

โรคกรดไหลย้อนที่ไม่มีการอักเสบของหลอดอาหาร: พยาธิสรีรวิทยาและแนวทางการรักษา

นิภาพร เมืองจันทร์

บทคัดย่อ

โรคกรดไหลย้อนที่ไม่มีการอักเสบของหลอดอาหาร จัดอยู่ในกลุ่มของโรคกรดไหลย้อนที่พบบ่อยที่สุดในชาวตะวันตกและชาวเอเชีย ลักษณะของโรคประกอบด้วยอาการที่สัมพันธ์กับภาวะกรดไหลย้อน ได้แก่ อาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก และอาการเรอเปรี้ยว โดยไม่พบรอยแผลของเยื่อหลอดอาหารเมื่อตรวจด้วยวิธีการส่องกล้อง ปัจจุบันยังไม่ทราบพยาธิสรีรวิทยาของโรคที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าอาการของโรคมีความสัมพันธ์กับปัจจัยด้านกายภาพ ได้แก่ ความบกพร่องของเยื่อกล้ามเนื้อหลอดอาหาร หลอดอาหารมีภาวะไวเกินต่อสิ่งกระตุ้น และปัจจัยทางด้านจิตใจ สำหรับแนวทางการรักษาหลักที่มีในปัจจุบันคือการใช้ยากดกรดยับยั้งโปรตอนปั๊ม ซึ่งมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่ยังคงพบผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดกรดยับยั้งโปรตอนปั๊ม ดังนั้น การศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคเพื่อนำไปสู่การพัฒนาแนวทางในการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น จะเป็นทางเลือกที่ดีสำหรับผู้ป่วยโรคนี้ในอนาคต

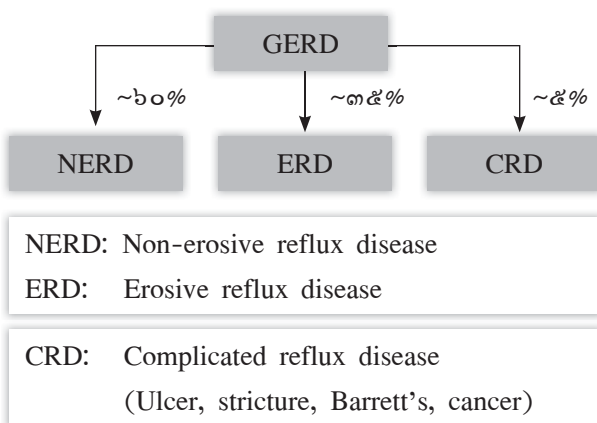
คำสำคัญ: โรคกรดไหลย้อนที่ไม่มีการอักเสบของหลอดอาหาร, โรคกรดไหลย้อน, ยากดกรดยับยั้งโปรตอนปั๊ม

บทนำ

โรคกรดไหลย้อน (Gastro-Esophageal Reflux Disease หรือ GERD) จัดเป็นหนึ่งในโรคที่พบบ่อยของระบบทางเดินอาหาร เกิดจากการไหลย้อนของสารคัดหลั่งจากกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็ก ซึ่งอาจมีความเป็นกรด กรดอ่อน หรือต่าง ไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร อาจทำให้มีการอักเสบของเยื่อหลอดอาหารหรือไม่มีการอักเสบของเยื่อหลอดอาหารก็ได้ แต่โดยทั่วไปผู้ป่วยมักจะแสดงอาการของโรค (typical symptoms) ที่สำคัญ ได้แก่ อาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก (heartburn) และ/หรืออาการเรอเปรี้ยว (regurgitation) โดยมีอาการมากกว่า ๒-๓ ครั้งต่อสัปดาห์^{๑, ๒} เนื่องจากอาการที่มีมากกว่า ๒-๓ ครั้งต่อสัปดาห์

จะทำให้มีการรบกวนคุณภาพชีวิตได้ จากรายงานการศึกษาทางวิทยาการระบาดพบความชุกของโรคในประเทศแถบตะวันตกอยู่ที่ร้อยละ ๒๐-๔๐ ส่วนประเทศในแถบเอเชีย เช่น จีน เกาหลี และญี่ปุ่น พบอยู่ที่ร้อยละ ๕-๓๐^๓ อย่างไรก็ตาม ความชุกของการเกิดโรคมักมีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ในทุกพื้นที่^{๔, ๕} รวมทั้งประเทศในแถบเอเชียด้วย^๖ โรค GERD สามารถจำแนกได้เป็น ๓ กลุ่มดังแผนภูมิในรูปที่ ๑ ได้แก่ โรคกรดไหลย้อนที่ไม่มีการอักเสบของหลอดอาหาร (Non-Erosive Reflux Disease หรือ NERD) ซึ่งพบสูงถึงกว่าร้อยละ ๖๐ โรคกรดไหลย้อนที่มีการอักเสบของหลอดอาหาร (Erosive Reflux Disease (ERD) หรือ Erosive Esophagitis (EE)) พบประมาณร้อยละ ๓๕ และอีกประมาณร้อยละ ๕

เป็นโรคกรดไหลย้อนที่มีภาวะแทรกซ้อน (Complicated Reflux Diseases หรือ CRD) เช่น การตีบแคบของหลอดอาหาร (esophageal stricture) การเกิดแผล (ulcer) รวมทั้งโรค Barrett's esophagus^๑ ข้อมูลความชุกของการเกิดโรคจะคล้ายกันทั้งในแถบประเทศตะวันตกและแถบเอเชีย^๔ สำหรับข้อมูลในประเทศไทย จากการศึกษาของนพรัตน์ โลหุตานนท์ และสมชาย ลีลากุลสงวงศ์ พบว่าความชุกของผู้ป่วยกลุ่ม NERD มีสูงถึงร้อยละ ๘๓ ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ ๑๗ จะเป็นผู้ป่วยกลุ่ม erosive esophagitis (EE)^๒



รูปที่ ๑ การจำแนกชนิดของโรค GERD^๑

เนื่องจากอุบัติการณ์ของโรค NERD พบสูงกว่าโรค GERD ชนิดอื่นๆ และอาการของโรคที่พบในผู้ป่วย NERD ก็ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยไม่ต่างไปจากผู้ป่วย EE ในขณะที่พบว่าผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลดการสร้างกรด (acid-suppressive agent) ในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) ซึ่งเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษา กลับได้ผลน้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม EE^๕ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากพยาธิสรีรวิทยาที่แตกต่างกันของโรค^{๑๐} หรือความแตกต่างในระดับยีนที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา^{๑๑} ดังนั้น การทำความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของโรคร่วมกับการศึกษาถึงแนวทางในการรักษาใหม่ๆ เพื่อบรรเทาอาการของผู้ป่วย จึงน่าจะเป็นทางออกที่เหมาะสมในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ อย่างมีประสิทธิภาพ

คำจำกัดความของ NERD

NERD จัดอยู่ในกลุ่มของ GERD หมายถึง ภาวะที่มีอาการที่เกิดจากการไหลย้อนของสารคัดหลั่งจาก

กระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็ก โดยไม่พบการอักเสบหรือการทำลายของเยื่อหลอดอาหารจากการตรวจโดยการส่องกล้อง^{๑, ๒, ๔, ๖, ๗}

การวินิจฉัยโรค

ปัจจุบันยังไม่มียุทธวิธีวินิจฉัยที่ถือว่าเป็นมาตรฐานสำหรับวินิจฉัยโรค NERD^{๑๒} ซึ่งการวินิจฉัยจะถือเอาอาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ^๒ ถ้าหากผู้ป่วยมีอาการของโรคที่เป็น typical symptoms และไม่มีอาการเตือนอย่างอื่น (alarm feature) การซักประวัติโดยละเอียดก็สามารถให้การวินิจฉัยและเริ่มการรักษาได้เลย^{๒, ๑๒} โดยไม่มีความจำเป็นในการส่งตรวจเพิ่มเติม สำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่สงสัยว่าจะเป็นโรค GERD เช่น มีอาการเจ็บหน้าอกแบบ non-cardiac chest pain (NCCP) นอกจากการวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขานั้นๆ แล้ว มีข้อแนะนำให้ใช้วิธี proton pump-inhibitor (PPI) test ในการวินิจฉัย เนื่องจากเป็นวิธีที่ประหยัด และผู้ป่วยที่เป็น GERD จะมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยยา PPI ขนาดที่ใช้จะใช้เป็นสองเท่า (double dose) ของขนาดมาตรฐาน เช่น omeprazole ๒๐ มก. วันละ ๒ เวลา หรือ lansoprazole ๓๐ มก. วันละ ๒ เวลา เป็นระยะเวลาที่ใช้มีได้ตั้งแต่ ๑ สัปดาห์จนถึง ๓ เดือน สำหรับข้อเสียของวิธี PPI test คือ มีความจำเพาะต่ำ อาจทำให้ค้นพบอาการอื่นๆ ได้ เช่น แผลเปปติก โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร^๒

พยาธิสรีรวิทยาของโรค

การศึกษาระดับการสัมผัสกรดของหลอดอาหาร (esophageal acid exposure) โดยวิธี 24-hour pH monitoring ที่ผ่านมา พบว่าผู้ป่วย NERD น้อยกว่าร้อยละ ๕๐ มีค่า acid exposure time (AET) ผิดปรกติ (pH-positive) และมีผู้ป่วย NERD มากกว่าครึ่งหนึ่งที่มีค่า AET อยู่ในเกณฑ์ปรกติ (pH-negative)^{๒, ๕, ๑๓} จากข้อมูลข้างต้น จึงอาจแบ่งผู้ป่วย NERD ออกเป็น ๒ กลุ่มคือ ๑) กลุ่มที่มีกรดเพิ่มขึ้นบริเวณส่วนปลายของหลอดอาหารผิดปรกติ และ ๒) กลุ่มที่มีปริมาณกรดปรกติ แต่มีอาการที่สัมพันธ์กับโรค และได้รับผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต (Quality of Life, QoL) ไม่ต่างไปจากผู้ป่วยที่มีการอักเสบของหลอดอาหาร (EE)^{๑๐, ๑๔} ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้เอง ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาที่ทำให้เกิดอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอกในผู้ป่วย

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอกเป็นอาการสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องมาพบแพทย์ ดังนั้นการศึกษาทางพยาธิสรีรวิทยาส่วนใหญ่จึงมุ่งเน้นที่จะอธิบายกลไกการเกิดอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก เพื่อนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยทั้งในผู้ป่วยที่มีปริมาณกรดเพิ่มขึ้นหรือผู้ป่วยกลุ่มที่มีปริมาณกรดในระดับปกติ

กำเนิดพยาธิของอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก

เป็นที่ทราบกันดีว่า ในภาวะปกติหลอดอาหารจะมีกลไกในการป้องกันตนเอง (defense mechanisms) จากตัวกระตุ้นที่เป็นอันตราย (noxious stimuli) เช่น สารคัดหลั่งที่ไหลย้อนจากกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็ก ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรค GERD ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว กลไกในการป้องกันการอักเสบ ทำลายเยื่อหลอดอาหาร ประกอบด้วย การป้องกันการไหลย้อนของกรดจากกระเพาะอาหาร ได้แก่ การหดตัวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (tonic contraction of lower esophageal sphincter (LES)) กลไกการกำจัดกรดออกจากหลอดอาหาร (acid clearance) ซึ่งประกอบด้วย ๔ กลไก ได้แก่ ๑) อาศัยแรงโน้มถ่วงของโลก (gravity) ๒) การบีบตัวของหลอดอาหารแบบ peristalsis ๓) การหลั่งน้ำลาย (salivary secretion) เพื่อกระตุ้นให้เกิดการกลืน การกำจัดกรดรวมทั้งช่วยเจือจางกรด ๔) การหลั่งสารคัดหลั่งจาก esophageal glands เพื่อทำให้หลอดอาหารมีสภาพเป็นกลาง^{๑๕} โดยในโรค GERD พบว่ากรดจากกระเพาะอาหารสามารถไหลย้อนเข้าสู่หลอดอาหารได้จากความบกพร่องของกลไกการป้องกันตนเองของหลอดอาหาร ได้แก่ การเกิด transient relaxation of lower esophageal sphincter (TRLES) ซึ่งในผู้ป่วย GERD จะเกิดขึ้นได้บ่อยกว่าคนปกติ^{๑๖} นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วย GERD ทั้งกลุ่ม NERD และ EE จะมีการหลั่งน้ำลาย (salivary secretion) น้อยกว่าคนปกติทั้งในภาวะพักและภาวะที่ถูกกระตุ้น^{๑๕} ส่วนปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะกรดไหลย้อนเข้าสู่หลอดอาหาร ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของสารคัดหลั่งในกระเพาะอาหาร (gastric juice) การเพิ่มความดันในช่องท้อง การขนส่งอาหารออกจากกระเพาะอาหารมีความล่าช้า (delayed gastric emptying time)^{๑๖} การตั้งครรภ์ หรือโรคบางอย่าง เช่น hiatal hernia, hypothyroidism^{๑๖} การที่กรดไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารส่งผลให้เยื่อหลอดอาหารเกิดการอักเสบ ถูกทำลายและทำให้เกิดอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอกและอาการ

เรอเปรี้ยวได้ ซึ่งอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอกถือเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญของภาวะกรดไหลย้อน อย่างไรก็ตาม กลไกการเกิดอาการยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน^{๑๕}

ในอดีต เชื่อว่าอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก จะเกิดกับผู้ป่วยที่มีการอักเสบของหลอดอาหาร (reflux esophagitis (EE)) โดยกลไกที่เกิดจากกรดและเปปซินแทรกผ่านเข้าไปในชั้นเยื่อหลอดอาหารผ่านทางรอยแยกของเยื่อเข้าไปกระตุ้นตัวรับความเจ็บปวด (nociceptive receptors) ที่อยู่ในชั้นลึกของเยื่อ ซึ่งส่งสัญญาณประสาทไปยังระบบประสาทส่วนกลาง^{๑๗, ๑๘} ด้วยกลไกที่ใช้อธิบายอาการแสดงนี้ จึงเชื่อว่า การทำลายหรือการทำให้เกิดความเสียหายต่อเยื่อ (barrier) บริเวณพื้นผิวเยื่อหลอดอาหารจะทำให้กรดหรือตัวกระตุ้นที่อันตรายอื่นๆ ผ่านเข้าไปยังเนื้อเยื่อชั้นลึกของเยื่อหลอดอาหารได้ง่าย ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนคือ การตรวจพบลักษณะการถ่างขยายของช่องว่างระหว่างเซลล์ (dilated intercellular spaces, DIS) ของเยื่อหลอดอาหาร ในผู้ป่วยโรค GERD^{๑๙} นอกจากนี้ การกระตุ้นตัวรับที่มีความไวต่อกรด (acid-sensitive receptors) ที่อยู่ในทางเดินอาหาร โดยเฉพาะ transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) receptor ก็อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอกได้ จากข้อมูลสนับสนุนคือ การให้สาร capsaicin ผ่านทางหลอดอาหารของอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี พบว่ามีอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอกเพิ่มขึ้นตามขนาดของสารที่เพิ่มขึ้น^{๒๐} การศึกษาด้วยวิธี immunostaining พบ TRPV1-positive nerve fibers เพิ่มขึ้นในหลอดอาหารที่มีการอักเสบ^{๒๐} และมีรายงานว่าผู้ป่วย EE และ NERD จะมีการแสดงออกของ TRPV1 เพิ่มขึ้นในชั้นเยื่อหลอดอาหาร^{๒๐}

สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม NERD ซึ่งตรวจไม่พบการเกิดรอยแยก หรือการอักเสบของหลอดอาหารส่วนปลาย^{๑, ๒, ๔, ๖, ๗, ๑๐} รวมทั้งผลการตรวจ esophageal motility พบว่าปกติทั้งค่าความดันของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (LES) และคลื่นการบีบตัวของหลอดอาหารแบบ primary peristalsis^{๒๑} นั้น เชื่อว่ากลไกการเกิดอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก อาจเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกันจากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง สามารถจำแนกปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอกในผู้ป่วย NERD ได้เป็น ๒ ปัจจัยหลัก ได้แก่ ปัจจัยทางด้านกายภาพ (Physical factors) และปัจจัยทางด้านจิตใจ (Psychological factors)

๑. ปัจจัยทางด้านกายภาพ (Physical factors) ประกอบด้วยปัจจัยที่ทำให้เกิดผลกระทบต่อโครงของหลอดอาหาร ชั้นเยื่อของหลอดอาหาร รวมทั้งระบบประสาทรับความรู้สึกภายในผนังหลอดอาหาร ซึ่งแบ่งสาเหตุของการเกิดอาการ ได้ดังนี้

๑.๑ ความบกพร่องในการทำหน้าที่ของเยื่อกั้น (Failure of barrier function) ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบการทำลายของชั้นเยื่อหลอดอาหารด้วยวิธีการส่องกล้อง ร่วมกับมีการไหลย้อนของกรดในช่วงสั้น และกรดที่ไหลย้อนขึ้นมา มีสภาพเป็นกรดอ่อนๆ นั้น สาเหตุของอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก อาจเกิดจากความบกพร่องในการทำหน้าที่ของเยื่อกั้นบริเวณผิวเยื่อหลอดอาหาร โดยผู้ป่วย NERD ที่สังเกตไม่พบการทำลายของชั้นเยื่อจากการตรวจโดยการส่องกล้อง แต่ในความเป็นจริงแล้วอาจจะมีการทำลายเยื่อหลอดอาหารที่ไม่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่า (invisible mucosal damage)^{๑๔} จากการศึกษาในหนูทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะหลอดอาหารอักเสบโดยไม่มีการทำลายเยื่อหลอดอาหารที่สังเกตได้จากภายนอก พบว่ามีการแสดงออกของ esophageal mucosal tight-junction proteins ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) ของชั้นเยื่อหลอดอาหารในสัดส่วนที่ลดลง^{๒๓} จากผลการศึกษาดังกล่าว จึงสันนิษฐานว่า ในผู้ป่วย NERD เมื่อมีภาวะกรดไหลย้อน จะส่งผลให้มีการเพิ่มความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) ของชั้นเยื่อก่อนที่จะพบการทำลายของชั้นเยื่อหลอดอาหารตามมา ซึ่งทำให้กรดที่ไหลย้อนขึ้นมาสามารถผ่านเข้าไปทำลายชั้นเยื่อได้ ส่วนกลไกการเพิ่มความสามารถในการซึมผ่าน (permeability) ของชั้นเยื่อนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด^{๑๕} อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสังเกตว่า การกระตุ้นให้เกิดอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอกจากกลไกการซึมผ่านของกรดไปกระตุ้นตัวรับความเจ็บปวดในชั้นเยื่อหลอดอาหารโดยตรงนั้น จะต้องอาศัยปริมาณกรดที่มากพอที่จะผ่านลงไปถึงเนื้อเยื่อที่อยู่ในชั้นลึกได้^{๑๖, ๒๔} ซึ่งในผู้ป่วย NERD นั้น ปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมา มีปริมาณน้อยเกินกว่าที่จะผ่านเข้าไปถึงเนื้อเยื่อชั้นลึกได้โดยตรง^{๑๕} ดังนั้น อาการแสบร้อนบริเวณหน้าอกในผู้ป่วย NERD อาจเกิดจากการกระตุ้นตัวรับความเจ็บปวดโดยทางอ้อม ซึ่งจากข้อมูลการศึกษาของ Souza และคณะ พบว่า กรดนอกจากจะสามารถทำลายเยื่อหลอดอาหารได้โดยตรงแล้ว ยังสามารถทำลายได้โดยทางอ้อมผ่านทางกลไกของระบบภูมิคุ้มกัน (im-

munological mechanism) โดยกระตุ้นการหลั่งสาร IL-8 และ IL-1 β จากชั้นเยื่อหลอดอาหาร ไปกระตุ้นตัวรับความเจ็บปวดในชั้นเยื่อหลอดอาหาร ซึ่งข้อสันนิษฐานนี้ ยังคงต้องมีการศึกษาถึงรายละเอียดที่ชัดเจนต่อไป^{๒๕}

๑.๒ ภาวะหลอดอาหารมีความไวเกินต่อสิ่งกระตุ้น (Esophageal hypersensitivity) ภาวะที่หลอดอาหารมีความไวเกินต่อสิ่งกระตุ้น มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดอาการในผู้ป่วย NERD โดยเฉพาะในกลุ่มที่มี AET ปรกติ^{๑๖, ๑๗, ๑๘} จากการศึกษาของ Miwa และคณะ ซึ่งได้ทำการประเมินการรับรู้ต่อกรดในผู้ป่วย NERD เปรียบเทียบกับผู้ป่วย GERD กลุ่มอื่นๆ โดยวิธี acid perfusion test พบว่า ผู้ป่วย NERD มีค่า threshold ต่อการรับรู้ต่อกรดโดยประเมินจากการรับรู้ความเจ็บปวดต่ำกว่าคนปรกติที่เป็นกลุ่มควบคุม^{๒๖} และการยืนยันผลการศึกษาโดยการใช้ saline เป็นตัวกระตุ้น ยังพบว่าผู้ป่วย NERD มีความไวต่อ saline มากกว่าผู้ป่วยกลุ่ม EE^{๒๗} นอกจากนี้พบว่าหลอดอาหารมีความไวต่อตัวกระตุ้นทางเคมีแล้ว ยังมีความไวต่อการกระตุ้นทางกล (mechanical stimulus) และอุณหภูมิ (thermal stimulus) ด้วยจากการศึกษาของ Reddy และคณะ โดยการใช้ multimodal stimulation probe วัดความเจ็บปวดที่ถูกเหนี่ยวนำโดยตัวกระตุ้นที่เป็นอุณหภูมิและตัวกระตุ้นเชิงกล พบว่า หลอดอาหารจะมีความไวต่อตัวกระตุ้นที่เป็นความร้อนเพิ่มขึ้น^{๒๘} และไวต่อตัวกระตุ้นเชิงกล เมื่อทดสอบด้วยการถ่างขยายหลอดอาหารโดยใช้บอลลูน (balloon distension)^{๒๙} การที่หลอดอาหารมีภาวะไวเกินต่อตัวกระตุ้นโดยเฉพาะกรดนั้น เกิดได้จากหลายกลไก ได้แก่ การเกิด up-regulation ของ acid sensing ion channels การเพิ่มการแสดงออกของ TRPV1 receptors และ prostaglandin E-2 receptor^{๓๐}

๒. ปัจจัยทางด้านจิตใจ (Psychological factors) พบว่า ปัจจัยทางด้านจิตใจและอารมณ์มีผลต่อการรับรู้ต่อตัวกระตุ้นที่มากระทำภายในหลอดอาหาร (intra-esophageal stimuli) ได้^{๓๑, ๓๒} จากการศึกษาของ Fass และคณะ โดยการเหนี่ยวนำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเครียดแบบเฉียบพลัน (acute laboratory stress) ด้วยวิธี dichotomous listening ผลพบว่า การเกิดความเครียด (stress) จะเพิ่มความไวต่อการรับรู้ระดับกรดในหลอดอาหารทั้งในผู้ป่วยที่มีการอักเสบและไม่มีการอักเสบของหลอดอาหาร^{๓๓}

แนวทางการรักษา

เนื่องจากอาการของโรค ส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย NERD ไม่แตกต่างไปจากผู้ป่วย EE^{๕, ๑๐} ดังนั้น เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วย NERD จึงมุ่งเน้นที่จะบรรเทาอาการของโรค ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ รักษาการอักเสบของหลอดอาหารที่เป็นอยู่เดิม (underlying esophagitis) ป้องกันภาวะแทรกซ้อน ตลอดจนฟื้นฟูคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย^๕

สำหรับแนวทางการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม NERD ในปัจจุบัน ใช้หลักการเช่นเดียวกับการรักษาโรค GERD โดยทั่วไป คือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification, LSM) เพื่อลดการเกิดอาการของ GERD อาทิ การงดอาหารไขมัน เครื่องดื่มที่มีคาเฟอีนหรือแอลกอฮอล์ การลดน้ำหนักในรายที่มีน้ำหนักตัวมาก หรือการปรับเปลี่ยนท่านอนเป็นท่านอนตะแคงซ้าย เพื่อลดการเกิด TRLES เป็นต้น และวิธีการรักษาด้วยยาลดการสร้างกรด (acid-suppressive drugs)^๒

การรักษาด้วยยา

ปัจจุบันยาในกลุ่ม Proton-pump inhibitors (PPIs) จัดว่าเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย NERD^{๑, ๓, ๕, ๑๐} ซึ่งมีรายงานว่ามีประสิทธิภาพดีกว่ายาในกลุ่ม histamine H₂-receptor antagonist (H₂RA) และยาหลอก สามารถบรรเทาอาการของผู้ป่วยได้รวดเร็วกว่ายาในกลุ่ม H₂RA^{๑๐} นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs ประหยัดค่าใช้จ่ายมากกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่น^{๓๒} ซึ่งการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs ในผู้ป่วย NERD แบ่งออกเป็น ๒ ระยะเวลา^๒

๑. การรักษาในระยะเริ่มต้น

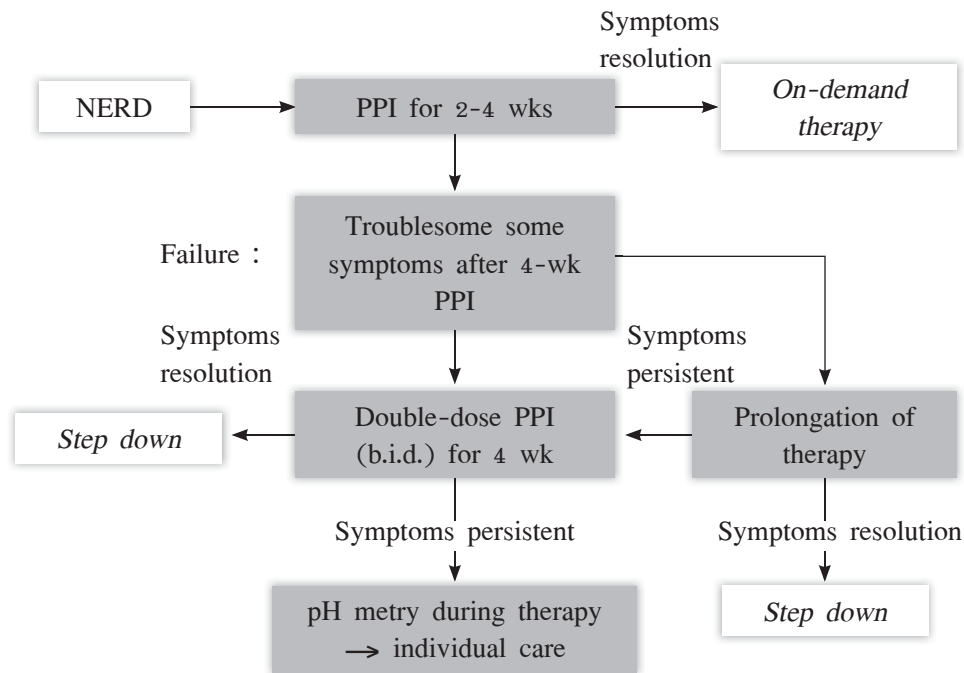
ในระยะเริ่มแรกที่มีอาการ ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs วันละครั้ง ก่อนอาหารเช้า ๓๐ นาที^๕ เป็นเวลา ๒-๔ สัปดาห์^๒ ซึ่งจากรายงานการศึกษาแบบ randomized, double-blind multicenter studies ในผู้ป่วย NERD จำนวน ๒,๖๐๐ รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา omeprazole ๒๐ มก. และ esomeprazole ๒๐ หรือ ๔๐ มก. เป็นเวลานาน ๔ สัปดาห์ พบว่า สามารถลดอาการในผู้ป่วยได้ร้อยละ ๖๐-๗๐ ของผู้ป่วย^{๓๓} ในกรณีที่ให้ยา PPIs ครบ ๔ สัปดาห์แล้วไม่ได้ผล มีข้อเสนอแนะให้เพิ่มขนาดยาขึ้นอีกเท่าตัว (double dose) เช่น ให้ยาในขนาดมาตรฐานวันละ ๒ เวลา ซึ่งมีรายงานว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดอาหารไวต่อกรดจะตอบสนองต่อ

PPIs ในขนาดสูง^{๓๔} หรืออาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นในกลุ่ม PPIs ด้วยกัน และสำหรับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs แนะนำให้ตรวจด้วยวิธี 24-hour pH monitoring เพื่อวินิจฉัยยืนยันอาการของโรคที่สัมพันธ์กับการมีกรดไหลย้อน และหากพบว่าได้ผลเป็นลบ (pH-negative) อาจสันนิษฐานว่าอาการของผู้ป่วยไม่เกี่ยวข้องกับโรค GERD ซึ่งอาจจะมาจากสาเหตุอื่นได้ เช่น functional heartburn หรืออาการที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากกรดอ่อนหรือด่างไหลย้อน ก็ควรหยุดการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs และพิจารณาการรักษาวิธีอื่นเป็นรายๆ ไป เช่น ให้ยากกลุ่ม tricyclic antidepressant^{๓๕}

๒. การรักษาในระยะยาว

หากการรักษาในระยะเริ่มแรกได้ผลดี ก็สามารถหยุดให้ยาได้ แต่โดยทั่วไปพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ ๒๕ หรืออาจจะมากกว่าที่มักจะมีอาการกลับเป็นซ้ำได้อีกในระยะยาว^{๓๖} ดังนั้น จึงควรพิจารณาการรักษาผู้ป่วยในระยะยาวเพื่อควบคุมอาการและป้องกันภาวะแทรกซ้อน สำหรับการดูแลผู้ป่วยในระยะยาวมีข้อเสนออยู่หลายแนวทาง (รูปที่ ๒) ได้แก่ ๑) การรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs แบบต่อเนื่องและค่อยๆ ลดขนาดยาลงเมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้น (step down therapy)^{๒, ๓} เช่นเดียวกับการรักษาในระยะเริ่มต้น ๒) การให้ยาเป็นช่วงเวลา (intermittent therapy) เมื่อมีอาการกำเริบ ส่วนใหญ่มักจะให้นาน ๒-๔ สัปดาห์ในแต่ละครั้ง^{๒, ๓๓} และ ๓) แบบ on-demand therapy หมายถึง ผู้ป่วยสามารถกำหนดเวลาเริ่มกินยาได้เองและหยุดยาเองเมื่อไม่มีอาการ^๒ ซึ่งวิธีท้ายสุดนี้ พบว่าประมาณร้อยละ ๘๐ ของผู้ป่วยมีความพึงพอใจต่อวิธีการรักษานี้เนื่องจากประหยัดค่าใช้จ่าย^{๓๔} อย่างไรก็ตาม หากทำการรักษาแบบ on-demand therapy หรือแบบ intermittent therapy นาน ๑๒ สัปดาห์ แล้วอาการไม่ดีขึ้น หรือระหว่างการรักษามีอาการเตือน (alarm symptoms) เกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการสืบค้นเพิ่มเติม เช่น การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน หรืออาจจะต้องพบทวนการวินิจฉัยใหม่อีกครั้ง^๒

นอกจากแนวทางการรักษาที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว Hiyama Toru และคณะ ได้นำเสนอกลยุทธ์ในการรักษาผู้ป่วย NERD เพื่อเป็นทางเลือกใหม่ โดยแนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม PPIs ร่วมกับ prokinetic agents เช่น mosapride เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา จากเหตุผลที่ยากกลุ่ม prokinetic agents ช่วยเร่งการขับเคลื่อนอาหารให้ออกจากหลอดอาหาร จึงเชื่อว่าสามารถกำจัดสารคัดหลั่งที่ไหล

รูปที่ ๒ แนวทางการรักษาผู้ป่วย NERD^{๑)}

ยอนเข้ามาในหลอดอาหารได้ นอกจากนี้ยา mosapride ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม selective 5-HT₄ receptor agonists และสารเมตะบอไลต์ของยาชนิดนี้ทำหน้าที่เป็น 5-HT₃ receptor agonists สามารถลดความถี่ของการเกิด TRLES จึงอาจช่วยลดการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วย NERD ได้^{๑๑} อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลการศึกษาของ H. Miwa และคณะ เมื่อไม่นานมานี้ พบว่า การให้ยากกลุ่ม prokinetic agents (mosapride) ร่วมกับยากกลุ่ม PPIs (omeprazole) กลับให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างไปจากการให้ยากกลุ่ม PPIs (omeprazole) เดี่ยวๆ ในผู้ป่วย NERD^{๑๒} ดังนั้น การพิจารณาการรักษาตามแนวทางข้างต้นนี้อาจจะต้องรอข้อมูลที่สนับสนุนอีก สำหรับการให้ยา PPIs ร่วมกับยากกลุ่ม H₂RA ควรให้ในกรณีที่มีถึงภาวะ nocturnal acid breakthrough และการรักษาอาการของโรคกรดไหลย้อนโดยใช้ยา antacid หรือ alginate-antacid ในผู้ป่วย GERD พิจารณาให้ใช้เป็น adjuvant therapy ได้เนื่องจากจะช่วยบรรเทาอาการของโรคได้รวดเร็วขึ้น โดยใช้ได้ทั้งแบบเดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาลดการสร้างกรด (acid suppressive drugs)^{๑๓} สำหรับผู้ป่วย NERD ที่ยังไม่ตอบสนองต่อการรักษาใดๆ ที่กล่าวมาข้างต้น ก็อาจจะต้องพิจารณาปัจจัยอื่นๆ เช่น ปัจจัย

ทางด้านจิตใจ (psychological factors) และอาจจะต้องพิจารณาการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การให้ยากกลุ่ม antidepressant หรือ minor tranquilizer ร่วมด้วยก็ได้^{๑๓}

สรุป

โรค GERD โดยเฉพาะผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม NERD ยังเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญของประชาชนทั่วไป และมีแนวโน้มที่จะมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นในอนาคต ถึงแม้ปัจจุบันจะพอทราบถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรค แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาที่สามารถยืนยันถึงกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจนได้ และวิธีการรักษาด้วยยาลดการสร้างกรดในกลุ่ม PPIs ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันก็ยังไม่ครอบคลุมอาการของผู้ป่วยทุกราย ดังนั้น การศึกษาเพิ่มเติมถึงพยาธิสรีรวิทยาของโรค เพื่อให้ทราบกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด ตลอดจนการพัฒนาวิทยาใหม่ รวมทั้งวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ยังเป็นสิ่งจำเป็นในการกำหนดแนวทางในการดูแลผู้ป่วยให้ได้ผลดีในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

๑. Bianco MA, Rotondano G, Prisco A, Meucci C, Cipolletta L. Management of gastro-oesophageal reflux disease: role of proton pump inhibitor test and upper gastrointestinal endoscopy. *Acta Otorhinolaryngol* 2006;26:271-75.
๒. สถาพร มานัสสถิตย์, สุพจน์ พงศ์ประสพชัย, อุดม คชินทร. Clinical practice in Gastroenterology. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2553.
๓. Moayyedi P, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-100.
๔. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat GNJ, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease-the Vevey NERD consensus group. *Digestion* 2009;80:74-8.
๕. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-64.
๖. Wong BC, Kinoshita Y. Systemic review on epidemiology of Gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:398-407.
๗. Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:4291-9.
๘. Hiyama T, Matsuo K, Urabe Y, Fukuhara T, Tanaka S, Yoshihara M, et al. Meta-analysis used to identify factors associated with the effectiveness of proton pump inhibitors against non-erosive reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1326-32.
๙. Pali A, Hungin S, Modlin I. NERD: A new approach in managing reflux symptoms. (Accessed on Jan. 5, 2011, at <http://fampra.oxfordjournals.org/content/25/6/397.short.htm>)
๑๐. Hershovici T, Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD)-An update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21.
๑๑. Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Haruma K, Chayama K. Strategy for treatment of nonerosive reflux in Asia. *World J Gastroenterol* 2008;14:3123-28.
๑๒. Papa A, Urgesi R, Grillo A, Danese S, Guglielmo S, Roberto I, et al. Pathophysiology, diagnosis and treatment of non-erosive reflux disease (NERD). *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004;50:215-26.
๑๓. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbriellini AM, Emerenziani S, Guarino MP, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005;100:543-48.
๑๔. Miwa H, Kondo T, Oshima T, Fukui H, Tomita T, Watari J. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity-Overview from bench to bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:353-62.
๑๕. Fujinami H, Kudo T, Miyazaki T, Hosokawa A, Mihara H, Ando T, et al. The modified glucose clearance test: a novel non-invasive method for differentiating non-erosive reflux disease and erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1259-64.
๑๖. สุรพล สุรางค์ศรีรัฐ, เกศรา อัสตามงคล, สมชาย ลีลากุลสงวงศ์. Gastrointestinal motility. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ควิกซ์ออฟ จำกัด; 2543.
๑๗. Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:383-92.
๑๘. Barlow WJ, Orland RC. The pathogenesis of heartburn in non-erosive reflux disease; a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005;128:771-78.

๑๕. Kindt S, Vos R, Blondeau K, Tack J. Influence of intra-oesophageal capsaicin instillation on heartburn induction and oesophageal sensitivity in man. *J Neurogastroenterol Motil* 2009;21:1032-e82.
๑๖. Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, Davis JB, Thompson DG, Anand P. Increase capsaicin receptor TRPV1 nerve fibers in the inflamed human esophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:897-902.
๑๗. Guarino MP, Cheng L, Ma J, Harnett K, Biancani P, Altomare A, et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;22:746-51.
๑๘. Wong WM, Lai KC, Hui WM, Hu WH, Huang JQ, Wong NY, et al. Pathophysiology of Gastroesophageal reflux disease in Chinese-role of transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal motor dysfunction. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2088-93.
๑๙. Asaoka D, Miwa H, Hirai S, Ohkawa A, Kurosawa A, Kawabe M, et al. Altered localization and expression of tight junction proteins in a rat model with chronic acid reflux esophagitis. *J Gastroenterol* 2005; 40:781-90.
๒๐. Van Malenstein H, Farre R, Sifrim D. Esophageal intracellular space and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1021-28.
๒๑. Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009;137:1776-84.
๒๒. Nagahara A, Miwa H, Minoo T, Hojo M, Kawabe M, Osada T, et al. Increased esophageal sensitivity to acid and saline in patients with nonerosive Gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:891-95.
๒๓. Shapiro M, Green C, Bautista JM, Peru RL, Malagon IB, Corvo M, et al. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1084-91.
๒๔. Reddy H, Staahl C, Arendt-Nielsen L, Gregersen H, Drewes AM, Funch-Jensen P. Sensory and biomechanical properties of the esophagus in nonerosive reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:432-40.
๒๕. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995;37:7-12.
๒๖. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, et al. The effect of auditory stress on perception of intra-esophageal acid in patients with GERD. *Gastroenterology* 2008;134:696-705.
๒๗. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ: Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 453-59.
๒๘. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, Poudereux P, Chaput U, Mion F, Verin E, Galmiche JP, Sifrim D: Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1956-63.

๓๓. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnala H, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:413-21.
๓๔. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazoleb as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:59-66.
๓๕. Kahrilas PJ. Refractory heartburn. *Gastroenterology* 2003;124:1941-45.
๓๖. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in primary care-an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24.
๓๗. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double-blinded controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ* 1999;318:502-7.
๓๘. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy of omeprazole for long-term management of patients with heartburn without esophagitis-a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-14.
๓๙. Miwa H, Inoue K, Ashida K, et al. Randomised clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease—a double-blind, placebo-controlled study. สืบค้นจาก <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2010.04517.x/full>. สืบค้นเมื่อวันที่ ๒๘ มิถุนายน ๒๕๕๔.
๔๐. Tytgat GN, Mccoll K, Tack J, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;27:249-56.

Abstract

Nonerosive Reflux Disease (NERD): Pathophysiology and treatment guideline

Nipaporn Muangchan

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Rajathanee University

Non-Erosive Reflux Disease (NERD) is classified as a subcategory of Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD), which have been found most commonly in the Western and Asian countries. The characteristics of the disease include reflux-related symptoms such as heartburn and acid regurgitation with the absence of esophageal mucosal erosions at conventional endoscopy. The exact pathophysiology of the disease is not exactly known, but it is believed that the symptoms of the disease are correlated with some physical factors such as the failure of mucosal barrier, esophageal hypersensitivity and psychological factors. The current treatment involves the use of proton pump inhibitors. The treatment has been shown to be effective in most patients, however the resistance to the treatment can be still found in some patients. Therefore, further studies involving pathophysiology of the disease should lead to the development of guideline for effective treatment, which can be a better alternative for these patients in the future.

Key words: Non-Erosive Reflux Disease, Gastro-Esophageal Reflux Disease, Proton pump inhibitor

เอกสารสิ่งพิมพ์เกี่ยวกับใยหินในประเทศไทย

อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ

ข้อมูลเรื่องใยหินและปัญหาที่เกี่ยวข้องที่เกิดขึ้นในประเทศไทย มีค่อนข้างน้อย ส่วนใหญ่เป็นงานเขียนของนักวิชาการในโรงเรียนแพทย์และในสถาบันขนาดใหญ่ของประเทศ ผู้เขียนในฐานะแพทย์ที่สนใจในเรื่องนี้ และปัจจุบันอยู่ในสถาบันวิชาการที่ต้องเกี่ยวข้องกับครอบคลุมความรู้เชิงกว้างและลึกในทุกแขนง และยังคงสนใจเป็นพิเศษเรื่องใยหินด้วย จึงทำการรวบรวมเอกสารเท่าที่หาได้มาเสนอเพื่อผู้สนใจจะได้สะดวกในการนำไปศึกษาและทำการวิจัยต่อยอดต่อไป

เอกสารสิ่งพิมพ์เรื่องใยหิน

(พ.ศ. ๒๕๒๕-๒๕๕๕)

๑. สมพงษ์ ศรีอำไพ, ประเสริฐ ปาจารย์, สมชัย บวรกิตติ. การศึกษาสำรวจแอสเบสตอสบอดีในปอดจากศพผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราช (การศึกษาเบื้องต้น) สารศิริราช ๒๕๒๕;๓๔: ๗๕๗-๖๑.
๒. กองอาชีพอนามัย กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. รายงานการศึกษาเบื้องต้นของการประกอบอาชีพที่เกี่ยวข้องกับการใช้แอสเบสตอส. ๒๕๒๗.
๓. สมพงษ์ ศรีอำไพ, สมชัย บวรกิตติ, ประเสริฐ ปาจารย์. อุบัติการณ์แอสเบสตอสบอดีในปอดจากการตรวจศพในประเทศไทย. จดหมายเหตุทางแพทย์ ๒๕๒๘;๖๘:๑๗๔-๘๒.
๔. นันทา มาระเนตร์, สมชัย บวรกิตติ, รัตนา ปิยะศิริศิลป์, ชินโอสถ หัศบำเรอ. ภาวะมลพิษแอสเบสตอสในกรุงเทพมหานคร. สารศิริราช ๒๕๒๘;๓๗:๗๐๕-๘.
๕. อรรถสิทธิ์ เมฆาดิลกกุล. ระบาดวิทยาของโรคแอสเบสตโทสิสและโรคมะเร็งจากแอสเบสตอส.

ใน: อรรถสิทธิ์ เมฆาดิลกกุล, วิวัฒน์ เขียววิบูลย์, โยธิน เบญจวงษ์, ดิเรก อึ้งตระกูล (บรรณาธิการ). หนังสือรวมบทความโรคพิษแอสเบสตอสและโรคปอดอักเสบจากฝุ่นในอุตสาหกรรมและสิ่งแวดล้อมกับการป้องกัน. กรุงเทพมหานคร: กองสุศึกษาสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข ๒๕๓๕ หน้า ๓๐-๒.

๖. รั้งสรรค์ ปุษาปาคม, สมชัย บวรกิตติ. โรคมะเร็งปอดและโรคแอสเบสตโทสิส ไม่เคยพบในประเทศไทย. สารศิริราช ๒๕๓๖;๔๕:๖๖๐-๑.
๗. สมชัย บวรกิตติ, ฉันทนา ผดุงทศ. โรคเหตุใยหิน. ใน: สมชัย บวรกิตติ, โยธิน เบญจวงษ์, ปฐมสวรรค์ปัญญาเลิศ. ตำราอาชีพเวชศาสตร์ พิมพ์ครั้งที่ ๑. กรุงเทพมหานคร: หจก. เจ.เอส.เค.การพิมพ์ ๒๕๔๒ หน้า ๕๕๕-๗๓.
๘. สุทธิพัฒน์ วงศ์วิทย์วิโชติ, ฉันทนา ผดุงทศ. เมโสเธลิโอมาเหตุอาชีพแรกของไทย. วารสารคลินิก ๒๕๕๑;๒๘:๑๓๒-๖.
๙. สุทธิพัฒน์ วงศ์วิทย์วิโชติ, วิโรจน์ เขียมจรัสรังสี, วิโรจน์ ศรีอุฬาร. เมโสเธลิโอมาเหตุอาชีพในประเทศไทย. วารสารวิชาการสาธารณสุข ๒๕๕๒;๑๕: ๑๕๕-๖๒.
๑๐. สมชัย บวรกิตติ, อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ. กรณีอ้างอิงเมโสเธลิโอมา. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข ๒๕๕๒;๓:๒๐๒-๓.
๑๑. พิษญา พรคทองสุข. ๒๕ ถามตอบวิชาการ: การเป็นสารก่อมะเร็งของแร่ใยหินโครโซไทล์. พิมพ์ครั้งที่ ๑. กรุงเทพมหานคร: แผนงานคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ๒๕๕๓ รวม ๗๕ หน้า.

๑๒. สมชัย บวรกิตติ, สายชล เกตุษา. กำเนิดเส้นใยหินในปอด. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข ๒๕๕๓: ๕:๕๕๘-๕.
๑๓. อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ, สมชัย บวรกิตติ. สังกมไทยกับใยหิน. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข ๒๕๕๓; ๕:๕๖๐-๑.
๑๔. สมชัย บวรกิตติ, อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ. วิจารณ์หนังสือ ๒๕ ตามตอบวิชาการการเป็นสารก่อมะเร็งของแร่ใยหินไครโซไทล์. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข ๒๕๕๓;๕:๕๘๑-๖.
๑๕. วรเชษฐ เต้ชะรัก. ใยหินเป็นเรื่อง. วารสารโรงพยาบาลศรีสังวาลย์ ๒๕๕๓;๑๕:๔.
๑๖. สมชัย บวรกิตติ. เมโสเทลิโอมาไร้สาเหตุใยหินในประเทศไทย. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข ๒๕๕๔;๕:๖-๘.
๑๗. สโรจน์ วรรณพฤษย์. ภาพรังสีทรวงอกรอยโรคเหตุใยหิน. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข ๒๕๕๔;๕: ๑๑๑.
๑๘. วิทยา กุลสมบูรณ์. ความเห็นแย้งกรณีไครโซไทล์. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข ๒๕๕๔;๕:๑๑๓-๔.
๑๙. สมชัย บวรกิตติ. ไม่น่าแปลก-ไม่เลือกปฏิบัติ (ตอบจดหมายถึงบรรณาธิการ เอกสารเลขที่ ๑๘). วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข ๒๕๕๔;๕:๑๑๔.
๒๐. ก้องเกียรติ ภูณท์กัณฑ์กร. มะเร็งใยหิน. ธรรมศาสตร์เวชสาร ๒๕๕๔;๑๑:๗.
๒๑. ดิสกุล สงวนตระกูล. ข่าวดีสำหรับใยหิน. ธรรมศาสตร์เวชสาร ๒๕๕๔;๑๑:๕๘-๕.
๒๒. สลิทธ เทพตระการพร. ใยหิน: มุมมองของนักอาชีวอนามัย. ธรรมศาสตร์เวชสาร ๒๕๕๔;๑๑: ๑๐๐-๑.
๒๓. ก้องเกียรติ ภูณท์กัณฑ์กร. ข่าวดีสำหรับใยหิน. ธรรมศาสตร์เวชสาร ๒๕๕๔;๑๑:๑๓๐.
๒๔. สมชัย บวรกิตติ, สายชล เกตุษา, เบญจลักษณ์ กาญจนเศรษฐ์, มานพ ดิระรัตนสมโภช. ใยหินในเวอร์มิคิวไลต์. ธรรมศาสตร์เวชสาร ๒๕๕๔;๑๑: ๑๓๘-๑๔๑.
๒๕. สมชัย เจียรนัยศิลป์. มะเร็งใยหิน?. ธรรมศาสตร์เวชสาร ๒๕๕๔;๑๑:๓๕๕.