

นิพนธ์ต้นฉบับ

การประเมินผลทางคลินิกของสารเภสัชรังสีชนิดใหม่ ในการวินิจฉัยแยกโรคตับและระบบน้ำดี*

มาคุ้มครอง โปษยะจินดา**

สัจพันธ์ อิศระเสนา***

ประพันธ์ กิติสิน****

พินิจ กุลละวณิชย์****

ชาญวิทย์ ตันต์พิพัฒน์****

Poshyachinda M, Israsena S, Kitisin P, Kullavanijaya P, Tanphiphat C.
Clinical evaluation of a new hepatobiliary imaging agent in hepato-
biliary disorders 1982 Jan ; 26 (1) : 35-49

^{99m}Tc-N-(2,6 diethyl acetanilido)-iminodiacetic acid (^{99m}Tc-diethyl-IDA) is concentrated by the hepatocyte and excreted into the biliary system. Its high concentration in the bile is useful for the imaging of the biliary tract and gallbladder. Scintigraphic studies of normal and hepatobiliary disorder were performed in 86 cases: (a) satisfactory images of liver, biliary tract, gallbladder and duodenum were obtained in all normal subjects within 40 minutes, (b) nonvisualization of gallbladder indicates gallbladder disease and/or cystic duct obstruction, (c) non-obstructive cholelithiasis provided variable results, (d) reliability for differentiation between hepatocellular disease and biliary obstruction was inversely related to the level of serum bilirubin. The overall accuracy for the differential diagnosis was 92% when serum bilirubin was not more than 8 mg/dl. Above that level the result was disappointing. The advantages of hepatobiliary imaging with ^{99m}Tc-diethyl-IDA includes safety and simplicity. In addition, this noninvasive investigation can be used in those who are allergic to contrast media used for standard roentgenographic studies.

* ได้รับทุนวิจัยรชดาภิเชกสมโภช ไชนาเมดิคัลบอร์ด จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปี 2528

** ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**** ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การตรวจตับและระบบน้ำดีด้วยสารกัมมันตรังสีได้ใช้กันมาตั้งแต่ ค.ศ. 1955 โดยใช้สารกัมมันตรังสีไอโอดีน 131 ติดฉลากกับ rose bengal (^{131}I -labelled rose bengal)^(1,2) แต่ไอโอดีน 131 มีคุณสมบัติทางฟิสิกส์ที่ไม่เหมาะสมบางประการ จึงได้มีการศึกษาทดลองเรื่อยมาเพื่อหาสารกัมมันตรังสีตัวอื่นที่มีคุณสมบัติเหมาะสมกว่า⁽³⁻⁵⁾ ในปี ค.ศ. 1975 Baker และคณะเป็นคนแรกที่รายงานว่ามีสารประกอบชนิดใหม่คือ pyridoxylidene glutamate เมื่อติดฉลากด้วย $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PDG) ใช้ถ่ายภาพสแกนถุงน้ำดีและท่อน้ำดีได้ชัดเจน⁽⁶⁾ และพบว่านำมาใช้ช่วยวินิจฉัยโรคตับและระบบน้ำดี (Hepatobiliary disease) ได้ผลดี แต่ในคนปกติอาจตรวจไม่พบถุงน้ำดี^(7,8) ในปีต่อมา Loberg และคณะได้รายงานสารประกอบชนิดใหม่อีกกลุ่มหนึ่งว่า ใช้ศึกษาตับและระบบน้ำดีได้ คืออนุพันธ์ของ iminodiacetic acid (N-substituted iminodiacetic acid) โดยติดฉลากด้วย $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^(9,10) Wistow และคณะได้ทำการศึกษาต่ออย่างละเอียด โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างอนุพันธ์ต่างๆ ของ iminodiacetic acids (IDA) กับ ^{131}I -rose bengal และ pyridoxylidene amino acid complexes ต่าง ๆ พบว่า $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N-(2, 6-diethyl acetanilido)-iminodiacetic acid หรือ diethyl

-IDA หรือ HIDA เป็นสารประกอบที่เหมาะสมที่สุดเพราะมีความเข้มข้นในน้ำดีสูงกว่าสารตัวอื่นๆ ที่ทำการทดลอง⁽¹¹⁾ ได้มีรายงานทดลองศึกษาต่อมาอีกมากซึ่งสนับสนุนว่าอนุพันธ์ IDA ใช้ได้ผลดีกว่ากลุ่ม pyridoxylidene amino acids และเห็นภาพถุงน้ำดีในคนปกติทุกราย⁽¹²⁻¹⁴⁾

ด้วยเหตุที่ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethyl-IDA เป็นสารที่มีคุณสมบัติเหมาะสมที่สุดในการศึกษาและวินิจฉัยโรคตับและระบบน้ำดีในขณะนี้ และในประเทศของเรามีโรคตับและระบบน้ำดีที่แตกต่างจากต่างประเทศอยู่ไม่น้อย แต่ยังไม่มีการรายงานการศึกษาสารเภสัชรังสีชนิดนี้เลย จึงได้ทำการศึกษาเพื่อประเมินคุณค่าทางคลินิกของสารชนิดนี้ว่า จะสามารถให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์และเชื่อถือได้มากน้อยเพียงใดในโรคของระบบน้ำดี รวมทั้งการช่วยวินิจฉัยแยกโรคตับและโรคทางเดินน้ำดีอุดตันในผู้ป่วยที่มีอาการตีขี้้นเพื่อเป็นแนวทางที่จะนำการตรวจด้วยสารเภสัชรังสีชนิดนี้มาใช้ช่วยวินิจฉัยโรคต่อไป

วัสดุและวิธีการ

ศึกษาในคนปกติและผู้ป่วยที่เป็นโรคตับและระบบน้ำดีชนิดต่าง ๆ รวมทั้งหมด 86 ราย ดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 1 ผู้ที่นำมาศึกษาทุกรายได้ตรวจการทำงานของตับ โดย

วัดระดับบิลิรูบิน, glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), glutamic pyruvic transaminase (SGPT) และ alkaline phosphatase (AP) ในซีรัม การวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้ายในผู้ป่วยกระทำด้วยวิธีการต่าง ๆ เช่น oral cholecystography (OCC), intravenous cholecystography (IVC), peritoneoscopy, ultrasonography (US), percutaneous transhepatic cholangiography, endoscope retrograde cholangiography and pancreatography, biopsy การผ่าตัด ตลอกจนการดำเนินของโรคระหว่างให้การรักษา เป็นต้น

กลุ่มปกติประกอบด้วยอาสาสมัครปกติ 4 ราย และผู้ป่วยที่ไม่มีหลักฐานว่าเป็นโรคตับ 8 ราย 1 ใน 8 รายนี้เป็นโรคกระเพาะอาหารอักเสบ ที่เหลือเป็นมะเร็งในช่องปาก 3 ราย มะเร็งปากมดลูก 3 ราย และมะเร็งปอด 1 ราย 11 ใน 22 รายของกลุ่มที่เป็นโรคตับได้รับการวินิจฉัยโรคขั้นสุดท้ายด้วย liver biopsy สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคถุงน้ำดีอักเสบได้รับการวินิจฉัยด้วยการผ่าตัด 9 ใน 15 ราย ที่เหลือวินิจฉัยโดยการตรวจด้วย OCC และ/หรือ IVC รวมทั้ง US และการติดตามอาการทางคลินิก ผู้ป่วยมะเร็งถุงน้ำดีได้รับการผ่าตัดและตรวจทางพยาธิวิทยาทั้ง 2 ราย ส่วนกลุ่มที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีนั้น 6 ใน 10 รายของผู้ป่วยที่เป็นนิ่ว

ในถุงน้ำดี วินิจฉัยด้วยการผ่าตัด อีก 4 ราย วินิจฉัยโดยตรวจพบนิ่วด้วยเอ็กซเรย์และ US ผู้ป่วยที่เหลืออีก 25 ราย ในกลุ่มนี้ได้รับการวินิจฉัยโรคด้วยการผ่าตัดทั้งหมดยกเว้นเพียง 1 ราย คือรายที่เป็นโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

ผู้ป่วยรวมทั้งคนปกติที่นำมาศึกษาทางอาหารทางปากอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนมาตรวจฉีด $^{99m}\text{Tc-N-(2, 6 diethyl acetalinido)-iminodiacetic acid}$ ($^{99m}\text{Tc-diethyl-IDA}$) เข้าหลอดเลือดดำที่แขนเป็นจำนวน 5 มิลลิลิตร สำหรับผู้ใหญ่ ส่วนในเด็กฉีดเพียง 1-2 มิลลิลิตร ตรวจทันทีหลังฉีดโดยถ่ายภาพตับและระบบน้ำดีด้วยเครื่อง Gamma camera ตรวจติดต่อกัน ไปอย่างน้อยหนึ่งชั่วโมง ถ่ายบันทึกภาพไว้บนฟิล์มเป็นระยะ ๆ ที่ 5, 15, 30, 45 และ 60 นาที ตามลำดับ ในกรณีที่ยังไม่เห็นท่อน้ำดี ถุงน้ำดี หรือลำไส้ส่วนต้น ถ่ายรูปต่อไปที่ 2, 3, 4 และ 24 ชั่วโมงหลังฉีดยา

ผล

ผลของการศึกษาทั้ง 86 รายปรากฏดังนี้ คือ

คนปกติ (normal control)

ภาพถ่าย common bile duct (CBD) ถุงน้ำดีและลำไส้ปรากฏชัดเจนทั้ง 12 ราย (รูปที่ 1 และตารางที่ 2)

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับบิลิรูบินกับการเห็นภาพท่อน้ำดีและลำไส้ในคนปกติและผู้ป่วยทั้งหมด พบว่า เมื่อบิลิรูบินสูงขึ้น การเห็นท่อน้ำดีจะลดลง ถ้าบิลิรูบินสูงกว่า 8 มก./ดล. การเห็นท่อน้ำดีจะลดลงอย่างมาก การขยับถ่ายลงสู่ลำไส้ขึ้นกับระดับบิลิรูบินเช่นกัน

โรคตับ (hepatocellular disease)

กลุ่มนี้ประกอบด้วยผู้ใหญ่ 13 ราย เด็กอ่อน 9 ราย ให้ผลทั้งปกติและผิดปกติขึ้นกับความรุนแรงของโรคตับ ถ้าการทำงานของตับเสียไปมากก็ขยับ ^{99m}Tc -diethyl-IDA ลงมาในลำไส้ได้ช้า ไม่เห็นท่อน้ำดีหรือถุงน้ำดี หรือเห็นได้ช้า เห็นภาพตับมัว (รูปที่ 2) อาจไม่เห็นลำไส้เลยโดยเฉพาะในเด็กอ่อนพบว่า 11 รายที่ระดับบิลิรูบินสูงไม่เกิน 8 มก./ดล. เห็น CBD ถุงน้ำดีและเห็นการขยับถ่ายลงในลำไส้ทุกราย (ตารางที่ 3)

โรคของถุงน้ำดี (gallbladder disease)

16 ใน 17 รายของกลุ่มนี้ให้ผลการตรวจผิดปกติ กลุ่มที่มีการอักเสบชนิดเฉียบพลันให้ผลการตรวจผิดปกติหมดทั้ง 8 ราย คือไม่เห็นถุงน้ำดี 4 ราย (รูปที่ 3) ที่เหลือ 4 รายเห็นถุงน้ำดีช้า 3 ราย ถุงน้ำดีโตผิดปกติ 1 ราย กลุ่มถุงน้ำดีอักเสบเรื้อรังตรวจพบถุงน้ำดีทั้ง 7 ราย ปกติ 1 ราย ที่เหลือเห็นช้าหรือมีขนาดเล็ก

อีก 2 รายในกลุ่มนี้เป็นมะเร็งของถุงน้ำดี ตรวจไม่พบถุงน้ำดีทั้ง 2 ราย

โรคทางเดินน้ำดีอุดตัน (obstructive disease)

ก. นิ่วในถุงน้ำดี (gallbladder stone) ประกอบด้วยผู้ป่วย 10 ราย 3 รายให้ผลการตรวจปกติ ที่เหลือเห็นถุงน้ำดีช้า หรือตรวจไม่พบถุงน้ำดี การขยับสารเรดิซังส์ลงสู่ลำไส้ นั้น ส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ข. กลุ่มที่มีการอุดตันท่อน้ำดีอย่างสนิท (complete common bile duct obstruction) ระดับบิลิรูบิน ในกลุ่มนี้สูงมาก คือ 7.8–29.7 มก./ดล. (ตารางที่ 3) ทั้ง 10 รายในกลุ่มนี้ไม่เห็น CBD ถุงน้ำดีและลำไส้เลย เห็นภาพตับที่มัวมาก สารกัมมันตรังสีส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไตแทน 3 รายในกลุ่มนี้เป็นเด็กอ่อนอายุต่ำกว่า 4 เดือน

ค. กลุ่มที่มีการอุดตันท่อน้ำดีเพียงบางส่วน (partial common bile duct obstruction) ประกอบด้วยผู้ป่วย 15 ราย (ตารางที่ 3) เห็นท่อน้ำดีภายในตับและ/หรือภายนอกตับ 13 ราย เห็น CBD 11 ราย 8 ใน 11 รายนี้ CBD โตผิดปกติ เห็นตำแหน่งหรือระดับที่ถูกอุดตันได้ 9 ราย มีการคั่งของน้ำดีภายในตับ และท่อน้ำดีภายในตับมีขนาดโตผิดปกติ 11 ราย (รูปที่ 4) การขยับถ่ายลงในลำไส้ของผู้ป่วยกลุ่ม

นี้ซ้ำและน้อยกว่าปกติ 14 ราย อีก 1 รายอยู่ในเกณฑ์ปกติ

การวินิจฉัยแยกโรคตับกับโรคท่อน้ำดีอุดตันในการศึกษานี้ซึ่งระดับบิลิรูบินอยู่ระหว่าง 0.8-29.7 มก./ดล. พบว่าวินิจฉัยได้ถูกต้อง 25 ใน 47 ราย (53.2%) แต่ถ้า bilirubin สูงไม่เกิน 8 มก./ดล. วินิจฉัยได้ถูกต้อง 23 ใน 25 ราย (92%) ถ้าบิลิรูบินสูงกว่า 8 มก./ดล. วินิจฉัยได้ถูกต้องเพียง 2 ใน 22 ราย (9.1%) เท่านั้น (ตารางที่ 3)

การตรวจดูน้ำดีด้วย OCC และ/หรือ IVC เปรียบเทียบกับการตรวจด้วย ^{99m}Tc -diethyl-IDA ในผู้ป่วยที่เป็นโรคของดูน้ำดีและโรคที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี พบว่าผู้ป่วย 10 ราย ที่ผลการตรวจด้วย OCC ตรงกับ ^{99m}Tc -diethyl-IDA อีก 3 รายตรวจได้ผลต่างกันคือ 2 รายตรวจด้วย OCC ไม่พบดูน้ำดี แต่ ^{99m}Tc -diethyl-IDA ตรวจพบส่วนอีก 1 ราย OCC ตรวจพบดูน้ำดี แต่ ^{99m}Tc -diethyl-IDA กลับตรวจไม่พบ ซึ่งเป็นเพราะรายนี้มีดูน้ำดีโตมาก สารกัมมันตรังสีถูกเจือจางด้วยน้ำดีจำนวนมากจึงมีความเข้มข้นไม่พอที่จะตรวจพบ สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจด้วย IVC นั้นได้ผลแตกต่างจาก ^{99m}Tc -diethyl-IDA มาก คือมีผู้ป่วยถึง 8 รายที่ IVC ตรวจไม่พบดูน้ำดี

แต่ ^{99m}Tc -diethyl-IDA ตรวจพบ มีเพียง 6 รายที่ให้ผลการตรวจทั้ง 2 อย่างตรงกัน แสดงว่าการตรวจด้วยสารเภสัชรังสีชนิดนี้มีโอกาสตรวจพบดูน้ำดีได้มากกว่า IVC มาก แต่เมื่อเทียบกับ OCC แล้ว ได้ผลใกล้เคียงกันหรือดีกว่าเล็กน้อย

วิจารณ์

จากการศึกษาในคนปกติ 12 ราย ได้ผลไม่แตกต่างจากที่มีผู้รายงานไว้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งคือ ตรวจพบดูน้ำดีทุกราย^(15,16) มีรายงานว่าถ้าใช้ ^{99m}Tc -PDG อาจให้ผลบวกปลอมคือตรวจไม่พบดูน้ำดี ควรให้รับประทานอาหารไม่มีไขมันก่อนวันมาตรวจ^(7,8) สำหรับโรคตับนั้นมีรายงานว่าอาจเห็นหรือไม่เห็นท่อน้ำดีหรือดูน้ำดี แต่ท่อน้ำดีจะไม่โต ไม่มีการคั่งของน้ำดีในท่อน (bile stasis) ส่วนใหญ่เห็นการขับถ่ายลงสู่ลำไส้ได้^(15,16) ซึ่งไม่แตกต่างจากรายงานนี้ neonatal jaundice ที่ศึกษาในรายงานนี้ 12 ราย วินิจฉัยได้ถูกต้องว่าเป็น neonatal hepatitis 5 ใน 9 ราย (55.5%) เท่านั้น ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะอวัยวะต่างๆ ของเด็กอ่อนมีขนาดเล็กมาก แม้มีการขับถ่ายสารกัมมันตรังสีลงลำไส้ก็ยังมีปริมาณที่น้อยมาก ทำให้ตรวจไม่พบได้ ดังนั้นทารกที่มีอาการตัวเหลืองนั้น ถ้าตรวจพบสารกัมมันตรังสีในลำไส้ก็วินิจฉัยได้ว่าไม่ได้เป็น

โรค biliary atresia แต่ถ้าตรวจไม่พบอาจเป็น neonatal hepatitis หรือ biliary atresia ก็ได้ ถ้าระดับบิลิรูบินสูงไม่เกิน 8 มก./ดล. จะวินิจฉัยแยกโรคได้แม่นยำขึ้นมาก เพราะเห็นการขับถ่ายลงลำไส้ทุกรายทั้งในเด็กและผู้ใหญ่

$^{99m}\text{Tc-IDA}$ ใช้วินิจฉัยโรคถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลันที่เกิดจากการอุดตันของ cystic duct ได้แม่นยำมาก^(16,17) โรคถุงน้ำดีอักเสบเรื้อรังนั้นไม่ค่อยให้ประโยชน์จากการตรวจด้วยวิธีนี้เพราะอาจให้ผลปกติ การตรวจทางเอ็กซเรย์จะได้ประโยชน์กว่า⁽¹⁹⁾ ดังนั้นการใช้ $^{99m}\text{Tc-diethyl-IDA}$ ตรวจไม่พบถุงน้ำดีแสดงว่าอาจมีการอุดตันของ cystic duct หรือเป็นโรคของถุงน้ำดี ควรศึกษาการทำงานของถุงน้ำดีภายหลังกระตุ้นด้วยอาหารไขมัน หรือฉีดยา cholecystokinin ก่อนที่จะทำการตรวจซ้ำด้วยสารกัมมันตรังสีซึ่งจะช่วยวินิจฉัยโรคการอักเสบของถุงน้ำดีได้แม่นยำขึ้น^(18,20) มีรายงานที่ใช้ $^{99m}\text{Tc-IDA}$ วินิจฉัยแยกโรคถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลันและตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้ เพราะในโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันส่วนใหญ่ตรวจพบถุงน้ำดี⁽²¹⁾ $^{99m}\text{Tc-diethyl-IDA}$ อาจได้ประโยชน์ในกรณีที่ตรวจด้วย OCC แล้วไม่พบถุงน้ำดี เพราะ OCC ในคนปกติอาจตรวจไม่พบถุงน้ำดี

ได้ อาจใช้ $^{99m}\text{Tc-diethyl-IDA}$ แทน IVC ได้เพราะปลอดภัยกว่า ไม่มีการแพ้ยา ตรวจได้แม้ระดับ บิลิรูบิน สูงถึง 8 มก./ดล. ส่วน IVC นั้น ถ้า บิลิรูบิน เกิน 4 มก./ดล. จะตรวจไม่พบระบบน้ำดีและอาจเกิดอันตรายจากการแพ้ยา จากการศึกษาพบว่า $^{99m}\text{Tc-diethyl-IDA}$ มีโอกาสตรวจพบถุงน้ำดีได้มากกว่า IVC

$^{99m}\text{Tc-diethyl-IDA}$ ให้ประโยชน์น้อยในกลุ่มที่เป็นนิ่วในถุงน้ำดีโดยไม่มีการอุดตัน ควรตรวจโดยใช้ OCC หรือ IVC หรือ US เพราะสามารถวินิจฉัยได้ว่ามีนิ่วในถุงน้ำดีหรือไม่ ถ้าท่อน้ำดีถูกอุดตันเพียงบางส่วน (partial biliary obstruction) การตรวจนี้ช่วยวินิจฉัยได้ดีมาก ถ้าการอุดตันนั้นเป็นแบบ complete obstruction ซึ่งระดับ bilirubin สูงมาก การตรวจด้วยวิธีนี้ไม่มีประโยชน์ เพราะวินิจฉัยแยกจากโรคตับชนิดรุนแรงไม่ได้ การตรวจทางเอ็กซเรย์โดยวิธี OCC หรือ IVC ส่วนใหญ่จะทำได้เพราะ bilirubin สูงเกินไป ดังนั้นการตรวจด้วย US จะได้ประโยชน์มากกว่า

Rosenthal และคณะรายงานว่าสามารถวินิจฉัยแยกโรคตับจากการอุดตันของท่อน้ำดีได้อย่างแน่นอนด้วย $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ เมื่อ bilirubin สูงไม่เกิน 5 มก.%⁽¹⁶⁾ ส่วน Pauwels

และคณะรายงานว่าสามารถวินิจฉัยแยกโรค 2 กลุ่มนี้ได้ถึง 90% โดยใช้สารตัวเดียวกันนี้ แต่ความแม่นยำของการวินิจฉัยนี้เป็นส่วนกลับกับระดับ บิลิรูบิน พบความแม่นยำสูงถึง 93% เมื่อบิลิรูบินน้อยกว่า 10 มก./ดล. ถ้าบิลิรูบินสูงกว่า 20 มก./ดล. ความแม่นยำลดลงเหลือ 25%⁽²²⁾ ส่วนรายงานอื่นที่ใช้^{99m}Tc-PDG พบว่าได้ผลเฉลี่ยเพียง 72.4%⁽²³⁾ สำหรับผลการศึกษาในรายงานนี้พบว่าถ้าบิลิรูบิน สูงไม่เกิน 8 มก./ดล. วินิจฉัยแยกโรค 2 กลุ่มได้ 92% ถ้า บิลิรูบิน สูงไม่เกิน 4 มก./ดล. วินิจฉัยได้ถูกต้องหมดทั้ง 13 ราย แต่ถ้า บิลิรูบิน สูงกว่า 8 มก./ดล. การตรวจนี้ไม่ได้ประโยชน์ นอกจากระดับบิลิรูบิน แล้วระดับ alkaline phosphatase ยังมีผลต่อ hepatic uptake ด้วย พบว่าถ้าระดับ bilirubin และ alkaline phosphatase สูง hepatic uptake จะลดลง⁽²⁴⁾

Harvey และคณะทำการศึกษากลไกของ ^{99m}Tc-HIDA อย่างละเอียดในสัตว์ทดลอง พบว่าถ้าให้ BSP ในสัตว์ทดลองจนอิ่มตัวในพลาสมา จะทำให้เกิดการหยุดยั้งการขับ HIDA ออกทางตับและระบบน้ำดีแสดงว่า HIDA ถูกขับออกทาง anionic pathway เช่นเดียวกับบิลิรูบิน ถ้าเพิ่มความเข้มข้นของบิลิรูบินในเลือดให้สูงขึ้น จะทำให้กลไกของ

การกระจายและการขับ HIDA เปลี่ยนไปด้วย โดยไม่ขึ้นกับสภาพการทำงานของตับและระบบน้ำดี ดังนั้นคนที่มี บิลิรูบิน สูง ^{99m}Tc-HIDA จะถูกขับออกมาน้อยมากทั้งๆ ที่ไม่มีการอุดตันของท่อน้ำดี ทั้งนี้เพราะ HIDA จะต้องแข่งขันกับบิลิรูบิน แต่ตับขับบิลิรูบินได้ดีกว่า ดังนั้นสารที่จะใช้ถ่ายภาพระบบน้ำดีให้ ได้ผลดีควรจะเป็นสารที่ถูกขับออกจากตับโดยกลไกที่แตกต่างจากการขับบิลิรูบิน เช่น ขับออกทาง cationic pathway เพราะว่าจะได้ไม่มีผลต่อการขับถ่ายในกรณีที่มีบิลิรูบินสูง⁽²⁵⁾

สรุป

1. คนปกติเห็นภาพตับ ท่อน้ำดี ดูง่าดีอย่างชัดเจนทุกราย และเห็นการขับถ่ายลงสู่ลำไส้ภายใน 40 นาที
2. คุณภาพของภาพสแกนและความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคขึ้นกับความเข้มข้นของบิลิรูบินในเลือดถ้าบิลิรูบินสูงประสิทธิภาพของการตรวจจะลดลง พบว่าการตรวจนี้ได้ผลดีเมื่อระดับบิลิรูบินสูงไม่เกิน 8 มก./ดล.
3. โรคตับให้ผลการตรวจทั้งปกติและผิดปกติแล้วแต่ความรุนแรงของโรค ข้อมูลสำคัญที่จะช่วยวินิจฉัย โรคคืออาจไม่เห็นท่อน้ำดีและดูง่าดีหรือเห็น ได้ช้าแต่มีขนาดปกติ ตรวจพบลำไส้ช้ากว่าปกติ สามารถวินิจฉัยโรค

กลุ่มนี้ ได้ถูกต้องหมดเมื่อบิลิรูบินในเลือดสูงไม่เกิน 8 มก./ดล.

4. ถ้าตรวจไม่พบถุงน้ำดีเห็นแต่ท่อน้ำดีและลำไส้ แสดงว่ามีการอุดตันของ cystic duct หรือเป็นโรคของถุงน้ำดี ในรายที่ตรวจไม่พบถุงน้ำดีด้วยวิธี OCC หรือ IVC ควรตรวจต่อโดยใช้ ^{99m}Tc -diethyl-IDA เพราะอาจตรวจพบถุงน้ำดีได้ แต่ในกลุ่มที่เป็นนิ่วโดยในถุงน้ำดีไม่มีการอุดตันนั้น การตรวจทางเอ็กซเรย์ให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์กว่า

5. เมื่อมีการอุดตันของท่อน้ำดีบางส่วน (partial biliary obstruction) ตรวจพบท่อ

น้ำดีมีขนาดโตผิดปกติหรือมีการคั่งของน้ำดีในตับ แต่ขับถ่ายลงลำไส้ได้ สามารถวินิจฉัยแยกโรคตับและโรคท่อน้ำดีอุดตันได้ถูกต้องถึง 92% เมื่อบิลิรูบินสูงไม่เกิน 8 มก./ดล.

6. ถ้าไม่เห็นท่อน้ำดี ถุงน้ำดีและลำไส้ แสดงว่าอาจมีการอุดตันของทางเดินน้ำดีอย่างสนิท (complete biliary obstruction) หรือเป็นโรคตับอย่างรุนแรง ระดับบิลิรูบินในเลือดสูงมากในผู้ป่วยเหล่านี้ จึงไม่ได้ประโยชน์จากการตรวจ

7. การตรวจด้วยวิธีนี้นอกจากจะง่ายและปลอดภัยแล้ว ยังใช้ตรวจได้ในคนที่แพ้สารทึบแสงที่ใช้สำหรับการตรวจทางเอ็กซเรย์

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ที่อนุมัติให้ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช สาขาแพทยศาสตร์ และขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ยง กุวัชรธรรม จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ที่ให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการศึกษาผู้ป่วยเด็ก

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มที่นำมาศึกษา

วิเคราะห์โรคขั้นสุดท้าย	จำนวนผู้ป่วย
คนปกติ	12
โรคตับ	22
ตับอักเสบ (11)	
ตับแข็ง (2)	
ตับอักเสบในทารก (9)	
โรคถุงน้ำดี	17
ถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน (8)	
ถุงน้ำดีอักเสบเรื้อรัง (7)	
มะเร็งในถุงน้ำดี (2)	
โรคที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี	35
นิ่วในถุงน้ำดี (10)	
นิ่วในท่อ common bile duct และถุงน้ำดี (5)	
นิ่วในท่อ common bile duct (6)	
ท่อ common bile duct ตีบ (1)	
ท่อน้ำดีตีบตันแต่กำเนิด (biliary atresia) (3)	
มะเร็งท่อน้ำดี (7)	
มะเร็งตับอ่อน (1)	
ถุงน้ำในตับอ่อน (1)	
ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันและนิ่วในถุงน้ำดี (1)	
รวม	86

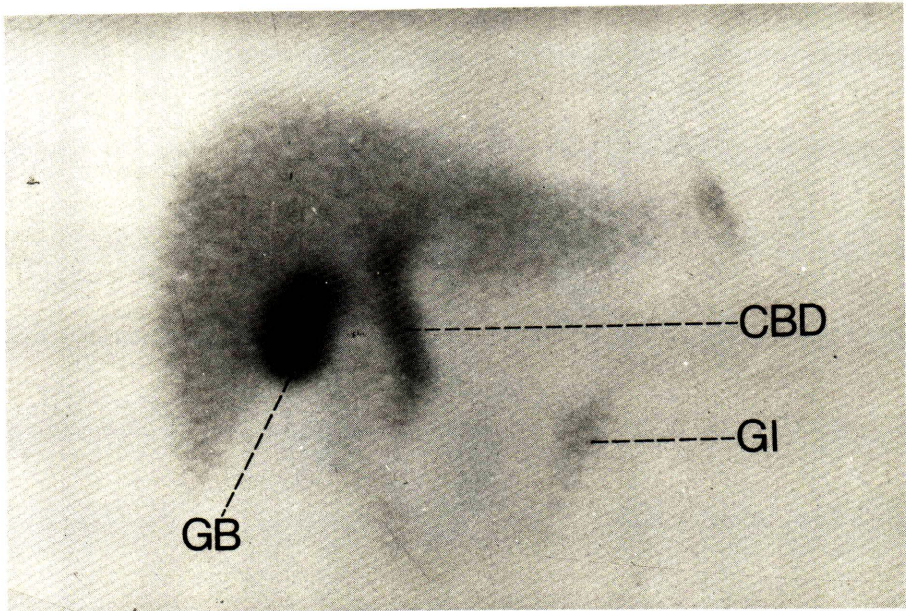
ตารางที่ 2 ผลการศึกษาในคนปกติ 12 รายด้วย ^{99m}Tc-diethyl-IDA

	เวลาที่เห็นภาพ (นาที)		
	Common bile duct	ถุงน้ำดี	ลำไส้
ค่าเฉลี่ย	14	19.3	24.1
พิสัย	8-21	7-32	11-40

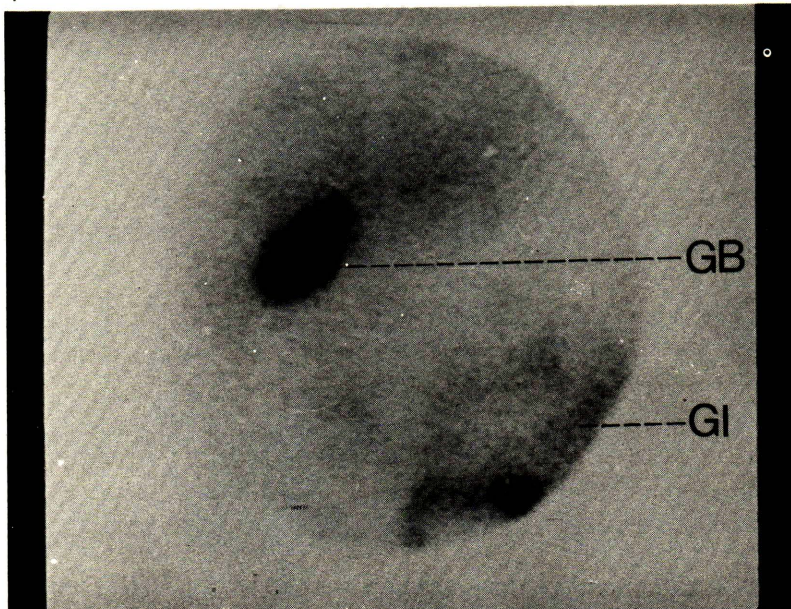
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ Bilirubin กับการเห็นภาพท่อน้ำดี
และลำไส้

ชื่อโรค	จำนวนผู้ป่วย	อวัยวะ	ระดับ บิลิรูบิน (มก./ดล.)*				
			0-1.2	1.3-4	4.1-8	8.1-10	>10
คนปกติ	12	ท่อน้ำดี	12/12				
		ลำไส้ *	12/12				
โรคตับ	22	ท่อน้ำดี	2/2	3/3	6/6	0/4	1/7
		ลำไส้	2/2	3/3	6/6	2/4	4/7
ถุงน้ำดีอักเสบโดยไม่มีนิ่ว							
อักเสบเฉียบพลัน	8	ท่อน้ำดี	4/4	2/2	2/2	-	-
		ลำไส้	4/4	2/2	2/2	-	-
อักเสบเรื้อรัง	7	ท่อน้ำดี	3/3	3/3	-	1/1	-
		ลำไส้	3/3	3/3	-	1/1	-
มะเร็งถุงน้ำดี	2	ท่อน้ำดี	-	1/1	-	-	0/1
		ลำไส้	-	1/1	-	-	0/1
นิ่วในถุงน้ำดี	10	ท่อน้ำดี	4/4	2/3	1/1	2/2	-
		ลำไส้	4/4	3/3	1/1	2/2	-
ทางเดินน้ำดีอุดตัน							
อุดตันอย่างสนิท	10	ท่อน้ำดี	-	-	0/2	0/1	0/7
		ลำไส้	-	-	0/2	0/1	0/7
อุดตันบางส่วน	15	ท่อน้ำดี	2/2	6/6	4/4	0/1	1/2
		ลำไส้	2/2	6/6	4/4	1/1	2/2
รวม	86	ท่อน้ำดี	27/27	17/18	13/15	3/9	2/17
		ลำไส้	27/27	18/18	13/15	6/9	6/17

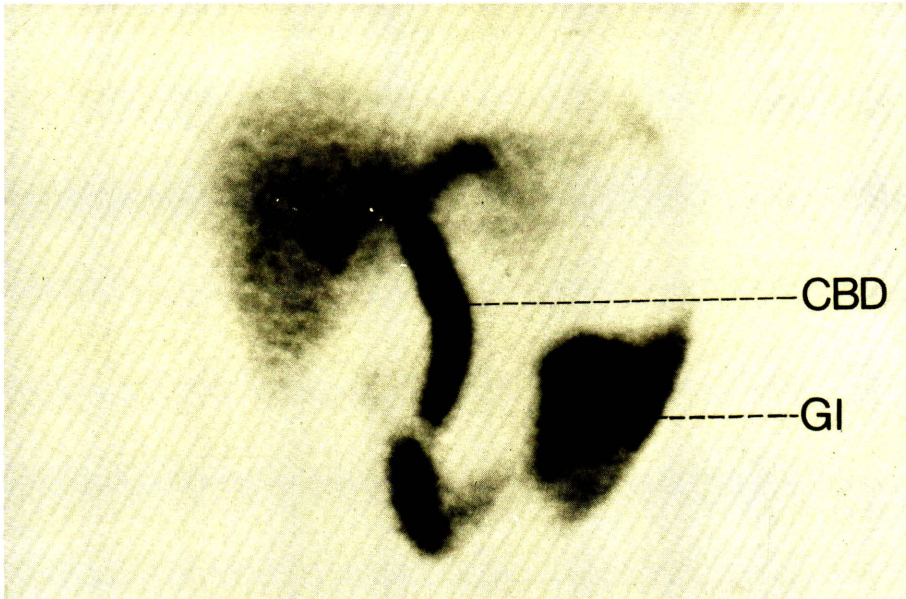
* ตัวเลขในแต่ละกลุ่มหมายถึงจำนวนที่ตรวจพบต่อจำนวนที่ทำการตรวจทั้งหมด



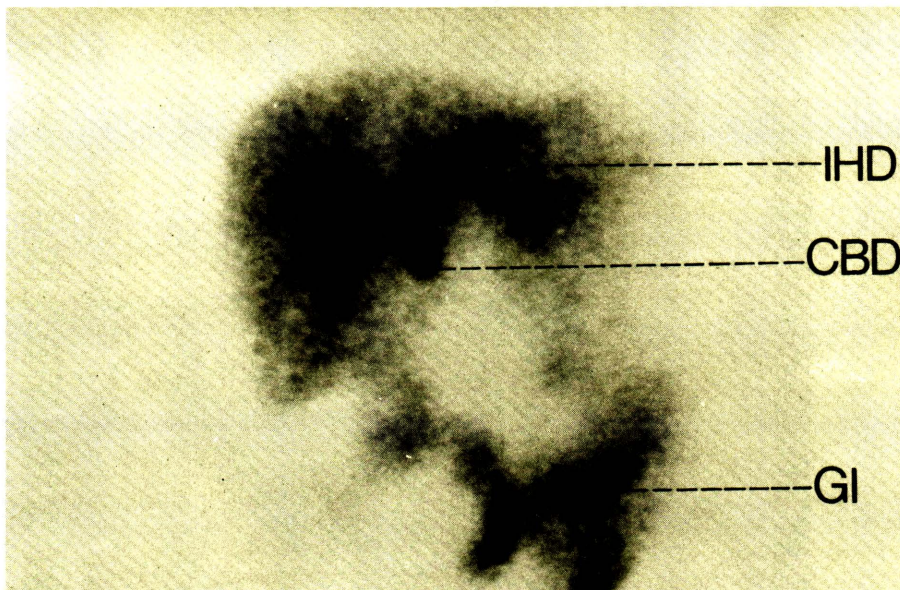
รูปที่ 1 คนปกติ ภาพถ่ายที่ 18 นาทีหลังฉีด ^{99m}Tc -diethyl-IDA เห็นภาพตับ
ท่อน้ำดี (CBD) ถุงน้ำดี (GB) และลำไส้ (GI)



รูปที่ 2 โรคตับ ภาพถ่ายที่ 2 ชั่วโมงหลังฉีดสารเภสัชรังสี ภาพตับมัวมาก
เห็นถุงน้ำดี (GB) ไม่เห็นท่อน้ำดี (CBD) ขับถ่ายลงลำไส้ (GI) ได้ช้า



รูปที่ 3 โรคถุงน้ำดีอักเสบเฉียบพลัน เห็นท่อน้ำดี CBD ชัดเจน ขับถ่ายลงลำไส้ (GI) ได้ปกติ แต่ไม่เห็นถุงน้ำดีเพราะมีการอุดตันที่ cystic duct



รูปที่ 4 Common bile duct stricture ท่อน้ำดีภายในตับ (IHD) มีขนาดโตขึ้น และมีการคั่งของน้ำดี ท่อน้ำดี (CBD) ส่วนล่างขาดหายไป แสดงว่ามีการอุดตันตรงส่วนล่างของท่อ CBD แต่อุดตันไม่สนิทเพราะสารทึบมันตรงสีผ่านลงสู่ลำไส้ (GI) ได้

อ้างอิง

1. Taplin GV, Meredith OM, Kade H. The radioactive (^{131}I -tagged) Rose Bengal uptake-excretion test for liver function using external Gamma-ray scintillation counting technique. *J Lab Clin Med* 1955 May; 45 (5) : 665-678
2. Nordyke RA. Surgical vs. non-surgical jaundice. Differentiation by a combination of rose bengal- ^{131}I and standard liver-function tests. *JAMA* 1965 Nov; 29 (9) : 949-953
3. Tubis M, Krishnamurthy GT, Endow JS. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -penicillamine. A new cholescintigraphic agent. *J Nucl Med* 1972 Aug; 13 (8) : 652-654
4. Goris ML: ^{123}I -iodobromsulphalein as a liver and biliary scanning agent. *J Nucl Med* 1973 Nov, 14 (11) : 820-825
5. Tonkin AK, Delank FH. Dihydrothioctic acid : a new polygonal cell imaging agent. *J Nucl Med* 1974 Jun; 15 (6) : 539
6. Baker RJ, Ballen JC, Ronal PM : Technitium- $^{99\text{m}}$ -pyridoxylideneglutamate : A new hepatobiliary radiopharmaceutical. I. Experimental aspects. *J Nucl Med* 1975 Aug; 16 (8) : 720-727
7. Ronai PM, Baker RJ, Bellen JC. Collins PJ, Anderson PJ, Iander H. Technetium- $^{99\text{m}}$ -pyridoxylideneglutamate: A new hepatobiliary radiopharmaceutical II. Clinical aspects. *J Nucl Med* 1975 Aug; 16 (8) ; 728-737
8. Stadalnik RC, Matolo NM, Jansholt AL. Technitium- $^{99\text{m}}$ -pyridoxylideneglutamate (PG) cholescintigraphy. *Radiology* 1976 Dec; 121 (3 Pt. 1) : 657-661
9. Loberg M, Fields A, Harvey E, Radiochemistry of Tc-N-N'-(2,6-dimethylphenyl carbamoylmethyl) iminodiacetic acid (Tc-HIDA). *J Nucl Med* 1976 Jun; 17(6) : 537
10. Laberg M, Cooper M, Harvey E. Development of new radiopharmaceuticals based on N-substitution of iminodiacetic acid. *J Nucl Med* 1976 Jul; 17 (7) : 633-638
11. Wistow BW, Subramanian G, Van Heertum RL, Henderson RW, Gagne GM, Hall RC. Anevaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled hepatobiliary agents. *J Nucl Med* 1977 May; 18 (5) : 455-461
12. Ryan J, Cooper M, Loberg M, Harvey E, Sikorskis. Technetium-labeled N-(2,6-dimethylphenyl carbamoylmethyl) iminodiacetic acid. (Tc- $^{99\text{m}}$ -HIDA) : A new radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging studies. *J Nucl Med* 1977 Oct, 18 (10) : 997-1004
13. Tjen HS LM, Cox PH, Van der Pompe WB. Technetium- $^{99\text{m}}$ -labelled diethyl-acetanillido-immiodiacetate: a new hepatobiliary agent. A preliminary report. *Br J Radiol* 1977 Oct; 50 (598) : 735-739

14. Klingensmith WC 3d, Fritzberg AR, Koep LJ, Ronai PM. A clinical comparison of ^{99m}Tc -diethyl-iminodiacetic acid, ^{99m}Tc -pyridoxylidene-glutamate, and ^{181}I -rose bengal in liver transplant patients. *Radiology* 1979 Feb; 130 (2):435-441
15. Pauwels S, Steels M, Piret L, Beckers C. Clinical evaluation of Tc-99m -diethyl-IDA in hepatobiliary disorders. *J Nucl Med* 1978 Jul; 19 (7) : 783
16. Rosenthal L, Shaffer EA, Lisbona R, Pare P. Diagnosis of hepatobiliary disease by ^{99m}Tc -HIDA cholescintigraphy. *Radiology* 1978 Feb; 126 (2) : 467-474
17. Weismann HS, Frank M, Bernstein LH, The rapid and accurate diagnosis of acute cholecystitis with Tc-99m cholescintigraphy. *Am J Roentgenol* 1979 Apr; 132 : 523-528
18. Echevarria RA, Gleason JL. False-negative gallbladder scintigram in acute cholecystitis. *J Nucl Med* 1980 Sep; 21 (9) : 841-843
19. Weismann HS, Frank M, Roenblatt MG, and Freeman LM : cholescintigraphy, ultrasonography and computerized tomography in evaluation of biliary tract disorders. *Semin in Nucl Med* 1979 Jan; 9 (1) : 22-35
20. Eikman EA, Cameron JL, Colman M, Natarajan TK, Dugal P, Wagner HN. A test for patency of cystic duct in acute cholecystitis. *Ann Int Med* 1975 Mar; 82 (3) : 318-322
21. Fonseca C, Greenberg D, Rosenthal L, et al ^{99m}Tc -IDA imaging in the differential diagnosis of acute cholecystitis and acute pancreatitis. *Radiology* 1979 Feb; 130 (2) : 525-527
22. Pauwels S, Piret L, Schoutens A, Vandermoten G, Beckers C. Tc-99m -diethyl-IDA imaging: Clinical evaluation in jaundiced patients. *J Nucl Med* 1980 Nov; 21 (11) : 1022-1028
23. Lubin E, Rachima M, Oren V, Trumper WJ, Kozenitsky I, Rechnic Y. ^{99m}Tc -pyridoxylidene glutamate in jaundice patients. *J Nucl Med* 1978 Jan; 19 (1) : 24-27
24. Neilsen S, Trap-Jensen J, Lindenberg J, Nielsen ML. Hepato-biliary scintigraphy and hepatography with Tc-99m diethyl-acetalinido-iminodiacetate in obstructive jaundice. *J Nucl Med* 1978 May; 19 (5) : 452-457
25. Harvey E, Loberg M, Ryan J, Sikorski S, Faith W, Cooper M. Hepatic clearance mechanism of Tc-99m -HIDA and its effect on quantitation of hepatobiliary function. *J Nucl Med* 1979 Apr; 20 (4) : 310-313