผลในกระเพาะอาหาร

อาการและอาการแสดง

ส่วนใหญ่จะสามารถวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหารได้ในรายที่มีอาการแล้ว หรือมีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น[23] ยกเว้นในประเทศญี่ปุ่น ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารสูงมาก จึงได้มีการสืบค้นหาโรคนี้ในระยะเริ่มแรกอย่างจริงจังในระดับชาติตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 ทำให้พบโรคนี้ในระยะแรกมากขึ้น เรียกว่า early gastric cancer (EGC) ซึ่งส่วนใหญ่มักยังไม่แสดงอาการผิดปกติหรืออาจมีอาการผิดปกติเพียงเล็กน้อย เช่น ปวดมวนท้อง คลื่นไส้อาเจียน หรือเบื่ออาหารเล็กน้อย[24] อย่างไรก็ดีในรายที่มีการลุกลามหรือกระจายของมะเร็งแล้ว ซึ่งพบเป็นส่วนใหญ่ของผู้ป่วย มักมีอาการดังนี้ คือ น้ำหนักลด พบประมาณ 60% ของผู้ป่วย ซึ่งอาจเกิดจากการรับประทานอาหารได้น้อย เบื่ออาหาร อาเจียน หรือมีการเพิ่ม metabolism ของร่างกายจากมะเร็ง อาการปวดท้อง พบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วนมากมักจะมีอาการปวดมวนเล็กน้อย ในระยะแรก ต่อมาอาการปวดจะเป็นมากขึ้น และเป็นเกือบตลอดเวลา เมื่อมีการลุกลามของมะเร็ง อาการกลืนลำบากพบได้ประมาณหนึ่งในสี่ของผู้ป่วยทั้งหมด มักเกิดจากการที่มะเร็งไปกดที่บริเวณรอยต่อของกระเพาะอาหาร และหลอดอาหารหรือบริเวณยอดของกระเพาะอาหาร ภาวะซีด พบประมาณ 5-15% เกิดจากการเสียเลือดเรื้อรังจากแผลที่เกิดจากมะเร็ง ซึ่งในระยะแรกจะมีอาการไม่มาก และอาจถูกวินิจฉัยผิดว่าเป็นภาวะซีดจากขาดเหล็กโดยไม่มีการหาสาเหตุเพิ่มเติม[25]

ในกรณีที่มะเร็งมีการลุกลามไปยังอวัยวะอื่นๆ พบว่ามีการกระจายไปยังตับและปอดได้ประมาณ 40% นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมาด้วยต่อมน้ำเหลืองที่ไหปลาร้าข้างซ้าย (Vichow's node) และต่อมน้ำเหลืองบริเวณรอบๆ สะดือ (Sister Mary Joseph's node)โตได้[26, 27] นอกจากนี้อาจมาด้วยท้องมานน้ำ จากการกระจายไปที่เยื่อบุช่องท้อง หรือก้อนในท้องน้อยจากการกระจายไปยังรังไข่ (Krukenberg's tumor)

สำหรับในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารส่วนใหญ่มาด้วยอาการปวดท้อง (60%) เบื่ออาหารน้ำหนักลด (54%) และคลำก้อนได้ในท้อง (38%)[28, 29] อาการและการแสดงของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร แสดงในตาราง 2.2

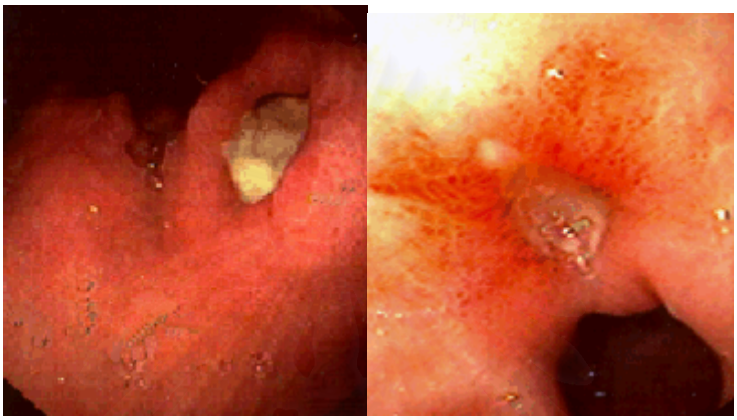
ตารางที่ 2.2 แสดงอาการและอาการแสดงในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร

มะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรก		**มะเร็งกระเพาะอาการระยะสุดท้าย**	
ไม่มีอาการ	80%	น้ำหนักลด	60%
อาการปวดท้องคล้ายโรคแผลเปปติค	10%	ปวดท้อง	50%
คลื่นไส้ อาเจียน	8%	คลื่นไส้อาเจียน	30%
เบื่ออาหาร	8%	เบื่ออาหาร	30%
อิ่มเร็วกว่าปกติ	5%	กลืนลำบาก	25%
น้ำหนักลด	2%	ภาวะซีด	5-15%
		คลำได้ก้อนในท้อง	5%

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหารในกลุ่มที่มีประวัติ และปัจจัยเสี่ยงชัดเจนควรเริ่มด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ซึ่งมีความไวถึงกว่า 90% ในมะเร็งระยะลุกลาม โดยทั่วไปในระยะเริ่มแรกไม่สามารถแยกแผลในกระเพาะอาหารว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ แต่ในระยะลุกลามแผลเนื่องจากมะเร็งมักมีขนาดใหญ่ และจะไม่พบลักษณะ fold ในกระเพาะอาหารวิ่งไปสู่ก้นแผล ดังแสดงความแตกต่าง ในรูปที่ 2.1 นอกจากนี้อาจพบลักษณะเป็นก้อน fungating หรือพบลักษณะ linitis plastica ร่วมด้วย อย่างไรก็ดี ในกรณีที่เป็นแผลในกระเพาะอาหาร แต่ไม่แน่ชัดว่าเป็นมะเร็งหรือไม่ จำนวนและ

ตำแหน่งของการตัดชิ้นเนื้อมีความสำคัญอย่างมากในการวินิจฉัยโรค โดยพบว่าถ้าตัดชิ้นเดียว จะมีความไวประมาณ 70% แต่ถ้าตัด 5-7 ชิ้นขึ้นไปบริเวณขอบแผล และก้นแผล ความไวจะสูงขึ้นถึง 98%[28] อย่างไรก็ดีพบว่าถ้าไม่สามารถตัดชิ้นเนื้อได้ เนื่องจากมีปัญหาเรื่องเลือดออก การทำ brush cytology บริเวณก้นแผลก็สามารถเพิ่มความไวของการวินิจฉัยโรคได้[29]



ก ข

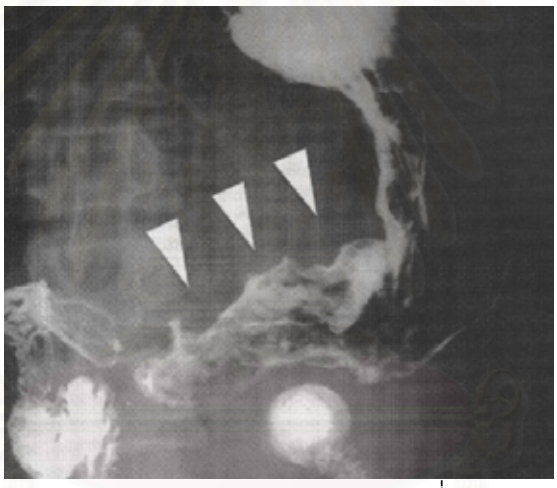
รูปที่ 2.1 **ก** แสดงแผลมะเร็งกระเพาะอาหารจะสังเกตว่าไม่มี fold ของกระเพาะอาหารวิ่งไปสู่ก้นแผล
2.1 **ข** แสดงแผลกระเพาะอาหารธรรมดาจะสังเกตว่ามี fold ของกระเพาะอาหารวิ่งไปสู่ก้นแผล

ในกรณีที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะแรก การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนก็ยังช่วยในการวินิจฉัยโรคได้มาก ซึ่งอาจจะพบรอยโรคเพียงแค่เยื่อบุผิวของกระเพาะอาหารหนาตัวขึ้น มีสีเปลี่ยนไปหรือเป็นแผลขนาดเล็ก การตัดชิ้นเนื้อในบริเวณนี้ไปตรวจสอบพบว่ามีความไวถึง90% ในการวินิจฉัยโรค[30] อย่างไรก็ดีความไวนี้ขึ้นอยู่กับประสบการณ์และความสนใจของแพทย์ผู้ทำการส่องกล้องและการตัดชิ้นเนื้อในตำแหน่งและปริมาณที่เหมาะสม มีรายงานว่าการใช้ congored-methylene blue test สามารถแยกรอยโรคออกจากเยื่อบุผิวปกติของกระเพาะอาหาร ซึ่งจะติดสีน้ำเงินเข้มได้ ซึ่งช่วยในการบอกตำแหน่งของการตัดชิ้นเนื้อให้ถูกต้องยิ่งขึ้น[31]

ในบางกรณีนั้น การทำ barium swallowing อาจได้ประโยชน์ในการวินิจฉัยโรค แต่มักเป็นในระยะลุกลามแล้วเช่นพบลักษณะผิวด้านในกระเพาะอาหารหนาตัวขึ้น ผิดรูปไป หรือพบลักษณะ fixed narrowing ภายในกระเพาะอาหาร แสดงดังรูปที่ 2.2 อย่างไรก็ดี ความไวของการวินิจฉัยโรคขึ้นกับประสบการณ์ของรังสีแพทย์ และมีข้อด้อย คือไม่สามารถตัดชิ้นเนื้อเพื่อช่วยในการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายได้ ในปัจจุบันนี้มีการใช้ endoscopic ultrasonography (EUS)[11] มาใช้ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งในระยะเริ่มแรก รวมถึงสามารถช่วยแยกแผลในกระเพาะอาหารกับมะเร็งกระเพาะอาหารได้ดี ซึ่งมี

รายงานว่าได้ผลดีกว่าการใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan)[32, 33] นอกจากนี้ในเครื่องรุ่นใหม่ยังสามารถใช้เข็มผ่าน probe และเจาะดูดชิ้นเนื้อเพื่อนำมาตรวจสอบได้อีกด้วย[30] อย่างไรก็ดีเครื่องมือชนิดนี้ยังมีราคาแพง ต้องการผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง และยังไม่มีแพร่หลายทั่วไป

สำหรับการสืบค้นโรคในระยะแรกนั้น มีเพียงที่ประเทศญี่ปุ่น ประเทศเดียวในโลก เนื่องจากมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารสูงมาก ถึงกว่า 100 คน ต่อประชากรหนึ่งแสนคน สำหรับการสืบค้นนั้น มีการใช้การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และการทำ barium study ซึ่งได้ผลดีพอสมควรทั้ง 2 วิธี โดยพบว่า 60% ของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นระยะเริ่มแรก และสามารถมีชีวิตอยู่ได้เกิน 10 ปี ถึง 90% หลังทำการรักษา อย่างไรก็ดีมีการศึกษาพบว่าการสืบค้นแบบนี้ไม่คุ้มทุน โดยเฉพาะถ้าทำในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคนี้ต่ำ[11]



รูปที่ 2.2 Barium swallowing แสดงลักษณะ fixed narrowingที่บริเวณส่วนปลายของ gastric body ของมะเร็งกระเพาะอาหาร

ระยะต่าง ๆ ของมะเร็งกระเพาะอาหาร

ระยะของมะเร็งกระเพาะอาหารเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุดที่จะช่วยบอกการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย โดย American Joint Committee for Cancer (AJCC) ได้แบ่งระยะต่างๆ โดยขึ้นกับขนาดของมะเร็ง (T) การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง(N) และการกระจายไปอวัยวะอื่น(M) (TNM classification) ดังนี้

ระยะ	Tis	มีลักษณะเป็นแบบ intraepethelial neoplasia
	T1	มะเร็งจะอยู่เฉพาะในชั้น mucosa และ submucosa เท่านั้น
	T2	มะเร็งกระจายไปไม่เกินชั้น muscularis propria

T3 มะเร็งกระจายไปไม่เกินชั้น serosa

T4 มะเร็งจะกระจายไปอวัยวะข้างเคียงที่อยู่ติดกัน

N0 ไม่พบว่ามีการแพร่กระจายมาที่ต่อมน้ำเหลือง

N1 พบมีการกระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงกระเพาะอาหาร ในระยะไม่เกิน 3 เซนติเมตร จากขอบแผล

N2 พบมีการกระจายมาที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง ซึ่งเกินกว่า 3 เซนติเมตร จากขอบแผล

N3 กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณอื่น

M0 ไม่มีการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น

M1 มีการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ

ซึ่งการแบ่งแบบ TNM นี้ แบ่งได้เป็นระยะ 0 ถึง 4 โดยในระยะเริ่มแรกนั้น จะจำกัดเฉพาะ T1 เท่านั้น สำหรับการแบ่งระยะต่างๆ นั้น แสดงในตารางที่ 2.3[11]

ตารางที่ 2.3 แสดงระยะของมะเร็งกระเพาะอาหารแบ่งโดยวิธี TNM

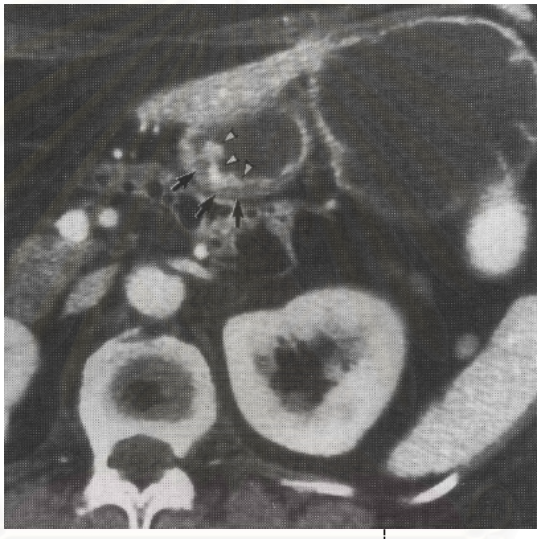
		M0				M1
		N0	N1	N2	N3	
M0	Tis	0	-	-	-	-
	T1	1A	1B	2	4	4
	T2	1B	2	3A	4	4
	T3	2	3A	3B	4	4
	T4	3A	3B	4	4	4
M1		4	4	4	4	4

ระยะ

ระยะ

สำหรับปัจจัยสำคัญในการหาระยะต่าง ๆ ของมะเร็งกระเพาะอาหารคือการซักประวัติและตรวจร่างกายที่ละเอียดและถูกต้อง ตลอดจนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น complete blood count (CBC) เอกซเรย์ปอด และการตรวจการทำงานของตับ ซึ่งอาจบอกถึงตำแหน่งของอวัยวะที่ถูกมะเร็งกระจายไป นอกจากนี้การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) และการทำ EUS ก็สามารถช่วยได้ดีเช่นกัน ซึ่งจะขอกล่าวในรายละเอียดต่อไป

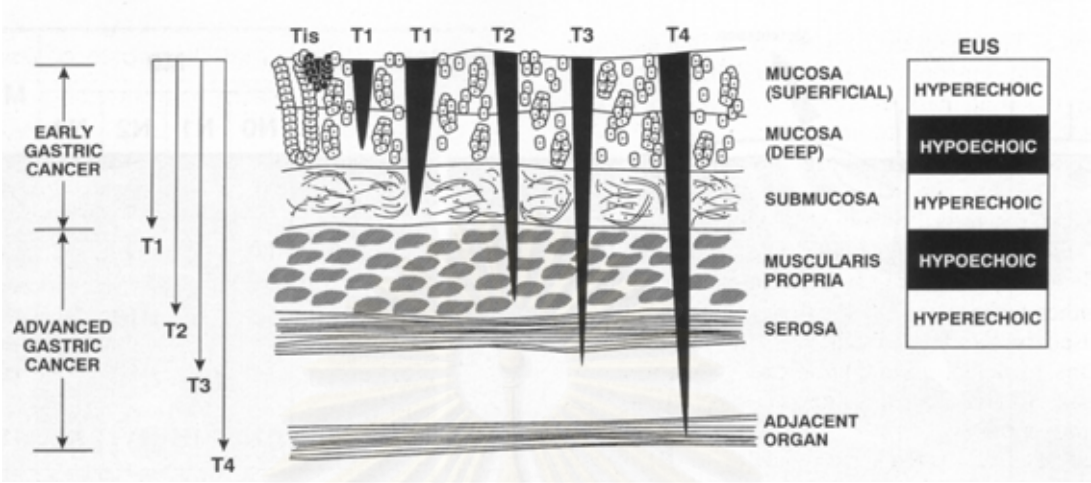
การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) สามารถช่วยบอกการกระจายของโรคโดยเฉพาะกรณีที่การตรวจร่างกายและการตรวจทางกล้องปฏิบัติการเบื้องต้นไม่สามารถวินิจฉัยได้ ซึ่งการตรวจโดยวิธีนี้ สามารถบอกถึงอวัยวะที่มะเร็งกระจายไป เช่น ปอด ตับ เยื่อบุช่องท้อง หรือรังไข่ เป็นต้น โดยพบว่าการตรวจวิธีนี้ มีความแม่นยำถึง 90% อย่างไรก็ดีการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ไม่สามารถบอกเนื้องอกที่มีขนาดเล็กกว่า 5 มิลลิเมตรได้ และไม่สามารถบอกถึงความลึกของการกระจายในชั้นต่างๆ ของผนังกระเพาะอาหาร ตลอดจนการกระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงได้ดีพอ ซึ่งพบว่าการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์อย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการบอกระยะของมะเร็งโดยเฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยสามารถรักษาให้หายขาดด้วยการผ่าตัดอย่างเดียว[34]



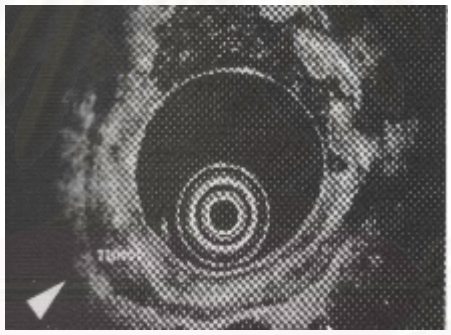
รูปที่ 2.3 แสดงลักษณะ well-enhanced lesion ที่บริเวณ gastric antrum จากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์(ผลทางพยาธิวิทยาพบเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด adrenocarcinoma)

EUS เป็นการทำอัลตราซาวด์ ซึ่งใช้ probe ติดอยู่ที่ปลายของกล้องส่องทางเดินอาหาร โดยใช้คลื่นความถี่สูง ทำให้สามารถเห็นภาพชัดลึกถึง 5 เซนติเมตร การทำ EUS สามารถบอกได้ถึงความลึกของเนื้องอกในผนังกระเพาะอาหาร และการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงได้ดี ซึ่งพบว่ามีความแม่นยำสูงถึง 90% สามารถช่วยในการวางแผนการรักษาได้ดี โดยเฉพาะมะเร็งในระยะเริ่มแรก ซึ่งแสดงรายละเอียดดังรูปที่ 2.4 และ 2.5 อย่างไรก็ดีพบว่า EUS ไม่สามารถบอกถึงการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะที่ไกลออกไปที่ probe ไม่สามารถไปถึงได้[35, 36] ในปัจจุบันจึงได้มีการใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ร่วมกับ EUS เพื่อช่วยเพิ่มความสามารถในการวินิจฉัยการแพร่กระขายของมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งได้ผลโดยสรุปในตารางที่ 2.4 ปัจจุบันในประเทศไทยการทำ EUS ยังไม่เป็นที่แพร่หลาย โรงเรียนแพทย์บางแห่งเช่น รพ. จุฬาลงกรณ์ กำลังเริ่มทำหัตถการนี้ ค่าใช้จ่ายประมาณ

3,000-5,000 บาท



รูปที่ 2.4 แสดงระยะต่างๆ โดย EUSของมะเร็งกระเพาะอาหารแบ่งโดยวิธี TNM



รูปที่ 2.5 แสดง มะเร็งกระจายไปยังชั้น musculalis propria (T2) ของกระเพาะอาหาร โดย EUS

ตารางที่ 2.4 แสดงความแม่นยำ (Accuracy) ในการวินิจฉัยระยะต่างๆ ของมะเร็งกระเพาะอาหาร

	ความลึกของการกระจายในผนังกระเพาะ	การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง	การกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ	ความแม่นยำของการแบ่งระยะ
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์	40%	50%	85%	45%
EUS	85%	80%	40%	70%
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ + EUS	90%	90%	90%	80%

ความสัมพันธ์ของมะเร็งกระเพาะอาหารกับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร[37]

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* โดยเฉพาะชนิดที่มียีน *cag*A และ *vac*A เป็นระยะเวลานาน เพิ่มโอกาสของการเกิด atrophy และ metaplasia ของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ซึ่งจะเกิด dysplasia ตามมา และกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารในที่สุด ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบระยะเวลาที่แน่นอน มีหลายข้อมูลสรุปถึงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* กับมะเร็งกระเพาะอาหาร ดังนี้

1. สามารถตรวจพบเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร
2. เชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* สามารถกระตุ้นให้เกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้ในสัตว์ทดลอง
3. การศึกษาทางระบาดวิทยาพบความสัมพันธ์อย่างชัดเจนระหว่างการติด*เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* กับมะเร็งกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่าการติด*เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในวัยเด็กนั้นสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารมากกว่าติดเชื้อในผู้ใหญ่

สำหรับกลไกของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารจากการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มีข้อมูลจากหลายการศึกษา เช่น อาจเกิดจาก neutrophil activation และ ภาวะ hypochlorhydria ร่วมกับ ascorbic acid และ apoptosis ร่วมกับ hyperproliferation เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น เช่น ประวัติโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในครอบครัว ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดมากกว่าคนปกติ 1.5-3 เท่า และพบว่าปัจจัยนี้มีแนวโน้มเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในครอบครัว

การรักษาการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารพบว่าสามารถลดการอักเสบของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร อัตราการเกิด apoptosis และภาวะ intestinal metaplasia ได้ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ช่วยลดโอกาสการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ดีมีบางการศึกษาพบว่าแม้จะกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* แล้ว แต่ก็ยังไม่สามารถลดอัตราการเกิด intestinal metaplasia ได้ โดยเฉพาะในเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่มียีน *cag* A อย่างไรก็ดีแนะนำ ให้กำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรก เนื่องจากมีหลายข้อมูลสรุปถึงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* กับมะเร็งกระเพาะอาหาร และค่าใช้จ่ายในการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ไม่แพงนัก (ประมาณ 1,000-1,500 บาท)

ในปัจจุบันนี้แม้จะพบว่า เชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่ก็ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในกลุ่มคนที่ไม่มีอาการ ซึ่งการตัดสินใจในการหาและกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่อาจเป็นสาเหตุของมะเร็งกระเพาะอาหาร ควรดูจากปัจจัยอื่นประกอบ เช่น เชื้อชาติ และประวัติของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารในครอบครัว เป็นต้น

การรักษามะเร็งกระเพาะอาหาร

การรักษาโดยการผ่าตัดยังคงเป็นการรักษาหลักที่ได้ผล ทั้งในระยะเริ่มแรก และในระยะลุกลาม ในระยะเริ่มแรกนั้นการผ่าตัดแบบ total gastrectomy มักทำในกรณีมะเร็งอยู่ที่ส่วนบน 1 ใน 3 ของกระเพาะ และ subtotal gastsectomy มักทำในกรณีที่มะเร็งอยู่ในส่วนล่าง 2 ใน 3 ของกระเพาะอาหาร ซึ่งในระยะแรกของมะเร็งกระเพาะอาหาร (T1 และ T2) ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตอยู่ได้เกิน 5 ปี ประมาณ 50% นอกจากนี้ถ้ามะเร็งนั้นมีขนาดเล็กมาก มีก้านและเป็นชนิด well differentiated การทำ endoscopic mucosal resection (EMR) พบว่าได้ผลดี โดยพบว่าขอบแผลไม่พบมีมะเร็งเหลืออยู่ถึงร้อยละ 75% และผู้ป่วยมีชีวิตอยู่รอดเกิน 5 ปี ถึง 90%[38]

สำหรับมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะลุกลามนั้น พบว่าการผ่าตัดสามารถทำให้อาการของผู้ป่วย โดยเฉพาะกระเพาะอาหารอุดตันจากมะเร็งดีขึ้นได้ถึง 50% แต่ในบางกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ การใช้เลเซอร์ หรือไฟฟ้าตัดก้อนมะเร็งออกบางส่วน ก็ช่วยในอาการของคนไข้ดีขึ้นได้ แต่มักต้องทำเป็นระยะๆ[11] การใช้เคมีบำบัดและการฉายแสงในการศึกษาพบว่าไม่เปลี่ยนแปลงอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย หรือดีขึ้นเพียงเล็กน้อย[39] และพบว่าอาจมีผลข้างเคียงจากการรักษาเพิ่มขึ้น ดังนั้น จึงพิจารณาในผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป

การพยากรณ์โรค

ผลของการรักษาและการกลับเป็นซ้ำของโรค ขึ้นกับระยะของมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยพบว่าการพยากรณ์โรคจะแย่ลง กรณีที่เป็นระยะลุกลามและไม่สามารถผ่าตัดได้ นอกจากนี้ยังพบว่าชนิดและตำแหน่งของมะเร็งกระเพาะอาหารก็มีความสำคัญ โดยพบว่ามะเร็งชนิด aneuploidy มีการพยากรณ์โรคไม่ดี และมะเร็งกระเพาะอาหารในส่วนบนของกระเพาะอาหารมีการพยากรณ์โรคแย่กว่าในตำแหน่งต่ำลงมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หลังการผ่าตัดมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะแรก มักพบการกลับเป็นซ้ำภายใน 5 ปี ถึง 80% ซึ่งส่วนใหญ่มักเกิดที่รอยต่อของกระเพาะอาหาร และต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง[40] ในประเทศไทย มะเร็งกระเพาะอาหารมักพบในระยะลุกลาม มีเพียง 1% ของผู้ป่วยเท่านั้น ที่สามารถมีชีวิตอยู่ถึง 5 ปี หลังผ่าตัด[18] ผลการพยากรณ์โรคโดยรวมแสดงในตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 แสดงการพยากรณ์โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

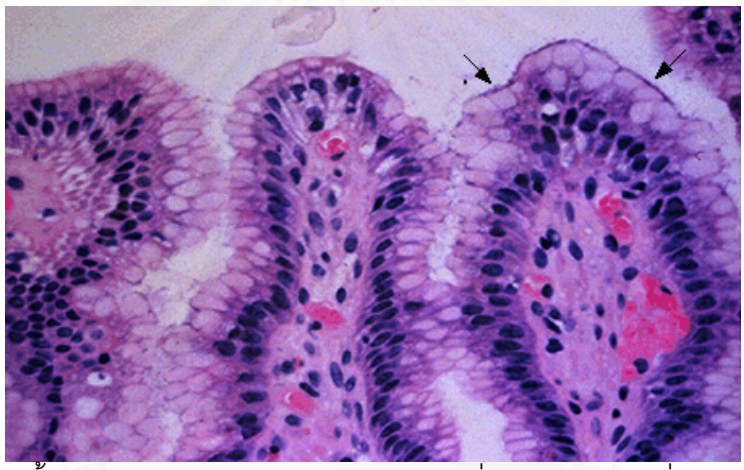
ระยะ	อัตราการอยู่รอดชีวิตนาน 5 ปี
0	100%
1A	95%
1B	82%
2	55%
3A	30%
3B	15%
4	2%

สรุป

ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะแรกส่วนมาก มักไม่มีอาการผิดปกติ การวินิจฉัยจึงมักทำได้ยาก อย่างไรก็ดีควรสงสัยหรือสืบค้นหาโรคนี้โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง ซึ่งจะสามารถช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้นมาก นอกจากนี้การพบแผลในกระเพาะอาหารนั้น ควรระวังว่าอาจเกิดจากมะเร็งได้ การตัดชิ้นเนื้อในตำแหน่งที่ถูกต้องและปริมาณเพียงพอ จะช่วยให้สามารถวินิจฉัยได้ถูกต้องมากขึ้น การรักษาส่วนใหญ่ ยังคงใช้การผ่าตัดเป็นหลักทั้งในระยะแรกและระยะลุกลาม ซึ่งในระยะลุกลามนั้นแม้ไม่สามารถทำให้หายขาดแต่อย่างน้อยสามารถช่วยให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นได้ การรักษาด้วยเคมีบำบัดและการฉายแสง ยังไม่พบหลักฐานว่าสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยได้ชัดเจน จึงควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

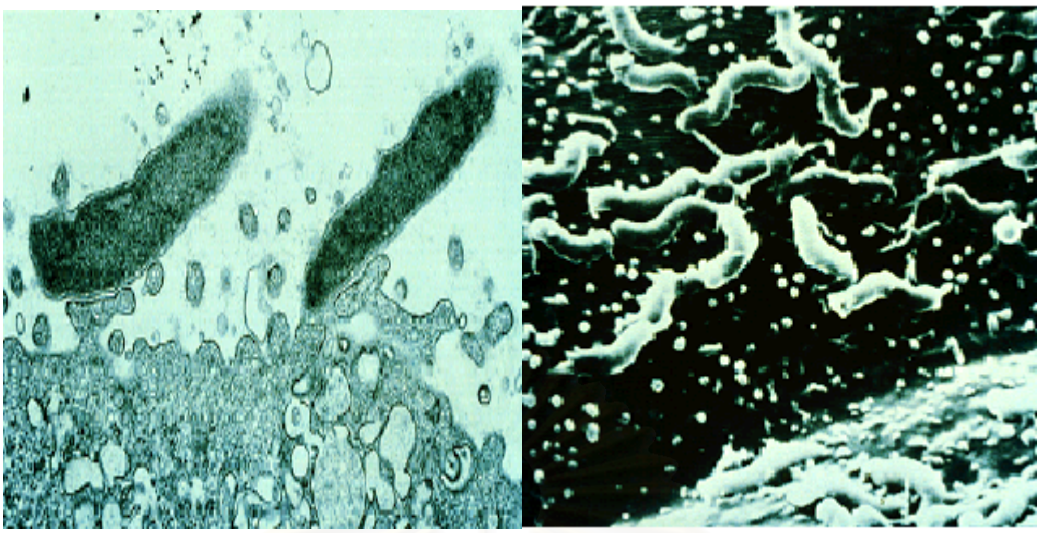
การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข พบว่ามีการติดเชื้อนี้ในประชากรกว่าครึ่งหนึ่งของประชากรทั้งหมดในโลก และพบว่าเชื้อนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคในระบบทางเดินอาหารหลายชนิด เช่น แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนั่ม รวมจนถึงมะเร็งของกระเพาะอาหาร การเข้าใจถึงลักษณะทางจุลชีววิทยา ระบาดวิทยา ตลอดจนความสัมพันธ์ของเชื้อชนิดนี้กับโรคในระบบทางเดินอาหารอย่างถูกต้อง จะช่วยทำให้สามารถรักษาคนไข้ในกลุ่มที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ได้เหมาะสม มีประสิทธิภาพ และลดการกำจัดเชื้อนี้โดยไม่จำเป็น ซึ่งสามารถลดงบประมาณการรักษาโดยรวมได้จำนวนมาก



รูปที่ 2.6 แสดงเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*จำนวนมากที่บริเวณมูกของเยื่อบุกระเพาะอาหาร

ลักษณะทางจุลชีววิทยา

เชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ถูกค้นพบครั้งแรกโดย Marrhall และ Warren ใน ปี ค.ศ. 1982 ซึ่งพบกลุ่มของแบคทีเรียคล้ายเชื้อแคมไพโลแบคเตอร์ ที่บริเวณมูกของเยื่อบุกระเพาะอาหารจำนวนมากของผู้ป่วยกระเพาะอาหารอักเสบ[41] หลังจากนั้นพบว่าเชื้อนี้มีลักษณะต่างจากเชื้อแคมไพโลแบคเตอร์ คือมี flagella ที่ใช้ในการเคลื่อนไหว มีส่วนประกอบของกรดไขมันที่แตกต่างกัน และยังสามารถผลิตเอนไซม์ urease ได้ เชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* จัดเป็นแบคทีเรียกรัมลบชนิด microaerophilic ลักษณะกลมเรียว บิดเป็นเกลียว มี flagella ประมาณ 7 เส้น เพื่อช่วยในการเคลื่อนที่ เชื้อนี้มีขนาดยาว 3.5 ไมโครเมตร และกว้าง 0.5 ไมโครเมตร สามารถเจริญได้ในหลอดทดลองโดยอาศัยอาหารเพาะเชื้อชนิด brain heart infusion โดยนำไปเพาะเชื้อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ในสภาวะที่มีออกซิเจน 5% นานประมาณ 3-10 วัน



ก ข

รูปที่ 2.7 ภาพจากกล้องจุลทรรศ์อิเลคตรอน

ก. แสดงเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ซึ่งมีขนาดยาว 3.5 ไมโครเมตร และกว้าง 0.5 ไมโครเมตร

ข. แสดงเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เกาะติดที่บริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหาร

ระบาดวิทยาและการแพร่กระจายของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* พบได้ทั่วโลกและในทุกช่วงอายุ โดยพบว่าการติดเชื้อมักพบบ่อยในประเทศกำลังพัฒนา เช่นประเทศในแถบเอเชีย แอฟริกา และยุโรปตะวันออก ซึ่งพบประมาณ 70% ถึง 90% ในกลุ่มประเทศพัฒนาแล้วจะพบอุบัติการณ์ต่ำกว่า คือประมาณ 20% ในประเทศไทยมีรายงานการติดเชื้อชนิดนี้ 50% ถึง 60% ในช่วงอายุ 10 ปี และเพิ่มขึ้นถึง 75% ในอายุ 30 ปี[42, 43]

สำหรับการกระจายของเชื้อยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน ปัจจุบันมีข้อมูลจากหลายการศึกษาเชื้อว่ากลไกการระบาดของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* น่าจะคล้ายคลึงกับการระบาดของเชื้อไวรัสตับอักเสบเอ คือผ่านทาง fecal-oral exposure[44-48] และมีรายงานว่าพบการติดเชื้อผ่านทางการใช้กล้องส่องทางเดินอาหารร่วมกัน ได้ 1% ถึง 3%[49]

ปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อเชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ ลักษณะทางเศรษฐกิจ และสภาวะแวดล้อม เช่น ความแออัดและระบบสาธารณะสุขที่ยังไม่ดีเพียงพอ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะเพิ่มโอกาสการติดเชื้อ[50, 51]

Virulence factors **ของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร***

สำหรับปัจจัยที่เชื่อว่าอาจเป็น virulence factors ของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นั้น Graham และ Yamaoka ได้แบ่ง virulence factors ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือปัจจัยที่มีผลช่วยในการเจริญเติบโตของเชื้อ และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรค ดังสรุปไว้ในตาราง 1

ตารางที่ 2.6 ปัจจัยที่สำคัญในการเจริญเติบโตและการเกิดโรคของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

ปัจจัยที่มีผลช่วยในการเจริญเติบโตของเชื้อ	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรค
urease	*cag*
motility	*vac*
catalase	*bab*
adhesin	*ice*
internalization	

ปัจจัยที่มีผลในการช่วยการเจริญเติบโตของเชื้อนี้ที่สำคัญคือ urease motility และ adhesin ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีความสำคัญทำให้เชื้อแบคทีเรียสามารถอาศัย และเจริญเติบโตในเยื่อบุผนังกระเพาะอาหารในคนได้ การศึกษาวิจัยในปัจุบันพบว่า urease ซึ่งเชื่อว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญในการเจริญและการคงอยู่ของเชื้อนี้อาจไม่เป็นความจริงแล้ว เนื่องจากพบว่าสามารถเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ไม่มี urease และเชื้อชนิดนี้สามารถเจริญเติบโตในกระเพาะอาหารของสัตว์ทดลองได้หลังจากกินเชื้อนี้เข้าไป[52,53] ซึ่งบ่งชี้ว่าน่าจะมีปัจจัยอื่นๆ ที่มีส่วนสำคัญในการเจริญเติบโตของเชื้อนี้ในกระเพาะอาหารของคนร่วมด้วย

สำหรับยีน *cag* A ของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* พบว่ามีข้อมูลสนับสนุนว่าเป็นปัจจัยสำคัญของการเกิดโรคโดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ Interleukin 8 ซึ่งเป็นปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบขึ้น[54] และพบว่าปริมาณยีน *cag* A ยังมีความสัมพันธ์กับโอกาสการเกิดแผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม และมะเร็งกระเพาะอาหาร[55, 56]

สำหรับยีน *ice* A *vac* A และ *bab* A ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งสรุปได้ว่าปัจจัยที่สำคัญในการเกิดโรคของกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก

ส่วนดูโอดีนัม น่าจะเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน คือจากแบคทีเรีย คนที่ติดเชื้อและสภาวะแวดล้อม สำหรับ virulence factors ของแบคทีเรียนั้นมีส่วนในการกระตุ้นในระยะแรกเท่านั้นและไม่สามารถบอกถึงผลที่จะตามมาได้

<u>การวินิจฉัยการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*</u>

การวินิจฉัยการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* สามารถทำได้หลายวิธี คือ

1. **การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และตัดชิ้นเนื้อมาตรวจโดยการดูการทดสอบปฏิกิริยา urease**

วิธีนี้เป็นการทดสอบที่ใช้บ่อยที่สุดในทางคลินิกในประเทศไทย ส่วนใหญ่มักตัดชิ้นเนื้อบริเวณ antrum ซึ่งเป็นบริเวณที่พบเชื้อมากที่สุดขนาด 2-3 มิลลิเมตร จำนวน 1-2 ชิ้น และใส่ในชุดสำเร็จรูปรอดูผลการทดสอบใน 24 ชั่วโมง การทดสอบที่เป็นบวกคือมีการเปลี่ยนสีจากสีเหลืองเป็นชมพูอมแดงวิธีนี้มีความไวสูง 93% ถึง 97% และความจำเพาะสูง 98% อย่างไรก็ดีมีข้อควรระวังในการแปลผลในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่นการได้รับยาปฏิชีวนะบางชนิดเช่น amoxycillin หรือ clarithromycin เป็นต้น ยาที่มีส่วนประกอบของ bismuth และยาลดกรดบางชนิด เช่น ยา proton pump inhibitor ซึ่งยากลุ่มเหล่านี้อาจทำให้ผลการทดสอบผิดพลาดเกิดผลลบลวงได้[57]

2. **ตรวจการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* โดยการตรวจพบเชื้อในเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารโดยกล้องจุลทรรศน์**

วิธีนี้นั้นอาจมีความคลาดเคลื่อนได้ เนื่องจากขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่ตัดชิ้นเนื้อ ขนาดของชิ้นเนื้อและประสบการณ์ของผู้ตรวจ โดยทั่วไปคือการตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารส่วน antrum 2 ชิ้น และส่วน body 1 ชิ้น เพียงพอในการวินิจฉัยการติดเชื้อชนิดนี้

3. **การเพาะเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร***

การเพาะเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นั้นมีขั้นตอนที่ค่อนข้างยุ่งยากต้องอาศัย สภาวะพิเศษ ซึ่งยังไม่สามารถทำได้ทั่วไปและต้องใช้ระยะเวลานาน (1-2 สัปดาห์) ในการบอกผลการตรวจ[58] อย่างไรก็ดีการเพาะเชื้อมีข้อดีคือมีความจำเพาะสูง ในประเทศไทยมีโรงพยาบาลบางแห่งสามารถ

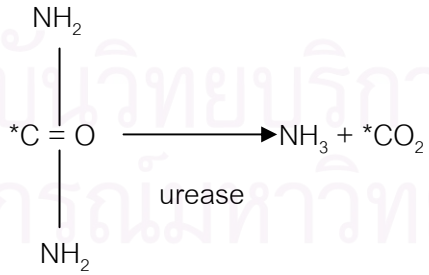
เพาะเชื้อชนิดนี้ได้ เช่น รพ.จุฬาลงกรณ์ และ รพ.ราชวิถี

4. **การตรวจทาง** serology

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในคนจะสามารถตรวจพบภูมิคุ้มกันชนิด IgM ต่อเชื้อนี้หลังการติดเชื้อ ประมาณ 14 วัน และตรวจพบภูมิคุ้มกันชนิด IgG หลังการติดเชื้อประมาณ 21 วัน ซึ่งภูมิคุ้มกันชนิด IgM จะลดลงในประมาณ 3 เดือน ซึ่งพบว่าภูมิคุ้มกัน 2 ชนิดนี้ไม่สามารถกำจัดเชื้อชนิดนี้ได้ แต่สามารถใช้ในการตรวจหาการติดเชื้อได้ ซึ่งมีชุดการตรวจสำเร็จรูปจำหน่วยทั่วไป อย่างไรก็ดีการตรวจภูมิคุ้มกันไม่ค่อยได้รับความนิยมโดยเฉพาะชนิด IgG ซึ่งไม่สามารถบอกการติดเชื้อในปัจจุบันได้เนื่องจากจะมีระดับอยู่สูงเป็นเวลานานแม้ว่าเชื้อจะถูกกำจัดไปแล้ว

5. **การตรวจด้วยวิธี** urea breath test

วิธีการตรวจทางเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* วิธีนี้สามารถตรวจสอบการติดเชื้อทางลมหายใจโดยไม่ต้องส่องกล้อง นอกจากนี้ยังมีความไวความจำเพาะและความแม่นยำสูงมาก (มากกว่า95%)[59, 60] มีวิธีการคือให้ผู้ป่วยดื่มยูเรียที่ติดฉลากด้วย ^{13}C หรือ C^{14} เข้าไปซึ่งถ้าในกระเพาะอาหารของคนนั้นมีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร อยู่เชื้อชนิดนี้จะผลิตเอนไซน์ urease ซึ่งจะเปลี่ยนยูเรียเกิดเป็นคาร์บอนไดออกไซด์ (ที่มีส่วนประกอบของคาร์บอนอะตอมที่ติดฉลากอยู่) ซึ่งสามารถตรวจสอบได้ทางลมหายใจ ดังแสดงในรูปที่ 2.8



รูปที่ 2.8 แสดงถึงหลักการของ urea breath test (UBT) โดยใช้ยูเรียที่ติดฉลากด้วย ^{13}C หรือ C^{14} ซึ่งจะถูกเอนไซน์ urease เปลี่ยนให้อยู่ในรูปของคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งสามารถตรวจสอบได้ทางลมหายใจ

ซึ่งการตรวจชนิดนี้มีข้อดีคือไม่ต้องทำการส่องกล้องหรือเจาะเลือดผู้ป่วยและสามารถทราบผลได้ในเวลารวดเร็ว แต่มีราคาแพง (ประมาณ 2,000 บาท) และยังไม่มีใช้แพร่หลายทั่วไป คาดว่าจะเริ่มมีการนำการตรวจชนิดนี้มาใช้ในประเทศไทยเร็วๆ นี้

6. **การตรวจโดยใช้วิธีปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส** (polymerase chain reaction **หรือ** PCR)

การตรวจโดยวิธีนี้สามารถนำชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร หรือน้ำย่อยในกระเพาะอาหารมาตรวจหาการติดเชื้อได้ ซึ่งมีข้อดีคือมีความไวสูง (มากกว่า 95%) แต่ถ้าไม่มีการควบคุมการปนเปื้อนในห้องปฏิบัติการณ์ที่ดีพออาจพบผลบวกลวงได้เช่นกันนอกจากนี้ยังมีราคาแพง (ประมาณ 1,500-2,000 บาท) และไม่เป็นที่แพร่หลายทั่วไป

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และการเกิดโรคในระบบทางเดินอาหาร

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นั้นอาจไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติเลย จนถึงทำให้เกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งจะกล่าวในรายละเอียดของแต่ละโรคดังนี้คือ

1. **ภาวะ** asymtomatic chronic gastritis

โดยส่วนใหญ่แล้วการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นั้นไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติจะมีบางส่วนเท่านั้นที่เกิดมีอาการอักเสบเรื้อรังของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ซึ่งพบว่าการติดเชื้อนี้ที่ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง มักจะเป็นกลุ่มที่มียีน *cag* A และยีน *vac* A ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบคือมีการสูญเสียต่อมที่ทำหน้าที่ในการผลิตกรดของกระเพาะอาหาร (atrophy) ร่วมกับมีภาวะ intestinal metaplasia ซึ่งส่วนใหญ่มักจะเกิดที่บริเวณกระเพาะอาหารส่วน antrum บางครั้งอาจพบที่กระเพาะอาหารส่วน body และ cardia ซึ่งการสูญเสียต่อมที่ทำหน้าที่ในการผลิตกรดของกระเพาะอาหารบริเวณ body ยังมีส่วนสำคัญที่ทำให้ความสามารถในการผลิตกรดของกระเพาะอาหารลดลง[54, 61] ซึ่งเชื่อว่าการเกิดภาวะอักเสบเรื้อรังของเยื่อบุกระเพาะอาหารเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารอีกด้วย

2. ภาวะ non-ulcer dyspepsia

ภาวะ non ulcer dyspepsia เป็นอาการที่พบได้บ่อยทางคลินิกซึ่งยังไม่ทราบกลไกของการเกิดโรคที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าน่าจะเป็นจากหลายสาเหตุร่วมกัน การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าแม้จะกำจัดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* แล้วอาการของผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็ไม่ได้ดีขึ้นชัดเจน อย่างไรก็ดีมีการศึกษาโดยการทำ meta-anlysis โดย McColl[62] และ Jaakkimainen[63] พบว่าการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ในกลุ่มผู้ป่วย non-ulcer dyspepsia ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น แต่เนื่องจากจำนวนประชากรของการศึกษายังไม่มากพอจึงยังไม่สามารถสรุปได้ และปัจจุบันยังไม่แนะนำให้กำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

3. แผลเปปติค

ปัจจุบันกลไกของการเกิดแผลเปปติคมีความเข้าใจมากขึ้น และสรุปได้ว่าแผลเปปติคเกิดจากสาเหตุการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และการศึกษาในระยะยาวพบว่าถ้าสามารถกำจัดเชื้อชนิดนี้ได้ แผลเปปติคก็สามารถหายขาดได้ อย่างไรก็ดีนอกจากการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* แล้วยังมีปัจจัยอื่นๆ คือปัจจัยจากผู้ติดเชื้อ และสภาวะแวดล้อมก็เป็นปัจจัยร่วมที่สำคัญในการเกิดโรค[64, 65] การศึกษาในระยะต่อมาพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของแผลที่ไม่พบการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* หรือมีประวัติการใช้ยากลุ่ม NSAIDs ร่วมด้วย ซึ่งเรียกว่าแผลเปปติค ที่ยังไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic ulcer หรือ แผลเปปติคที่ไม่พบการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*) โดยเฉพาะในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งยังไม่ทราบกลไกการเกิดแผลชนิดนี้ มีบางการศึกษาตั้งสมมุติฐานว่าอาจเกิดจากภาวะกรดที่หลั่งมากกว่าปกติ หรือมี gastric emptying time เร็วกว่าปกติแต่ก็ยังไม่มีการพิสูจน์ สำหรับในประเทศไทยการศึกษาโดยหน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าแผลเปปติคที่ยังไม่ทราบสาเหตุนี้พบประมาณ 6% ของแผลเปปติคทั้งหมด ในอนาคตคาดว่าจะมีการพบแผลชนิดนี้มากขึ้น ซึ่งมีแนวโน้มที่จะรักษาหายยาก และต้องการใช้ยาในกลุ่ม proton pump intubitor (PPI) ในปริมาณที่สูงและนานขึ้น สำหรับการใช้ยาลดกรดในกลุ่มอื่นๆ มักใช้ไม่ค่อยได้ผลและมีแนวโน้มการเกิดแผลซ้ำค่อนข้างสูง[66]

4. ภาวะ gastroesophageal reflux disease (GERD)

ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และกลไกการเกิด GERD กำลังเป็นสิ่งที่น่าสนใจโดยพบว่าถ้ามีการติดเชื้อชนิดนี้ที่บริเวณกระเพาะอาหารส่วน body โดยเฉพาะชนิดที่มี

ยีน *cag* A มีแนวโน้มที่จะลดโอกาสการเกิด GERD ได้ โดยเชื่อว่าการที่มีการอักเสบบริเวณกระเพาะอาหารส่วน body จะลดการหลั่งกรดจากกระเพาะอาหารได้เทียบเท่ากับการรับประทานยาลดกรดในปริมาณน้อย[54, 61] ซึ่งการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในคนไข้กลุ่มนี้จะทำให้อาการของ GERD เป็นมากขึ้น ทำให้มีคำแนะนำว่าไม่ควรกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในคนที่มีแนวโน้มจะเกิด GERD อย่างไรก็ดีมีข้อมูลพบว่าอัตราเสี่ยงของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารจากการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นั้นสูงกว่าการเกิดมะเร็งหลอดอาหารในกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อ อย่างไรก็ดีในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้กำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในกลุ่มผู้ป่วย GERD และจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปต่อไป

5. มะเร็งกระเพาะอาหาร

การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* โดยเฉพาะชนิดที่มียีน *cag*A และ *vac*A เป็นระยะเวลานาน เพิ่มโอกาสของการเกิด atrophy และ metaplasia ของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ซึ่งจะเกิด dysplasia ตามมา และกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารในที่สุด ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบระยะเวลาที่แน่นอน[67]

สำหรับกลไกของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารจากการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มีข้อมูลจากหลายการศึกษา เช่น อาจเกิดจาก neutrophil activation และ ภาวะhypochlorhydria ร่วมกับ ascorbic acid และ apoptosis ร่วมกับ hyperproliferation เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น เช่น ประวัติโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในครอบครัว ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงในการเกิดมากกว่าคนปกติ 1.5-3 เท่า และพบว่าปัจจัยนี้มีแนวโน้มเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในครอบครัว สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร 271 คน พบว่าส่วนใหญ่อายุเฉลี่ย 50-70 ปี ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็นชนิด adenocarcinoma[68] แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้กล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* กับมะเร็งกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ดีการศึกษาในระยะต่อมาพบอุบัติการณ์การติดเชื้อชนิดนี้ในมะเร็งกระเพาะอาหารถึง 80%[19]

การรักษาการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารพบว่าสามารถลดการอักเสบของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร อัตราการเกิด apoptosis และภาวะ intestinal metaplasia ได้ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ช่วยลดโอกาสการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ดีมีบางการศึกษาพบว่าแม้จะกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* แล้ว แต่ก็ยังไม่สามารถลดอัตราการเกิด intestinal metaplasia ได้

โดยเฉพาะในเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่มียีน *cag* A[70-71] ในปัจุบันแนะนำ ให้กำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรก เนื่องจากมีหลายข้อมูลสรุปถึงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* กับมะเร็งกระเพาะอาหาร และค่าใช้จ่ายในการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ไม่แพงนัก[72]

6. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Mucosal associated lymphoid tissue (MALToma)

เริ่มมีการศึกษาค้นพบความสัมพันธ์ของการเกิด MALToma และการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในปี ค.ศ. 1988 โดยพบว่าอัตราการเกิดของ MALToma สัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และเชื้อนี้สามารถกระตุ้นให้เกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองได้ในหนูทดลอง และพบว่าเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* กระตุ้นให้เกิดการสร้าง chemokine BCA-1 ซึ่งสารชนิดนี้พบได้สูงในผู้ป่วย MALToma และที่สำคัญที่สุดคือเมื่อกำจัดเชื้อชนิดนี้แล้วผู้ป่วย MALToma มีอาการดีขึ้น สำหรับ MALToma ซึ่งสามารถหายขาดได้จากการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มักจะมีขนาดไม่ใหญ่หรือนูนมาก อยู่บริเวณผิวและไม่มีการกระจายไปบริเวณอื่น พบว่าลักษณะดังกล่าวนี้มีน้อยกว่าร้อยละ 10 ของทั้งหมด ซึ่งถ้ามีลักษณะต่างไปจากนี้ควรให้รักษาชนิดอื่นๆ เช่นยาเคมีบำบัด การผ่าตัด หรือฉายแสง ร่วมด้วย อย่างไรก็ดีพบว่าถ้ามีการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เกิดขึ้นใหม่ เซลล์มะเร็งก็จะเจริญตามมาอย่างรวดเร็ว จึงควรมีการเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอกและการติดเชื้อซ้ำของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เป็นระยะๆ ทุก 1-2 ปี[73-75]

<u>การรักษาการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*</u>

สำหรับการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่เป็นสาเหตุของโรคในระบบทางเดินอาหารนั้น ทางสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยแนะนำให้ใช้ยากลุ่ม PPI base triple regimen นาน 7 วัน ซึ่งได้ผลมากกว่า 80% ในการกำจัดเชื้อ ดังแสดงในตารางที่ 2 ในกรณีที่การกำจัดเชื้อครั้งแรกล้มเหลว สูตรที่มียา clarithromycin และ amoxycillin อาจให้สูตรยาเดิมซ้ำได้อีก กรณีที่สูตรยาเดิมมี metronidazole แนะนำให้เปลี่ยนเป็น amoxycillin หรืออาจพิจารณาเปลี่ยนยาลดกรดกลุ่ม PPI เป็น ranitidine bismuth citrate แทน และให้นานขึ้นเป็น 14 วัน สำหรับในประเทศตะวันตกนั้นการกำจัดเชื้อในครั้งแรกคล้ายคลึงกับในประเทศไทย แต่มักจะนาน 10-14 วัน และถ้าการกำจัดเชื้อครั้งแรกล้มเหลว แนะนำให้ใช้ quadruple regimen ในการรักษาครั้งต่อไป

ตารางที่ 2.7 แสดงสูตรยากำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่แนะนำโดยสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

Lansoprazole (30 mg bid pc) or Omeprazole (20 mg bid pc) or Ranitidine bismuth citrate (400 mg bid pc)	+ Clarithromycin (500mg bid pc)	Amoxycillin (1,000mgbid pc) or Metronidazole (400 mg bid pc)

* ระยะเวลาที่ให้นาน 7 วัน

<u>การกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*โดยวิธี quadruple</u>

การให้ยา omeprazole(20 มก วันละ 2 ครั้ง) ร่วมกับยา bismuth citrate (120 มก วันละ 4 ครั้ง) metronidazole (500 มก วันละ 3 ครั้ง) และ tetracycline (500 mg วันละ 4 ครั้ง) นาน 2สัปดาห์ ประสบความสำเร็จในการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ได้มากกว่า 94% ถึง 98% และยังมีประสิทธิภาพสูง แม้จะมีเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่เป็นชนิดดื้อต่อยา metronidazole อย่างไรก็ดี การรักษาโดยใช้วิธี quadruple จะมีความคุ้มทุนและเหมาะสมเฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาตำรับอื่นๆ หรือในรายที่มีหลักฐานว่ามีเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่ดื้อต่อยา metronidazole เท่านั้น[76,77]

<u>การติดเชื้อซ้ำของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*</u>

การติดเชื้อซ้ำของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* หลังการกำจัดเชื้อครั้งแรกแล้วนั้นพบได้น้อยมากการติดเชื้อซ้ำส่วนใหญ่มักเกิดจากไม่สามารถกำจัดเชื้อได้หมดในครั้งแรก (recrudescence) มากที่สุด ในผู้ใหญ่การติดเชื้อซ้ำพบได้น้อยกว่า 2% ต่อปี ซึ่งมีโอกาสเท่ากับการติดเชื้อครั้งแรกในวัยผู้ใหญ่เท่านั้น[78]

คำแนะนำ

1. ควรมีการประเมินเรื่องขนาดของยา ระยะเวลาการให้ยาและความร่วมมือในการรับประทานยาของคนไข้ว่าถูกต้องหรือไม่ก่อนจะคิดถึงภาวะเชื้อดื้อต่อการรักษา

2. ถ้าการกำจัดเชื้อครั้งแรกล้มเหลวแนะนำให้ทำการเพาะเชื้อและตรวจดูความไวของเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ต่อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดเพื่อวางแผนการรักษาที่ถูกต้องต่อไป

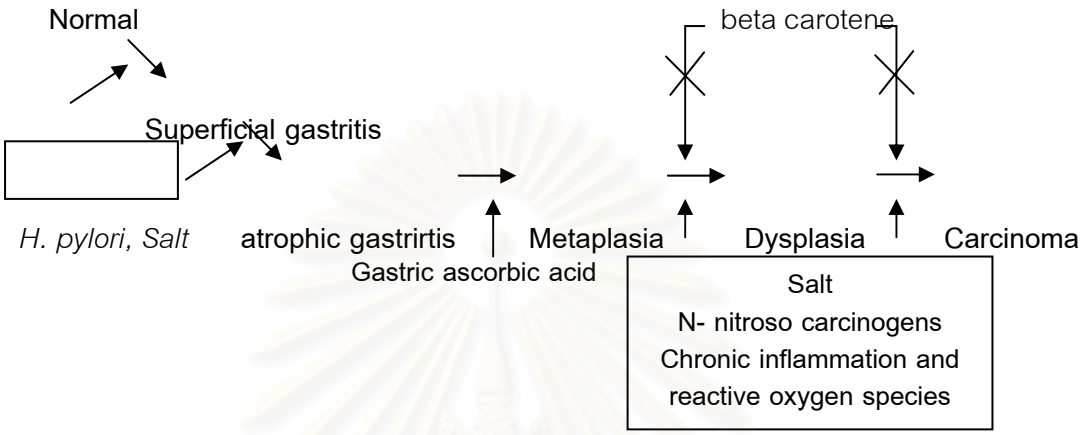
สรุป

การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในปัจจุบันได้ก้าวหน้าไปมาก มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับตัวเชื้อเองและการเกิดโรคทางคลินิกเกิดขึ้นอย่างมากมาย อย่างไรก็ดีพบว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ไม่ใช่สาเหตุเดียวของการเกิดโรค ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยและสภาวะแวดล้อมก็มีความสำคัญ ดังจะเห็นได้จากมีการค้นพบแผลเปปติคที่ไม่พบการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เพิ่มมากขึ้น ซึ่งยังเป็นปัญหาของการรักษาต่อไปในอนาคต สำหรับการรักษานั้นคงใช้ triple regimen เป็นหลัก จะเห็นได้ว่าการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในภาวะที่เหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญยิ่ง เพราะนอกจากจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคนั้นๆ แล้วยังช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยโดยรวมได้จำนวนมาก

ความสำคัญของอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ เชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และมะเร็งกระเพาะอาหาร

หลังจากที่มีการค้นพบเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่บริเวณมูกของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารโดย Warren และ Marshall ในปี ค.ศ. 1983 ได้มีการศึกษาต่อมาและพบว่าเชื้อนี้เป็นสาเหตุของการเกิดโรคที่สำคัญในระบบทางเดินอาหารหลายโรค เช่น โรคกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม และที่สำคัญคือมะเร็งกระเพาะอาหาร[79] อย่างไรก็ดีแม้ว่าในปัจจุบันยังไม่ทราบเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร แต่เชื่อว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในบริเวณกระเพาะอาหาร จะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญอย่างหนึ่ง[80-82] จากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร[83-84] ในปี1994 องค์การอนามัยโลกและสถาบันวิจัยมะเร็งนานาชาติ จึงได้จัดให้เชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เป็นสารก่อมะเร็งประเภทที่ 1 [85] พยาธิกำเนิดของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาการจากเชื้อดังกล่าวยังไม่สามารถสรุปออกมาได้แน่ชัด แต่

จากหลักฐานต่าง ๆ เชื่อว่า การติดเชื้อดังกล่าวเป็นเวลานาน ทำให้เกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ดังแสดงในรูปที่ 2.9



รูปที่ 2.9 สมมุติฐานในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารจากเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*[86]

อุบัติการณ์การติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารแตกต่างกันแล้วแต่ละการศึกษา บางการศึกษาพบสูงถึง 94% [87]แต่จากการศึกษาที่เป็น meta-analysis [83] พบ 80% ในประเทศไทยจากการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง 2 การศึกษา พบ 68% [88] และ 31% [89] ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่ต่ำ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีจำนวนน้อยและวิธีการวินิจฉัยการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มีความไวต่ำ

การติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ตั้งแต่อายุน้อยจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ในขณะที่การติดเชื้อดังกล่าวในคนอายุมากจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดแผลเปปติค [90] การศึกษาในต่างประเทศพบว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารในตำแหน่งที่ไม่ใช่ cardia[83] แต่จากการศึกษาโดย นฤมล วิเศษโอภาส พบว่าตำแหน่งของมะเร็งกระเพาะอาหารไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*ในผู้ป่วยไทย[89] อย่างไรก็ดีการศึกษาในระยะต่อมารวมถึงการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มีความสัมพันธ์กับมะเร็งกระเพาะอาหารทั้งชนิด intestinal และ diffuse [83,91-93]

มะเร็งกระเพาะอาหารระยะต้น (early gastric cancer) จะตรวจพบเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ได้มากกว่ามะเร็งกระเพาะอาหารที่เป็นมาก (advance gastric cancer) เนื่องจากเชื่อว่าเชื้อนี้จะ

เจริญเติบโตอยู่ในเยื่อบุกระเพาะอาหารที่มี severe atrophy หรือ intestinal metaplasia ได้ยาก[94-95] มีบางการศึกษา[96-98] พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน อย่างไรก็ดีเนื่องจากแต่ละการศึกษามีผู้ป่วยจำนวนน้อย และเมื่อได้รวมการศึกษาดังกล่าวทำเป็น meta-analysis [83] พบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มต้น (early gastric cancer) จะตรวจพบเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มากกว่าผู้ป่วยในมะเร็งกระเพาะอาหารที่เป็นมาก (advance gastric cancer) หลายการศึกษาในระยะต่อมาพบว่ามีการสร้าง proinflammatory cytokines หลายชนิดบริเวณที่มีการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เช่น อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8 ซึ่งจะกระตุ้นให้มีการรวมตัวกันของเม็ดเลือดขาว ชนิดนิวโทรฟิล และลิมไฟไซท์ ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังขึ้น[99] การที่เซลล์ของกระเพาะอาหารถูกกระตุ้นโดย cytokines เหล่านี้เป็นระยะเวลานานจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบภูมิคุ้มกัน และกระตุ้นการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์โดยเฉพาะในระยะ transcription และอาจกลายเป็นเซลล์มะเร็งในที่สุด นอกจากนี้การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารในหลอดทดลองสามารถหลั่ง cytokines บางชนิดเช่น อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ TNF∝ ได้[100] และในบริเวณรอบๆ เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารเองยังพบมีการรวมกลุ่มที่ผิดปกติของเม็ดเลือดขาวโดยเชื่อว่าเซลล์มะเร็งสามารถกระตุ้นให้เกิดการรวมกลุ่มนี้ได้ ทั้งจากตัวมันเองหลั่งสาร chemotactic factor[101] และจากกระบวนการสร้าง cytokines ชนิดต่างๆ นั่นเอง[100] มีบางการศึกษาเท่านั้นที่พบว่าระดับของ อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า และ 6 อาจมีระดับสูงขึ้นในซีรั่มของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร[10,102] โดยไม่ได้เปรียบเทียบกับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ดีนอกจากเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารแล้ว มะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น transitional cell cancer ของกระเพาะปัสสาวะหรือมะเร็งของไตก็สามารถหลั่ง cytokines หลายชนิดที่มีผลกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเรื้อรังได้ แต่พบว่าสามารถสร้างได้เพียงบาง cell lines เท่านั้น และมีปริมาณเพียงเล็กน้อย[103] ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีการศึกษาที่สามารถประเมินความสำคัญที่ชัดเจนของ อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในกลไกการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารที่ชัดเจนโดยเฉพาะในแง่ปริมาณของอินเตอร์ลิวคิน ที่เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโดยตรง และไม่มีการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารมาก่อน ซึ่งยังคงต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อเพิ่มความรู้และความเข้าใจกลไกในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารต่อไป

บทที่ 3

วัสดุและวิธีการ

ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปี ที่ตรวจพบว่ามีมะเร็งกระเพาะอาหาร มีแผลในกระเพาะอาหารหรือผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD โดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และตรวจพบว่ามีการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในกระเพาะอาหาร

ประชากรตัวอย่าง ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปี ที่ตรวจพบว่ามีมะเร็งกระเพาะอาหาร แผลในกระเพาะอาหารหรือผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD โดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ผู้ป่วยที่มารับการตรวจรักษาที่หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามาธิบดี โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลตำรวจ โรงพยาบาลวชิระ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ (ขอนแก่น) และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia และมีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนจากคำแนะนำของสมาคมทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยว่าจำเป็นต้องได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อ วินิจฉัยโรค
2. ต้องไม่เคยได้รับการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มาก่อน
3. ต้องไม่มีโรคอื่นๆ ที่รุนแรงร่วมอยู่ด้วย

เกณฑ์ในการคัดออก

1. ผู้ป่วยที่มีเลือดออกที่ทางเดินอาหารส่วนบน
2. ได้รับยาที่ลดกรดบางชนิด เช่นยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitor หรือยาปฏิชีวนะ ซึ่งอาจมีผลต่อการวินิจฉัยการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*
3. มีโรคร่วมอื่นๆ ที่รุนแรง
4. ได้รับยาจากโครงการวิจัยอื่นๆ ภายใน 30 วันก่อนเข้าร่วมงานวิจัยครั้งนี้
5. มีประวัติเลือดออกง่าย (bleeding tendency) หรือได้รับยาในกลุ่ม nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)

ขนาดตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปี และตรวจพบมีมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวน 50 คน ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร 50 คน และผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD 50 คน ซึ่งขนาดตัวอย่างในครั้งนี้คำนวณโดยใช้โปรแกรม SigmaStat version 2.03.

วิธีการ

1. ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนโดยแพทย์ และตัดชิ้นเนื้อบริเวณ antrum และ body ตำแหน่งละ 2 ชิ้น และรอบแผลจำนวน 6 ชิ้น ในผู้ป่วยที่ตรวจพบแผลในกระเพาะอาหาร สำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการNUD จะตัดชิ้นเนื้อที่บริเวณ antrumจำนวน 3 ชิ้น และ body จำนวน 2 ชิ้น โดยได้รับคำยินยอมจากผู้ป่วยทุกคนเป็นลายลักษณ์อักษร

2. ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการเจาะเลือดปริมาณ 3 ซีซี และนำไปเก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซนติเกรดจนกระทั่งนำมาใช้ ในการตรวจหาระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่ม โดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (R&D Systems Minneapolis, MN)ซึ่งการตรวจชนิดนี้มีความไว (sensitivity) ของการตรวจอยู่ที่ 10.2 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า และ 6 และ 24 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตรสำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8. หลังจากนั้นซีรั่มที่เหลือจะทำการตรวจโดยน้ำเหลืองวิทยาเพื่อหาการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* โดยวิธี ELISA (HM-CAP; Enteric Product Inc., Westbury, NY). ต่อไป

3. ชิ้นเนื้อจำนวน 1 ชิ้นที่ได้จากตำแหน่ง antrum และ body ในกระเพาะอาหารจะถูกส่งไปเพาะเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* โดยป้ายชิ้นเนื้อลงบนอาหารเพาะเชื้อชนิด BHI-YE (Brain Heart Infusion-Yeast Extract) และเก็บไว้ในภาวะ microaerophilic เป็นเวลานาน 3-7 วัน ชิ้นเนื้อที่เหลือจากการเพาะเชื้อ จะนำไปตรวจการทำปฏิกิริยายูริเอส และทำการ extract DNA เพิ่มเติม เพื่อใช้ในปฏิกิริยาลูกโซ่ไพลีเมอเรส ในการเพิ่มจำนวนยีน *vac*A เพื่อตรวจหาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (104)

4. ชิ้นเนื้อชิ้นที่ 2 จากตำแหน่ง antrum และ body ของกระเพาะอาหาร และชิ้นเนื้อจากขอบแผลจำนวน 5 ชิ้น จะถูกส่งไปยังภาควิชาพยาธิวิทยา เพื่อตรวจดูว่ามีการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่บริเวณเยื่อบุของกระเพาะอาหาร และตรวจดูเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารจากชิ้นเนื้อที่ได้จากบริเวณขอบแผล โดยชิ้นเนื้อจะทำการ fixed ใน 10% buffered formalin และ embedded ใน paraffin และจะทำการตัดชิ้นเนื้อให้มีขนาด 4-ไมโครเมตร และย้อมด้วย hematoxylin & eosin และ modified Giemsa stains หลังจากนั้นชิ้นเนื้อทั้งหมดจะได้รับการตรวจโดยพยาธิแพทย์ซึ่งจะไม่ทราบ

ข้อมูลทางคลินิกและวิธีการย้อมชิ้นเนื้อ (blinded study) นอกจากนี้พยาธิแพทย์จะทำการตรวจความหนาแน่นของเม็ดเลือดขาวบริเวณขอบแผลเพิ่มเติมในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร (the activity of gastritis by neutrophil infiltration) โดยใช้หลักเกณฑ์ของ updated sydney system[105]ซึ่งมีเกณฑ์คะแนน 0 (absent/normal) ถึง 3 (maximum)

5. ชิ้นเนื้อ 1 ชิ้น ที่ตำแหน่ง antrum ของกระเพาะอาหารจากผู้ป่วยกลุ่มอาการNUD และชิ้นเนื้อที่เหลือจากขอบแผลอีก 1 ชิ้น จะถูกนำไปหาระดับ อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อโดยสกัดโปรตีนด้วยวิธี hand homogenizer ในน้ำยา PBS และปั่นแยกตกตระกอนที่ความเร็ว 6,000 รอบต่อนาทีเป็นเวลา 8 นาที หลังจากนั้นนำส่วนของ supernatant ประมาณ 3 ซีซีแยกออกมาและนำไปเก็บที่อุณหภูมิ -80 องศาเซนติเกรดจนกระทั่งนำมาใช้ การวัดระดับโปรตีนนั้นใช้วิธี ELISA (Bio-Rad, Richmond, CA) และ การวัดระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างใช้วิธี ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN) [106]

6. การวินิจฉัยการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* สามารถตรวจได้โดยการเพาะเชื้อ หรือการตรวจพบโดยวิธีการต่างๆอย่างน้อย 2 วิธีดังนี้ ปฏิกิริยาลูกโซ่ไพลีเมอเรส การตรวจพบเชื้อนี้โดยวิธีจุลพยาธิวิทยา การตรวจปฏิกิริยายูริเอสได้ผลบวก หรือการตรวจโดยน้ำเหลืองวิทยา

การเก็บรวบรวมข้อมูล

บันทึก ชื่อ อายุ เพศ หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย และผลที่ได้จากการวัดระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่ม และในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารที่ได้จากผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD นอกจากนี้จะบันทึกผลของการเพาะเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* การตรวจพบเชื้อนี้โดยวิธีจุลพยาธิวิทยา การตรวจปฏิกิริยายูริเอส การตรวจปฏิกิริยาปฏิกิริยาลูกโซ่ไพลีเมอเรส หรือการตรวจโดยน้ำเหลืองวิทยาของผู้ป่วยแต่ละคน

การวิเคราะห์ข้อมูล

การสรุปข้อมูลเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) วัดผลเป็นระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่ม และในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร และวัดผลเป็นร้อยละของการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในกระเพาะอาหารของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดต่างๆ ทั้งในซีรั่ม และเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* โดยใช้ chi-square และ man-whitney rank sum test

สำหรับ receiver operating characteristic curve (ROC curve) ใช้ในการหาระดับที่เหมาะสมของอินเตอร์ลิวคินแต่ละชนิดในการประเมินโอกาสการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร และใช้ multiple logistic regression analysis ในการปรับ อายุ เพศ และชนิดของโรค โดยใช้ผู้ป่วยกลุ่มแผลในกระเพาะอาหารและผู้ป่วยกลุ่ม NUD เป็นกลุ่มเปรียบเทียบ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมดจำนวน 172 ราย แบ่งเป็นเพศหญิง 79 ราย เพศชาย 93 ราย ดังนี้

1. ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร 50 รายแบ่งเป็น เพศหญิง 22 ราย เพศชาย 28 ราย อายุเฉลี่ย 60.3 ปี

2. ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร 69 ราย แบ่งเป็น เพศหญิง 23 ราย เพศชาย 46 ราย อายุเฉลี่ย 62.8 ปี

3. ผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD 53 ราย แบ่งเป็น เพศหญิง 34 ราย เพศชาย 19 ราย อายุเฉลี่ย 45.8 ปี

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มมะเร็งกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารไม่มีความแตกต่างกันทั้งในด้าน เพศ อายุ และอัตราการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* อย่างไรก็ดีในผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD นั้นมีอายุ และเพศแตกต่างจากผู้ป่วย 2 กลุ่มแรก ดังนั้นก่อนการเปรียบเทียบระว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะใช้ multiple logistic regression analysis ในการปรับ อายุ เพศ และชนิดของโรค สำหรับข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย แสดงดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

	ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร	ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร	ผู้ป่วย NUD
จำนวน	50	69	53
เพศชาย/เพศหญิง	28/22	46/23**	19/34
อายุเฉลี่ย (±SD)	60.3 ± 13.2*	62.8 ± 12.7*	45.8 ± 16.4
พิสัยอายุ	33-85	29-85	19-83
H. pylori infection	87%*	80%*	47%

*p< 0.001 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย กลุ่มอาการ NUD, **p<0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย กลุ่ม

อาการ NUD

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วยอาการ dyspepsia (60%) น้ำหนักลด (64%) และคลื่นไส้อาเจียน (56%) นอกจากนี้จะเห็นว่ามีผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารจำนวนไม่น้อยที่มาด้วยอาการคลำก้อนได้ในท้อง (38%) ซึ่งแสดงถึงระยะลุกลามของมะเร็งกระเพาะอาหารแล้ว สำหรับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วยอาการ dyspepsia (74%) และคลื่นไส้อาเจียน (46%) ในผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD ส่วนใหญ่มาพบแพทย์ด้วยอาการ dyspepsia(94%) ซึ่งแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.2 สำหรับการการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นั้นพบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารมีการติดเชื้อสูงที่สุดคือ 87% ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการNUDมีการติดเชื้อ 80% และ 47% ตามลำดับ ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารมีการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 4.1 อย่างไรก็ดีผลการตรวจการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นั้นขึ้นอยู่กับวิธีการตรวจ ซึ่งแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.3 สำหรับการศึกษาครั้งนี้การวินิจฉัยการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ใช้การเพาะเชื้อ หรือการตรวจพบโดยวิธีการอย่างน้อย 2 วิธีดังนี้คือ ปฏิกิริยาลูกโซ่ไพลีเมอเรส การตรวจพบเชื้อนี้โดยวิธีจุลพยาธิวิทยา การตรวจปฏิกิริยายูริเอสได้ผลบวก หรือการตรวจโดยน้ำเหลืองวิทยา ซึ่งผลการวินิจฉัยดังกล่าวนี้ ถือเป็นมาตราฐานของการศึกษาการที่เกี่ยวข้องกับติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*[106]

ตารางที่ 4.2 แสดงอาการนำของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่เข้าร่วมการวิจัย

	ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร	ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร	ผู้ป่วย NUD
จำนวน	50	69	53
อาการdyspepsia	30(60%)	51(74%)	50(94%)
คลื่นไส้/อาเจียน	28(56%)	32(46%)	24(45%)
เบื่ออาหาร	24(48%)	12(17%)	8(15%)
น้ำหนักลด	32(64%)	10(14%)	2(4%)
ภาวะซีด	14(28%)	9(13%)	0
คลำก้อนได้ในท้อง	19(38%)	0	0

ตารางที่ 4.3 แสดงการวินิจฉัยการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่เข้าร่วมการวิจัย

	ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร	ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร	ผู้ป่วย NUD
จำนวน	50	69	53
การเพาะเชื้อ	25(50%)	44(64%)	21(40%)
การตรวจปฏิกิริยายูริเอส	30(60%)	51(74%)	27(51%)
การตรวจโดยวิธีจุลพยาธิวิทยา	27(54%)	44(64%)	28(53%)
การตรวจโดยวิทยาน้ำเหลือง	46(92%)	57(83%)	35(66%)
การตรวจปฏิกิริยาลูกโซ่ไพลีเมอเรส	40(80%)	53(77%)	27(51%)

จากผลการศึกษาระดับของอินเตอร์ลิวคินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร โดยใช้ค่ามัธยฐานพบว่าอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร (พิโคกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมโปรตีน) มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร (3,52.8 vs. 97.5; $p<0.001$, 58.9 vs. 15.9; $p<0.05$, 2,556.6 vs. 1,534.9 ;$p<0.05$ ตามลำดับ) และผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD (3,52.8 vs. 132.9; $p<0.001$, 58.9 vs. 10.3; $p<0.05$, 2,556.6 vs. 640.6 ;$p<0.01$ ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 4.4 อย่างไรก็ดีพบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารนั้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคเฉพาะในกลุ่มที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เท่านั้น โดยในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารพบว่า ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร (พิโคกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมโปรตีน) ของกลุ่มที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (450 vs. 21.7: $p <0.01$, 66.6 vs. 4.2: $p <0.05$ และ 2,762 vs. 317.8: $p <0.05$ ตามลำดับ) อย่างไรก็ดีการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่าง ระหว่างกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า และ 6 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ของผู้ป่วยแผลกระเพาะอาหาร และอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ของผู้ป่วยกลุ่มอาการNUD สำหรับอินเตอร์ลิวคิน 8 ในกลุ่มผู้ป่วยแผลกระเพาะอาหารนั้น univariate analysis พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) แต่เมื่อมีการปรับ อายุ และ เพศ แล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p=0.08$) ดังแสดงในตาราง 4.5 :ซึ่งในรูปที่ 4.1 ก-ค แสดงความสัมพันธ์ของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มเพื่อให้เกิดความเข้าใจได้ง่ายขึ้น

ตารางที่ 4.4 แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

Diseases(N)	IL-1B pg/mg protein	IL-6 pg/mg protein	IL-8 pg/mg protein
A:Gastric cancer(50)	3,52.8 (86.6-1,429.4)	58.9 (6.9-158.9)	2,556.6 (1098.1-4,006.4)
B:Gastric ulcer(69)	97.5 (33.9-469.9)	15.9 (2.8-47.5)	1,534.9 (292.1-2,950.5)
C:NUD(53)	132.9 (69.5-231.6)	10.3 (3.6-19.1)	640.6 (202.0-1,146.4)
p-value(A vs. B)	<0.001	<0.05	<0.05
p-value (A vs. C)	<0.001	<0.05	<0.01
p-value (B vs. C)	ns	ns	ns

**มัธยฐาน(25%-75%)*

ตารางที่ 4.5 แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย และความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

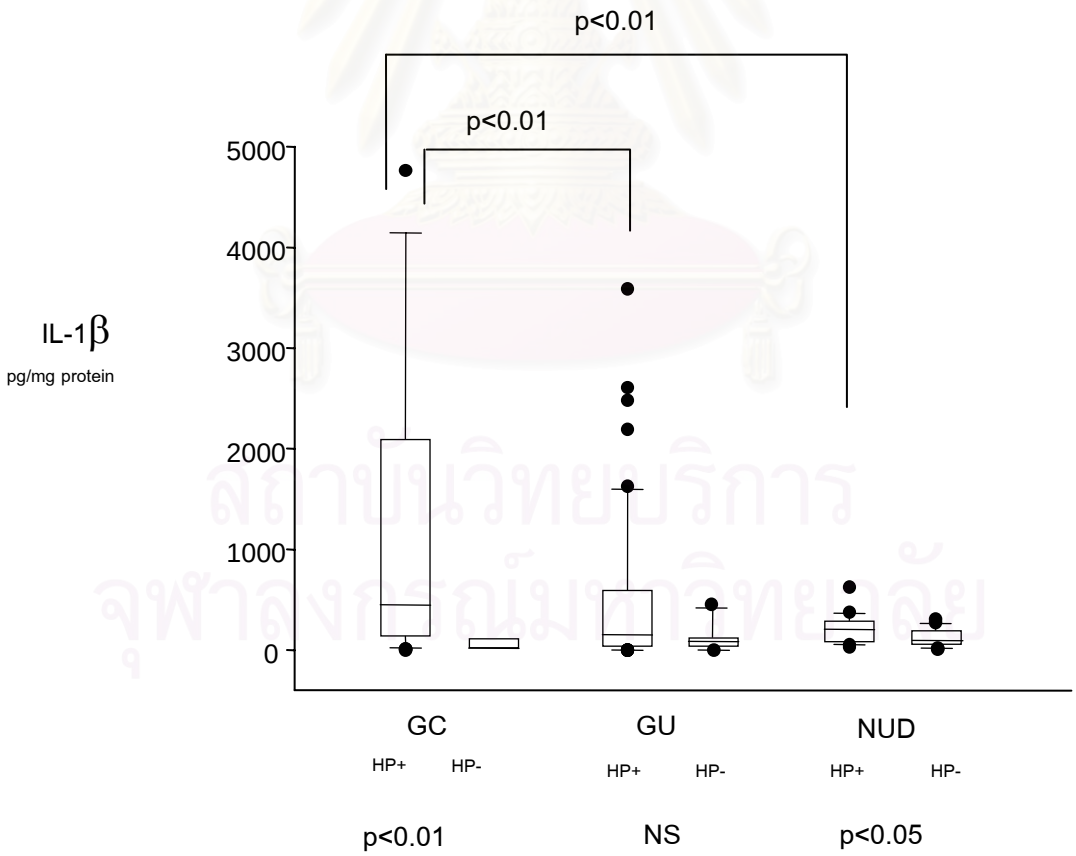
Unit	Diseases (N)	*H.pylori*-positive	*H.pylori*-negative	p-value (HP+ vs HP-)
IL-1β pg/mg protein	A:Gastric cancer (46)	450 (141-1933)	21.7 (19.0-89.8)	<0.01
	B:Gastric ulcer (69)	154 (33.9-595)	84.4 (34.3-125)	ns
	C:NUD (53)	207 (76.6-293)	96.1 (53.5-488)	<0.05
	p-value (A vs B)	<0.01	ns	
	p-value (A vs C)	<0.01	ns	
	p-value (B vsC)	ns	ns	
IL-6 pg/mg protein	A:Gastric cancer (46)	66.6 (10-180)	4.2 (2.9-21.6)	<0.05
	B:Gastric ulcer (69)	15.9 (4.1-54.7)	14.1 (0-33.3)	ns
	C:NUD (53)	11.2 (3.5-17.9)	9.3 (4.8-22.6)	ns
	p-value (A vs B)	<0.05	ns	
	p-value (A vs C)	<0.01	ns	
	p-value (B vsC)	ns	ns	

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

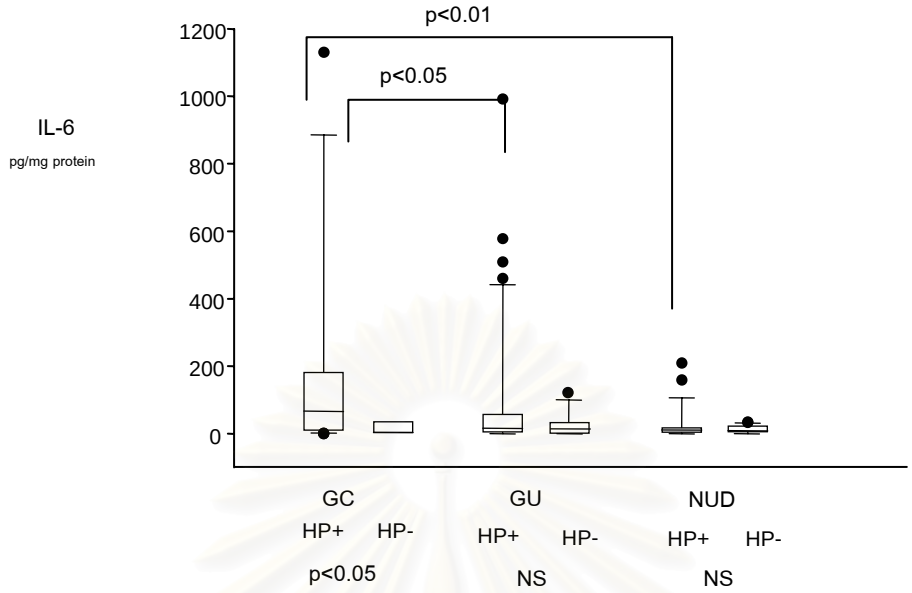
ตารางที่ 4.5 (ต่อ) แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วย และความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

Unit	Diseases (N)	H.pylori-positive	H.pylori-negative	p-value (HP+ vs HP-)
IL-8 pg/mg protein	A:Gastric cancer (46)	2762 (1516-5364)	317.8 (94.1-1422)	<0.05
	B:Gastric ulcer (69)	2014 (329-2951)	473 (160-2359)	ns
	C:NUD (53)	1115 (439-2632)	217 (69.5-828)	<0.001
	p-value(A vs B)	<0.05	ns	
	p-value (A vs C)	<0.05	ns	
	p-value (B vsC)	ns	ns	

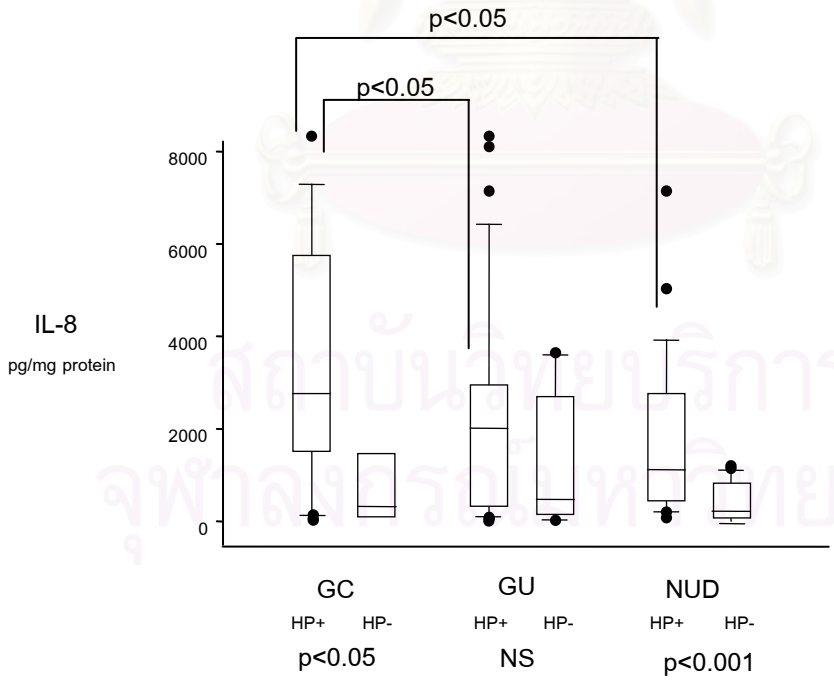
**มัธยฐาน(25%-75%)*



รูปที่ 4.1 ก แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคิน ชนิด 1เบต้าในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*



รูปที่ 4.1 **ข** แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*



รูปที่ 4.1 **ค** แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

ถ้าพิจารณาในกลุ่มที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และเปรียบเทียบระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร พบว่าผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารมีระดับอินเตอร์ลิวคินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารทั้ง 3 ชนิด สูงกว่าผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อใช้ ROC Curve ในการหาระดับของอินเตอร์ลิวคินที่เหมาะสม พบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ที่มากกว่า 1,100 , 60 และ 2,550 พิโคกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมโปรตีน ตามลำดับ มีโอกาสการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted odds ratio [OR] = 5.4 และ 95% confidence interval [CI] = 1.8-16.1 สำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า, OR = 4.1 และ 95%CI = 1.7-9.8 สำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ,OR = 2.9 และ 95%CI = 1.3-6.5 สำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8) นอกจากนี้ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารที่มากกว่า 3,600 , 1,300 และ 9,300 พิโคกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมโปรตีน ตามลำดับนั้น พบเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเท่านั้น

ตารางที่ 4.6 แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร และโอกาสการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

Variables	OR	95%CI
IL-1B >1,100 pg/mg protein	5.4	1.8-16.1
IL-6 >60 pg/mg protein	4.1	1.7-9.8
IL-8 >2,550 pg/mg protein	2.9	1.3-6.5

ในการศึกษานี้ได้ทำการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อหาความสัมพันธ์ของอินเตอร์ลิวคินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และความหนาแน่นของเม็ดเลือดขาวบริเวณขอบแผล โดยตรวจความหนาแน่นของเม็ดเลือดขาวบริเวณขอบแผล ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร (the activity of gastritis by neutrophil infiltration) โดยใช้หลักเกณฑ์ของ updated sydney system พบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร สัมพันธ์กับความหนาแน่นของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 6.7

ตารางที่ 4.7 แสดงหนาแน่นของเม็ดเลือดขาวบริเวณขอบแผลในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร

Unit (pg/mg protein)	Mild neutrophil infiltration	Moderate to high neutrophil infiltration	P value
IL-1β	194.9 (76-308)*	3,988 (1,579-5,045)	<0.05
IL-6	20.7 (6.9-73.4)	588 (59.8-1232.1)	<0.05
IL-8	2,338 (922-3,278)	4,428 (2,736-6,426)	<0.05

**มัธยฐาน(25%-75%)*

ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 ในซีรั่ม นั้นส่วนใหญ่ต่ำกว่าค่าความไวของการทดสอบ (10.2 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร) ยกเว้นในผู้ป่วย 5 คน (ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร 3 คน และผู้ป่วยแผลกระเพาะอาหาร 2 คน) อย่างไรก็ดีไม่พบความสัมพันธ์กับชนิดของโรค ไม่ว่าจะเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร แผลในกระเพาะอาหาร หรือ กลุ่มอาการ NUD และไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* สำหรับระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8 ในซีรั่มสามารถวัดได้ในผู้ป่วยทุกคนแต่ไม่พบความสัมพันธ์ทางคลินิกเช่นกัน ดังแสดงในตาราง 4.8 และ 4.9

ตารางที่ 4.8 แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่มของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

Diseases(N)	IL-1B	IL-6	IL-8
A:Gastric cancer(50)	0 (0-0)	0 (0-0)	39.5(25.9-91.7)
B:Gastric ulcer(69)	0 (0-0)	0 (0-0)	42 (0-85.5)
C:NUD(53)	0 (0-0)	0 (0-0)	32.3 (0-84.0)
p-value(A vs B)	ns	ns	ns
p-value (A vs C)	ns	ns	ns
p-value (B vsC)	ns	ns	ns

**มัธยฐาน(25%-75%)*

ตารางที่ 4.9 แสดงระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่มของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

Unit	Diseases (N)	*H. pylori*-positive	*H. pylori*-negative	p value (HP+ vs HP-)
IL-1β pg/ml	A:Gastric cancer (46)	0 (0-0)	0 (0-0)	ns
	B:Gastric ulcer (69)	0 (0-1.4)	0 (0-0)	ns
	C:NUD (53)	0 (0-0)	0 (0-0)	ns
	p-value (A vs B)	ns	ns	
	p-value (A vs C)	ns	ns	
	p-value (B vsC)	ns	ns	
IL-6 pg/ml	A:Gastric cancer (46)	0 (0-2.3)	5.5(0-15.8)	ns
	B:Gastric ulcer (69)	0.3 (0-8.5)	0 (0-0.4)	ns
	C:NUD (53)	0 (0-0.3)	0 (0-1.3)	ns
	p-value(A vs B)	ns	ns	
	p-value (A vs C)	ns	ns	
	p-value (B vsC)	ns	ns	
IL-8 pg/ml	A:Gastric cancer (46)	39.5 (25.5-89.4)	38.4 (29.6-194.3)	ns
	B:Gastric ulcer (69)	44.4 (17.5-104.7)	27.4 (16.4-51.9)	ns
	C:NUD (53)	18.1 (7.6-55.7)	56.7 (18.8-116.0)	ns
	p-value (A vs B)	ns	ns	
	p-value (A vs C)	ns	ns	
	p-value (B vsC)	ns	ns	

**มัธยฐาน(25%-75%)*

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาในครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มมะเร็งกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร ไม่มีความแตกต่างกันทั้งในด้าน อายุ และเพศ อย่างไรก็ดีในผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD นั้นมี อายุ และเพศ แตกต่างจากผู้ป่วย 2 กลุ่มแรก เนื่องจากธรรมชาติของกลุ่มอาการ NUD มักพบในผู้ป่วยเพศหญิง และอายุไม่มาก ซึ่งทางผู้วิจัยได้ใช้สถิติในการปรับอายุ และเพศเมื่อต้องเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่มแรก กับผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD สำหรับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นั้น พบว่าอัตราการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร มีถึง 87% ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ ดวงพร ทองงาม และ นฤมล วิเศษโอภาส ซึ่งทำการศึกษาอัตราการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ในปี พ.ศ. 2544 โดยการตรวจปฏิกิริยายูริเอส และการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ซึ่งพบการติดเชื้อเพียง 30%-60%[88,89] สาเหตุของความแตกต่างนี้อาจอธิบายได้จาก การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารนั้นจะตรวจพบได้ยากขึ้น เนื่องจากสภาวะแวดล้อมที่เปลี่ยนไปของกระเพาะอาหาร (severe atrophy และ intestinal metaplasia) ทำให้ไม่เหมาะสมกับการเจริญเติบโตของเชื้อชนิดนี้ และมีปริมาณลดลงในที่สุด[94,95] ซึ่งถ้าไม่ใช้วิธีการตรวจหาที่มีความไวเพียงพอ อาจไม่สามารถตรวจพบเชื้อชนิดนี้ได้ ในการศึกษาครั้งนี้จึงใช้หลายวิธีร่วมกัน (combination tests) เพื่อหาการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ที่แน่นอน ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ สอดคล้องกับการศึกษาการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ของประเทศญี่ปุ่น อเมริกา และประเทศในแถบยุโรปตะวันตก[106-108]

สิ่งสำคัญของการศึกษานี้คือ พบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งความสัมพันธ์นี้พบเฉพาะในกลุ่มที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เท่านั้น ซึ่งแสดงถึงระดับของอินเตอร์ลิวคินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารเหล่านี้ น่าจะมีส่วนสำคัญต่อขบวนการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารโดยผ่านทางการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นอกจากนี้การศึกษานี้ ยังช่วยยืนยันความสัมพันธ์ของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 และการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ของหลายการศึกษาในอดีต[3-5] บางการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าบริเวณรอบๆ เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร มีการรวมกลุ่มที่ผิดปกติของเม็ดเลือดขาว โดยเชื่อว่าเซลมะเร็งสามารถกระตุ้นให้เกิดการรวมกลุ่มนี้ได้ โดยหลั่งสาร chemotactic factor และจากกระบวนการสร้าง cytokines ชนิดต่างๆ [100] ซึ่งการศึกษานี้พบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินทั้ง 3 ชนิดในเนื้อเยื่อกระเพาะ

อาหาร มีผลต่อจำนวนของเม็ดเลือดขาวที่บริเวณขอบแผลมะเร็งกระเพาะอาหาร และจากการทบทวนงานวิจัยในอดีต พบว่าเป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของอินเตอร์ลิวคิน และความหนาแน่นของเม็ดเลือดขาวครั้งแรก

อย่างไรก็ดีผลการศึกษาในครั้งนี้ บางส่วนขัดแย้งกับการศึกษาที่ผ่านมาในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น[106] ซึ่งพบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า ในเนื้อเยื่อมะเร็งกระเพาะอาหารไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ติดเชื้อ และไม่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* อาจอธิบายได้จากชิ้นเนื้อที่นำมาศึกษานั้นแตกต่างกัน การศึกษานี้ใช้ชิ้นเนื้อจากขอบแผลมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นบริเวณที่มีโอกาสพบเซลมะเร็งได้สูง ในขณะที่การศึกษาในชาวญี่ปุ่นใช้เนื้อเยื่อปกติบริเวณ antrum ของกระเพาะอาหาร นอกจากนี้กลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาก็มีเชื้อชาติแตกต่างกัน และข้อมูลเบื้องต้นของ รัฐกร และคณะ ยังพบอีกว่าเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ระหว่าง 2 ประเทศนี้ มีความแตกต่างกันโดยเฉพาะ virulence factors หลายชนิด เช่น *cag* pathogenicity island (*cagA* repeat region, *cag* right end junction) *vacA* และ *oipA* เป็นต้น

สำหรับผลของระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ของการศึกษานี้สอดคล้องกับ การศึกษาของ Yamaoka และคณะในปี พ.ศ. 2544 ซึ่งรายงานว่า อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 มีความสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร และสัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ซึ่งระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 จะลดลงอย่างชัดเจนเมื่อผู้ป่วยได้รับการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*[106] เชื่อว่าบทบาทของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ในการก่อมะเร็งน่าจะเกิดจาก autocrine mechanism ซึ่งหลายการศึกษาพบ IL-6 - IL-6 receptor autocrine loop ในมะเร็งหลายชนิดเช่น เช่น มะเร็งของไต มะเร็งเม็ดเลือดชนิด multiple myeloma และมะเร็งหลอดอาหาร[109-112]นอกจากนี้อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ยังมีบทบาทในการเร่งการเจริญเติบโต (growth factor) ของเนื้องอก[9,10] และมีการศึกษาพบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคของมะเร็งกระเพาะอาหาร[6] ซึ่งข้อมูลทั้งหมดสนับสนุนความสำคัญของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

ในส่วนของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8 นั้นก็เช่นเดียวกับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 และ 6 คือมีระดับในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารที่สูงที่สุด ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร และมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8 เป็นกลไกที่สำคัญ ในการสร้างเส้นเลือดที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็ง (angiogenesis) [113,114] นอกจากนี้ Kitadai และคณะได้ทำการศึกษาในปี พ.ศ. 2541 พบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร มีความสัมพันธ์กับความหนาแน่นของเส้นเลือดในเนื้อเยื่อของมะเร็งกระเพาะอาหาร

[115] ซึ่งสนับสนุนว่า อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8 มีความสำคัญต่อขบวนการ angiogenesis ในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารในมนุษย์ ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการกำจัดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* หลังการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารอาจมีประโยชน์ในการชะลอการเติบโตของมะเร็งโดย ลดการทำงานของ IL-6 - IL-6 receptor autocrine loop และลดการสร้างเส้นเลือด(angiogenic events) ของมะเร็งซึ่งผ่านการทำงานของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 และ 8

ในการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่า ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ที่มากกว่า 1,100 , 60 และ 2,550 พิโคกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมโปรตีนตามลำดับ เพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted odds ratio [OR] = 5.4 และ 95% confidence interval [CI] = 1.8-16.1 สำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า, OR = 4.1 และ 95%CI = 1.7-9.8 สำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ,OR = 2.9 และ 95%CI = 1.3-6.5 สำหรับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 8) นอกจากนี้ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารที่มากกว่า 3,600 , 1,300 และ 9,300 พิโคกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมโปรตีนตามลำดับนั้น พบเฉพาะผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารเท่านั้น ในทางปฏิบัติบางครั้งการแยกระหว่างมะเร็งกระเพาะอาหาร และแผลในกระเพาะอาหารอาจทำได้ยาก แม้ว่าจะตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาหลายครั้ง ซึ่งถ้าผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารรายใด มีระดับอินเตอร์ลิวคินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารสูงกว่าระดับดังกล่าวอาจเกิดจากมะเร็งกระเพาะอาหาร มากกว่าแผลในกระเพาะอาหาร

ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ8 ในซีรั่ม ซึ่งแย้งกับการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งพบว่าระดับอินเตอร์ลิวคินในซีรั่มบางชนิดเช่น อินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร และอาจใช้เป็นเครื่องมือในการแยกระหว่างแผลในกระเพาะอาหารและมะเร็งในกระเพาะอาหาร[6] . เนื่องจากในการศึกษานี้ไม่ได้ใช้ วิธีการวัดระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ที่มีความไวพิเศษ (high sensitivity IL-6 assay) ซึ่งสามารถวัดระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ได้ในขนาดที่ต่ำมาก (0-10 pg/mL) และผลการศึกษานี้พบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 6 ในซีรั่มส่วนใหญ่ต่ำกว่าความไวของการทดสอบที่ใช้ (10.2 pg/mL) อย่างไรก็ดีเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า ระดับอินเตอร์ลิวคินหลายชนิดในซีรั่มอาจมีระดับสูงขึ้นได้ในหลายภาวะของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammatory process) ดังนั้นการใช้ระดับของอินเตอร์ลิวคินในซีรั่มเพื่อดูความสัมพันธ์กับมะเร็งกระเพาะอาหาร ควรแปลผลด้วยความระมัดระวัง

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบ cross sectional analysis ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่ม และเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร เปรียบเทียบกับผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* มีความสัมพันธ์กับมะเร็งกระเพาะอาหารอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD และพบว่าการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารมีอัตราที่สูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทย การตรวจหาการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ในประเทศไทยแนะนำว่าควรใช้หลายวิธีการร่วมกันเพื่อตรวจหาการติดเชื้อชนิดนี้ให้ได้ผลที่ถูกต้องและแม่นยำ

การศึกษานี้ยังพบว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มอาการ NUD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* อย่างชัดเจน นอกจากนี้ถ้าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารที่มากกว่า 3,600 , 1,300 และ 9,300 พิโคกรัมต่อ 1 มิลลิกรัมโปรตีนตามลำดับนั้น น่าจะเกิดจากมะเร็งกระเพาะอาหารมากกว่าแผลในกระเพาะอาหาร สำหรับระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในซีรั่ม ไม่มีความสัมพันธ์กับชนิดของโรคไม่ว่าจะเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร แผลในกระเพาะอาหาร หรือ NUD และไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

กล่าวโดยสรุปว่าระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร มีความสัมพันธ์กับกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* เมื่อเปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารที่ไม่ติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยกลุ่มกลุ่มอาการ NUD ระดับของอินเตอร์ลิวคินในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารเหล่านี้น่าจะมีส่วนสำคัญต่อขบวนการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารโดยผ่านทางการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* นอกจากนี้ระดับของอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1เบต้า 6 และ 8 ในเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ยังสามารถช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่าง มะเร็งกระเพาะอาหารและแผลในกระเพาะอาหารได้อีกด้วย

รายการอ้างอิง

1. Watanabe T, Tada M, Nagai H. *elicobacter pylori* infection induces gastric cancer n mongolian gerbils. **Gastroenterology** 1998;115:642-8.
2. Honda S, Fujioka T, Tokieda M. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric arcinoma in Mongolian gerbils. **Cancer Res** 998;58:4255-9.
3. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T. *Helicobacter pylori cagA* gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. **Gastroenterology** 1996;110:1744-2.
4. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T. Cytokines and development of severe mucosal inflammation by *cagA* gene-positive *Helicobacter pylori* strains. **Gut** 1997;41:442-51.
5. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T. Chemokines in the gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection. **Gut** 1998;42:609- 7.
6. Wu CW, Wang SR, Chao MF. Serum interleukin-6 levels reflect disease status of gastric cancer. **Am J Gastroenterol** 1996;91:1417-22.
7. Kabir S, Daar GA. Serum levels of interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in patients with gastric carcinoma. **Cancer Lett** 1995;95:207-12.
8. Kitadai Y, Haruma K, Sumii K. Expression of interleukin-8 correlates with vascularity in human gastric carcinomas. **Am J Pathol** 1998;152:93-100.
9. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. **Blood** 1989;74:1-10.
10. Hirano T, Akira S, Taga T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. **Immunol Today** 1990;11:443-9.
11. Luk GD. Tumors of the stomach. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF Klein S, eds. **Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease**. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: : 733-49.
12. Cranen ME, Dekker W, BloK P. Time trends in gastric carcinoma: Changing patterns of type and location. **Am J Gastroenterol** 1992; 87: 572-5.

13. The Eurogast Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. **Lancet** 1993; 341: 1359-62.

14. Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. Helicobacter pylori infection: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. **Gastroenterology** 1993; 105: 1098-1100.

15. Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. **Gastroenterol Clin North Am** 1994; 22: 89-93.

16. Nightingale T, Gruber J. Helicobater and human cancer. **J Nalt Cancer Inst** 1994; 86: 1505-8.

17. Blaser MJ, Parsonnet J. Parasitism by the "slow" bacterium Helicobacter pylori leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. **J Clin Invest** 1994; 94: 4-8.

18. Pausawasdi A, Suntharabha S, Tanwatcharabhan P. Clinical study of gastric cancer. **J Med Assoc Thai** 1980; 63(12): 655-61.

19. Phunkanon K, Somboon B. Gastic cancer. **J Med Assoc Thai** 1960; 43(6): 579-99.

20. Ramon JM, Serra L, Cerdo C. Dietary factors and gastric cancer risk. A case control study in Spain. **Cancer** 1993; 71: 1731-5.

21. Correa P, ShiaoY. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. **Cancer res** 1994; 54(Suppl 1): 1941-5.

22. Cohen SB, Schroy PC. Screening for gastric cancer. **UpToDate** 2000, 23 November 1999.

23. Cohen SB, Schroy PC. Clinical feauture and diagnosis of gastric cancer. **UpTo Date** 2000, 23 November 1999.

24. EverettSM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. **Gut** 1997; 41: 142-5.

25. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J. Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. **Ann Surg** 1993; 218:583-6.

26. Pieslor PC, HefterLG. Umbilical metastasis for prostate carcinoma-Sister Joseph nodule. **Urology** 1986: 27: 558-61.

27. Morgenstern L. The Virchow-troisier node: A historical note. **Am J Surg** 1979; 138: 703-8.

28. Graham D, Schwartz J, Cain G. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. **Gastroenterology** 1982; 82: 228-32.

29. Wang HH, JohanssonJG, Ducatman BS. Brushing cytology of the upper gastrointestinal tract. **Acta Cytol** 1991;35: 195-8.

30. Barlow SP. Early gastric cancer. **UpToDate** 2000. 2 November 1999.

31. Iishi H, Tatsuta M, Okuda S. Diagnosis of simultaneousmultiple gastric cancers by the endoscopic Congo red-methyllene blue test. **Endoscopy** 1988; 20: 78-80.

32. Yanai H, Fugimura H, Suzumi M. Delineation of gastric muscularis mucosaeand assessment of depth of invasion of early gastric cancer using a 20 megahertz endoscopic ultrasound probe. **Gastrointest Endosc** 1993; 39: 505-7.

33. Yanai H, Tada M, Karita M. Diagnostic utility of 20-megahertz linear endoscopy ultrasonography in early gastric cancer. **Gastrointest Endosc** 1996; 44: 29-32.

34. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperativeassessment in TN staging of gastric carcinoma. **Gut** 1993; 34: 604-8.

35. Abe S, Lightdale CJ, Brennan MF. The Japanese experience with endoscopic ultrasonography in the staging of gastric cancer. **Gastrointest Endosc** 1993; 39: 586-9.

36. Kinoshita Y, Tojo M,Yano T. Incidence of fundic gland polyps in patients without familial adenomatous polypposis. **Gastrointest endosc** 1993: 39: 161-5.

37. Vilaichone R, Mahachai V. Helicobacter pylori. **Thai Royal College of Physician Bulletin** 2000; 17(4): 37-50.

38. Lambert R. Endoscopic treatment of esophageal tumors. **Endoscopy** 1996; 28: 27-9.

39. Kulke M, Savarese DMF. Management of advanced gastric cancer. **UpToDate** 2000, 14 September 2000.

40. Laceuva FJ, Calpena R, Medrano J. Follow-up patients resected for gastric cancer. **J Surg Oncol** 1995; 60: 174-8.

41. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet** 1984; 1: 1311-3.

42. Perez-Perez GI, Taylor DN, Bodhidatta L. Seroprevalence of Helicobacter pylori infections in Thailand. **J Infect Dis** 1990; 161: 1237-41.

43. Bodhidatta L, Haze CW, Churnratanakul S. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in developing country: comparison of two ELISAs and a seroprevalence study. **J Infect Dis** 1993; 168: 1549-53.

44. Hazell SL, Mitchell HM, Hedges M. Hepatitis A and evidence against the community dissemination of Helicobacter pylori via feces. **J Infect Dis** 1994; 170(3): 686-9.

45. Webb PM, Knight T, Newell DG. Helicobacter pylori transmission: evidence from a comparison with hapatitis A virus. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1996; 8(5): 439-41.

46. Furata T, Kamata T, Takashima M. Study of transmission routes of Helicobacter pylori in relation to seroprevalence of hepatitis A virus. **J Clin Microbiol** 1997; 35(7): 1892-3.

47. Pretolani S, Stroffolini T, Rapicetta M. Seroprevalence of hepatitis A virus and Helicobacter pylori infections in the general population of a developed European country (The San Mario study): evidence for similar pattern of spread. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1997; 9(11): 1081-4.

48. Luzza F, Imeneo M, Maletta M. Helicobacter pylori transmission and hepatitis A (letter;comment). **Am J Gastroenterol** 1998; 93(2): 281-3.

49. Arnantapunpong S. Epidimio,ogy of Helicobacter pylori infection in Thailand. **Thai J of Gastroenterol** 2000; 1(2,3): 86-92.

50. Veldhuyzen van Zanten SJ. Do socio-economic status, marital status and occupational influence the prevalence of Helicobacter pylori infection? **Aliment Pharmacol Ther** 1995; 9(suppl2):41.

51. Webb PM, Knight T, Greaves S. Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: Evidence for person to person transmission in early life. **Br Med J** 1994; 308: 750.

52. Suzuki J, Muraoka H, Kataoka A,Tsuchida T, Ueda N, Ohno HH, et al. Urease-negative variants of Helicobacter pylori isolated from gastric mucosa of the patients with peptic ulcer and chronic gastritis. **Gastroenterology** 1998; 114: A1095.

53. Suzuki J, Muraoka H, Ohnishi H, Yasuda H, Kobayashi I, Mine T, et al. Evidence of the colonization of urease negative variants of Helicobacter pylori in Mongolian gerbils. **Gastroenterology** 1999; 116: A324.

54. Graham DY, Yamaoka Y. Disease-specific Helicobacter pylori virulence factors: The unfulfilled promise. **Helicobacter** 2000; 5(suppl1): S3-9.

55. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM. Helicobacter pylori induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with Cag A positive phenotype. **J Clin Pathol** 1994; 48:41-5.

56. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JI. Mucosal IgA recognition of Helicobacter pylori 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. **Lancet** 1991; 338: 332-5.

57. Connor SJ, Seon F, Ngu MC, Katelaris PH. The effect of dosing with omeprazole on the accuracy of the 13C-urea breath test in Helicobacter pylori-infected subjects. **Aliment Pharmacol Ther** 1999; 13: 1287-93.

58. Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnosis of Helicobcter pylori: urease test. **Gastroenterol Clin North Am** 2000; 29(4): 871-8.

59. Graham DY, Klein PD. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. 13C-urea breath test. **Gastroenterol Clin North Am** 2000; 29(4):885-93.

60. Chey WD. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. 14C-urea breath test. **Gastroenterol Clin North Am** 2000; 29(4): 895-902.

61. Tytgat GN. Update on Helicobacter pylori. **AGA postgraduate course**, 2000: 25-34.

62. McColl K. Should non-invasive Helicobacter pylori testing replace endoscopy in investigation of dyspepsia? **Helicobacter** 2000; 5(suppl 1): S11-5.

63. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is Helicobacter pylori associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improved symptoms? A meta-analysis. **BMJ** 1999; 319: 1041-44.

64. Cohen H. Peptic ulcer and Helicobacter pylori. **Gastroenterol Clin North Am** 2000; 29(4):775-89.

65. Tytgat GNJ: Treatment of Peptic Ulcer. **Digestion** 1998; 59: 446-52.

66. Gillen D, Wirz AA, Neithercut WD, Ardill JE, McColl KE. Helicobacter pylori infection potentiates the inhibition of gastric acid secretion by omeprazole. **Gut** 1999; 44: 468-75.

67. Sipponen P, Marshall BJ. Gastritis and gastric cancer: western countries. **Gastroenterol Clin North Am** 2000; 29(4): 579-92.

68. Pausawasdi A, Suntharabha S, Tanwatcharabhan P. Clinical study of gastric cancer. **J Med Assoc Thai** 1980; 63(12): 655-61.

69. Pongchairerks P, Matsukura N, Bhumisirikul P. The occurrence of Helicobacter pylori and its virulence factor in thai people with gastritis, peptic ulcer and gastric cancer: preliminary results. **Rama Med J** 1997; 20(2): 103-7.

70. Uemura M, Mukai T, Okamoto S. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequence development of cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1997; 6:639-11.

71. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradicatation of Helicobacter pylori. A randomized, clinical trial. **Ann Intern Med** 1998; 129:712-14.

72. Vilaichone RK, Mahachai V. Gastric cancer. **Clinic** 2001; 17(6): 497-504.

73. Chang CS, Chen LT, Yang JC. Isoaltion of a Helicobacter pylori protein, Fld-A, associated with mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. **Gastroenterology** 1999; 117: 82-8.

74. Cammarota G, Montalto M, Tursi A. Helicobacter pylori reinfection and rapid relapse of low-grade B-sell lymphoma. **Lancet** 1995; 345:192-5.

75. Pescatore P, Heine M, Manegold BC.Cure of gastric lymphoma with antibiotics. **Gastroenterology** 1995; 109:334-7.

76. Megraud F, Marshall BJ. How to treat Helicobacter pylori. **Gastroenterol Clin North Am** 2000; 29(4): 759-73.

77. Graham DY, Osato MS, Hoffman J. Metronidazole containing quadruple therapy for infection with metronidazole resistant Helicobacter pylori: prospective study. **Aliment Pharmacol Ther** 2000; 14(6): 745-50.

78. Vilaichone RK, Mahachai V. Current management of Helicobacter pylori infection. **J Med Assoc Thai** 2001; 84 (suppl 1): S32-7.

79. Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. Gastroenterology 1997;113:1983-91.

80. Yoshida N, Granger DN, Evans DJ Jr. Mechanism involved in Helicobacter pylori-induced inflammation. **Gastroenterology** 1993;105: 1431-40.

81. Dixon MF. Helicpbacter pylori and peptic ulceration: Histopathological aspects. **J Gastroenterol Hepatol** 1991: 6: 125-30.

82. Blaser MJ. Hyposthesis on the pathogenesis and natural history of Helicobacter pylori-induced inflammation. **Gastroenterology** 1992; 102: 720-7.

83. Huang J-Q , Sridhar S , Chen Y , Hunt RH . Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer . **Gastroenterology** 1998 , 1148 : 1167-9.

84. Eslick GD , Lim LL , Byles JE. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma : A meta-analysis. **Am J Gastroenterol** 1999 ; 94 :2373.

85. Infection with *Helicobacter pylori*. In IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to human . Vol 61 . Schistosomes , liver flukes and *Helicobacter pylori* . Lyon , France. **International Agency for Research on Cancer** 1994 : 177-241.

86. Fox JK , Wang TC . *Helicobacter pylori* – Not a Good Bug after all . **N Engl J Med** 2001 ;345 : 829-832.

87. Nomura A , Stemmermann GN , Chyou P-H , Kato I ,et al . *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii . **N Engl J Med** 1991 ; 325 : 1132-6.

88. Thong-Ngam D , Tangkijvanich P , Mahachai V , Kullavanijaya P . Current status of gastric cancer in Thai patients . **J Med Assoc Thai** 2001 ; 84 : 475-482.

89. Wisedopas N , Tangkijvanich P, Suwanagool P , et al . Gastric cancer : relation between histologic subtypes , location and *Helicobacter pylori* infection . **Chula Med J** 1997 ; 41 : 889-99.

90. Blaser MJ , Chyou PH , Nomura A . Age of establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma , gastric ulcer and duodenal ulcer risk . **Cancer Res** 1995 ; 55 :562.

91. Parsonnet J , Vandersteen D , Goates , et al . *Helicobacter pylori* in intestinal and diffuse type gastric cancer . **J Natl Cancer Inst** .1991 ; 83 : 40-3.

92. Tatsuta M , Iishi H , Okuda S , et al . The association of *Helicobacter pylori* with differentiated-type early gastric cancer. **Cancer** 1993 ; 72 : 841-5.

93. Uemura N , Okamoto S , Yamamoto S , et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer . **N Engl J Med** 2001 ; 345 : 784-9.

94. Hanzell SL , Hennessy WB , Borody TJ , et al . Campylobacter pyloridis gastritis II : Distribution of bacteria and associated inflammation in the gastroduodenal environment . **Am J Gastroenterol** 1987 ; 82 : 297-301.

95. Robey –Cafferty SS , Ro JY , Cleary KR . The prevalence of campylobacter pylori in gastric biopsy from cancer patients . **Mod Pathol** 1989 ; 2 : 473-476.

96. Asaka M , Kimura T , Kato M , et al . Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development . **Cancer** 1994 ; 73 : 2691-2694.

97. Kikuchi S , Wadd O , Nakajima T. The Research Group of Prevention of Gastric Carcinoma Among Young Adult . Serum anti- *Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adult . **Cancer** 1995 ; 75 : 2784-2793.

98. Estevens J , Fidalgo P , Tendeiro T , et al . Anti - *Helicobacter pylori* antibodies prevalence and gastirc adenocarcinoma in Portugal , report of case- control study . **Eur J Cancer Prevent** 1993 ; 2 : 377-380.

99. Ando T, Kusugami K, Ohsuga M. Interleukin-8 activity correlated with histological severity in Helicobacter pylori-associated antral gastritis. **Am J Gastroenterol** 1996; 91: 1150-6.

100. Kabir S, Daar GA. Serum levels of interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in patients with gastric carcinoma. Cancer Lett 1995;95:207-12.

101. Zachariae CO, Threstrup Pedersen K, Matsushima K. Expression and secretion of chemotactic cytokines by normal human melanocytes and melanoma cells. **J Invest Dermatol** 1991; 97: 593-9.

102. Kabir S, Daar GA. Serum levels of interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha in patient with carcinoma. **Cancer** 1995; 95: 207-12.

103. Abruzza LV, Thornton AJ, Liebert M. Cytokines induced gene expressionby a pulmonary epithelial cell carcinoma and renal cell carcinomas . **Am J Pathol** 1992; 140: 365-73.

104. Vilaichone RK, Mahachai V, Tumwasorn S, et al. Duodenal *Helicobacter pylori* associated with duodenal ulcer depend on gastric *Helicobacter pylori* status. ***J Med Assoc Thai*** 2002; 85(Suppl 1): S97-102.

105. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. **Am J Surg Pathol** 1996;20:1161-81.

106. Yamaoka Y, Kodama T, Kita M. Relation between cytokines and Helicobacter pylori in gastric cancer. **Helicobacter** 2001; 6(2): 116-24.

107. Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. Semin **Radiat Oncol** 2002 ;12(2):111-27.

108. Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. **Nat Rev Cancer** 2002 ;2(1):28-37.

109. Kawano M, Hirano T, Matsuda T, Taga T, Horii Y, Iwato K. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. **Nature** 1988;332:83-5.

110. Miki S, Iwano M, Miki Y, Yamamoto M, Tang B, Yokokawa K, et al. Interleukin-6 (IL-6) functions as an in vitro autocrine growth factor in renal cell carcinomas. **FEBS Lett** 1989,250:607-10.

111. Oka M, Yamamoto K, Takahashi M, Hakozaki M, Abe T, Iizuka N,et al. Relationship between serum levels of interleukin 6, various disease parameters and malnutrition in patients with esophageal squamous cell carcinoma. **Cancer Res** 1996; 56: 2776-80.

112. Kinoshita T, Ito H, Miki C. Serum interleukin-6 level reflects the tumor proliferative activity in patients with colorectal carcinoma. **Cancer** 1999;85:2526-31.

113. Strieter RM, Kunkel SL, Elner VM, Martonyi CL, Koch AE, Polverini PJ, et al. Interleukin-8. A corneal factor that induces neovascularization. **Am J Pathol** 1992;141:1279-84.

114. Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elner VM, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. **Science** 1992;258:1798-801.

115. Kitadai Y, Haruma K, Sumii K, Yamamoto S, Ue T, Yokozaki H, et al. Expression of interleukin-8 correlates with vascularity in human gastric carcinomas. **Am J Pathol** 1998;152:93-100.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับอินเตอร์ลิวคินชนิดที่ 1 เบต้า 6 และ8 ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารและผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร*
*โดยกลุ่มวิจัยกระเพาะอาหารแห่งประเทศไทย***

☐ **มะเร็งกระเพาะอาหาร** (**กรอกในหัวข้อที่** 1) ☐ **แผลในกระเพาะอาหาร** (**กรอกในหัวข้อที่** 2) ☐ Non-ulcer dyspepsia (**กรอกในหัวข้อที่** 2)

ชื่อ-นามสกุล……HN……

อายุ……ปี เพศ……..ที่อยู่เลขที่……..ตรอก/ซอย……..……..

ถนน……หมู่ที่……อำเภอ/เขต……

ตำบล/แขวง……จังหวัด……

รหัสไปรษณีย์……โทรศัพท์……

หัวข้อที่1 มะเร็งกระเพาะอาหาร

อาการสำคัญ……

ระยะเวลาที่เป็น…..……วัน/เดือน/ปี ☐ ไม่มีอาการ

อาการอื่นที่พบในผู้ป่วย

☐ น้ำหนักลด ☐ ปวดท้อง ☐ คลื่นไส้ อาเจียน

☐ กลืนลำบาก ☐ เบื่ออาหาร ☐ ซีด

☐ อิ่มเร็วกว่าปกติ ☐ คลำก้อนได้ในท้อง

☐ อื่น ๆ (ระบุ)……

ผลการตรวจร่างกายที่สำ

……

……

……

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจนและควรมีการตรวจหา</u>

☐ ภาวะ high-grade dysplasia ของเยื่อบุกระเพาะอาหาร

☐ Familial adenomatous polyposis

☐ เนื้องอกชนิด adenoma ของกระเพาะอาหาร

☐ ภาวะ Barrett's esophagus

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่ชัดเจน</u>

☐ ภาวะ intesitinal metaplasia ของเยื่อบุกระเพาะอาหาร

☐ ภาวะ chronic atrophic gastritis

☐ การติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร*

☐ ภาวะ heriditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch II)

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่น่าจะเป็นสาเหตุ</u>

☐ ภายหลังการตัดกระเพาะอาหารโดยเฉพาะมากกว่า 20 ปี

☐ ภาวะ pernicious anemia

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่อาจเป็นสาเหตุ</u>

☐ ภาวะ Peutz-Jeghers syndrome

☐ โรค Menetrier's

☐ เนื้องอกชนิด harmatoma ของกระเพาะอาหาร

☐ การสูบบุหรี่

☐ ความยากจน

☐ อาหารบางประเภท เช่น อาหารรสเค็ม รมควัน และมีใยอาหารต่ำ

☐ ดื่มแอลกอฮอล์

<u>ปัจจัยเสี่ยงที่ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนชัดเจน</u>

☐ hyperplastic polyp และ fundic gland polyp ของกระเพาะอาหาร

☐ แผลในกระเพาะอาหาร

ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องกระเพาะอาหาร

……

……

……..

ผลการตรวจ RAPID UREASE TEST สำหรับเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

☐ บวก ☐ ลบ ☐ ยังไม่ทราบผล

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (ระบุ)……..…

☐ ยังไม่ทราบผล

ระยะของมะเร็งกระเพาะอาหาร

☐ มะเร็งกระเพาะอาหารระยะแรก (T_1) ☐ มะเร็งกระเพาะอาหารระยะลุกลาม

☐ ยังไม่ทราบผล

หัวข้อที่ 2 ☐ **แผลในกระเพาะอาหาร** ☐ Non-ulcer dyspepsia

อาการสำคัญ……..……

ระยะเวลาที่เป็น…..……วัน/เดือน/ปี

ผลการตรวจร่างกายที่สำคัญ

……..……

……..……

……..

ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องกระเพาะอาหาร

……..……

……..……

……..……

ผลการตรวจ RAPID UREASE TEST สำหรับเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร*

☐ บวก ☐ ลบ ☐ ยังไม่ทราบผล

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (ระบุ)……..……

☐ ยังไม่ทราบผล

ลงชื่อแพทย์……วัน/เดือน/ปี……..

โรงพยาบาล……

จำนวนชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารใน transport media (TM)

มะเร็งกระเพาะอาหาร และ แผลในกระเพาะอาหาร

หมายเลข 1. ชิ้นเนื้อจากตำแหน่งขอบแผล จำนวน 1 ชิ้น(IL-level)

หมายเลข 2. ชิ้นเนื้อจากตำแหน่งขอบแผล จำนวน 5 ชิ้น (Pathology)

หมายเลข 3. ชิ้นเนื้อจากตำแหน่ง A 4 จำนวน 1 ชิ้น , B 6 จำนวน 1 ชิ้น(pathology for HP)

หมายเลข 4. ชิ้นเนื้อจากตำแหน่ง A 4 จำนวน 1 ชิ้น , B 6 จำนวน 1 ชิ้น(HP culture)

หมายเลข 5. เลือด 3 cc (IL-level)

Non-ulcer dyspepsia

หมายเลข 6. ชิ้นเนื้อจากตำแหน่ง A 4 จำนวน 1 ชิ้น (IL-level)

หมายเลข 7. ชิ้นเนื้อจากตำแหน่ง A 4 จำนวน 1 ชิ้น , B 6 จำนวน 1 ชิ้น(pathology for HP)

หมายเลข 8. ชิ้นเนื้อจากตำแหน่ง A 4 จำนวน 1 ชิ้น , B 6 จำนวน 1 ชิ้น (HP culture)

***** กรุณาแยก forcep biopsy และ flush ใน biopsy lumen ด้วยน้ำสะอาด ระหว่างการ biopsy ที่ขอบแผล และบริเวณอื่นเพื่อลด contamination ในการวัดระดับ interleukin ที่ขอบแผล และเนื้อเยื่อปกติ

ใบยินยอมเข้าร่วมวิจัย

ชื่อโครงการ : **การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับอินเตอร์ลิวคิน ในผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร และผู้ป่วยแผลในกระเพาะอาหารที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ*เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร***

โดยกลุ่มวิจัยกระเพาะอาหารแห่งประเทศไทย

วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับของอินเตอร์ลิวคิน ในซีรั่ม และ ในชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร เพื่อช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหารและวินิจฉัยแยกโรคกับแผลในกระเพาะอาหารธรรมดาที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* ซึ่งจะทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของภาวะเหล่านี้ และจะเป็นพื้นฐานต่อไปเพื่อให้เข้าใจถึง กระบวนการเกิดโรค นอกจากนี้ยังช่วย ทำให้สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารได้อย่างรวดเร็วเพื่อการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ต่อไป

รายละเอียดของการศึกษาวิจัย

ท่านสามารถจะสมัครเข้าร่วมโครงการได้ตามรายละเอียดดังต่อไปนี้

- ท่านมีอาการปวดท้อง ท้องอืดเรื้อรัง และต้องตรวจส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อหาสาเหตุของอาการของท่าน
- ท่านต้องงดน้ำและอาหารเป็นเวลา 6 ชั่วโมงก่อนได้รับการตรวจ
- ท่านจะได้รับการเจาะเลือดจำนวน 3 ซีซีเพื่อหาระดับของ อินเตอร์ลิวคิน-1, 6 และ 8 ในซีรั่ม และได้รับการตรวจด้วยการส่องกล้อง โดยแพทย์จะทำการตรวจด้วยการส่องกล้องตั้งแต่หลอดอาหาร, กระเพาะอาหาร, และลำไส้เล็กส่วนต้น ท่านจะได้รับการพ่นยาชาเพื่อทำให้ชาหรือจะได้รับการฉีดยาที่แขนเพื่อทำให้การตรวจง่ายขึ้น เมื่อกล้องผ่านลงไปในลำคอท่านจะรู้สึกอึดอัดเล็กน้อย รู้สึกเหมือนอยากจะอาเจียน โดยการตรวจจะใช้เวลาประมาณ 15-30 นาที
- ท่านจะได้รับการตัดชิ้นเนื้อด้วยอุปกรณ์ตัดชิ้นเนื้อขนาดกว้าง 2 มิลลิเมตร จำนวน 5 ชิ้นถ้าไม่พบแผลและตัดชิ้นเนื้อเพิ่มเติมจากขอบแผล และก้นแผล ในกรณีที่พบแผลในกระเพาะอาหาร เพื่อตรวจหาการติดเชื้อ *เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร* และการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหาร และจะได้รับการตรวจรักษาตามปกติต่อไป
- การส่องกล้องอาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อยากจะอาเจียน และเจ็บคอเล็กน้อย อาการข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ มีเลือดออกเล็กน้อยในกระเพาะอาหาร, การฉีกขาดหรือภาวะของผนังลำไส้รั่ว ซึ่งจะเกิดขึ้นน้อยมากและสามารถหายได้เอง

- การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง แต่ท่านจะได้รับข้อมูลการรักษาซึ่งเป็นประโยชน์กับการศึกษาวิจัย ท่านสามารถเปลี่ยนใจที่จะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ได้ตลอดเวลา หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยนี้ กรุณาติดต่อ :
  นพ../พญ. ..... เพจเจอร์: ..... เรียก
  ..... โทร. .....

ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยนี้

.....

( ) .....

ลงชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย วันที่

.....

( ) .....

ลงชื่อพยาน วันที่

ข้าพเจ้าขอยืนยันว่าบุคคลที่เซ็นชื่อข้างบน มีความเข้าใจและยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

.....

( ) .....

ลงชื่อแพทย์ผู้ทำการวิจัยหรือผู้ที่ได้รับมอบหมาย วันที่

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

นายรัฐกร วิไลชนม์ เกิดวันที่ 6 พฤษภาคม พ.ศ. 2514 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีแพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2538 วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในปีการศึกษา 2542 และวุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในปีการศึกษา 2545 และระหว่างนั้นได้เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตร์ดุษฎีบัณฑิต (สาขาอายุรศาสตร์) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อ พ.ศ. 2543 ปัจจุบันรับราชการในตำแหน่งอาจารย์ สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย