Gallstone

ผศ.นพ. วีระยุทธ โถวประเสริฐ

Introduction

Gallstone คือนิ่วที่เกิดขึ้นในระบบทางเดินน้ำดี โดยอาจตรวจพบได้ทั้งในถุงน้ำดี, ทางเดินน้ำดีนอกตับ, หรือทางเดินน้ำดีที่อยู่ในตับ นิ่วในระบบทางเดินน้ำดีที่เก่าแก่ที่สุด ถูกพบในศพมัมมี่ของราชวงศ์อียิปต์ ที่มีอายุอยู่เมื่อ
ประมาณ 1500 ปีก่อนคริสต์ศักราชโดยนิ่วที่ตรวจพบ มีลักษณะและส่วนประกอบหลักเป็น cholesterol และนิ่วที่เก่าแก่รองลงมา ถูกพบในศพของราชวงศ์ฮั่นของจีน โดย ถูกพบใน common bile duct ลักษณะเป็น brown pigment stone จะเห็นว่า นิ่วในระบบทางเดินน้ำดีนั้น เกิดขึ้นมาตั้งแต่สมัยโบราณ และก่อให้เกิดปัญหากับเรามานานแล้ว แต่การผ่าตัดรักษาโรคที่เกิดจากนิ่วในระบบทางเดินน้ำดีนั้น มีขึ้นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1867 โดย John Stough Bobb ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการของก้อนในท้อง และ จากการผ่าตัด พบว่ามี hydrops gallbladder with gallstone โดย Bobb ได้ทำการผ่าตัด cholecystotomy, removed gallstone และเย็บปิด gallbladder โดยไม่ได้ตัดออก ต่อมาในปี ค.ศ. 1882 Carl Langenbuch ใน Berlin เป็นคนแรกที่ได้ทำการผ่าตัด cholecystectomy ในผู้ป่วยชายที่มีอายุ 43 ปีโดยที่ผู้ป่วยรายนี้สามารถกลับบ้านได้หลังจากอยู่โรงพยาบาลได้ 8 สัปดาห์ หลังจากนั้น ได้มีการพัฒนาวิธีการผ่าตัด, และการตรวจรักษาโรคที่เกิดจากนิ่วในระบบทางเดินน้ำดี ให้มีความก้าวหน้า จนในปัจจุบันนี้เราสามารถผ่าตัดรักษาผู้ป่วยที่มี stone ใน gallbladder ผ่านทางกล้อง laparoscope โดยใช้เวลาในการนอนโรงพยาบาลเพียงไม่กี่วันเท่านั้น

Classification of Gallstone

ได้มีความพยายามแบ่งกลุ่มของ gallstone เป็นกลุ่มต่างๆกัน ตามส่วนประกอบหลักที่ก่อให้เกิด gallstone แต่ก็ยังมีข้อถกเถียงกันในแง่ของขอบเขตที่จะใช้เป็นตัวแบ่งกลุ่มต่างๆ เนื่องมาจาก gallstone มีส่วนประกอบหลักที่สำคัญ คือ Cholesterol, bile pigment, และ calcium นอกจาก นี้ ยังมีส่วนประกอบย่อยๆอื่นๆอีก เช่น iron, phosphorus, carbonate, protein, carbohydrate, mucus และ cellular debris อย่างไรก็ตาม เราสามารถแบ่ง gallstone เป็นสองกลุ่มตามที่พบบ่อย (ตารางที่ 1) คือ

1. Cholesterol gallstones
2. Pigment gallstones

นอกจากนี้ ยังมี gallstone ที่พบได้น้อยมากไม่สามารถจัดเข้า 2 กลุ่มนี้ได้ เช่น calcium carbonate stone, fatty acid calcium stone ซึ่งในบางสถาบัน ได้จัดไว้ในกลุ่ม Rare gallstone เป็นต้น

Classification of Gallstones
Cholesterol gallstones
Pure cholesterol stone(radial cholesterol stone)
Mixed stone(cholesterol pigment calcium stone)
Pignent gallstones
Black pigment stones(black stones)
Brown pigment stones(brown stones)

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มของนิ่วในระบบทางเดินน้ำดี

Cholesterol gallstones

นิ่วในระบบทางเดินน้ำดี cholesterol gallstone นี้ เป็นนิ่วที่มีส่วนประกอบหลักมาจาก cholesterol ถ้านิ่วมีส่วนประกอบของ cholesterol สูงมากๆเกือบ100 เปอร์เซ็นต์ ลักษณะของก้อนนิ่วมักจะกลม สีขาว และมักพบก้อนเดียว ลักษณะหน้าตัด อาจพบจุด pigment ตรงกลางได้บ้าง นิ่วในกลุ่มนี้จัดอยู่ในกลุ่ม radial cholesterol stone (รูปที่ 1)ส่วนอีกกลุ่ม คือนิ่วที่มักจะมีหลายก้อน และมีลักษณะเป็นเหลี่ยม (faceted stone) จัดอยู่ในกลุ่ม cholesterol pigment calcium

stone หรือ mixed stone ซึ่งยังคงมี cholesterol เป็นส่วนประกอบหลัก มากกว่าร้อยละ 70(รูปที่ 2)

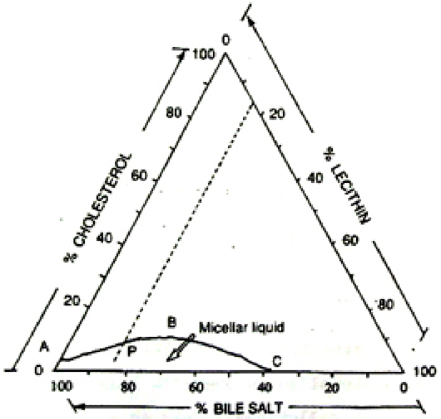
รูปที่ 1 นิ่วชนิด Pure cholesterol stone หรือ Radial cholesterol stone

การที่จะเกิด cholesterol stone ได้นั้น จะต้องผ่านขั้นตอนที่สำคัญ 3 ขั้นตอน คือ

1. cholesterol supersaturation
2. crystal nucreation และ
3. stone growth

รูปที่ 2 นิ่วชนิด Mixed stone หรือ Cholesterol pigment calcium stone

1. Cholesterol supersaturation ในสภาวะปกติ cholesterol จะไม่สามารถละลายได้ในน้ำ แต่สามารถแตกตัวได้ โดยอาศัย bile salt และ phospholipid (ซึ่งในน้ำดีจะมี lecithin เป็นส่วนประกอบหลัก) phospholipid ก็ไม่สามารถละลายได้ในน้ำ แต่สามารถแตกตัวได้โดยการจับกับ bile salt อยู่ในรูปของ micelles และ cholesterol ก็อาศัยการจับกับ micelles นี้ เพื่อการแตกตัว(รูปที่ 3) และถ้ามีระดับของ cholesterol ในน้ำดีสูงเกินไป หรือมีปริมาณของ bile salt หรือ phospholipid น้อยกว่าปกติ จะทำให้เกิดการเสียสมดุล หรือเกิดสภาวะ cholesterol supersaturation แต่จากการศึกษาเราพบว่า มีคนจำนวนมากที่มีสภาวะ cholesterol supersaturation แต่ไม่พบว่ามี gallstone เกิดขึ้น เนื่องมาจากในกลุ่มคนเหล่านี้ ไม่มีการเกิดขั้นตอนที่สำคัญในการเกิด gallstone คือขั้นตอนที่เรียกว่า crystal nucreation



รูปที่ 3 เส้นกราฟแสดงความสัมพันธ์ของปริมาณ Cholesterol, Lecithin และ Bile salt ในการที่จะทำให้เกิดการละลาย หรือเกิดการตกตะกอนของของ Cholesterol ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิด Cholesterol stone

2. Crystal nucreation คือการตกผลึก และการจับตัวกันของ cholesterol monohydrate crystal ซึ่งจากศึกษาพบว่า ระยะเวลาที่ใช้ในการจับตัวและเกิดเป็นก้อนของ cholesterol monohydrate crystal ในกลุ่มคนที่มี gallstone จะสั้นกว่ากลุ่มที่ไม่มี gallstone มาก และการเกิด crystal nucreation นั้น มีความสัมพันธ์ กับสภาวะอื่นๆ ที่มีส่วนทำให้เกิด stone formation ได้ เช่น bacteria, fungi, การเกิด reflux ของ intestinal and pancreatic fluid, hormoneบางตัว, และสภาวะที่มี bile stasis

3. Stone growth หลังจากที่มีสภาวะ crystal nucreation แล้ว การที่นิ่วจะก่อเกิดปัญหาได้นั้น จะมีเรื่องของขนาดมาเกี่ยวข้อง คือจะต้องมีการโตของนิ่ว หรือเกิดขั้นตอน stone growth ซึ่งเกิดได้โดยการสะสมหรือพอกตัว

ของสารที่ตกตะกอนจนทำให้นิ่ว มีขนาดใหญ่ขึ้น หรืออาจเกิดจากการรวมตัวของ crystal หรือนิ่วขนาดเล็กๆ หลายๆ ก้อนเกิดเป็นนิ่วก้อนใหญ่ก็ได้ อัตราการโตของนิ่วในระบบทางเดินน้ำดี หลังจากการเกิด crystal nucreation จะอยู่ที่ประมาณ 2-3 mm.ต่อปี และมักจะเริ่มก่อให้เกิดอาการเมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 8 ปีโดยเฉลี่ย

Pigment gallstones

Pigment gallstones เป็นนิ่วที่มีส่วนประกอบหลักเป็น bilirubin แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ black stone และ brown stone ซึ่งมีความแตกต่างกันในแง่ของสี, ลักษณะรูปร่าง, ความแข็งของนิ่ว และส่วนประกอบย่อยๆ

Black pigment stone

Black pigment stone หรือ black stone เป็นนิ่วที่มีสีน้ำตาลเข้มจนถึงดำ, แข็ง, เปราะ, ผิวไม่เรียบ พบมากในผู้ป่วยที่มีภาวะ hemolytic condition หรือ cirrhosis มักพบเป็นก้อนเล็ก มีหลายก้อน เป็นนิ่วที่มักเกิดในถุงน้ำดี และการเกิดนิ่วชนิดนี้ ไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อของน้ำดี (รูปที่ 4)

รูปที่ 4 นิ่วชนิด Black pigment stone

Brown pigment stone

Brown pigment stone หรือ calcium bilirubinate stone เป็นนิ่วที่มีสีน้ำตาลจนถึงน้ำตาลเข้ม, นิ่ม, ลักษณะเป็นเหลี่ยมๆ พบมากในคนเอเชีย การเกิดนิ่วชนิดนี้มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในทางเดินน้ำดี และเป็นนิ่วที่เกิดได้ทั้งในถุงน้ำดี(gall bladder stone) และในท่อทางเดินน้ำดี (primary duct stone) พบได้ทั้งเป็นก้อนเดี่ยวๆ และหลายก้อนพร้อมกัน (รูปที่ 5)

รูปที่ 5 นิ่วชนิด Brown pigment stone

Gallstone disease

เมื่อมี gallstone เกิดขึ้นในระบบทางเดินน้ำดีแล้ว ปัญหาที่ตามมาก็คือเราจะทำอะไรให้กับผู้ป่วย เนื่องจากการที่ gallstone เป็นโรคที่พบได้บ่อย พบมากกว่าในเพศหญิงมากกว่าเพศชายในทุกกลุ่มอายุ และพบมากในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปี โดยมีอิทธิพลของเชื้อชาติมาเกี่ยวข้องด้วย นอกจากนี้ ขณะที่ตรวจพบ gallstone ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการอะไรเลย แต่เป็นการตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจเช็คร่างกาย หรืออาจมีอาการเพียงเล็กน้อย (mildly symptomatic gallstone) จนถึงมาด้วยภาวะแทรกซ้อนของการมีนิ่วในทางเดินน้ำดี (gallstone-related complication) ฉะนั้น การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงขึ้นอยู่กับอาการขณะที่ผู้ป่วยเข้ามารับการรักษา และความรุนแรงของอาการขณะนั้น ร่วมกับการประเมินสภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วย รวมถึงอายุ และ โรคอื่นๆที่อาจส่งผลต่อการรักษาด้วย

Asymptomatic gallstone

Gallstone เป็นปัญหาที่พบบ่อยมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องมาจากความก้าวหน้าในทางการแพทย์ และการพยายามดูแลรักษาสุขภาพโดยการตรวจเช็คร่างกายประจำปี ทำให้มีแนวโน้มที่จะตรวจพบ asymptomatic gallstone หรือ silent gallstone เพิ่มมากขึ้น ในอเมริกาพบว่ามีผู้ป่วยที่ตรวจพบ gallstone ประมาณ 800,000 รายต่อปี ในประเทศไทยเอง ก็มี

แนวโน้มที่จะพบ silent gallstone มากขึ้นเช่นกัน ฉะนั้น ปัญหาที่ผู้ป่วยมีคือการมี silent gallstone อยู่ แต่ปัญหาของแพทย์คือ จะดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างไร ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาหรือผ่าตัดหรือไม่ ในขณะที่ผู้ป่วยเองก็ไม่มีอาการอะไร เลย

จากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มี silent gallstone ในด้านของการเกิดอาการ (symptomatic) และการเกิดภาวะแทรกซ้อน (complication) ในอนาคต (ตารางที่ 2) โดยการเฝ้าติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นระยะเวลานาน พอสรุปได้ว่าผู้ที่มี silent gallstone อยู่นั้น เมื่อติดตามอาการต่อมาในช่วงเวลา 10-24 ปีจะพบโอกาสเกิด biliary colicky pain ได้ประมาณ 16-41% และอัตราการเกิด complication มีประมาณ 1-2 % ต่อปี โดยมีอัตราการตายจาก complication ที่ต่ำมาก และเมื่อติดตามดูอาการผู้ป่วยต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน โอกาสที่จะเกิด gallstone complication ยิ่งลดลงตามระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น โดยโอกาสเกิด complication ในช่วง 5 ปีแรกมีประมาณ 2.1 % ในช่วงระยะเวลา 10 ปี จะลดลงเหลือ 1.1 % และลดลงเหลือ 0.7 % ในระยะเวลา 15 ปี ฉะนั้นในหลายๆ รายงานสรุปไว้ว่า การผ่าตัดรักษา prophylaxis cholecystectomy นั้นไม่จำเป็น และไม่แนะนำในทางปฏิบัติ

Complications of gallstone
Acute cholecystitis
Ascending cholangitis
Choledocholithiasis and common bile duct obstruction
Papillary stenosis
Mirizzi's syndrome
Gallstone ileus
Gallstone pancreatitis
Surgical complication

ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างของภาวะแทรกซ้อน (complication) ที่เกิดจากการที่มี Gallstone อยู่ในระบบทางเดินน้ำดี

อย่างไรก็ตาม ได้มีการศึกษาถึงโรคที่อาจจะเพิ่มโอกาสเกิด gallstone complication มากกว่าคนปกติ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน, ผู้ป่วยโรค sickle cell disease, hereditary spherocytosis, ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทำ gastric bypass surgery, และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด biliary cancer เป็นต้น ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานพบว่ามีโอกาสเกิด gallstone มากกว่าคนปกติ แม้ว่าในบางรายงานที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มี gallstone พบว่าโอกาสเกิดอาการ หรือภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป แต่ก็มีหลักฐานชัดเจนว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีโอกาสที่จะเกิด severe gangrenous cholecystitis สูงกว่า มีอัตราตายจากภาวะแทรกซ้อนเช่น acute cholecystitis สูงกว่า (8% ต่อ 3%) จึงแนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานที่มี gallstone เข้ารับการผ่าตัด prophylaxis cholecystectomy โดยเฉพาะการใช้วิธีส่องกล้องทำ laparoscopic cholecystectomy จะปลอดภัยกว่าที่จะรอให้เกิด gallstone complication แล้วจึงทำการผ่าตัด

<u>Symptomatic gallstone</u>

Clinical presentation

อาการที่เกิดจาก gallstone อาจมีอาการเพียงเล็กน้อย เช่น อาการปวดท้องด้านขวา(intermittent right upper quadrant pain), อาการจุกแน่นท้อง(dyspepsia) จนถึงมีอาการปวดรุนแรงแบบ biliary colicky pain อาการ intermittent right upper quadrant pain และกลุ่มอาการ dyspepsia เช่น ท้องอืด,แน่นท้อง, เรอ ไม่ได้เป็นอาการเฉพาะกับ gallstone เท่านั้น เช่นเดียวกับอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วมกับอาการอาหารไม่ย่อย แต่อาการปวดท้องแบบ biliary colicky pain นั้นมีความสัมพันธ์กับ gallstone อย่างชัดเจน โดยลักษณะการปวดแบบ biliary colicky pain จะมีอาการปวดที่มีความรุนแรงปานกลางจนถึงมาก บริเวณชายโครงขวา อาจร้าวไปที่บริเวณไหล่ขวาหรือหลังได้ และอาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วย ลักษณะอาการปวดจะปวดตื้อๆ (steady pain) ซึ่งแตกต่างกับอาการปวดแบบ colicky

pain อาการปวดแบบ biliary colicky pain นี้จะคงอยู่นาน 1-5 ชั่วโมง ในบางรายอาจมีอาการปวดนานถึง 24 ชั่วโมงได้ แต่พบได้ไม่บ่อย ส่วนความสัมพันธ์กับมื้ออาหารนั้นพบเพียงร้อยละ 50 เท่านั้น ในกลุ่มที่ความสัมพันธ์กับมื้ออาหารจะเริ่มมีอาการปวดหลังจากกินอาหารไปประมาณ 1 ชั่วโมงขึ้นไป และอาการอาจจะมากขึ้นถ้ากินอาหารมัน ส่วนในกลุ่มที่อาการปวดไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร อาการปวดจะพบได้บ่อยในช่วงกลางคืน ขณะที่ผู้ป่วยนอนหลับ

Diagnosis

เมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ขณะที่ไม่มีอาการ การตรวจร่างกายมักจะไม่พบความผิดปกติ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (serum bilirubin, transaminase, alkaline phosphatase) ก็มักจะอยู่ในระดับปกติเช่นกัน ฉะนั้น การวินิจฉัยมักได้จากประวัติและการตรวจพบ gallstone จากการตรวจพิเศษโดยการตรวจที่เหมาะสมคือการทำ ultrasound upper abdomen (รูปที่ 6) หลังจากที่ได้วินิจฉัยแยกโรคอื่นๆแล้ว

รูปที่ 6 ภาพการตรวจ Ultrasound ถุงน้ำดี พบว่ามีถุงน้ำดีที่โป่ง(GB) และมีนิ่วในถุงน้ำดี(GS) โดยมีลักษณะของ Acoustic shadow (S) อยู่หลังต่อก้อนนิ่ว

Management

จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็น asymptomatic gallstone กับกลุ่มที่เป็น symptomatic gallstone พบว่า ในกลุ่มที่มีอาการจาก gallstone มาอย่างน้อยหนึ่งครั้ง เมื่อติดตามอาการต่อไป พบว่ามีโอกาสเกิด biliary colicky pain หรือ complication จาก gallstone สูงถึง 42-72% สูงกว่ากลุ่มที่เป็น asymptomatic gallstone ถึง 4-5 เท่า และมีอัตราตายจากภาวะแทรกซ้อนสูงกว่ามาก แต่ถ้าศึกษาในแง่ของการเกิด complication เพียงอย่างเดียว พบว่า ในกลุ่มที่เป็น symptomatic gallstone นั้น มีโอกาสเกิด complication จาก gallstone อยู่ ประมาณ 1-3 % ต่อปี ซึ่งก็สูงกว่าในกลุ่มที่เป็น asymptomatic gallstone มาก จากสาเหตุนี้จึงแนะนำให้ทำการผ่าตัด cholecystectomy ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ วิธีการผ่าตัดที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน คือการผ่าตัดโดยใช้กล้อง หรือ laparoscopic cholecystectomy ส่วนการรักษาด้วยยาละลายนิ่ว เช่น urodeoxycholic acid, chenodeoxycholic acid นั้น ในปัจจุบันไม่ค่อยมีที่ใช้ เนื่องจากข้อจำกัดในการใช้ และอาการข้างเคียงที่พบมาก, มีโอกาสเกิดเป็นซ้ำของนิ่วได้สูงเช่นเดียวกับการทำ shock wave dissolution ซึ่งไม่ค่อยได้รับความนิยมใช้ในการรักษาเช่นกัน

<u>Acute calculous cholecystitis</u>

Pathophysiology

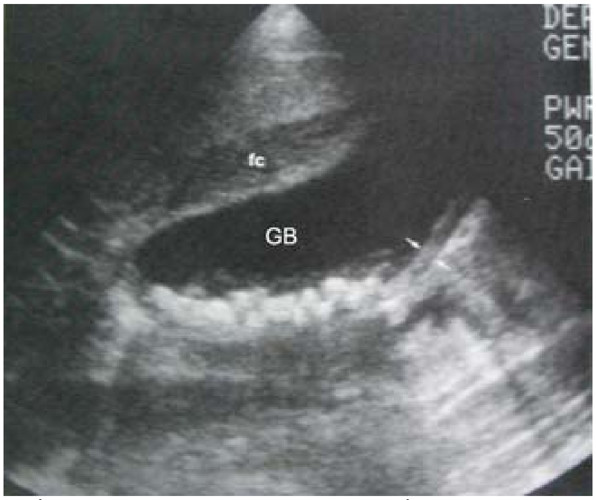
Acute calculous cholecystitis เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยของ gallstone disease โดยคิดเป็น 90-95 % ของผู้ป่วยที่เป็น acute cholecystitis ทั้งหมด โดยสาเหตุ เกิดจากการที่ gallstone ไปอุดกั้นบริเวณ cystic duct ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการ biliary colicและ ถ้าการอุดกั้นดำเนินต่อไป จะทำให้เกิด gallbladder distention ทำให้ความดันภายใน gallbladder สูงมากขึ้น และ ทำให้ผนังของ gallbladder บวม เกิดการอักเสบเราพบว่า 5-10% ของกลุ่มผู้ป่วยอาจเกิด ischemia, necrosis ของผนังของ galbladder ได้ เมื่อการอักเสบดำเนินต่อไป ก็จะเกิดการติดเชื้อตามมา

Clinical presentation

ประวัติที่สำคัญ คือการที่ผู้ป่วยเคยตรวจพบ gallstone มาก่อน หรือเคยมีอาการปวดท้องแบบ dyspepsia , biliary colicky pain หรือ right upper quadrant pain ส่วนใหญ่ ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการ right upper quadrant pain มีไข้ อาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วย การตรวจร่างกายมีอาการกดเจ็บบริเวณ right upper quadrant ร่วมกับการตรวจพบว่ามี Murphy’s sign positive อาจคลำได้ mass ของ gallbladder และ omentum ที่มาหุ้มอยู่ได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า มี leukocytosis(WBC 12000-14000 cells/mm^3) และอาจพบระดับของ serum billrubin สูงได้ แต่มักไม่เกิน 4 mg/dl ระดับของ alkaline phosphatase, transaminase, และ amylase สูงได้เล็กน้อย

Diagnosis

การวินิจฉัย acute calculous cholecystitis เครื่องมือที่มีความแม่นยำที่สุด คือการตรวจด้วย ^{99}Tc-hepato-iminodiacetic acid (HIDA) scan ซึ่งมี sensitivity 95% , specificity 95% แต่ในทางปฏิบัติไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากค่าใช้จ่ายที่สูง เครื่องมือไม่แพร่หลาย และ ต้องการเวลาในการตรวจ ฉะนั้นการตรวจที่เป็นทางเลือกที่เหมาะสมที่สุด (Diagnostic procedure of choice) คือการทำ ultrasound (รูปที่ 7) ซึ่งมี sensitivity 85% และ specificity 95% จากการตรวจ ultrasound ในผู้ป่วยที่เป็น acute calculous cholecystitis จะตรวจพบว่ามี gallbladder distention with gallstone, ผนังของ gallbladder หนา (>4 mm.) และมี pericystic fluid ร่วมกับการมีการกดเจ็บบริเวณชายโครงขวาตรงตำแหน่งของ gallbladder ในขณะที่ตรวจ (sonographic Murphy’s sign positive) ส่วนการตรวจทำ plain film abdomen นั้น อาจช่วยในการวินิจฉัยได้น้อย โดยอาจตรวจพบ localized ileus บริเวณ right upper quadrant โอกาสที่จะพบ radioopaque stone มีไม่ถึง 20% จึงไม่ค่อยมีประโยชน์ในการยืนยันการวินิจฉัย



รูปที่ 7 ภาพแสดงการตรวจ Ultrasound ผู้ป่วยที่เป็น Acute calculous cholecystitis จะพบลักษณะการโป่งพองของถุงน้ำดีที่มีนิ่วอยู่(GB) ร่วมกับการหนาตัวของผนังของถุงน้ำดีที่เกิดจากการอักเสบ(ลูกศรชี้)

Management

การรักษาผู้ป่วย acute calculous cholecystitis นั้น ได้มีข้อถกเถียงกันในเรื่องเวลาในการผ่าตัดรักษา ว่าควรทำการผ่าตัดให้ผู้ป่วยเลยในการรับเข้ารักษาตัวครั้งแรก หรือควรรอให้อาการอักเสบของ gallbladder หายไปก่อน โดยการรักษา, ให้ยาและสารน้ำทางหลอดเลือดดำจนอาการของผู้ป่วยดีขึ้นแล้วจึงนัดผู้ป่วยมาผ่าตัดภายหลัง จากการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดทันที มีโอกาสไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางยาประมาณ 20% และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรค และจากการที่ต้องทำการผ่าตัดฉุกเฉินสูงขึ้น ฉะนั้นในปัจจุบัน จึงแนะนำให้ทำการผ่าตัด cholecystectomy ให้กับผู้ป่วยเลย โดยไม่ต้องรอให้อาการดีขึ้นก่อน ยกเว้นผู้ป่วยที่มีอาการมานานกว่า 72 ชั่วโมง หรือที่เราจัดอยู่ในกลุ่ม subacute cholecystitis ซึ่งในการผ่าตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ จะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดได้สูง เพราะมีการอักเสบบวมของเนื้อเยื่อบริเวณ gallbladder มาก เราจึงแนะนำให้รักษาอาการของผู้ป่วยจนมีอาการดีขึ้น แล้วจึงนัดมาผ่าตัดรักษาในอีก 6-12 สัปดาห์

การผ่าตัดรักษาผู้ป่วย หลังจากที่วินิจฉัยได้แล้ว ควรให้ผู้ป่วยงดน้ำและอาหาร ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ

และให้ยา antibiotic โดยเฉพาะกลุ่มที่ครอบคลุมเชื้อ gram-negative aerobes เช่น *E. coli, Klebsiella* ได้แก่ยากลุ่ม aminoglycosides, กลุ่ม second หรือ third cephalosporins เป็นต้น การให้ยาลดอาการปวดอาจต้องระวังในกลุ่มที่เป็น narcotic เพราะยากลุ่มนี้เพิ่ม biliary pressure ส่วนการผ่าตัดสามารถทำได้ทั้งแบบ opened cholecystectomy (OC) และแบบlaparoscopic cholecystectomy (LC) โดยการผ่าตัดแบบ laparoscopic cholecystectomy นั้น ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันมากขึ้นในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น acute cholecystitis โอกาสเกิด complication ไม่แตกต่างจากการทำแบบ OC แต่ศัลยแพทย์ ต้องมีความชำนาญ โอกาสที่จะต้องเปลี่ยนวิธีการผ่าตัดจาก LC มาเป็น OC มีประมาณ 15-20% ข้อดีของการผ่าตัด LC คือผู้ป่วยใช้เวลาในการนอนโรงพยาบาลและพักฟื้นน้อยกว่า อาการเจ็บแผลและภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดน้อยกว่า แต่มีค่าใช้จ่ายสูงกว่าการผ่าตัดแบบ OC

Complications

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ในผู้ป่วยที่เป็น acute calculous cholecystitis คือการที่อาการของโรคดำเนินต่อไปทั้งๆที่ได้รับการรักษาโดยการให้ antibiotic แล้ว คือ ภาวะ empyema gallbladder, emphysematous cholecystitis และperforation of the gallbladder

Empyema gallbladder คือภาวะที่เกิดมีหนองภายในถุงน้ำดีที่มีการอุดตัน เพราะมีนิ่วอยู่ในถุงน้ำดี สาเหตุเกิดจากการติดเชื้อและมีการเจริญของเชื้อ bacteria ในถุงน้ำดีอย่างมาก ในภาวะที่มีนิ่วในถุงน้ำดี เราสามารถพบเชื้อ bacteria จากการเพาะเชื้อจากน้ำดี ได้ 15-50% ทั้งที่ผู้ป่วยไม่มีอาการหรือมีการอักเสบของถุงน้ำดี เมื่อมีการอักเสบก็จะทำให้มีการเจริญของเชื้อได้มาก จนบางครั้งการดำเนินโรครุนแรงมากขึ้น และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย antibiotic เพียงอย่างเดียว จนเกิดมีหนองขึ้นใน gallbladder อาการของผู้ป่วยที่เป็น empyema gallbladder มักจะมีอาการไข้สูง และรุนแรงกว่า ร่วมกับมี leukocytosis อาจมีภาวะ shock จากการติดเชื้อได้ การรักษาคือการทำผ่าตัดฉุกเฉินโดยทำ cholecystectomy

Emphysematous cholecystitis คือภาวะแทรกซ้อนที่พบได้อีกอย่างหนึ่งของ acute calculous cholecystitis พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง และพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย สาเหตุมักมาจากการติดเชื้อที่ก่อให้เกิด gas ได้ เช่น *E. coli, Enterococcus, Klebsiella* และกลุ่ม *Clostridia* ผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูง มีภาวะ sepsis และการตรวจ film abdomen หรือ CT scan จะพบว่ามี gas อยู่ในผนัง ของ gallbladder หรือภายใน gallbladder การรักษาต้องการการผ่าตัด cholecystectomy ร่วมกับการให้ antibiotic ที่ครอบคลุมเชื้อที่กล่าวข้างต้น

Perforation of the gallbladder เกิดจากก้อนนิ่ว ที่กดอยู่ที่บริเวณ fundus ของ gallbladder ทำให้เกิด ischemia และ gangrene ตามมา จนทำให้ผนังของ gallbladder ทะลุ และเกิดการอักเสบในช่องท้องตามมา บางครั้งการแตกทะลุอาจทำให้เกิดเป็น fistula ระหว่างถุงน้ำดีกับลำไส้ หรือ cholecysto-enteric fistula ในการแตกทะลุที่เกิดการอักเสบในช่องท้อง ส่วนใหญ่จะทำให้เกิดเป็น localized peritonitis และ localized abscess บริเวณ right upper quadrant โอกาสเกิดเป็น generalized peritonitis จะพบได้น้อยกว่า การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้คือการผ่าตัด cholecystectomy ฉุกเฉิน แต่ในบางภาวะที่มีการอักเสบรุนแรง หรือผู้ป่วยมีอาการหนัก จนการผ่าตัด cholecystectomy ทำได้ยาก การทำ partial cholecystectomy หรือ cholecystostomy ร่วมกับการให้ antibiotic จะทำให้เกิด complication จากการผ่าตัดน้อยกว่า เพราะใช้เวลาในการผ่าตัดน้อยกว่า และผลการรักษาในเบื้องต้นก็จะดีกว่าการพยายามทำ cholecystectomy แต่อาจจะต้องกลับมาผ่าตัดซ้ำ หลังจากที่อาการของผู้ป่วยดีขึ้นแล้ว

Chronic calculous cholecystitis

Pathophysiology

Chronic calculous cholecystiti หมายถึงภาวะที่มีการอักเสบของ gallbladder ที่เกิดขึ้นเป็นๆหายๆ โดยสาเหตุมาจากการที่ผู้ป่วยมี gallstone และมีการอุดตันบริเวณ cystic

duct ทำให้มีอาการปวดแบบ biliary colic แต่อาการอาจจะไม่มากนัก และอาการดีขึ้นเมื่อ gallstone นั้นหลุดจากบริเวณ Hartmann's pouch ทำให้การอุดตันนั้นคลายไป ถ้าการอุดตันลักษณะนี้เกิดขึ้นบ่อยๆ ทำให้เกิดการอักเสบของ gallbladder เป็นๆ หายๆ จะทำให้เกิด scarring ของ gallbladder ผนังของ gallbladder หนาตัวและไม่สามารถขยายตัวหรือบีบตัวได้เหมือนปกติ จนกลายเป็น nonfunctioning gallbladder

ลักษณะทาง histopathology ของ gallbladder ที่เป็นโรคนี้ จะพบว่ามี subepithelial, subserosal fibrosis ร่วมกับการพบว่ามี round cell infiltration ลักษณะของ mucosa ของ gallbladder อาจจะพบว่ามีหลุมเล็กๆที่เรียกว่า Rokitansky-Aschoff sinuses ได้

Clinical presentation

อาการที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือมีอาการปวดแบบ biliary colicky pain หรือมีอาการปวดที่ right upper quadrant บางครั้งมีการปวดร้าวไปที่บริเวณ หลัง, ไหล่ข้างขวา หรือ ระหว่างสะบักทั้งสองข้าง โดยอาการปวดแบบ biliary colicky pain อาจจะสัมพันธ์กับมื้ออาหารได้ประมาณ 50% ดังที่กล่าวไปแล้ว โดยอาจจะพบอาการคลื่นไส้, อาเจียนร่วมด้วย อาการเหล่านี้มักจะเป็นๆหายๆ และไม่ค่อยพบอาการตัวเหลืองตาเหลืองร่วมด้วย เมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ในช่วงที่ไม่มีอาการปวด การตรวจร่างกายก็มักไม่พบสิ่งผิดปกติใดๆ แต่ในช่วงที่มีอาการปวด อาจตรวจพบมีการกดเจ็บบริเวณ right upper quadrant ได้ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น serum bilirubin, transaminase, alkaline phosphatase ก็มักจะอยู่ในระดับปกติ

Diagnosis

การที่เราจะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น chronic calculuos cholecystitis นั้น ต้องอาศัยจากประวัติการปวดแบบ biliary colicky pain หรือการปวดที่สงสัยว่าเกิดจากการที่มี gallstone และการตรวจพบว่ามี gallstone อยู่ใน gallbladder ซึ่งการตรวจด้วย ultrasound จะเหมาะสมที่สุด เพราะมี sensitivity ในการวินิจฉัย gallstone สูงถึง 95-98% นอกจากนี้ยังสามารถดูความผิดปกติอื่นๆได้ด้วย เช่น gallbladder polyp, CBD diameter ในผู้ป่วยที่เป็น chronic calculuos cholecystitis จากการตรวจด้วย ultrasound จะพบลักษณะ absence of filling of the gallbladder ร่วมด้วย

Management

การรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ คือการทำ elective cholecystectomy ซึ่งในปัจจุบัน การทำ laparoscopic cholecystectomy ถือว่าเป็นการรักษาที่ได้รับการยอมรับ เพราะเมื่อเปรียบเทียบกับการผ่าตัด open cholecystectomy ผลการรักษา และภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดไม่แตกต่างกัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ biliary colicky pain หลังการผ่าตัด อาการจะหายไปมากกว่า 90% ของจำนวนผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่เมื่อรวมผู้ป่วยที่มีอาการอื่นๆด้วยเช่น dyspepsia, right upper quadrant pain หลังการผ่าตัด อาการจะดีขึ้น ประมาณ 75% ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งในกลุ่มที่เหลือ อาจต้องได้รับการรักษาหรือการตรวจเพิ่มเติมในโรคอื่นๆ ที่อาจทำให้เกิดอาการคล้ายกับอาการที่เกิดจาก gallstone ได้

<u>Choledocholithiasis</u>

Pathophysiology

Choledocholithiasis หมายถึงการที่มี gallstone อยู่ใน common bile duct ซึ่งส่วนใหญ่เป็น stone ที่หลุดมาจาก gallbladder แล้วมาค้างอยู่ที่ common duct นิ่วชนิดนี้ เราเรียกว่า secondary duct stone นิ่วชนิดนี้จึงมีลักษณะที่เหมือนกับนิ่วที่พบอยู่ใน gallbladder เช่น black stone อีกกลุ่มหนึ่งคือนิ่วที่เกิดขึ้นใน common duct เอง เราเรียกว่า primary duct stone สาเหตุการเกิด primary duct stone ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการมี bile stasis และเกิดมี infection ในระบบทางเดินน้ำดี การเกิด bile stasis นั้นเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น biliary stricture, papillary stenosis หรือ sphincter of Oddi dysfunction และนิ่วที่พบมักเป็น brown stone เป็นส่วนใหญ่

Common duct stone อีกกลุ่มหนึ่งที่มักจะถูกกล่าวถึง คือ retained stone และ recurrent stone ซึ่งตรวจพบหลังการผ่าตัด cholecystectomy ไปแล้ว ถ้าตรวจพบภายใน 2 ปี หลังการผ่าตัด เราเรียกว่า retained stone แต่ถ้าเป็นนิ่วที่ถูกพบมากกว่า 2 ปีหลังการผ่าตัด เรียกว่า recurrent stone

Clinical presentation

ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัด cholecystectomy พบว่ามี common duct stone ร่วมด้วยประมาณ 4-12% และอาจตรวจพบว่ามีอาการ หรือมี ความผิดปกติทางผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่แสดงถึงการอุดตันของท่อน้ำดี แต่จากการที่นิ่วสามารถผ่านหรือหลุดเข้าสู่ duodenum ได้เอง ทำให้อาการแสดงหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงว่ามีการอุดตันของทางเดินน้ำดีมีอยู่ชั่วคราวแล้วหายไป หรืออาจจะปกติก็ได้ เช่นจากการศึกษาในกลุ่มที่ทำการผ่าตัดแบบ laparoscopic cholecystectomy พบว่า หลังการผ่าตัด มี retained stone เพียง 1-2% เท่านั้น

อาการที่แสดงว่ามีการอุดตันของ common bile duct ได้แก่อาการปวดแบบ colicky pain ที่บริเวณ right upper quadrant, การตรวจพบว่ามีอาการตัวเหลือง, และตาเหลือง(jaundice) ร่วมกับการถ่ายอุจจาระมีสีซีด, ปัสสาวะสีเข้ม บางครั้งอาจมีอาการไข้หนาวสั่นได้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าระดับ serum bilirubin สูง (>3.0 mg/dl) ขณะที่ระดับ alkaline phosphatase จะสูงขึ้นเร็วกว่า และ สูงอยู่นานกว่าระดับของ serum bilirubin อาจตรวจพบว่ามีค่า prothrombin time prolong เพราะการดูดซึม vitamin K นั้นผิดปกติ

Diagnosis

การวินิจฉัยการเกิด common bile duct stone อาศัยการซักประวัติการมี clinical obstructive jaundice ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีความผิดปกติ ส่วนการตรวจพิเศษที่มีประโยชน์ เพื่อยืนยันการวินิจฉัย คือการทำ ultrasound ซึ่งใช้ตรวจเบื้องต้นในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ jaundice เพราะค่าใช้จ่ายต่ำ ความแม่นยำในการตรวจสูงพอควร และเหมาะสำหรับการตรวจ screening แต่ไม่สามารถตรวจท่อน้ำดีส่วนล่างและส่วนที่ผ่านตับอ่อนได้ดีนัก การตรวจพบขนาดของ common bile duct 1 cm. หรือมากกว่าแสดงถึงการมีการอุดตันของ common bile duct ซึ่งอาจเกิดจาก common bile duct stone การทำ ultrasound สามารถตรวจพบ common bile duct stone ได้ประมาณ 60-70% ในระยะหลัง เริ่มมีการนำเอา magnetic resonance cholangiography มาใช้ พบว่ามี sensitivity 95%, specificity 89% แต่ค่าใช้จ่ายสูง และเครื่องมือมีราคาสูงมากเช่นเดียวกับการใช้ CT scan สำหรับในปัจจุบัน การตรวจที่ได้รับการยอมรับในผู้ป่วยที่มีอาการของ obstructive jaundice คือการทำ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) คือการใช้กล้องส่องตรวจทางเดินอาหารที่ออกแบบมาเฉพาะสำหรับตรวจและฉีดสีผ่านทาง papilla of Vater เพื่อตรวจหาความผิดปกติของท่อทางเดินน้ำดี และทำการรักษา เช่นการทำ sphincterotomy หรือการทำ stone removal ได้(รูปที่ 8)

Management

การดูแลผู้ป่วยที่มาด้วยอาการของ obstructive jaundice ที่มีสาเหตุมาจาก gallstone นั้น ต้องคำนึงถึงชนิดหรือที่มาของ gallstone ร่วมด้วย ในกรณีที่มีนิ่วใน common bile duct การรักษาคือการพยายามเอานิ่วออกจาก common bile duct แต่ถ้าเป็น secondary duct stone การผ่าตัดถุงน้ำดีที่มีนิ่วออก ก็เป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ เพียงแต่จะใช้วิธีไหนเท่านั้น เช่นการทำ open cholecystectomy หรือจะทำ laparoscopic cholecystectomy ส่วนการเอานิ่วออกจากทางเดินน้ำดี เราสามารถทำได้ทั้งแบบการผ่าตัดเปิดท่อทางเดินน้ำดี และนำนิ่วออก(open common bile duct exploration) หรือการใช้ endoscope เพื่อนำนิ่วออก (endoscopic sphincterotomy and stone extraction)

รูปที่ 8 ภาพแสดงการตรวจด้วย ERCP เมื่อเริ่มฉีดสีเข้าสู่ Common bile duct สามารถเห็นนิ่วที่อยู่ในทางเดินน้ำดีได้ชัดเจน

Endoscopic sphincterotomy and stone extraction คือการใช้กล้อง endoscope ที่ใช้ในการทำ ERCP ร่วมกับเครื่องมือที่ใช้ในการทำ sphincterotomy ทำการตัดเพื่อเปิดให้บริเวณ sphincter of Oddi นั้นกว้างขึ้นเพื่อให้ก้อนนิ่วสามารถผ่านได้ แล้วใช้เครื่องมือคล้อง หรือลากเอานิ่วออกมา ในปัจจุบัน การรักษาด้วยวิธีนี้เป็นที่ยอมรับเนื่องจากเป็นการรักษาที่ไม่ invasive มาก, สามารถเลี่ยงการที่ต้องผ่าตัดเปิดท่อทางเดินน้ำดีได้ และ อัตราความสำเร็จในการนำนิ่วออกได้หมดในการทำ endoscope ครั้งแรกสูงถึง 71-75% และสูงถึง 84-93% ถ้าทำการรักษาซ้ำด้วย endoscope complication ที่เกิดจากการรักษาด้วยวิธีนี้ มีประมาณ 5-8% โดยมี mortality rate 0.2-0.5% เท่านั้น แต่การรักษาด้วย endoscope อาจจะไม่สามารถทำได้หรือผลการรักษาไม่ดีในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น multiple gallstone, intrahepatic stone, large gallstone, impacted stone, duodenal diverticula, prior gastrectomy และ bile duct stricture เป็นต้น

Open common bile duct exploration คือการผ่าตัดเปิดหน้าท้อง และเปิดบริเวณท่อทางเดินน้ำดี เพื่อนำนิ่วออกโดยการใช้เครื่องมือพิเศษลากเอานิ่วออกมา หรืออาจจะดันให้นิ่วหลุดเข้าไปใน duodenum หลังจากนั้นอาจฉีดสี (T-tube cholangiogram) หรือใช้ choledocoscope ตรวจสอบว่าไม่มีนิ่วค้างอยู่ แล้วจึงใช้สายยาง T-tube ใส่ไว้ประมาณ 2 สัปดาห์ ก่อนที่จะฉีดสีซ้ำและเอา T-tube ออก (รูปที่ 9) ในปัจจุบัน การรักษาด้วยวิธีนี้มีความจำเป็นน้อยลง ส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการรักษาด้วย endoscope ได้ หรือไม่มีความพร้อมในการทำ endoscope และทำในผู้ป่วยที่ต้องทำการผ่าตัดเปิดหน้าท้องเพื่อตัดถุงน้ำดี แล้วพบว่ามีนิ่วในท่อน้ำดีเช่น คลำเจอนิ่ว หรือทำ intra-operative cholangiogram พบนิ่ว ก็สามารถทำการผ่าตัด open common bile duct exploration ได้ และในผู้ป่วยที่มีอาการ jaundice ร่วมกับมี cholangitis ก็เป็นข้อบ่งชี้อีกอย่างหนึ่งในการทำ open common bile duct exploration ส่วนข้อบ่งชี้อื่นๆ เช่น ค่า alkaline phosphatase, serum bilirubin ที่สูงขึ้น หรือผู้ป่วยที่มี gallstone pancreatitis หรือมีท่อน้ำดีโตนั้น มักเชื่อถือไม่ค่อยได้ การรักษาด้วยวิธีนี้มี mortality rate 0-2%, morbidity rate 8-16% และอัตราการเกิด retained stone เมื่อใช้ choledocoscope ตรวจสอบหลังการผ่าตัดพบได้ประมาณ 1-3% อัตราการเกิด retained stone เมื่อใช้ T-tube cholangiogram พบได้ประมาณ 5-10%

รูปที่ 9 ภาพแสดงการฉีดสีผ่านทาง T-tube ก่อนที่จะนำ T-tube ออก

Complication

Complication ที่เกิดจากการมีนิ่ว common bile duct ส่วนใหญ่เกิดจากการอุดตันของท่อน้ำดี และจากการติดเชื้อ จากการศึกษาพบว่า ถ้าเราเพาะเชื้อจากน้ำดีในขณะที่มีนิ่วใน

ทางเดินน้ำดี จะให้ผลบวก (positive bile culture) สูงถึง 70-90% เชื้อที่พบบ่อยคือเชื้อกลุ่ม gram negative aerobes เช่น *E.coli, Klebsiella pneumoniae* และ gram positive เช่น *Enterococci spp.* แต่ถ้าไม่มีก้อนนิ่วอยู่ในท่อน้ำดี จะพบว่าให้ผลบวกน้อยมาก และมักไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา ภาวะแทรกซ้อน(complication) ที่สำคัญใน common bile duct stone คือ ascending cholangitis, acute toxic cholangitis และการเกิด gallstone pancreatitis

Ascending cholangitis

Ascending cholangitis เป็นสภาวะอักเสบจากการติดเชื้อของระบบท่อทางเดินน้ำดี ซึ่งองค์ประกอบสำคัญ คือการอุดตันของท่อน้ำดี ร่วมกับมีการติดเชื้อของน้ำดี ในปี 1877 Jean Martin Charcot ได้ตีพิมพ์ถึงอาการแสดงที่สำคัญของ ascending cholangitis (Charcot's triad) คือการมี fever with chill, right upper quadrant pain และ jaundice ซึ่งอาการเหล่านี้พบในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีสภาวะ ascending cholangitis การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่ามีภาวะ leukocytosis (WBC > 10,000 /mm^3), LFT ผิดปกติ โดยระดับ bilirubin จะสูง, ระดับ alkaline phosphatase และ serum transaminase สูง และอาจพบว่ามี prolong coagulation time ได้

การรักษาผู้ป่วยที่มีสภาวะ ascending cholangitis ถือว่าเป็นสิ่งเร่งด่วนอย่างหนึ่ง โดยการรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล, ให้ antibiotic กลุ่มที่ครอบคลุมเชื้อ gram negative ได้ดี, การงดน้ำและอาหาร, การให้สารน้ำและแก้ปัญหาเรื่องการมี electrolyte imbalance ร่วมกับการติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ถ้าอาการดีขึ้น เราสามารถรอให้ผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อ แล้วจึงทำการรักษาสาเหตุของโรค เช่นการทำผ่าตัดหรือทำ endoscope เพื่อ remove stone แต่ถ้าผู้ป่วยอาการเลวลง หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษา ก็จำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด หรือ การใช้ endoscope เพื่อระบายท่อน้ำดีเป็นการฉุกเฉิน

Acute toxic cholangitis

Acute toxic cholangitis หรือ acute suppurative cholangitis หรือ severe cholangitis คือสภาวะที่มีการติดเชื้อและมีหนองอยู่ในท่อทางเดินน้ำดี พบได้ประมาณ 5% ของผู้ป่วยที่เป็น cholangitis ทั้งหมด จะมีอาการรุนแรงกว่า โดยในปี 1959 Renolds and Dragon ได้อธิบายถึงอาการที่เพิ่มขึ้นจาก Chartcot's triad คือ hypotension และมี mental confusion การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบว่ามี leukocytosis (WBC > 12,000 /mm^3), ระดับ bilirubin, alkaline phosphatase, serum transaminase สูง และถ้าผู้ป่วยอาการรุนแรงมาก อาจจะมีภาวะ septic syndrome เช่น thrombocytopenia, prolong coagulation time, DIC เป็นต้น

การรักษาผู้ป่วย acute toxic cholangitis คือการระบายการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดีอย่างฉุกเฉิน โดยเราสามารถทำได้สองวิธี คือการผ่าตัดเพื่อเปิดระบายท่อทางเดินน้ำดี(opened choledochotomy and T-tube insertion) โดยนำนิ่วออกและใส่ท่อ T-tube ไว้ อีกวิธีคือการใช้ endoscope โดยการทำ sphincterotomy with stone removal หรืออาจจะแค่ใส่สายระบายน้ำดีไว้ก่อน เช่นการใส่เป็น biliary plastic stent หรือการใส่ nasobiliary tube ไว้ก่อน พออาการคนไข้ดีขึ้น จึงพิจารณาทำ definitive treatment การที่จะเลือกวิธีการรักษานั้น ขึ้นอยู่กับอาการและสภาวะของผู้ป่วย ในขณะนั้น เช่น มีภาวะ shock, มีภาวะ prolong coagulation หรือ DIC หรือไม่ ถ้าอาการผู้ป่วยหนักมาก การผ่าตัดหรือทำหัตถการที่เสี่ยงต่อการเสียเลือด หรือต้องใช้เวลานาน อาจไม่เป็นผลดีกับผู้ป่วย ในระยะหลัง การรักษาด้วย endoscopic procedure พบว่าให้ผลการรักษาที่ดี และมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า มีอัตราตายน้อยกว่า แต่ทั้งนี้ การรักษาด้วย endoscope ก็ต้องการความพร้อมทั้งบุคลากร และเครื่องมือ รวมถึงการประเมินการรักษาที่จะต้องทำการรักษาต่อเนื่อง หลังจากที่อาการผู้ป่วยดีขึ้นอีกด้วย

Gallstone pancreatitis

Gallstone pancreatitis หรือ biliary pancreatitis คือภาวะที่มี acute pancreatitis ที่เกิดจากการที่มี gallstone ที่บริเวณปลายท่อทางเดินน้ำดี ทำให้มีการอุดตันของทั้งท่อ

ทางเดินน้ำดีและ ท่อ pancreatic duct อาการของผู้ป่วยที่เป็น acute pancreatitis จาก gallstone มักไม่รุนแรง และอาการมักจะดีขึ้นเองหลังจากที่นิ่วหลุดเข้าสู่ duodenum อาการสำคัญที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ คือการปวดท้อง ส่วนใหญ่ปวดร้าวทะลุไปหลัง มักมีอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วย การตรวจร่างกายอาจพบว่ามี tenderness with guarding บริเวณท้องด้านบน

การวินิจฉัย gallstone pancreatitis คือการตรวจพบว่ามีการอักเสบของตับอ่อน ร่วมกับการตรวจพบ gallstone เช่น มีค่า serum amylase, lipase และ urine amylase สูง, การตรวจ ultrasound พบว่ามีการอักเสบและบวมของตับอ่อน ร่วมกับพบ gallstone ในgallbaladder หรือใน common bile duct การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือรักษาภาวะการอักเสบของตับอ่อนจนอาการดีขึ้น แล้วจึงทำการผ่าตัดรักษาเรื่อง gallstone เช่น ทำ laparoscopic cholecystectomy เพราะเราพบว่ามีโอกาสที่จะเกิด recurrent pancreatitis สูงถ้าไม่ทำการรักษา และอาการมักจะรุนแรงกว่าการเกิด pancreatitis ครั้งแรก ช่วงเวลาที่จะทำการผ่าตัดนั้นขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยมีอาการ pancreatitis ไม่รุนแรงมาก มักจะทำผ่าตัดหลังจากอาการดีขึ้นในการรักษาตัวครั้งนั้นเลย แต่ถ้าอาการของโรครุนแรง และใช้เวลาในการรักษาภาวะ pancreatitis นาน เราจะนัดผู้ป่วยมาทำการผ่าตัดภายหลัง โดยมักจะรออย่างน้อย 6 สัปดาห์ เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากการผ่าตัด หลังการอักเสบที่รุนแรงของตับอ่อน

Gallstone ileus

Gallstone ileus เป็นภาวะที่เกิดการอุดตันของระบบทางเดินอาหารที่เกิดจาก gallstone ที่หลุดเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารผ่านทาง biliary-enteric fistula ซึ่งเป็นการอุดตันแบบ mechanical obstruction ฉะนั้น การใช้คำว่า gallstone ileus จึงอาจจะไม่ค่อยตรงนัก เพราะไม่ใช่การอุดตันแบบ functional obstruction คำว่า gallstone ileus ถูกใช้ครั้งแรกในปี 1654 โดย Bartholin และต่อมาในปี 1890 ได้เริ่มมีการศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่มาด้วยโรคนี้จำนวน 131 คน โดย Courvoirsier และ ในปี 1961 โดย Raiford พบว่ามีอัตราตายจากโรคในสมัยนั้นค่อนข้างสูงเกือบ 50%

การอุดตันของระบบทางเดินอาหาร ที่มีสาเหตุจาก gallstone ileus พบได้ประมาณ 1-2% ของ small bowel obstruction ทั้งหมด แต่อาจจะพบในอัตราที่น้อยกว่านี้ในคนเอเชีย และมักพบในคนสูงอายุ สาเหตุส่วนหนึ่งมาจากการ delayed diagnosis of gallstone ทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการ

Pathophysiology

ในสาเหตุการเกิด gallstone ileus มักจะกล่าวถึงกลุ่มอาการ Mirizzi syndrome ด้วยเสมอ โดย Mirizzi syndrome ถูกอธิบายไว้ในปี 1948 โดยนายแพทย์ P.L Mirizzi Mirizzi syndrome เป็นกลุ่มอาการของโรคที่เกิดจากการอุดกั้นของทางเดินน้ำดีบริเวณ common bile duct หรือ common hepatic duct จากการกดเบียดของนิ่วที่อยู่ในถุงน้ำดีบริเวณ Hartmann’s pouch หรือ infundibulum หรือ neck หรือ cystic duct ซึ่งการกดเบียดนี้เองทำให้มีการอุดกั้นของท่อทางเดินน้ำดี ภาวะนี้พบได้ประมาณ 0.1-2.5% ของผู้ป่วยที่มี gallbladder stone ที่เข้ามารับการผ่าตัด cholecystectomy การกดเบียด หรือการที่มี impact stone อยู่เป็นเวลานาน นอกจากทำให้เกิด Mirizzi syndrome แล้ว ยังสามารถทำให้เกิด necrosis ของผนังถุงน้ำดีกับอวัยวะข้างเคียง และทะลุถึงกันเกิดเป็น fistula ได้ และถ้าเกิด fistula ระหว่าง ระบบทางเดินน้ำดีกับระบบทางเดินอาหาร (biliary-enteric fistula) ก้อนนิ่วอาจหลุดผ่าน fistula เข้าสู่ระบบทางเดินอาหาร จะทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินอาหารจากนิ่ว หรือเกิด gallstone ileusขึ้นได้ fistula ที่พบใน gallstone ileus ส่วนใหญ่เกิดขึ้นระหว่าง gallbladder และ duodenum แต่อาจพบได้ตลอดทางเดินอาหาร เช่น stomach, colon เป็นต้น

จากการศึกษาพบว่า เมื่อนิ่วหลุดเข้าสู่ระบบทางเดินอาหาร อย่างน้อยนิ่วต้องมีขนาด 2.5 cm.ขึ้นไป ถึงจะทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินอาหารได้ ตำแหน่งที่พบว่ามีการอุดตันจากนิ่วมากที่สุด คือบริเวณ terminal ileum และ ileo-cecal valve พบได้ประมาณ 70-85% ของผู้ป่วยที่

เป็น gallstone ileus ทั้งหมด เนื่องมาจากการบีบตัวที่น้อย, ขนาดความกว้างของ lumen ที่แคบ และ การทำงานของ ileo-cecal valve เอง ตำแหน่งที่พบรองลงมาคือ บริเวณ proximal ileum, jejunum, stomach และ duodenum (Bouveret's syndrome) ตามลำดับ

Clinical presentation

ผู้ป่วยที่เป็น gallstone ileus ส่วนใหญ่จะมีอายุระหว่าง 65-75 ปี พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย 3-4 เท่า และมักจะพบว่าผู้ป่วยมีประวัติเกี่ยวกับ gallstone อยู่ถึง 50-75% เช่นมีอาการ right upper quadrant pain พบได้ประมาณ 60-70% ส่วนอาการ jaundice พบได้ประมาณ 10-15%

อาการที่นำผู้ป่วยมาโรงพยาบาล คืออาการของ gut obstruction ซึ่งส่วนใหญ่เป็น small bowel obstruction คือ อาการ abdominal pain, abdominal distention, obstipation, และ vomiting อาการอาจจะมากหรือน้อยขึ้นกับว่า obstruction นั้นเป็นแบบ partial หรือ complete obstruction ในผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนมาก หรือมีอาการรุนแรง ต้องระวังภาวะ electrolyte imbalance เช่น hypochloremia, hyponatremia หรือ hypokalemia เป็นต้น

Diagnosis

การวินิจฉัยโรค gallstone ileus นั้น ส่วนใหญ่ ไม่สามารถวินิจฉัยได้ก่อนการผ่าตัด จากการศึกษาพบว่าเราสามารถวินิจฉัย gallstone ileus ก่อนการผ่าตัดได้ประมาณ 13-30% เท่านั้น ส่วนใหญ่ ผู้ป่วยมักได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น small bowel obstruction โดยยังไม่ทราบสาเหตุ การตรวจทาง plain film abdomen จะพบลักษณะของ small bowel obstruction เช่น small bowel distention, air-fluid level อย่างไรก็ตาม ได้มีผู้อธิบายถึงลักษณะของ film abdomen ที่ช่วยในการวินิจฉัย gallstone ileus เช่น Rigler, Borman และ Noble ได้อธิบายถึงลักษณะ film ที่บ่งถึงการมี small bowel obstruction จาก gallstone ileus คือ มี aerobilia, intestinal obstruction และมี abnormal ectopic position of gallstone จาก plain film abdomen การพบว่ามีลักษณะดังกล่าว 2 ใน 3 ถือว่าช่วยในการวินิจฉัย gallstone ileus แต่โดยทั่วไป จะพบลักษณะดังกล่าวไม่ทั้งหมด โดย aerobilia จะพบได้ประมาณ 75-90% และการพบ ectopic position of gallstone จะพบได้เพียง 15-50% เท่านั้น ลักษณะอีกอย่างหนึ่ง ที่ช่วยในการวินิจฉัย gallstone ileus คือ Balthazar's sign คือการพบว่ามี two air-fluid level in right upper quadrant จาก plain film abdomen โดย air-fluid level ที่พบเกิดจากการมี cholecysto-duodenal fistular ทำให้เกิดมี air-fluid level ขึ้น ด้านในเป็น air-fluid level ที่เกิดใน duodenal bulb และด้านนอก เป็น air-fluid level ใน gallbladder แต่ลักษณะดังกล่าว พบได้ไม่ถึง 25% ของผู้ป่วยที่เป็น gallstone ileus ทั้งหมด

Management

การรักษาผู้ป่วยที่เป็น gallstone ileus ถือว่าเป็นภาวะเร่งด่วนทางศัลยกรรม โดยต้องการการผ่าตัดโดยเร็ว แต่ก่อนผ่าตัด จำเป็นต้องเตรียมผู้ป่วยให้พร้อม เช่น แก้ไขสภาวะการขาดสารน้ำ, แก้ไขเรื่อง electrolyte imbalance, เฝ้าระวังเรื่อง vital sign และ การหายใจ รวมถึงระวังเรื่องโรคประจำตัวอื่นๆ โดยเฉพาะโรคหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะสูงอายุ เป้าหมายของการผ่าตัดรักษาผู้ป่วย คือการแก้ไขสภาวะการอุดตันของทางเดินอาหาร โดยการผ่าตัดเข้าไปหาตำแหน่งของนิ่ว และทำ enterotomy เพื่อนำนิ่วออกจากตำแหน่งที่มันอุดตันอยู่ ในปัจจุบันการผ่าตัด แบ่งเป็น 2 แบบ คือ one-stage operation และ two-stage operation

One-stage operation คือการผ่าตัดเข้าไปนำนิ่วออกจากลำไส้ที่มันอุดตันอยู่ เพื่อแก้ไขสภาวะการอุดตัน แล้วทำการผ่าตัด cholecystectomy และทำการปิด biliary-enteric fistula ในคราวเดียวกัน การผ่าตัดนี้ ใช้เวลานาน และมี morbidity, mortality สูงกว่า ต้องดมยาสลบเป็นเวลานาน จึงไม่เหมาะในผู้ป่วยที่มี สภาวะก่อนผ่าตัดไม่ดี หรือมีภาวะเสี่ยงต่อการที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดเป็นเวลานาน

Two-stage operation คือการผ่าตัดนำนิ่วออก เพื่อแก้ไขสภาวะการอุดตัน แล้วนำผู้ป่วยไปพักฟื้นจนอาการปลอดภัยดี แล้วจึงนัดมาทำ elective cholecystectomy และ

ทำการปิด fistula ในภายหลัง การผ่าตัดแบบนี้ ต้องทำการผ่าตัด 2 ครั้ง แต่มี morbidity, mortality ต่ำกว่า ปลอดภัยกว่า สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องผ่าตัดฉุกเฉิน, มี condition ก่อนการผ่าตัดไม่ดี หรือมีปัญหาโรคประจำตัวที่มีความเสี่ยงต่อการผ่าตัดสูง

ในปัจจุบัน มีข้อถกเถียงกันในเรื่องความจำเป็นในการทำ cholecystectomy and fistula closure ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำ two-stage operation ว่าจำเป็นต้องทำหรือไม่ ผู้ที่สนับสนุนให้ทำ cholecystectomy and fistula closure ให้เหตุผลว่า การที่เราทิ้ง gallbladder และ fistula ไว้ เสี่ยงต่อการเกิด cholecystitis, cholangitis และมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิด มะเร็งของถุงน้ำดีเพิ่มขึ้น แต่กลุ่มที่ไม่สนับสนุนให้เหตุผลว่า ส่วนใหญ่ fistula มักจะปิดเองถ้า cystic duct ยังเปิดอยู่ และการที่ผู้ป่วยมักมีอายุมาก ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการ ก็อาจไม่จำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด เพราะช่วงเวลาที่จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนนั้นอาจจะมีไม่มาก สำหรับตัวผู้เขียนเอง มีความเห็นว่า ความจำเป็นต่อการผ่าตัดอาจจะต้องดูเป็นรายๆไป โดยถ้าผู้ป่วยมีอาการ, มีอายุไม่มาก หรือไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่เป็นข้อห้ามหรือ มีความเสี่ยงสูงต่อการผ่าตัด การทำ cholecystectomy and fistula closure ก็น่าจะเหมาะสมกว่าการที่เราจะทิ้ง gallbladder และ fistula ไว้

<u>Conclusion</u>

Gallstone ยังคงเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย ทั้งที่มีอาการ และไม่มีอาการ รวมถึงการเกิดมีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจาก gallstone การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ ต้องการความเข้าใจในการดำเนินโรคและวิธีการตรวจวินิจฉัย รวมถึงการรักษาที่เหมาะสม เพราะผู้ป่วยอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการที่ต่างกัน ขึ้นกับตำแหน่งของ gallstone, มีการอุดตันของระบบทางเดินน้ำดีหรือไม่ และมีการติดเชื้อร่วมด้วยหรือไม่ ฉะนั้น การรักษาผู้ป่วยก็คือการแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นเหล่านี้ให้ตรงจุด และใช้วิธีที่เหมาะสม รวมถึงการติดตามดูแลภาวะแทรกซ้อนอื่นๆที่อาจจะเกิดขึ้นได้ โดยจะต้องพยายามหลีกเลี่ยง หรือป้องกันไม่ให้เกิดมีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา และที่สำคัญ คือการที่เราจะต้องอธิบายถึงสาเหตุ การดำเนินโรค และวิธีการรักษาให้ผู้ป่วยและญาติ เพื่อการร่วมกันตัดสินใจในการรักษาด้วย เพราะในปัจจุบัน ความรู้ทางด้านการแพทย์เริ่มแพร่หลายมากขึ้น และคนทั่วไปก็ให้ความสำคัญกับสุขภาพมากขึ้น มีทางเลือกในการรักษาเพิ่มขึ้น แต่การรักษาที่เหมาะสม ก็ยังต้องอาศัยแพทย์ที่เข้าใจปัญหาของผู้ป่วย ช่วยในการแนะนำ, ให้คำปรึกษาอย่างดี และทำการดูแลอย่างรอบคอบเหมาะสม เพื่อผลการรักษาที่ดีต่อไป

References :

1. Andrew J Taylor, Anthony G. Bohorfoush III. Choledocholithiasis: Interpretation of ERCP with associated digital imaging correlation. 1997;167-80
2. Barbara, L Sama, C morselli Labate, AM, et al. Apopulation study on prevalence of gallstone disease: The Sirmione study. Hepatology. 1987;7:913
3. Berk JE. Treatment of silent gallstones Mod treat. 1968;5:505
4. Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd edition. London: WB Saunders 2000; 1125-34
5. Boender J, Nix GAJJ, Ridder MAJ, et al. Endoscopic sphincterotomy and biliary drainage in patients with cholangitis due to common bile duct stones. Am J Gastoenterol. 1995;90:233-8
6. Chang Keng Wee. Pathogenesis and type of biliary calculi: Post graduate course: Update of biliary calculi: 2002; 9-17.
7. Chaiyaroj A. Gallstone ileus: Post graduate course: Update of biliary calculi; 2002:59-60
8. Comfort MW, Gray HK, Wilson JM. The silent gallstone : a ten to twenty years follow up study of 112 cases. Ann Surg. 1994; 119: 232
9. Csendes A, Diaz JC, Burdiles P, et al. Risk factors and classification of acute suppurative cholangitis. Br. J Surg. 1992;79:655-8
10. Ehnmark E. The gallstone disease: A clinical-statistical study. Acta Chir Scand. 1939; suppl.,57:1-238
11. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstone with mild or no symptom: 25 years follow up in a health maintenance organization. J Clin Epidemiol. 1989:42(2):127-36
12. Fumio Nakayama. Classification of gallstone: Cholelithiasis: cause and treatment. 1997;1-7
13. Gigot JF, Leese T, Dereme T, et al. Acute cholangitis. Ann Surg. 1989;209:435-8
14. Gomand L, Vandenbroucke J, DeGrooth J. De natuurlijike evolutie van colelithiase. Tijdschr Gastroenterol. 1966;9:594
15. Gracie WA and Ranshoff DF. The natural history of silent gallstones is not myth. New Engl J Med. 1982;307(13):798-800.
16. Himal HS, Lindsay T. Ascending cholangitis: Surgery versus endoscopic or percutaneous drainage. Surgery.1992; 108:629-34
17. Johnson LW, Sehon JK, Lee WC. Mirizzi's syndrome : experience from a multi-institutional review. Am J Surg.2001;67:11-4
18. Lai ECS, Tam P, Paterson IA, et al. Emergency surgery for severe acute cholangitis. Ann Surg. 1990;211:55-9
19. Leung JWC, Chung SCS, Sung JJY, et al. Urgent endoscopic drainage for severe acute cholangitis. N Eng J Med 1992;326:1582-6
20. Lund J. Surgical indication in cholelithiasis: Prophylactic cholecystectomy elucidated on the basis of long term follow up on 526 non operative cases. Ann Surg. 1960; 151: 153
21. Peterson R. Gallstones during the course of asymptomatic gallstone disease. Surg Gynecol Obstret. 1915;20:1737-43
22. Puestow CB. Spontaneous internal biliary fistula. Ann Surg. 1942;115:1043-54

23. Ralson DE, Smith LA. The natural history of cholelithiasis: a 15 to 30 years follow up of 116 patients. Minn Med. 1965; 48:327

24. Seymour I, Swartz. Gallbladder and extrahepatic bilary system: Swartz principle of surgery 6th edition 1994; 1437-54

25. Steven A, Ahrendt , Henry A, Pitt. Biliary trat:Sabiston textbook of surgery 16th edition. 2001;1076-93

26. Sugiyama M, Atomi Y. The benefits of endoscopic nasobiliary drainage without sphincterotomy for acute cholangitis. Am J Gastroenterol. 1998;93:2065-8

27. Thistle JL, Cleary PA, Lachin, JM, et al The steering committee, National Co-operative gallstne study group. The natural history of cholelithiasis: The national co-operative gallstone study. Ann Intern Med. 1984; 101: 171

28. Truesdell ED. The frequency and future of gallstones believed to be quiescent or symptomless. Ann Surg. 1984; 128:931

29. William D. Middlestone. Gallbladder: Textbook of abdominal ultrasound.1993;116-29

30. เพชร เกษตรสุวรรณ. Acute toxic cholangitis:Post graduate course: Update of biliary calculi: 2002;43-9

31. สุกิจ พันธุ์พิมานมาศ. Mirizzi's syndrome: Post graduate course: Update of biliary calculi: 2002;61-5