

## บทบาทของพยาธิใบไม้ตับต่อการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีในสถานการณ์ปัจจุบัน

ไพบูลย์ สิทธิถาวร

ภาควิชาปรสิตวิทยา และศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

### Current Roles of Liver Fluke on Occurrence of Cholangiocarcinoma

Paiboon Sithithaworn

Department of Parasitology and Liver fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

#### พยาธิใบไม้ตับปนปรสิตก่อมะเร็ง

ได้มีการค้นพบพยาธิใบไม้ตับ (*Opisthorchis viverrini*) ครั้งแรกในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ.2458 ส่วนการตรวจพบพยาธิในคนนั้นตรวจพบในผู้ป่วยจากจังหวัดร้อยเอ็ดเมื่อ พ.ศ. 2470<sup>1</sup> หลังจากนั้นอีกประมาณ 10 ปีต่อมาใน พ.ศ. 2468 จึงได้เริ่มมีบทความบันทึกงานการพบผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเป็นครั้งแรกในประเทศไทย<sup>2</sup> และเริ่มมีการตั้งข้อสงสัยเกี่ยวกับพยาธิใบไม้ตับน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งท่อน้ำดีในรายงานผู้ป่วยในปี พ.ศ.2502<sup>3</sup> จนกระทั่งในปี พ.ศ.2506<sup>4</sup> ศาสตราจารย์นายแพทย์วิจิต วิรานุกัณณ์ และศาสตราจารย์นายแพทย์ณัฐ ภมรประวัติ ได้รายงานการวิเคราะห์การตรวจชิ้นเนื้อตับ และแสดงหลักฐานให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีอย่างน่าเชื่อถือซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวได้กลายเป็นรากฐานสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางต่อมาจนถึงปัจจุบัน

การศึกษาในระยะแรกที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีส่วนใหญ่เป็นรายงานผู้ป่วยและจากการผ่าศพผู้ป่วยมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี ในช่วงเวลาระหว่าง 2509-2532 โดยพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับร่วมด้วยตั้งแต่ 2%-100%<sup>5</sup>

ส่วนการศึกษาด้านระบาดวิทยาของมะเร็งตับได้แสดงให้เห็นค่อนข้างชัดเจนว่า อุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสอดคล้องกับการระบาดของพยาธิใบไม้ตับในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ<sup>6</sup> โดยมีอุบัติการณ์ของมะเร็งที่ปรับมาตรฐานตามอายุประชากรเท่ากับ 84.6 ต่อประชากร 1 แสนคน ในเพศชาย และ 36.8 ต่อประชากร 1 แสนคนในเพศหญิง เมื่อวิเคราะห์ถึงรายละเอียดการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับพบว่าในชุมชนที่มีอุบัติการณ์มะเร็งสูง จะมีความหนาแน่นของพยาธิสูง

(egg/gram faeces, epg>10,000) ในสัดส่วนที่สูงกว่าชุมชนที่มีอุบัติการณ์มะเร็งต่ำกว่า

การศึกษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลรามาริบัติ<sup>7</sup> และการศึกษาของ Parkins และคณะในปี 1991<sup>8</sup> ต่างยืนยันว่าการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ และการเคยติดเชื้อโดยตรวจพบแอนติบอดี เป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดี การศึกษาในภาคตะวันออกเฉียงเหนือต่อมา<sup>9</sup> ได้แสดงรายละเอียดของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับเพิ่มขึ้นว่า ความหนาแน่นของพยาธิใบไม้ตับเป็นสัดส่วนกับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี ถ้ามีความหนาแน่นของพยาธิมากกว่า 6000 egg/gram feces (epg) หรือคำนวณเป็นพยาธิในตับประมาณ 120 ตัว จะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งมากกว่าผู้ไม่ติดเชื้อ 14 เท่า (odd ratio = 14) นอกจากนี้ อายุและเพศก็เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีอิทธิพลต่อการเกิดมะเร็งเช่นกัน ผลการศึกษาที่น่าสนใจอีกชิ้นหนึ่งคือการพบว่าประวัติการกินยาขับพยาธิ praziquantel อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งได้ ซึ่งความหมายของข้อมูลดังกล่าวน่าจะหมายถึงโอกาสในการติดเชื้อซ้ำในกลุ่มที่กินยาหลายครั้งโดยตัวยา praziquantel อาจไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงโดยตรง<sup>10</sup> นอกจากนี้ผลการศึกษาที่จังหวัดนครพนม<sup>11</sup> ได้แสดงว่านอกจากระดับแอนติบอดีต่อพยาธิใบไม้ตับแล้ว ความถี่ในการดื่มแอลกอฮอล์อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีได้อีกชนิดหนึ่ง และงานวิจัยครั้งนี้ได้แสดงให้เห็นเป็นครั้งแรกว่าปัจจัยด้านพันธุกรรม ในที่นี้คือความแปรปรวนของลำดับเบสของเอนไซม์ Glutathione-S-transferase M1 (GSTM1) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคมะเร็งท่อน้ำดีในคนที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับร่วมด้วย (ตารางที่ 1) ดังนั้นจึงเป็นที่คาดหมายได้ว่าในอนาคตจะมีข้อมูลการวิจัยด้านนี้เพิ่มขึ้นเมื่อมีความก้าวหน้าของด้านกลไกการเกิดมะเร็งมากขึ้น

**ตารางที่ 1** สรุปปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีที่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการศึกษาด้านระบาดวิทยาในประเทศไทย

Variables	Odds ratio	95% confidence interval
Intensity of Ov (egg/gm feces)*		
0	1	Reference
1-1,500	1.67	0.2-16.3
1,501-6,000	3.23	0.4-29.5
>6,000	14.08	1.67-118.6
Age *		
24-34	1	Reference
35-49	4.57	0.5-38.5
>50	9.21	1.1-74.69
Sex *		
Female	1	Reference
Male	3	0.8-11.2
Antibody titer for OV **		
Negative	1	Reference
Positive	6.8	3.31-13.9
No. of praziquantel treatment **		
0	1	Reference
1	3.4	1.6-5.77
2-4	4.6	1.84-11.5
Ov antibody ***		
Negative (<0.2)	1	Reference
Positive (>0.2)	27.09	6.3-116.5.
Alcohol drinking ***		
Never	1	Reference
Occasional	2.2	0.65-7.45
Ex-regular	6.23	1.23-31.57
Regular	4.31	1.12-16.57
Genetic polymorphism ***		
Ov antibody negative individual	1	Reference
Ov antibody positive individual		
<i>GSTM1</i> wild	10.34	1.31-81.63
Null	23.53	3.33-97.4

\* Haswell-Elkins et al, 1994<sup>9</sup> \*\* Chernrunroj, 2000<sup>10</sup> \*\*\*Honjo et al, 2005<sup>11</sup>

ผลจากการศึกษาในคนดังกล่าวข้างต้น ประกอบกับผล การศึกษาในสัตว์ทดลอง<sup>5</sup> ที่พบว่าหนูแฮมสเตอร์ที่ได้รับ พยาธิใบไม้ตับร่วมกับสารก่อมะเร็งในระดับต่ำสามารถ พัฒนาเป็นมะเร็งท่อน้ำดีได้ ทำให้มีเหตุผลพอเพียงที่เชื่อได้

ว่าพยาธิใบไม้ตับเป็นปรสิตก่อมะเร็ง<sup>5</sup> คณะผู้เชี่ยวชาญจึง จัดให้พยาธิใบไม้ตับเป็นปรสิตก่อมะเร็งกลุ่มที่ 1 เช่นเดียวกับพยาธิใบไม้เลือด (*Schistosoma haematobium*) ซึ่งระบาด อยู่ในทวีปอาฟริกาเป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ

ในขณะที่พยาธิใบไม้ตับอีกชนิดหนึ่งคือ *Clonorchis sinensis* แม้ยังไม่มีหลักฐานพอเพียงแต่ก็อาจก่อให้เกิดมะเร็งได้จึงถูกจัดให้เป็นปรสิตก่อมะเร็งกลุ่มที่ 1A ส่วน *O.felineus* ไม่หลักฐานว่าทำให้เกิดมะเร็ง (ตารางที่ 2)

**ประวัติการติดเชื้อพยาธิสะสมและความเสี่ยงการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี**

แม้ว่าในขณะที่จะมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี โดยมีจุดกำเนิดจากการอักเสบของเนื้อเยื่อบริเวณเยื่อท่อน้ำดีและตับ ตลอดจนการทำให้เกิดอนุมูลอิสระ ซึ่งทำให้เกิด DNA damage มาระดับหนึ่ง รวมทั้งบทบาทของสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระที่อาจมีผลต่อการยับยั้งการเกิดมะเร็ง (ดูบทความถัดไป) แต่คำถามที่ว่าเหตุใดผู้ที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับเพียงบางราย (<10%) เท่านั้นที่ดำเนินโรคไปเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ในขณะที่ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นโรคระบบท่อน้ำดีโดยไม่เป็นมะเร็ง และภายหลังได้รับยาขับพยาธิแล้ว พยาธิสภาพเหล่านี้ก็กลับมาเป็นปกติ<sup>12-14</sup> ข้อมูลดังกล่าวแสดงว่าอาจมีปัจจัยอื่นๆ ที่สลับซับซ้อนนอกเหนือจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ณ เวลานั้นๆ เพียงอย่างเดียวมาเกี่ยวข้อง เช่น ความถี่ ความหนาแน่นและระยะเวลาในการติดเชื้อ ตลอดจน อายุ และเพศ ล้วนมีส่วนร่วมต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในแต่ละบุคคล ก่อให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อ เกิดพยาธิสภาพและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งที่แตกต่างกันซึ่งผลรวมของประวัติการติดเชื้อสะสม (cumulative past experience of exposure to infection) ดังกล่าวน่าจะเป็นกุญแจที่กำหนดความรุนแรงในการเกิดการอักเสบของท่อน้ำดี และนำไปสู่การเกิดมะเร็งท่อน้ำดีในที่สุด ซึ่ง

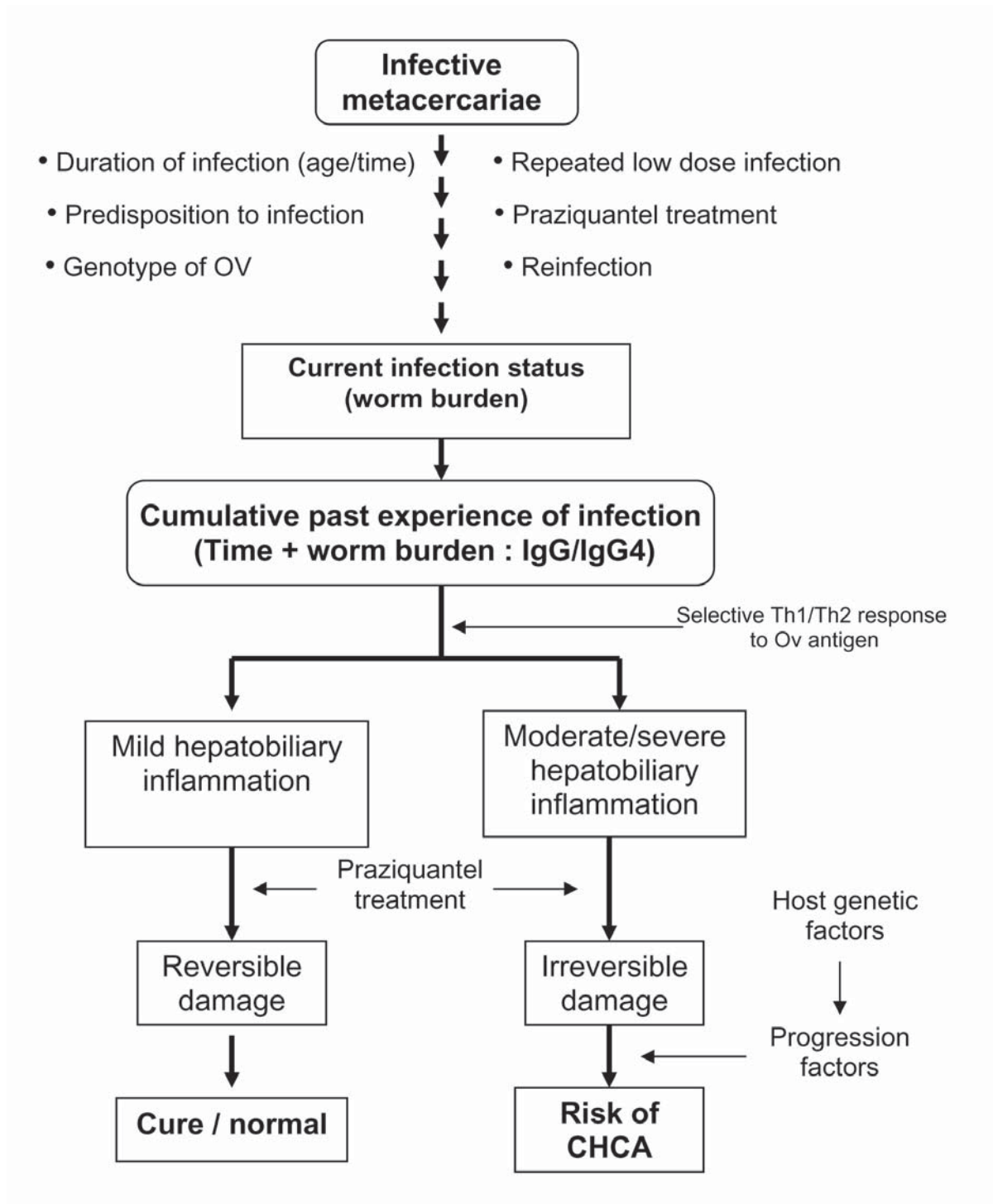
รายละเอียดของสมมุติฐานดังกล่าวได้ประมวลไว้ในรูปที่ 1 เป็นที่ทราบดีว่าการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับในประชาชนภาคตะวันออกเฉียงเหนือเกิดจากอุปนิสัย และวิถีชีวิตในการกินปลาที่ปรุงไม่สุกอย่างต่อเนื่องเป็นประจำ<sup>15</sup> เนื่องจากระยะติดต่อ (เมตาเซอร์คาเรีย) ของพยาธิในปลาซึ่งเป็นพาหะตัวกลางส่วนใหญ่จะมีจำนวนเพียง 1-2 ซีสต์ต่อปลา 1 ตัว<sup>16</sup> ดังนั้นการมีพยาธิ ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง จำนวนน้อยหรือมากจึงเกิดจากการได้รับพยาธิสะสมทีละน้อยจากการติดเชื้อซ้ำหลายครั้ง (repeated low dose infection) ในช่วงระยะเวลาหลายปี อีกทั้งหลักฐานการศึกษาด้านภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่พบว่าผู้ติดเชื้อมีความต้านทานต่อการติดเชื้อค่อนข้างน้อย การติดเชื้อซ้ำจึงเกิดขึ้นได้ตลอดเวลา<sup>17,18</sup> รวมทั้งการเคยได้รับยา praziquantel เพื่อขับพยาธิก็ไม่มีผลต่อความต้านทานต่อการติดเชื้อซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ<sup>19</sup>

อย่างไรก็ตามในกรณีของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อนั้น หากพิจารณาลักษณะของความหนาแน่นเฉลี่ยตามอายุประชากรในชุมชน จะเห็นว่าความหนาแน่นของพยาธิจะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจนกระทั่งถึงกลุ่มอายุราว 50 ปี แล้วมีแนวโน้มลดลงเมื่ออายุสูงขึ้น<sup>20,21</sup> ปรากฏการณ์ดังกล่าวอาจอธิบายได้สองแนวทางคือ แนวทางแรกเกิดจากการติดเชื้อใหม่ลดลงในประชาชนกลุ่มอายุนี้ ทำให้จำนวนพยาธิที่รับมาใหม่มีจำนวนน้อยกว่าพยาธิที่ตายไป ผลลัพธ์จึงทำให้ความหนาแน่นเฉลี่ยลดลง นั่นคือโอกาสในการติดเชื้อในกลุ่มอายุ >50 ปีลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอายุ <50 ปี อีกแนวทางหนึ่งคือปรากฏการณ์นี้อาจเกิดจากภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อที่เกิดขึ้นในคนบางคน ทั้งนี้เพราะว่าการศึกษากลับมาติดเชื้อใหม่ภายหลังการให้ยารักษาเป็นเวลานาน 1 ปี พบว่า

**ตารางที่ 2** ผลการประเมินความสามารถในกลุ่มมะเร็งของหนอนพยาธิชนิดต่างๆ โดย International Agency for Research on Cancer (IARC,1994)

Agent	Degree of evidence of carcinogenicity		Overall carcinogenicity in human (group)
	Human	Animal	
<i>Schistosoma haematobium</i>	S	L	1 carcinogenic
<i>S. japonicum</i>	L	L	2B probably carcinogenic
<i>S. mansoni</i>	I	L	3 non-carcinogenic
<i>Opisthorchis viverrini</i>	S	L	1 carcinogenic
<i>O.felineus</i>	I	I	3 non-carcinogenic
<i>Clonorchis sinensis</i>	L	L	1A possibly carcinogenic

S : sufficient evidence L : Limited evidence I : Inadequate evidence



รูปที่ 1. แสดงสมมุติฐานของการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับและความสำคัญของประวัติการติดเชื้อสะสม (cumulative past experience of exposure to infection) ที่มีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน การอักเสบของเยื่อผนังทางเดินน้ำดี การเกิดพยาธิสภาพและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี

กลุ่มคนที่มีความหนาแน่นต่ำก่อนการรับยากลับมาติดเชื้อพยาธิด้วยความหนาแน่นต่ำเหมือนเดิม ดังนั้นกลุ่มคนกลุ่มนี้จึงอาจมี pre disposition to light infection ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มที่มีความต้านทานต่อการติดเชื้อ ตรงข้ามกับกลุ่มที่มีความหนาแน่นของพยาธิสูงทั้งก่อนและหลังการรักษาถือว่าเป็นกลุ่มที่มีความต้านทานต่อการติดเชื้อต่ำเนื่องจากมี pre disposition to heavy infection<sup>22, 23</sup> สมมุติฐานของ pre disposition to infection นี้มีรายงานมาก่อนในกรณีของหนอนพยาธิชนิดอื่นๆ เช่น *Ascaris hookworm* และ *Enterobius*<sup>24</sup> ข้อมูลที่สนับสนุนด้านภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้ออีกชิ้นหนึ่งคือจากการศึกษาที่จังหวัดปราจีนบุรี ที่แสดงความต้านทานต่อการติดเชื้อเกี่ยวข้องกับระดับแอนติบอดีต่อพยาธิใบไม้ตับโดยกลุ่มที่มีความหนาแน่นต่ำจะมีระดับแอนติบอดีสูงกว่า กลุ่มที่มีความหนาแน่นของพยาธิมาก<sup>25</sup>

ผลการศึกษาที่ผ่านมาแสดงข้อมูลที่สอดคล้องกันว่าอัตราความชุกและความหนาแน่นของพยาธิโดยการตรวจนับไข่ในอุจจาระมีค่าเพิ่มสูงขึ้นตามอายุของประชากรตัวอย่าง<sup>26</sup> รวมทั้งการตรวจนับจำนวนพยาธิจากตับโดยตรง<sup>21, 27</sup> แสดงว่าการติดเชื้อเริ่มขึ้นตั้งแต่อายุน้อยไปจนถึงวัยผู้ใหญ่ ดังนั้น ในสภาวะของแหล่งระบาดที่มีการติดเชื้อพยาธิอย่างต่อเนื่อง จึงอนุมานได้ว่าอายุ เป็นตัวแทนในเชิงปริมาณของระยะเวลาในการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับได้ทางหนึ่ง แม้ว่าจะมีปัจจัยอื่นๆ เช่น ความถี่ในการติดเชื้อ การกินยารักษาพยาธิมาบั่นทอนความสัมพันธ์ในเชิงสัดส่วนอยู่บ้างก็ตาม การใช้อายุเป็นตัวแทนระยะเวลา ในการติดเชื้อนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการศึกษาด้านระบาดวิทยาของโรคหนอนพยาธิ และโรคติดเชื้อหลายชนิด ดังนั้นระยะเวลาในการติดเชื้อของคนอายุ 40 ปีจึงมีค่าเป็น 2 เท่าของคนอายุ 20 ปีที่อยู่ในชุมชนเดียวกัน ดังนั้นหากมีความหนาแน่นของพยาธิเท่าๆ กัน ประวัติการติดเชื้อ สะสมจึงต่างกัน 2 เท่าเป็นต้น

การศึกษาในระยะหลังมีหลักฐานที่แสดงว่าพยาธิใบไม้ตับอาจมีความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic diversity)<sup>28</sup> และสามารถแบ่งออกเป็นสายพันธุ์ (Genotype) อย่างน้อย 3 กลุ่ม เมื่อจำแนกสายพันธุ์โดยวิธี random amplify polymorphic DNA (unpublished data) ในขณะเดียวกันเมื่อใช้วิธีการที่มีความน่าเชื่อถือมากขึ้น เช่น Multilocus enzyme electrophoresis (unpublished data) ก็ให้ผลสนับสนุนว่าประชากรพยาธิใบไม้ตับน่าจะมีหลากหลายทางพันธุกรรมที่อาจสัมพันธ์กับแหล่งระบาดตามธรรมชาติของสายน้ำ ซึ่งบทบาทของสายพันธุ์เหล่านี้ต่อการระบาดในแต่ละท้องถิ่น ความแตกต่างด้านการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ความรุนแรงในการก่อโรครวมทั้งมะเร็ง เป็นสิ่งที่ต้องศึกษาต่อไป ข้อมูลด้านประชากรพันธุศาสตร์ของพยาธินี้จะทำให้ความเกิดความเข้าใจระบาดวิทยาของ

พยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดีได้ดีขึ้น

เนื่องจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อพยาธิเป็นปฏิกิริยาต้านทางของขบวนการอักเสบ และการเกิดมะเร็ง<sup>29-31</sup> ดังนั้นภูมิคุ้มกันต่อพยาธิจึงมีบทบาททั้งต่อการเกิดพยาธิสภาพและโอกาสในการเกิดมะเร็ง กล่าวคือการตอบสนองของ cellular immune response ต่อแอนติเจนบางส่วนของพยาธิใบไม้ตับสัมพันธ์กับระดับสารก่อมะเร็งที่ตรวจพบในปัสสาวะผู้ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ<sup>32</sup> และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมีแอนติบอดีที่ทำปฏิกิริยากับแอนติเจนของพยาธิใบไม้ตับแตกต่างจากผู้ติดเชื้อทั่วไป เป็นต้น ดังนั้น ประวัติการติดเชื้อพยาธิสะสม ซึ่งเป็นผลรวมของระยะเวลา ความถี่ และระดับความหนาแน่นของผู้ติดเชื้อแต่ละคนน่าจะเป็นตัวกำหนดหรือชี้แนะสัดส่วนการตอบสนอง lymphocyte แบบ Th1 และ Th2 type ที่จะมีผลทำให้เกิด spectrum ของโรคระบบท่อน้ำดีชนิดที่ไม่รุนแรง (mild hepatobiliary inflammation) ปานกลาง และรุนแรงมาก (moderate to severe hepatobiliary inflammation) ซึ่งพยาธิสภาพนี้อาจเปลี่ยนแปลงกลับไปเป็นปกติ (reversible damage) เมื่อให้ยารักษาพยาธิ ในขณะที่กลุ่มที่มีการอักเสบรุนแรงจะเกิดพยาธิสภาพถาวร แม้ว่าจะกำจัดพยาธิออกไปแล้วพยาธิสภาพจะยังคงอยู่ (Irreversible damage) และกลายเป็นความเสี่ยงนำไปสู่การเกิดมะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งในสภาวะตอนหลังนี้การติดเชื้อพยาธิหรือไม่ อาจไม่มีความจำเป็นหรือมีความสำคัญน้อยลงกว่าการติดเชื้อในตอนแรก ดังนั้นอัตราการติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งจึงอาจต่ำกว่าประชากรทั่วไป ดังตัวอย่างในการศึกษากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และตัวอย่างจากเขตอำเภอหนองเรือและภูเวียง จ.ขอนแก่นระหว่าง 2535-2540 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งประมาณครึ่งหนึ่ง โดยกลุ่มมะเร็งติดเชื้อ 46% (n=93) ในขณะที่กลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นมะเร็งติดเชื้อ 81% (n=107)<sup>33</sup>

ในสถานการณ์ปัจจุบันที่มีการใช้ยา praziquantel เพื่อรักษาและควบคุมพยาธิใบไม้ตับอย่างกว้างขวาง ทำให้การใช้ความหนาแน่นหรือจำนวนไข่พยาธิในอุจจาระเป็นตัวพยากรณ์ความเสี่ยงที่ดีต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีมีความแม่นยำน้อยลง ทั้งนี้เนื่องจากความหนาแน่นจากการติดเชื้อ ณ เวลาปัจจุบันอาจไม่ได้สะท้อนภาพประวัติการติดเชื้อสะสมในอดีตจริง ดังนั้นตัววัดที่น่าจะสะท้อนประสิทธิภาพการเคยสัมผัสพยาธิในอดีตถึงปัจจุบันจึงน่าจะเป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งอาจเป็นได้ทั้ง humoral และ cellular immune responses ในขั้นต้นนี้มีการศึกษาทางระบาดวิทยาหลายครั้งที่กระทำต่างสถานที่และต่างเวลา ล้วนแสดงว่าระดับแอนติบอดีต่อพยาธิใบไม้ตับเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญต่อ



การเกิดมะเร็งท่อน้ำดี<sup>8,11,34</sup> รวมทั้งการศึกษาของคณะผู้วิจัยเองที่พบว่า นอกจากแอนติบอดีชนิด IgG แล้ว IgG4 น่าจะเป็นตัววัดปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งหรือเป็น pathological marker ที่ดีเนื่องจากระดับ IgG4 มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับความรุนแรงของโรคระบบท่อน้ำดี และหนาแน่นของพยาธิใบไม้ตับ รวมทั้งเป็นตัวบ่งชี้ของการติดเชื้อเรื้อรัง<sup>33</sup> จึงน่าจะนำมาศึกษาคุณสมบัติในรายละเอียดด้านความคงตัว สามารถใช้เป็นตัววัดประวัติการติดเชื้อสะสม หรือเป็น prognostic indicator ของโรคระบบท่อน้ำดีและมะเร็งท่อน้ำดีในสถานการณ์ปัจจุบันได้หรือไม่ และมีความน่าเชื่อถือเพียงใด

## ความสำคัญด้านสาธารณสุขของพยาธิใบไม้ตับในปัจจุบัน

ในปัจจุบันพยาธิใบไม้ตับมีอัตราชุกเฉลี่ยประมาณ 9.6% และความหนาแน่นไขเฉลี่ย 421 ฟองต่ออุจจาระ 1 กรัม<sup>15</sup> แต่เนื่องจากความแปรปรวนที่เกิดจากปัจจัยของสิ่งแวดล้อม ปัจจัยด้านอายุ และเพศ รวมทั้งความถี่ของการได้รับยารักษา รวมทั้งพฤติกรรมในการรับประทานอาหาร สภาพปัญหาในชุมชนจึงแตกต่างกัน บางชุมชนอาจมีอัตราการติดเชื้อน้อย ในขณะที่บางชุมชนอาจติดเชื้อมาก<sup>35,36</sup> ดังนั้นการตอบคำถามว่าในปัจจุบันพยาธิใบไม้ตับยังเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขหรือไม่ จึงขึ้นอยู่กับค่าอัตราชุกและความรุนแรงของการระบาดในแต่ละชุมชน

ในที่นี้จะขอยกตัวอย่างผลการศึกษาเบื้องต้นในเขตอำเภอภูเวียง จังหวัดขอนแก่น ซึ่งในอดีตมีอัตราการติดเชื้อค่อนข้างสูง (60-70%) และเป็นพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสูง ผลการศึกษาล่าสุดในปี พ.ศ. 2548 โดยสุ่มตัวอย่างคนที่อายุ 24 ปีขึ้นไปจำนวน 458 คน พบว่ามีประชาชนติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับอยู่ 37% และมีประวัติอื่นๆ อีก 2 - 6% จะเห็นว่าอัตราการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับดังกล่าวมีค่าสูงกว่าค่าเฉลี่ยทั่วไปค่อนข้างมาก ในการประเมินอัตราป่วยจากการติดเชื้อพยาธิในกลุ่มประชากรตัวอย่างดังกล่าว ได้สุ่มตัวอย่างประชากรจำนวน 147 คนนำมาตรวจอัลตราซาวด์โดยเลือกกลุ่มที่ไม่มีไข่พยาธิ, กลุ่มที่มีไข่ < 500 ใบ/อุจจาระ 1 กรัม (egg per gram feces, epg), < 1,500 epg และ > 1,500 epg เพื่อตรวจวินิจฉัยโรคระบบท่อน้ำดีและตับ ผลการตรวจอัลตราซาวด์พบความผิดปกติของเนื้อตับซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของเซลล์ตับ (Parenchymal disease) 60 ราย (45.5%)

และพบความผิดปกติของท่อน้ำดี โดยมีน้ำดีหนืดกว่าปกติ (sludge) อยู่ 53 ราย (36%) ความผิดปกติดังกล่าว พบได้ทั้งในกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อพยาธิ กลุ่มผู้ติดเชื้อจะมีความผิดปกติมากกว่ากลุ่มไม่ติดเชื้อ เมื่อวิเคราะห์หาอิทธิพลของตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับโรคตับและท่อน้ำดีข้างต้นพบว่า ความผิดปกติเหล่านี้มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามระดับความหนาแน่นของพยาธิ และกลุ่มอายุ ผลการศึกษาเบื้องต้นนี้แสดงให้เห็นเป็นตัวอย่างว่าพยาธิใบไม้ตับอาจเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของชุมชน และควรได้รับการดูแลเพื่อรักษา ควบคุม และป้องกันการติดเชื้อพยาธิอย่างเหมาะสมกับขนาดของความรุนแรงของการระบาดในแต่ละชุมชน และคงไม่สามารถจะอนุมานว่าทุกพื้นที่ที่มีปัญหาเหมือนกันได้ ดังนั้น บุคลากรผู้รับผิดชอบในพื้นที่จึงควรมีส่วนร่วมในการประเมินขนาดของปัญหาเพื่อดำเนินการให้เหมาะสมเพื่อกำหนดแผนการจัดการระยะยาวต่อไป

## สรุป

แม้ว่าจะมีผลการวิจัยที่สร้างสมความรู้ความเข้าใจบทบาทของพยาธิใบไม้ตับต่อการเกิดโรคระบบท่อน้ำดีและมะเร็งท่อน้ำดีมาในระดับหนึ่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ความสำคัญของการก่อมะเร็งผ่านขบวนการอักเสบ ทำให้เกิด DNA damage และนำไปสู่การเกิดมะเร็ง แต่เนื่องจากเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นก่อนการเกิดมะเร็งเป็นการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ ที่เกิดขึ้นซ้ำๆ ที่ละน้อย อย่างยาวนานดังนั้นประวัติการติดเชื้อสะสมซึ่งเป็นผลรวมของ ความถี่ ความหนาแน่น และระยะเวลาในการติดเชื้อจึงน่าจะเป็นตัวกำหนดความรุนแรงของโรคระบบท่อน้ำดี และความเสี่ยงต่อมะเร็งท่อน้ำดี ในเบื้องต้นขณะนี้ แอนติบอดีต่อพยาธิ โดยเฉพาะ IgG4 จำเพาะต่อพยาธิใบไม้ตับน่าจะเป็นตัวแทนประวัติการติดเชื้อสะสมดังกล่าว และน่าจะเป็น pathological marker ชนิดหนึ่งที่อาจบ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคระบบท่อน้ำดี ซึ่งยังรอคอยการวิจัยเพื่อพิสูจน์และยืนยันสมมุติฐานนี้ต่อไป ส่วนความรู้ด้านปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดีนั้น นอกจากความหนาแน่นและการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับแล้ว ความเสี่ยงยังเกิดจากการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์และปัจจัยด้านพันธุกรรมด้วย ซึ่งมีความรู้ความเข้าใจของปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ในขบวนการเกิดมะเร็งจะทำให้สามารถค้นหาและเริ่มระยะเริ่มต้นและการค้นหากลุ่มเสี่ยงในการเป็นมะเร็ง เพื่อการควบคุมและป้องกันมะเร็งท่อน้ำดีร่วมกับการควบคุมพยาธิใบไม้ตับต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Prommas C. Report of a case of *Opisthorchis felineus* in Siam. *Ann Trop Med Parasitol* 1927;21:9-10.
2. Abbantrabhad BPE, A.G. A case of primary carcinoma of liver with postmortem notes. *J Med Assoc Thailand* 1925;8:1.
3. Viranuvatti V, Kasamsant, D. & Bhamarapavati, N. Retention cyst of liver caused by opisthorchiasis associated with cholangiocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1955;23:442-6.
4. Viranuvatti VS, C. Primary carcinoma of the liver. Analysis of 90 cases. Baltimore: Willams and Wilkins; 1959.
5. IARC. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
6. Vatanasapt V, Tangvoraphonkchai V, Titapant V, Pipitgool V, Viriyapap D, Sriamporn S. A high incidence of liver cancer in Khon Kaen Province, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990;21:489-94.
7. Kurathong S, Lerdverasirikul P, Wongpaitoon V, Pramoolsinsap C, Kanjanapitak A, Varavithya W, Phuapradit P, Bunyaratvej S, Upatham ES, Brockelman WY. Opisthorchis viverrini infection and cholangiocarcinoma. A prospective, case-controlled study. *Gastroenterology* 1985;89:151-6.
8. Parkin DM, Srivatanakul P, Khat M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S, L'Abbe KA, Wild CP. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 1991;48:323-8.
9. Haswell-Elkins MR, Mairiang E, Mairiang P, Chaiyakum J, Chamadol N, Loapaiboon V, Sithithaworn P, Elkins DB. Cross-sectional study of *Opisthorchis viverrini* infection and cholangiocarcinoma in communities within a high-risk area in northeast Thailand. *Int J Cancer* 1994;59:505-9.
10. Chernrunroj G. Risk factor for cholangiocarcinoma : a case control study: Doctoral Dissertation to the Faculty of the Graduate School, Yale University; 2000.
11. Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, Kikukawa H, Hanai S, Uchida K, Todoroki T, Jedpiyawongse A, Kittiwatanachot P, Sripa B, Deerasamee S, Miwa M. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinoma via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. *Int J Cancer* 2005; Jun 14 [epub]
12. Mairiang E, Elkins DB, Mairiang P, Chaiyakum J, Chamadol N, Loapaiboon V, Posri S, Sithithaworn P, Haswell-Elkins M. Relationship between intensity of *Opisthorchis viverrini* infection and hepatobiliary disease detected by ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:17-21.
13. Mairiang E, Haswell-Elkins MR, Mairiang P, Sithithaworn P, Elkins DB. Reversal of biliary tract abnormalities associated with *Opisthorchis viverrini* infection following praziquantel treatment. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87:194-7.
14. Mairiang E, Mairiang P. Clinical manifestation of opisthorchiasis and treatment. *Acta Trop* 2003;88:221-7.
15. Jongsuksuntigul P, Imsomboon T. Opisthorchiasis control in Thailand. *Acta Trop* 2003;88:229-32.
16. Awiruttapanich M. Epidemiology of liver fluke (*Opisthorchis viverrini*) in pla kao na (*Cyclocheilichthys armatus*): Master Thesis of Sciences in Parasitology, Khon Kaen University; 2004.
17. Sirisinha S. Some immunological aspects of opisthorchiasis. *Arzneimittelforschung* 1984;34:1170-2.
18. Wongratanacheewin S, Sermswan RW, Sirisinha S. Immunology and molecular biology of *Opisthorchis viverrini* infection. *Acta Trop* 2003;88:195-207.
19. Sirisinha S, Tuti S, Tawatsin A, Vichasri S, Upatham ES, Bunnag D. Attempts to induce protective immunity in hamsters against infection by a liver fluke of man (*Opisthorchis viverrini*). *Parasitology* 1983;86:127-36.
20. Haswell-Elkins MR, Sithithaworn P, Elkins D. Opisthorchis viverrini and cholangiocarcinoma in Northeast Thailand. *Parasitol Today* 1992;8:86-9.
21. Sithithaworn P, Tesana S, Pipitgool V, Kaewkes S, Thaiklar K, Pairojkul C, Sripa B, Paupairoj A, Sanpitak P, Aranyanat C. Quantitative post-mortem study of *Opisthorchis viverrini* in man in north-east Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:765-8.
22. Upatham ES, Viyanant V, Brockelman WY, Kurathong S, Lee P, Kraengraeng R. Rate of re-infection by *Opisthorchis viverrini* in an endemic northeast Thai community after chemotherapy. *Int J Parasitol* 1988;18:643-9.
23. Sornmani S, Schelp FP, Vivatanasesth P, Patihatakorn W, Impand P, Sitabutra P, Worasan P, Preuksaraj S. A pilot project for controlling *Opisthorchis viverrini* infection in Nong Wai, Northeast Thailand, by applying praziquantel and other measures. *Arzneimittelforschung* 1984;34:1231-4.
24. Haswell-Elkins MR, Elkins DB, Anderson RM. Evidence for predisposition in humans to infection with *Ascaris*, hookworm, *Enterobius* and *Trichuris* in a South Indian fishing community. *Parasitology* 1987;95:323-37.
25. Akai PS, Pungpak S, Kitikoon V, Bunnag D, Befus AD. Possible protective immunity in human opisthorchiasis. *Parasite Immunol* 1994;16:279-88.
26. Haswell-Elkins MR, Elkins DB, Sithithaworn P, Treesarawat P, Kaewkes S. Distribution patterns of *Opisthorchis viverrini* within a human community. *Parasitology* 1991;103:97-101.
27. Elkins DB, Sithithaworn P, Haswell-Elkins M, Kaewkes S, Awacharagan P, Wongratanacheewin S. *Opisthorchis viverrini*: relationships between egg counts, worms recovered and antibody levels within an endemic

- community in northeast Thailand. *Parasitology* 1991; 102:283-8.
28. Ando K, Sithithaworn P, Nuchjungreed C, Tesana S, Srisawangwong T, Limviroj W, Chinzei Y. Nucleotide sequence of mitochondrial CO I and ribosomal ITS II genes of *Opisthorchis viverrini* in northeast Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001;32(Suppl 2):17-22.
  29. Pinlaor S, Ma N, Hiraku Y, Yongvanit P, Semba R, Oikawa S, Murata M, Sripa B, Sithithaworn P, Kawanishi S. Repeated infection with *Opisthorchis viverrini* induces accumulation of 8-nitroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanine in the bile duct of hamsters via inducible nitric oxide synthase. *Carcinogenesis* 2004; 25:1535-42.
  30. Pinlaor S, Sripa B, Sithithaworn P, Yongvanit P. Hepatobiliary changes, antibody response, and alteration of liver enzymes in hamsters re-infected with *Opisthorchis viverrini*. *Exp Parasitol* 2004;108:32-9.
  31. Pinlaor S, Yongvanit P, Hiraku Y, Ma N, Semba R, Oikawa S, Murata M, Sripa B, Sithithaworn P, Kawanishi S. 8-nitroguanine formation in the liver of hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;309:567-71.
  32. Satarug S, Haswell-Elkins MR, Sithithaworn P, Bartsch H, Ohshima H, Tsuda M, Mairiang P, Mairiang E, Yongvanit P, Esumi H, Elkins DB. Relationships between the synthesis of N-nitrosodimethylamine and immune responses to chronic infection with the carcinogenic parasite, *Opisthorchis viverrini*, in men. *Carcinogenesis* 1998;19:485-91.
  33. Keawsook P. Study on immunological marker for hepatobiliary disease and cholangiocarcinoma. Master Thesis of Sciences in Parasitology, Khon kaen University; 2000.
  34. Srivatanakul P, Parkin DM, Khlai M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S, L'Abbe KA, Wild CP. Liver cancer in Thailand. II. A case-control study of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1991;48:329-32.
  35. Sithithaworn P, Haswell-Elkins MR, Mairiang P, Satarug S, Mairiang E, Vatanasapt V, Elkins DB. Parasite-associated morbidity: liver fluke infection and bile duct cancer in northeast Thailand. *Int J Parasitol* 1994;24:833-43.
  36. Sithithaworn P, Haswell-Elkins M. Epidemiology of *Opisthorchis viverrini*. *Acta Trop* 2003;88:187-94.

