

การศึกษาความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลกับการกลายของ  
เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร



นางสาว รกัส พิทยานนท์

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RELATIONSHIP BETWEEN THE IMAGE FROM CONFOCAL  
ENDOMICROSCOPY AND THE CHANGE OF GASTRIC MUCOSA



Miss Rapat Pitayanon

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้อง  
คอนโฟคอลกับการกลายของเซลล์เยื่อกระดูกเพาะอาหาร

โดย

นางสาว รกัส พิทยานนท์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

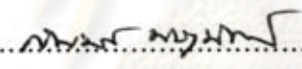
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

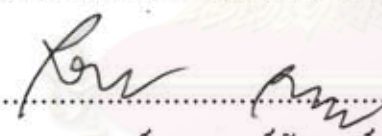
รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต


  
..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติสร ภัทราคูลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร)

  
..... กรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

  
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(อาจารย์ แพทย์หญิง นุชผา พรธิสาร)

รภัษ พิทยานนท์ : การศึกษาความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลกับการกลายของเซลล์เยื่อ  
 กระเพาะอาหาร (RELATIONSHIP BETWEEN THE IMAGE FROM CONFOCAL  
 ENDOMICROSCOPY AND THE CHANGE OF GASTRIC MUCOSA) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก:  
 รศ.นพ. รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร, 53 หน้า.

ที่มา ลักษณะเซลล์เยื่อกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อลำไส้ มีโอกาสกลายเป็นมะเร็งกระเพาะ  
 อาหาร ได้ ถึงแม้ว่าในปัจจุบันมีกล้องส่องทางเดินอาหารที่มีความไวมากขึ้นในการวินิจฉัยภาวะนี้ เช่นกล้องระบบ  
 FICE หรือกล้องเอ็นบีไอ แต่ความไวในการวินิจฉัยของกล้องเหล่านี้ก็ยังไม่เพียงพอ ในปัจจุบันมีกล้องคอนโฟคอล  
 ที่มีกำลังขยายมากถึง 1000 เท่า ซึ่งอาจจะสามารถนำมาใช้ได้เทียบเท่ากับการตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งเป็นการ  
 วินิจฉัยที่เป็นมาตรฐาน แต่ในปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับกล้องคอนโฟคอลในการวินิจฉัยเซลล์เยื่อกระเพาะอาหาร  
 เปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อลำไส้ ยังมีน้อยมาก

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลกับการกลายของเซลล์เยื่อ  
 กระเพาะอาหาร

วิธีการวิจัย ผู้ป่วย 50 รายที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีเซลล์เยื่อกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อลำไส้  
 จะได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารใหม่ด้วยกล้องคอนโฟคอล โดยจะทำการส่องกล้องระบบ FICE ที่มีกำลังขยาย  
 100 เท่าเพื่อดูกระเพาะอาหารทั้งหมด หลังจากนั้นจึงใช้สายนำสัญญาณคอนโฟคอลใส่ไปในกล้องที่ส่องอยู่ เพื่อบอก  
 รายละเอียดของความคิดปกติที่เห็น และทำการตัดชิ้นเนื้อทั้งในตำแหน่งที่ผิดปกติและปกติเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา  
 การประเมินผลการศึกษาคูที่ค่าความสอดคล้องกัน (Agreement) ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลกับผลทาง  
 พยาธิวิทยา โดยดูจากค่า kappa

ผลการศึกษา มีผู้ป่วย 43 รายจาก 50 รายที่ตรวจพบความคิดปกติเซลล์เยื่อกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลง  
 เป็นเยื่อลำไส้จากการใช้กล้องคอนโฟคอล และพบว่าจำนวน 38 ราย จาก 43 ราย ที่ได้รับการยืนยันความคิดปกติ  
 โดยผลการตรวจทางพยาธิวิทยา จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่ามีความสอดคล้องกัน (Agreement) ของกล้อง  
 คอนโฟคอล กับการตรวจทางพยาธิวิทยา อยู่ในระดับสูง (Almost perfect agreement) คือ kappa เท่ากับ 0.81 และ  
 ไม่มีผู้ป่วยรายใดพบมะเร็งกระเพาะอาหาร

สรุปผลการศึกษา ภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลมีความสอดคล้องอย่างมากกับการกลายของเยื่อกระเพาะ  
 อาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งลักษณะเซลล์เยื่อกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อลำไส้

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิติศ.....ธรรส พิทยานนท์  
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....  
 ปีการศึกษา.....2553.....

##5274802830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: CONFOCAL ENDOMICROSCOPY/GASTRIC INTESTINAL METAPLASIA

RAPAT PITAYANON : RELATIONSHIP BETWEEN THE IMAGE FROM CONFOCAL  
ENDOMICROSCOPY AND THE CHANGE OF GASTRIC MUCOSA. THESIS ADVISOR : ASSOC.  
PROF. RUNGSUN RERKNIMITR, M.D., 53 pp.

**Background:** Gastric intestinal metaplasia (GIM) is a premalignant lesion for gastric cancer. Although magnifying Fujinon intelligence chromoendoscopy (FICE) or narrow band imaging (NBI) provides a higher sensitivity over white light endoscopy to diagnose GIM, its sensitivity is still suboptimal. Recently, probe-based confocal laser endomicroscope (pCLE) has been introduced as a highly magnified imaging (x1,000) that may be comparable to standard histology. However, only few reports on the results of pCLE to diagnose GIM are available.

**Objective:** To evaluate the relationship between the image from pCLE and the change of gastric mucosa.

**Methods:** Fifty patients with previously diagnosed with GIM underwent EGD with magnified FICE plus pCLE performed by one endoscopist. Standard and magnified 100 FICE were used as a screening tool for further targeting GIM lesion by pCLE. Each patient had a biopsy taken from both GIM and non-GIM suspicious epithelium. Our gold standard was histology that reported by a clinically-blinded GI pathologist. The results were assessed by agreement (kappa) of images from pCLE and pathological reports.

**Results:** Of those 43 patients with suspected GIM by pCLE, 38 were confirmed as GIM by histology. The kappa is 0.81 which is the almost perfect agreement of both diagnostic tools. There was no gastric cancer detected in any patients.

**Conclusion:** There is a very good relationship between the image from pCLE and the change of gastric mucosa, especially GIM.

Department: ..... Medicine ..... Student's Signature: *Rapat Pittayanon*  
Field of Study: ..... Medicine ..... Advisor's Signature: *RN*  
Academic Year: ..... 2010 .....



## กิตติกรรมประกาศ

### ผู้นิพนธ์ขอกราบขอบพระคุณ

บิดา มารดา ผู้คอยให้คำแนะนำและเป็นกำลังใจในทุกๆ ด้าน

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้คอยให้คำแนะนำ และชี้แนะแนวทางให้ดำเนินการวิจัยนี้จนประสบความสำเร็จ

อาจารย์ แพทย์หญิง วิริยาพร ฤทธิพิศ อาจารย์ผู้ให้ข้อเสนอแนะด้านการทำงานวิจัย

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด, พยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องส่งกล้อง สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้มีส่วนช่วยเหลือผู้ป่วย และสนับสนุนให้การดำเนินงานวิจัยเป็นไปได้โดยราบรื่น

ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมในงานวิจัย ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี



ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	5
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	5
1.4 สมมติฐาน.....	5
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	6
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	6
1.8 ขอบเขตการวิจัย.....	7
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	17
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	17

3.2	ระเบียบวิธีการวิจัย.....	17
3.3	การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	18
3.4	การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	18
3.5	การดำเนินการวิจัย.....	19
3.6	การรวบรวมข้อมูล.....	23
3.7	การวิเคราะห์ข้อมูล.....	23
บทที่ 4	ผลการวิจัย.....	24
บทที่ 5	อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	27
	รายการอ้างอิง.....	36
	ภาคผนวก.....	43
	ภาคผนวก ก.....	44
	ภาคผนวก ข.....	47
	ภาคผนวก ค.....	50
	ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	53

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1.	แสดงหลักเกณฑ์การทางพยาธิวิทยาในการวินิจฉัยการเปลี่ยนแปลงของ เชือบุกรณะเพาะอาหารชนิดต่างๆ (The Pavoda International Classification).....4
ตารางที่ 2.	แสดงความแตกต่างของกล้องคอน โฟคอลชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) เทียบกับชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้อง ที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) .....12
ตารางที่ 3.	แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารและ โรคมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเชือบุกรณะได้.....15
ตารางที่ 4.	แสดงเพศ อายุ ของผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะเซลล์เชือบุกรณะเพาะอาหาร เปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เชือบุกรณะได้.....26
ตารางที่ 5.	แสดงข้อมูลผลของภาพที่ได้จากกล้องคอน โฟคอลในการวินิจฉัยภาวะ เซลล์เชือบุกรณะเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เชือบุกรณะได้ (คิดปกติ) เทียบกับผลทางพยาธิวิทยา.....26
ตารางที่ 6.	แสดงคำนิยามทางพยาธิวิทยาของภาวะที่เชือบุกรณะเพาะอาหารแบ่งตัวผิดปกติ เป็นเซลล์เชือบุกรณะได้.....30

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 1.	แสดงภาพจากการส่องกล้องทางเดินอาหารด้วยกล้องคอน โฟคอล แสดงเชื่อบุกระเพาะอาหารปกติ.....9	9
รูปที่ 2.	แสดงหลักการทำงานของกล้องคอน โฟคอล.....9	9
รูปที่ 3.	แสดงกล้องคอน โฟคอลชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system).....15	15
รูปที่ 4.	แสดงรูปกล้องคอน โฟคอลชนิดใช้สายที่ใช้สายนำสัญญาณ ใส่เข้าไปในกล้องส่องทางเดินอาหารที่ใช้ปกติ (Probe-based system).....11	11
รูปที่ 5.	แสดงภาพที่ได้จากกล้องคอน โฟคอลชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) .....11	11
รูปที่ 6.	แสดงลักษณะของเซลล์เชื่อบุกระเพาะอาหารปกติ.....15	15
รูปที่ 7.	แสดงลักษณะของเซลล์เชื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เชื่อบุลำไส้.....16	16
รูปที่ 8.	แสดงลักษณะของมะเร็งกระเพาะอาหาร.....16	16
รูปที่ 9.	แสดงตัวอย่างการจัดอุปกรณ์ในห้องส่องกล้องทางเดินอาหาร.....19	19
รูปที่ 10.	แสดงตัวอย่างการจัดอุปกรณ์ในห้องส่องกล้องทางเดินอาหาร.....19	19
รูปที่ 11.	แสดงยาชาชนิดพ่นในลำคอ.....20	20
รูปที่ 12.	แสดงอุปกรณ์กันผู้ป่วยกัดกล้องพร้อมสายรัด.....20	20

รูปที่ 13.	แสดงยาที่ใช้ระงับความรู้สึก (meperidine และ midazolam) ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ.....	21
รูปที่ 14.	แสดงยา 10% ฟลูออเรสซีน โซเดียม (Fluorescein sodium).....	21
รูปที่ 15.	แสดงสารนำสัญญาณคอนโฟคอลที่มีแสงสีฟ้า เพื่อใช้ในการวินิจฉัยความผิดปกติ.....	22
รูปที่ 16.	แสดงภาพเยื่อกระเพาะอาหารปกติที่ได้จากการศึกษา.....	32
รูปที่ 17.	แสดงภาพเยื่อกระเพาะอาหารที่เปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อลำไส้ ที่ได้จากการศึกษา.....	32

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1.	แสดงการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดที่เซลล์มะเร็งเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติเป็นเซลล์เยื่อลำไส้ (Correa pathway).....	2
แผนภูมิที่ 2.	แสดงแนวทางการปฏิบัติและตรวจติดตามในผู้ที่มีภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อลำไส้.....	33



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

คำย่อ	คำอธิบาย
FICE	Fujinon intelligent chromoendoscopy
PPV	Positive predictive value
NPV	Negative predictive value
pCLE	Probe-based confocal laser endomicroscopy
กก.	กิโกลรัม
ชม.	ชั่วโมง
มก.	มิลลิกรัม
มล.	มิลลิลิตร
คต.	เดซิเมตร
พ.ศ.	พุทธศักราช

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

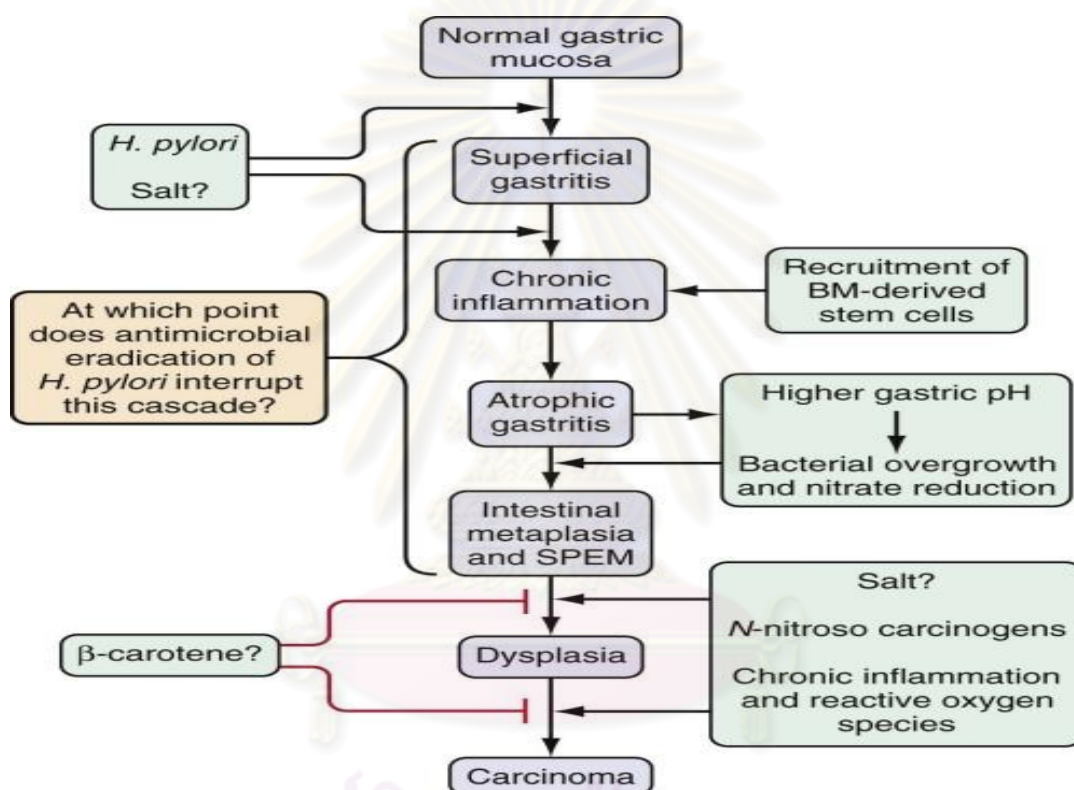
### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาวิจัย (Background and Rationale)

มะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสองของผู้ป่วยโรคมะเร็งทั่วโลก โดยพบมากในแถบเอเชียตะวันออก [1] และยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับสี่ของผู้ป่วยมะเร็งในประเทศไทย [2] โดยปกติแล้ว ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารในระยะเริ่มแรกมักไม่มีอาการผิดปกติ และเมื่อมีอาการผิดปกติก็มักจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารระยะสุดท้ายแล้ว ทำให้แพทย์ ไม่สามารถรักษาโรคได้และมีอัตราการเสียชีวิตสูง ซึ่งการวินิจฉัยโรคมะเร็งกระเพาะอาหารนั้นต้องได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและตัดชิ้นเนื้อจากตำแหน่งที่ผิดปกติเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรค การที่แพทย์สามารถพบความผิดปกติที่เยื่อกระเพาะอาหารได้ตั้งแต่ระยะแรกของโรค (ตั้งแต่เริ่มมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยที่เยื่อกระเพาะอาหารและยังไม่มีก้อนให้เห็นชัดเจน) ทำให้แพทย์สามารถรักษาโรคได้อย่างทันท่วงที ซึ่งในปัจจุบันมีเทคโนโลยีใหม่ของการส่องกล้องทางเดินอาหาร เรียกว่ากล้องคอนโฟคอล (Confocal laser endomicroscope) ที่สามารถดูได้ถึงพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อ เหมือนกับการดูชิ้นเนื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์ ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ทำการส่องกล้อง และสามารถตัดชิ้นเนื้อที่ผิดปกติ ได้แม่นยำยิ่งขึ้น ทำให้การวินิจฉัยเป็นไปได้อย่างถูกต้อง โดยกล้องคอนโฟคอลนี้มีสองชนิด [3] คือชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) และ ชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปใน ตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) โดยในปัจจุบันยังไม่มียานวิจัยใดที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับการใช้กล้องคอนโฟคอลชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) ในการวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหาร

พยาธิสภาพของมะเร็งกระเพาะอาหารแบ่งเป็น 2 ชนิด ตาม Lauren classification [4] คือ ชนิดที่เซลล์มะเร็งเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติเป็นเซลล์เยื่อลำไส้ (Intestinal type) และชนิดที่เซลล์มะเร็งเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติของกระเพาะอาหารเอง (Diffuse type) ซึ่งชนิดหลัง (Diffuse type) นี้พบในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า ตำแหน่งที่พบอยู่ส่วนต้นของกระเพาะอาหารมากกว่า และการพยากรณ์โรคแย่กว่าชนิดแรก (Intestinal type) [4, 5] ความแตกต่างนี้เกิดขึ้นเนื่องจากการดำเนินโรคแตกต่างกัน โดยพบว่าโรคมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดที่เซลล์มะเร็งเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติเป็นเซลล์เยื่อลำไส้ (Intestinal type) เกิดจากการอักเสบเรื้อรัง (Chronic inflammation) ร่วมกับปัจจัยอื่นๆ มากมาย โดยมีการดำเนินโรคที่เป็นลำดับขั้นตอน เรียกว่า Correa pathway ดังได้แสดงไว้



ในแผนภูมิที่ 1 [6] ดังนั้นจึงเป็นชนิดที่มีการศึกษากันมาก เนื่องจากถ้าได้รับการกำจัดสิ่งกระตุ้นต่างๆ เช่นการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร การหลีกเลี่ยงอาหารเค็ม การหลีกเลี่ยงสารก่อมะเร็งกลุ่ม N-nitroso เป็นต้น จะสามารถทำให้ความผิดปกติดังกล่าวดีขึ้นหรือกลับเป็นปกติได้ แต่ถ้าเป็นชนิดที่เซลล์มะเร็งเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติของกระเพาะอาหารเอง (Diffuse type) ขณะนี้ทราบแต่เพียงว่าสาเหตุเกิดจากการอักเสบเรื้อรัง (Chronic inflammation) ของกระเพาะอาหาร ไม่มีลำดับของการดำเนินโรคที่ชัดเจน จึงทำให้การพยากรณ์โรคแย่กว่าแบบแรก



แผนภูมิที่ 1 แสดงการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดที่เซลล์มะเร็งเกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติเป็นเซลล์เชื่อมูล่าไส้ (Correa pathway) [6]

(BM, bone marrow; SPEM, spasmodic polypeptide-expressing metaplasia)

การศึกษานี้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่สงสัยภาวะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดที่เกิดจากการแบ่งตัวผิดปกติเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Intestinal type) เนื่องจากภาวะนี้มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาในช่วงก่อนกลายเป็นมะเร็ง (precancerous lesion: gastric intestinal metaplasia) ที่น่าจะ สามารถเห็นได้จากกล้องคอนโพลอสโคปี และเป็นตำแหน่งที่ใกล้จะเป็นเยื่อบุกระเพาะอาหาร เติบโตผิดปกติ (dysplasia) และมะเร็ง (carcinoma) มากที่สุด [5] ดังได้แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 1 ภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อบุลำไส้ สามารถวินิจฉัยได้ด้วยการตรวจทาง พยาธิวิทยาซึ่งมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังแสดงในตารางที่ 1 เรียกว่า The Pavoda International Classification [7] ซึ่งในปัจจุบัน การตรวจทางพยาธิวิทยายังถือว่าเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย ภาวะการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุกระเพาะอาหารแบบต่างๆ รวมทั้งการกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ด้วย ซึ่งจะเห็นได้ว่าการจะวินิจฉัยความผิดปกติจากกล้องคอนโพลอสโคปี ซึ่งถือเป็นการดูความผิดปกติ ระดับพยาธิวิทยา (In vivo histology) นั้น จะต้องสามารถเห็นลักษณะทางพยาธิวิทยาต่างๆ ได้ดัง ตารางด้านล่าง จากหลักการดังกล่าวจึงได้มีการดัดแปลงลักษณะทางพยาธิวิทยา ซึ่งเป็นหลักเกณฑ์ มาตรฐานในการวินิจฉัยความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหาร มาเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยความผิดปกติ ที่ได้จากกล้องคอนโพลอสโคปี ซึ่งจะกล่าวถึงรายละเอียดในบทต่อไป

จากข้อความทั้งหมดข้างต้น หากกล้องคอนโพลอสโคปีสามารถตรวจพบความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะ อาหารได้ตั้งแต่ระยะแรกๆ จริง ความหวังที่จะลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร และการ เสียชีวิตจากมะเร็งกระเพาะอาหารในอนาคตก็มีมากขึ้น จึงเป็นที่มาของงานวิจัยนี้ ในใช้กล้องคอนโพลอสโคปีชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) ในการ วินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยในลำดับแรกต้องดูความสัมพันธ์ระหว่างภาพที่ได้จากกล้อง คอนโพลอสโคปีกับการกลายของเยื่อบุกระเพาะอาหารก่อน

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1. แสดงหลักเกณฑ์การทางพยาธิวิทยาในการวินิจฉัยการเปลี่ยนแปลงของเยื่อ  
กระเพาะอาหารชนิดต่างๆ (The Pavoda International Classification) [7]

ชนิดเยื่อบุกระเพาะอาหาร	ลักษณะทางพยาธิวิทยา
<b>1. Negative for dysplasia</b>	
<b>1.1 Normal</b>	Normal gastric architecture with absent or minimal inflammatory infiltrates.
<b>1.2 Reactive foveolar hyperplasia</b>	The general architecture is well preserved, with evidence of hyperproliferative epithelium enlarged nuclei, and mitotic figures.
<b>1.3 Intestinal metaplasia</b>	<p><i>Type I.</i> Closely resembles the morphology of the small intestine, with absorptive enterocytes, well-defined brush borders, and well-formed goblet cells.</p> <p><i>Type II.</i> Incomplete metaplasia with irregular mucous vacuoles, absence of brush borders, and difficult-to-identify absorptive enterocytes. Cells secrete mainly sialomucins.</p> <p><i>Type III.</i> Same as type II except cells secrete mainly sulfomucins.</p>
<b>2. Indefinite for dysplasia</b>	Unable to discern whether cells are neoplastic or non-neoplastic. Usually found in setting of inadequate biopsy specimens and presence of architectural distortion and nuclear atypia.
<b>3. Non-invasive neoplasia (flat or elevated)</b>	Phenotypically neoplastic epithelium confined to glandular structures inside the basement membrane. Includes adenomas. Should be divided into “low-grade” and “high-grade”.
<b>4. Suspicious for invasive carcinoma</b>	Presence of neoplastic epithelium where invasion cannot be clearly identified.
<b>5. Invasive carcinoma</b>	Invasive carcinoma.

## 1.2 คำถามการวิจัย (Research question)

ลักษณะของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลมีความสัมพันธ์กับการกลายของเซลล์เยื่อกระเพาะอาหารหรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลกับการกลายของเซลล์เยื่อกระเพาะอาหาร

## 1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

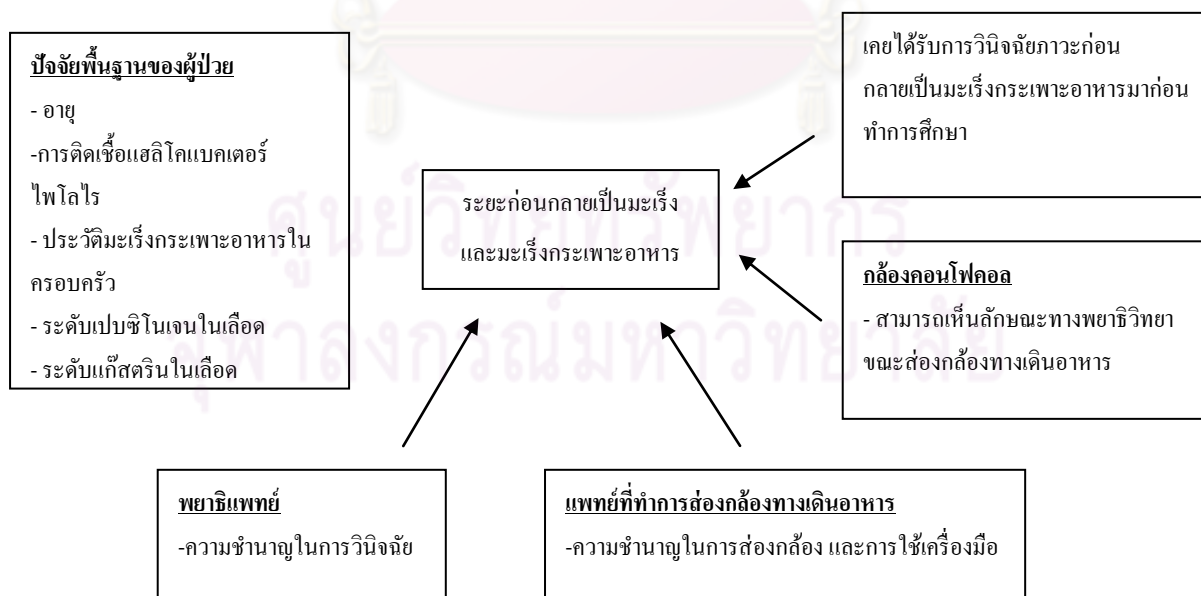
### สมมติฐานว่าง

ภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลมีความสัมพันธ์กับการกลายของเซลล์เยื่อกระเพาะอาหาร

### สมมติฐานแย้ง

ภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลไม่มีความสัมพันธ์กับการกลายของเซลล์เยื่อกระเพาะอาหาร

## 1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



## 1.6 วิธีดำเนินการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และขอคำยินยอมจากผู้ป่วย
2. ชักประวัติตามแบบบันทึกข้อมูล
3. ทำการนัดผู้ป่วยมาทำการส่องกล้องทางเดินอาหารโดยใช้กล้องระบบคอนโฟคอลบันทึกภาพในตำแหน่งที่ปกติ และผิดปกติไว้
4. ตัดชิ้นเนื้อจากทั้งสองตำแหน่ง ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา
5. เปรียบเทียบภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลกับผลทางพยาธิวิทยาและบันทึกไว้

## 1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

ผลเสียหรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นกับอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัย

1. ในการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับสารฟลูออเรสซิน พบว่ามีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน มีรายงานเพียง 1 ราย ที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง แต่ไม่เคยมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากยานี้ นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยาฟลูออเรสซินอาจมีภาวะตัว ตาเหลือง ปัสสาวะสีเหลืองเข้ม เป็นเวลา 1-2 วัน ซึ่งจะสามารถหายไปได้เอง โดยผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลเหล่านี้ก่อนทำหัตถการ
2. ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ จากการส่องกล้องทางเดินอาหารและตัดชิ้นเนื้อทั่วไป เช่น ภาวะเลือดออกภายหลังการตัดชิ้นเนื้อ ภาวะการสำลักระหว่างทำการส่องกล้อง ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ เกิดน้อยมาก และผู้ป่วยจะได้รับข้อมูลเหล่านี้ก่อนการทำหัตถการ

การป้องกันและแก้ไข

1. ผู้ทำการวิจัยจะดำเนินการวิจัย (รวมถึงการส่องกล้องทางเดินอาหาร) อย่างระมัดระวัง เพื่อลดโอกาสเกิดผลแทรกซ้อนให้เกิดขึ้นน้อยที่สุด
2. ผู้ดำเนินการวิจัยจะเฝ้าติดตามภาวะแทรกซ้อนอย่างใกล้ชิด เพื่อให้ได้การวินิจฉัยอันรวดเร็ว หากเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น
3. ผู้ดำเนินการวิจัยจะทำการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจนกว่าผู้ป่วยจะดีขึ้นหรือกลับสู่ภาวะปกติ

- ผู้ดำเนินการวิจัยจะเก็บข้อมูลผู้ป่วยเป็นความลับ และจะรายงานผลเป็นภาพรวมของการศึกษา ไม่สามารถสืบค้นไปถึงผู้ป่วยได้ เอกสารการวิจัยจะถูกเก็บไว้อย่างมิดชิดและจะทำลายหลังทำการศึกษาเสร็จสิ้นเป็นเวลา 5 ปี

### 1.8 ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยที่ทำขึ้นในสถาบันเดียว ได้แก่สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย โดยรวบรวมผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาในช่วงก่อนกลายเป็นมะเร็งในกระเพาะอาหาร (Precancerous lesion: gastric intestinal metaplasia) มาทำการส่องกล้องในกระเพาะอาหารใหม่ ระยะเวลาดำเนินการศึกษาระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2552 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2553



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

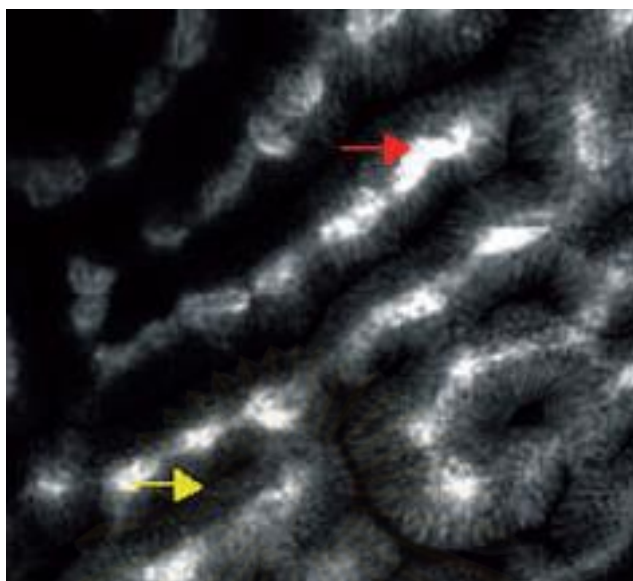


## บทที่ 2

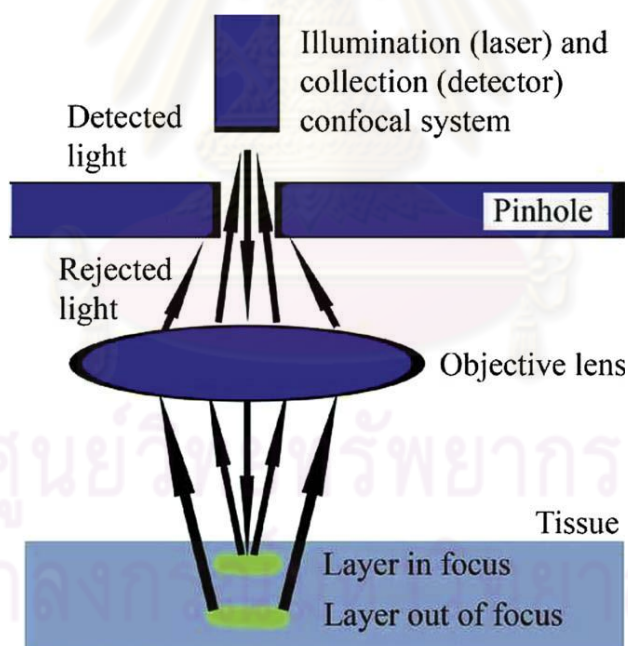
### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่มีเครื่องมือใดที่จะสามารถตรวจพบความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารชนิดที่เซลล์เปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อบุลำไส้ได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับกล้องส่องทางเดินอาหารปกติที่ใช้กันทั่วไป (White light endoscopy) จนมีการศึกษาของบุญเลิศ และคณะ [8, 9] ในปี พ.ศ. 2551 และ พ.ศ. 2552 ซึ่งเป็นการศึกษาของหน่วยโรคทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการใช้กล้องส่องทางเดินอาหารเอ็นบีไอ (Narrow-banded imaging with magnification; NBI-ME) ซึ่งเป็นกล้องที่มีกำลังขยาย 100 เท่า พบว่ามีความไวในการบอกพยาธิสภาพของเซลล์ผิดปกติชนิดเยื่อบุลำไส้ก่อนกลายเป็นมะเร็ง (Gastric intestinal metaplasia) ได้ดีคือ 67% เมื่อเทียบกับกล้องส่องทางเดินอาหารแบบปกติ คือ 13% และพบว่าผู้ป่วยจำนวน 2 คน ที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรกจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งเป็นการบ่งบอกว่ากล้องเอ็นบีไอ ยังไม่สามารถบอกความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารที่เป็นมะเร็งระยะเริ่มต้นได้

กล้องคอนโฟคอลเริ่มนำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 [10] ถือเป็นกล้องส่องทางเดินอาหารที่มีกำลังขยายสูงมาก ถึง 1,000 เท่า (รูปที่ 1) เสมือนภาพที่เห็นจากการตรวจทางพยาธิวิทยาที่กำลังขยายสูง ทำให้สามารถเห็นความผิดปกติของเยื่อทางเดินอาหารระดับพยาธิวิทยาได้ในขณะที่กำลังส่องกล้อง และสามารถทำการตัดชิ้นเนื้อที่ผิดปกติได้อย่างถูกต้องแม่นยำมากขึ้น [11, 12] โดยหลักการของกล้องคอนโฟคอล คือใช้หลักการของรู (Pinhole) ในการบีบแสงที่จะไปตกกระทบที่วัตถุให้แคบลง มีการเกิดการกระจายแสงน้อยลง และยังคงแสงสะท้อนที่กระจายออกจากวัตถุหลังการตกกระทบของแสง ทำให้แสงที่สะท้อนกลับออกมาตกลงบนตำแหน่งรับแสงเป็นแสงเสมือนออกมาจากจุดจุดเดียวที่ไม่มีมีการกระจายออก ทำให้ภาพที่ได้คมชัดมากขึ้น เห็นรายละเอียดได้ดียิ่งขึ้น เพื่อให้เข้าใจง่ายมากขึ้น จึงได้แสดงหลักการนี้ไว้ในรูปที่ 2 [13] ซึ่งหลักการดังกล่าวเป็นที่มาของความหมายของ Confocal โดย คำว่า con หมายถึง การเรียนรู้ และ คำว่า focal หมายถึง แห่งจุดรวมแสง ดังนั้น คอนโฟคอล (Confocal) จึงหมายถึง การเรียนรู้เรื่องจุดรวมแสง แต่อย่างไรก็ตามกล้องคอนโฟคอลก็มีข้อจำกัดในเรื่องของพื้นที่ของภาพที่ได้จากกล้อง เพราะภาพที่คมชัดมาก มีความละเอียดของภาพมาก และมีกำลังขยายมาก พื้นที่ที่ตรวจได้ก็จะเล็กลงไปด้วย



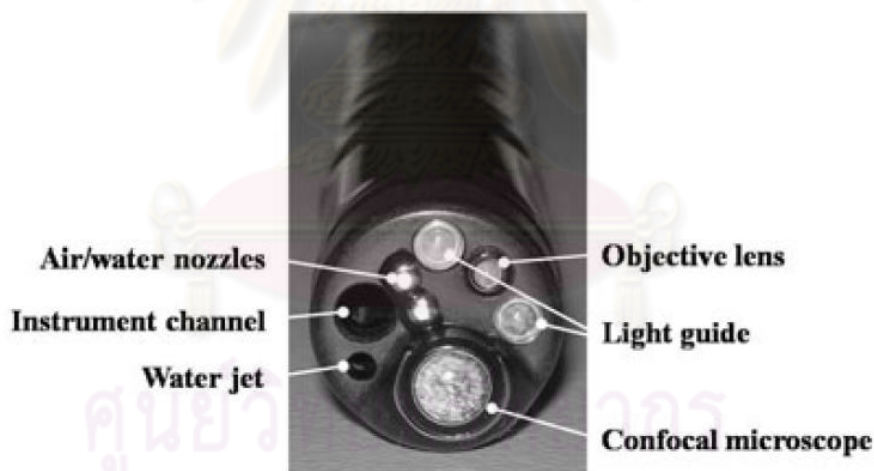
รูปที่ 1 แสดงภาพจากการส่องกล้องทางเดินอาหารด้วยกล้องคอนโฟคอล แสดงเชื้อแบคทีเรียในกระเพาะอาหารปกติ



รูปที่ 2 แสดงหลักการทำงานของกล้องคอนโฟคอล [13]

ในปัจจุบันกล้องคอนโฟคอลมี 2 ชนิด [3] คือชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) (รูปที่ 3) และ ชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) (รูปที่ 4) โดยกล้องทั้ง 2 ชนิดนี้มีความแตกต่างกันคือกล้องคอนโฟคอลชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) จะแสดงภาพที่ได้จะค่อนข้างชัดเจนกว่า (รูปที่ 5) เนื่องจากมี

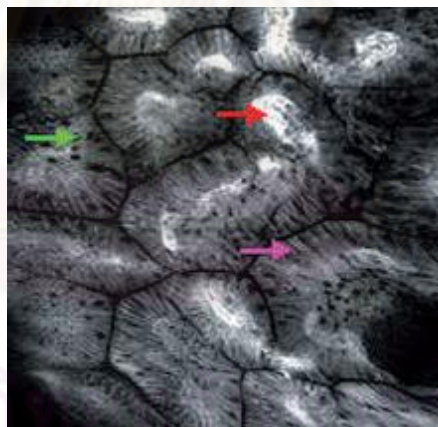
ความละเอียดของภาพในแนวด้านข้าง (Lateral resolution) มากกว่าคือเห็นภาพได้ตั้งแต่ 0.7 ไมครอน มีลำแสงในแนว Z ทำให้เห็นรายละเอียดของภาพได้มากกว่า มีพื้นที่ในการตรวจต่อหนึ่งภาพที่เห็นจากกล้องได้มากกว่า คือประมาณ 475 ไมครอน และสุดท้ายยังสามารถตรวจความผิดปกติที่ความลึกได้หลายระยะ โดยความลึกมากที่สุดที่สามารถตรวจได้คือ 250 ไมครอน [14, 15] ในขณะที่กล้องคอนโฟคอลชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) มีความละเอียดของภาพน้อยกว่า คือเห็นภาพได้เมื่อมีขนาดมากกว่า 1 ไมครอนขึ้นไป ไม่มีลำแสงในแนว Z มีพื้นที่ในการตรวจต่อหนึ่งภาพที่เห็นจากกล้องได้ต่างกันไป คือประมาณ 240-600 ไมครอน และสามารถตรวจความผิดปกติที่ความลึกเดียว แล้วแต่รุ่นของกล้องคือ ตั้งแต่ 60-200 ไมครอน [15, 16] แต่กล้องคอนโฟคอลชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง ก็มีข้อดีอยู่ที่ไม่สามารถใช้กับกล้องส่องทางเดินอาหารที่ใช้ในปัจจุบันได้ ต้องใช้กล้องพิเศษโดยเฉพาะเท่านั้น และยังจับภาพได้เพียงแค่ 1 ภาพต่อวินาที ซึ่งกล้องคอนโฟคอลชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไปนั้น สามารถนำสายนำสัญญาณไปใช้กับกล้องส่องทางเดินอาหารชนิดไหนก็ได้ และสามารถจับภาพได้มากถึง 12 ภาพต่อวินาที [14] โดยความแตกต่างของกล้องทั้งสองชนิดนี้ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2



รูปที่ 3 แสดงกล้องคอนโฟคอลชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) [15]



รูปที่ 4 แสดงรูปกล้องคอนโพลชนิดใช้สายที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าในกล้อง  
ส่องทางเดินอาหารที่ใช้ปกติ (Probe-based system) [21]



รูปที่ 5 แสดงภาพที่ได้จากกล้องคอนโพลชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง  
(Tip-based system)

ตารางที่ 2 แสดงความแตกต่างของกล้องคอนโฟคอลชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) เทียบกับชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system)

	ชนิดที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system)	ชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system)
ความคมชัดในแนวข้าง (Lateral resolution)	0.7 ไมครอน	1 ไมครอน
พื้นที่ในการตรวจ (Field of view)	475x475 ไมครอน	240x240 ไมครอน
แสงในแนว Z (Z-axis)	มี	ไม่มี
การนำไปประยุกต์ใช้ (Versatility)	ไม่มี	มี
ความลึกของภาพ (Imaging plane depth)	แตกต่างกันไป โดยลึกมากที่สุดคือ 250 ไมครอน	แสงที่ โดยลึกมากที่สุด คือ 200 ไมครอน
จำนวนภาพต่อวินาที	± 1	12

นอกจากกล้องที่ใช้ส่องในทางเดินอาหารแล้ว ยังต้องใช้สารเพื่อจับกับเซลล์เยื่อ ภาวะอาหารด้วย เพื่อให้แสงที่ส่งออกไปจากกล้อง มีการสะท้อนกับสารที่อยู่ในเซลล์ เพื่อให้เห็นภาพได้ ซึ่งในการศึกษานี้เลือกใช้สารฟลูออเรสซิน เนื่องจากโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย [16] มีรายงานการแพ้รุนแรงเพียง 1 รายงานในปี พ.ศ. 2529 โดยไม่ได้ยืนยันแน่ชัดว่าเกิดจากสารตัวนี้ [17] และหลังจากนั้นไม่พบรายงานการแพ้รุนแรงอีกเลย [18] โดยทำการฉีดสารฟลูออเรสซิน เข้าไปในเส้นเลือดดำ เพื่อให้สารนี้ไปจับกับเซลล์เยื่อ ภาวะอาหาร โดยเซลล์ที่ไม่มีเส้นเลือดเข้าไปจะไม่สะท้อนแสงออกมา เช่น globet cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีเมือก (mucin) อยู่ด้านในจึงไม่สะท้อนแสงฟลูออเรสซิน [12] ทำให้เห็นรูปร่างขอบ globet cell ได้ชัดเจน และเนื่องจากการวินิจฉัยความผิดปกติของเซลล์เยื่อ ภาวะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อ ลำไส้ นั้น อาศัยการพบ globet cell ที่อยู่ในเนื้อเยื่อของภาวะอาหารเป็นหลัก [19] การที่กล้องคอนโฟคอลสามารถเห็น globet cell ได้ชัดเจน จึงถือเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้กล้องคอนโฟคอลน่าจะเป็นอุปกรณ์ที่สามารถวินิจฉัยความผิดปกติของ



เซลล์ในระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ชนิดที่เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้และมะเร็งกระเพาะอาหาร ออกจากเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารปกติได้

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องพบว่ามีกรนำกล้องชนิดนี้ไปศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคทางเดินอาหารต่างๆมากมาย เช่น มะเร็งหลอดอาหาร [20, 21, 22] มะเร็งลำไส้ใหญ่ [21, 23, 24] การวินิจฉัยเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในทางเดินอาหาร [25, 26] มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกระเพาะอาหาร [27] และมะเร็งท่อทางเดินน้ำดี [28] นอกจากนี้ยังมีการนำกล้องคอนโฟคอลมาใช้ในการดูเนื้อเยื่อในทางเดินอาหารหลังจากทำการรักษาโดยใช้กล้องตัดชิ้นเนื้อที่เป็นมะเร็งออกไปแล้ว เพื่อดูว่ายังมีเนื้อเยื่อมะเร็งหลงเหลืออยู่อีกหรือไม่ [29] และคุณลักษณะของก้อนเนื้องอกในผู้ป่วยลำไส้อักเสบเรื้อรัง (IBD) [30, 31] และล่าสุดสามารถนำกล้องคอนโฟคอลมาดูความผิดปกติ หรือผังผืดในเนื้อตับได้ด้วย [32] นอกจากการตรวจในระบบทางเดินอาหารแล้ว กล้องคอนโฟคอลยังมีการศึกษาในระบบอื่นๆของร่างกายอีกด้วย เช่น ระบบทางเดินหายใจ [33] ระบบทางเดินปัสสาวะ [34,35] เป็นต้น และเนื่องจากเครื่องมือนี้ยังเป็นเครื่องมือที่ใหม่มาก การศึกษาที่ผ่านมาล้วนแล้วแต่เป็นการทำการศึกษาในระยะแรกทั้งสิ้น ยังต้องอาศัยการพัฒนาเครื่องมือ และแนวทางการทำการศึกษาวิจัยอีกมากในอนาคต โดยที่การศึกษาที่เกี่ยวกับการใช้กล้องคอนโฟคอลในการวินิจฉัยระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดเยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อบุลำไส้ ยังมีน้อยมากซึ่งพบเพียงการศึกษาเดียว [36] ซึ่งเป็นการศึกษาจากกล้องคอนโฟคอลที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) (รูปที่ 3) ถึงแม้ภาพที่ได้จะค่อนข้างชัดเจนดังได้กล่าวไปแล้ว (รูปที่ 5) แต่โดยปกติจะใช้เวลาในการทำหัตถการมากและยังไม่สามารถใช้กับกล้องส่องทางเดินอาหารที่ใช้ในปัจจุบันได้ ต้องใช้กล้องพิเศษโดยเฉพาะ [15, 36] ซึ่งในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลจากกล้องคอนโฟคอลชนิดใช้สายที่นำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) (รูปที่ 4) ซึ่งสะดวกกว่าและสามารถนำไปใช้ในชีวิตประจำวันได้ดีกว่าแบบเดิมมาใช้ในการศึกษาเพื่อหาการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารในการกลายเป็นมะเร็ง นอกจากนี้ในการศึกษาเดิมของกล้องคอนโฟคอลที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง [36] ใช้การสุ่มหาตำแหน่งความผิดปกติตามคำแนะนำในการสุ่มตรวจมะเร็งกระเพาะอาหาร [25] ดังนั้นการตรวจสุ่มแบบนี้ จึงไม่มีความแม่นยำในการหาความผิดปกติทั้งหมดในกระเพาะอาหาร เพราะการใช้กล้องคอนโฟคอลในการตรวจนั้น จะมีพื้นที่ในการตรวจที่เล็กมาก คือไม่เกิน 600 ไมครอนต่อหนึ่งภาพที่เห็น [14, 15] โดยกล้องที่ใช้ในการศึกษานี้ มีพื้นที่ในการตรวจ คือ 240 ไมครอนต่อหนึ่งภาพที่เห็น [14] ทำให้ไม่สามารถใช้กล้องคอนโฟคอลเพียงอย่างเดียวในการหาความผิดปกติทั้งกระเพาะอาหารได้ ร่วมกับในปัจจุบันนี้ยังไม่มีข้อมูลจากกล้องคอนโฟคอลชนิดใช้สายที่นำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) ซึ่งสะดวกกว่าและสามารถนำไปใช้ในชีวิตประจำวันได้ดีกว่าแบบเดิม ผู้วิจัยจึงคิดว่า

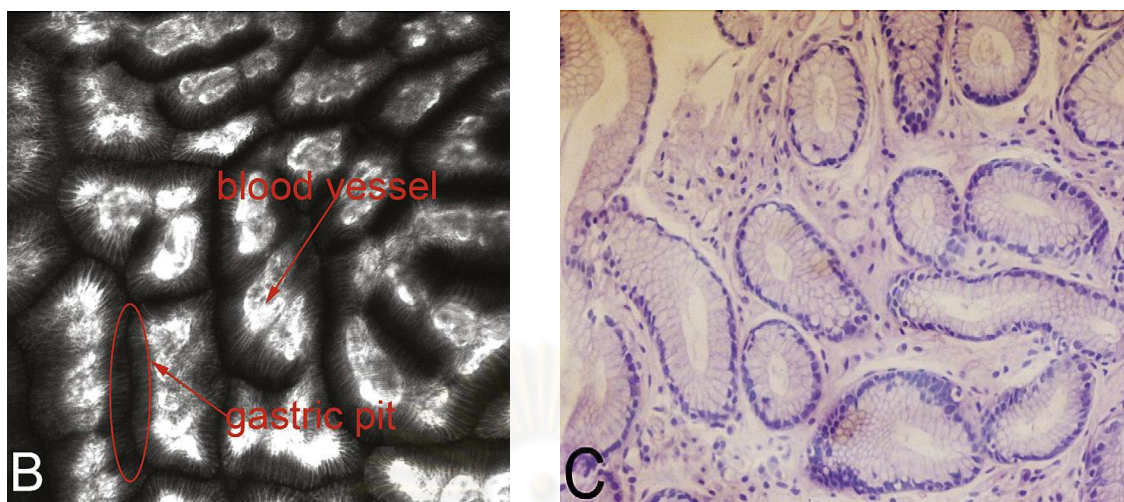


การใช้กล้อง Fujinon intelligent chromoendoscopy (FICE) ซึ่งเป็นกล้องที่ใช้หลักการของความแตกต่างของแสงสีต่างๆ มาทำให้เห็นรายละเอียดของภาพที่ชัดเจนยิ่งขึ้น [37] ร่วมกับใช้ระบบที่สามารถเพิ่มกำลังขยายได้ ทำให้ที่มีกำลังขยายสูง 100 เท่า เพื่อใช้ในการระบุตำแหน่งที่น่าจะมีความผิดปกติตั้งแต่เริ่มส่องกล้อง เพื่อลดระยะเวลาในการทำหัตถการ และทำให้สามารถระบุตำแหน่งที่น่าจะมีความผิดปกติได้ดียิ่งขึ้น และเมื่อพบตำแหน่งที่สงสัย จึงใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในกล้องที่ใช้อยู่เพื่อหารายละเอียดของความผิดปกติเพิ่มเติม น่าจะมีประโยชน์มากกว่าการใช้กล้องคอนโฟคอลเพียงอย่างเดียว

ผู้วิจัยได้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารและโรคมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อลำไส้ของการศึกษาที่ผ่านมา [20, 36] มาเป็นแนวทางอ้างอิงการวินิจฉัย สรุปได้ดังตาราง (ตารางที่ 3) โดยเกณฑ์การวินิจฉัยเหล่านี้ได้ดัดแปลงมาจากเกณฑ์การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา ซึ่งเป็นวิธีการวินิจฉัยมาตรฐาน และแสดงตัวอย่างของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอล ในลักษณะต่างๆ เทียบกับการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาซึ่งถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยดังแสดงในรูปที่ 6, 7, และ 8

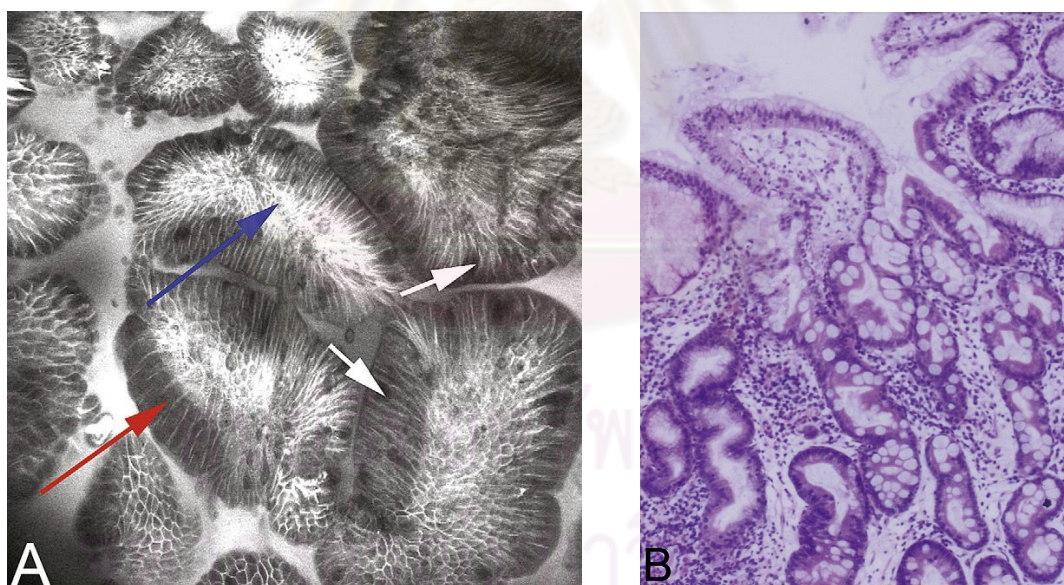
ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารและ โรคมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อลำไส้ [20, 36]

ชนิดเยื่อบุกระเพาะอาหาร	ลักษณะของเส้นเลือด	ลักษณะของเซลล์
เยื่อบุกระเพาะอาหารปกติ	Regular subepithelial capillary network	Regular columnar epithelial with round gland openings and cobblestone pattern(รูปที่ 6)
เยื่อบุกระเพาะอาหารระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร	Regular subepithelial capillary network	Goblet cell, Villiform shape of foveolar epithelial, columnar absorptive cell (รูปที่ 7)
มะเร็งกระเพาะอาหาร	Irregular capillary, vessel leakage, bright lamina propria	Black cells with irregular borders, disorganized cell (รูปที่ 8)



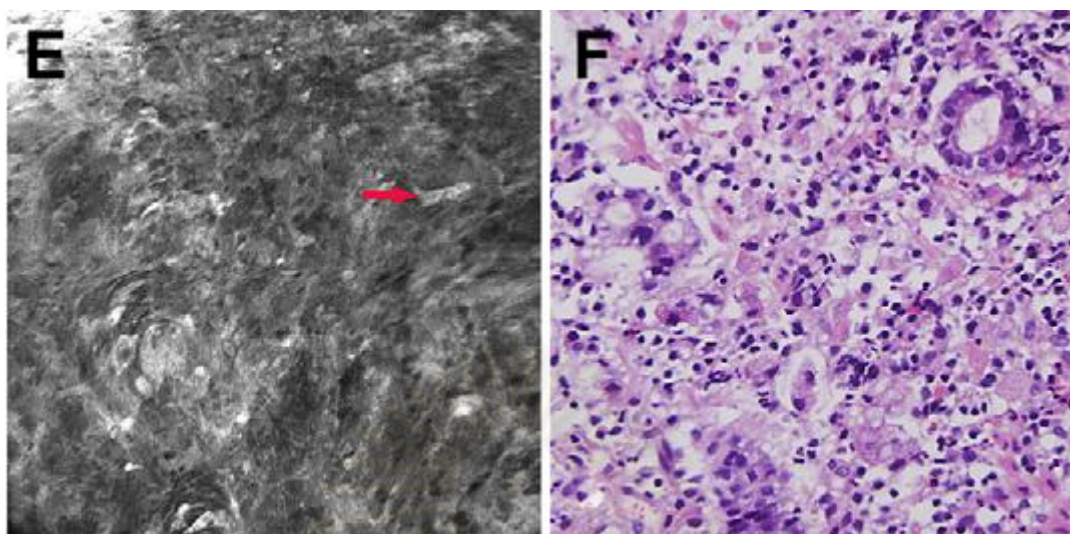
รูปที่ 6 แสดงลักษณะของเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารปกติ [38]

(B คือรูปจากกล้องคอนโฟคอล, C คือรูปที่ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยา)



รูปที่ 7 แสดงลักษณะของเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ [38]

(A คือรูปจากกล้องคอนโฟคอล, B คือรูปที่ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยา)



รูปที่ 8 แสดงลักษณะของมะเร็งกระเพาะอาหาร [39]

(E คือรูปจากกล้องคอนโฟคอล, F คือรูปที่ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยา)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อหาความสามารถของเครื่องมือโดยการดูความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอล ในการวินิจฉัยความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารในระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Gastric intestinal metaplasia) กับผลการตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

##### เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Gastric intestinal metaplasia) ในรพ.จุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552
2. อายุ 18-80 ปี
3. ผู้ป่วยยินยอมเข้ารับการตรวจโดยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

##### เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหาร หรือ ตัดต่อลำไส้
2. มีปัญหาเลือดออกแล้วหยุดยาก เช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะท้าย โรคไตวาย ผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือยาละลายลิ่มเลือดแล้วไม่สามารถหยุดยาได้
3. ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะตั้งครรถ์
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาฟลูออเรสซิน

##### ประชากร (Population)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือประชากรไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Gastric intestinal metaplasia) จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือประชากรไทยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Gastric intestinal metaplasia) จากการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาในประชากรที่มารับการตรวจโดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2551 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552

### 3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

Gastric intestinal metaplasia/dysplasia/neoplasim ใช้คำนิยามตาม Pavoda international classification [7] ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วในบทนำ

ภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Gastric intestinal metaplasia) หมายถึง เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารที่พบ goblet cell ซึ่งโดยปกติพบได้เฉพาะในผนังลำไส้เท่านั้น

ภาวะมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มต้น (Gastric dysplasia) หมายถึง ภาวะที่เซลล์มะเร็งไม่ลุกลามไปถึงชั้น lamina propria

### 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

อ้างอิงจากการศึกษาที่ใกล้เคียงกัน [36] พบว่าใช้ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ในการศึกษาวิจัยจำนวน 53 ราย และการศึกษานี้ยังไม่ได้นำข้อมูลจากผลการศึกษาไปใช้กับประชากรทั้งหมด ประกอบกับการศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ต่อเนื่องจากการศึกษาเดิม ซึ่งมีจำนวนประชากรที่ศึกษา 38 ราย จึงใช้ประชากรเดิม ร่วมกับการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ ( Gastric intestinal metaplasia) จากการตัดเยื่อบุกระเพาะอาหารระหว่างการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 รวมประมาณ 50 ราย

### 3.5 การดำเนินการวิจัย

#### การดำเนินการคัดผู้ป่วย

1. ติดต่อผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Gastric intestinal metaplasia) ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 เพื่อมาซักประวัติ ตรวจร่างกาย และรับทราบข้อมูลการวิจัย
2. ผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลรายละเอียดของโครงการวิจัยโดยละเอียด และผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนต้องลงชื่อให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) ก่อนเริ่มทำการศึกษาวิจัย
3. นัดวันส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นด้วยกล้องคอนโฟคอล โดยในวันส่องกล้องปฏิบัติดังนี้
  - ก. จัดเครื่องมือ อุปกรณ์ต่างๆ ให้พร้อม (รูปที่ 9, 10)



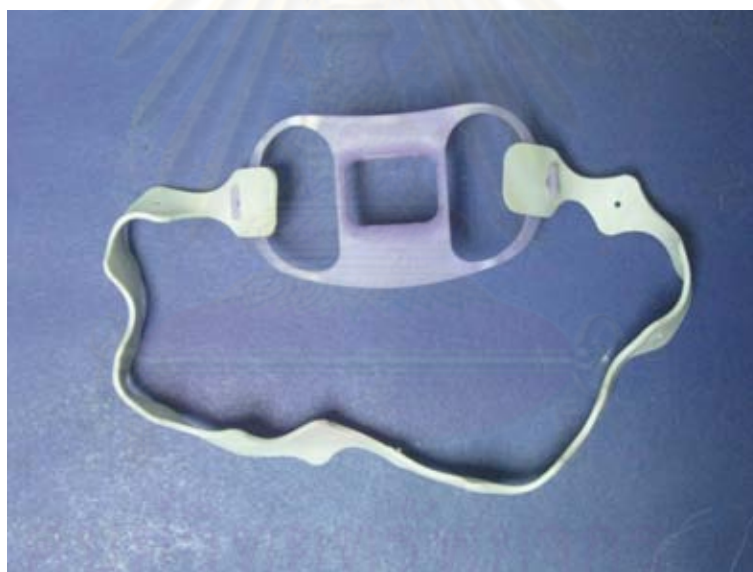
รูปที่ 9, 10 แสดงตัวอย่างการจัดอุปกรณ์ในห้องส่องกล้องทางเดินอาหาร

- ข. พยาบาลทำการพ่นยาชา (10% Xylocaine spray) (รูปที่ 11) ในลำคอผู้ป่วย, ใส่อุปกรณ์กันผู้ป่วยกัดกล้อง (รูปที่ 12), ฉีดยา meperidine (รูปที่ 13) ขนาด 0.5 มก. ต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย 1 กก. และ midazolam (รูปที่ 13) ขนาด 0.05 มก. ต่อน้ำหนักตัวผู้ป่วย 1 กก. เข้าสู่กระแสเลือด





รูปที่ 11 แสดงยาชาชนิดพ่นในลำคอ



รูปที่ 12 แสดงอุปกรณ์กันผู้ป่วยกัดค้ำพร้อมสายรัด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



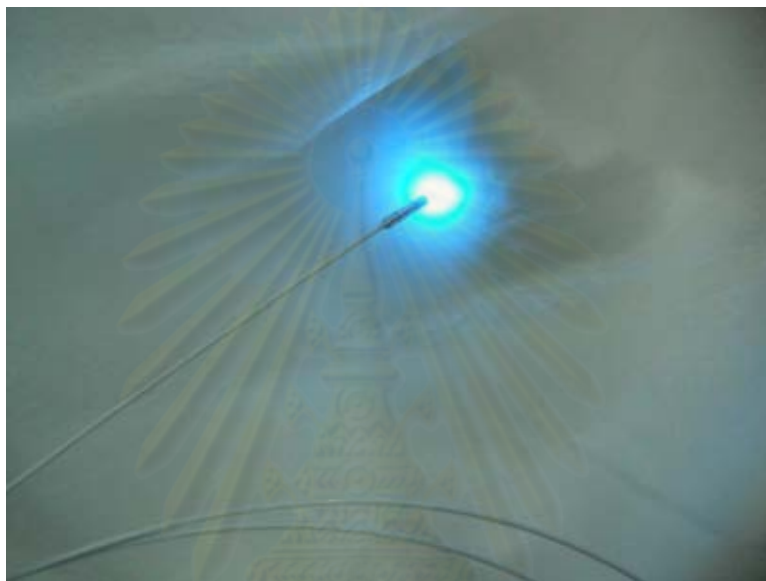
รูปที่ 13 แสดงยาที่ใช้ระงับความรู้สึก (meperidine และ midazolam) ชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ

- ก. นิโคตยาไฮโอซิน (Hyoscine) เข้าทางเส้นเลือดดำเพื่อลดการบีบตัวของลำไส้
- ง. ไส้ไซเมตติโคน (Simethicone) ผสมน้ำผ่านทางกล้องเพื่อลดการหลังเมือกและแก๊สในกระเพาะอาหาร
- จ. ใช้กล้องกำลังขยายสูง 100 เท่าในการระบุตำแหน่งความผิดปกติก่อน
- ฉ. นีดสาร 10% ฟลูออเรสซิน โซเดียม (Fluorescein sodium) 2.5 มล.(รูปที่ 14) ละลายน้ำเกลือให้เป็น 10 มล. เข้าทางเส้นเลือดดำ



รูปที่ 14 แสดงยา 10% ฟลูออเรสซิน โซเดียม (Fluorescein sodium)

- ข. ใส่สารนำสัญญาณคอนโพคอล (รูปที่ 15) เข้าไปในกล่องส่องทางเดินอาหาร เพื่อดูลักษณะความผิดปกติในตำแหน่งที่สงสัย บันทึกลักษณะความผิดปกติที่เห็นจากกล่องคอนโพคอล กดสายนำสัญญาณเพื่อระบุตำแหน่งที่ผิดปกติ และปกติตามที่เห็น หลังจากนั้นนำสายนำสัญญาณคอนโพคอลออกมา แล้วใส่อุปกรณ์เข้าไปตัดชิ้นเนื้อในทั้งในตำแหน่งที่ผิดปกติและปกติ ที่ทำสัญลักษณ์ไว้ในตอนแรก เก็บชิ้นเนื้อแยกกันเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา



รูปที่ 15 แสดงสารนำสัญญาณคอนโพคอลที่มีแสงสีฟ้า เพื่อใช้ในการวินิจฉัยความผิดปกติ

- ข. บันทึกข้อมูลการส่องกล้องลงในเครื่องบันทึกวิดีโอ ระหว่างการส่องกล้องคอนโพคอล
- ฉ. บันทึกระยะเวลาการส่องกล้อง และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น(ถ้ามี)
4. ส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา โดยพยาธิแพทย์ไม่ทราบผลการส่องกล้อง
  5. เปรียบเทียบรายงานทางพยาธิวิทยาของผลชิ้นเนื้อที่ตัดออกมา กับลักษณะที่ได้จากกล้องคอนโพคอล
  6. รายงานผลให้ผู้ป่วยทราบ
  7. นำภาพที่ถ่ายไว้จากการใช้กล้องคอนโพคอล มาให้แพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหาร อีก 5 ท่านที่ได้รับการอบรมมาก่อนหน้านี้ ดูภาพที่บันทึกไว้ คำนวณค่า kappa (Measure of agreement)
  8. คำนวณค่า kappa ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโพคอล กับผลการตรวจทางพยาธิวิทยา
  9. คำนวณระยะเวลาในการส่องกล้องเป็นค่าเฉลี่ย เพื่อประเมินความสามารถในการวินิจฉัยความผิดปกติของเยื่อกระเพาะอาหาร โดยใช้กล้องคอนโพคอล

### การดูแลผู้ป่วยภายหลังการส่องกล้อง

1. ผู้ป่วยทุกรายจะต้องนอนพักในบริเวณที่จัดเตรียมไว้เพื่อสังเกตอาการหลังจากส่องกล้องเป็นเวลาประมาณ 30 นาที ถึง 1 ชั่วโมง
2. หลังจากผู้ป่วยตื่นดี แพทย์ซักถามอาการและประเมินอีกครั้ง หลังจากนั้นจึงอนุญาตให้ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้

### การบันทึกข้อมูล

1. บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ภูมิภาค อาชีพ ประวัติการแพ้ยา โรคประจำตัว ประวัติการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และการกำจัดเชื้อ ประวัติการสูบบุหรี่ ดื่มเหล้า ประวัติการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารในครอบครัว ประวัติการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร
2. บันทึกระยะเวลาที่ทำให้ผลการ โดยเริ่มจับเวลาเมื่อใส่กล้องส่องทางเดินอาหารส่วนต้น เข้าในปากผู้ป่วย และสิ้นสุดการทำหัตถการเมื่อนำกล้องส่องทางเดินอาหารออกจากปากผู้ป่วย
3. บันทึกสัญญาณชีพในระหว่างทำหัตถการ ทุก 5-10 นาที
4. บันทึกลักษณะที่เห็นจากกล้องคอนโพลด์ ทั้งในตำแหน่งที่ปกติ และผิดปกติ
5. บันทึกภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น(ถ้ามี)

### **3.6 การรวบรวมข้อมูล**

เก็บข้อมูลจากสาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

### **3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล**

หาค่า kappa เพื่อประเมินความสอดคล้องกัน (Agreement) ซึ่งเป็นการบอกความสัมพันธ์ (Relationship) ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโพลด์กับผลการตรวจทางพยาธิวิทยาในการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อลำไส้ โดยมีการคำนึงถึงความเห็นพ้องต้องกันของแพทย์ท่านอื่นในการวินิจฉัย (Interobserver agreement) โดยคำนวณค่า kappa ก่อนนำข้อมูลมาวิเคราะห์

Continuous variables แสดงข้อมูลที่ได้เป็นค่าเฉลี่ย (Mean)

Categorical variables แสดงข้อมูลที่ได้เป็นจำนวนผู้ป่วยและร้อยละ (Percent)

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ในการรวบรวมผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Gastric intestinal metaplasia) จากผลทางพยาธิวิทยา ในรพ.จุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2552 สามารถรวบรวมผู้ป่วยได้ประมาณ 70 ราย ทางผู้ทำการวิจัยได้โทรศัพท์ไปหาผู้ป่วยเหล่านี้ โดยสามารถติดต่อผู้ป่วยที่ไม่อยู่ในเกณฑ์การคัดออก(Exclusion criteria) และมีผู้ยินยอมกลับมาส่งกล้องทางเดินอาหารด้วยกล้องคอนโฟคอล ทั้งหมด 50 ราย และหลังจากได้รับการส่งกล้องทางเดินอาหารด้วยกล้องคอนโฟคอล พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Gastric intestinal metaplasia) จำนวน 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 86%

#### ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลจากผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 50 ราย พบว่า มีอายุเฉลี่ยคือ  $63.1 \pm 13.5$  ปี เป็นเพศชายร้อยละ 58 มีโรคประจำตัว ร้อยละ 72 โดยส่วนมากจะมีโรคประจำตัวมากกว่า 1 ชนิด ขึ้นไป ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคเส้นเลือดสมองตีบ โรคไขข้อในเลือดสูง โรคไขข้ออักเสบ เป็นต้น โดยผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคนสามารถหยุดยาต้านเกร็ดเลือดได้ อย่างน้อย 7 วัน ก่อนมาส่งกล้องทางเดินอาหาร มีผู้ที่เคยมีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ร้อยละ 50 โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนได้รับการกำจัดเชื้อด้วยยาสูตรต่างๆ แต่ไม่ได้รับการทดสอบหลังรักษาว่าสามารถกำจัดเชื้อได้หมดหรือไม่ มีผู้สูบบุหรี่ร้อยละ 74 ดื่มแอลกอฮอล์ ร้อยละ 16 และมีผู้ที่มิประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ร้อยละ 6 (ตารางที่ 4)

หลังจากนั้น นำภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลนำมาเปรียบเทียบกับผลทางพยาธิวิทยา ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยพบว่าจากการตรวจทางพยาธิวิทยา มี 38 รายจาก 43 ราย ที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ โดยมีการคำนวณค่าความเห็นพ้องต้องกันของแพทย์ (Interobserver agreement) ในการอ่านภาพที่เห็น โดยคำนวณค่า kappa ของคำตอบของแพทย์ส่งกล้องทางเดินอาหารอีก 5 ท่าน ที่ได้รับการอบรมเรื่องการอ่านภาพ



ที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลมาก่อน โดยใช้วิธี Fleiss's kappa ได้ค่าเท่ากับ 0.83 ซึ่งถือว่ามีความเชื่อถือได้ที่เกือบสมบูรณ์ (Almost perfect of agreement)

หลังจากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ต่อ โดยนำผลที่ได้จากการตรวจด้วยกล้องคอนโฟคอลมาเทียบกับการตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งถือเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ จำนวน kappa ได้เท่ากับ 0.81 ซึ่งถือว่ามีความสอดคล้องกันระหว่างวิธีการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ ของกล้องคอนโฟคอลและการตรวจทางพยาธิวิทยาในระดับสูง หรือเกือบสมบูรณ์ (Almost perfect agreement) นอกจากนี้ยังพบว่ามีค่าผลลบหลวง (False negative) เพียงร้อยละ 3.5 และค่าผลบวกหลวง (False positive) ร้อยละ 16.2 และไม่พบการกลายเป็นมะเร็งในผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษา

จากการศึกษานี้พบว่าระยะเวลาในการส่องกล้องทางเดินอาหารโดยใช้กล้องคอนโฟคอลมีค่าเฉลี่ย คือ  $29.40 \pm 7.76$  นาที โดยระยะเวลาที่ใช้้น้อยที่สุดคือ 20 นาที และระยะเวลาที่ใช้มากที่สุดคือ 60 นาที ซึ่งระยะเวลาดังกล่าวเป็นระยะเวลาที่รวมทั้งหมดตั้งแต่ใส่กล้องเข้าไปในปากผู้ป่วยจนถึงนำกล้องออกจากตัวผู้ป่วย ซึ่งสามารถแบ่งระยะเวลาที่ใช้เป็น ระยะแรก คือช่วงที่ใช้กล้อง FICE ในการตรวจหาความผิดปกติโดยรวมก่อน ซึ่งใช้เวลาประมาณ 5 ถึง 10 นาที และระยะที่สองคือระยะเวลาที่ใช้ในการส่องด้วยกล้องคอนโฟคอลที่แท้จริงรวมทั้งระยะเวลาในการตัดชิ้นเนื้อมาส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งใช้เวลาประมาณ 20 ถึง 25 นาทีเท่านั้น

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ตารางที่ 4 แสดงเพศ อายุ ของผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อกระดูกเพาะอาหาร เปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้

	ผู้ป่วย (50 ราย)
เพศชาย	29(58.0%)
อายุเฉลี่ย ( $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน; ปี)	63.1 $\pm$ 13.5
มีโรคประจำตัว	36(72%)
ประวัติเคยมีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร	25(50%)
ประวัติการสูบบุหรี่	37(74%)
ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์	8(16%)
ประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร	3(6%)

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลแสดงผลของภาพที่ได้จากกล้องคอนโพลในการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อกระดูกเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (ผิดปกติ) เทียบกับผลทางพยาธิวิทยา

ภาพที่ได้จากกล้อง คอนโพล	ผลทางพยาธิวิทยา		รวม
	ผิดปกติ	ปกติ	
ผิดปกติ	36	7	43
ปกติ	2	55	57
รวม	38	62	100

## บทที่ 5

### อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอล กับการกลายของ เชื้อบูกระเพาะอาหาร โดยจากผลการศึกษาพบว่า กล้องคอนโฟคอลชนิดที่ชนิดใช้สายที่นำสัญญาณใส่ เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) มีค่าความสอดคล้องกันของวิธีการวินิจฉัย ภาวะเซลล์เชื้อบูกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เชือบุลาไส้ ด้วยกล้องคอนโฟคอลและการตรวจทาง พยาธิวิทยา อยู่ในระดับสูง (Almost perfect agreement) คือ ได้ค่า kappa เท่ากับ 0.81 ทำให้เครื่องมือนี้ อาจจะเหมาะสำหรับนำมาใช้ในการค้นหา และคัดกรอง (Screening) ภาวะเซลล์เชื้อบูกระเพาะอาหาร เปลี่ยนเป็นเซลล์เชือบุลาไส้ และ/หรือ โรคมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มต้นได้ในอนาคต

สาเหตุที่ทำให้การศึกษานี้มีค่าผลบวกลวง (False positive) มากถึงร้อยละ 16.2 นั้น อาจเกิดมา จากความไม่ชำนาญของผู้ทำการวิจัยเอง ทั้งนี้เนื่องจากความผิดพลาดที่เกิดขึ้นเกือบทั้งหมด คิดเป็น ร้อยละ 80% เกิดในช่วงครึ่งแรกของการดำเนินการศึกษาวิจัย ซึ่งเป็นระยะเวลาเริ่มต้นของการทำการ วิจัยทำให้ทักษะในการใช้กล้องอาจยังไม่ดีเพียงพอ นอกจากนี้ เมื่อกล้องคอนโฟคอลตรวจพบความ ผิดปกติ ผู้ทำการวิจัยต้องดึงสายนำสัญญาณกล้องคอนโฟคอลออกมาก่อนที่จะใส่อุปกรณ์ไปตัด ขึ้นเนื้อที่ผิดปกติ ซึ่งโดยปกติจะใช้สายนำสัญญาณกล้องคอนโฟคอลนั้นกดลงในตำแหน่งที่ผิดปกติ เพื่อทำสัญลักษณ์เอาไว้ ก่อนที่จะนำสายออกมาจากกล้อง แต่ในบางครั้งตำแหน่งที่ทำสัญลักษณ์ไว้ อาจไม่ชัดเจน ทำให้ตำแหน่งที่ทำการตัดชิ้นเนื้อคลาดเคลื่อนไม่ตรงกับตำแหน่งที่ผิดปกติจริงๆ ส่งผล ให้ค่าผลบวกลวง (False positive) สูงกว่าความเป็นจริง โดยวิธีแก้ไขปัญหารื่องความผิดพลาดใน การตัดชิ้นเนื้อคือ การนำกล้องส่องทางเดินอาหารที่มีช่องทางที่ใส่อุปกรณ์เข้าไปทำหัตถการใน ทางเดินอาหารได้สองช่องทาง (Double channel endoscopy) มาใช้แทน เพื่อให้สามารถใส่สายนำ สัญญาณคอนโฟคอล และอุปกรณ์ตัดชิ้นเนื้อเข้าไปได้ในคราวเดียวกัน

การศึกษานี้ทำการทดสอบความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอล และผลทาง พยาธิวิทยาเท่านั้น ไม่สามารถรายงานเป็นค่าความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) ค่า Positive predictive value (PPV) และค่า Negative predictive value (NPV) ซึ่งเป็นการวัดผลของ

Diagnostic Study เนื่องจากผู้ที่เข้าร่วมการศึกษานี้ทุกคนเคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้มาก่อนแล้ว ไม่ได้ทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ ซึ่งการนำผู้ป่วยที่เชื่อว่ามีความผิดปกติมาก่อนแล้วมาเข้าร่วมการศึกษานั้น ไม่ตรงกับเกณฑ์การวินิจฉัยของ Diagnostic Study ที่ต้องเริ่มต้นจากประชากรที่มีความเสี่ยง แต่ยังไม่ทราบว่าเป็น โรคหรือไม่เท่านั้น

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ในอดีตมีเพียงการศึกษาเดียวที่ศึกษาเกี่ยวกับการใช้กล้องคอนโฟคอลในการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ โดยได้ตีพิมพ์ลงในวารสารระดับนานาชาติในปี 2551 [36] ซึ่งเป็นการนำกล้องคอนโฟคอลที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) มาใช้ในการศึกษา กล้องชนิดนี้แม้จะมีความคมชัดของภาพมากกว่ากล้องที่ใช้ในการศึกษานี้ แต่มีข้อจำกัดในเรื่องอุปกรณ์ที่มีขนาดใหญ่ การจัดวางปลายกล้องเพื่อให้ได้ภาพในตำแหน่งที่ต้องการทำได้ยากกว่า และด้วยข้อจำกัดดังกล่าวทำให้โดยปกติจะต้องใช้เวลาในการทำหัตถการนานกว่ากล้องที่ใช้ในการศึกษานี้ โดยการศึกษาดังกล่าวสรุปผลการศึกษากว่ากล้องคอนโฟคอลมีค่าความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) ค่า Positive predictive value (PPV) และค่า Negative predictive value (NPV) ที่สูงมากคือมากกว่าร้อยละ 95 และรายงานค่าเฉลี่ยในการทำหัตถการเพียง 20 นาที ซึ่งน้อยกว่าการศึกษานี้ประมาณ 10 นาที แต่ถ้าดูระยะเวลาที่ทำการตรวจด้วยกล้องคอนโฟคอลอย่างเดียวพบว่า ระยะเวลาในการตรวจใกล้เคียงกันคือประมาณ 20 ถึง 25 นาที นอกจากนี้ในการศึกษาดังกล่าวทำการสุ่มตรวจแค่ 4 ตำแหน่งตามคำแนะนำในการสุ่มตรวจมะเร็งกระเพาะอาหาร [25] ทำให้ไม่ได้ดูความผิดปกติในตำแหน่งอื่นๆ รวมด้วย ซึ่งต่างกับการศึกษานี้ที่ใช้กล้อง Fujinon intelligent chromoendoscopy (FICE) ตรวจทั้งกระเพาะอาหาร เพื่อหาตำแหน่งความผิดปกติเบื้องต้นก่อน แล้วจึงใส่สายนำสัญญาณ คอนโฟคอลตรวจตำแหน่งที่น่าจะมีความผิดปกติอีกครั้ง ดังนั้นถ้าคิดรวมทั้งหมดแล้ว การศึกษาดังกล่าวมีผลการศึกษาในเรื่องระยะเวลาที่ทำการส่องกล้องไม่ได้ดีมากกว่าการศึกษานี้ ในทางตรงกันข้ามกลับด้อยกว่าการศึกษานี้ สำหรับในเรื่องผลการศึกษาในแง่ค่าความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) ค่า Positive predictive value (PPV) และค่า Negative predictive value (NPV) นั้น การศึกษาดังกล่าวสรุปผลความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหารเป็นภาพรวมของการตัดชิ้นเนื้อแบบสุ่มทั้ง 4 ตำแหน่ง คือถ้าพบความผิดปกติเพียง 1 ตำแหน่งจาก 4 ตำแหน่ง ก็ถือว่าผิดปกติทันที ทำให้ค่าความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) ค่า Positive predictive value (PPV) และค่า Negative predictive value (NPV) สูงกว่าความเป็นจริงเพราะไม่ได้เทียบความผิดปกติเป็นชิ้นต่อชิ้น (Head to head) เหมือนการศึกษานี้ ดังนั้นคุณค่าของการดำเนินการศึกษาวิจัยจึงต่างกัน และไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ นอกจากนี้คนไข้ที่รวบรวมเข้าในการศึกษาดังกล่าว มีจำนวนหนึ่งที่ทราบว่าภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้มาก่อนแล้ว ทำให้ผลการศึกษาจากการศึกษานี้มีค่าที่สูงกว่าที่ควรจะเป็น

เนื่องจากมีโอกาสพบความผิดปกติได้มากกว่าการตรวจในประชากรที่มีเฉพาะความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติเท่านั้น ดังนั้นการศึกษานี้อาจไม่สามารถรายงานผลการศึกษาเป็นค่าความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) ค่า Positive predictive value (PPV) และค่า Negative predictive value (NPV) ได้ เพราะไม่ใช่ลักษณะของ Diagnostic test ที่ถูกต้อง

อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวข้างต้นมีจุดเด่นคือ สามารถจำแนกความแตกต่างระหว่างภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ ชนิดที่ 1 (Type I) ซึ่งเป็นชนิดสมบูรณ์ (Complete metaplasia) คือมีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปเป็นเยื่อบุลำไส้ที่สมบูรณ์ และมีคุณสมบัติเหมือนกับลำไส้เล็ก คือสามารถหลั่งเปปไทด์ (Peptide) และดูดซึมสารอาหารได้ กับภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ชนิดที่ 2 (Type II) ซึ่งเป็นชนิดไม่สมบูรณ์ (Incomplete metaplasia) และ ชนิดที่ 3 (type III) ซึ่งเป็นชนิดที่ผสมผสานระหว่างชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 (Mixed type) โดยทั้ง 2 ชนิดหลังนี้มีลักษณะของเยื่อบุลำไส้ที่ไม่ครบถ้วนปะปนอยู่ในเยื่อบุกระเพาะอาหาร เช่น ไม่เห็น brush boarder ของลำไส้เล็ก และ/หรือ ลักษณะของ goblet cell มีรูปร่างผิดปกติ ไม่สมบูรณ์เหมือนกับที่เห็นในลำไส้เล็ก (Incomplete metaplasia with irregular mucous vacuoles, absence of brush borders, and difficult-to-identify absorptive enterocytes) เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 6 [7] โดยความผิดปกติชนิดที่ 1 นี้ไม่มีความเสี่ยงในการกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารในอนาคต ในขณะที่ความผิดปกติชนิดที่ 2 และ 3 มีโอกาสกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารได้ 20 เท่าเมื่อเทียบกับคนปกติ และนอกจากนั้นภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ชนิดที่ 3 มีโอกาสกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารระยะเริ่มแรกได้ร้อยละ 42 ในระยะเวลา 5 ปี [39]

ตารางที่ 6 แสดงคำนิยามทางพยาธิวิทยาของภาวะที่เยื่อบุกระเพาะอาหารแบ่งตัวผิดปกติเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (ตัดแปลงจาก Padova International Classification System) [7]

Definition	Histologic description
ภาวะที่เยื่อบุกระเพาะอาหารแบ่งตัวผิดปกติเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ (Gastric intestinal metaplasia)	<b>Type I</b> Closely resembles the morphology of the small intestine, with absorptive enterocytes, well-defined brush borders, and well-formed goblet cells.
	<b>Type II</b> Incomplete metaplasia with irregular mucous vacuoles, absence of brush borders, and difficult-to-identify absorptive enterocytes. Cells secrete mainly sialomucins.
	<b>Type III</b> Same as type II except cells secrete mainly sulfomucins.

โดยปกติปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้คือ การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ จะพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สูงถึงร้อยละ 43.1 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะพบภาวะนี้เพียงร้อยละ 6.2 และจากการติดตามผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นเวลา 10 ปี พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุกระเพาะอาหารไปเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ มากถึงร้อยละ 49 โดยมักเป็นชนิดที่ 1 และ 2 และจะไม่พบภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้เลยในกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร [40, 41] และนอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อได้รับการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้สามารถลดลงได้ เมื่อติดตามไปเป็นเวลา 5 ปี [40]

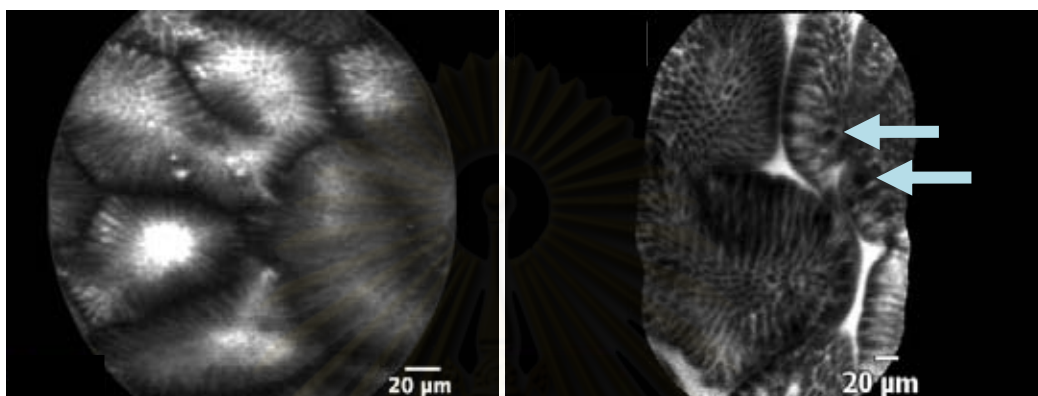
ส่วนสาเหตุอื่นๆที่เป็นปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิดภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้เช่น น้ำดีในกระเพาะอาหารที่พบร่วมกับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ภาวะพร่องวิตามินซี ภาวะขาดสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) การสูบบุหรี่ การฉายรังสี [42, 43] ภาวะ portohypertensive gastropathy ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง [44] และการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม เช่นการพบ ยีน Cdx2 [45] ดังนั้นการกำจัด รักษาหรือหลีกเลี่ยงสิ่งที่เป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้จึงมีความสำคัญ อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป และอาจจะสามารถลดโอกาสการเกิดเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารได้ในที่สุด



จะเห็นได้ว่าการแยกชนิดของภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ มีความสำคัญในการวางแผนการรักษาในอนาคต โดยถ้าสามารถแยกชนิดของภาวะนี้ได้ตั้งแต่ต้น ก็จะ สามารถวางแผนการรักษาได้ดีขึ้น ในปัจจุบันแนวทางการปฏิบัติในผู้ป่วยที่พบภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ คือแนะนำให้หาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และทำการรักษาถึงแม้จะพบแค่ผลตรวจเลือด (Serology) ผิดปกติในผู้ป่วยที่พบภาวะนี้ทุกราย และควรทราบชนิดของภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ โดยถ้าเป็นชนิดที่ 1 (Complete metaplasia) ไม่ต้องทำการตรวจติดตาม แต่ถ้าเป็นชนิดที่ 2 หรือ 3 (Incomplete metaplasia) หรือไม่ทราบว่าเป็นชนิดใด หรือเป็นชนิด Extensive GIM (คือภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้อย่างน้อย 2 ตำแหน่งในกระเพาะอาหาร หรือพบภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้แบบปานกลางถึงมาก จากการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นจำนวนตั้งแต่ 2 ชิ้นขึ้นไป) แนะนำให้ทำการตรวจติดตาม โดยทำการส่องกล้องทางเดินอาหาร ร่วมกับการตรวจระดับเปปซินोजินในเลือดหลังจากทราบผลครั้งแรกประมาณ 1 ปี และตรวจซ้ำทุก 3 ปี ถ้าพบความผิดปกติแบบครั้งแรก หรืออย่างใดอย่างหนึ่งที่กล่าวข้างต้น หรือ พบ Extensive atrophy (ระดับของเปปซินोजินหนึ่ง (Pepsinogen I) ต่ำกว่า 70 ไมครกรัมต่อลิตร และ อัตราส่วนของเปปซินोजินหนึ่งต่อสอง (Pepsinogen I/II ratio) ต่ำกว่า 3) (แผนภูมิที่ 2) และถ้าพบความผิดปกติ เช่น Dysplasia ให้ทำการตรวจติดตามหรือรักษาตามชนิดของ Dysplasia ที่พบ ทั้งนี้ การตรวจติดตามในผู้ที่มีภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ ควรทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงสูงในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารเท่านั้น อันได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาอยู่ในพื้นที่ที่มีความเสี่ยงสูง หรืออพยพมาจากประเทศที่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารสูง เช่น ญี่ปุ่น เกาหลี จีน เป็นต้น หรือมีบุคคลในครอบครัวเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร เท่านั้น [46] ดังนั้นการที่แพทย์สามารถทราบชนิดของภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ ได้จะเป็นประโยชน์ในการวางแผนการรักษาอย่างมาก ซึ่งการศึกษานี้ไม่สามารถบอกชนิดของภาวะดังกล่าวได้ตั้งแต่ทำการส่องกล้องทางเดินอาหาร ต้องรอผลทางพยาธิวิทยาอีกครั้ง ซึ่งเป็นเพราะว่าหลักการของการนำแสงและระบบของกล้อง ทำให้กล้องคอนโฟคอลชนิดที่ใช้สายนำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) มีความละเอียดของภาพน้อยกว่ากล้องคอนโฟคอลที่เลนส์จับภาพอยู่ที่ปลายกล้อง (Tip-based system) ดังได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ทำให้ไม่สามารถแยกชนิดของภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ได้ชัดเจน ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้ แต่โดยความเป็นจริงแล้ว ในปัจจุบันยังจำเป็นต้องตัดชิ้นเนื้อในตำแหน่งที่ผิดปกติ เพื่อส่งตรวจยืนยันความผิดปกติโดยการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นจึงอาจยังไม่จำเป็นต้องบอกรายละเอียดความผิดปกติทั้งหมดตั้งแต่การส่องกล้องครั้งแรก เนื่องจากในปัจจุบันยังจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาเพิ่มเติม และเพียงแค่การที่สามารถตัดชิ้นเนื้อออกมา



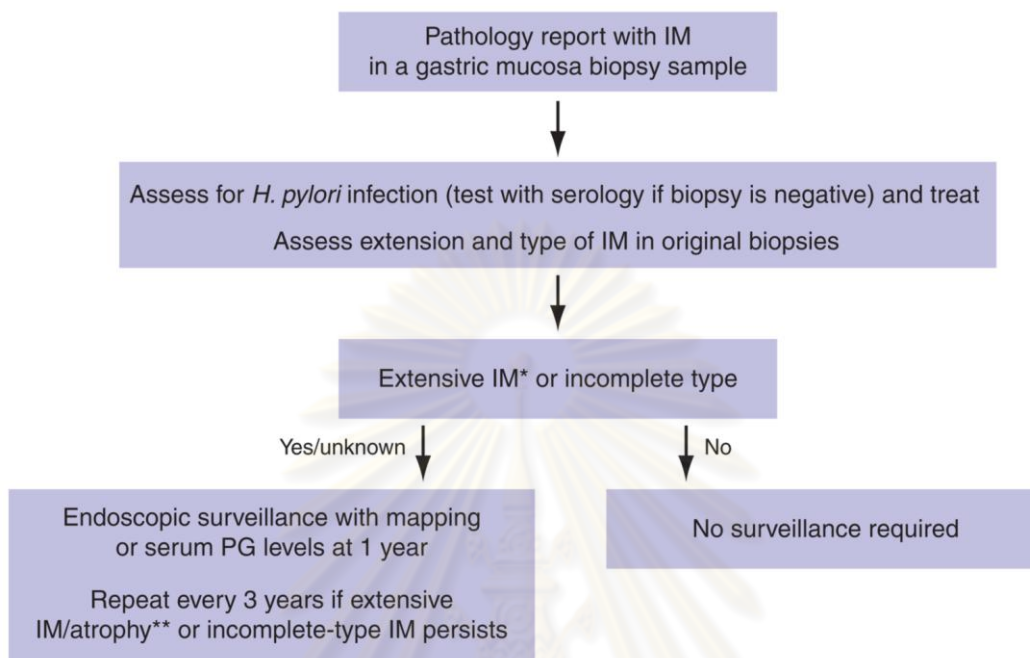
ผิดปกติได้ในตำแหน่งที่ถูกต้อง ก็มีประโยชน์อย่างมากในการวินิจฉัยความผิดปกติ หรือรอยโรค รวมถึงสามารถวางแผนแนวทางการรักษาและตรวจติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้มากเพียงพอแล้ว โดยภาพที่ได้จากการศึกษานี้ได้แสดงไว้ในภาพที่ 16 และ 17



รูปที่ 16 และ 17 แสดงภาพเยื่อบุกระเพาะอาหารปกติ และ เยื่อบุกระเพาะอาหารที่เปลี่ยนแปลงเป็น เยื่อล่ำไส้ที่ได้จากการศึกษานี้ (ลูกศร คือตำแหน่งของ Goblet cells)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการปฏิบัติ และตรวจติดตามในผู้ที่มีภาวะ GIM [46]



- \***Extensive IM** คือ พบ ภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้อย่างน้อย 2 ตำแหน่งในกระเพาะอาหาร หรือพบภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้แบบปานกลาง ถึงมาก จากการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเป็นจำนวนตั้งแต่ 2 ชิ้นขึ้นไป
- \*\***Extensive atrophy** คือ ระดับของเปปซินโนเจน หนึ่ง (Pepsinogen I) ต่ำกว่า 70 ไมครกรัมต่อลิตร และอัตราส่วนของเปปซินโนเจนหนึ่งต่อสอง (Pepsinogen I/II ratio) ต่ำกว่า 3

ในปัจจุบัน ยังมีข้อจำกัดที่สำคัญอีกอย่างของการใช้กล้องคอนโพลในการตรวจความผิดปกติของเยื่อบุต่างๆในร่างกาย คือกล้องชนิดนี้ให้แต่ภาพขาว-ดำ ไม่สามารถให้ภาพสีได้ [3] ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยภาวะ dysplasia ได้ดี ซึ่งโดยปกติลักษณะทางพยาธิวิทยาของ dysplasia หรือ noninvasive neoplasia หรือ intraepithelial neoplasia คือภาวะที่เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารเปลี่ยนแปลงไป โดยมีลักษณะของนิวเคลียสของเซลล์สีคล้ำมากขึ้น มีการเรียงตัวมากกว่า 1 ชั้น แต่ยังไม่แทรก ลงมาต่ำกว่าชั้นเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร (Epithelium) และนอกจากนี้ภาวะ dysplasia ยังแบ่งเป็น low-grade และ high-grade dysplasia [20] ซึ่งมีแนวทางการตรวจติดตามแตกต่างกัน [47] การย้อมสี Hematoxylin and eosin (H & E) สามารถทำให้เห็นความผิดปกติเหล่านี้ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น ซึ่งเป็นประโยชน์อย่างมากในการบอกรายละเอียด และชนิดของความผิดปกติที่เห็นในการกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร การที่ไม่สามารถแยกสีของเซลล์ที่เห็น ร่วมกับภาพที่ยังไม่สามารถเห็นรายละเอียดของความผิดปกติได้เหมือนกับการตรวจทางพยาธิวิทยาอย่างที่กล่าวไปแล้วข้างต้นนั้น กลายเป็น

ข้อจำกัดที่สำคัญอย่างยิ่งในปัจจุบัน ที่ทำให้กล้องคอนโพลยังไม่สามารถมาทดแทนการตรวจทางพยาธิวิทยาโดยสมบูรณ์ได้ มีการศึกษาล่าสุดเกี่ยวกับการวินิจฉัยภาวะ dysplasia หรือ intraepithelial neoplasia พบว่ามีค่าความสอดคล้องกัน (kappa) ระหว่างกล้องคอนโพล กับผลทางพยาธิวิทยา เพียงแค่ 0.71 (Substantial agreement) และมีความไวในการแยกภาวะ high-grade ออกจาก low-grade dysplasia เพียงร้อยละ 66.7 แต่มีความเฉพาะเจาะจงในการแยกความผิดปกติอยู่ที่ร้อยละ 88.0 [48] การพัฒนาความสามารถของกล้องในดียิ่งขึ้น โดยเน้นที่แก้ไขข้อด้อยของกล้องคอนโพลที่มีอยู่ในปัจจุบัน อาจจะเป็นความหวังที่จะทำให้กล้องคอนโพลเข้ามาทดแทนการตรวจทางพยาธิวิทยาได้ในอนาคต โดยเฉพาะในกลุ่มคนที่ไม่สามารถตัดชิ้นเนื้อไปตรวจได้ เนื่องจากมีโอกาสเลือดออกได้ง่าย เช่นผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด และไม่สามารถหยุดยาได้ เป็นต้น

นอกจากนั้นการศึกษานี้ยังได้ปรับเปลี่ยนเกณฑ์การวินิจฉัยระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อぶลาไส้ ให้กระชับและง่ายต่อการวินิจฉัยมากขึ้น โดยดูความผิดปกติเพียง 2 อย่างคือ ต้องพบว่ามี goblet cell โดยจะมีลักษณะ Villous-like gastric epithelium หรือไม่ก็ได้ ร่วมกับเส้นเลือดที่ปกติจากกล้องคอนโพล โดยบางครั้งอาจพบว่าเส้นเลือดมีรูปร่างที่ไม่เป็นเส้นตรงบ้าง แต่ยังคงเห็นรูปร่างเส้นเลือดชัดเจน เมื่อพบลักษณะทั้ง 2 อย่างนี้ ก็สามารถวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อぶลาไส้กระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อぶลาไส้ได้ ซึ่งมีค่าความถูกต้อง (Accuracy) ของเกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัยอยู่ที่ร้อยละ 88.3 (ค่านี้ดูน้อยกว่าความเป็นจริงจากเหตุผลข้างต้น) โดยเกณฑ์การวินิจฉัยนี้เมื่อนำมาให้แพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหาร 5 ท่าน ศึกษาและฝึกการอ่านภาพด้วยแบบฝึกหัดภาพเคลื่อนไหวเพียง 20 ภาพ ก็สามารถวินิจฉัยระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเยื่อぶลาไส้ได้ถูกต้องเกือบทั้งหมด โดยคำนวณค่าความเห็นพ้องต้องกันของการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อぶลาไส้กระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อぶลาไส้ (kappa) ได้เท่ากับ 0.83 ซึ่งถือได้ว่ามีความเชื่อถือได้ที่เกือบสมบูรณ์ (Almost perfect of agreement) เป็นการบ่งบอกว่าการใช้เกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าวสามารถเรียนรู้ได้ไม่ยาก และสามารถนำมาใช้ได้จริง

อย่างไรก็ตาม กล้องคอนโพลทั้ง 2 ชนิดก็ยังมีข้อจำกัดในเรื่องการนำมาใช้อยู่หลายประการ ได้แก่ 1) ต้องอาศัยผู้ที่มีประสบการณ์ในการใช้กล้องเพื่อทำการส่องกล้องเนื่องจากเป็นอุปกรณ์ใหม่ ต้องอาศัยผู้ที่มีทักษะและได้รับการฝึกฝนเป็นอย่างดี เพราะโดยปกติแล้วขณะที่ทำการตรวจนั้นภาพที่ได้จะเคลื่อนไหวเร็วมาก ถ้าไม่มีความชำนาญในการควบคุมกล้อง อาจทำให้ไม่สามารถจับภาพความผิดปกติได้ 2) เป็นอุปกรณ์ที่มีราคาสูงมาก ถ้าคิดราคาโดยเฉลี่ยในการทำการส่องกล้องคอนโพล 1 ครั้งเพื่อการศึกษาวิจัย ซึ่งจำเป็นต้องบันทึกภาพด้วยนั้น ราคาประมาณ 20,000 บาทต่อครั้ง แต่ในอนาคต ถ้านำมาใช้จริงก็ไม่จำเป็นต้องบันทึกภาพ ราคาจะใกล้เคียงกับการส่องกล้องทางเดินอาหารทั่วไปคือประมาณ 3,000 ถึง 4,000 บาท และ 3) ต้องทำให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัวจริง

จะได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำ ถึงแม้ในการศึกษาล่าสุด ก็ยังมีความเห็นว่ากล้องคอนโฟคอลจำเป็นต้องมีการพัฒนาอีกมากในอนาคต [49, 50]

โดยสรุปภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลชนิดที่ชนิดใช้สายที่นำสัญญาณใส่เข้าไปในตัวกล้องที่ใช้ปกติทั่วไป (Probe-based system) และการตรวจทางพยาธิวิทยา มีความสอดคล้องกันในการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ที่อยู่ในระดับสูง (Almost perfect agreement) น่าจะนำไปใช้เป็นอุปกรณ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารเปลี่ยนเป็นเซลล์เยื่อบุลำไส้ ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารได้ในอนาคต อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อจำกัดของเครื่องมืออยู่หลายประการดังได้กล่าวข้างต้น และควรต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร เช่นมีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร และยังไม่เคยทราบความผิดปกติในกระเพาะอาหารมาก่อน เพื่อจะได้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในประชากรทั่วไปได้ และเพื่อที่จะได้สามารถคำนวณค่าความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) ค่า Positive predictive value (PPV) และค่า Negative predictive value (NPV) ของเครื่องมือได้ด้วย



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. **CA Cancer J Clin.** 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
- [2] Thong-Ngam D, Tangkijvanich P, Mahachai V, Kullavanijaya P. Current status of gastric cancer in Thai patients. **J Med Assoc Thai.** 2001 Apr;84(4):475-482.
- [3] Meining A. Confocal endomicroscopy. **Gastrointest Endosc Clin N Am.** 2009 Oct;19(4):629-35.
- [4] Munoz N, Correa P, Cuello C, Duque E. Histologic types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas. **Int J Cancer.** 1968 Nov 15;3(6):809-18.
- [5] Muñoz N, Matko I. Histological types of gastric cancer and its relationship with intestinal metaplasia. **Recent Results Cancer Res.** 1972; 39:99-105.
- [6] Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. **J Clin Invest.** 2007 Jan;117(1):60-9.
- [7] Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: The Padova international classification. **Am J Surg Pathol.** 2000 Feb;24(2):167-76.
- [8] Imraporn B, Jutaghokiat S, Wisedopas, et al. Validity of Magnify NBI for Gastric Intestinal Metaplasia Targeted Biopsy. **Gastrointest Endosc.** 2008;67:AB280.

- [9] Imraporn B, Jutaghokiat S, Wisedopas, et al. Validity of Magnify NBI for Gastric Intestinal Metaplasia Targeted Biopsy. **Gastrointest Endosc.** 2009;69:AB182.
- [10] Evans JA, Nishioka NS. Endoscopic confocal microscopy. **Curr Opin Gastroenterol.** 2005;21(5):578-84.
- [11] Pitris C, Jesser C, Boppart SA, Stamper D, Brezinski ME, Fujimoto JG. Feasibility of optical coherence tomography for high-resolution imaging of human gastrointestinal tract malignancies. **J Gastroenterol.** 2000;35(2):87-92.
- [12] Polglase AL, McLaren WJ, Skinner SA, Kiesslich R, Neurath MF, Delaney PM. A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract. **Gastrointest Endosc.** 2005;62(5):686-95.
- [13] ASGE Technology Committee, Kantsevov SV, Adler DG, et al. Confocal laser endomicroscopy. **Gastrointest Endosc.** 2009;70:197-200.
- [14] Bisschops R, Bergman J. Probe-based confocal laser endomicroscopy: scientific toy or clinical tool? **Endoscopy.** 2010 Jun;42(6):487-9.
- [15] Nguyen NQ, Leong RW. Current application of confocal endomicroscopy in gastrointestinal disorders. **J gastroenterol Hepatol.** 2008 Oct;23(10):1483-91.
- [16] Musa F, Muen WJ, Hancock R, Clark D. Adverse effects of fluorescein angiography in hypertensive and elderly patients. **Acta Ophthalmol Scand.** 2006;84(6):740-2.
- [17] Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. Fluorescein angiography complication survey **Ophthalmology.** 1986 May;93(5):611-7.



- [18] Wallace MB, Meining A, Canto MI, et al. The safety of intravenous fluorescein for confocal laser endomicroscopy in the gastrointestinal tract. **Aliment Pharmacol Ther.** 2010 Mar;31(5):548-52.
- [19] Morson BC, Dawson IMP. **Morson and Dawson's gastrointestinal pathology** 3<sup>rd</sup> edition. Oxford (Oxfordshire): Blackwell Scientific; 1990.
- [20] Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. **Clin Gastroenterol Hepatol.** 2006 Aug;4(8):979-87.
- [21] De Palma GD. Confocal laser endomicroscopy in the "in vivo" histological diagnosis of the gastrointestinal tract. **World J Gastroenterol.** 2009 Dec 14;15(46):5770-5.
- [22] Dunbar KB, Okolo P 3rd, Montgomery E, Canto MI. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. **Gastrointest Endosc.** 2009;70:645-54.
- [23] Xie XJ, Li CQ, Zuo XL, et al. Differentiation of colonic polyps by confocal laser endomicroscopy. **Endoscopy.** 2011 Feb;43(2):87-93.
- [24] Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. **Gastroenterology.** 2004 Sep;127(3):706-13.

- [25] 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 Oct;20(10):1161-81.
- [26] Wang P, Ji R, Yu T, et al. Classification of histological severity of Helicobacter pylori-associated gastritis by confocal laser endomicroscopy. **World J Gastroenterol.** 2010 Nov 7;16(41):5203-10.
- [27] Trovato C, Sonzogni A, Ravizza D, et al. Confocal laser endomicroscopy diagnosis of gastric adenocarcinoma in a patient treated for gastric diffuse large-B-cell lymphoma. **Dig Liver Dis.** 2009 June;41(6):447-9.
- [28] Loeser CS, Robert ME, Mennone A, Nathanson MH, Jamidar P. Confocal endomicroscopic examination of malignant biliary strictures and histologic correlation with lymphatics. **J Clin Gastroenterol.** 2011 Mar;45(3):246-52.
- [29] Ji R, Zuo XL, Li CQ, Zhou CJ, Li YQ. Confocal endomicroscopy for in vivo prediction of completeness after endoscopic mucosal resection. *Surg Endosc.* 2010 Dec 7. [Epub ahead of print]
- [30] Basseri RJ, Basseri B, Papadakis KA. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol.** 2011 Feb;5(1):59-66.
- [31] Van den Broek FJ, van Es JA, van Eeden S, et al. Pilot study of probe-based confocal laser endomicroscopy during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis. **Endoscopy.** 2011 Feb;43(2):116-22.

- [32] Mennone A, Nathanson MH. Needle-based confocal laser endomicroscopy to assess liver histology in vivo. **Gastrointest Endosc.** 2011 Feb;73(2):338-44.
- [33] Fuchs FS, Zirlik S, Hildner K, et al. Fluorescein-aided confocal laser endomicroscopy of the lung. **Respiration** 2011;81(1):32-8.
- [34] Sonn GA, Jones SN, Tarin TV, et al. Optical biopsy of human bladder neoplasia with in vivo confocal laser endomicroscopy. **J Urol.** 2009 Oct;182(4):1299-305.
- [35] Wiesner C, Jäger W, Salzer A, et al. Confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of urothelial bladder neoplasia: a technology of the future? **BJU Int.** 2011 Feb;107(3):399-403.
- [36] Guo YT, Li YQ, Yu T, Zhang TG, Zhang JN, Liu H et al. Diagnosis of gastric intestinal metaplasia with confocal laser endomicroscopy in vivo: a prospective study. **Endoscopy.** 2008 Jul;40(7):547-53.
- [37] Parra-Blanco A, Jiménez A, Rembacken B, González N, Nicolás-Pérez D, Gimeno-García AZ, et al. Validation of Fujinon intelligent chromoendoscopy with high definition endoscopes in colonoscopy. **World J Gastroenterol.** 2009 Nov;15(42):5266-73.
- [38] Zhang JN, Li YQ, Yu T, et al. Classification of gastric pit patterns by confocal endomicroscopy. **Gastrointest Endosc.** 2008 May;67(6):843-53.
- [39] Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. **Gut.** 1991 Oct;32(10):1110-3.

- [40] Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter*. 2001 Dec;6(4):294-9.
- [41] de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. **Gastroenterology**. 2008 April;134(4):945-52.
- [42] Tsukamoto T, Mizoshita T, Tatematsu M. Gastric-and-intestinal mixed-type intestinal metaplasia: aberrant expression of transcription factors and stem cell intestinalization. **Gastric Cancer**. 2006;9(3):156-66.
- [43] Walker MM. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? *Gut*. 2003 Jan;52(1):1-4.
- [44] İbrişim D, Cevikbaş U, Akyüz F, Poturoğlu S, Ahishali E, Güllüoğlu M, et al. Intestinal metaplasia in portal hypertensive gastropathy: a frequent pathology. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2008 Sep;20(9):874-80.
- [45] Gutiérrez-González L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. **Dig Liver Dis**. 2008 Jul;40(7):510-22.
- [46] Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. **Am J Gastroenterol**. 2010 Mar;105(3):493-8.
- [47] Kyrilagkitsis I, Karamanolis DG. Premalignant lesions and conditions for gastric adenocarcinoma: diagnosis, management and surveillance guidelines. **Hepatogastroenterology**. 2003 Mar-Apr;50(50):592–600.

- [48] Li Z, Yu T, Zuo XL, et al. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia: a feasibility study. **Gastrointest Endosc.** 2010 Dec;72(6):1146-53.
- [49] Li CQ, Li YQ. Endomicroscopy of intestinal metaplasia and gastric cancer. **Gastroenterol Clin North Am.** 2010 Dec;39(4):785-96.
- [50] Othman MO, Wallace MB. Confocal laser endomicroscopy: is it prime time? **J Clin Gastroenterol.** 2011 Mar;45(3):205-6.



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

## ตัวอย่างแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

การศึกษาความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลกับการกลายของ  
เซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหาร

1. ลำดับที่ .....   NO  
วันที่บันทึก .....   --   --      
วันที่ทำการส่องกล้อง.....   --   --

## ข้อมูลส่วนตัว

2. อายุ..... ปี(นับถึงวันเกิดครั้งสุดท้าย)   AGE  
3. เพศ  01 ชาย  02 หญิง SEX  
4. เชื้อชาติ  01 ไทย  02 ต่างชาติ NATION  
5. ที่อยู่ปัจจุบัน  01 กรุงเทพฯ  02 ต่างจังหวัด (ระบุจังหวัด)..... ADD  
6. อาชีพ  01 ข้าราชการ OCUA  
 02 รัฐวิสาหกิจ  
 03 ลูกจ้าง หรือ รับจ้าง  
 04 ประกอบธุรกิจส่วนตัว  
 05 อื่นๆ .....
5. ประวัติการแพ้ยา  01 ไม่มี  02 มีระบุ.....ALLER  
6. ยาที่ใช้ประจำ  01 ไม่มี  02 มีระบุ.....MED  
7. ประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วย  01 ไม่มี  02 มีระบุ.....DISEASE  
8. History of H.pylori infection  01 ไม่มี  02 มีระบุ when.....HP

- Eradicated  
Regimen.....
- Non-eradicate
9. Smoking  01 ไม่มี  02 มีระบุ.....SMOKE
10. Alcohol use  01 ไม่มี  02 มีระบุ.....ALCOHOL  
 01 < 10 g/day AMOUNT  
 02 > 10 g/day
11. Family history of CA stomach  01 ไม่มี  02 มีระบุ.....FAM\_CA\_S
12. History of gastric ulcer  01 ไม่มี  02 มีระบุ.....ULCER

#### ข้อมูลการทำ confocal endomicroscope

13. Date of endoscope..... Time..... to .....
14. Sedative drug/dose.....Time.....
15. Hyoscine 10 mg IV Time.....
16. 10% Fluorescein Dose .....Time.....

17. Vital sign  01 Stable  02 Unstable .....VITAL\_S

18.1 Endoscopic diagnosis1  01 Normal  02 Inflammation ENDO\_DIAG1

03 GIM  04 Gastric dysplasia  05 Gastric cancer

Description.....

18.2 Endoscopic diagnosis2  01 Normal  02 Inflammation ENDO\_DIAG2

03 GIM  04 Gastric dysplasia  05 Gastric cancer

Description.....

19. Total duration of endoscopy.....hr.....min   --   TIME

20. Complication during endoscope  01 No  02 Yes, specified.....COMPLICATI

**Pathological Report**

22.1 Pathology diagnosis  01 Normal  02 Inflammation PATHO1

03 GIM  04 Gastric dysplasia  05 Gastric cancer

Description.....

.....

22.2 Pathology diagnosis  01 Normal  02 Inflammation PATHO2

03 GIM  04 Gastric dysplasia  05 Gastric cancer

Description.....

.....



## ภาคผนวก ข

### ตัวอย่างข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ การศึกษาความสามารถในการวินิจฉัยระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารด้วยกล้อง

คอนโปกอล

แพทย์ผู้ทำการวิจัย แพทย์หญิงรภัส พิทยานนท์

ที่อยู่ สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร ตึกพร้อมพันธ์ ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โทร. 0-2256-4265 โทรศัพท์เคลื่อนที่ 08-1313-2112

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

ที่อยู่ สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร ตึกพร้อมพันธ์ ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โทร. 0-2256-4265

### วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโปกอลกับการกลายของเซลล์เยื่อ  
กระเพาะอาหาร

### รายละเอียดของการศึกษาวิจัย

ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการสอบถามประวัติและการตรวจร่างกายโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย  
ในระหว่างการทำการส่องกล้องทางเดินอาหารผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการให้ยาระงับความรู้สึก  
และยาแก้ปวดทางหลอดเลือดดำ ซึ่งผู้เข้าร่วมโครงการจะไม่รู้สึกร่างกายและไม่เจ็บปวดระหว่างการทำ  
หัตถการ เมื่อพบตำแหน่งที่สงสัยว่าจะมีความผิดปกติ ผู้ทำการวิจัยบอกให้พยาบาลฉีดสาร  
ฟลูออเรสซิน โซเดียม เข้าไปในเส้นเลือดดำผ่านทางเข็มล่อยที่ค้างไว้ที่หลังมือ และผู้ทำการวิจัยจะได้  
สายนำสัญญาณคอนโปกอลเข้าไปในกล้องเดิม เพื่อการตรวจที่ละเอียดยิ่งขึ้น และตัดชิ้นเนื้อตำแหน่ง  
ที่สงสัยว่ามีความผิดปกติส่งตรวจทางพยาธิวิทยา ระหว่างทำหัตถการผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการ



ตรวจสัญญาณชีพอย่างต่อเนื่องและใกล้ชิด หลังทำการหัตถการ ผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับเฝ้าติดตามอาการในโรงพยาบาลเป็นเวลา 30 นาทีถึง 1 ชั่วโมงหลังจากให้ออกจากโรงพยาบาล แพทย์ผู้วิจัยจะโทรศัพท์ไปติดตามอาการและแจ้งผลการตรวจทางพยาธิวิทยาให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาทราบภายใน 2 สัปดาห์

ข้อควรระวังในการตรวจ

**ความเสี่ยงที่ได้รับจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น**

เป็นไปตามมาตรฐานการส่องกล้องเพื่อตรวจวินิจฉัยโรคทั่วไปในทางเดินอาหารส่วนต้น เพียงแต่ใช้กล้องชนิดใหม่และทำการตรวจละเอียดขึ้น จึงอาจจะใช้เวลานานกว่าปกติ และต้องทำการฉีดสาร 10% Fluorescien เข้าในเส้นเลือด 5 มิลลิกรัม เพื่อทำให้การตรวจมีประสิทธิภาพมากขึ้น ซึ่งยานี้ค่อนข้างปลอดภัย ผลข้างเคียง อาจมีคลื่นไส้ อาเจียนได้ หรือผื่นขึ้นได้ ร้อยละ 11.2 แต่อาการเป็นเล็กน้อยเท่านั้น นอกจากนี้ สารนี้อาจทำให้มีภาวะตัว ตาเหลือง ได้ ประมาณ 2-3 วัน และจะขับออกมาทางปัสสาวะได้เอง โดยไม่มีผลกระทบต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย แต่ถ้าท่านแพ้สารนี้อาจมีอาการผื่นขึ้นได้ แต่โดยปกติ โอกาสแพ้ได้น้อยมาก มีรายงานการแพ้รุนแรง เพียง 1 รายงาน ในปี พ.ศ. 2529 หลังจากนั้นไม่เคยมีรายงานอีก ซึ่งถ้ามีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น แพทย์จะทำการรักษาตามมาตรฐานทางเวชปฏิบัติ

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียงนอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาจเป็นอาการข้างเคียงที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้วิจัยให้ทราบทันทีเมื่อมีความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำการวิจัยได้ตลอดเวลา

**ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

ท่านจะทราบรายละเอียดการตรวจด้วยกล้องคอนโพล ซึ่งอาจสามารถบอกความผิดปกติของเยื่อทางเดินอาหารได้มากขึ้น ผู้ทำการวิจัยจะนำผลการวิจัยไปวิเคราะห์ ทำให้ทราบถึงความสามารถในการวินิจฉัยระยะก่อนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหารด้วยกล้องคอนโพล เพื่อเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยในการวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหารระยะแรกได้ และทำการรักษาได้ทันเวลาที่ เพื่อให้สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งกระเพาะอาหารในอนาคต

### คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา ท่านสามารถปฏิเสธการเข้าร่วม หรือถอนตัวออกจากการศึกษาได้ตลอดเวลา ทั้งนี้การไม่เข้าร่วมโครงการหรือการถอนตัวออกจากโครงการจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น สำหรับการรักษาโรคของท่านได้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

แพทย์ผู้ทำการวิจัยอาจถอนท่านออกจากการศึกษา หากมีเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินการวิจัย

ข้อมูลที่ท่านนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่านจะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัย สามารถติดต่อได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทร. 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ผู้ทำการวิจัย

## ภาคผนวก ก

### ตัวอย่างใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

#### ชื่อโครงการ

การศึกษาความสัมพันธ์ของภาพที่ได้จากกล้องคอนโฟคอลกับการกลายของเซลล์  
เยื่อกระดูกเพาะอาหาร

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ 4 มกราคม 2553 ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัย โดยสมัครใจข้าพเจ้าได้รับสำเนาใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิ ที่จะบอกเลิกเข้าร่วมใน โครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอม จากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ

พิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของ  
 ผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น  
 โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติ  
 ทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติมหลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิก  
 การเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่  
 สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้ ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัว  
 ของข้าพเจ้าและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัย  
 รับทราบข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อจะ  
 ผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูลการบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ  
 วิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ใน  
 อนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัย  
 ด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ศูนย์วิจัยทันตพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้น  
จากการวิจัยหรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดให้ผู้เข้าร่วมใน  
โครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความ  
ยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัยตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยานตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-สกุล แพทย์หญิง รกัส พิทยานนท์

วันเดือนปีเกิด 17 ตุลาคม พ.ศ. 2522

สถานที่เกิด จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2540-2546

แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศูนย์นครปฐม 2546-2548

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2548-2550

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2546

วุฒิปัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์

ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย 2550

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทย์สภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย