

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (*Helicobacter pylori*)

มีการค้นพบเชื้อโรคในกระเพาะอาหาร มาประมาณเกือบหนึ่งร้อยปีแล้ว ต่อมาในปี ค.ศ. 1982 Warren และ Marshall สามารถวินิจฉัย และเพาะเชื้อแบคทีเรียได้ โดยตั้งชื่อว่า *Campylobacter pyloridis* ซึ่งต่อมาได้เปลี่ยนชื่อเป็น *Helicobacter pylori* ในที่สุด<sup>1</sup>

#### จุลชีววิทยา

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปเกลียว ยาวประมาณ 3.5 ไมครอน กว้างประมาณ 0.5 ไมครอน เชื้อนี้เติบโตช้าใช้เวลาประมาณ 3-5 วันเมื่อเพาะใน สารเลี้ยงเชื้อ ใน อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ภาวะออกซิเจนน้อย (microaerophilic) โคโลนีมีขนาดเล็ก ไม่มีสี เมื่อดู ด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยายสูง จะพบว่า มีรูปร่างเกลียว มี flagella 2-7 อัน ซึ่งช่วยในการ เคลื่อนไหว ผ่านของเหลวที่มีความหนืดสูง ถ้าสภาวะไม่เหมาะสมในการเจริญเติบโตอาจพบรูปร่าง เป็นแบบ coccoid form ซึ่งเป็นการปรับตัวของเชื้อเพื่อให้อยู่รอดต่อไป

นอกจากลักษณะทางรูปร่างแล้ว ทางชีวเคมี จะพบว่าโคโลนีของเชื้อนี้ จะให้ผลบวกกับ ปฏิกริยา catalase, urease และ oxidase สำหรับเอนไซม์ urease นั้นถูกผลิตมากกว่า ร้อยละ 5 ของโปรตีนทั้งหมด เนื่องจากมีความจำเป็นในการดำรงชีวิต

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สามารถอาศัยในกระเพาะอาหารได้ โดยใช้เอนไซม์ยูรีเอส, การเคลื่อนไหว และความสามารถในการเกาะติด โดยที่เอนไซม์ยูรีเอสนั้นจะทำให้เปลี่ยนยูเรีย เป็น แอมโมเนียและคาร์บอนเนต ซึ่งจะทำให้เพิ่มความเป็นด่างของกระเพาะ และช่วยป้องกันเชื้อแบคทีเรีย ชนิดนี้จากการถูกทำลายของกรดจากกระเพาะอาหาร สำหรับรูปร่างเกลียว ร่วมกับมี flagella และ เอนไซม์ต่าง ๆ จะช่วยในการเดินทางผ่านชั้น mucus ไปยังผิวหน้าของกระเพาะอาหาร จากนั้น แบคทีเรียจะเกาะติดกับเซลล์กระเพาะอาหาร โดยใช้ adhesin

## ระบาดวิทยา

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียเรื้อรังที่พบมากที่สุด ในมนุษย์ สามารถพบได้ทั่วโลก และทุกกลุ่มอายุ มีการประมาณว่าประชากรร้อยละ 50 ของโลกติดเชื้อชนิดนี้ ในประเทศกำลังพัฒนา การติดเชื้อจะพบในกลุ่มอายุน้อยกว่า เมื่อเทียบกลุ่มประเทศอุตสาหกรรม<sup>27</sup> เมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้น เชื้อนี้จะคงอยู่ โดยอาจจะก่อให้เกิดโรคหรือไม่ก็ได้

ในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่นสหรัฐอเมริกา การติดเชื้อในวัยเด็กพบน้อยมาก มักจะมีการติดเชื้อเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ โดยผลการตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรให้ผลบวกน้อยมากในกลุ่มอายุน้อยกว่า 10 ปี แต่เพิ่มเป็นร้อยละ 10 ในกลุ่มอายุระหว่าง 18-30 ปี และร้อยละ 50 ในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี<sup>27</sup>

ในประเทศกำลังพัฒนานั้น มีการติดเชื้อในวัยเด็กตั้งแต่อ่อนอายุ 10 ปี และความชุกในการติดเชื้อจะสูงที่สุด มากกว่าร้อยละ 80 จะติดเชื้อก่อนอายุ 50 ปี<sup>27, 28</sup>

## การติดต่อ

วิธีการติดเชื่อนั้นยังไม่ทราบชัดเจน แต่เชื่อกันว่าน่าจะติดต่อระหว่างคนต่อคนผ่านทาง อุจจาระ การรับประทานน้ำ, อาหาร<sup>29</sup> คนเป็นแหล่งเก็บเชื้อ ที่สำคัญ แต่มีรายงานว่าสามารถแยกเชื้อชนิดนี้ได้จาก แมว ลิง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแมว<sup>30, 31</sup> พบเชื้อแบคทีเรียนี้ในน้ำลาย และน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร แสดงว่าอาจมีการติดต่อของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จากแมวสู่คน นอกจากนั้นยังมีการตรวจพบเชื้อชนิดนี้ในนม และเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของแกะ<sup>32, 33</sup> ซึ่งอาจจะใช้อธิบายได้ว่าทำไมคนเลี้ยงแกะจึงมีอัตราการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สูงกว่าพี่น้องของคนเหล่านี้

แหล่งน้ำที่สกปรกอาจเป็นที่อยู่ของแบคทีเรียชนิดนี้ โดยเชื้อนี้สามารถอยู่ได้ในน้ำเป็นเวลาหลายวัน และตรวจพบได้ด้วยวิธี polymerase chain reaction ในผู้ที่ว่ายน้ำในแม่น้ำ ลำธาร หรือที่ต็มน้ำจากลำธาร รับประทานผักสดที่ไม่ได้ผ่านการหุงต้ม จะมีอัตราการติดเชื้อสูง<sup>34</sup> ยิ่งกว่านั้นมีการเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้จากอุจจาระของเด็กชาวแกมเบียที่มีอาการท้องเสีย ซึ่งในแถบนี้ประชากรส่วนใหญ่จะติดเชื้อก่อนอายุ 5 ปี<sup>35, 36</sup>

ผู้ที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มักจะมีสามีภรรยา หรือลูกที่มีอัตราการติดเชื้อชนิดนี้มากกว่าผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อ<sup>37</sup> การศึกษาในโคลัมเบีย พบว่าความเสี่ยงในการติดเชื้อของเด็กมีความสัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนเด็กที่อายุ 2-9 ปีในบ้าน ในขณะที่เด็กที่อายุน้อยกว่านั้นมีโอกาสที่จะติดเชื้อ ถ้าพี่ของเด็กนั้นติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไปแล้ว และยังพบว่าเชื้อที่แยกได้จากสมาชิก



ในครอบครัวเดียวกันนั้นมักจะเป็นสายพันธุ์เดียวกัน ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ช่วยสนับสนุนว่าน่าจะมีการติดต่อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ระหว่างบุคคลที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน<sup>38-40</sup>

มีการพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในครอบครัวแต่ยังไม่ชัดเจนว่าเป็นแหล่งที่มีการติดเชื้อหรือเป็นแหล่งเก็บเชื้อกันแน่<sup>41</sup> ในกลุ่มทันตแพทย์ ซึ่งจะต้องเจอกับครอบครัวเป็นประจำ ก็ไม่ได้มีความชุกของการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น<sup>42</sup>

การติดเชื้อจากการกระทำของแพทย์ (iatrogenic infection) สามารถเกิดได้จากเครื่องมือ เช่น กล้องส่องทางเดินอาหาร ที่ฆ่าเชื้อไม่หมด ยิ่งกว่านั้นแพทย์ และพยาบาลแผนกโรคทางเดินอาหารมีความเสี่ยงที่จะมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรเพิ่มขึ้น เนื่องจากมีการสัมผัสสิ่งคัดหลั่งจากกระเพาะอาหารบ่อยๆ การระมัดระวังการติดเชื้อแบบ universal precautions และการทำความสะอาดเครื่องมือให้ได้มาตรฐานจะช่วยป้องกัน และลดอัตราการติดเชื้อชนิดนี้ในกลุ่มบุคคลเหล่านี้ได้

43

การติดเชื้อซ้ำ หลังจากที่สามารถกำจัดเชื้อไปได้แล้วนั้นพบไม่บ่อย โดยมักจะเป็น เชื้อสายพันธุ์เดิม ในผู้ใหญ่อัตราการติดเชื้อซ้ำน้อยกว่า ร้อยละ 2 ต่อปี<sup>44, 45</sup> ซึ่งพอ ๆ กับอัตราการติดเชื้อแบบปฐมภูมิในผู้ใหญ่ที่ไม่เคยติดเชื้อนี้มาก่อน<sup>46</sup> อัตราการติดเชื้อซ้ำที่ต่ำในผู้ใหญ่นี้ช่วยสนับสนุนว่าในวัยผู้ใหญ่จะมีความเสี่ยงต่ำในการติดเชื้อ อย่างไรก็ตาม ภูมิคุ้มกันจากการติดเชื้อครั้งแรกอาจจะมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อซ้ำ มีการตั้งสมมติฐานว่าการติดเชื้อซ้ำในเด็กจากประเทศกำลังพัฒนาน่าจะสูงกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว อย่างไรก็ตามการศึกษาในจีนพบว่าอัตราการติดเชื้อซ้ำอยู่ที่ ร้อยละ 1 ต่อปีพอกับ ของประเทศแถบตะวันตก<sup>47</sup> อีกรายงานหนึ่งก็พบว่าเด็กที่อายุมากกว่า 5 ปี มีอัตราการติดเชื้อซ้ำประมาณ ร้อยละ 2 ต่อปี โดยไม่ขึ้นกับเศรษฐกิจ<sup>48</sup>

### โรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้เกิดโรค และภาวะต่างๆ หลายอย่างที่สำคัญคือ ระบบทางเดินอาหารส่วนต้น และอาจมีความเกี่ยวข้องกับบางภาวะนอกกระเพาะทางเดินอาหารโดยบริเวณกระเพาะอาหารและ ลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัมนั้น จะพบพยาธิสภาพ ได้ตั้งแต่ กระเพาะอักเสบ, แผลเป็บติก, มะเร็งในกระเพาะอาหาร, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองส่วนภาวะอื่น ๆ นั้นความเกี่ยวข้องยังไม่ชัดเจน ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี, rosacea

## กระเพาะอาหารอักเสบ

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้เกิดภาวะการอักเสบในกระเพาะอาหารโดยความรุนแรงนั้นจะแตกต่างกันในแต่ละส่วนของกระเพาะ บริเวณที่เป็น non-acid-secreting portion (antrum และ cardia) จะมีความรุนแรงมากที่สุด ตามปกติกระเพาะอาหารจะไม่พบเซลล์อักเสบแต่ในการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะพบมีเม็ดเลือดขาวทั้งชนิด polymorphonuclear cell แสดงถึงการอักเสบที่ยังเป็นอยู่ (active) และมีเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte แสดงถึงการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งเรียกว่าเป็น active chronic gastritis ภาวะการอักเสบนี้จะเริ่มจาก antrum ไปยัง corpus ทำให้การหลั่งกรดลดลง และอาจมีการสูญเสีย parietal cell จนอาจมี การฝ่อของเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร (gastric atrophy) ในที่สุด

การอักเสบเรื้อรังของกระเพาะอาหารนั้น เป็นรอยโรคเริ่มต้น ของ การเกิดการฝ่อของเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร พบว่า การติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และ autoimmune gastritis เป็นสาเหตุสำคัญของ pernicious anemia

## แผลเปปติก

เป็นภาวะที่มีรอยโรคบริเวณทางเดินอาหาร ซึ่งมีความลึกถึงชั้น muscularis mucosae สาเหตุที่สำคัญในการเกิด แผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น คือ การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และการใช้ยาต้านอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ในยุโรป ออสเตรเลีย และประชากรบางกลุ่มใน สหรัฐอเมริกา ประมาณร้อยละ 95 ของแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมมีสาเหตุจาก เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร<sup>49</sup> อย่างไรก็ตามรายงานจากสหรัฐอเมริกาเมื่อไม่นานมานี้ พบว่าความชุกของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร อย่างไรก็ตามรายงานจากสหรัฐอเมริกาเมื่อไม่นานมานี้ พบว่าความชุกของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ที่ไม่ได้เกิดจากการใช้ยาต้านอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์นั้นอยู่ที่ประมาณ ร้อยละ 75 รายงานจากทั่วโลก พบว่ามีการติดเชื้อนี้ ในกลุ่มแผลในกระเพาะอาหาร ประมาณ ร้อยละ 65-95, ในกลุ่มที่มีอาการปวดท้องส่วนบน อยู่ระหว่าง ร้อยละ 0-70, ในกลุ่มมะเร็งกระเพาะอาหาร ประมาณ ร้อยละ 70-90และในกลุ่มที่ไม่มีอาการ ประมาณ ร้อยละ 20-45<sup>50</sup>

การรักษาแผลในกระเพาะอาหาร โดยไม่ได้กำจัด เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรด้วย จะทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำ และมีแผลเรื้อรัง ไม่หายขาดได้ สาเหตุอื่นๆ ของแผลที่รักษาไม่หายขาด (refractory ulcer) นั้น แสดงตามตารางที่ 1



## มะเร็งกระเพาะอาหาร

ในปี ค.ศ. 1994 International Agency for Research on Cancer (IARC) จัดให้ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็น group I human carcinogen สำหรับ มะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>51</sup> มีการตั้งสมมติฐานในการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร ตั้งแต่เริ่มแรก จนกลายเป็น มะเร็งกระเพาะอาหาร ชนิด intestinal type ตามแผนภูมิที่ 1

มีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงถึงความเกี่ยวข้องระหว่าง การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และมะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>52</sup> ความสัมพันธ์นี้สามารถแสดงให้เห็นจากข้อมูลเหล่านี้

1. ตรวจพบเชื้อชนิดนี้ในเนื้อเยื่อปกติ จากกระเพาะอาหารที่มีมะเร็ง หรือรอยโรคแบบก่อนเกิดมะเร็ง (precancerous changes) เช่น atrophic gastritis และ/หรือ intestinal metaplasia<sup>53, 54</sup>
2. พบมีมะเร็งกระเพาะอาหารที่เกิดจาก เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในสัตว์ทดลอง<sup>55</sup>
3. การศึกษาทางระบาดวิทยา พบมี ความสัมพันธ์อย่างชัดเจน ระหว่างผู้ที่ตรวจภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ให้ผลบวก และมะเร็งในกระเพาะอาหาร<sup>56-60</sup>

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

---

ตารางที่ 1 สาเหตุของ refractory or recurrent ulcer

---

1. Persisting of Helicobacter pylori infection
  - Poor compliance
  - Resistant organism
  - Inadequate regimen
2. Persisting or recurrent ulcer without H.pylori
  - False negative H.pylori
  - Continue or undiscovered NSAIDs use
3. Delayed healing
  - Dense fibrosis
  - Heavy smoking
  - Giant ulcer
3. Inadequate inhibition of acid secretion
4. Hypersecretory states
  - Gastrinoma
  - Antral G cell hyperfunction
  - Idiopathic hypersecretory duodenal ulcer
5. Nonpeptic ulcer
  - Cancer
  - Crohn's disease
  - Other infection

## มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของกระเพาะอาหารแบบปฐมภูมิ

พบประมาณร้อยละ 3 ของเนื้องอกกระเพาะอาหาร และร้อยละ 10 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง<sup>61</sup> กระเพาะอาหาร เป็นตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal lymphoma) โดยอาจจะเกิดจากต่อมน้ำเหลืองหรือ mucosal area ก็ได้ โดยประการหลังนั้น ถูกเรียกว่า mucosa (gut)-associated lymphoid tissue tumor (MALToma, MALT-type lymphoma, หรือ MALT lymphoma) ซึ่งปัจจุบัน เรียกว่า extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type ตาม REAL classification

ตามปกติ กระเพาะอาหารจะไม่พบเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (lymphoid tissue)<sup>62</sup> แต่เมื่อเกิดการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งจะมีเซลล์อักเสบเข้ามา ซึ่งก็คือ CD4+ lymphocytes และ B cells ในกระเพาะอาหารชั้น lamina propria. จะมีการกระตุ้น T cell, B cell proliferation, และมี lymphoid follicle เกิดขึ้น ซึ่งเหมือนกับที่พบใน Peyer's patches ของ ileum โดย follicle นี้ บริเวณตรงกลางจะมีเซลล์ที่ประกอบด้วย centroblasts และ centrocytes และจะถูกล้อมรอบด้วย B cell zone ซึ่งถูกเรียกว่า mantle และ mantle นี้ จะถูกล้อมรอบด้วย marginal zone ซึ่งประกอบด้วย B cells เช่นกัน มีการตั้งสมมติฐานอธิบายการเกิด gastric B-cell lymphoma of marginal zone type ว่ามีปฏิสัมพันธ์ระหว่าง antigen-presenting cell กับ CD4+ T-cell ต่อมา activated T-cell จะจับกับ B-cell และเกิด proliferation ที่ผิดปกติ มีกลุ่มของ centrocyte-like B-cell เกิดขึ้นจาก marginal zone และ เรียกว่าเป็น low-grade lymphoma<sup>63</sup> สมมติฐานนี้ยืนยันจากรายงานที่มีผู้ป่วย 2 รายซึ่ง เคยตรวจชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารเป็นเวลาหลายปี ก่อนที่จะเป็น gastric MALToma และ lymphoma นี้พบว่าเกิดจาก B cell clone บริเวณที่มี การอักเสบเรื้อรังของกระเพาะอาหาร<sup>64</sup>

### ความสัมพันธ์กับโรคหรือภาวะนอกทางเดินอาหาร (Non gastrointestinal associations)

มีรายงานพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร กับภาวะหลายๆ อย่าง เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ภาวะโลหิตจางแบบ pernicious anemia, acne rosacea อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อมูลยังน้อย และไม่สามารยืนยันความเกี่ยวข้องได้ชัดเจน คงต้องรอการศึกษาในอนาคต เพื่อให้ได้ข้อมูลซึ่งสนับสนุนหรือคัดค้านต่อไป

## ตารางที่ 2 Nongastrointestinal associations of Helicobacter pylori infection

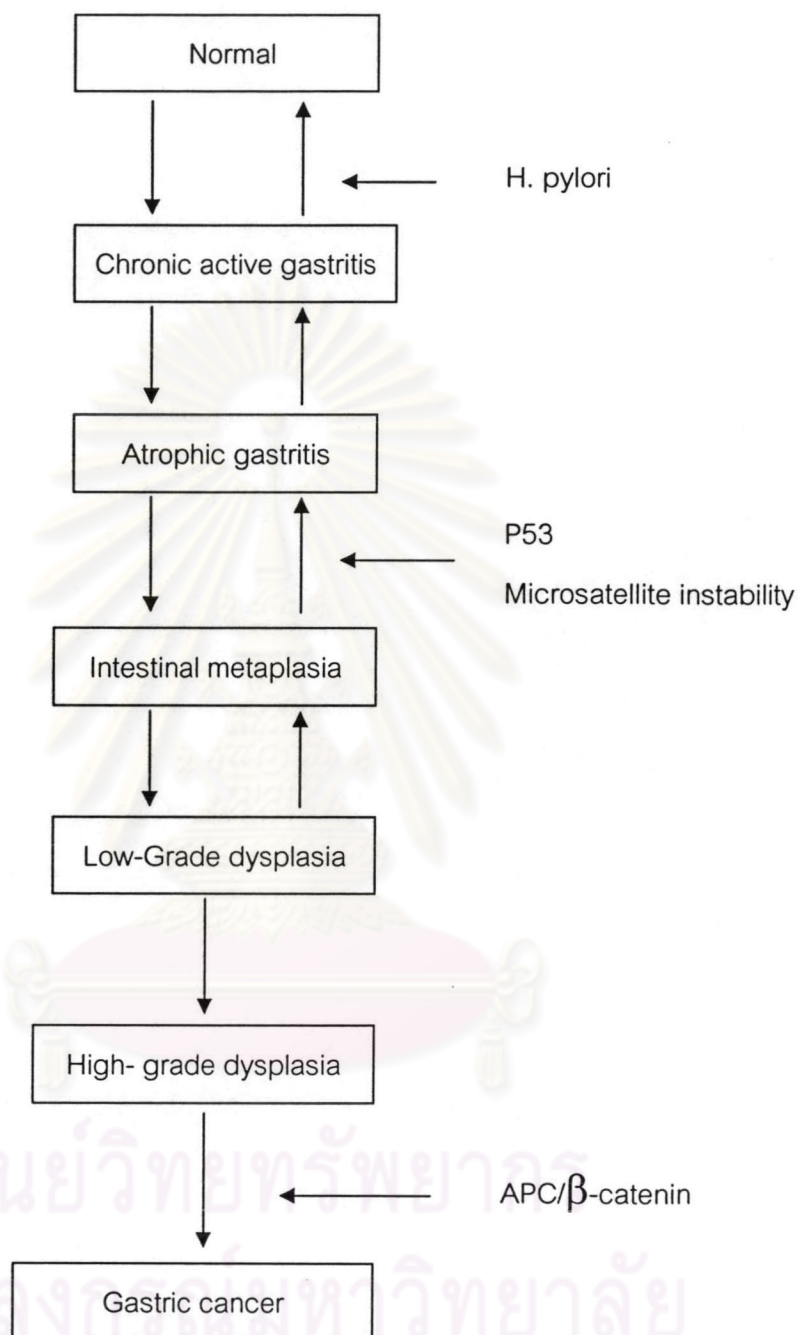
---

- Anorexia of aging
  - Autoimmune thrombocytopenic purpura
  - Cerebrovascular disease
  - Chronic urticaria
  - Coronary heart disease
  - Hyperammonemia
  - Hypertension
  - Iron deficiency anemia
  - Migraine
  - Raynaud phenomenon
  - Rosacea
  - Sudden infant death syndrome
- 



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





แผนภูมิที่ 1 แสดง สมมติฐานของขั้นตอนในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

## การตรวจวินิจฉัย

การเลือกวิธีวินิจฉัยนั้นขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ราคา, ความไวและความจำเพาะในการตรวจ, ลักษณะทางคลินิก, ความชุกในการติดเชื้อ, รวมถึงประวัติการใช้ยา เช่น proton pump inhibitors (PPIs), ยาปฏิชีวนะ

ปัจจุบันมีวิธีการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* หลายวิธี วิธีการตรวจนั้นสามารถแบ่งใหญ่ๆได้ 2 วิธี ซึ่งได้แก่วิธี non-invasive test ได้แก่ การตรวจ serology และ urea breath test และ วิธี invasive test ได้แก่ วิธีการตรวจซึ่งต้องอาศัยการส่องกล้องอันได้แก่ การตรวจทางพยาธิวิทยา การเพาะเชื้อ และการตรวจ Rapid urease test ซึ่งต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อผ่านการส่องกล้องทั้งสิ้น

### การตรวจ serology

เป็นการตรวจหา แอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อ *H. pylori* ชนิด Anti-*H. pylori* Ig G ซึ่งมีข้อจำกัดหลายอย่าง ซึ่งข้อที่สำคัญที่สุดคือ วิธีนี้บอกได้ว่าผู้ป่วยเคยสัมผัสกับเชื้อโรคตัวนี้ แต่ไม่ทราบว่ามีอาการติดเชื้อในขณะนั้นหรือไม่ เนื่องจากระดับของแอนติบอดีจะพบในเลือดในช่วงระยะเวลาหนึ่ง เมื่อผู้ป่วยได้รับยากำจัดเชื้อไปแล้วการตรวจด้วยวิธี serology อาจทำให้ได้ผลบอกลวงได้ มี meta-analysis ของการศึกษา 21 การศึกษา พบว่า ชุดตรวจด้วยวิธี ELISA ในห้องตลาด มีความไวร้อยละ 85 และความจำเพาะร้อยละ 79<sup>65</sup>

### Urea Breath Test (UBT)

หลักการของวิธีการตรวจใช้คุณสมบัติของเชื้อ *H. pylori* ซึ่งสร้างเอนไซม์ urease ซึ่งสามารถสลายยูเรียเป็นแอมโมเนียและคาร์บอนไดออกไซด์ ( $\text{CO}_2$ ) การตรวจกระทำโดยให้ผู้ป่วยรับการตรวจรับประทานยูเรีย ที่มีคาร์บอนติดฉลากด้วยไอโซโทป คาร์บอน 13 ( $^{13}\text{C}$ ) หรือ คาร์บอน 14 ( $^{14}\text{C}$ ) ซึ่งจะถูกสลายออกมา แล้วถูกดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อแล้วจะถูก hydrolysis กลายเป็นแอมโมเนียและคาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งถูกติดฉลากด้วยคาร์บอนไอโซโทปซึ่งคาร์บอนไดออกไซด์นี้ จะสามารถตรวจพบทางลมหายใจโดยพบว่า urea breath test มีความไวร้อยละ 97 และความจำเพาะร้อยละ 95 อย่างไรก็ตาม  $^{14}\text{C}$  - UBT มีรายงานว่าในผู้ป่วยที่เคยทำผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือได้รับยา Proton pump inhibitor หรือ ranitidine<sup>66</sup> ผลที่ได้จะไม่น่าเชื่อถือ  $^{13}\text{C}$  -UBT นั้นมีข้อแตกต่างจาก  $^{14}\text{C}$ -UBT คือ  $^{13}\text{C}$  เป็น nonradioactive isotope ถึงแม้  $^{14}\text{C}$  จะมีปริมาณรังสีน้อยมาก ประมาณ 1 microCi เท่านั้นแต่ก็ไม่ควรใช้ในเด็กและสตรีมีครรภ์

การตรวจวิธี invasive test ซึ่งต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารผ่านการส่องกล้อง

#### Rapid urease test

หลักการของวิธีการตรวจวิธีนี้ ใช้คุณสมบัติของเชื้อ H. pylori ซึ่งผลิตเอนไซม์ urease ที่สามารถย่อยสลายยูเรียได้เป็น แอมโมเนียซึ่งจะถูกตรวจสอบพบโดยสาร phenol red ความไวของวิธีตรวจนี้อยู่ระหว่างร้อยละ 80-95 ส่วนความจำเพาะอยู่ระหว่างร้อยละ 95-100<sup>67</sup> มีการคำนวณว่าต้องมีเชื้ออย่างต่ำ 10<sup>4</sup> ตัว จึงจะทำให้ได้ผลบวกจากการตรวจ และผู้ป่วยบางรายก็มีความหนาแน่นของเชื่อน้อยกว่านี้<sup>68</sup> ดังนั้น อาจจะทำให้ได้ผลลบลงได้ในผู้ป่วยบางราย นอกจากนี้ อาจจะได้ผลลบลงได้ถ้าเป็นผู้ป่วย achlorhydria หรือได้รับยาลดกรด ซึ่งทำให้ ค่าความเป็นกรด (pH) ในกระเพาะอาหารสูงขึ้น ซึ่งจะทำให้เชื้อ H. pylori ถูกทำลายจากเอนไซม์ urease ที่มันสร้างขึ้นเอง<sup>69</sup>

#### การตรวจทางพยาธิวิทยา

การตรวจชิ้นเนื้อ ทางพยาธิวิทยานอกจากจะสามารถวินิจฉัยการติดเชื้อ H. pylori จากลักษณะเฉพาะของเชื้อแล้ว ยังสามารถดูความผิดปกติอื่น ๆ ของเนื้อเยื่อ เช่น dysplastic change หรือลักษณะเนื้องอกหรือมะเร็ง ความไวของวิธีการตรวจนั้นขึ้นอยู่กับการทำ Biopsy และพยาธิแพทย์ มีความเป็นไปได้ว่า อาจมี sampling error ในการตัดชิ้นเนื้อ เนื่องจากการกระจายของเชื้อไม่เท่ากัน<sup>70</sup> ปกติแล้วชิ้นเนื้อที่ได้จะถูกย้อมด้วยสี haematoxylin & eosin(H&E) ซึ่งอาจจะทำให้ไม่แน่ใจในการตรวจพบเชื้อได้เมื่อปะปนกับเมือกในกระเพาะอาหารจึงมีการใช้วิธีการย้อมพิเศษเช่น modified Giemasa, Genta stain, Gimenez และ Immunohistochemical H.pylori antibody นอกเหนือไปจากวิธี H&E

การตรวจด้วยวิธี Urea breath test ให้ค่าความไวและความจำเพาะสูงก็จริงแต่ถ้าผู้ป่วยได้รับยา proton pump inhibitor หรือ H<sub>2</sub>RA อาจทำให้ได้ผลลบลงได้<sup>71-73</sup>

ตามแนวทางการรักษาของ American college of Gastroenterology มีข้อสรุปดังนี้

1. การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนั้น พบบ่อยในประชากรทั่วไป
2. การวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนั้น ควรจะทำ ก็ต่อเมื่อตั้งใจจะรักษาเท่านั้น
3. การวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนั้น มีข้อบ่งชี้ในรายที่มีโรคแผลเปปติกในขณะนั้น หรือประวัติเดิมที่มีแผลเปปติก และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองแบบ MALT



สำหรับความไว และความจำเพาะของวิธีที่ใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดง ความไว และความจำเพาะในการ วินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การทดสอบ	ความไว (%)	ความจำเพาะ (%)
Invasive method		
1. Biopsy urease test	88-95	95-100
2. Histology	93-96	98-99
3. Culture	80-98	100
Noninvasive test		
1. Urea breath test	90-96	88-98
2. Serology	86-94	78-95
3. Salivary antibody	65-89	72-90
4. Stool antigen assay	86-94	86-95

การเลือกวิธีการตรวจวินิจฉัยในสถานการณ์ต่าง ๆ

แผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมชนิดที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

เนื่องจากผู้ที่มีแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อไม่มีประวัติการใช้ยาต้านอักเสบแบบไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs)<sup>74, 75</sup> ดังนั้นจึงมีการถกเถียงกันว่าอาจจะรักษาการติดเชื้อไปเลยไม่ต้องตรวจวินิจฉัย<sup>76</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าตรวจไม่พบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ถึงร้อยละ 27 ของผู้ป่วยที่มีแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม<sup>77</sup> และผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อรักษาโดยไม่ได้ตรวจหาเชื้อโรคก่อน ดังนั้นจึงแนะนำว่า ควรตรวจยืนยันว่ามีการติดเชื้อนี้จริงก่อนที่จะรักษา

### แผลบริเวณกระเพาะอาหารชนิดที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

เช่นเดียวกับแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ถึงแม้ว่าแผลบริเวณกระเพาะอาหารส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แต่ยาต้านอักเสบแบบไม่ใช่สเตียรอยด์ก็เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่ง ดังนั้นจึงควรตรวจหาการติดเชื้อนี้ ก่อนที่จะให้การรักษา

### ผู้ที่เคยมีแผลเปปติก

ผู้ที่มีประวัติเดิมที่พิสูจน์ชัดเจนว่ามีแผลเปปติก ไม่ว่าจะจากการส่องกล้อง หรือทางรังสีวิทยา และยังไม่ได้กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ควรจะได้รับการตรวจ เพื่อหาเชื้อนี้ และรักษาเมื่อตรวจพบ ในภาวะเช่นนี้ การตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อชนิดนี้ เหมาะสมที่สุด

### ผู้ที่ไม่มีอาการ

ผู้ที่ไม่มีอาการและไม่มีประวัติของแผลเปปติก ไม่ควรที่ตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ยกเว้นผู้ที่มีประวัติครอบครัว หรือหวาดกลัวต่อการเกิดมะเร็งในกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในชาวญี่ปุ่น เกาหลี หรือชาวจีน ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้สูง

### ผู้ใช้ยากลุ่ม proton pump inhibitor เป็นระยะเวลานาน

เนื่องจากไม่พบว่ามีหลักฐานยืนยันว่า ผู้ที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ใช้ PPIs เป็นระยะเวลานาน ๆ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระเพาะอาหารฝ่อ (atrophic gastritis) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ตรวจหา และกำจัดเชื้อนี้เพื่อที่จะป้องกันกระเพาะอาหารฝ่อ ในผู้ป่วยเหล่านี้

### อาการปวดท้องโดยไม่พบแผล (nonulcer dyspepsia)

บทบาทในการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามถ้ามีการตรวจ และให้ผลบวก ก็ควรที่จะรักษา

## ภาวะเลือดออกจากแผลบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม

ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* ในภาวะเลือดออกจากแผล จากการศึกษาหลายชิ้น พบว่าความชุกของ *H. pylori* ต่ำในภาวะนี้

จากการศึกษาของ Hosking และคณะ<sup>78</sup> ได้รายงานว่ามีผู้ป่วยที่มาด้วยเลือดออกจากแผลดูโอดีนัม 71 ใน 102 ราย (ร้อยละ 71) ตรวจพบเชื้อ *H. pylori* ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออก ตรวจพบเชื้อ *H. pylori* 112 รายใน 121 ราย (ร้อยละ 93) ส่วนผู้ป่วยแผลกระเพาะอาหารที่มาด้วยเลือดออก พบเชื้อ 39 รายใน 64 ราย (ร้อยละ 61) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออก พบเชื้อ 30 รายใน 40 ราย (ร้อยละ 75) การศึกษานี้ใช้เฉพาะ rapid urease test ในการศึกษา

Jensen และคณะ<sup>79</sup> ได้รายงานความชุกของการติดเชื้อ *H. pylori* เท่ากับ ร้อยละ 79 ในผู้ป่วยแผลกระเพาะอาหารที่มาด้วยเลือดออก แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้รายงานวิธีการทำการศึกษาวินิจฉัยการตรวจชิ้นเนื้อไว้ด้วย

Lee และคณะ<sup>80</sup> ทำการศึกษาเปรียบเทียบหาความไวของวิธีต่างๆ ในการวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยที่มาด้วยเลือดออกจากแผลดูโอดีนัม เทียบกับผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ dyspepsia ที่ตรวจพบแผลดูโอดีนัมจากการส่องกล้อง พบว่าเมื่อใช้ rapid urease test เพียงอย่างเดียว ความชุกของ *H. pylori* มีเพียง ร้อยละ 54 ในผู้ป่วยที่มีเลือดออก ในขณะที่เมื่อรวมผลจากการตรวจทั้ง การตรวจทางพยาธิวิทยา และการเพาะเชื้อ พบร้อยละ 73

Tu และคณะ<sup>81</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 77 ราย ซึ่งมาด้วยอาการเลือดออกจากแผลกระเพาะอาหาร หรือ แผลดูโอดีนัม โดยพบว่ามีเลือดในกระเพาะอาหารในขณะส่องกล้องด้วยการศึกษานี้กำหนดให้ค่านิยมของการติดเชื้อ *H. pylori* จาก ผลบวกที่ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยา หรือ การเพาะเชื้อ หรือผลบวกจาก 2 ใน 3 วิธีทดสอบ (CLO test, 13C-urea breath test และ serology) ผลการศึกษาพบว่า การเพาะเชื้อมีความไวต่ำสุด ในขณะที่ CLO test มีความไวร้อยละ 45.5 ในการศึกษานี้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหารมีเพียง 22 รายเท่านั้น และที่น่าสังเกตคือ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเลือด CLO test มีความไวร้อยละ 70.9 เท่านั้น ในขณะที่ 13C-urea breath test มีความไว ร้อยละ 92.7

Colin และคณะ<sup>82</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 182 ราย โดยวิธี rapid urease test การตรวจทางพยาธิวิทยา และการเพาะเชื้อ การศึกษานี้ใช้ serology เป็นเกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัย ผลการศึกษาพบว่า ความไวของวิธีทั้งสามเป็นร้อยละ 31, 26 และ 25 ตามลำดับ ที่แตกต่างจากสมมุติฐานคือ พบว่า ระยะเวลาของการเกิดเลือดออก กับ เวลาทำการตัดชิ้นเนื้อ ยิ่งห่างกันมากขึ้น



จะทำให้ความไวยั้งลดลง อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ บ่งชี้ว่า ถ้ามีเลือดในกระเพาะอาหาร จะทำให้ความไวของวิธีการตรวจลดลง

การศึกษาในฮ่องกงโดย Chan และคณะ<sup>83</sup> ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่วนบน 543 ราย ซึ่งไม่มีประวัติการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ พบว่ามีผู้ป่วยถึง 112 ราย (ร้อยละ 20.6) ที่ตรวจด้วย rapid urease test ให้ผลลบในการตรวจครั้งแรก แต่เมื่อผู้ป่วย 89 ใน 112 รายนี้มาตรวจซ้ำใหม่ พบว่ามีเพียง 49 ราย (ร้อยละ 55.1) ผลตรวจกลับเป็นบวก

ได้มีผู้ทำการศึกษานหาสาเหตุที่ความไวในการตรวจลดลงน่าจะเป็นจากเลือดในกระเพาะอาหาร

Leung และคณะ<sup>84</sup> ได้ทำการทดลองโดยใช้เลือดผสมลงไปในช่วงตรวจ urease test นอกจากนี้ยังได้ทดลองผลของ อัลบูมิน อีกด้วย โดยพบว่าสาเหตุที่ทำให้ rapid urease test ได้ผลลบเท็จน่าจะมาจากเลือด และอัลบูมินขนาดต่ำเพียง 10 กรัม/ลิตร ก็ส่งผลต่อการทดสอบแล้ว

การตรวจ serology นั้นไม่ได้แสดงผลถึงการติดเชื้อในขณะนั้น ในขณะที่ urea breath test มีความไว และความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 95 ในผู้ป่วยแผลเปปติก<sup>71</sup> ส่วนการตรวจด้วยวิธี rapid urease test มีความไวและความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 90 เช่นเดียวกับการตรวจทางพยาธิวิทยาและการเพาะเชื้อก็ให้ความจำเพาะถึงร้อยละ 100<sup>71</sup>

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะเลือดออกจากแผลเปปติกประสิทธิภาพของวิธีการทดสอบหาเชื้อ H. pylori ยังไม่แน่ชัด การตรวจวิธี rapid urease test มีความไวค่อนข้างต่ำอยู่ระหว่างร้อยละ 41 ถึง 75<sup>80, 81, 83, 85, 86</sup> ซึ่งคาดว่าเป็นผลจากเลือดโดยเฉพาะอย่างยิ่ง อัลบูมินในเลือด<sup>84, 87</sup> ดังข้อมูลข้างต้น

การเพาะเชื้อและการตรวจลักษณะทางพยาธิวิทยาก็มีความไวต่ำเช่นเดียวกัน การเพาะเชื้อถึงแม้จะมีความจำเพาะสูงมากแต่ขั้นตอนในการทำ ภาวะแวดล้อม เช่นในเวลากลางคืนหรือวันหยุด ทำให้ความไวของกาเพาะเชื้อต่ำลง มีการศึกษาหลายชิ้นรายงานค่าความไวของวิธีการเพาะเชื้ออยู่ระหว่างร้อยละ 34-80 และความไวของวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยา อยู่ระหว่างร้อยละ 33-77<sup>80, 81, 86</sup> และเมื่อรวมผลการทดสอบหลายวิธีแล้วได้ค่าความไวที่ร้อยละ 49 และค่าความจำเพาะร้อยละ 91<sup>86</sup> เนื่องจากการกระจายตัวของเชื้ออาจจะไม่หนาแน่นเท่ากัน ทำให้ได้ผลลบลงขึ้นได้นอกจากนี้ ถ้าผู้ป่วยได้รับยา proton pump inhibitor จะทำให้ความไวจากการตรวจโดยการตัดชิ้นเนื้อที่ antrum และ corpus ลดลง นอกจากนี้การตรวจด้วยวิธีการเพาะเชื้อต้องใช้ระยะเวลาหลายวันด้วย

จะเห็นได้ว่า วิธีการทดสอบต่างๆ ล้วนมีข้อจำกัด ในการวินิจฉัยการติดเชื้อ H. pylori ในภาวะที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ดังนั้น การทดลองเปรียบเทียบ วิธีการทดสอบต่างๆ จึงมีความสำคัญ