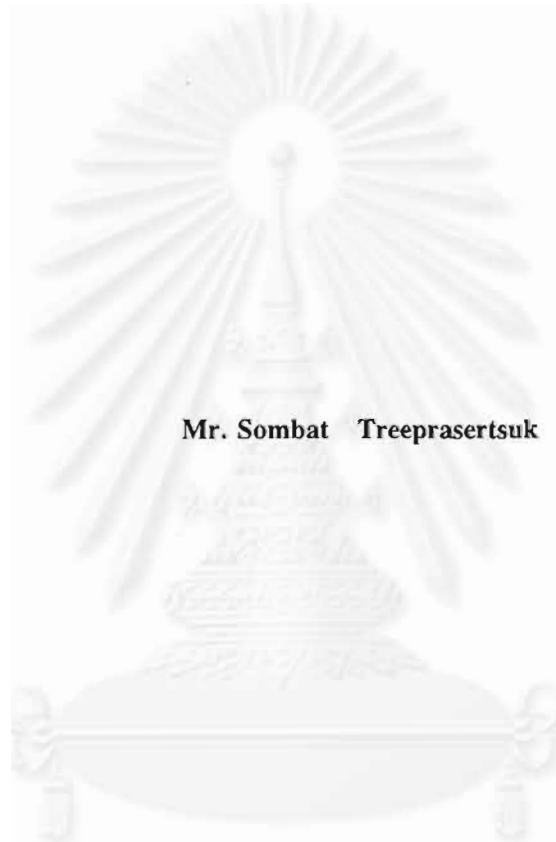


อัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มโรคตับอักเสบเรื้อรัง  
ที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี ,ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2542  
ISBN 974-334-461-6  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**DETECTION RATE OF CRYPTOGENIC CHRONIC HEPATITIS IN NON VIRAL  
HEPATITIS B, VIRAL HEPATITIS C, NON ALCOHOLIC CHRONIC HEPATITIS IN  
CHULALONGKORN HOSPITAL**



**Mr. Sombat Treeprasertsuk**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements**

**for the Degree of Master of Science in Medicine**

**Department of Medicine**

**Faculty of Medicine**

**Chulalongkorn University**

**Academic Year 1999**

**ISBN 974-334-461-6**

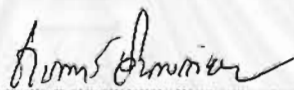
หัวข้อวิทยานิพนธ์      อัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุในกลุ่ม  
โรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์  
ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
โดย                              นาย สมบัติ ตรีประเสริฐสุข  
ภาควิชา                              อายุรศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา              รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นุสนธิ์ กลัดเจริญ  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม        รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พงษ์พีระ สุวรรณกุล

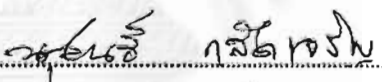
---

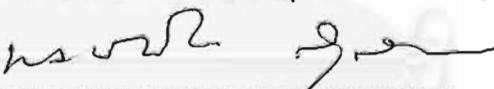
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย  
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต

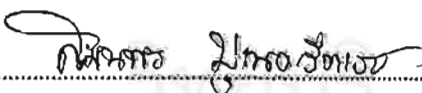
  
.....      คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)


คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
.....      ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ธำนิภรณ์ อินทรกำแหงชัย)

  
.....      อาจารย์ที่ปรึกษา  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นุสนธิ์ กลัดเจริญ)

  
.....      อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พงษ์พีระ สุวรรณกุล)

  
.....      กรรมการ  
(อาจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช)

  
.....      กรรมการ  
(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล)

สมบัติ ตริประเสริฐสุข : อัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มโรคตับ  
อักเสบเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี,ไวรัสซี และแอลกอฮอล์ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
(DETECTION RATE OF CRYPTOGENIC CHRONIC HEPATITIS IN NON VIRAL  
HEPATITIS B, VIRAL HEPATITIS C, NON ALCOHOLIC CHRONIC HEPATITIS IN  
CHULALONGKORN HOSPITAL) อ.ที่ปรึกษา : รศ. นพ. นุสนธิ์ กลัดเจริญ, อ. ที่ปรึกษาร่วม :  
รศ. นพ. พงษ์พีระ สุวรรณกุล. 97 หน้า. ISBN 974-334-461-6.

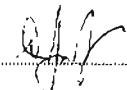
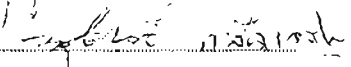
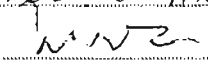
**วัตถุประสงค์** เพื่อหาอัตราการตรวจพบของตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มโรคตับอักเสบ  
เรื้อรังที่ไม่ได้เกิดจากไวรัสบี, ไวรัสซี และแอลกอฮอล์ ในคลินิกโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

**วิธีการศึกษา** ผู้ป่วยซึ่งตรวจไม่พบว่ามีสาเหตุของตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสบี, ไวรัสซี และแอลกอฮอล์  
จำนวน 36 คน ในคลินิกโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะได้รับการตรวจเลือดและการเจาะตับ โดยความ  
สมัครใจ เพื่อหาสาเหตุของโรค และทำการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยบันทึกในแบบบันทึกข้อมูล และวิเคราะห์โดย  
ใช้สถิติพื้นฐานของการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า

**ผลการศึกษา** พบว่าตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุ หลังจากการทำการตรวจเลือดและเจาะตับแล้วมี  
ถึงร้อยละ 22.2 ในขณะที่สาเหตุส่วนใหญ่ที่ตรวจพบก็คือภาวะตับอักเสบจากไขมัน ซึ่งรวมถึงชนิดที่มีและไม่มี  
การอักเสบด้วยนั้น พบถึงร้อยละ 72.2 โดยเมื่อเปรียบเทียบตัวแปรต่างๆ ระหว่างกลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่พบ  
สาเหตุ กับกลุ่มตับอักเสบจากไขมัน พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของ ระดับน้ำตาลใน  
เลือด, ค่าอัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase), ระดับเหล็กในเลือด (ferritin) และระดับของการ  
อักเสบในเนื้อตับจากผลทางพยาธิวิทยา ( $p < 0.05$ ) และเมื่อเปรียบเทียบตัวแปรต่างๆ ระหว่างกลุ่มตับอักเสบ  
จากไขมันชนิดที่มีการอักเสบ (steatohepatitis) กับชนิดที่ไม่มีการอักเสบ (steatosis) ก็พบว่ามีเพียงค่าดัชนีชี้วัด  
ความอ้วน (Body mass index) เป็นตัวแปรเพียงตัวเดียวที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p =$   
0.02)

**สรุป** ภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันเป็นสาเหตุที่พบได้มากที่สุดในกลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ได้เกิด  
จากไวรัสบี, ไวรัสซี และแอลกอฮอล์ในคลินิกโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีลักษณะอ้วน, มี  
โรคเบาหวาน และมีระดับเหล็กในเลือดสูง ส่วนตับอักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุนั้นก็พบได้พอสมควร

ภาควิชา อายุรศาสตร์  
สาขาวิชา อายุรศาสตร์  
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิิต   
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา   
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม 

## 4175261030 MAJOR MEDICINE ( GASTROENTEROLOGY )

KEY WORD : DETECTION RATE/CRYPTOGENIC/STEATOSIS/CHRONIC HEPATITIS

SOMBAT TREEPRASERTSUK : DETECTION RATE OF CRYPTOGENIC CHRONIC HEPATITIS IN NON VIRAL HEPATITIS B, VIRAL HEPATITIS C, NON ALCOHOLIC CHRONIC HEPATITIS IN CHULALONGKORN HOSPITAL. THESIS ADVISOR : NUSONT KLADCHAREON, M.D., MB ChB, MRCP (UK.), PONGSEPEERA SUWANGOOL, MD. 97 pp. ISBN 974-334-461-6.

Objectives To determine the detection rate of cryptogenic chronic hepatitis among non alcoholic and non viral hepatitis B, non viral hepatitis C chronic hepatitis patients and to assess the clinical and laboratory findings prospectively.

Methods Thirty-six patients with negative for markers of viral hepatitis B and viral hepatitis C and who gave no history of alcohol consumption or consumption less than 20 grams of ethanol per day were recruited with consented for liver biopsy and blood tests for identify the etiology of chronic hepatitis.

Results Eight of 36 patients (22.2% ) were classified as cryptogenic chronic hepatitis . Most patients (72.2%) exhibited fatty metamorphosis of the liver which included steatosis as well as steatohepatitis . There were statistically significant differences between the fatty metamorphosis group and the cryptogenic chronic hepatitis group with regarding to fasting blood sugar, serum alkaline phosphatase, serum ferritin and histologically necroinflammatory grading score (  $p < 0.05$  ). Between the steatosis and the steatohepatitis , Body Mass Index (BMI) was the only factor showing statistically significant difference (  $p = 0.02$  ).

Conclusion Steatohepatitis and steatosis are the most common findings of non-alcoholic and non viral hepatitis B, non viral hepatitis C chronic hepatitis , especially in the diabetic , the obese patients and those with high serum ferritin level. Cryptogenic chronic hepatitis is not uncommon in our study in Thai patients.

ภาควิชา อายุรศาสตร์  
สาขาวิชา อายุรศาสตร์  
ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต [Signature]  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา [Signature]  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม [Signature]



## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นุสนธิ์ กลัดเจริญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์, รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พงษ์พีระ สุวรรณกุล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ อันเป็นประโยชน์ในการวิจัยด้วยดีมาโดยตลอด รวมทั้งได้ช่วยประสานงานในการติดต่อค้นหาผู้ป่วยและเก็บข้อมูล นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดียิ่ง จากอาจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์, อาจารย์ แพทย์หญิงดวงพร ทองงาม, รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย, รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อำนาจ ศรีรัตนบัลล์, รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธาณินทร์ อินทรกำธรชัย ประธานคณะกรรมการบริหารหลักสูตรวทม. (อายุรศาสตร์) และ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์ หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่เป็นผู้ให้คำแนะนำและติดตามผลการดำเนินงานวิจัยให้เป็นไปตามกำหนดเวลา ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการสาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ดิถีพร้อมพันธุ์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อันได้แก่คุณจินตนา เปรมประชาและคุณพนารัตน์ ไทยใหม่ ที่ช่วยในการวิจัย และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ธุรการ สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร อันได้แก่ คุณ ชรีญา บุญศรีทธา ที่ช่วยพิมพ์ผลงานวิจัยจนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยขอขอบพระคุณสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหาร แห่งประเทศไทยที่ได้ให้การสนับสนุนทุนวิจัยบางส่วนสำหรับการวิจัยครั้งนี้ด้วย

ทำยนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณบิดามารดา รวมทั้งภรรยาและลูกที่ได้ให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฅ
คำอธิบายคำย่อ.....	ญ

### บทที่

1. บทนำ.....	1
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
3. วิธีการวิจัย.....	31
4. ผลการวิจัย.....	35
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	59
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	61
รายการอ้างอิง.....	63
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก ตัวอย่างแบบฟอร์มยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	68
ภาคผนวก ข ตัวอย่างแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	69
ภาคผนวก ค ข้อมูลดิบของผู้ป่วยทั้ง 36 คน.....	72
ภาคผนวก ง ผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย.....	96
ประวัติผู้เขียน.....	97

สารบัญตาราง

ตารางลำดับที่	หน้า
1. ตารางที่ 1.1 แสดงแสดงอุบัติการณ์ของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุของประเทศต่าง ๆ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2523-2538.....	1
2. ตารางที่ 2.1 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนของการเจาะตับในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2495-2536.....	8
3. ตารางที่ 2.2 แสดงข้อแตกต่างระหว่างชนิดต่าง ๆ ของ Autoimmune chronic hepatitis.....	13
4. ตารางที่ 2.3 แสดงโรคทางภูมิคุ้มกันที่พบบรร่วมกับ Autoimmune Hepatitis .....	14
5. ตารางที่ 2.4 แสดง Parameter และการให้คะแนนเพื่อการวินิจฉัยโรค Autoimmune chronic hepatitis.....	16
6. ตารางที่ 2.5 แสดงระบบการให้คะแนนการอักเสบในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังตามวิธีของ Knodell score.....	26
7. ตารางที่ 4.1 แสดงค่าเฉลี่ยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจำนวน 36 คน ที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสบีและซี และอัลกอฮอล์ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์.....	53
8. ตารางที่ 4.2 แสดงค่าเฉลี่ยข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจำนวน 36 คนที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสบีและซี และอัลกอฮอล์ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์.....	54
9. ตารางที่ 4.3 แสดงโรคที่พบบรร่วมของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง 3 กลุ่ม ที่ไม่พบสาเหตุและพบสาเหตุเกี่ยวข้องกับไขมัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์.....	55
10. ตารางที่ 4.4 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเฉลี่ยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุและกลุ่มที่พบสาเหตุเกี่ยวข้องกับไขมันของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ .....	56
11. ตารางที่ 4.5 แสดงค่าเฉลี่ยข้อมูลของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่มีสาเหตุจากไขมันเปรียบเทียบกลุ่มที่มีและไม่มีอาการอักเสบในตับ.....	57
12. ตารางที่ 4.6 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเฉลี่ยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุและกลุ่มที่พบสาเหตุเกี่ยวข้องกับไขมันร่วมกับการอักเสบในตับของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์.....	58



## สารบัญแผนภูมิ

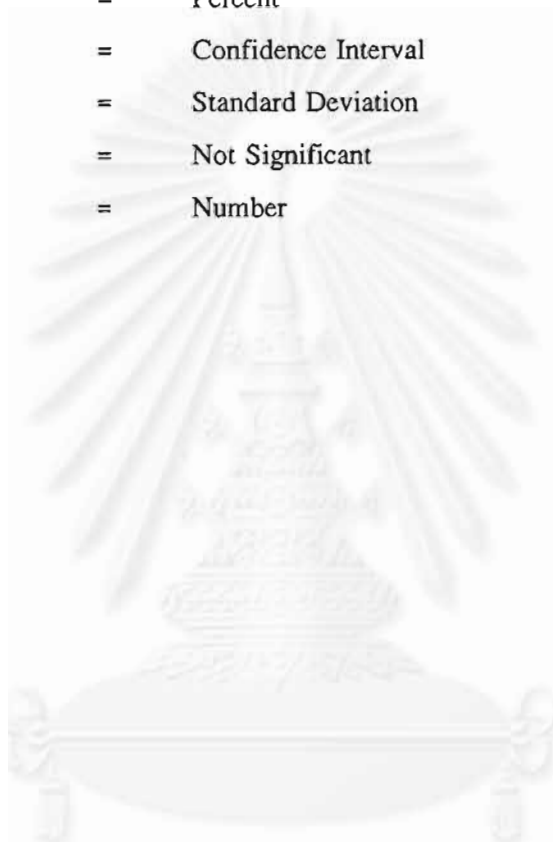
แผนภูมิลำดับที่	หน้า
1. แผนภูมิที่ 1 แสดงการกระจายข้อมูลตามเพศของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	38
2. แผนภูมิที่ 2 แสดงการกระจายข้อมูลตามอายุของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	39
3. แผนภูมิที่ 3 แสดงการกระจายข้อมูลตามถิ่นที่อยู่ของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	40
4. แผนภูมิที่ 4 แสดงการกระจายข้อมูลตามอาชีพของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	41
5. แผนภูมิที่ 5 แสดงการกระจายข้อมูลตามประวัติการรับเลือดของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง ทั้ง 36 คน.....	42
6. แผนภูมิที่ 6 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยภาวะไขมันในเลือดสูงของผู้ป่วย ตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	43
7. แผนภูมิที่ 7 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยภาวะอ้วนของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง ทั้ง 36 คน.....	44
8. แผนภูมิที่ 8 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยเบาหวานของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง ทั้ง 36 คน.....	45
9. แผนภูมิที่ 9 แสดงการกระจายข้อมูลตามค่าดัชนีชี้วัดความอ้วนของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง ทั้ง 36 คน.....	46
10. แผนภูมิที่ 10 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง ทั้ง 36 คน.....	47
11. แผนภูมิที่ 11 แสดงการกระจายข้อมูลตามค่าการทำงานของตับ(SGPT)ของผู้ป่วย ตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	48
12. แผนภูมิที่ 12 แสดงการกระจายข้อมูลตามระยะเวลาที่พบค่าการทำงานของตับผิดปกติ จนถึงวันที่เจาะตับของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	49
13. แผนภูมิที่ 13 แสดงการกระจายข้อมูลตามค่าของระดับเหล็กในเลือดของผู้ป่วย ตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	50
14. แผนภูมิที่ 14 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาส่วนพังผืดของ ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	51.
15. แผนภูมิที่ 15 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาส่วนการอักเสบ ของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน.....	52

## คำอธิบายคำย่อ

HBV	=	Hepatitis B Virus	
HCV	=	Hepatitis C Virus	
HBsAg	=	Surface antigen of hepatitis B virus	
Anti HBc	=	Antibody of core antigen of hepatitis B virus	
Anti HBs	=	Antibody of surface antigen of hepatitis B virus	
Anti HCV	=	Antibody of hepatitis C virus	
CH	=	Chronic hepatitis	
NASH	=	Non alcoholic steatohepatitis	
HIV	=	Human Immunodeficiency Virus	
CBC	=	Complete blood count	
Hct	=	Hematocrit	
WBC	=	White blood cell count	
Gm	=	Gram	
ml	=	Milliliter	
LFT	=	Liver function test	
SGOT	=	Serum Glutamine Oxyloacetate Transminase	(U/L)
SGPT	=	Serum Glutamine Pyruvate Transminase	(U/L)
GGT	=	Gamma Glutamyl Transferase	(U/L)
AP	=	Alkaline Phosphatase	(U/L)
Tb	=	Total bilirubin	(mg/dl)
Db	=	Direct bilirubin	(mg/dl)
Alb	=	Albumin	(g/dl)
Glob	=	Globulin	(g/dl)
PT	=	Prothrombin time	(second)
FBS	=	Fasting blood sugar	(mg/dl)
Ht	=	Height	(cm)
BW	=	Body Weight	(kg)
BMI	=	Body Mass Index	(kg/m <sup>2</sup> )
U	=	Unit	
ANA	=	Antinuclear antibody	
SMA	=	Smooth muscle antibody	

## คำอธิบายคำย่อ (ต่อ)

AMA	=	Antimitochondrial antibody
KF	=	Kayser-Fleischer ring
DM	=	Diabetes mellitus
HAI	=	Histological Activity Index
%	=	Percent
CI	=	Confidence Interval
SD	=	Standard Deviation
NS	=	Not Significant
N	=	Number





### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ปัญหาโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ไวรัสซี รวมถึงสาเหตุอื่นๆ (cryptogenic chronic hepatitis) นั้นเป็นปัญหาของหลายประเทศ แต่อุบัติการณ์จริงๆ ของโรคนี้นี้ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน<sup>(1)</sup> โดยเฉพาะในประเทศไทย อุตติการณ์ของโรคนี้ในประเทศต่างๆ มีความแตกต่างกันมาก เช่น ในประเทศอังกฤษ พบอุบัติการณ์ของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุ ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยตับแข็ง<sup>(2)</sup> ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์ ร้อยละ 4.9-11.3<sup>(3-4)</sup>

ข้อมูลของประเทศไทยนั้นมีเฉพาะรายงานการศึกษาจากข้อมูลการผ่าชันสูตรศพ ( autopsy ) ของผู้ป่วยโรคตับแข็ง<sup>(5)</sup> จำนวน 83 ราย ในช่วง 11 ปี (ปี พ.ศ. 2511-2522) พบว่ามีโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุมากเป็นอันดับ 2 รองจากไวรัสตับอักเสบบี โดยพบถึงร้อยละ 39.5 ของ autopsy ทั้งหมด ส่วนข้อมูลของประเทศต่างๆ มีดังสรุปไว้ในตารางที่ 1.1

ตารางที่ 1.1 แสดงอุบัติการณ์ของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุของประเทศต่างๆ ตั้งแต่ปี พ.ศ.2523-2538.

ข้อมูลปี พ.ศ.	ประเทศ	จำนวน (คน)	อุบัติการณ์ของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ (ร้อยละ)
2523	ไทย <sup>(5)</sup>	129	ร้อยละ 39.5 (autopsy cases of cirrhosis)
2530	อังกฤษ <sup>(6)</sup>	204	ร้อยละ 39.4 (non viral chronic active hepatitis, retrospective)
2530	ญี่ปุ่น <sup>(7)</sup>	582	ร้อยละ 39.4 ( cirrhosis )
2536	อเมริกา <sup>(8)</sup>	136	ร้อยละ 11.3 (non viral B,C chronic active hepatitis,retrospective)
2537	อิตาลี <sup>(9)</sup>	1,211	ร้อยละ 90.1 (non viral B, C cirrhosis-prospective-histology proven)
2538	สเปน <sup>(10)</sup>	27	ร้อยละ 4.7 ( cirrhosis in liver transplant cases)

การที่จะวินิจฉัยภาวะโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ควรตรวจหาสาเหตุอื่นๆ ของโรคตับอักเสบเรื้อรัง<sup>(11)</sup> อันได้แก่ ตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมัน (nonalcoholic steatohepatitis), autoimmune chronic hepatitis, โรควิลสัน (Wilson' s disease), ตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจากเหล็กสะสมในตับมากผิดปกติ (hemochromatosis), drug induced chronic hepatitis

ซึ่งเป็นโรคที่มีการรักษาเฉพาะ โดยการตรวจเลือดรวมถึงการเจาะตับ ซึ่งยังมีข้อจำกัดคือไม่สามารถตรวจได้ทั่วไปในโรงพยาบาลจังหวัด จะทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลศูนย์บางแห่งและโรงเรียนแพทย์เท่านั้น อีกทั้งต้องใช้ค่าใช้จ่ายในการตรวจหาสาเหตุค่อนข้างสูง

อย่างไรก็ดี การเจาะตับยังเป็นหัตถการที่มีข้อจำกัดทั้งในด้านของความปลอดภัย หากขั้นตอนการทำไม่ถูกต้อง รวมทั้งการอ่านผลทางพยาธิวิทยาโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับโรคตับนั้นยังมีจำกัด โดยทั่วไปปัญหาทั้งสองกรณีจะสามารถแก้ไขได้เฉพาะในโรงเรียนแพทย์เท่านั้น ข้อมูลที่เกี่ยวกับการเจาะตับนั้น มีหลายการศึกษา<sup>(12-16)</sup> ที่สนับสนุนถึงความจำเป็นและประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยหาสาเหตุของโรคตับอักเสบเรื้อรัง Desmet VJ และคณะ<sup>(14)</sup> ได้ทบทวนเกี่ยวกับการวินิจฉัย, การแบ่งระยะของโรคตับอักเสบเรื้อรัง ไว้ในปี พ.ศ. 2537 ว่าการเจาะตับยังคงเป็นเครื่องมือที่สำคัญและจำเป็นในการวินิจฉัย และการวางแผนการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง เพราะช่วยทั้งในแง่วินิจฉัยถึงสาเหตุและความรุนแรงของโรคได้ ในส่วนของความปลอดภัยของการเจาะตับนั้น ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมีได้ ร้อยละ 0.5-2<sup>(17-18)</sup> และส่วนใหญ่เป็นกรณีที่เกิดจากความเข้มข้นเลือดลดลง จากภาวะเลือดออกในช่องท้อง

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากมีข้อมูลยืนยันชัดเจนว่าภาวะโรคตับอักเสบเรื้อรัง<sup>(19-22)</sup> โดยเฉพาะตับแข็ง ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งตับ และในส่วนของลักษณะทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุก็พบที่มีความหลากหลาย ตั้งแต่ความผิดปกติเพียงเล็กน้อย ไปจนถึงลักษณะที่รุนแรง เช่น bridging necrosis ดังในรายงานของ Goldstein NS และคณะ<sup>(23)</sup> ซึ่งทำการศึกษาลักษณะทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุจำนวน 18 ราย พบว่ามีลักษณะ severe bridging fibrosis ถึงร้อยละ 56 ทั้งที่ไม่มีอาการ ดังนั้น โรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ หรือ cryptogenic chronic hepatitis จึงมีความสำคัญ เช่นเดียวกับโรคตับอักเสบเรื้อรังจากสาเหตุอื่นๆ

ดังนั้นในการศึกษารุ่นนี้ผู้วิจัยและคณะได้ทำการวิจัยแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อหาอัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังประเภทไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ได้เกิดจากไวรัสบี, ไวรัสซีและอัลกอฮอล์ ในคลินิกโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากวิธีการตรวจมาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน โดยจะศึกษาหาสาเหตุอย่างละเอียดด้วยข้อมูลประวัติ, การตรวจร่างกายรวมทั้งวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ นอกจากนี้จะรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วย ทั้งในด้านคลินิก และผลตรวจทางพยาธิวิทยาของตับ ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังกลุ่มนี้ เพื่อเป็นประโยชน์ใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และของประเทศไทยต่อไป

#### คำถามของการวิจัย ( Research Question )

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์มีอัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุได้มากน้อยเพียงใดจากการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย, ตรวจเลือด และการเจาะตับ

### วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย ( Objective )

เพื่อศึกษาถึงอัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังประเภทไม่ทราบสาเหตุ จากกลุ่มผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ ในคลินิกโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ได้ทราบถึงอัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ จากกลุ่มผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ ในคลินิกโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานของประเทศไทยต่อไป
2. หากตรวจพบสาเหตุของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ จะได้ทำการรักษาด้วยวิธีเฉพาะโรคต่อไป



## บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปี คศ. 1980 พงษ์พีระ สุวรรณกุล<sup>(5)</sup> ได้รายงานการศึกษาผู้ป่วยตับแข็ง ที่ได้รับการผ่าตัดพิสูจน์ (Autopsy) ในระยะเวลา 11 ปี (1968-1979) จำนวน 129 ราย พบว่า 51 ราย (ร้อยละ 39.5) มีสาเหตุของตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี, 27 ราย (ร้อยละ 21) สาเหตุจากอัลกอฮอล์ และ 51 ราย (ร้อยละ 39.5) ไม่ทราบสาเหตุ (cryptogenic cirrhosis) นอกจากนี้ยังพบว่ามีการอักเสบเรื้อรังร่วมด้วยในสาเหตุของตับแข็งแต่ละประเภทตามลำดับดังนี้ พบมีการอักเสบเรื้อรังในสาเหตุจากไวรัสบี ร้อยละ 50.9, จากตับแข็งที่ไม่ทราบสาเหตุ ร้อยละ 35.3 และจากสาเหตุอัลกอฮอล์ ร้อยละ 14.8

ในปี คศ. 1981 Saunders JB และคณะ<sup>(2)</sup> ทำการศึกษาผู้ป่วยตับแข็งแบบไปข้างหน้าในคนอังกฤษ จำนวน 512 ราย ในระหว่าง ปี 1959-1976 พบว่ามีอุบัติการณ์ ประมาณ 5.6-15.3 ต่อ 100,000 คน ต่อปี โดยอุบัติการณ์มีแนวโน้มสูงขึ้นตามสาเหตุจากตับแข็งที่เกี่ยวข้องกับอัลกอฮอล์ที่สูงขึ้น อัตราการตายพบถึง ร้อยละ 78 ของผู้ป่วยที่ติดตามได้ 468 ราย จากสาเหตุตับวาย, มะเร็งตับ และภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยอัตราการรอดในสาเหตุของตับแข็งต่าง ๆ กัน มีดังนี้ ตับแข็งจากอัลกอฮอล์ ร้อยละ 36, ตับแข็งที่ไม่ทราบสาเหตุ ร้อยละ 14 และตับแข็งจากสาเหตุตับอักเสบบีรุนแรง ร้อยละ 60

ในปี คศ. 1987 Keating JJ และคณะ<sup>(6)</sup> ได้ศึกษาวิจัยย้อนหลังถึงผลของลักษณะทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ต่ออัตราการรอดในโรคตับอักเสบริ้รัง จากผู้ป่วย 204 ราย ในระยะเวลา 15 ปี จากประเทศอังกฤษ พบว่า 106 ราย (ร้อยละ 51.9) มีสาเหตุจาก autoimmune, 69 ราย (ร้อยละ 33.8) ไม่ทราบสาเหตุ และ 29 ราย (ร้อยละ 14.2) จากไวรัสตับอักเสบบี และผู้ป่วยตับอักเสบริ้รังที่ไม่ทราบสาเหตุจะมาครั้งแรกด้วยอาการตับแข็งมากที่สุดถึง ร้อยละ 53 เทียบกับสาเหตุจากไวรัสตับอักเสบริ้รังชนิดบี จะมาด้วยตับแข็ง ร้อยละ 35 นอกจากนี้อัตราการรอดที่ 5 ปี ของสาเหตุจาก autoimmune ร้อยละ 87, ส่วนกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุมีอัตราการรอดที่ 5 ปี ร้อยละ 65 เท่านั้น ซึ่งต่ำกว่าสาเหตุอื่น ๆ

ในปี คศ. 1987 Tanaka R และคณะ<sup>(7)</sup> ได้ศึกษาและติดตามผู้ป่วยตับแข็ง 582 ราย นาน 26 ปี ในประเทศญี่ปุ่น (1958-1984) พบว่าสาเหตุของตับแข็งที่ไม่ทราบสาเหตุมีมากที่สุดถึง ร้อยละ 39 รองลงไปคือจากอัลกอฮอล์ (ร้อยละ 39) และไวรัสบี (ร้อยละ 21) ในจำนวนนี้ ร้อยละ 59 ของผู้ป่วย เสียชีวิต โดยสาเหตุส่วนใหญ่มาจาก มะเร็งตับ (ร้อยละ 44), ภาวะตับวาย (ร้อยละ 30), ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (ร้อยละ 18) และสาเหตุอื่นที่ไม่เกี่ยวกับโรคตับ (ร้อยละ 8)

ในปี คศ. 1991 Oellerich M และคณะ<sup>(22)</sup> ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่จะช่วยทำนายถึงอัตราการรอดในผู้ป่วยตับแข็งระยะสุดท้ายที่รอการผ่าตัดเปลี่ยนตับอยู่ จำนวน 101 ราย ในประเทศเยอรมันพบว่าระยะของภาวะตับแข็ง โดย Pugh score และ การวัดการทำงานของตับด้วยวิธี Indocyanine green หรือ monoethylglycine xylidide จะช่วยทำนายได้ดีถึง ร้อยละ 96-97

ในปี คศ. 1994 Bac CD และคณะ<sup>(19)</sup> ได้ศึกษาถึงปัจจัยที่จะมีผลต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยตับแข็ง โดยศึกษาลักษณะ cross-sectional study จาก 21 สถาบันในประเทศอิตาลี ระยะเวลา 6 เดือน มีผู้ป่วยถึง 1,829 ราย พบว่ามีภาวะมะเร็งตับถึง 217 ราย (ร้อยละ 11.9) โดยจะพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่มีระยะของตับแข็งระยะสุดท้าย (Child C > B > A; ร้อยละ 19.9, ร้อยละ 16.9, ร้อยละ 8.3 ,p < 0.001)

ในปี คศ. 1993 Czaja AJ และคณะ<sup>(8)</sup> ศึกษาถึงลักษณะและความเป็นไปของภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ จำนวน 12 ราย ใน Minnesota เปรียบเทียบกับตับอักเสบเรื้อรังจาก autoimmune จำนวน 94 ราย และสาเหตุจากไวรัส 30 ราย พบว่าลักษณะอาการ, อายุ, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ไม่ต่างกันในแต่ละกลุ่ม นอกจากนี้ยังพบว่ามี การตอบสนองต่อ steroid คล้าย ๆ กับตับอักเสบจาก autoimmune ทำให้แยกภาวะตับอักเสบจาก autoimmune กับตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุออกจากกันได้ยาก

ในปี คศ. 1993 Czaja AJ<sup>(1)</sup> ได้ทำการทบทวนถึงการเรียกชื่อตามสาเหตุ, กลไกก่อโรค ในภาวะตับอักเสบเรื้อรัง โดยการรวบรวมข้อมูลจากปี 1982-1992 จาก Medline และเสนอแนวทางการเรียกชื่อภาวะตับอักเสบเรื้อรังใหม่ โดยแบ่งเป็นกลุ่มย่อยๆ ดังนี้ autoimmune, ไวรัสตับอักเสบชนิดบี, ไวรัสตับอักเสบชนิดซี, เกี่ยวข้องกับไวรัส แต่ยังไม่สามารถตรวจได้, สาเหตุจากยา และตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ

ในปี คศ. 1993 Ludwig J<sup>(13)</sup> ได้เสนอการเรียกชื่อของภาวะตับอักเสบเรื้อรังใหม่ โดยพิจารณาตามสาเหตุ, ระดับความรุนแรงของการอักเสบของตับจากลักษณะทางพยาธิวิทยา และระดับความรุนแรงของ fibrosis นอกจากนี้ยังเสนอให้เลิกใช้คำต่อไปนี้ chronic active hepatitis, chronic persistent hepatitis และ chronic lobular hepatitis

ในปี คศ. 1993 Czaja AJ และคณะ<sup>(15)</sup> ได้ศึกษาถึงความไวหรือ sensitivity, ความจำเพาะหรือ specificity และความสามารถในการทำนายโรค (predictability) ของผลชิ้นเนื้อจากการเจาะตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง จำนวน 86 ราย จากสาเหตุต่างๆ พบว่ามี sensitivity ร้อยละ 36-57, specificity ร้อยละ 81-99 และ predictability ร้อยละ 62-91 โดยร้อยละ 45 ของการวินิจฉัยทางลักษณะทางพยาธิวิทยา ไม่สามารถสรุปถึงสาเหตุได้ กลุ่มที่ลักษณะทางพยาธิวิทยา ที่จะช่วยวินิจฉัยถึงสาเหตุได้มากคือ สาเหตุจากไวรัสตับอักเสบซี และ autoimmune<sup>(10)</sup>

ในปี คศ. 1994 Desmet VJ และคณะ<sup>(14)</sup> ได้เสนอแนวทางการแบ่งภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ด้วยการวินิจฉัยตามสาเหตุของโรค, การแบ่งระยะและความรุนแรงของโรค โดยการพิจารณาลักษณะทางพยาธิวิทยา และให้นิยามของภาวะ cryptogenic chronic hepatitis ไว้ว่าเป็นภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุจากเชื้อไวรัส, ภาวะ autoimmune, ภาวะจากยา และพบว่ามีการวินิจฉัยประมาณ ร้อยละ 10-25 ของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง ในส่วนของการเจาะตับถือเป็นเครื่องมือที่สำคัญมากในการวินิจฉัย และการกำหนดแนวทางดูแลผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง เพราะนอกจากช่วยในการวินิจฉัยโรคแล้วยังบ่งถึงความรุนแรง และระยะของโรค เพื่อนำไปสู่การทำการรักษาการดำเนินของโรคต่อไป



ในปี คศ. 1995 Gomez R และคณะ<sup>(10)</sup> ได้รายงานผลการติดตามผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ จากสาเหตุตับแข็งที่ไม่ทราบสาเหตุ จำนวน 27 ราย โดยติดตามเฉลี่ยเป็นเวลานาน 32.8 เดือน ผู้ป่วยจำนวน 14 จาก 27 ราย ได้รับการเจาะตับ จำนวน 4.1 ครั้งต่อคน พบว่ามีผลเป็น 3 ลักษณะคือ เป็น minimal pathologic changes ร้อยละ 57.1, chronic persistent hepatitis (CPH) ร้อยละ 7.1 และ chronic active hepatitis (CAH) ร้อยละ 37.5 ผู้ป่วยทุกรายแข็งแรงดี ในกลุ่มที่เป็น CAH จะมีการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานตับ ประมาณ 2 เท่า (transaminase  $76.5 \pm 19.3$  IU/L) โดยสรุปถือว่าผู้ป่วยตับแข็งที่ไม่ทราบสาเหตุ ถือเป็นกลุ่มที่ควรพิจารณาการรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ เพราะได้ผลในเกณฑ์ดี

ในปี คศ. 1995 Goldstein NS และคณะ<sup>(23)</sup> ได้รายงานผลการศึกษาถึงลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยเปรียบเทียบกับสาเหตุจาก autoimmune แลไวรัสตับอักเสบซี ทำการศึกษาในผู้ป่วยตับอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุจำนวน 18 ราย พบว่ามีลักษณะ severe bridging necrosis ถึง ร้อยละ 55 ในส่วนของลักษณะ necroinflammatory activity พบระดับน้อย ร้อยละ 80 และระดับปานกลาง ร้อยละ 30 ซึ่งระดับความรุนแรงจะน้อยกว่าสาเหตุจาก autoimmune ส่วนลักษณะทางพยาธิวิทยาดังกล่าวแยกได้ยากจากสาเหตุจากไวรัสตับอักเสบ ซี นอกจากนี้ ในกลุ่มที่มีพยาธิสภาพน้อยๆ เมื่อติดตามไปก็พบว่าเปลี่ยนแปลงเป็นตับแข็งได้เช่นกัน

ในปี คศ. 1989 Van Ness MM และคณะ<sup>(16)</sup> ได้ศึกษาผลของการเจาะตับกับประโยชน์ในการประเมินผู้ป่วยโรคตับที่มีค่าการทำงานตับสูงกว่าปกติ พบว่าจากการศึกษาผู้ป่วย 107 ราย ที่มีค่าการทำงานตับสูงกว่าปกตินาน 3 เดือน มีผู้ยินยอมเข้าร่วมศึกษาจำนวน 90 ราย พบว่า ค่าการทำงานตับที่ผิดปกติยิ่งสูงมากขึ้นกว่า 3 เท่าจากค่าปกติ จะมีความสัมพันธ์กับความถูกต้องในการวินิจฉัยก่อนการเจาะตับ และพบว่าการวินิจฉัยก่อนการเจาะตับ จะถูกต้องถึง ร้อยละ 88 ในกรณีของโรคตับจากแอลกอฮอล์ แต่จะถูกต้องเพียง ร้อยละ 56 จากสาเหตุของโรคตับที่มีไขมันสะสม ดังนั้นการเจาะตับจึงถือเป็นวิธีที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคตับอักเสบเรื้อรังอีกวิธีหนึ่ง

ในปี คศ. 1992 Babb RR<sup>(24)</sup> ได้ทบทวนบทความเรื่อง chronic liver disease, scope of causes and treatments ได้แนะนำว่าโรคตับอักเสบเรื้อรังนั้นนอกจากประวัติ, ตรวจร่างกาย และผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการแล้ว การเจาะตับถือเป็นวิธีวินิจฉัยที่สำคัญ โดยถือว่าเป็นวิธีที่ปลอดภัย มีภาวะแทรกซ้อน ร้อยละ 0.2 และอัตราการตายน้อยกว่า ร้อยละ 0.02

ในปี คศ. 1995 Joly JP และคณะ<sup>(25)</sup> ได้ศึกษาถึงบทบาทของการเจาะตับ โดยใช้อัลตราซาวด์เป็นตัววางแผนทางการเจาะในผู้ป่วยโรคตับเปรียบเทียบกับไม่ใช้ จำนวน 1,293 ราย จากการรวบรวมนาน 5 ปี พบว่ากลุ่มที่ใช้อัลตราซาวด์ด้วยจำนวน 289 ราย มีอัตราการล้มเหลว ร้อยละ 1.7 และมีภาวะแทรกซ้อน 2 ราย คือ มีก้อนเลือดเล็กๆ ที่ตับ 1 ราย และปวดแผลนาน 10 วัน 1 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ทำการเจาะตับ แบบไม่ใช้อัลตราซาวด์ จำนวน 1,004 ราย พบว่าอัตราการล้มเหลว ร้อยละ 9.25 มากกว่ากลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.01$ ) และมีภาวะแทรกซ้อน 4 ราย และความรุนแรงมากกว่า คือมีตับอ่อนอักเสบ 1 ราย, มีน้ำดีรั่วจากถุงน้ำดี 1 ราย, มีเลือดออกในช่องท้อง 1 ราย และมีก้อนเลือดที่ตับขนาดใหญ่ 1 ราย โดยสรุป การ

เจาะดับโดยใช้อัลตราซาวด์ เป็นตัววางแนวทางในการเจาะดับ ถือว่ามีประโยชน์ในโรคตับอักเสบเรื้อรัง

ในปี คศ. 1998 Younossi ZM และคณะ<sup>(18)</sup> ได้ศึกษาถึงผลของการเจาะดับโดยใช้อัลตราซาวด์เป็นแนวทางการเจาะในแง่ความคุ้มค่าในการวินิจฉัยโรคตับ พบว่าจากการทบทวนข้อมูลการเจาะดับ โดยศึกษากลุ่มที่ใช้อัลตราซาวด์ 1,770 ราย เทียบกับกลุ่มไม่ใช้ 1,872 ราย กลุ่มที่ใช้อัลตราซาวด์ เป็นแนวทาง มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง (คือที่ต้องรับไว้ใน รพ.) ร้อยละ 2, ภาวะแทรกซ้อนไม่รุนแรง (คือไม่ต้องรับไว้ใน รพ.) ร้อยละ 39 ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ใช้อัลตราซาวด์ คือ ร้อยละ 4 และ ร้อยละ 49 ตามลำดับ เมื่อคำนวณค่าใช้จ่ายทั้งค่าอัลตราซาวด์ และค่าใช้จ่ายจากการต้องดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อน พบว่าการเจาะดับโดยใช้อัลตราซาวด์ มีความคุ้มค่า โดยเฉพาะถ้าค่าอัลตราซาวด์น้อยกว่า 102 ดอลลาร์ต่อครั้ง

ในเรื่องของภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะดับ<sup>(15)</sup> นั้น หากทำถูกต้องตามขั้นตอน โดยเฉพาะถ้าทำโดยการใช้อัลตราซาวด์ เป็นตัววางแนวทาง<sup>(18)</sup> จะช่วยลดปัญหานี้ได้มาก โดยทั่วไปภาวะแทรกซ้อนของการเจาะดับมีได้ดังนี้<sup>(26)</sup>

1. อากาศปูดบริเวณที่เจาะดับ (ร้อยละ 5-15)
2. เลือดออกในช่องท้อง หรือในผิวหนัง (ร้อยละ 0.11-0.24)
3. เยื่อช่องท้องอักเสบจากน้ำดี พบในระแยะที่มีตัวเหลือง ตาเหลืองมาก จากมีการอุดตันของท่อน้ำดี หรือเจาะเข้าไปในถุงน้ำดี ในกรณีนี้ ควรรีบปรึกษาศัลยแพทย์
4. การแพ้ยาเฉพาะที่
5. ความดันเลือดต่ำ เกิดจากการตกเลือด ความเจ็บปวด แพ้ยาเฉพาะที่ หรือไม่ทราบสาเหตุ
6. การไอเป็นเลือด หรือภาวะอากาศในโพรงเยื่อหุ้มปอด เกิดจากตำแหน่งที่เจาะสูงเกินไป ทำให้เข็มแทงเข้าไปในเนื้อปอด
7. การเจาะเข้าไปในลำไส้หรือไต
8. เสียชีวิต (ร้อยละ 0.03)

ดังนั้นจึงมีข้อแนะนำการปฏิบัติหลังทำการเจาะดับไว้ดังนี้

1. ให้ผู้ป่วยนอนตะแคงขวาที่บนหมอนทรายที่เตรียมไว้นาน ประมาณ 4 ชั่วโมง
2. บันทึกชีพจร ความดันเลือด การหายใจ ทุกครึ่งชั่วโมง เป็นเวลา 2 ชั่วโมง หลังจากนั้นทุก 1 ชั่วโมง อีก 6 ชั่วโมง และควรให้ผู้ป่วยนอนพักอย่างน้อย 4-6 ชั่วโมง ก่อนให้กลับบ้าน
3. ตรวจซีมาโตรคริท 6 ชั่วโมง หลังเจาะเนื้อตับ

สำหรับข้อมูลของภาวะแทรกซ้อนของการเจาะดับในประเทศไทย มีรายงานไว้หลายรายงานดังสรุปไว้ในตารางที่ 2.1 เกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อน

ตารางที่ 2.1 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนของการเจาะตับในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2495-2536

	รพ.ศิริราช <sup>(27)</sup> พ.ศ. 2495	รพ.ราชวิถี <sup>(28)</sup> พ.ศ. 2527	รพ.รามธิบดี <sup>(29)</sup> พ.ศ. 2536
จำนวนครั้งของการเจาะตับ	48	100	97
ชนิดเข็ม	-	Vim-Silverman	Tru-cut
Ultrasound-guided	no	yes	yes
ภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด	6	0	10
- Pluritis	3	-	-
- Pain (severe)	2	-	-
- Bile peritonitis	1	-	-
- Fever	-	-	6
- Bleeding	-	-	3
- Hemobilia	-	-	1
- Mortality rate	0	0	0

กลุ่มโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ได้เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ นั้น อาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ที่พบได้ในประเทศไทยมีดังนี้ คือ autoimmune chronic hepatitis, สาเหตุจากโรควิลสัน, สาเหตุจากยา, สาเหตุจากความผิดปกติของท่อน้ำดี และที่เหลื่อมมักจะเป็นกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุ หรือ cryptogenic chronic hepatitis ซึ่งรายละเอียดของแต่ละกลุ่มโรคมียังต่อไปนี้

#### Cryptogenic chronic hepatitis<sup>(4,8,14,22)</sup>

จัดเป็นกลุ่มโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ยังมีพยาธิสภาพของตับที่อักเสบอยู่ โดยตัดสาเหตุอื่นๆ ที่เป็นได้ออกไปก่อน อุบัติการณ์ไม่แน่นอนขึ้นกับความพยายาม และความสามารถของการตรวจหาสาเหตุในแต่ละโรงพยาบาล ลักษณะทางคลินิก หลากๆ อย่าง อาจไม่สามารถแยกออกจากโรค autoimmune chronic hepatitis และในบางรายอาจตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ ความสำคัญของโรค คือ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเป็นตับแข็งได้มากพอสมควร จึงจำเป็นต้องมีการติดตามผู้ป่วยในระยะยาว เพื่อให้ทราบการดำเนินโรคมมากขึ้น

โรคตับอักเสบเรื้อรังจากความผิดปกติของระบบท่อน้ำดี<sup>(30)</sup>

(Primary biliary chronic liver disease)

โรคนี้มีลักษณะของการอักเสบของท่อน้ำดีขนาดเล็กๆ (Interlobular และ septal bile ducts) ในตับ มักเกิดในผู้หญิงวัยกลางคน โดยเฉพาะอายุ 50 ปี ขึ้นไป พบในเพศหญิงได้บ่อยกว่าชายประมาณ 9 : 1 มีการดำเนินโรคค่อนข้างช้า และกลายเป็นตับแข็งได้ โดยทั่วไปพบโรคนี้ได้บ่อย มีอุบัติการณ์ประมาณ 10-12 คน ต่อประชากรล้านคนต่อปี

### ลักษณะทางคลินิก

อาการอ่อนเพลียเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด ซึ่งเป็นอาการที่ไม่มีความจำเพาะ อาการที่สำคัญอื่นๆ มี เช่น อาการคัน ซึ่งเกิดในระยะใดของโรคก็ได้ และไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค ถ้าโรคเป็นมากแล้ว จะมีอาการตัว ตา เหลือง, มีน้ำในท้อง, อาเจียนเป็นเลือดจากเส้นเลือดโป่งพองในหลอดอาหาร และอาจไม่พบอาการใด ๆ เลยก็ได้ประมาณร้อยละ 30-40

### การวินิจฉัย

ใช้ลักษณะทางคลินิكدังกล่าวข้างต้น ร่วมกับผลตรวจเลือดที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติ โดยเฉพาะค่าอัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส สูงกว่าค่าปกติ อย่างน้อย 3-4 เท่า อาจพบค่าไขมัน cholesterol ในเลือดขึ้นสูงได้ พบร้อยละ 80 มีค่า AMA เป็นบวกในไตเตอร์ที่สูงกว่า 1 : 40 และต้องได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ เพื่อแยกภาวะท่อน้ำดีอุดตันจากนี้ หรือเนื้องอกออกไปก่อน

### ผลทางพยาธิวิทยา

มีความจำเป็นมากในการช่วยวินิจฉัยโรค โดยที่จะพบลักษณะความรุนแรงของการอักเสบตามระยะของโรค

- |           |   |
|-----------|---|
| ระยะที่ 1 | (Portal stage) มีการอักเสบรอบๆ portal tract ที่อยู่ใกล้ๆ กับท่อน้ำดี                    |
| ระยะที่ 2 | พบการทำลายของท่อน้ำดีมากขึ้นรวมกับการแตกกิ่งก้านสาขาของท่อน้ำดีย่อยๆ พบการอักเสบมากขึ้น |
| ระยะที่ 3 | มีพังผืดเกิดขึ้น กระจายออกไปจาก portal tract  |
| ระยะที่ 4 | (Septal stage) เกิดเป็นภาวะตับแข็งแล้ว  |

### การรักษา

ใช้ยา ursodeoxycholic acid เป็นยาที่ได้ผลดีพอสมควร โดยช่วยกำจัดน้ำดีและ bile acid ที่เป็นพิษต่อตับออกไป นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ช่วยทำให้กระบวนการภูมิคุ้มกันของตับดีขึ้น ผลของการใช้ยาจะช่วยให้ค่าการทำงานของตับดีขึ้น ส่วนอาการและการชะลอการเกิดภาวะตับแข็งนั้น ก็มีรายงานอยู่บ้าง แต่จำเป็นต้องมีข้อมูลมากกว่านี้ กรณีที่เป็นตับแข็งแล้ว วิธีที่ดีที่สุดในการรักษา ก็คือการปลูกถ่ายตับนั่นเอง

### Autoimmune Hepatitis<sup>(31)</sup>

โรค Autoimmune Hepatitis (AIH) ถูกรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1950 โดยมีการเรียกชื่อโรคนี้ต่างกันออกไป ที่นิยมเรียกกันบ่อยที่สุดคือ autoimmune chronic active hepatitis ต่อมาปี ค.ศ. 1992 International Autoimmune Hepatitis Group ได้แนะนำให้ใช้คำว่า autoimmune hepatitis (AIH)

โรค AIH พบไม่บ่อยในยุโรปตะวันตกพบอุบัติการณ์ 0.69 รายต่อประชากร 100,000 ต่อปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคนี้จะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย antiinflammatory หรือ immunosuppressive drug และหากไม่ได้รับการรักษา การดำเนินโรคอาจรุนแรง และก่อให้เกิดพยาธิสภาพในตับอย่างถาวร และอาจเสียชีวิตได้ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องวินิจฉัยโรคนี้ให้ได้ในระยะแรกๆ และให้การรักษาที่เหมาะสมก็จะสามารถยืดอายุผู้ป่วยให้ยืนยาว และทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น ไกล่เคียงคนปกติ

### คำนิยาม

Autoimmune hepatitis (AIH) เป็นการอักเสบเรื้อรังของตับที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด โดยมีลักษณะทางพยาธิสภาพ เป็นการอักเสบที่ periportal (piecemeal necrosis หรือ interface hepatitis) ร่วมกับมีแกมมาโกลบูลินสูง และมี liver associated autoantibodies ในเลือด แบ่งออกเป็น 3 ชนิดตามความแตกต่างของ autoantibody ที่เป็น immunologic markers ซึ่งมีหลายชนิดโดยอาจมีหรือไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดโรค การตรวจ autoantibody เหล่านี้ ใช้การย้อมเซลล์ที่มีสารซึ่งทราบว่ามี target antigen ต่อ autoantibody ที่ต้องการตรวจโดยใช้เทคนิค indirect immunofluorescent stain ซึ่งได้แก่

1. Antinuclear antibody (ANA) ระดับที่มากกว่า 1 : 80 จะมีความจำเพาะสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้ Hep-2 cell line เป็น substrate ลักษณะที่พบเป็น homogenous type ร้อยละ 34 เป็น speckle type ร้อยละ 38 ซึ่ง type นี้พบในโรคที่มีความรุนแรงกว่า ส่วน diffuse, granular, centromeric, nucleolar และ mixed type พบได้น้อยกว่า target antigen ที่พบคือ centromere, histones, ribonucleoprotein complex, ร้อยละ 86-91 ของผู้ป่วยที่ผล ANA เป็นบวกจะพบ SMA บวกด้วย ทั้ง ANA หรือ/และ SMA ให้ผลบวกได้ในผู้ป่วย chronic viral hepatitis แต่มักจะมีระดับต่ำกว่า โดยส่วนใหญ่ระดับ ANA และ SMA มักต่ำกว่าหรือเท่ากับ 1 : 80 ในผู้ป่วย AIH พบว่าค่ามัธยฐานของ ANA titer ก่อนให้การรักษาเท่ากับ 1 : 320 (range 1 : 40 - 1 : 16,384)

2. Anti smooth muscle antibody (SMA) คือ antibody ต่อ actin และ non actin component การตรวจใช้ cultured fibroblast เป็น substrate ซึ่งถ้าสามารถตรวจเฉพาะ antibody ต่อ F- actin จะมีความจำเพาะต่อ autoimmune type I มาก ระดับที่สูงอาจไม่สอดคล้องกับระดับ ของ SMA ต่อ non actin component SMA ไม่จำเพาะต่อ autoimmune hepatitis พบได้ในไวรัสตับอักเสบเรื้อรังและเฉียบพลัน

3. Antimitochondrial antibody(AMA) พบ ร้อยละ 20 ใน autoimmune hepatitis การตรวจใช้ renal distal tubule และ gastric parietal cell ของ murine เป็น substrate ระดับมักต่ำกว่า 1 : 160 ลักษณะการดำเนินโรคไม่ต่างจากคนที่ AMA negative ตอบสนองดีต่อสเตียรอยด์ แต่ในคนที่ไตเตอรืสูง อาจพบมี primary biliary cirrhosis (PBC) ร่วมอยู่ด้วย

4. Anti liver kidney microsomal antibody( Anti-LKM1) เป็น marker ของ type II AIH target antigenคือ cytochrome monooxygenase P450IID6 ซึ่งพบในไตและตับ epitope ของ anti- LKM-1 คือ amino acid ลำดับที่ 254-271 บนสายเปปไทด์ของ recombinant P-450IID6 (core motif) anti-LKM1 ให้ผลบวกใน chronic HCV infection ได้

5. Anti Liver Cytosol type 1 (anti-LC1) เป็น antibody ต่อ cytosolic protein ของ hepatocyte การตรวจใช้เซลล์ตับของหนูเป็น substrate ผลบวกให้ homogeneous staining pattern พบในคนอายุน้อย (มัก < 20 ปี) ที่เป็น type2 autoimmune hepatitis ร้อยละ 14 ของเด็กที่เป็น autoimmune hepatitis ให้ผลบวกต่อ anti LC1 สารนี้มีความจำเพาะต่อ autoimmune type 2 เดิมเชื่อว่าไม่พบใน HCV infection ปัจจุบันมีรายงานพบ anti LC1 ใน chronic hepatitis C และ autoimmune type 1 ที่มี ANA, SMA ได้ผลบวก อย่างไรก็ตามการพบ anti LC1 ก็ยังถือว่าช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคได้

6. Soluble liver antigen antibody (anti SLA) เป็น antibodyต่อ cytokeratin 8 และ 18 ถือเป็น marker ของ autoimmune hepatitis type 3 ให้ผลบวกใน autoimmune hepatitis เท่านั้น

7. Anti-liver pancreas (anti-LP) target antigen คือ cytosolic noncytokeratin ,nonmitochondrial, nonmicrosomal และnonnuclear antigen เป็น marker ของ type 3 แต่ยังพบใน type อื่นได้คือพบ ร้อยละ 17ใน type 1 autoimmune hepatitis , ร้อยละ 8 ใน type 2 autoimmune hepatitis , ร้อยละ 3 ในไวรัสตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส บี ,ซี แต่เนื่องจากคนไข้ที่ตรวจพบ anti-LP ร้อยละ 63 ที่พบ antiactin ร่วมด้วยจึงเป็นปัญหาในการแยกออกจาก type 1 AIH หากพบร่วมกันทั้ง 2 ตัว ส่วน ANA พบร่วมกับ Anti-LP เพียงร้อยละ 12 และ พบน้อยมากที่ anti-LP ผลบวกร่วมกับ anti LKM1

8. Asialoglycoprotein Receptor (anti-ASGPR)เป็น antibody ต่อtransmembrane hepatocyte glycoprotein พบได้ในทุก type ของ AIH ใช้ช่วยในการวินิจฉัยโรค และติดตามผลการรักษาได้เนื่องจากระดับที่สูงสัมพันธ์กับการอักเสบที่รุนแรงถ้าหลังรักษา antibody หายไป บ่งถึงพยากรณ์โรคดี อัตราการกลับเป็นซ้ำต่ำ ตรวจพบร้อยละ 88 ใน AIH ,ร้อยละ 82 ในผู้ป่วยที่พบ ANA หรือ SMA , ร้อยละ 7 ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส บี ,ร้อยละ 8 ในผู้ป่วยโรคตับจากเหล้า , ร้อยละ 14 ในผู้ป่วย primary biliary cirrhosis

9. Peripheral type of antinutrophilic cytoplasmic antibody(P-ANCA) เป็น antibody ต่อ cytoplasm ของ neutrophil granule พบถึง ร้อยละ 93 ในผู้ป่วย type 1 AIH ที่มี การดำเนินโรครุนแรงจะมีไตเตอรืเฉลี่ย = 1 : 11,410 และมีค่าสูงสุด = 1 : 100,000 เป็นชนิด IgG1 isotype ส่วนใน primary sclerosing cholangitis พบ P-ANCA ได้ เช่นกัน แต่เป็นชนิด IgG1, IgG3 isotype

### Type I AIH

พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย (3.6 : 1) ประมาณร้อยละ 17 ของผู้ป่วยจะมี extrahepatic immunologic diseases ร่วมด้วย โดยจะตรวจพบ autoantibody ดังนี้

1. ตรวจพบ smooth muscle antibody (SMA) และ/หรือ ANA ในเลือด
2. อาจตรวจพบ antibody ต่อ actin (antiactin ab) ซึ่งจะจำเพาะมากกว่า แต่จะมีความไว้น้อยกว่า SMA โดยจะพบ antiactin ab ได้เพียงร้อยละ 38 เท่านั้น

Type I AIH นั้นไม่พบว่ามี target antigen สำหรับการเกิด autoantibody แต่จะพบมี genetic predisposition และ phenotype ต่างกันก็บอกพยากรณ์ได้ด้วย เช่น ผู้ป่วยที่มี HLA-B<sub>8</sub> phenotype มักจะอายุน้อย อาการรุนแรง HLA-A<sub>1</sub>, B-8 phenotype มักจะมีการกลับเป็นซ้ำสูงเมื่อพยายามจะหยุดยา HLA-DR<sub>3</sub> phenotype มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาและมักต้องการปลูกถ่ายตับ, HLA DR<sub>4</sub> phenotype มักอายุมาก และตอบสนองดีต่อสเตียรอยด์

พบว่าผู้ป่วย type I AIH จะตรวจพบผลบวกลงต่อการตรวจ Anti HCV first generation เพราะการรบกวนของ hypergammaglobulinemia G แต่ปัจจุบันนี้ปัญหาดังกล่าวลดน้อยลงมาก เนื่องจากเราใช้ second generation ในการตรวจแทน

### Type II AIH

จะพบบ่อยในเด็ก (2-14 ปี) ไม่พบว่ามี genetic predisposition ชัดเจน แต่พบว่ามี target antigen คือ cytochrome monooxygenase P450IID6 antibody คือ Anti liver kidney microsomal 1 (Anti-LKM-1) ซึ่งมีวิธีการตรวจโดยใช้ substrate ได้หลายอย่างคือ

1. ใช้ murine proximal renal tubule (Kidney) และ murine hepatocyte (liver) เป็น substrate เป็นวิธีใช้โดยทั่วไปในห้องปฏิบัติการแต่ไม่จำเพาะต่อโรค
2. ใช้ recombinant P450IID6 เป็น substrate พบว่า antibody ที่จับกับ P450IID6 peptide ตรงตำแหน่ง amino acid ที่ 254-771 ที่เรียกว่า Core Motif จะมีความจำเพาะต่อโรค แต่ไม่ได้มีตรวจในห้องปฏิบัติการทั่วไป

Anti LKM-1 อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี แต่ epitope จะเป็นคนละตำแหน่งกับ (Core Motif) AIH type II นี้จะมีความรุนแรงของโรคมากกว่า type I เป็นต้นแข็งได้บ่อยกว่า อาจแบ่งเป็นชนิดย่อยได้ 2 ชนิดคือ 2a และ 2b รายละเอียดตั้งแผนภูมิ โรคนี้จะพบโรคทาง autoimmune อื่นร่วมด้วยได้บ่อยถึงร้อยละ 40 ระดับแกมมาโกลบูลินไม่สูงเท่า type I หรืออาจปกติโดยจะมี IgA ต่ำกว่าปกติ

นอกจาก Anti LKM-1 ที่ใช้เป็น marker สำหรับ type II AIH แล้ว anti liver cytosol-1 (Anti-LC-1) ยังสามารถใช้ได้ในวัตถุประสงค์เดียวกัน โดย antibody ชนิดนี้จะไม่พบใน ไวรัสตับอักเสบรวมทั้งจากไวรัสซี

ปัจจุบันมีแนวโน้มว่าจะแยก AIH type 2b ออกมาต่างหาก โดยถือว่าเป็นไวรัสตับอักเสบริ่งจากไวรัสซี ปัญหาในการแยก type II AIH ออกจากไวรัสตับอักเสบริ่งจากไวรัสซีนี้จะหมดไปโดยใช้ epitope specific Anti LKM-1 (Core-Motif) หรือ/และ Anti LC-1 AIH type 2 เกี่ยวข้องกับ HLA B<sub>14</sub>, HLA DR<sub>3</sub>, HLA C<sub>4</sub>AQ<sub>0</sub>

### Type III AIH

Type 3 AIH ถูกแยกออกจากตับอักเสบริ่งที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยใช้ anti-SLA เป็น marker ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงอายุเฉลี่ย 37 ปี มักตรวจไม่พบ ANA หรือ anti LKM-1 แต่พบ SMA ร้อยละ 35 และอาจตรวจพบ nonspecific autoantibody อื่นๆ ได้เช่น AMA เป็นต้น anti liver pancreas เป็น autoantibody ตัวใหม่ที่ถูกเสนอให้เป็น marker ของ type 3 AIH แต่ยังไม่ได้รับการยืนยันอย่างเป็นทางการ type 3 AIH ตอบสนองต่อการรักษาดีมาก แต่พบได้น้อยกว่า type 1 มาก ข้อแตกต่างระหว่างชนิดต่างๆ ของ AIH และโรคทางภูมิคุ้มกันที่พบร่วมกับ Autoimmune Hepatitis มีดังสรุปไว้ในตารางที่ 2.2-2.3

**ตารางที่ 2.2** แสดงข้อแตกต่างระหว่างชนิดต่างๆ ของ Autoimmune Hepatitis

ลักษณะทางคลินิก	TYPE 1	TYPE 2	TYPE 3
Diagnostic autoantibodies antigen	Smooth muscle Antinuclear Antiactin	Liver/kidney microsome type 1 P-450 IID6 Synthetic core motif peptides 254-271	Soluble liver Cytokeratins 8 and 18 Liver/pancreas
อายุ (ปี)	10-20 ปี 30-50 ปี	พบในเด็ก 2-14 ปี และ 45-70 ปี	พบในผู้ใหญ่
เพศหญิง (ร้อยละ)	78	89	90
โรคทางภูมิคุ้มกันที่พบร่วม (ร้อยละ)	41	34	58
มีค่าแกมมาโกลบูลิน ที่สูง	+++	+	++
Human leukocyte antigen associations	B8, DR3, DR4	B14, DR 3, C4A-Q0	Uncertain
Allelic risk factors	DRB1*0301 DRB1*0401 DRB3*0101 DRB4*0103	Uncertain	Uncertain
การตอบสนองต่อสเตียรอยด์	+++	++	+++
เปลี่ยนแปลงเป็นตับแข็ง (ร้อยละ)	45	82	75



ตารางที่ 2.3 แสดงโรคทางภูมิคุ้มกันที่พบร่วมกับ Autoimmune Hepatitis

โรคที่พบบ่อย	โรคที่พบบ่อย
Autoimmune thyroiditis*	Insulin-dependent diabetes*
Rheumatoid arthritis*	Sjogren's syndrome*
Ulcerative colitis*	Dermatitis herpetiformis*
Graves's disease*	Primary sclerosing cholangitis*
	Intestinal villous atrophy
	Vitiligo
	Iritis
	Collagen vascular disease
	Idiopathic thrombocytopenic purpura
	Neutropenia
	Pleuritis
	Pericarditis
	Fibrosing alveolitis
	Myasthenia gravis
	Peripheral neuropathy
	Glomerulonephritis
	Pyoderma gangrenosum
	Urticaria
	Gingivitis
	Hemolytic anemia
	Pernicious anemia
	Focal myositis

\* Known HLA associations outside context of autoimmune hepatitis

อาการและอาการแสดง

AIH เกิดได้กับทุกอายุ แต่มักเกิดในผู้หญิง อายุน้อยกว่า 40 ปี โดยจะมาพบแพทย์ได้หลายแบบ ตั้งแต่ไม่มีอาการอะไร ซึ่งตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจเลือดเท่านั้น หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย จนกระทั่งเกิดภาวะตับวายหรือ fulminant hepatitis ผู้ป่วยอาจจะมาพบแพทย์ครั้งแรก และตรวจพบว่ามีความผิดปกติมากแล้ว อาการทางคลินิกไม่แตกต่างจากโรคตับอักเสบอื่นๆ โรคนี้เกิดร่วมกับโรคทางภูมิคุ้มกันอื่นๆ ได้บ่อย ที่พบบ่อยที่สุดคือ thyroiditis ดังตารางที่ 2.3

### Prognostic indices ขึ้นกับ

1. ความรุนแรงของการอักเสบของตับ โดยดูจากระดับ AST และ แกรมม่ากลอบูลินที่สูงจะสัมพันธ์กับความรุนแรง และพยากรณ์โรคที่เลว
2. ลักษณะทางพยาธิวิทยา โรคนี้มีโอกาสที่จะหายได้เอง (spontaneous remission) ร้อยละ 13-20 โดยไม่ขึ้นกับระยะของโรค แต่ไม่มีปัจจัยใดที่จะเป็นตัวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยรายใดจะหายได้เอง

### ผลทางพยาธิวิทยา

AIH จะพบมีลักษณะของ แกรมม่ากลอบูลิน จับอยู่ใน mesenchymal cell ของตับที่บริเวณ periportal ร่วมกับมี lymphocytes, plasma cells, histiocytes (piecemeal necrosis) ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ว่าการอักเสบเกิดจากกลไกทางภูมิคุ้มกัน แต่ลักษณะทางพยาธิวิทยานี้ สามารถพบได้ในโรคอื่น ๆ อีก เช่น ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซี

### การวินิจฉัยโรค ใช้เกณฑ์ต่อไปนี้

Definite diagnosis ต้องประกอบด้วย

1. ลักษณะทางพยาธิวิทยา เป็น periportal hepatitis
2. Hypergammaglobulinemia โดยมีค่าสูงกว่า 1.5 เท่า ของค่าปกติ
3. Autoantibodies โดยที่ในผู้ใหญ่ ANA และ SMA หรือ Anti LKM1 ต้องมี titer อย่างน้อย 1:80 ส่วนในเด็กอย่างน้อย 1:20
4. แยกสาเหตุอื่น ๆ ออกไปดังต่อไปนี้
  - 4.1 ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส บี , ไวรัส ซี
  - 4.2 ดื่มสุราเป็นปริมาณที่มาก
  - 4.3 มีประวัติได้รับเลือดหรือองค์ประกอบของเลือด
  - 4.4 มีประวัติการได้รับยาหรือสารที่มีพิษต่อตับ
  - 4.5 ลักษณะทางพยาธิวิทยาเหมือน PBC หรือโรคอื่น ๆ
    - มีพยาธิสภาพที่ bile duct
    - Copper deposit

### Probable Diagnosis

จะใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการนำที่จะเข้าได้กับโรค AIH แต่ยังไม่ครบเกณฑ์ที่จะวินิจฉัยได้ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีประวัติดื่มสุรา, ได้รับยาหรือสารที่มีพิษต่อตับ, มีกลอบูลินในเลือดไม่สูง หรือ antibody titer ไม่สูงกว่าที่กำหนด ผู้ป่วยที่ ANA และ SMA และ antiLKM-1 เป็นลบ หรือไม่สูงพอ แต่มี markers อื่น ๆ เป็นบวก เช่น anti ASGPR, anti liver/pancreas หรือจะจัดอยู่ในกลุ่มที่เป็น probable disease โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องมีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เหมือนกับ definite diagnosis

The International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) ได้เสนอการวินิจฉัยโรคในระบบคะแนนก่อนและหลังรักษา โดยไม่คำนึงระยะเวลาของโรคที่เป็น ดังตารางที่ 2.4

ถ้าคะแนน ก่อนรักษามากกว่า 15 เป็น definite diagnosis ถ้าคะแนนอยู่ระหว่าง 10-15 เป็น probable diagnosis

คะแนนหลังรักษาต่อการตอบสนองต่อสเตียรอยด์ จะวินิจฉัย definite diagnosis ถ้าคะแนนมากกว่า 17 และถ้าคะแนนอยู่ระหว่าง 12-17 วินิจฉัยเป็น probable diagnosis

ระบบการนับคะแนนนี้มีความจำเพาะสูงถ้าเป็น definite diagnosis กล่าวคือ พบว่ามีเพียงร้อยละ 2 ของโรคตับอักเสบเรื้อรังสาเหตุอื่นๆ เช่น สาเหตุจากไวรัส บี, ไวรัสซี , primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis ที่อยู่ในกลุ่มนี้ ในขณะที่ ร้อยละ 32 ของผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังดังกล่าวอยู่ในกลุ่ม probable autoimmune hepatitis

ระบบการนับคะแนนมีประโยชน์มากในผู้ป่วยที่มีลักษณะหลายโรคด้วยกัน, ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบกลุ่มคนไข้ และผลการรักษา

**ตารางที่ 2.4 แสดง Parameter และการให้คะแนนเพื่อการวินิจฉัยโรค Autoimmune Hepatitis**

PARAMETERS	SCORE
หญิง	+2
ชาย	0
Serum biochemistry	
Ratio of elevation of serum alkaline phosphatase / aminotransferase	
> 3.0	-2
< 3.0	+2
Total serum globulin, Gamma globulin or IgG ( times upper normal limit)	
> 2.0	+3
1.5-2.0	+2
1.0-1.5	+1
< 1.0	0
Autoantibodies ( titers by immunofluorescence on rodent tissue )	
ANA, SMA or LKM-1	
> 1: 80	+3
1: 80	+2
1: 40	+1

**ตารางที่ 2.4 (ต่อ) แสดง Parameter และการให้คะแนนเพื่อการวินิจฉัยโรค Autoimmune Hepatitis**

PARAMETERS	SCORE
< 1: 40	0
ในเด็ก	
ANA or LKM-1	
> 1: 20	+3
1: 10 or 1: 20	+2
< 1:10	0
or SMA	
> 1:20	+3
1:20	+2
< 1: 20	0
Antimitochondrial antibody	
Positive	-2
Negative	0
Markers ตัวยกเสบเรื้อรังจากไวรัส บี , ซี	
IgM anti-HAV, HbsAg or IgM anti HBc positive	-3
Anti-HCV positive by ELISA and/or RIBA	-2
Anti-HCV positive by PCR for HCV RNA	-3
Positive test indicating active infection with any other virus	-3
Seronegative for all of the above	+3
ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ	
มีประวัติได้รับ เลือดหรือองค์ประกอบของเลือดหรือมีประวัติการได้รับยาหรือสารที่มีพิษต่อตับ	
มี	-2
ไม่มี	+1
ประวัติการดื่มสุราเฉลี่ยเป็นปริมาณที่มาก	
ชาย < 35 กรัม/วัน; หญิง < 25 กรัม/วัน	+2
ชาย 35-50 กรัม/วัน; หญิง 25-40 กรัม/วัน	0
ชาย 50-80 กรัม/วัน; หญิง 40-60 กรัม/วัน	-1
ชาย > 80 กรัม/วัน; หญิง > 60 กรัม/วัน	-2
Genetic factors	
Other autoimmune disease in patient or first-degree relatives	+1

**ตารางที่ 2.4 (ต่อ) แสดง Parameter และการให้คะแนนเพื่อการวินิจฉัยโรค Autoimmune Hepatitis**

PARAMETERS	SCORE
<b>ลักษณะทางพยาธิวิทยา</b>	
Chronic active hepatitis with piecemeal necrosis	
- with lobular involvement and bridging necrosis	+3
- without lobular involvement and bridging necrosis	+2
Rosetting of liver cells	+1
Marked/predominantly plasma cell infiltrate	+1
Biliary changes	-1
Any other changes (e.g. granulomas, siderosis and copper deposits) suggestive of a different etiology	-3
<b>Autoantibodies</b>	
patients who are seronegative for ANA, SMA , LKM-1 and any defined "liver autoantibody " ( e.g. antibodies to SLA, ASGP-R, LSP, LC1, LP,)	
Positive	+2
Negative	0
<b>Genetic factors</b>	
HLA B8-DR3 haplotype or DR 4 allotype	+1
<b>การตอบสนองต่อการรักษา</b>	
Complete response	+2
Partial response	0
Treatment failure	0
No response ( interms of disease activity )	-2
Relapse during or after treatment withdrawal after complete initial response	+3

**การรักษา**

โดยทั่วไปจะให้ยาเพื่อกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย ได้แก่ สเตียรอยด์ ข้อบ่งชี้ในการรักษาถึงแม้การรักษาส่วนใหญ่จะให้ผลดี แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงมากจึงต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไป โดยจะรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง และมีการดำเนินโรคเร็ว ต้องมีการพิจารณาผลดีและผลเสียอย่างรอบคอบ

### การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษา

พบว่าถ้า AST > 10 เท่าของปกติ หรือ > 5 เท่าร่วมกับ globulin  $\geq$  2 เท่าของปกติ อัตราตายที่ 3 ปี และ 10 ปี เท่ากับร้อยละ 60 และร้อยละ 90 ตามลำดับ ถ้าพยาธิสภาพของเนื้อตับเป็น bridging necrosis หรือ multilobular necrosis พบว่า ร้อยละ 82 จะเกิดตับแข็งใน 5 ปี และ ร้อยละ 46 เสียชีวิตจากตับวาย ในผู้ป่วยที่อาการไม่มาก ผลเลือดและพยาธิสภาพไม่รุนแรง เกิดตับแข็งเพียงร้อยละ 49 ในเวลา 15 ปี อัตราตายที่ 10 ปี เท่ากับร้อยละ 10 ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี และ 10 ปี เท่ากับร้อยละ 91 และ ร้อยละ 8 ตามลำดับ ถ้าพยาธิสภาพของเนื้อตับเป็น periportal hepatitis อย่างเดียว ตับแข็งจะเกิดร้อยละ 17 ใน 5 ปี และมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ไกล่เพียงคนปกติ จะเห็นว่าผู้ป่วยที่ inactive หรือ minimally active cirrhosis ที่มีหรือไม่มี decompensation ไม่จำเป็นต้องรักษา ในขณะเดียวกัน ผู้ป่วยที่มีโรคไม่รุนแรง แต่มีโรคร่วม เช่น เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, โรคจิต อาจมีประโยชน์น้อย ในการรักษาในผู้ป่วยที่การวินิจฉัยยังไม่แน่นอน อาจใช้การรักษาระยะสั้น ประมาณ 3-6 เดือน เพื่อเป็น therapeutic diagnosis

### ผลการรักษา

ผลการรักษาโดยทั่วไปจะได้ remission ประมาณร้อยละ 66 เมื่อติดตามต่อไป ระยะเวลาการรักษาโดยเฉลี่ย  $22 \pm 2$  เดือน พบ treatment failure ร้อยละ 9 และ partial response ร้อยละ 13 ถึงแม้จะให้ยานานถึง 3 ปี และอัตรากลับเป็นซ้ำเฉลี่ย ร้อยละ 70 โดยสามารถทำนายจากผลการตรวจพยาธิสภาพในตับหลังการรักษาสิ้นสุด กล่าวคือถ้าตรวจชิ้นเนื้อตับหลังสิ้นสุดการรักษาแล้ว liver tissue normal หลังรักษา โอกาสเป็นซ้ำร้อยละ 20 ถ้าพยาธิสภาพเป็น portal หรือ nonspecific hepatitis โอกาสเป็นซ้ำ ร้อยละ 60 และถ้าเป็น piecemeal necrosis โอกาสเป็นซ้ำร้อยละ 86

### Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) <sup>(31-49)</sup>

ปัจจุบันพบ NASH เป็นโรคตับที่พบบ่อยอันดับที่ 2 หรือ 3 ในคลินิกผู้ป่วยนอกในอเมริกา ข้อมูลเดิมส่วนใหญ่ศึกษาในคนอ้วนที่มีการทำงานของตับผิดปกติ พบว่าหนึ่งในสามของ NASH สัมพันธ์กับโรคเบาหวาน (NIDDM) , โรคไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) หรือทั้งสองภาวะ พบว่าสามในสี่เป็นเพศหญิง แต่ข้อมูลในปัจจุบันจากศูนย์ที่ได้รับการส่งต่อผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติพบว่าครึ่งหนึ่งเป็นเพศชาย ร้อยละ 40 มีโรคอ้วน, ร้อยละ 20 มีโรคเบาหวาน , ร้อยละ 20 มีโรคไขมันในเลือดสูง และพบว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งมีอาการอ่อนเพลียเรื้อรังหรืออึดอัดในท้อง ผลทางพยาธิวิทยาจะพบพังผืดหรือ fibrosis ร้อยละ 15-50 มีการศึกษาติดตามในระยะยาวพบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่มี fibrosis ชัดเจนจะเกิดภาวะตับแข็งหลังติดตามนาน 10 ปี และจากข้อมูลในปัจจุบันเชื่อว่าส่วนหนึ่งของภาวะตับแข็งที่ไม่ทราบสาเหตุหรือ cryptogenic cirrhosis อาจเป็นผลจาก NASH ที่แย่งก็ได้ เพราะพบว่าภาวะตับแข็งที่ไม่ทราบสาเหตุสัมพันธ์กับความอ้วน, โรคเบาหวาน, โรคไขมันในเลือดสูงในสัดส่วนที่มาก

นอกเหนือจากผู้ป่วยใหญ่ที่พบ NASH ได้แล้วปัจจุบัน NASH ยังเป็นโรคตับที่พบบ่อยในเด็กวัยรุ่นที่มีน้ำหนักเกินอีกด้วย

#### ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory finding)

- ระดับไขมันในเลือดสูงผิดปกติ ได้แก่ hypercholesterol, hypertriglyceride และ/หรือ การเพิ่มขึ้นทาง ระดับน้ำตาลในเลือดได้บ่อย ที่มีรายงานไว้พบร้อยละ 25-75
- ความผิดปกติทางพันธุกรรม มีรายงานพบหนึ่งในสามของผู้ป่วย NASH จะมีพันธุกรรมที่ผิดปกติของ Cys 282 Tyr mutation ใน HFE gene (ซึ่งเป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่เชื่อว่าเป็นสาเหตุของ โรคที่มีการสะสมเหล็กในตับมากกว่าปกติหรือ Hemochromatosis) โดยพบว่า mutation นี้อาจมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการสะสมเหล็กในตับหรือ hepatic iron concentration, การเพิ่มขึ้นของ transferrin saturation และการเกิด hepatic fibrosis เนื่องจากพบว่า การเกิด hepatic iron overload พบในผู้ป่วยส่วนน้อยของ NASH ดังนั้นจึงยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในการตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมในผู้ป่วย NASH

#### การวินิจฉัยแยกแยะระหว่าง NASH กับ ภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์<sup>(50-52)</sup>

นอกจากประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (ในผู้ชายดื่มมากกว่า 80 กรัมของ ethanol ต่อวัน ในผู้หญิงดื่มมากกว่า 20 กรัมต่อวัน) อาจใช้ผลของความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ตรวจพบได้แก่ ภาวะตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ มีลักษณะของ AST ที่สูงขึ้นมากกว่า ALT มากกว่า 1 เท่า , มีค่า GGT หรือขนาดเม็ดเลือดแดงหรือ MCV สูง, biochemical marker ตัวใหม่ๆ ได้แก่ desialylated transferrin(df) และ mitochondrial AST (mAST) ต่อ total AST (tAST) พบว่า df/af เป็น marker ที่ดีที่สุดในการบอถึงการดื่มแอลกอฮอล์ แต่ค่าของ mAST/tAST ที่สูงสามารถพบได้ใน NASH ด้วย จึงไม่สามารถใช้แยกสาเหตุจากแอลกอฮอล์ได้

- การส่งหาเพื่อแยกสาเหตุจากไวรัสตับอักเสบบี, ไวรัสตับอักเสบชนิดซี ออกไปก่อน
- วิธีตรวจทางรังสี บอถึงภาวะไขมันแทรกในตับหรือ steatosis และการเกิดภาวะตับแข็งได้ พบว่า phase contrast MRI เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการบอถึงความรุนแรงของ steatosis แต่ไม่มีวิธีการใดที่ไวเพียงพอที่จะบอถึงภาวะตับอักเสบได้

#### ลักษณะภาพทางรังสีที่บอถึงภาวะไขมันแทรกในตับ (hepatic steatosis)

##### 1. อัลตราซาวด์

- Bright, diffusely echogenic liver compared to kidney parenchyma
- Focal fat appears as geometric-shaped echogenic region without mass effect

##### 2. ลักษณะภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์

- Low density liver compared to spleen
- Diffuse involvement
- Single foci or multifocal fatty infiltration also seen and can be confused with malignancy

-Focal area of sparing in a diffusely liver appear as high density lesions

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่แยกระหว่างภาวะตับอักเสบจากอัลกอฮอล์กับ NASH

	NASH	ภาวะตับอักเสบจากอัลกอฮอล์
1. Nucleolar vacuolation , Steatosis	มาก	น้อย
2. Fibrosis (periportal, pericellular)	น้อย	มาก
3. Proliferation of bile ductule	น้อย	มาก
4. Mallory hyaline bodies	ไม่ต่างกัน	ไม่ต่างกันหรือมากกว่า
5. Centrilobular necrosis	ไม่ต่างกัน	ไม่ต่างกันหรือมากกว่า
6. Fibrosis (centrilobular, perivenular)	ไม่ต่างกัน	ไม่ต่างกันหรือมากกว่า

ความชุกของโรค

พบ NASH มากขึ้นจากการคิดถึงภาวะนี้ หรืออาจเป็นจากมีคนอ้วนมากขึ้น โดยเฉพาะความอ้วนแบบ central (male pattern) จากการสำรวจในอเมริกาพบว่าร้อยละ 2.6 ของประชากรที่สำรวจมีค่า ALT ที่มากขึ้นโดยไม่มีสาเหตุจากโรคตับเรื้อรังอื่นๆ และพบระดับ ALT มีความสัมพันธ์กับ waist/hip ratio และภาวะ insulin resistance

พยาธิวิทยา

การเจาะตับหรือ liver biopsy เป็นสิ่งจำเป็นในการวินิจฉัย NASH เนื่องจาก predictive value ของลักษณะทางคลินิกในการวินิจฉัยต่ำ การตรวจทางรังสี เนื่องจากภาวะที่มีไขมันแทรกในระดับมีมากทำให้การตรวจพบพังผืดหรือการอักเสบเป็นไปได้ยาก ปัจจุบันมีการใช้ histological scoring system ที่บอกถึงความรุนแรงของ NASH โดยดูตามปริมาณไขมันที่สะสมในตับ , การอักเสบ , และพังผืด

พยาธิกำเนิด

1. ภาวะ insulin resistance

ภาวะ insulin resistance จะเกิดความบกพร่องในการตอบสนองต่อ insulin ใน adipocyte ส่งเสริมให้เกิด fat lipolysis และเพิ่มการขนส่งไขมันไปยังตับ แม้จะมีความบกพร่องในการส่งสัญญาณของ insulin ที่ตับ แต่ผลโดยรวมที่มี insulin เพิ่มขึ้นมากจะกระตุ้นการสร้าง fatty acid และยับยั้ง fatty acid oxidation ทำให้เกิดภาวะ steatosis และ NASH ได้

2. ฮอร์โมน Leptin

Leptin เป็นฮอร์โมนที่สร้างจาก obesity gene มีส่วนช่วยควบคุมการสะสมและใช้ไขมันในคน ถ้ามีภาวะที่เกิด mutation ที่ leptin หรือ leptin receptor gene จะทำให้เกิดภาวะ severe early onset obesity ได้ การออกฤทธิ์และการหลั่งของ leptin ถูกควบคุมโดยระดับน้ำ



ตาล, ระดับไขมันในเลือด, สเตียรอยด์, ฮอร์โมนเพศ ภาวะที่อดอาหาร จะทำให้ leptin ต่ำลง ในทางตรงข้าม leptin จะมีค่าสูงขึ้น เมื่อมีการเพิ่มการกินอาหาร leptin จะช่วยควบคุมการหลั่ง insulin และการตอบสนองของเนื้อเยื่อต่อ insulin มีผลเป็น insulinotropic , inhibit insulin signal ดังนั้นเชื่อว่า leptin อาจมีส่วนกระตุ้น insulin resistance

### 3. Increased hepatic CYP2E1 Expression

จากการทดลองในหนู โดยการให้กินอาหารที่มี methionine-choline ทำให้เกิด NASH ได้ โดยผ่านการกระตุ้น CYP2E1 ในตับหนู ทำให้เกิด free radicals ที่มีผล peroxidizing cell membrane ซึ่งคล้ายกับผลของ CYP2E1 ที่มีผลต่อการเกิดตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ , CYP2E1 อาจถูกกระตุ้นจากคีโตน(ketone) และ fatty acid ผลของ CYP2E1 ต่อการเกิด NASH ในคนยังต้องรอการศึกษาต่อไป

สรุปปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด NASH นอกจากเกิด steatosis มี 3 ปัจจัย

1. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด oxidative stress ได้แก่ CYP2E1 ,peroxisomal beta oxidation of fatty acids , excessive free hepatic iron, ยาบางชนิด ทำให้เกิด lipid peroxidation ตามมา มีผลให้เกิด end product ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เกิดการอักเสบและพังผืด ทำให้เกิดพยาธิสภาพใน NASH และพบมีความสัมพันธ์ระหว่าง degree of lipid peroxidation และจำนวนของไขมันที่อยู่ในตับ แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ความรุนแรงของภาวะไขมันสะสมในตับและโอกาสเสี่ยงในการเกิด NASH

2. ปัจจัยที่มีผลให้เกิดการสร้าง cytokines ที่ผิดปกติ เช่น TNF alpha ได้แก่ การเพิ่ม basal expression ของ TNF alpha ใน adipose tissue ของคนอ้วน ในหนูทดลองที่อ้วนโดยพันธุกรรมพบมีความผิดปกติของ hepatic macrophage function ทำให้เกิด low grade endotoxemia มีผลกระตุ้นการเกิด TNF alpha โดย adipose และ peripheral tissue

3. ปัจจัยที่มีผลต่อ fatty acid metabolism และ insulin resistance มีการศึกษาพบว่า การเพิ่มของ ALT สัมพันธ์กับ central obesity ,Hb A<sub>1c</sub>, fasting insulin และ C-peptide

### การรักษา

หลักการดูแลรักษาผู้ป่วยมีดังนี้

1. ลดการสะสมของ visceral fat โดยการออกกำลังกายและควบคุมอาหาร
2. ลด insulin resistance : troglitazone (ยังอยู่ในระหว่างวิจัย)
3. ในอนาคต ลด cytokine-triggered mechanism : Cox-2 inhibitors (ยังอยู่ในระหว่างวิจัย)
4. ลด oxidative stress : ให้ vitamine E , phlebotomy (ยังอยู่ในระหว่างวิจัย)

## โรควิลสัน (Wilson's disease) <sup>(53-54)</sup>

เป็นโรคที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive ของโครโมโซมคู่ที่ 13 พบได้ประมาณ 30 คน ต่อ 1 ล้านคน ส่วนผู้ที่มียีนแฝงพบได้ประมาณ 1 คน ต่อ 90 คน ส่วนใหญ่มีอาการเมื่ออายุ 20-30 ปี โดยมักมีอาการทางตับก่อน , ส่วนที่เหลือนักมาด้วยอาการทาง สมอง หรือ จิตเวช ซึ่งทุกรายจะมีความผิดปกติของตับร่วมด้วย (อาจจะไม่มีอาการก็ได้)

### สาเหตุการเกิดโรค

มีการลดลงของ biliary excretion ของ สารทองแดง หรือ copper และความผิดปกติของการ incorporation (โดยเสียที่ ATPase) ของสารทองแดง กับ Apo- ceruloplasmin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สร้างโดย chromosome ที่ 3 (Ceruloplasmin = copper + Apo- ceruloplasmin ) ทำให้เกิดปัญหา hepatolenticular degeneration ตามมา สารทองแดงจะค้างในตับก่อน เพราะตับเป็นสาเหตุ genetic defect ของ copper metabolism ก่อนจะไปสะสมที่สมอง

### ลักษณะอาการทางคลินิก

ในรายที่ไม่มีอาการอาจพบเพียงตับโตเล็กน้อย , aminotransferase สูง อวัยวะที่เกิดอาการเรียงจากที่พบก่อนไปหลังตามลำดับมีดังนี้.

1. hemolytic anemia and low serum uric acid

2. อาการทางตับ

2.1 acute hepatitis พบได้ร้อยละ 25 และ มักมีอาการตีขึ้นชั่วคราว

2.2 fulminant hepatitis ไม่ค่อยพบ โดยมากมักอายุน้อย มีตัว ตาเหลือง , encephalopathy, coagulopathy , มีไตวาย โดยมีลักษณะเฉพาะได้แก่

1. intravascular coombs negative hemolytic anemia

2. ค่า alkaline phosphatase ต่ำ และ ค่า transaminase มักสูงไม่เกิน 1500 ยูนิตต่อลิตร แม้ necrosis มาก , ค่ายูริคในเลือดต่ำ ร่วมด้วย

3. ระดับสารทองแดง ในเลือด และในปัสสาวะจะสูงใช้ช่วยวินิจฉัยได้ดีกว่า ceruloplasmin เพราะ ceruloplasmin เป็น acute phase reactant ตัวหนึ่ง จะมีระดับสูงในภาวะตับวายเฉียบพลัน

4. พบอัตราส่วนของ alkaline phosphatase /total bilirubin จะน้อยกว่า 2 ร่วมกับมีอัตราส่วนของ SGOT /SGPT มากกว่า 4

2.3 ภาวะตับอักเสบเรื้อรัง มักพบในผู้ใหญ่ และอาจมี อาการนำก่อน เช่นตัว ตาเหลือง ร่วมกับอาการอื่น ๆ เช่น amenorrhea, delayed puberty, polyarthralgia, บวม, น้ำมานในท้อง, ตับโต , ไม่มีอาการอื่น ๆ ไตเลย ถึงร้อยละ 50 , วิธีที่ช่วยวินิจฉัยคือการทำ copper stain ในตับ

2.4 ภาวะตับแข็ง อาจจะไม่มีอาการอื่น ๆ ไตนำมาก่อนเลย จนมาตรวจพบว่ามี ตับแข็ง มักมีอาการทางสมองร่วมด้วย เกิดมะเร็งตับตามมา ได้ไม่บ่อย

### 3. อาการทางตา

3.1 สารทองแดง จะไปสะสมที่ cornea ส่วน descemet membrane จาก aqueous fluid ทำให้เกิด Kayser-Fleischer ring หรือลักษณะ greenish brown ring ที่ส่วนขอบด้านบนก่อนไปสะสมที่ด้าน ล่างของกระจกตา

3.2 Sunflower cataract หรือต้อกระจกจาก สารทองแดง ไปสะสมใน anterior และ posterior lens capsule เห็นเป็นลักษณะ grayish brown โดยจะไม่มีผลต่อ vision คือเห็นปกติ

### 4. อาการทาง สมอง หรือ จิตเวช

เกิดขึ้นเมื่ออายุ 6-46 ปี แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

4.1 . อาการทางสมอง Dystonia และการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ เป็นอาการนำที่พบได้บ่อยร้อยละ 40 เช่น resting หรือ intention tremor , drooling, dysarthria, coordination defects, choreiform movements, ataxia, migraine หรือชัก เช่น grand mal หรือ partial complex seizure สาเหตุเกิดจาก abnormal function ของ basal ganglia , cerebellum, corticospinal และ corticobulbar pathways แต่จะไม่เสีย sensation และ intelligence พบว่ามี KF ring ร้อยละ 95

4.2 อาการทางจิตเวช เป็นอาการนำที่พบได้บ่อยร้อยละ 20 ส่วนใหญ่เป็นอาการ ซึมเศร้า, organic dementia, neurosis , schizophrenia, manic depressive psychosis, antisocial, alcoholism พบว่ามี KF ring ได้ร้อยละ 100

### ผลทางพยาธิวิทยา

1. สิ่งตรวจพบเบื้องต้นมักพบว่ามี periportal glycogen filled , swollen nuclei และ hepatic steatosis โดยเป็น microvesicular ก่อน แล้วเกิด macrovesicular ตามมา, และมี periportal fibrosis ก่อนมีอาการตามด้วยลักษณะการอักเสบใน portal tract, hyperplasia ของ kupffer cell, pericentral venular fibrosis

2. ลักษณะอักเสบของตับทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรังอันได้แก่ hepatocyte necrosis, mild cholestasis, lymphocyte infiltrate , hepatocyte ballooning, focal hepatocyte necrosis, piecemeal necrosis , erosion ของ periportal limiting plate, portal tract inflammatory infiltration, fibrosis

3. การย้อมสารทองแดงด้วย Rhodanine stain, rubeanic acid, Timm'silver sulfide หรือ การย้อมหา copper associated protein ด้วย Orcein stain แต่อาจไม่พบแม้จะมีระดับแข็งแล้ว

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

อาจไม่พบความผิดปกติของ liver function test หรืออาจมีแค่ mild to moderated elevated aminotransferase ขณะมีภาวะตับวายเฉียบพลัน

- มีค่า alkaline phosphatase ที่ต่ำ
- มีค่า สารทองแดง ในปัสสาวะที่สูง

- hemolytic anemia
- hemoglobinuria, renal failure จากสารทองแดง
- ระดับ ceruloplasmin น้อยกว่า 20 มก/ดล (hypoceruloplasmin พบได้ใน heterozygous ร้อยละ 20 แต่จะมีสารทองแดงในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ที่ปกติ)

#### การรักษา

1. D-penicillamine: 1 กรัม/วัน แบ่งให้ 4 ครั้ง , โดยช่วงหลังอาจลดเป็น 750-1,000 มก/วัน โดยอาจต้อง เพิ่มขนาดเป็น 1.5 - 2 กรัม/วัน ถ้าไม่ดีขึ้น ยานี้มักต้องใช้ร่วมกับ pyridoxine หรือวิตามิน บี6 ร่วมด้วย 25 มก/วัน เพราะ D-penicillamine มีผล antipyridoxine
2. เลี่ยงอาหารที่มี high copper ได้แก่ chocolate, ถั่ว, เห็ด, หอย, ตับ
3. trientine ( triethylene tetramine dihydrochloride ) เป็น second line drug ถ้ากินยา penicillamine ไม่ได้ ใช้ขนาด 1-1.5 กรัม/วัน
4. zinc sulfate มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมของสารทองแดงเนื่องจาก zinc เพิ่ม metallothionein ซึ่งสามารถจับสารทองแดง ได้ดีมาก ใช้ขนาด 150-200 มก. วันละ 3 ครั้ง โดยให้ร่วมกับ penicillamine ควรให้ในกลุ่มที่มีอาการไม่มาก หรือก่อนมีอาการ
5. liver transplantation ทำเฉพาะใน fulminant hepatitis, hemolytic anemia, renal failure

ระบบการให้คะแนนการอักเสบในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังตามวิธีของ Knodell score<sup>(55)</sup>

โดยพิจารณา 3 องค์ประกอบคือ

- peri-portal necrosis ± Bridging necrosis = 0-10 คะแนน
- Intralobular degeneration-focal necrosis = 0-4 คะแนน
- portal inflammation = 0-4 คะแนน

รวม = 0-18 คะแนน

-ระบบการให้คะแนนพังผืด = 0-4 คะแนน

สรุปคะแนนการอักเสบในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง

- คะแนน 1-3 = minimal chronic hepatitis
- คะแนน 4-8 = mild chronic hepatitis
- คะแนน 9-12 = moderate chronic hepatitis
- คะแนน 13-18 = severe chronic hepatitis

ดังรายละเอียดในตารางที่ 2.5

**ตารางที่ 2.5** แสดงระบบการให้คะแนนการอักเสบในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังตามวิธีของ Knodell score

<u>I. Periportal +/- Bridging Necrosis</u>	<u>Score</u>	<u>II. Intralobular Degeneration and Focal Necrosis</u>	<u>Score</u>	<u>III. Portal Inflammation</u>	<u>Score</u>	<u>IV. Fibrosis</u>	<u>Score</u>
None	0	None	0	No portal inflamed	0	No fibrosis	0
Mild piecemeal necrosis	1	Mild (acidophilic bodies, ballooning degeneration +/- or scattered foci of hepatocellular necrosis in <1/3 of lobules or nodules)	1	Mild (sprinkling of inflammatory cells in <1/3 of portal tracts)	1	Fibrous portal expansion	1
Moderate piecemeal necrosis (involves < 50 ร้อยละ of circumference of most portal tracts)	3	Moderate (involvement of 1/3-2/3 of lobules or nodules)	3	Moderate (increased inflammatory cells in 1/3-2/3 of portal tracts)	3	Bridging fibrosis (portal- portal or portal- central link)	3
Marked piecemeal necrosis (involves >= 50 ร้อยละ of the circumference of most portal tracts)	4	Marked (involvement of > 2/3 of lobules)	4	Marked (dense packing of inflammatory cells in >2/3 of portal tracts)	4	Cirrhosis	4
Moderate piecemeal necrosis plus bridging necrosis	5						
Marked piecemeal necrosis plus bridging necrosis	6						
Multilobular necrosis	10						

### ภาวะตับอักเสบจากยา<sup>(56-62)</sup>

ปัญหาภาวะตับอักเสบจากยานั้นมีอุบัติการณ์ร้อยละ 2-5 ของผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล และอุบัติการณ์จะยิ่งสูงขึ้นตามอายุของผู้ป่วยที่มากขึ้น

#### ลักษณะอาการ

โดยทั่วไปมักไม่มีอาการของโรคตับมาก่อน และอาการมักไม่ค่อยมีความจำเพาะ เช่น ไข้, ปวดเมื่อย, อาการตัว-ตาเหลือง รวมทั้งการตรวจเลือดพบว่ามีค่าการทำงานของตับสูงผิดปกติ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากภาวะตับอักเสบมีสาเหตุได้จากหลายอย่าง เช่น เชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี, เชื้อไวรัสตับอักเสบซี, อัลกอฮอล์ ดังนั้นแพทย์ผู้ดูแลจำเป็นต้องหาสาเหตุเหล่านี้ก่อนจะสรุปว่าภาวะตับอักเสบนั้นเป็นจากยา เช่น ประวัติการใช้ยา โดยเฉพาะยาชนิดใหม่ที่เพิ่งได้รับในช่วง 3 เดือน, ปริมาณยา, และระยะเวลาที่ได้รับ รวมทั้งประวัติความเจ็บป่วยอื่นๆ ของผู้ป่วยเอง ถือเป็นข้อมูลสำคัญในการวินิจฉัยภาวะนี้

สิ่งที่ควรระวังหลีกเลี่ยงเสมอก็คือ ความรุนแรงของโรค จากภาวะตับอักเสบจากยา อาจมีความรุนแรง ถึงขั้นตับวายได้ ดังนั้นเมื่อสงสัยภาวะนี้ จำเป็นต้องหยุดยาตัวที่สงสัยทันที และต้องได้รับการดูแลและติดตามอาการอย่างใกล้ชิด ยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะตับอักเสบจากยาได้บ่อยนั้น มีดังนี้ Co-trimoxazole, Oxacillin, Dapsone, Amoxicillin-Clavulanic acid, Tetracycline, Isoniazid, Rifampicin, Didanosine, Zidovudine, Acetaminophen, NSAIDs, Aspirin, Cardura, Thiazides, Captopril, Enalapril, Methyldopa, Lovastatin, Gemfibrozil, Bezafibrate, Glibenclamide, Chlopropamide, Valproic acid, Phenytoin, Carbamazepine, Diazepam, Vitamin A, Etretinate, ยาคุมกำเนิด, Metrotrexate, Alloupurinol, Propylthiouracil, Ticlopidine

บุคคลที่มีโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบจากยามากกว่าคนปกติมีดังนี้

1. ผู้สูงอายุ
2. ผู้ป่วยที่มีปัญหาขาดสารอาหาร (malnutrition)
3. ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคตับเรื้อรังจากการดื่มสุรา-อัลกอฮอล์อื่นๆ
4. ผู้ป่วยเอดส์

หลักโดยทั่วไป เมื่อมีอาการที่สงสัยว่าจะเป็นภาวะตับอักเสบจากยานั้นให้ปฏิบัติดังนี้

1. หยุดยาที่สงสัยทันที โดยเฉพาะยาที่ได้รับครั้งแรกในช่วงเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา โดยนำยา-ซองยา ที่เหลือ หรือชื่อยาไปให้แพทย์ผู้ดูแล โดยทั่วไปหลังจากหยุดยา อาการตับอักเสบมักดีขึ้นเองในระยะเวลา 1-4 สัปดาห์ โดยค่าการทำงานของตับ และอาการอ่อนเพลีย-ตัว ตาเหลือง จะค่อยๆ ดีขึ้นเป็นลำดับ ในบางรายอาการอาจดีขึ้นช้าโดยใช้เวลานานถึง 3 เดือน ก็เป็นไปได้

2. กรณีพบแพทย์แล้ว ตรวจพบความผิดปกติของค่าการทำงานตับสูงกว่าปกติมาก เข้าได้กับภาวะตับวาย จำเป็นต้องรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการอย่างใกล้ชิด
3. กรณียาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุนั้นผู้ป่วยได้รับประทานมากจนเกินขนาด ต้องรีบพบแพทย์ เพื่อรับการรักษาแบบภาวะฉุกเฉิน อาจจำเป็นต้องได้รับการรักษาเฉพาะ เช่น การให้ยาต้านพิษ, การฟอกเลือดเพื่อเอายาที่เกินขนาดออกจากร่างกาย ซึ่งแพทย์จะพิจารณาตามลักษณะอาการและข้อบ่งชี้
4. เมื่อทราบว่ายาตัวใดเป็นสาเหตุของตับอักเสบแล้ว ต้องจดจำชื่อยาไว้ หรือมีชื่อยานั้น ๆ ติดตัว เพื่อแจ้งแพทย์หรือเภสัชกรให้ทราบทุกครั้งเพราะปัญหาภายในประเทศไทย มีการใช้ชื่อการค้าที่แตกต่างกันไป ทั้งที่ตัวยาก็เป็นส่วนประกอบเป็นชนิดเดียวกัน และหลีกเลี่ยงการใช้ยานั้น ๆ อีก เพราะอาจมีอาการตับอักเสบที่รุนแรงขึ้นได้
5. กรณีมียาที่เพิ่งนำมาใช้ใหม่ ควรติดตามข้อมูลและปรึกษาแพทย์ก่อนใช้ ยานั้น ๆ โดยเฉพาะในช่วง 1 ปีแรกของการนำยาเข้ามาใช้ใหม่ เพราะจะมีการติดตามเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยาใหม่นั้นเป็นพิเศษ
6. ยาหลายชนิดที่มีข้อมูลยืนยันว่าก่อให้เกิดอาการตับอักเสบได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงกว่าคนปกติตั้งที่กล่าวไว้ข้างต้น เช่นยารักษาวัณโรค หากจำเป็นต้องใช้ควรได้รับการตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มยา และสังเกตอาการหลังจากได้รับยาไปแล้ว โดยเฉพาะในช่วง 1-2 เดือนแรก เพื่อจะได้รับการรักษาทันที หากมีอาการตับอักเสบจากยา

ดังนั้น ปัญหาภาวะตับอักเสบจากยา จึงเป็นปัญหาที่พึงระลึกถึงไว้ว่าเกิดขึ้นได้ จึงควรเลือกใช้ยาเมื่อมีอาการเจ็บป่วยเท่าที่จำเป็นเท่านั้น

ภาวะตับอักเสบจากภาวะเหล็กเกิน <sup>(63-65)</sup>

(Primary hereditary hemochromatosis)

เป็นโรคทางกรรมพันธุ์ ที่พบได้บ่อยทางยุโรปตอนบน โดยเป็นกลุ่ม autosomal recessive ความผิดปกติอยู่ที่โครโมโซมคู่ที่ 6 ค้นพบโรคนี้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2408 โดยที่ต่อมาพบว่าเกี่ยวข้องกับ HLA-A3 allele ผิดปกติทำให้มีการสะสมเหล็กมากกว่าปกติ คนที่ป่วยด้วยโรคนี้ส่วนใหญ่จะมีความผิดปกติของ HFE protein ในลักษณะ C282Y mutation โดยที่ไม่ทราบแน่ชัดว่า HFE นั้นควบคุมเกี่ยวกับการดูดซึมเหล็กอย่างไร

ลักษณะทางคลินิก

ไม่มีลักษณะเฉพาะเจาะจง เช่น อาการทางโรคตับ เช่นตับโต 84%, ปวดข้อ-ข้ออักเสบ 11%, เบาหวาน 2%, impotence 38% ของผู้ป่วยชาย

## ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ค่า SGOT, SGPT สูงกว่าปกติเล็กน้อย พบได้ 65% โดยทั่วไปค่ามักจะน้อยกว่า 100 IU/L ทั้งในกลุ่มที่มีหรือไม่มีตับแข็งก็ตาม โดยลักษณะของโรคนี้มักไม่มีการอักเสบของตับที่รุนแรง ดังนั้นถ้าพบว่า SGOT, SGPT ขึ้นสูงมาก ๆ ต้องหาสาเหตุอื่นร่วมด้วย
- Serum ferritin และ Transferrin saturation (หรือค่า serum iron/total iron-binding capacity) ใช้เป็นการตรวจเพื่อคัดกรองหาโรคกลุ่มนี้ได้ โดยทั่วไปค่า ferritin ในผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้จะสูงถึง 1,499-2,911 ug/l การใช้ผลการตรวจทั้ง 2 อย่าง จะเพิ่มความไวและความจำเพาะเป็น 94% และ 86% ตามลำดับโดยเฉพาะค่า Transferrin saturation > 50% ในหญิงหรือ > 60% ในชาย
- การย้อมสารเหล็กในเนื้อเยื่อตับ ถือเป็นการวินิจฉัยหลัก (gold standard) ต่อโรคนี้ การย้อมดังกล่าวจะนำมาวัดค่า dry weight ของสารเหล็กในตับควร > 80 u mol/กรัมของเนื้อเยื่อตับ หรือนำค่าดังกล่าวมาหารด้วยอายุ จะเรียกว่า hepatic iron index ควร > 1.9 mmol/กิโลกรัม/ปี
- การทำ HLA typing เพื่อประเมินความเสี่ยงของญาติสายตรงของผู้ป่วยโดยหา HLA-A3 ซึ่งพบได้ 75% ของผู้ป่วยโรคนี้ ในปัจจุบันเนื่องจากวิทยาการเจริญก้าวหน้าไปมาก สามารถตรวจหาพันธุกรรมที่ผิดปกติ เช่น C282 mutation ได้ ซึ่งน่าจะดีกว่าการทำให้ HLA typing
- การตรวจทางรังสีวิทยา เช่น CT หรือ MRI อาจพบปริมาณเหล็กที่สะสมในตับได้ในกรณีที่สะสมมากแล้ว จึงเป็นจุดอ่อนที่ไม่สามารถค้นหาผู้ป่วยระยะแรกได้

## การรักษา

### 1. Venesection

การเอาเลือดออกจากผู้ป่วยเพื่อทำให้สารเหล็กในร่างกายลดลง ป้องกันการทำลายอวัยวะต่าง ๆ โดยทำสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ๆ ละ 500 ซีซี ทำต่อไปทุกครั้งหากค่า Hb ยังสูงกว่า 10 g/dl อยู่ และติดตามค่า ferritin ทุก 3 เดือน จะหยุดทำเมื่อค่า ferritin  $\leq$  50 ug/L โดยทั่วไปหลังจากค่า ferritin < 50 ug/L จะต้องเจาะเลือดเฉลี่ย 3-4 ครั้งต่อปีในผู้ชาย และ 1-2 ครั้งต่อปีในผู้หญิง อาการอ่อนเพลียจะดีขึ้น, ตับที่โตและเจ็บจะลดลง และช่วยป้องกันข้ออักเสบด้วย ส่วนปัญหาทาง endocrine และตับแข็งที่เกิดไปแล้วจะไม่สามารถแก้ไขให้หายได้

2. การควบคุมอาหาร โดยลดอาหารที่มีธาตุเหล็กมาก ๆ เช่น เนื้อแดง, เหล้า ควรงดกินวิตามินซีเพราะเพิ่มการดูดซึมของธาตุเหล็กและควรงดหอยนางรมซึ่งเป็นแหล่งเชื้อ *V. vulnificus* ซึ่งพบว่าติดเชื้อได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้

3. Chelation therapy โดยใช้ deferoxamine ใช้กรณีเป็นภาวะที่มีเหล็กเกินจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น โรคธาลัสซีเมีย เป็นต้น

4. การปลูกถ่ายตับ จะทำเมื่อเป็นโรคตับแข็งระยะสุดท้าย แต่มักมีอัตราตายสูงกว่าตับแข็งจากสาเหตุอื่น เพราะมักมีโรคร่วมอื่น ๆ เช่น โรคหัวใจ, โรคติดเชื้อ เป็นต้น



### การพยากรณ์โรค

ตับแข็งที่เกิดขึ้นเป็นตัวบ่งชี้ถึงอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วย พบว่าตับแข็งหากเกิดแล้วจะมีอัตราตายสูงกว่าผู้ป่วยที่ยังไม่มีตับแข็งถึง 5.5 เท่า, หากยังไม่มีตับแข็ง อัตราการอยู่รอดจะใกล้เคียงกับประชากรทั่วไปในวัย-เพศเดียวกัน



### บทที่ 3

#### วิธีการวิจัย

##### รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้า ( prospective descriptive study )

##### ระเบียบวิธีการวิจัย

##### ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

##### ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ ในคลินิกโรคตับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยอายุตั้งแต่ 18 –65 ปี ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ.2542 ถึง มกราคม พ.ศ.2543 ที่มารับการรักษา

##### เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาร่วมในการศึกษา

1. ผู้ป่วยชายและหญิงอายุ 18-65 ปีได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคตับอักเสบเรื้อรังคือภาวะโรคตับอักเสบเรื้อรังที่เป็นมานาน อย่างน้อย 6 เดือน โดยลักษณะอาการมีได้ตั้งแต่ไม่มีอาการ จนถึงอ่อนเพลีย ขึ้นกับความรุนแรงของโรค และผู้ป่วยทุกรายมีค่าการทำงานของตับสูงกว่าปกติ 1.5 เท่า อย่างน้อย 3 ครั้ง ในเวลา 6 เดือนและได้รับการวินิจฉัยโดยทางพยาธิสภาพของตับ<sup>(14)</sup>
2. โดยตรวจหาเชื้อ ไวรัส ตับอักเสบบี และไวรัสซี แล้วมีผลดังนี้ HBsAg-negative, antiHBC-negative, antiHCV-negative, antiHBs อาจจะ positive หรือ negative ก็ได้
3. ไม่มีประวัติการใช้แอลกอฮอล์ หรือปริมาณที่ใช้น้อยกว่า 20 กรัมของ ethanol ต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 10 ปี<sup>(50,51)</sup>
4. ไม่มีประวัติการใช้ยากลุ่ม steroid, ยาจีน, ยาสมุนไพร เป็นประจำในเวลา 6 เดือน
5. ไม่มีภาวะตับเสื่อมการทำงาน หรืออาการของภาวะ ตับแข็ง
6. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัย ต้องมีค่าดังนี้ hematocrit  $\geq 35\%$ , white blood cell count  $\geq 4,000/\text{mm}^3$ , platelet  $\geq$

100,000/mm<sup>3</sup> และ prothrombin time นานกว่าค่าปกติไม่เกิน 3 วินาที เพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในช่องท้องจากการเจาะตับ

- ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการศึกษาทั้งการตรวจเลือดเพื่อหาสาเหตุโรคตับอักเสบเรื้อรังที่มีการรักษาเฉพาะ ได้แก่ Wilson's disease, hemochromatosis, autoimmune hepatitis เป็นต้น และทำการเจาะตับ

#### เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. symptomatic HIV
2. ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง จากสาเหตุไวรัสบี, ไวรัสซี หรือมีประวัติอัลกอฮอล์มากกว่าที่กำหนดไว้
3. ลักษณะทางคลินิกมีภาวะตับแข็ง
4. หญิงตั้งครรภ์
5. ผู้ป่วยเคยได้รับการเจาะตับหาสาเหตุมาแล้ว
6. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการศึกษาวิจัยและการแปลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่
  - ประวัติโรคมะเร็ง ที่อยู่ระหว่างการรักษา หรือรักษามาแล้ว ทั้ง solid และ hematologic malignancy
  - โรคไตเรื้อรัง
  - โรคธาลัสซีเมีย ซึ่งมีประวัติรับเลือดบ่อยมากกว่า 200 ยูนิต
  - ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามต่อการเจาะตับ

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N = Z^2 PQ/d^2$$

$$Z = \text{ระดับความเชื่อมั่น } 95 \% ; Z_{0.5} = 1.96$$

$$P = \text{อัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ จากกลุ่มโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ได้เกิดจากไวรัสบี, ไวรัสซี หรืออัลกอฮอล์} = 90.1\% \text{ จากข้อมูลเดิมของอิตาลีเมื่อ ค.ศ.1994}^{191} ; P = 0.90 \text{ ( prospective study)}$$

$$Q = 1 - P$$

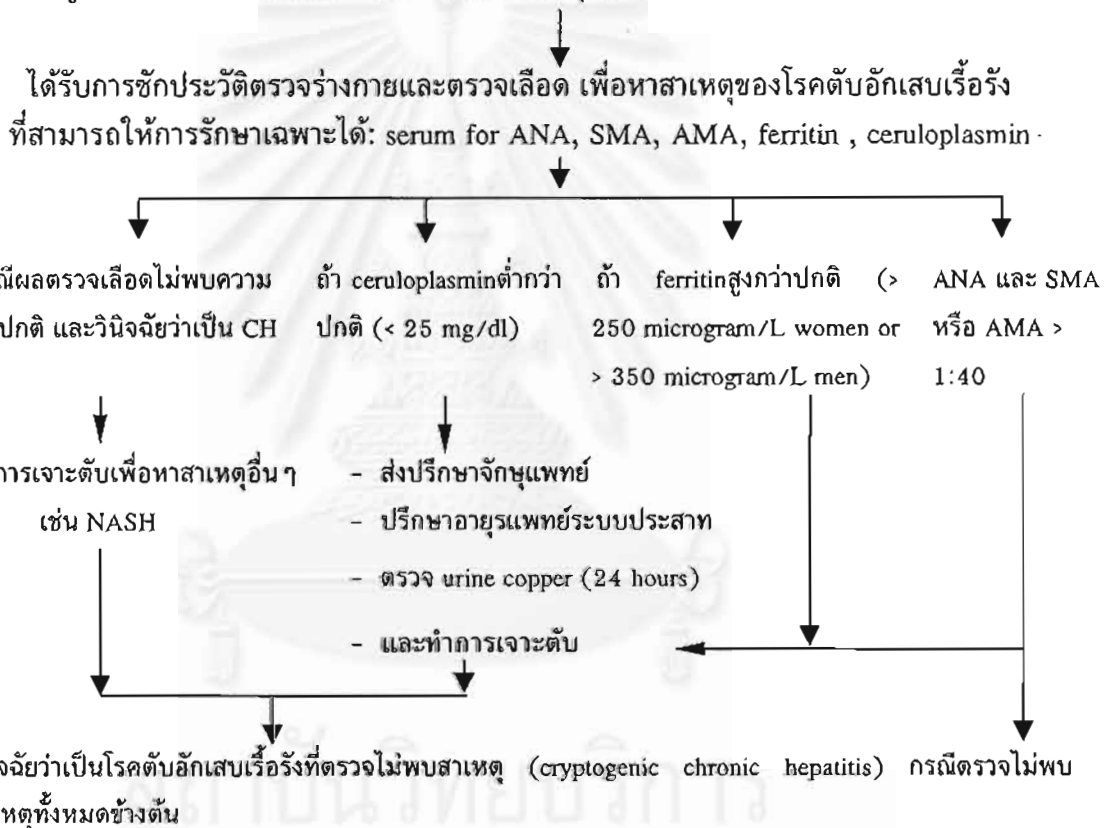
$$d = \text{ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้} = 0.1$$

$$N = Z^2 PQ/d^2 = 35 \text{ ดังนั้นจึงต้องใช้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 35 คน}$$

### ข้อตกลงเบื้องต้น ( Assumption )

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบไวรัสบี และซี และอัลกอฮอล์ ตามข้อคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ได้รับการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย, ตรวจเลือด และทำการเจาะตับเพื่อตรวจทางพยาธิสภาพของตับ โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยดังเอกสารในภาคผนวก การตรวจหา HBsAg และ Anti HCV (ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้นใช้วิธี ELISA-2 ) นอกจากนี้ การตรวจเลือดเพื่อหาสาเหตุของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่มีวิธีการรักษาเฉพาะนั้น ซึ่งได้แก่ autoimmune chronic hepatitis, Wilson's disease, primary biliary chronic hepatitis , hemochromatosis โดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการอธิบายผลดี ผลเสีย จากการเข้าร่วมศึกษาวิจัย และยินยอมร่วมงานวิจัยนี้ โดยสมัครใจ

ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์



### การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ข้อมูลผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการบันทึกตามแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยดังเอกสารในภาคผนวก และทำการเก็บบันทึกข้อมูลไว้ในคอมพิวเตอร์ เพื่อตรวจสอบและวิเคราะห์ต่อไป

### การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

นำข้อมูลที่ได้มาหาอัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยรายงานเป็น % , mean, standard deviation (SD) โดยใช้ โปรแกรม SPSS ANALYSIS

### อุปสรรค

1. จำนวนผู้ป่วยที่เป็นไปตามค่านิยามอาจจะไม่เพียงพอในช่วงเวลาวิจัย 1 ปี
2. ค่าใช้จ่ายในการเจาะตับ

### มาตรการแก้ไขมีดังนี้

1. แจ้งแพทย์ที่ออกตรวจผู้ป่วยนอกให้ทราบถึงการวิจัยและช่วยส่งผู้ป่วยมาปรึกษาที่คลินิกโรคตับ
2. ติดตามข้อมูลการวินิจฉัยโรคจากข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ.2542 เป็นต้นไป
3. ติดตาม ข้อมูลการวินิจฉัยโรคจาก ข้อมูลของหน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ.2540-ธันวาคม พ.ศ.2540 พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์วินิจฉัยได้รวม 20 ราย ซึ่งได้ส่งจดหมายติดต่อเพื่อมาชี้แจงและถามความสมัครใจในการเจาะตับ
4. หาทุนสนับสนุนจากแหล่งทุนอื่น ๆ เช่น สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ ตามข้อคัดเลือกผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย มีทั้งสิ้นจำนวน 68 คน แต่มีผู้ป่วยที่ยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยและยอมเจาะตับทั้งสิ้นจำนวน 36 คน คิดเป็นร้อยละ 52.94 โดยเป็นเพศชายร้อยละ 55.6 ดังแผนภูมิที่ 1 ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย  $44.7 \pm 12.4$  ปี (อายุผู้ป่วยที่น้อยที่สุด คือ 19 ปี และอายุมากที่สุด 64 ปี) ดังแผนภูมิที่ 2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 91.7 มีภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดกรุงเทพฯ และจังหวัดใกล้เคียงในภาคกลาง ส่วนใหญ่ประกอบอาชีพข้าราชการ ดังแผนภูมิที่ 3-4

ผู้ป่วยร้อยละ 88.9 เป็นผู้ป่วยที่ไม่มีอาการใดๆ แต่ตรวจพบว่ามีภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากการตรวจสุขภาพประจำปี ส่วนผู้ป่วยอีกร้อยละ 11.1 พบว่ามีอาการดังนี้ ตัวตาเหลือง พบ 3 คน คิดเป็นร้อยละ 8.3 โดยพบในผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นตับอักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ, ตับอักเสบจาก Antioimmune และ primary biliary CH อย่างละ 1 คน และอาการชืด อ่อนเพลีย พบ 1 คน ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นตับอักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ คิดเป็นร้อยละ 2.8 ดังในตารางที่ 4.1 ในส่วนปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับอักเสบเรื้อรังนั้น พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีประวัติใช้ยาเสพติดฉีดเข้าเส้นเลือด, หรือประวัติกร่วมเพศ ผู้ป่วย 3 คนมีประวัติได้รับเลือดหลังการผ่าตัดหรืออุบัติเหตุ ซึ่งระยะเวลาที่ได้รับเลือดนั้นนานกว่า 10 ปี โดยพบในผู้ป่วยที่วินิจฉัยเป็นตับอักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ 2 คน และ steatohepatitis 1 คน ดังแผนภูมิที่ 5 มีผู้ป่วย 1 คนที่มีประวัติพี่สาวป่วยด้วยโรคตับอักเสบเฉียบพลันรุนแรงจนเกิดภาวะตับวาย และเสียชีวิตที่โรงพยาบาลเอกชน แต่ไม่ทราบสาเหตุของโรค นอกจากนี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยคนใดที่มีประวัติได้รับยาชนิดใหม่ในช่วง 3 เดือนก่อนการเกิดภาวะตับอักเสบ ส่วนโรคที่พบร่วมด้วยนั้น มีดังแสดงในตารางที่ 4.1 โดยพบว่ามีภาวะไขมันในเลือดสูง พบถึงร้อยละ 88.9, ภาวะอ้วน พบร้อยละ 72.2, โรคเบาหวาน พบร้อยละ 22.2 และผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน แต่มีประวัติญาติเป็นโรคเบาหวานพบร้อยละ 27.8 ดังแผนภูมิที่ 6-9 โดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยทั้ง 36 คน จะมีค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายอยู่ที่  $26.8 \pm 3.8$  กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>

ในส่วนของสาเหตุของภาวะตับอักเสบเรื้อรังนั้น ได้แสดงผลไว้ดังในแผนภูมิที่ 10 โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบมีสาเหตุของตับอักเสบเรื้อรังจากภาวะไขมัน พบถึงร้อยละ 72.2 ซึ่งแยกเป็นภาวะไขมันที่มีการอักเสบร่วมด้วย (steatohepatitis) ร้อยละ 50 และภาวะไขมันที่ไม่มีการอักเสบ (steatosis) ร้อยละ 22.2 ส่วนภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุจากการตรวจเลือดและการเจาะตับในการศึกษานี้ พบทั้งสิ้น 8 คน คิดเป็นร้อยละ 22.2 ส่วนภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านตับผิดปกติ (autoimmune chronic hepatitis) พบ 1 คน คิด

เป็นร้อยละ 2.8 และสาเหตุจากภาวะท่อน้ำดีเล็ก ๆ ในตับผิดปกติ (primary biliary chronic hepatitis) ก็พบ 1 คน เช่นกัน

ในส่วนของผลการตรวจเลือดเพื่อหาสาเหตุของตับอักเสบเรื้อรังนั้น ได้แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย แยกตามกลุ่มการวินิจฉัยสาเหตุของตับอักเสบเรื้อรังไว้ดังในตารางที่ 4.2 ซึ่งค่าของการทำงานตับ (SGPT และ SGOT) มีค่าเฉลี่ยเป็น  $155.0 \pm 84.9$  และ  $110.3 \pm 115.6$  ยูนิต/ลิตร ตามลำดับ มีค่าการกระจายของ SGPT ดังแผนภูมิที่ 11 และอัตราส่วนของ SGOT ต่อ SGPT เท่ากับ 0.7 โดยระยะเวลาตั้งแต่พบว่ามีการทำงานของตับผิดปกติจนถึงวันที่เจาะดีดเฉลี่ยคิดเป็น  $21.9 \pm 15.2$  เดือน ดังแผนภูมิที่ 12 ค่าการทำงานของตับที่บ่งชี้ถึงสภาพการสร้างสารโปรตีนของตับ อันได้แก่ ค่า อัลบูมิน (albumin) และค่าโปรทรอมบิน (Prothrombin time) พบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วนค่าสารโปรตีนเซรูโลพลาสมีน (Ceruloplasmin) ซึ่งเป็นสารโปรตีนที่จับกับสารทองแดง พบว่าส่วนใหญ่มีค่าปกติ มีเพียง 1 คนที่มีค่าที่ต่ำมาก (5 มก/ดล) ค่าสารเฟอร์ริตินในเลือด (ferritin) มีค่าเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ค่อนข้างไปทางสูง และพบว่าผู้ป่วย 13 คน หรือร้อยละ 36.1 ที่มีระดับสารเฟอร์ริตินสูงกว่า 400 นาโนกรัม/มล. ดังแผนภูมิที่ 13 ส่วนภาวะโปรตีนกลอบูลินสูงกว่าอัลบูมิน นั้นพบได้ 2 คน หรือร้อยละ 8.4 ระดับไขมันในเลือดทั้งคอเลสเตอรอลและไตรกรีเซอไรด์ มีค่าเฉลี่ยสูงทั้ง 2 ตัว ส่วนการตรวจเลือดเกี่ยวกับภูมิคุ้มกันต่อตับนั้น พบว่ามีค่า ANA เป็นบวกถึง 13 คน คิดเป็นร้อยละ 36.1, มีค่า SMA เป็นบวก 9 คน คิดเป็นร้อยละ 25 และมีค่า AMA เป็นบวก 2 คน คิดเป็นร้อยละ 5.6 แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีค่า ANA เป็นบวกอย่างอ่อน (weakly positive)

ตารางที่ 4.3 แสดงให้เห็นถึงโรคที่พบร่วมในกลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่จำแนกตามสาเหตุหลัก ๆ 3 กลุ่ม คือ ตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันชนิดมีการอักเสบ, ชนิดไม่มีการอักเสบ และตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุ พบว่าภาวะไขมันในเลือดสูง จะพบได้ถึงร้อยละ 75.0, 87.5, 83.3 ตามลำดับ โรคเบาหวานจะพบได้ร้อยละ 12.5, 12.5 และ 33.3 ตามลำดับ ส่วนภาวะอ้วนนั้นพบได้ร้อยละ 50.0, 62.5 และ 88.9 ตามลำดับ

จากข้อมูลที่ได้ เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบค่าตัวแปรต่างๆ ของผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันจำนวน 26 คน (fatty metamorphosis of liver) กับผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ จำนวน 8 คน นั้น พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังนี้ คือ กลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมัน จะมีค่าระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับเฟอร์ริติน ที่สูงกว่า, มีค่าอัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส ที่ต่ำกว่า และมีค่าคะแนนของการอักเสบในเนื้อตับจากผลทางพยาธิวิทยาที่ใช้ระบบการให้คะแนนของโนเดล (Knodel score) ที่สูงกว่า ดังในตารางที่ 4.4

เมื่อพิจารณาลงไปในกลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมัน โดยทำการเปรียบเทียบตัวแปรต่างๆ ของ 2 กลุ่มย่อย คือ กลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันที่มีการอักเสบกับกลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันที่ไม่พบการอักเสบ พบว่าค่าตัวแปรส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังในตารางที่ 4.5 ยกเว้น ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันที่มีการอักเสบร่วมด้วย มีค่า BMI สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันที่ไม่พบการอักเสบ ( $P < 0.05$ )

ตารางที่ 4.6 ได้แสดงผลการเปรียบเทียบค่าตัวแปรต่างๆของกลุ่มที่มีการอักเสบของเนื้อตับจากผลทางพยาธิวิทยา 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันที่มีการอักเสบร่วมด้วย (steatohepatitis) และกลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันที่มีการอักเสบร่วมด้วย จะมีค่าระดับน้ำตาลในเลือด, ระดับเฟอร์ริติน, ค่าคะแนนของการอักเสบในเนื้อตับจากผลทางพยาธิวิทยามีค่าสูงกว่ากลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เฉพาะกลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันทั้ง 26 คนนี้ เมื่อเปรียบเทียบค่าตัวแปรต่างๆ โดยใช้เกณฑ์ของค่าการทำงานของตับ SGPT แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีค่า SGPT น้อยกว่า 160 ยูนิต/ลิตร กับกลุ่มที่มีค่า SGPT มากกว่าหรือเท่ากับ 160 ยูนิต/ลิตร พบว่าเทียบค่าตัวแปรต่างๆ ส่วนใหญ่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นกลุ่มที่มีค่า SGPT มากกว่าหรือเท่ากับ 160 ยูนิต/ลิตร จะมีระยะเวลานับจากการพบความผิดปกติของค่าการทำงานของตับจนถึงเวลาที่เจาะตับสั้นกว่า และมีระดับคลอเลสเทอรอลในเลือดต่ำกว่า

กลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันทั้ง 26 คนนี้ เมื่อเปรียบเทียบค่าตัวแปรต่างๆ โดยใช้เกณฑ์ของค่าดัชนีชี้วัดความอ้วน (BMI) แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีค่า BMI ที่น้อยกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> กับ BMI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup> พบว่ากลุ่มที่อ้วน (BMI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>) จะมีค่าระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงกว่า และมีระดับบิลิรูบินที่ต่ำกว่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

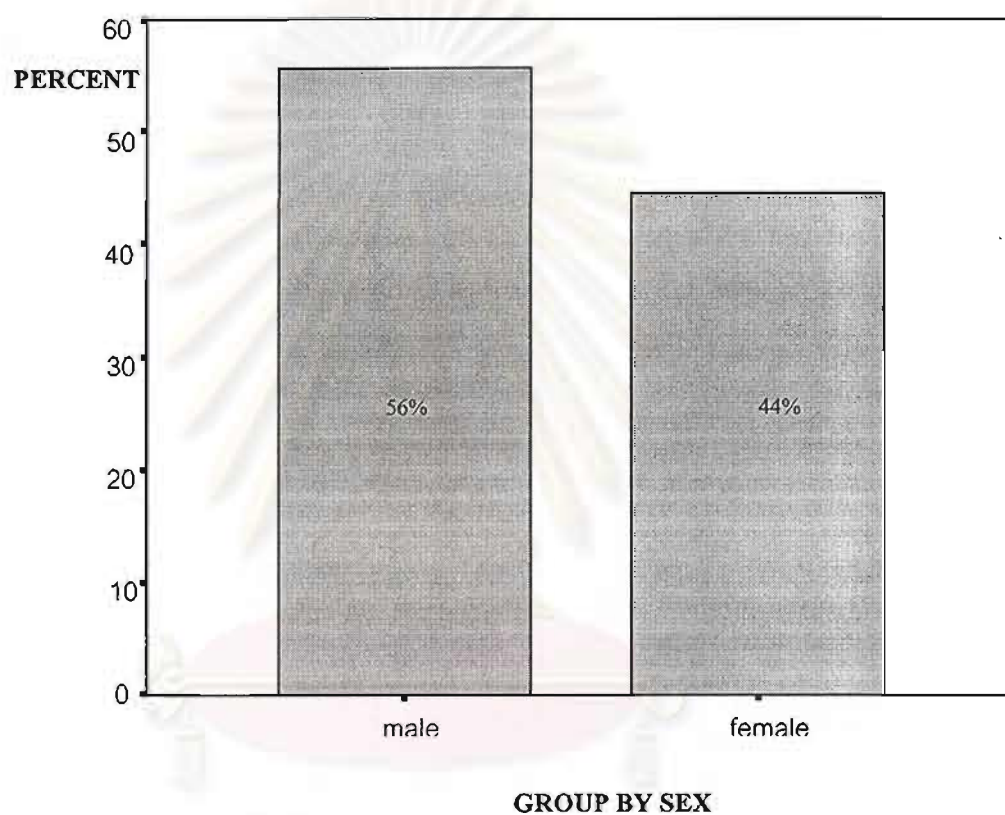
ในส่วนของผลทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คนนั้นเมื่อพิจารณาในส่วนของพังผืดที่ตรวจพบ พบว่ามีพังผืดในชั้นที่ 1 คิดเป็นร้อยละ 64 ชั้นที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 8 และชั้นที่ 4 หรือมีภาวะตับแข็งจากผลทางพยาธิวิทยาโดยยังไม่มีอาการที่ตรวจพบ คิดเป็นร้อยละ 14 และพบผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่ยังไม่มีพังผืดคิดเป็นร้อยละ 14 ดังแผนภูมิที่ 14 ส่วนคะแนนของภาวะอักเสบในตับนั้นผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้งหมดมีคะแนนตาม HAI น้อยกว่า 8 คะแนนซึ่งจัดว่ามีการอักเสบน้อย ดังแผนภูมิที่ 15

จากการเจาะตับผู้ป่วยทั้ง 36 คน ไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงใด ๆ ผู้ป่วยสามารถกลับบ้านได้ทุกคน หลังรับไว้ในโรงพยาบาลเป็นเวลา 24 ชั่วโมง

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

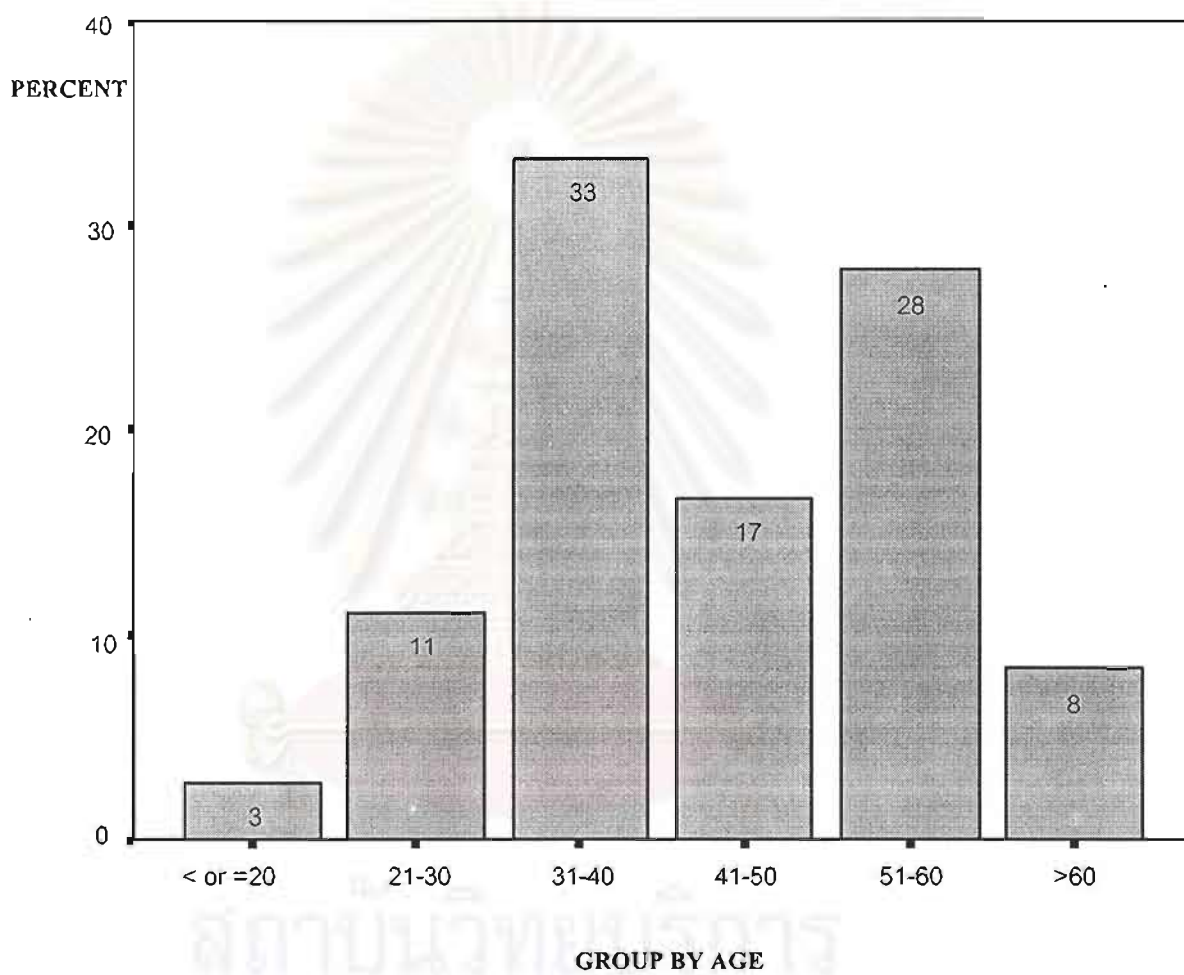


แผนภูมิที่ 1 แสดงการกระจายข้อมูลตามเพศของผู้ป่วยตัวอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน



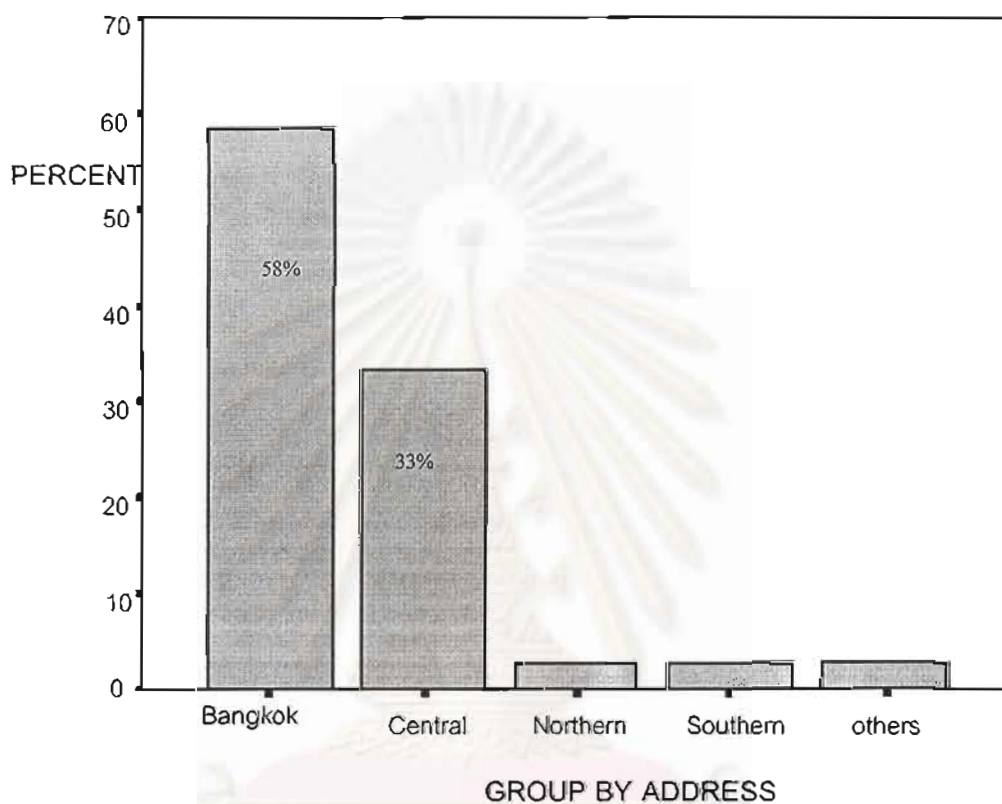
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 2 แสดงการกระจายข้อมูลตามอายุของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน



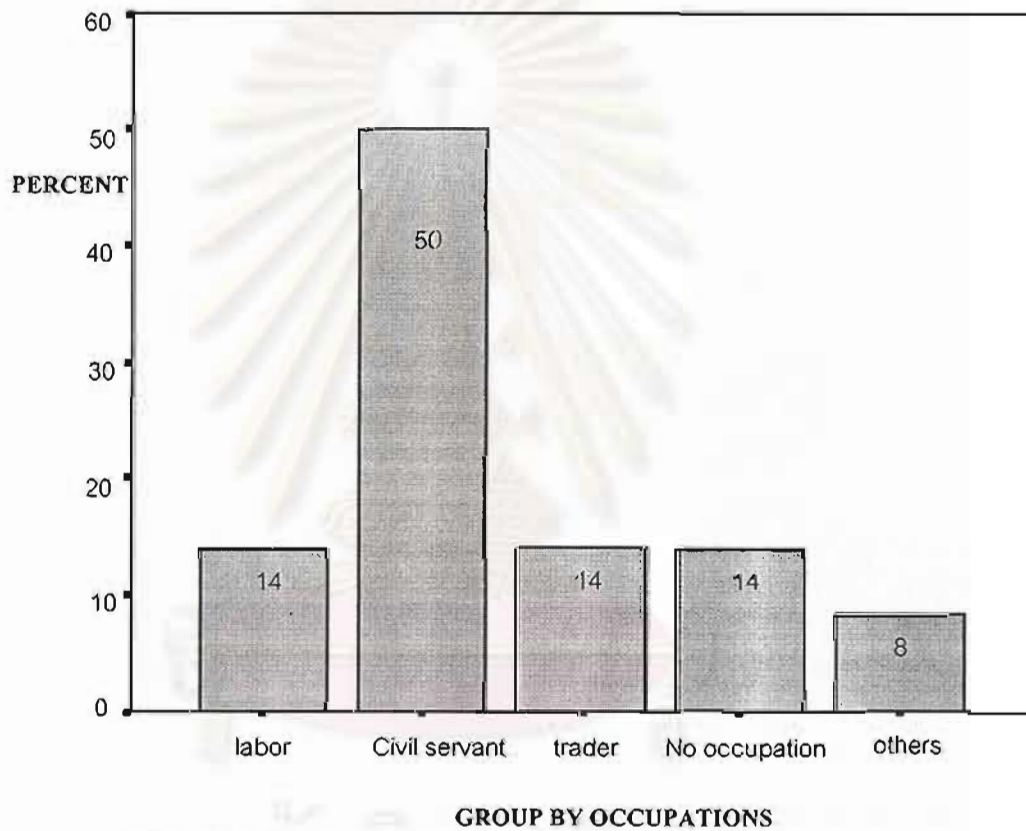
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 3 แสดงการกระจายข้อมูลตามถิ่นที่อยู่ของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน



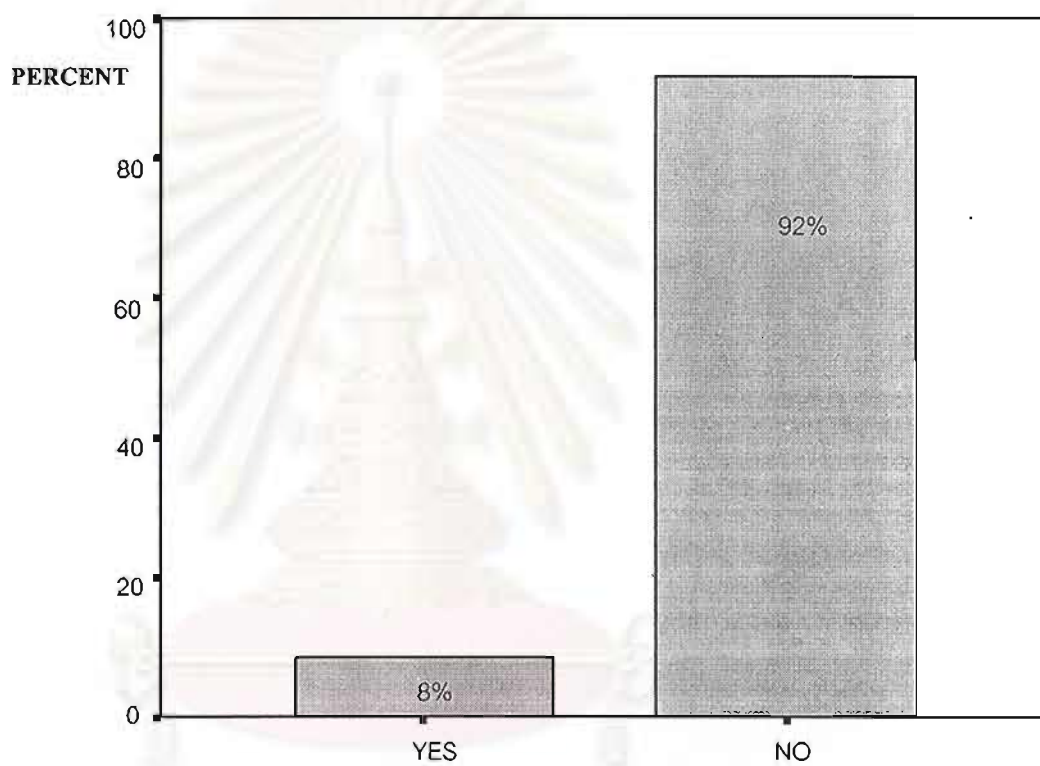
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 4 แสดงการกระจายข้อมูลตามอาชีพของผู้ป่วยตัวอักษรเรียงทั้งหมด 36 คน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

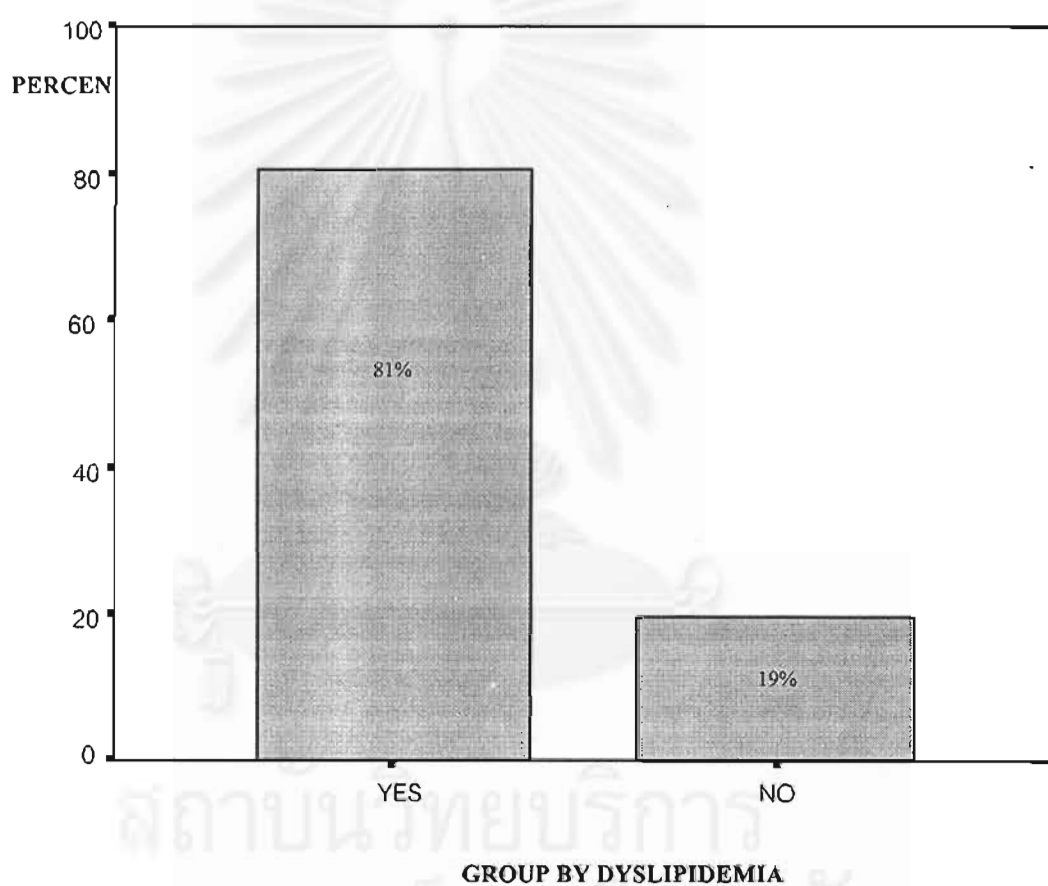
แผนภูมิที่ 5 แสดงการกระจายข้อมูลตามประวัติการรับเลือดของผู้ป่วยตัวอีกเสบเรื้อรัง  
ทั้ง 36 คน



GROUP BY HISTORY OF BLOOD TRANSFUSION

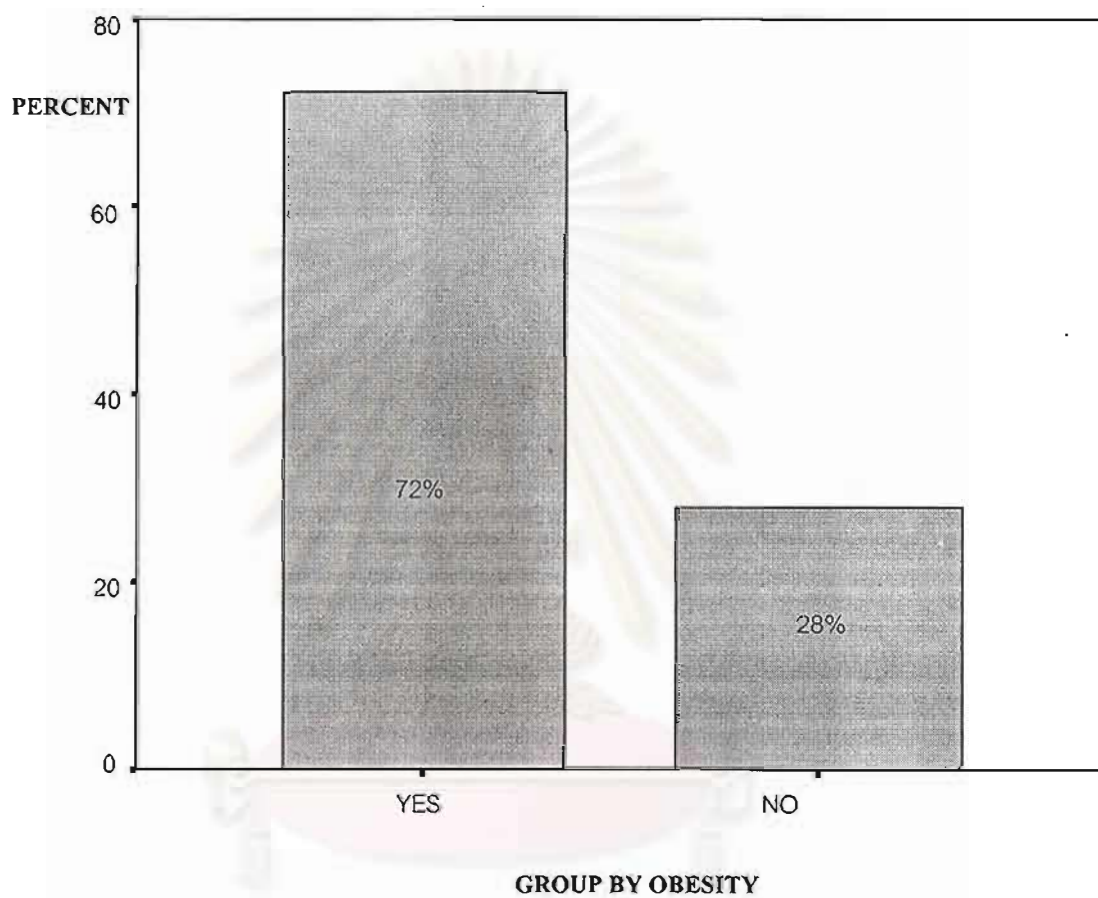
สถาบันวิทยุบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 6 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยภาวะไขมันในเลือดสูงของผู้ป่วยตัวอักษรรีร้งทั้ง 36 คน



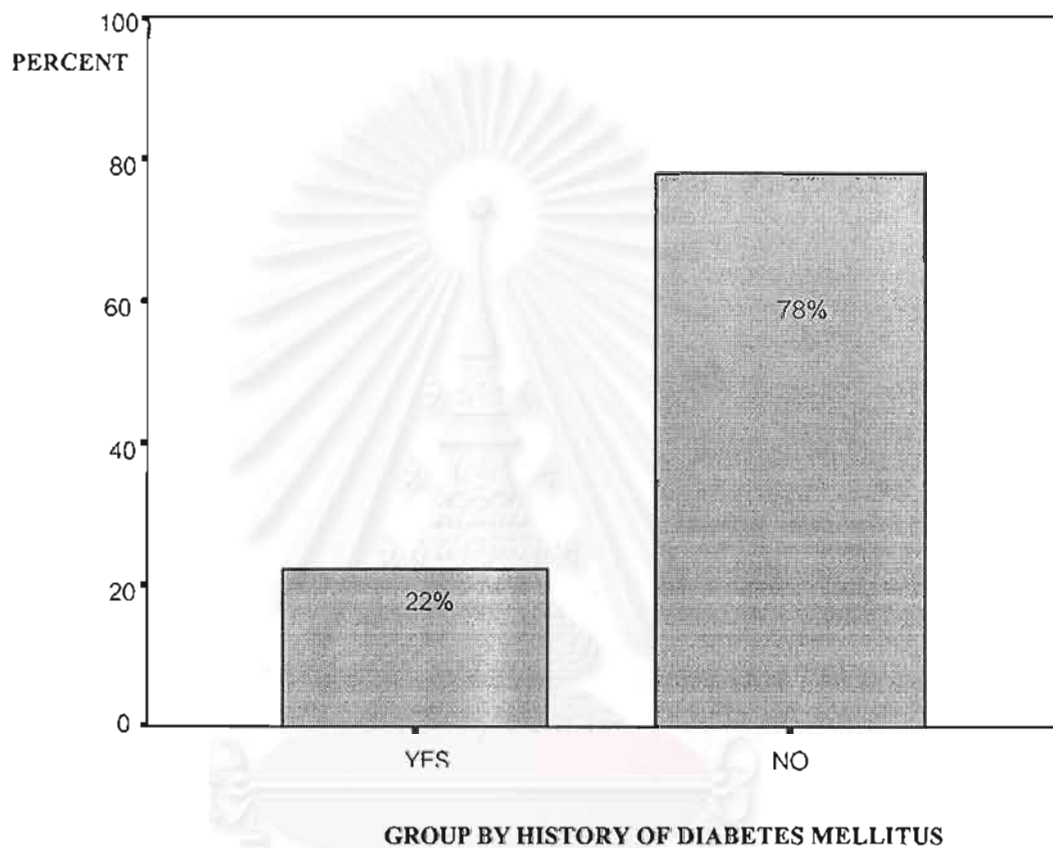
สถาบันนฤทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 7 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยภาวะอ้วนของผู้ป่วยระดับเอกเสปเรอ  
รังทั้ง 36 คน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

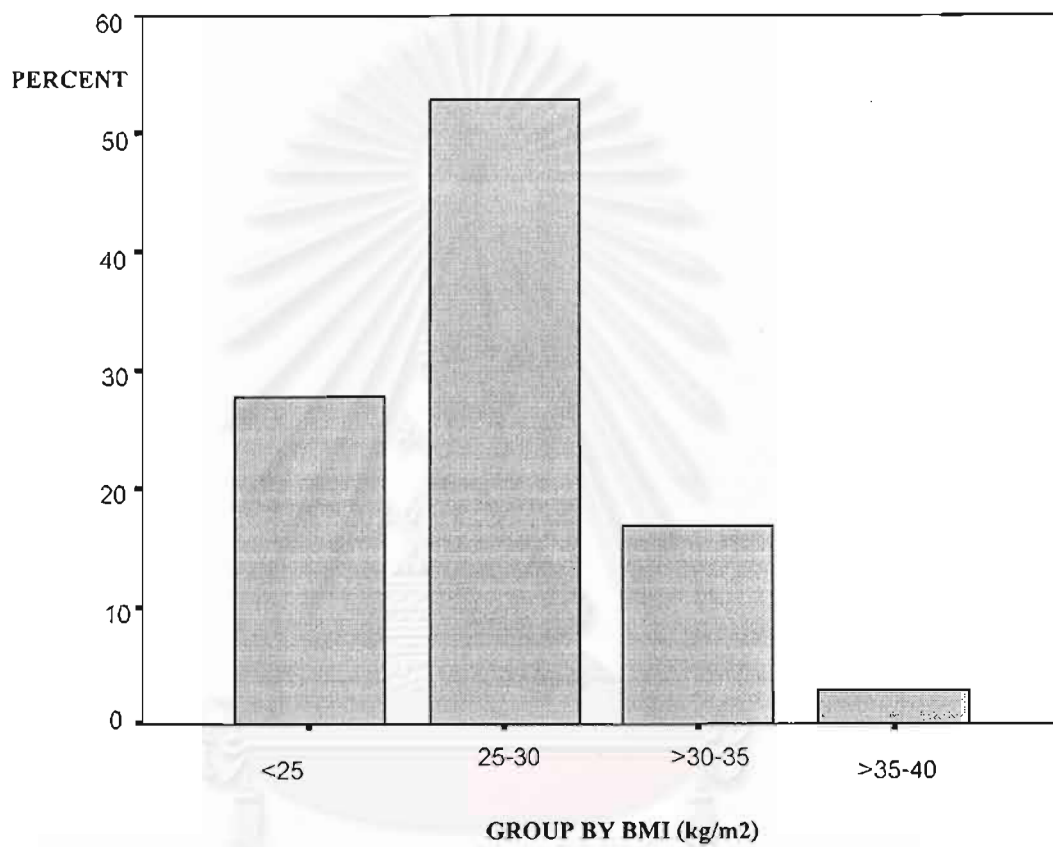
แผนภูมิที่ 8 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยเบาหวานของผู้ป่วยต้อกระจกเรื้อรังทั้ง 36 คน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

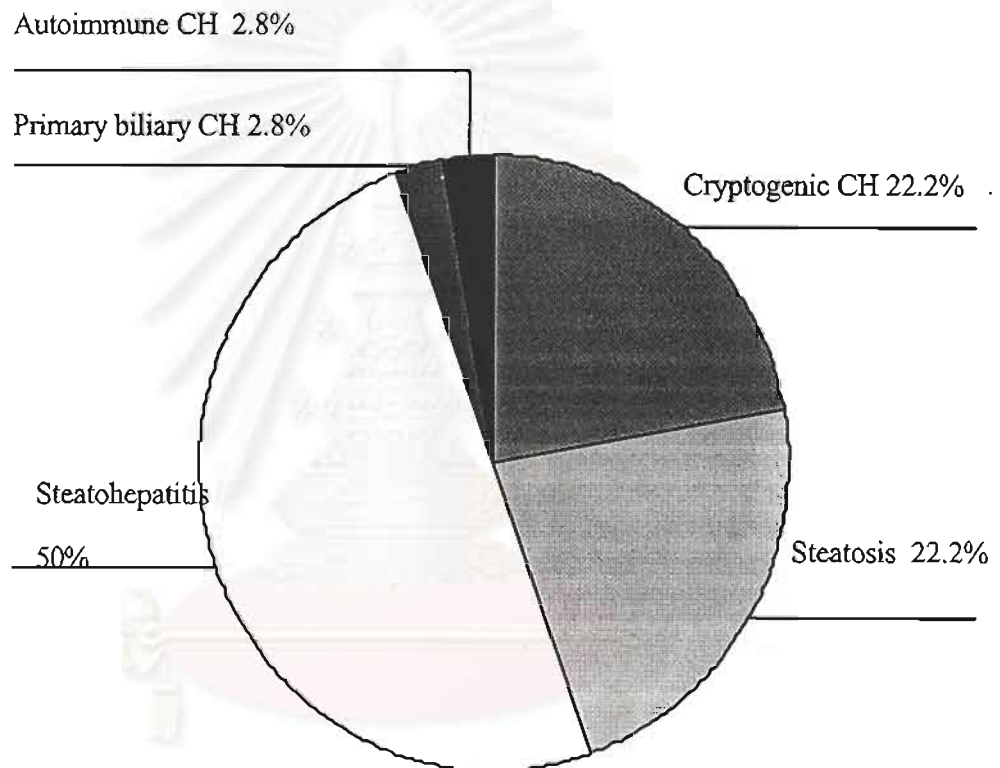


แผนภูมิที่ 9 แสดงการกระจายข้อมูลตามค่าดัชนีชี้วัดความอ้วนของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน

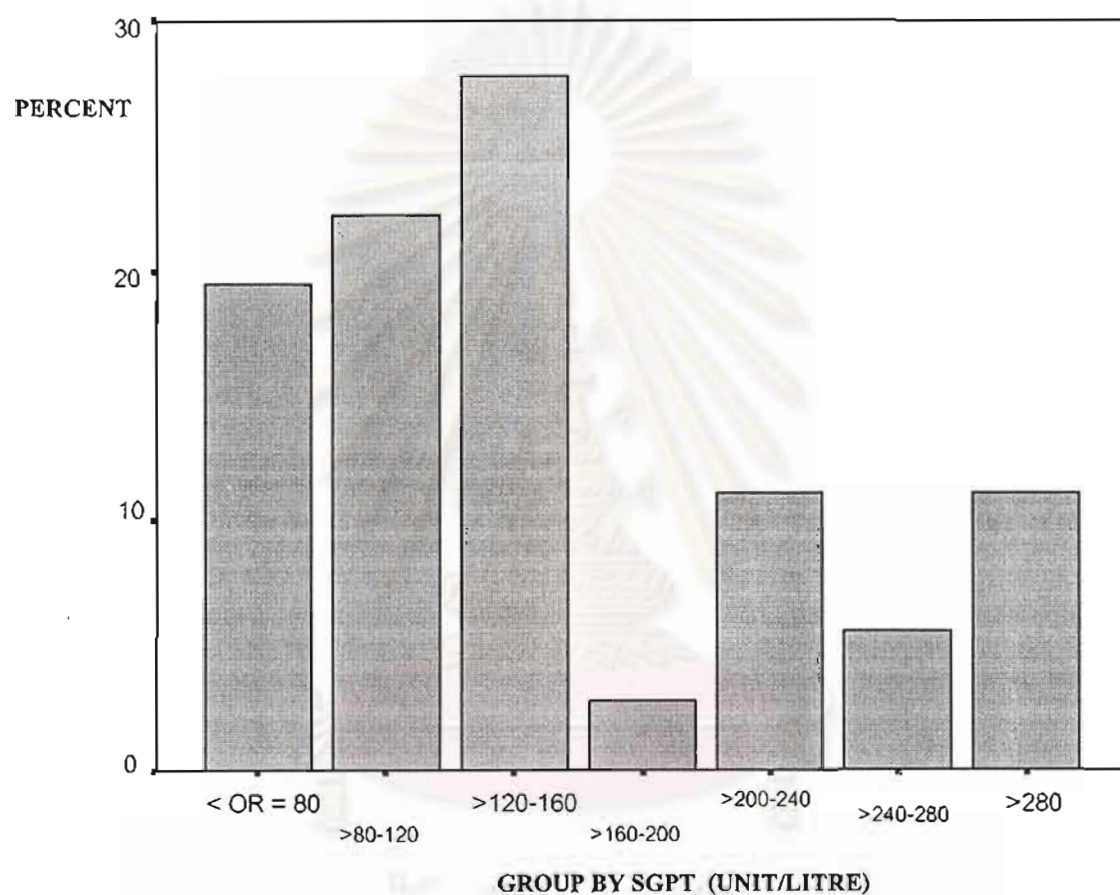


สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 10 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง  
ทั้ง 36 คน

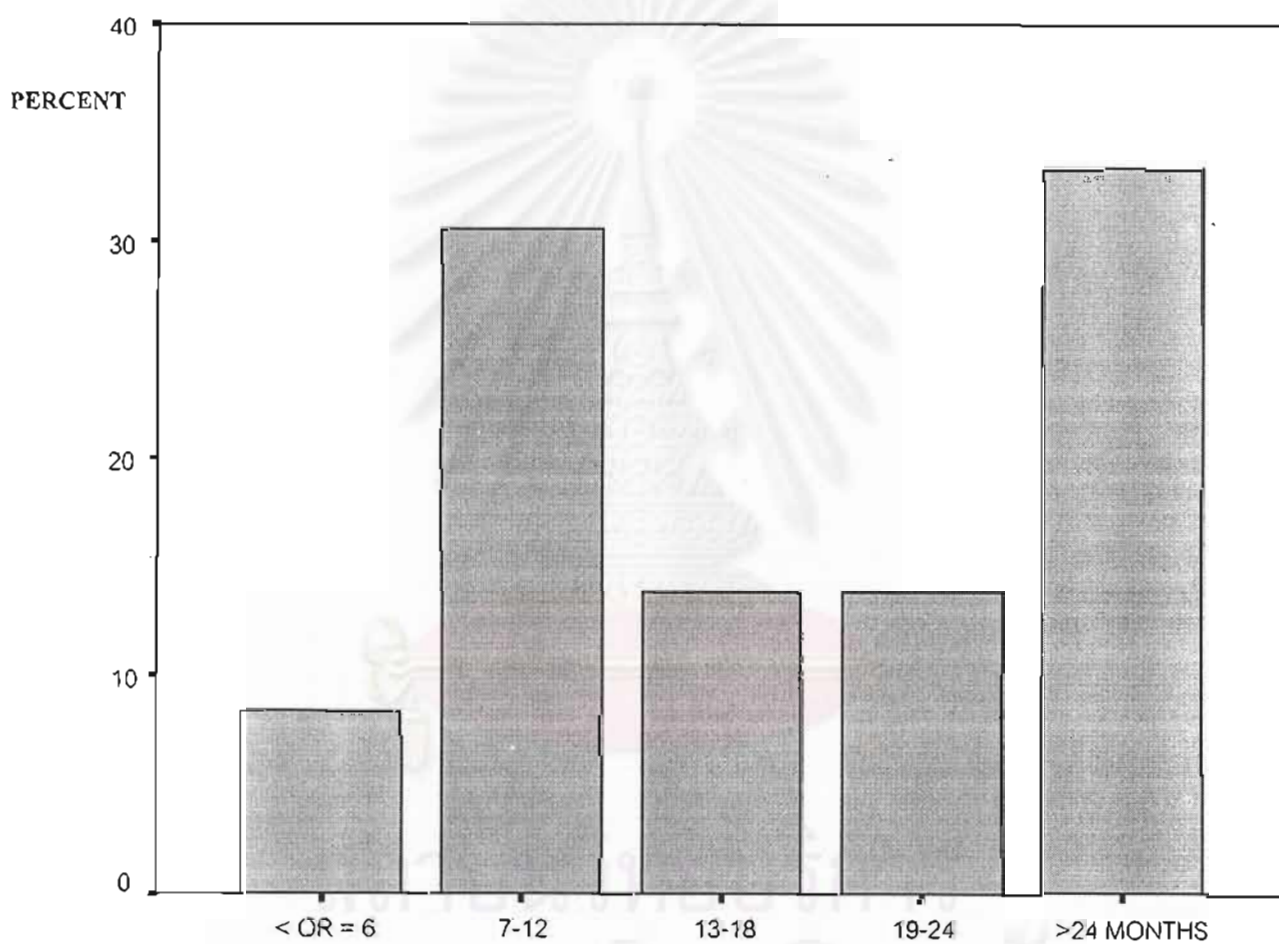


แผนภูมิที่ 11 แสดงการกระจายข้อมูลตามค่าการทำงานของตับ(SGPT)ของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน



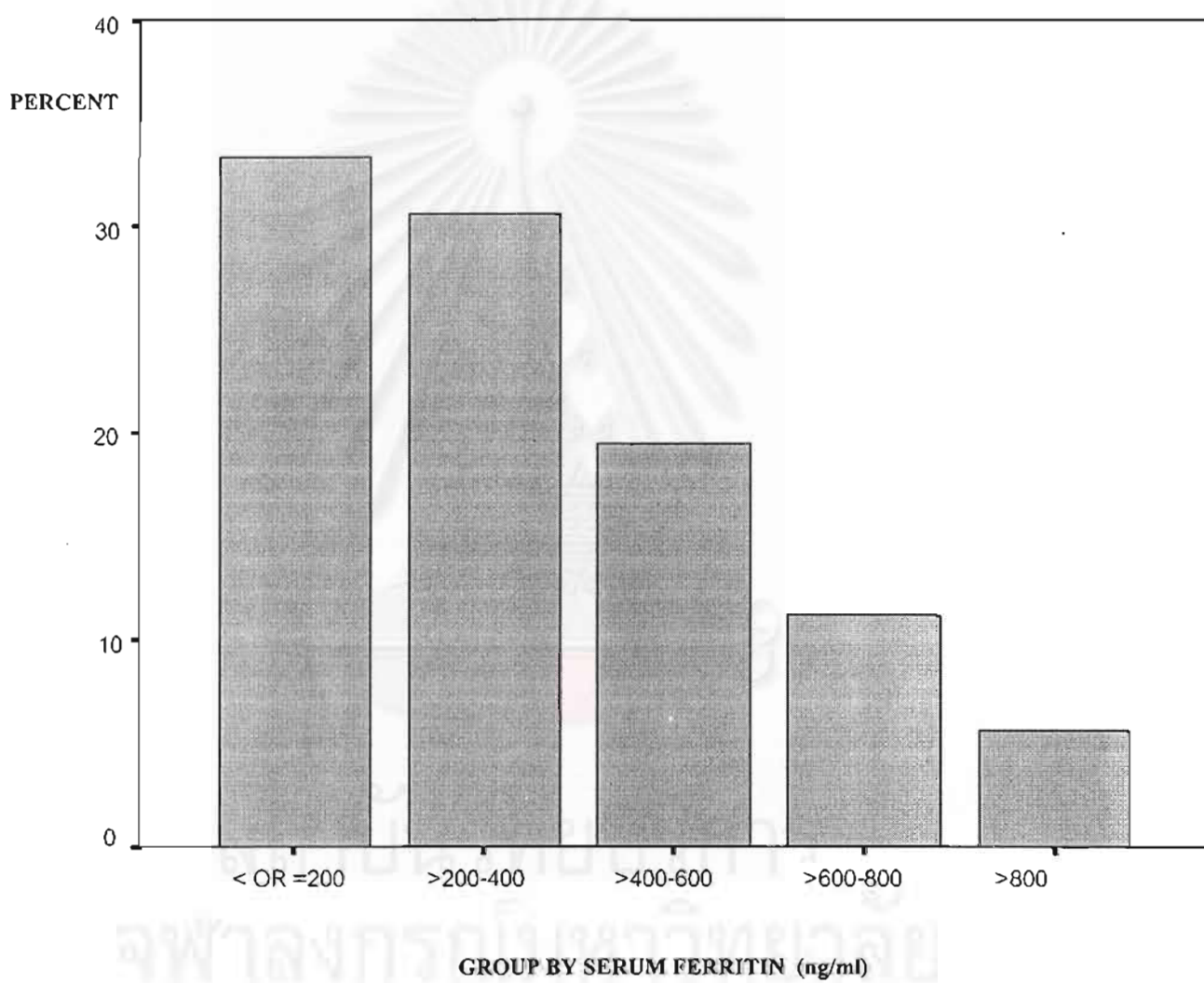
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 12 แสดงการกระจายข้อมูลตามระยะเวลาที่พบค่าการทำงานของตับผิดปกติจนถึงวันที่เจาะตับของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน

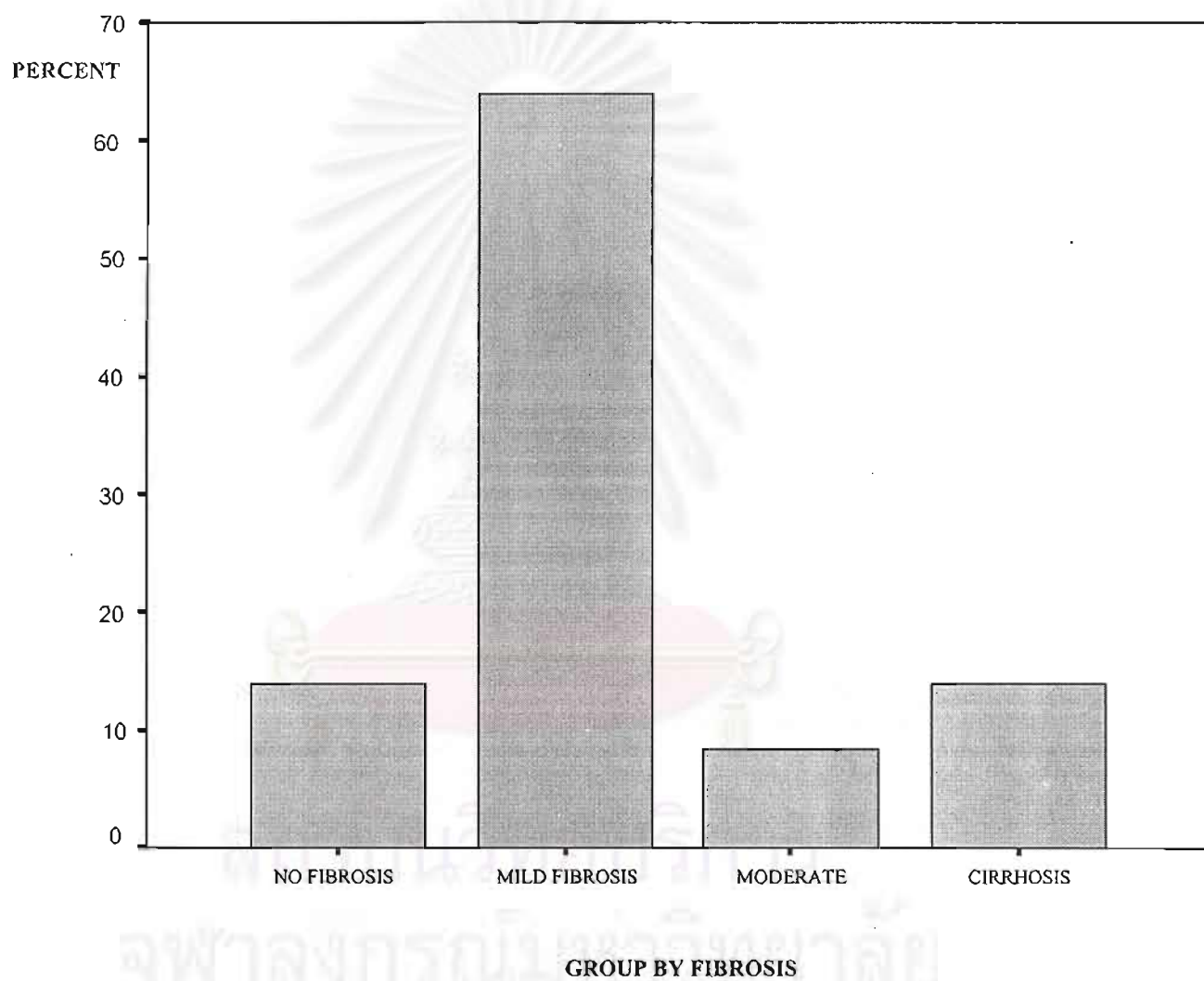


GROUP BY DURATION BETWEEN ABNORMAL LIVER FUNCTION TEST AND LIVER BIOPSY (MONTH)

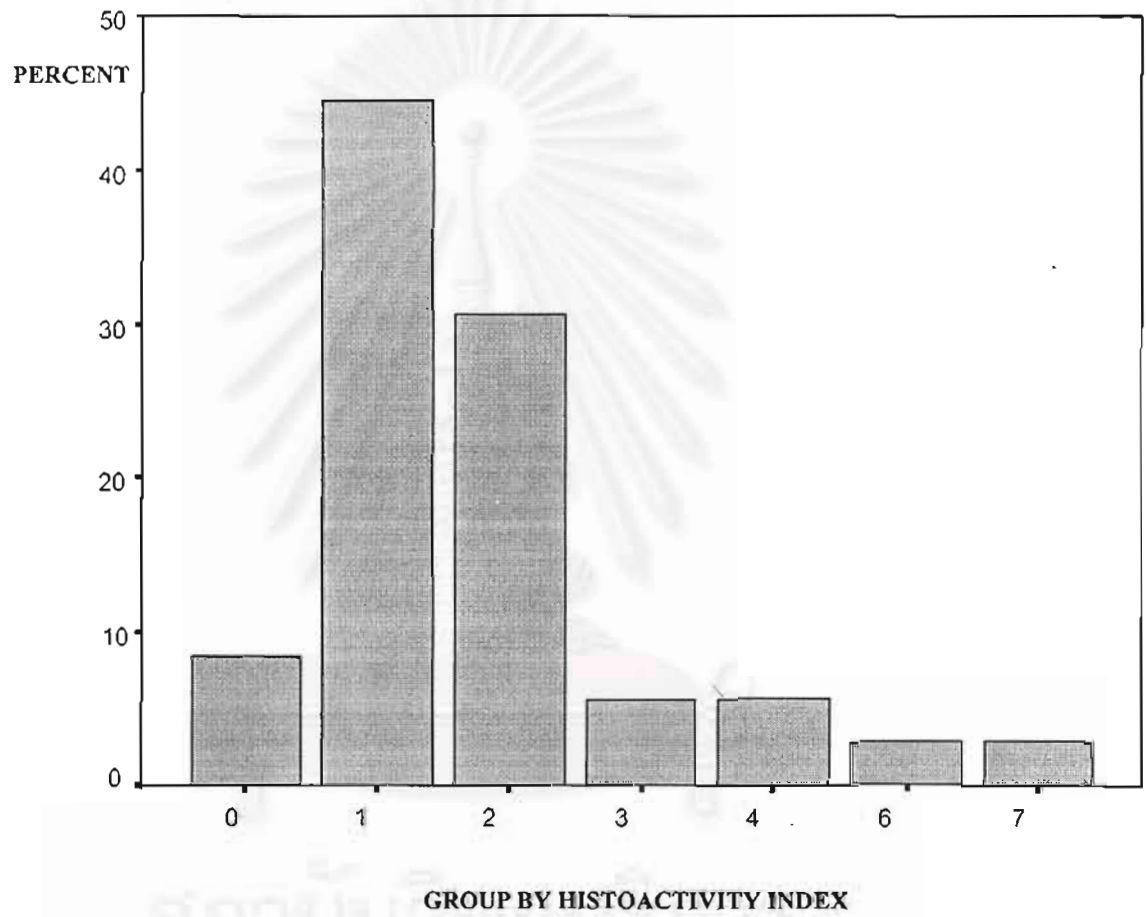
แผนภูมิที่ 13 แสดงการกระจายข้อมูลตามค่าของระดับเหล็กในเลือดของผู้ป่วย  
ตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน



แผนภูมิที่ 14 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาส่วนพังผืด  
ของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน



แผนภูมิที่ 15 แสดงการกระจายข้อมูลตามการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาส่วนการอักเสบของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน



สถาบันวิจัยชีวเคมี  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 4.1** แสดงค่าเฉลี่ยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจำนวน 36 คน ที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสบีและซี และอัลกอฮอล์ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ข้อมูลทางคลินิก	ผู้ป่วยทั้งหมด (ร้อยละ)	Cryptogenic CH (N = 8)	Steatosis (N = 8)	Steatohepatitis (N = 18)
• เพศ				
- ชาย	20 (55.6%)	50%	25%	44.5%
- หญิง	16 (44.4%)	50%	75%	55.5%
• อายุ (ปี) - mean $\pm$ SD	44.7 $\pm$ 12.4	42.7 $\pm$ 15.7	44.8 $\pm$ 12.6	45.7 $\pm$ 11.9
- พิสัย	19-64	19-64	32-62	23-62
• โรคที่พบร่วม				
- อ้วน	26 (72.2%)	50%	62.5%	88.9%
- เบาหวาน	8 (22.2%)	12.5%	12.5%	33.3%
- ประวัติครอบครัวเป็น เบาหวาน	10 (27.8%)	-	-	-
- ไขมันในเลือดสูง	32 (88.9%)	75%	87.5%	83.3%
• ประวัติเคยได้รับเลือด	3 (8.3%)	2	0	1
• อาการสำคัญ				
- ตัว ตาเหลือง	3 (8.3%)	1	0	0
- ชีต อ่อนเพลีย	1 (2.8%)	1	0	0
• อาการแสดง				
- ตับโต	4 (11.1%)	2	0	1
• น้ำหนัก mean $\pm$ SD (กิโลกรัม)	77.4 $\pm$ 35.4	69.0 $\pm$ 23.4	67.8 $\pm$ 11.6	87.2 $\pm$ 45.6
• ส่วนสูง mean $\pm$ SD (เซนติเมตร)	162.9 $\pm$ 10.0	163.5 $\pm$ 11.8	162.0 $\pm$ 11.1	163.7 $\pm$ 9.6
• ดัชนีมวลกาย mean $\pm$ SD (กิโลกรัม/เมตร <sup>2</sup> )	26.8 $\pm$ 3.8	25.3 $\pm$ 5.6	25.7 $\pm$ 1.9	28.2 $\pm$ 3.2



**ตารางที่ 4.2** แสดงค่าเฉลี่ยข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจำนวน 36 คนที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสบีและซี และอัลกอฮอล์ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ค่าเฉลี่ยข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (ค่าปกติ)	Mean $\pm$ SD	Cryptogenic CH N = 8	Steatosis N = 8	Steatohepatitis N = 18
Hematocrit (ร้อยละ)	41.2 $\pm$ 4.6	41.5 $\pm$ 4.9	43.2 $\pm$ 3.2	41.2 $\pm$ 4.1
White blood cell (/mm <sup>3</sup> )	7,679.0 $\pm$ 2,382.7	6,602.5 $\pm$ 1,485.5	5,810.0 $\pm$ 1,006.5	6,780 $\pm$ 1,831.0
Platelet (/mm <sup>3</sup> )	256,666.7 $\pm$ 71,728.8	260,250.0 $\pm$ 72,138.3	228,000 $\pm$ 54,657.4	269,388.9 $\pm$ 72,259.5
Total bilirubin (0-1 มก/ดล)	1.6 $\pm$ 3.4	1.7 $\pm$ 2.7	0.8 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.3
Direct bilirubin (0-0.25 มก/ดล)	0.8 $\pm$ 2.5	1.1 $\pm$ 2.5	0.2 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1
Alkaline phosphatase (98-279 หน่วย/ลิตร)	302.4 $\pm$ 461.7	416.9 $\pm$ 594.5	158.9 $\pm$ 53.1	181.2 $\pm$ 64.5
SGOT (0-38 หน่วย/ลิตร)	110.3 $\pm$ 115.6	103.4 $\pm$ 143.0	69.1 $\pm$ 29.4	106.2 $\pm$ 88.1
SGPT (0-38 หน่วย/ลิตร)	155.0 $\pm$ 84.9	115.0 $\pm$ 66.0	139.7 $\pm$ 69.2	170.8 $\pm$ 92.3
Albumin (3.4-5.5 g/dl)	4.6 $\pm$ 0.6	4.6 $\pm$ 0.7	4.8 $\pm$ 0.3	4.7 $\pm$ 0.5
Globulin (2.0-4.0 g/dl)	3.4 $\pm$ 0.8	3.1 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 0.7
Cholesterol (< 220 มก/ดล)	253.5 $\pm$ 151.3	326.5 $\pm$ 315.1	234.9 $\pm$ 41.4	227.4 $\pm$ 45.9
Triglyceride (< 155 มก/ดล)	195.37 $\pm$ 95.4	176.9 $\pm$ 120.6	221.9 $\pm$ 114.6	197.1 $\pm$ 77.3
Fasting blood sugar (< 110 มก/ดล)	104.7 $\pm$ 35.2	81.6 $\pm$ 29.3	94.3 $\pm$ 6.3	120.4 $\pm$ 39.9
Prothrombin Time (< 12 วินาที)	12.2 $\pm$ 1.4	12.2 $\pm$ 1.4	12.7 $\pm$ 1.8	11.8 $\pm$ 0.8
AFP (< 10 หน่วย/มล)	2.9 $\pm$ 3.1	2.4 $\pm$ 1.8	3.7 $\pm$ 5.6	2.9 $\pm$ 2.2
Ceruloplasmin (25 $\pm$ 6 มก/ดล)	30.0 $\pm$ 10.4	28.9 $\pm$ 15.4	29.1 $\pm$ 5.6	31.0 $\pm$ 10.1
Ferritin (100-400 นก/มล)	374.9 $\pm$ 347.6	241.1 $\pm$ 98.5	590.2 $\pm$ 604.8	375.1 $\pm$ 226.3

**ตารางที่ 4.3** แสดงโรคที่พบร่วมของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง 3 กลุ่ม ที่ไม่พบสาเหตุและพบสาเหตุเกี่ยวข้องกับไขมัน ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

โรคที่พบร่วม และข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ	วินิจฉัย			จำนวน (ร้อยละ )
	Cryptogenic CH (จำนวน = 8)	Steatosis (จำนวน = 8)	Steatohepatitis (จำนวน = 18)	
เบาหวาน(ร้อยละ )*	1 (12.5%)	1 (12.5%)	6 (33.3%)	8 (23.5%)
อ้วน (ร้อยละ )*	4 (50%)	5 (62.5%)	16 (88.9%)	25 (73.5%)
ไขมันในเลือดสูง(ร้อยละ )*	6 (75%)	7 (87.5%)	15 (83.3%)	28 (82.3%)
Positive ANA	4	2	5	11 (32.3%)
Positive SMA	2	3	3	8 (23.5%)
ประวัติเคยได้รับเลือด	2	0	1	3 (8.8%)
ร้อยละ ของเพศหญิง(ร้อยละ )*	4 (50%)	6 (75%)	10 (55.5%)	20 (58.8%)

\* แทนร้อยละ ในแต่ละกลุ่ม

ตารางที่ 4.4 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเฉลี่ยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุและกลุ่มที่พบสาเหตุเกี่ยวข้องกับไขมันของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Cryptogenic chronic hepatitis and fatty metamorphosis of liver group)

	FBS	ALP	Ferritin	HAI	Total score
- กลุ่มที่ไม่พบสาเหตุ	81.6	416.9	241.1	0.9	2.0
- กลุ่มที่พบสาเหตุเกี่ยวข้องกับไขมัน	112.4	174.3	441.3	1.9	3.4
- p value	0.027	0.042	0.022	0.005	0.032
- ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95	-57.5 ถึง -4.0	9.3 ถึง 475.8	-369.2 ถึง -31.1	-1.7 ถึง -0.4	-2.6 ถึง -0.1

**ตารางที่ 4.5** แสดงค่าเฉลี่ยข้อมูลของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่มีสาเหตุจากไขมันเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีและไม่มีการอักเสบในตับ

	Steatosis	Steatohepatitis
จำนวนผู้ป่วย	8	18
อายุ (ปี)	43.2 ± 3.2	41.2 ± 4.1
* <u>ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร<sup>2</sup>)</u>	25.7 ± 1.9	28.2 ± 3.2
คลอเลสเทอรอล (มก/ดล)	234.9 ± 41.4	227.4 ± 45.9
น้ำตาลในเลือด (มก/ดล)	94.2 ± 6.3	120.4 ± 39.9
ระยะเวลาที่พบค่าการทำงานของตับผิดปกติ (เดือน)	29.7 ± 21.7	18.8 ± 9.8
SGOT (ยูนิต/ลิตร)	69.1 ± 29.4	106.2 ± 88.1
SGPT (ยูนิต/ลิตร)	139.7 ± 69.2	170.8 ± 92.3
Total bilirubin (มก/ดล)	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.3
Alkaline phosphatase (ยูนิต/ลิตร)	158.9 ± 53.1	181.2 ± 64.5
Ferritin(นก/มล)	590.2 ± 604.8	375.1 ± 226.3
* HAI. score	1.0 ± 0.5	2.3 ± 1.3
* Total score	2.1 ± 1.6	3.9 ± 2.2
Fibrosis score	1.1 ± 1.2	1.6 ± 1.2

\* p value < .05

**ตารางที่ 4.6** แสดงการเปรียบเทียบระหว่างค่าเฉลี่ยข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุและกลุ่มที่พบสาเหตุเกี่ยวข้องกับไขมันร่วมกับการอักเสบในตับของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (Cryptogenic chronic hepatitis and Steatohepatitis)

	FBS	Ferritin	HAI	Total score
- กลุ่มที่ไม่พบสาเหตุ	81.6	241.1	0.9	2.0
- กลุ่มที่พบสาเหตุเกี่ยวข้องกับไขมันร่วมกับอักเสบ	120.4	375.1	2.3	3.9
- p value	0.012	0.046	0.001	0.03
- ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95	-68.2 ถึง -9.5	-265.4 ถึง -2.5	-2.2 ถึง -0.7	-3.7 ถึง -0.2

## อภิปรายผลการวิจัย

จากการที่มีผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ ที่เป็นไปตามข้อคัดเลือก (inclusion criteria) ทั้งหมด 68 คน แต่ยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยจำนวน 36 คนคิดเป็นร้อยละ 52.9 กลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะเป็นตัวแทนของข้อมูลได้ เนื่องจากคณะผู้วิจัยได้เปรียบเทียบค่าตัวแปรต่างๆ ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการเจาะตับกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการเจาะตับ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในส่วนสาเหตุของภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งมีอยู่หลายสาเหตุนั้น คณะผู้วิจัยพบว่าไม่มีข้อจำกัดในการวินิจฉัยโรคตับอักเสบเรื้อรังจากภาวะเหล็กเกิน เนื่องจากตรวจปริมาณสารเหล็กในเนื้อเยื่อตับไม่ได้ (dry weight of hepatic iron) และไม่สามารถตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรมได้ (C 282 Y mutation) จึงทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยโรคตามเกณฑ์มาตรฐานได้

จากผลการวิจัยที่ได้พบว่าภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากไวรัสบี, ไวรัสซี หรืออัลกอฮอล์ในคลินิกโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากการตรวจหาสาเหตุด้วยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเลือด และการเจาะตับยังพบภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุได้ถึงร้อยละ 22.2 ซึ่งถือว่าพบได้บ่อยพอสมควร หากเทียบกับข้อมูลของบางรายงาน เช่น ของประเทศอิตาลี<sup>(9)</sup> ที่พบว่ามีการอักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุถึงร้อยละ 90.1 ของกลุ่มโรคตับที่ไม่พบว่ามีสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ ทั้งนี้อาจเป็นจากงานวิจัยดังกล่าวรวมผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังและตับแข็ง และไม่ได้ให้ความสนใจภาวะตับอักเสบจากไขมันสะสมในตับ สาเหตุของภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจพบได้บ่อยที่สุดจากการวิจัยนี้ คือตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันพบถึงร้อยละ 72.2 ซึ่งกลุ่มนี้มีโรคที่พบร่วมด้วย เช่น โรคไขมันในเลือดสูง, เบาหวาน, โรคอ้วน ใกล้เคียงกับที่เคยมีรายงานไว้ในต่างประเทศ คือ ไขมันในเลือดสูง พบได้ร้อยละ 20-81, เบาหวานพบได้ร้อยละ 10-75 และโรคอ้วนพบได้ร้อยละ 30-90<sup>(32-40)</sup>

มีผู้ป่วย 2 ราย ที่วินิจฉัยว่าเป็นภาวะตับอักเสบจาก Autoimmune และ Primary biliary ซึ่งเป็นไปเกณฑ์วินิจฉัยมาตรฐาน นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วย 1 ราย ที่วินิจฉัยเป็นตับอักเสบเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ แต่เป็นผู้ป่วยที่มีระดับ ceruloplasmin ต่ำมาก (3 mg/dl) และมีประวัติฟิสิกส์เสียชีวิตด้วยภาวะตับวายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ แต่ผู้ป่วยรายนี้ก็ไม่พบว่ามีความผิดปกติของ KF ring ที่ตา

ทั้งที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ แต่ภาวะอักเสบและพังผืดที่เกิดขึ้นในเนื้อตับก็พบได้มากพอสมควร โดยพบว่ามีพังผืดที่เกิดขึ้นไม่ว่าความรุนแรงมากน้อยเท่าใดพบถึงร้อยละ 86.1 โดยมีผู้ป่วย 8 คน หรือร้อยละ 22.2 ที่มีระดับความรุนแรงของพังผืดที่ตรวจพบเท่ากับหรือมากกว่าชั้น 3 ซึ่งจำเป็นต้องติดตามต่อไปในระยะยาวเพราะมีโอกาสเกิดโรคตับแข็งได้ในอนาคต ดังนั้นลักษณะอาการ, ค่าการทำงานของตับจึงไม่ใช่ตัวชี้วัดที่ดีพอต่อความรุนแรงของพยาธิวิทยาของเนื้อตับในแง่ของการอักเสบและพังผืด ผู้ป่วยทั้ง 36 คน เมื่อพิจารณาคุณค่าการทำงานตับ

พบว่าส่วนใหญ่มีค่า SGPT สูงกว่าค่าปกติ ประมาณ 4 เท่า และมีค่า SGOT/SGPT เท่ากับ 0.7 ซึ่งมีส่วนช่วยสนับสนุนว่า สาเหตุของตับอักเสบเรื้อรังนี้ไม่ได้มาจากสาเหตุจากอัลกอฮอล์เพราะอัลกอฮอล์ มักทำให้ตับอักเสบที่พบมีค่า SGOT/SGPT มากกว่า 2/1<sup>(50-51)</sup>

ปัญหาที่พบจากการศึกษานี้มีดังนี้ ประการหนึ่งก็คือ การใช้เกณฑ์การให้คะแนนของภาวะตับอักเสบ และพังผืดโดยใช้เกณฑ์ตาม Knodell score ซึ่งเป็นที่นิยมสำหรับภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส บี, ไวรัส ซี นั้น จะเหมาะสมกับผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังในการศึกษานี้หรือไม่ จำเป็นต้องมีการคิดค้นระบบวิธีการให้คะแนนเฉพาะสำหรับกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้หรือไม่ ก็ยังเป็นที่ยกเถียง และยังมีการศึกษาทำกันอยู่<sup>(44)</sup> ประการที่สองคือ การใช้วิธีการตรวจหาไวรัสตับอักเสบซีโดยใช้วิธีของ ELISA รุ่นที่ 2 นั้น อาจไม่ใช่วิธีการตรวจที่มีความไวที่ดีที่สุดในการยืนยันว่าไม่ใช่สาเหตุจากไวรัสซี ทั้งนี้เหตุผลที่ใช้การทดสอบนี้เพราะมีค่าความไว และความจำเพาะอยู่ในเกณฑ์ที่สูงกว่าร้อยละ 80, ราคาถูก, สามารถตรวจวัดได้ในโรงพยาบาลหลายๆ แห่งในประเทศไทย ถึงแม้ว่ามีรายงานที่อาจตรวจพบภาวะผลลบลงได้ถึงร้อยละ 10 ก็ตาม<sup>(66-67)</sup> โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีประวัติเคยได้รับเลือดมาก่อน อย่างไรก็ตาม เมื่อเร็วๆ นี้ มีการศึกษาโดย Kodali และคณะ<sup>(68)</sup> พบว่าการทดสอบหาเชื้อไวรัสซีโดยใช้วิธี PCR ไม่ได้ช่วยเพิ่มความสามารถในการวินิจฉัยค้นหาไวรัสซีเมื่อเทียบกับวิธี ELISA รุ่นที่ 2 ทั้งที่ผู้ป่วยในการศึกษาของ Kodali มีประวัติเคยได้รับเลือดถึงร้อยละ 4.6 ประการที่ 3 การศึกษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังกลุ่มนี้ จะมีประโยชน์มากยิ่งขึ้นหากได้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน เพื่อให้ได้ทราบถึงการดำเนินโรคว่าเป็นอย่างไร เช่น กลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับไขมันที่มีภาวะอักเสบร่วมด้วยนั้น มีรายงานว่าอาจเกิดภาวะตับแข็งขึ้นได้ หากติดตามต่อไปเป็นระยะเวลา 10 ปี ได้ถึงร้อยละ 20-30

นอกจากนี้ จากผลที่ได้จากการตรวจพบสาเหตุของภาวะตับอักเสบเรื้อรัง โดยเฉพาะกลุ่มภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่เป็นจากไขมัน ก็มีส่วนช่วยให้การวางแผนรักษาได้ดียิ่งขึ้น ซึ่งหลักๆ ก็เน้นในเรื่องการควบคุมอาหาร, การลดน้ำหนัก, การออกกำลังกายที่เหมาะสม ซึ่งถือเป็นการรักษาที่ง่าย ไม่เสียค่าใช้จ่ายมาก แต่ต้องฝึกปฏิบัติอย่างสม่ำเสมอ<sup>(32-34)</sup> ซึ่งนอกจากจะช่วยให้ผลของค่าการทำงานของตับลดลงได้แล้ว ยังช่วยให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นได้ด้วย ในส่วนของการเจาะตับเพื่อหาสาเหตุในผู้ป่วยกลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซีและอัลกอฮอล์นั้น ในปัจจุบันก็ยังเป็นที่ถกเถียงว่ามีความจำเป็นหรือไม่ ซึ่งมีทั้งผู้สนับสนุนและผู้คัดค้าน จึงควรต้องพิจารณาที่ผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้รับ กับ อัตราเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นจากการเจาะตับ ซึ่งจากการศึกษานี้ผู้วิจัยคิดว่าหากจะเลือกทำการเจาะตับควรพิจารณาทำในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น มีโรคร่วมอันได้แก่ โรคอ้วน, โรคเบาหวาน และมีระดับเฟอริตินในเลือดสูง ซึ่งจะช่วยให้อันพบผู้ป่วยบางกลุ่มที่สามารถรักษาหรือป้องกันไม่ให้เกิดภาวะตับแข็งในอนาคตได้

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบไปข้างหน้าเพื่อศึกษาถึงอัตราการตรวจพบภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุและสาเหตุของตับอักเสบเรื้อรังในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งตรวจไม่พบว่ามีสาเหตุมาจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ ในคลินิกโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยการตรวจเลือด และการเจาะตับ เพื่อนำมาซึ่งการวินิจฉัยถึงสาเหตุของโรค มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 36 คน พบว่ามีเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน โดยมีอายุเฉลี่ย  $44.7 \pm 12.4$  ปี ส่วนใหญ่ร้อยละ 88.9 เป็นผู้ที่ไม่มีอาการใดๆ พบว่ามีโรคประจำตัวที่มีร่วมด้วย ดังนี้ ภาวะไขมันในเลือดสูง ร้อยละ 88.9, ภาวะอ้วน ร้อยละ 72.2 และโรคเบาหวาน ร้อยละ 22.2 มีค่าเฉลี่ยของการทำงานของตับ (SGOT และ SGPT) สูงกว่าค่าปกติประมาณ 4 เท่า และมีระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่พบมีการการทำงานของตับผิดปกติจนถึงวันที่เจาะตับเฉลี่ยเป็น  $21.9 \pm 15.2$  เดือน สาเหตุที่พบของภาวะตับอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ที่พบมากที่สุด คือ ตับอักเสบเรื้อรังจากภาวะไขมัน ร้อยละ 72.2, ตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุพบร้อยละ 22.2, จากภาวะภูมิคุ้มกันต่อตับผิดปกติ ร้อยละ 2.8 และสาเหตุจากภาวะท่อน้ำดีในตับผิดปกติ ร้อยละ 2.8 โดยเมื่อเปรียบเทียบตัวแปรต่างๆ ระหว่างกลุ่มตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุ กับกลุ่มตับอักเสบจากไขมัน พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของ ระดับน้ำตาลในเลือด, ค่าอัลคาไลน์ ฟอสฟาเตส (alkaline phosphatase), ระดับเหล็กในเลือด (ferritin) และระดับของการอักเสบในเนื้อตับจากผลทางพยาธิวิทยา ( $p < 0.05$ ) และเมื่อเปรียบเทียบตัวแปรต่างๆ ระหว่างกลุ่มตับอักเสบจากไขมันชนิดที่มีการอักเสบ (steatohepatitis) กับชนิดที่ไม่มีการอักเสบ (steatosis) ก็พบว่ามีเพียงค่าดัชนีชี้วัดความอ้วน (Body mass index) เป็นตัวแปรเพียงตัวเดียวที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.02$ )

ในส่วนข้อจำกัดของการศึกษานี้อยู่ที่การต้องทำการตรวจหาสาเหตุ โดยการเจาะตับร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วยบางส่วนไม่สมัครใจเข้ารับการตรวจดังกล่าว (ร้อยละ 47.1) เพราะยังมีความกังวลต่อหัตถการดังกล่าวอยู่ ซึ่งเป็นสิ่งที่คาดว่าจะเกิดขึ้นได้ ดังนั้นการให้คำแนะนำ ทำความเข้าใจกับผู้ป่วยรวมทั้งการเตรียมการเจาะตับควรทำให้ปลอดภัยที่สุด เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ การทำการเจาะตับโดยใช้อัลตราซาวด์นำทาง จะช่วยเพิ่มความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น และเมื่อสามารถรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยได้มากขึ้น หากสามารถหาค่าตัวแปรจากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและผลการเจาะเลือด เพื่อนำมาประมวลผลให้ได้ค่าตัวแปรที่จะทำนายให้ได้ถึงสาเหตุ และความรุนแรงของพยาธิวิทยา จะช่วยให้ลดความเสี่ยง และลดความจำเป็นในการเจาะตับลงไป

นอกจากนี้หากพิจารณาถึงเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษายังมีข้อจำกัดเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับที่สูงกว่าค่าปกติ 1.5 เท่า อย่างน้อย 3 ครั้ง ในเวลา 6 เดือน



และต้องมีผลการตรวจไวรัสตับอักเสบบี และไวรัสซี ซึ่งต้องมีผลตรวจเลือดดังนี้ HbsAg, Anti HBC และ Anti HCV มีผลเป็นลบ ซึ่งทำให้มีการคัดผู้ป่วยบางคนออกไปจากข้อกำหนดนี้ เช่น ผู้ป่วยที่มีผลตรวจเลือด HbsAg เป็นลบแต่ Anti HBC เป็นบวก ทำให้ผลการศึกษานี้อาจไม่เป็นตัวบ่งบอกสาเหตุที่แม่นยำที่สุดของกลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบริ้วที่ไมพบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และ อัลกอฮอล์ ในประชากรทั่วไป

นอกจากนี้การตรวจหาสาเหตุของโรคตับอักเสบริ้วบางกลุ่มโรคในกลุ่มที่ไม่พบสาเหตุจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ อาจมีความจำเป็นต้องใช้การตรวจเลือด หรือการตรวจผลทางพยาธิวิทยาที่มีความซับซ้อน เช่น การตรวจหาอินส์ที่ผิดปกติในโรคตับอักเสบริ้วจากภาวะที่มีเหล็กสะสมเกินกว่าปกติ, การตรวจวัดค่าเหล็ก หรือสารทองแดงที่สะสมในเนื้อตับผิดปกติ โดยวัดเป็นปริมาณสารต่อปริมาณกรัมของเนื้อตับ เป็นต้น ซึ่งวิธีการดังกล่าวไม่สามารถทำได้ในประเทศไทย ทำให้ความสามารถในการวินิจฉัยโรคบางโรคลดลงไป

สรุป ส่วนอัตราการตรวจพบตับอักเสบริ้วที่ไมทราบสาเหตุนั้นก็พบได้ร้อยละ 22.4 ขณะที่ภาวะตับอักเสบริ้วจากไขมันเป็นสาเหตุที่พบได้มากที่สุดในกลุ่มตับอักเสบริ้วที่ไมได้เกิดจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ในคลินิกโรคตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีลักษณะอ้วน, มีโรคเบาหวาน และมีระดับเหล็กในเลือดสูง ดังนั้นการทำการตรวจหาสาเหตุ โดยการเจาะตับร่วมด้วย จึงควรพิจารณาเป็นรายๆไปโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น เบาหวาน, ไขมันในเลือดสูง, โรคอ้วน ดังที่กล่าวข้างต้น และผู้ป่วยต้องสมัครใจเข้ารับการตรวจดังกล่าวโดยมีการให้คำแนะนำ ทำความเข้าใจกับผู้ป่วยรวมทั้งการเตรียมการเจาะตับควรทำให้ปลอดภัยที่สุด

## รายการอ้างอิง

1. Czaja AJ. Chronic active hepatitis : The challenge for a new nomenclature. **Ann Intern Med** 1993; 119 : 510-7.
2. Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. 20-year prospective study of cirrhosis. **Br Med J** 1981; 282 : 263-8.
3. Conn HO, Atterbury CE. Cirrhosis. In : Schiff L, Schiff ER, editors. Diseases of the liver. **Philadelphia** : JB Lippincott, 1993 : 875-934.
4. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, Mccray DG. Cryptogenic liver disease in the United States : further evidence for non-A, non-B, and non-C hepatitis. **Am J Gastroenterol** 1994; 89 : 1836-9.
5. Suwangool P. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Thailand : Etiological considerations of underlying cirrhosis. **J Med Assoc Thai** 1980; 63 : 245-9.
6. Keating JJ, O'Brien CJ, Stellan AJ, Portmann BC, Johnson RD, Hobson PJ, et al. Influence of aetiology, clinical and histological features on survival in chronic active hepatitis : an analysis of 204 patients. **Q J M** 1987; 237 : 59-66.
7. Tanaka R, Itoshima T, Nagashima H. Follow-up study of 582 liver cirrhosis patients for 26 years in Japan (abstract). **Liver** 1987; 7(6) : 316-24.
8. Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB, Homburger HA. The nature and prognosis of severe cryptogenic chronic active hepatitis. **Gastroenterology** 1993; 104 : 1755-61.
9. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, Martin CD, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy : The Dionysos Study. **Hepatology** 1994; 20 : 1442-9.
10. Gomez R, Moreno E, Colina F, Castellon C, Gonzalez I, Loinaz C, et al. Liver Transplantation in patients with cirrhosis of unknown cause (cryptogenic cirrhosis) : Long-Term follow up. **Transplant Proceed** 1995; 27 : 2299-300.
11. Czaja AJ. Autoimmune Liver disease. In : Zakim D, Boyer TD, editors. **Hepatology : A text book of liver disease**. Philadelphia : Saunders, 1996 : 1259-66.
12. Bianchi L, Groote JD, Desmet VJ, Gedigk PX, Korb G, Popper H, et al. Acute and chronic hepatitis revisited. **Lancet** 1977; 1 : 914-9.

13. Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis : An obituary. *Gastroenterology* 1993; 105 : 274-8.
14. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis : Diagnosis, grading, and staging. *Hepatology* 1994; 19 : 1513-20.
15. Czaja AJ, Carpenter HA. Sensitivity, Specificity and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 105 : 1824-32.
16. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; 111 : 473-8.
17. Angelucci E, Baronciani D, Lucarelli G, Baddassarri M, Galimberti M, Giardini C, et al. Needle liver biopsy in Thalassemia : analyses of diagnostic accuracy and safety in 1184 consecutive biopsies. *Br J Haematol* 1995; 89 : 757-61.
18. Younossi ZM, Teran JC, Ganiats TG, Carey WD. Ultrasound-guided liver biopsy for parenchymal liver disease : An economic analysis. *Dig Dis Sci* 1998; 43 : 46-50.
19. Bac CD, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma : A multicenter Italian study. *Hepatology* 1994; 20 : 1225-30.
20. Zaman SN, Johnson PJ, Williams R. Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma : implications for screening in high-incidence and low-incidence area. *Cancer* 1990; 65 : 1607-10.
21. Keating JJ, Johnson RD, Johnson PJ, Williams R. Clinical course of cirrhosis in young adults and therapeutic potential of liver transplantation. *Gut* 1985; 26 : 1359-63.
22. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Fichtlmaier R. Predictors of one year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14 : 1029-34.
23. Goldstein NS, Kodali VP, Gordon SC. Histologic spectrum of cryptogenic chronic liver disease and comparison with chronic autoimmune and chronic type C hepatitis. *Am J Clin Pathol* 1995; 104 : 567-73.
24. Babb RR. Chronic liver disease : The scope of cause and treatments. *Postgrad Med* 1992; 91 : 89-94.
25. Joly JP, Khouani S, Decrombecque C, Razafimahaleo A, Sevestre H, Capron JP. Ultrasound-guided puncture-biopsy of the liver could replace blind puncture-biopsy in diffuse hepatopathies. Retrospective study of 1,293

- patients (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19 : 703-6.
26. Dupont T, Beaugrand M, Ferrier JP. Liver aspiration biopsy with a disposable instrument : Hepafix (abstract). *Nouv Press Med* 1981; 10 : 101-2.
  27. Viranuwatti V. Liver Biopsy from 48 biopsies in 40 cases. *J Med Assoc Thai* 1952 , 35(3) : 21-58.
  28. Kiatsaevee F. A new diagnosis of carcinoma of liver by liver biopsy under ultrasonic guidance, experienced with 100 patients. *Int Med* 1984, 9 : 629-36.
  29. Pongchairerks P. Ultrasound-guided liver biopsy : accuracy, safety and sonographic findings. *J Med Assoc Thai* 1993;77(11) : 597-600.
  30. Tigger DR. Update on primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1990 ;8:61.
  31. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996; 334 : 897-903.
  32. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, Searll J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of Nonalcoholic steatohepatitis : A follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11 : 74-80.
  33. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity : An autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12 : 1106-10.
  34. Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Review : Nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12 : 398-403.
  35. Byron D, Minuk GY. Profile of an urban hospital-based practice. *Hepatology* 1996;24:813-5.
  36. James OFW, Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) : a disease of emerging identity and importance. *J Hepatology* 1998;29:495-501.
  37. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Teriba BA. Nonalcoholic steatohepatitis : an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-9.
  38. Younossi ZM, Matteoni CI, Gramlich T, et al. Patient characteristics predicting cirrhosis and death in non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;28:303A
  39. George DK, Goldwurm S, Mac Donald GA. Increase hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increase fibrosis. *Gastroenterology* 1998;114:311-8.
  40. Fletcher LM, Kwok-Gain L , Powell E .Marker of chronic alcoholic ingestion in nonalcoholic steatohepatitis. An aid to diagnosis. *Hepatology* 1991;13:455-9.
  41. Neuschwan-titri BA, Bacon BR. *Nonalcoholic steatohepatitis* 1996;80:1147-66.
  42. Itoh S, Yougel T, Kawagor K. Comparison between nonalcoholic steatohepatitis and

- alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:650-4.
43. James OFW, Day CP. Nonalcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. *Lancet* 1999;353:1634-6.
  44. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116: 1413-9.
  45. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: state of two "hits" .*Gastroenterology* 1998;114:842-5.
  46. Weltman MD , Farrell GC, Hall P, Ingelman- Sundberg M, LiddleC. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*1998;27:128-33.
  47. Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury : implication for the pathogenesis of steatohepatitis (abstract). *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:2557-62.
  48. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet* 1998;351:13
  49. Sheath SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 126 : 137-45.
  50. O'Connor PG, Schottenfeld RS. Patients with alcohol problems. *N Engl J Med* 1998; 338 : 592-602.
  51. Achord JL. Review of alcoholic hepatitis and its treatment. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 : 1822-31.
  52. Olive A, Junca J. Elevated serum ferritin levels : Associated disease and clinical significance. *Am J Med* 1996; 101 : 120.
  53. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease : a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997; 113 : 212-8.
  54. Treeprasertsuk W, Kurathong S, Phuapradit P. Wilson's disease : a clinical study. *Rama Med J* 1997; 20 : 84-90.
  55. Knodell RG, Ishak KG, Black WC. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 5 : 431-5.
  56. Koff RS , Gardner R , Harinasuta U . Profile of hyperbilirubinemia in three hospital populations. *Clin Res* 1970; 18:680.
  57. Trey C , Davidson CS . The management of fulminant hepatic failure . *Prog Liver Dis* 1970;3 :282-98.

58. Zimmerman HJ ,Ishak KG . General aspects of drug induced liver disease . **Gastro Clin North Am** 1995;24(4):739-58.
59. Zimmerman HJ, Maddrey WC .Toxic and drug induced hepatitis In Schiff L ,Schiff ER (eds) Disease of the liver, ed 5. **Philadelphia** , JB Lippincott 1993:707-83.
60. Zimmerman HJ ,Ishak KG . Valproate induced hepatic injury:analysis of 23 fatal cases. **Hepatology** 1982;2:591-8.
61. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug induced liver disease. **Med Clin North Am** 1989;7: 775-92.
62. William ML . Drug induced hepatotoxicity . **N Eng J Med** 1995;33: 1118-22.
63. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. **N Engl J Med** 1999;341(26) : 1986-95.
64. Barton JC, McDonnell SM, Adams PC, et al. Management of hemochromatosis. **Ann Intern Med** 1998;129 : 932-9.
65. Edwards CG, Kushner JP. Screening for hemochromatosis. **N Engl J Med** 1993;328 : 1616.
66. Alter H, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, no B hepatitis. **N Engl J Med** 1989;321 : 1494-1500.
67. Hagiward H, Hayashi N, Mita E, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in Chronic non-A, non-B liver disease. **Gastroenterology** 1992;102 : 692-4. clinical and pathological severity. **Gastroenterology** 1999;116: 1413-9.
68. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, Mccray DG. Cryptogenic liver disease in the United States : further evidence for non-A, non-B, and non-C hepatitis. **Am J Gastroenterol** 1994; 89 : 1836-9.



ภาคผนวก

## ภาคผนวก ก

## ตัวอย่างแบบฟอร์มยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

คณะผู้ทำวิจัยขอเรียนให้ท่านทราบถึงรายละเอียดของโครงการวิจัยที่ท่านจะเข้าร่วมดังนี้ ชื่อเรื่อง อัตราการตรวจพบของโรคตับอักเสบเรื้อรังประเภทไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ได้เกิดจากไวรัสบี, ไวรัสซี และอัลกอฮอล์ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ปัญหาโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ตรวจไม่พบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ไวรัสซี รวมถึงสาเหตุอื่น ๆ (cryptogenic chronic hepatitis) นั้นเป็นปัญหาของหลายประเทศ แต่อุบัติการณ์จริง ๆ ของโรคนี้นี้ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน โดยเฉพาะในประเทศไทย

การวินิจฉัยภาวะโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ควรตรวจหาสาเหตุอื่น ๆ ของโรคตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งมีการรักษาเฉพาะ โดยการตรวจเลือดรวมถึงการเจาะตับ ซึ่งยังมีข้อจำกัดคือไม่สามารถตรวจได้ทั่วไปในโรงพยาบาลจังหวัด จะทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลศูนย์บางแห่งและโรงเรียนแพทย์เท่านั้น อีกทั้งต้องใช้ค่าใช้จ่ายในการตรวจหาสาเหตุค่อนข้างสูง

การเจาะตับยังคงเป็นเครื่องมือที่สำคัญและจำเป็นในการวินิจฉัย และการวางแผนการรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง เพราะช่วยทั้งในแง่วินิจฉัยถึงสาเหตุและความรุนแรงของโรคได้ ในส่วนของความปลอดภัยของการเจาะตบนั้น ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมีได้ร้อยละ 0.5-2 และส่วนใหญ่เป็นกรณีที่เกิดจากความเข้มข้นเลือดลดลง จากภาวะเลือดออกในช่องท้อง

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว \_\_\_\_\_ ได้รับทราบถึงข้อมูลเกี่ยวกับโครงการวิจัยนี้, ได้ซักถามข้อมูลต่าง ๆ จนเป็นที่เข้าใจดีแล้ว และมีความยินดีขอเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โดยให้ลายมือชื่อเป็นลายลักษณ์อักษรต่อหน้าคณะแพทย์ผู้ทำการวิจัย และพยานดังนี้

\_\_\_\_\_ ชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

( \_\_\_\_\_ )

\_\_\_\_\_ ชื่อแพทย์ผู้ทำการวิจัย

( นายแพทย์สมบัติ ตรีประเสริฐสุข )

\_\_\_\_\_ พยาน

( \_\_\_\_\_ )

\_\_\_\_\_ พยาน

( \_\_\_\_\_ )

วันที่ \_\_\_\_\_



ภาคผนวก ข.  
ตัวอย่างแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

ชื่อ ..... HN. ....

1. ข้อมูลส่วนตัว

เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. เลขที่ \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1 3

2. อายุ \_\_\_\_\_ ปี

\_\_\_\_\_

4 5

3. เพศ \_\_\_\_\_ 1. ชาย \_\_\_\_\_ 2. หญิง

\_\_\_\_\_

6

4. อาชีพ \_\_\_\_\_ 1. รับจ้างรับราชการ \_\_\_\_\_ 2. รับราชการ

\_\_\_\_\_ 3. ค้าขาย \_\_\_\_\_ 4. เกษตรกร

\_\_\_\_\_ 5. ไม่ประกอบอาชีพ \_\_\_\_\_ 6. อื่นๆ \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

7

5. ที่อยู่ \_\_\_\_\_ 1. กรุงเทพฯ \_\_\_\_\_ 2. ภาคกลาง

\_\_\_\_\_ 3. ภาคเหนือ \_\_\_\_\_ 4. ภาคอีสาน

\_\_\_\_\_ 5. ภาคใต้ \_\_\_\_\_ 6. อื่นๆ \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

8

6. อาการสำคัญ \_\_\_\_\_ 1. ไม่มีอาการ \_\_\_\_\_ 2. มีอาการ.....

\_\_\_\_\_

9

7. ประวัติเคยรับเลือด \_\_\_\_\_ 1. มี \_\_\_\_\_ 2. ไม่มี.....

\_\_\_\_\_

10

8. ประวัติเข็มตำ \_\_\_\_\_ 1. มี \_\_\_\_\_ 2. ไม่มี.....

\_\_\_\_\_

11

9. ประวัติรักร่วมเพศ \_\_\_\_\_ 1. มี \_\_\_\_\_ 2. ไม่มี.....

\_\_\_\_\_

12

10. ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรค

ตับเรื้อรัง หรือ โรคจิตเวช \_\_\_\_\_ 1. มี \_\_\_\_\_ 2. ไม่มี.....

\_\_\_\_\_

13

11. ประวัติเบาหวาน	___ 1. มี ___ 2. ไม่มี.....	---
		14
12. ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน	___ 1. มี ___ 2. ไม่มี.....	---
		15
13. ประวัติเคยรับยาตัวใหม่ใน 3 เดือน	___ 1. มี ___ 2. ไม่มี.....	---
		16

Pertinent physical signs		
<input type="checkbox"/> Pale	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [17]
<input type="checkbox"/> Jaundice	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [18]
<input type="checkbox"/> Hepatomegaly	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [19]
<input type="checkbox"/> Splenomegaly	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [20]
<input type="checkbox"/> Ascites	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [21]
<input type="checkbox"/> Liver mass	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [22]
<input type="checkbox"/> Spider nevi	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [23]
<input type="checkbox"/> Palmar erythema	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [24]
<input type="checkbox"/> Xanthoma	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [25]
<input type="checkbox"/> BW ... .. kg		[26-27]
<input type="checkbox"/> Ht ... .. cm		[28-29]
<input type="checkbox"/> BMI ... .. kg / m <sup>2</sup>		[30-31]
<input type="checkbox"/> Other _____		

Laboratory findings		
<input type="checkbox"/> Hb [ gm% ]	... ..	[32-33]
<input type="checkbox"/> Hct %	... ..	[34-35]
<input type="checkbox"/> WBC [ .../mm <sup>3</sup> ]	... ..	[36-40]
<input type="checkbox"/> Platelets [../mm <sup>3</sup> ]	... ..	[41-46]
<input type="checkbox"/> FBS mg/dl	... ..	[47-49]
<input type="checkbox"/> Creatinine mg/dl	... ..	[50-51]
<input type="checkbox"/> Cholesterol mg/dl	... ..	[52-54]
<input type="checkbox"/> Triglyceride mg/dl	... ..	[55-57]
<input type="checkbox"/> SGOT [U/L]	... ..	[58-60]
<input type="checkbox"/> SGOT [U/L]	... ..	[61-63]
<input type="checkbox"/> ALP [U/L]	... ..	[64-66]
<input type="checkbox"/> TB mg/dl	... ..	[67-69]
<input type="checkbox"/> DB mg/dl	... ..	[70-72]
<input type="checkbox"/> ALB g/dl	... ..	[73-75]
<input type="checkbox"/> GLOB g/dl	... ..	[76-78]
<input type="checkbox"/> PT > CONTROL [sec]	...	[79]
<input type="checkbox"/> AFP [IU/ML]	... ..	[80-83]

<input type="checkbox"/> Ceruloplasmin	... ..	[84-85]
<input type="checkbox"/> Ferritin	... ..	[86-88]
<input type="checkbox"/> ANA	<input type="checkbox"/> 1.positive , <input type="checkbox"/> 2.negative titer.....	[89]
<input type="checkbox"/> AMA	<input type="checkbox"/> 1.positive , <input type="checkbox"/> 2.negative titer.....	[90]
<input type="checkbox"/> SMA	<input type="checkbox"/> 1.positive , <input type="checkbox"/> 2.negative titer.....	[91]

### IMAGING STUDY

<input type="checkbox"/> Ultrasound	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [92]
<hr/>		
<input type="checkbox"/> CT Scan	<input type="checkbox"/> 1.yes , <input type="checkbox"/> 2.no	... [93]
<hr/>		

### PATHOLOGICAL STUDY (กรณี Liver Biopsy)

• Post diagnosis chronic hepatitis	... .. mo.	[94-95]
• <input type="checkbox"/> 1. FNA	<input type="checkbox"/> 2. Needle biopsy	<input type="checkbox"/> 3. Surgical biopsy
• Pathological No	.....	[96]
Findings :		
<hr/>		

### Knodell's score (Histological Activity Index = HAI)

1. Periportal bridging necrosis	<input type="checkbox"/> No = 0	<input type="checkbox"/> Mild = 1	<input type="checkbox"/> Mod = 3
	<input type="checkbox"/> Mark = 4	<input type="checkbox"/> Mod = 5	<input type="checkbox"/> Mark = 6
		+ piece	+ piece
	<input type="checkbox"/> Multilobular necrosis = 10		
2. Intralobular Degeneration	<input type="checkbox"/> Mild = 1	<input type="checkbox"/> Mod = 3	<input type="checkbox"/> Mark = 4
3. Portal Inflammation	<input type="checkbox"/> mild = 1	<input type="checkbox"/> Mod = 3	<input type="checkbox"/> Mark = 4
4. Fibrosis	<input type="checkbox"/> mild = 1	<input type="checkbox"/> Bridging = 3	<input type="checkbox"/> Cirrhosis = 4
∴ Total score = ... ..			[97-98]

ภาคผนวก ค.  
ข้อมูลดิบของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังทั้ง 36 คน

	hn	gicode	name	age	sex	pathono1	diag1
1	10839842	058	PRACHA	28.00	MALE	S4209964	cryptoge
2	11211641	006	NARONG	40.00	MALE	S4210189	cryptoge
3	11962535	069	RASAMEE	33.00	FEMALE	S42	cryptoge
4	348340	040	U-SA	60.00	FEMALE	S4204977	cryptoge
5	6443440	037	CHAINARO	19.00	MALE	S4209252	cryptoge
6	7214735	009	SOMSRI	64.00	FEMALE	S4107406	cryptoge
7	8162029	002	SUTHEP	46.00	MALE	S4109070	cryptoge
8	9871538	026	JONGDEE	52.00	FEMALE	S4208869	cryptoge
9	10168742	065	YUTHASA	34.00	MALE	S4210580	steatosi
10	12134238	024	SERMSUK	56.00	FEMALE	S4203225	steatosi
11	12334041	051	THEERA	34.00	MALE	S4207934	steatosi
12	1360942	062	KRIT	37.00	MALE	S4208863	steatosi
13	4933537	061	LADDA	44.00	FEMALE	S4210067	steatosi
14	7085538	045	KAMON	62.00	MALE	S4202171	steatosi
15	8727838	019	NIYOM	32.00	MALE	S3906275	steatosi
16	9333241	074	SUPOJ	60.00	MALE	43000048	steatosi
17	10065828	064	MALIDA	57.00	FEMALE	S4211179	nash
18	10735240	004	UBOON	59.00	MALE	S4200329	nash
19	13804037	056	SUVANEE	58.00	FEMALE	S4112404	nash
20	15032140	054	PITI	38.00	MALE	S4208755	nash
21	1647142	044	SOMPORN	45.00	MALE	S4207556	nash
22	2145441	032	SEUBSAI	59.00	FEMALE	S4204632	nash
23	364532	011	BANDIT	39.00	MALE	S4200975	nash
24	4018042	059	SOMJAI	38.00	FEMALE	S4209685	nash
25	4041738	007	MANIT	62.00	MALE	S4203747	nash

	fn	gicode	name	age	sex	pathono1	diag1
26	5597439	043	WIMON	40.00	FEMALE	S4208754	nash
27	6003942	067	PORNCHAI	46.00	MALE	S4211728	nash
28	6155341	030	SOBCHOK	30.00	MALE	S4107017	nash
29	6238840	021	SUPOJ	50.00	MALE	S4202560	nash
30	6286238	028	TEUNJAI	29.00	FEMALE	S4206503	nash
31	7276533	057	SUREE	56.00	FEMALE	S4207196	nash
32	8344238	035	PICHET	23.00	MALE	S4205166	nash
33	8383232	039	JAMPEE	56.00	FEMALE	S4206163	nash
34	15115140	076	WIROJ	38.00	MALE	43000795	nash
35	6841639	053	THONGSAI	49.00	FEMALE	43000794	autoimmu
36	6248542	066	JONGKON	38.00	FEMALE	S4207683	pbc

	occupati	address	chiefcom	ccdurati	bl.tran	needle	ivdu
1	TRADER	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
2	CIVILSERV	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
3	NO-OCC	CENTRAL	2		NO	NO	n
4	NO-OCC	BANGKOK	1	99.00	YES	NO	n
5	LABOR	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
6	NO-OCC	BANGKOK	1	99.00	YES	NO	n
7	CIVILSERV	CENTRAL	2	36.00	NO	NO	n
8	CIVILSERV	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
9	CIVILSERV	CENTRAL	1	99.00	NO	NO	n
10	CIVILSERV	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
11	TRADER	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
12	LABOR	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
13	CIVILSERV	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
14	CIVILSERV	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
15	CIVILSERV	SOUTHER	1	99.00	NO	NO	n
16	TRADER	BANGKOK	1	13.00	NO	NO	n
17	CIVILSERV	CENTRAL	1	99.00	NO	NO	n
18	OTHERS	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
19	NO-OCC	BANGKOK	1	99.00	YES	NO	n
20	TRADER	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
21	CIVILSERV	OTHERS		99.00	NO	NO	n
22	CIVILSERV	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
23	CIVILSERV	CENTRAL	1	99.00	NO	NO	n
24	LABOR	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
25	CIVILSERV	CENTRAL	1	99.00	NO	NO	n
26	TRADER	CENTRAL	1	99.00	NO	NO	n
27	OTHERS	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
28	CIVILSERV	CENTRAL	1	99.00	NO	NO	n
29	CIVILSERV	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
30	OTHERS	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n
31	NO-OCC	CENTRAL	1	99.00	NO	NO	n
32	CIVILSERV	CENTRAL	1	99.00	NO	NO	n
33	CIVILSERV	BANGKOK	1	99.00	NO	NO	n

	occupati	address	chiefcom	ccdurati	bl.tran	needle	ivdu
34	CIVILSERV	CENTRAL	1	99.00	NO	NO	n
35	LABOR	NORTHER	2	6.00	NO	NO	n
36	LABOR	CENTRAL	2	2.00	NO	NO	n



	homosex	hx.cld	hx.psych	alc.drin	alcquit	duraalc	dm
1	n	2	2	no	99.00	99	2
2	n	2	2	no	99.00	99	2
3	n	1	2	no	99.00	99	2
4	n	2	2	no	99.00	99	2
5	n	1	2	everbut quit	1.00	2	99
6	n	2	2	no	99.00	99	2
7	n	2	2	everbut quit	2.00	20	2
8	n	2	2	no	99.00	99	1
9	n	1	2	no	99.00	99	2
10	n	2	2	no	99.00	99	2
11	n	2	2	no	99.00	99	2
12	n	2	2	no	99.00	99	2
13	n	2	2	no	99.00	99	2
14	n	2	2	no	99.00	99	2
15	n	2	2	no	99.00	99	2
16	n	2	2	everbut quit	3.00	1	1
17	n	2	2	no	99.00	99	1
18	n	2	2	everbut quit	1.50	40	2
19	n	1	2	no	99.00	99	1
20	n	2	2	everbut quit	2.00	2	2
21	n	2	2	everbut quit	.70	10	2
22	n	2	2	no	99.00	99	1
23	n	2	2	everbut quit	3.00	2	2
24	n	2	2	no	99.00	99	2
25	n	2	2	everbut quit	5.00	10	1
26	n	2	2	no	99.00	99	2
27	n	2	2	no	99.00	99	2
28	n	2	2	no	99.00	99	2
29	n	2	2	everbut quit	3.00	10	1
30	n	2	2	no	99.00	99	2



	homosex	hx.cld	hx.psych	alc.drin	alcquit	duraalc	dm
31	n	2	2	no	99.00	99	1
32	n	2	2	no	99.00	99	2
33	n	2	2	no	99.00	99	2
34	n	2	2	everbut quit	11.00	10	2
35	n	2	2	no	99.00	99	2
36	n	2	2	no	99.00	99	2



	familydm	dm.durat	hx.drug	namedrug	otherds
1	1	99.00	2		1
2	1	99.00	2		2
3	1	99.00	2		1
4	2	99.00	1	LOPID	1
5	2	99.00	2		2
6	2	99.00	2		1
7	9	99.00	2		1
8	2	3.00	1	LIPANTHYL,EST	1
9	1	99.00	2		2
10	9	99.00	1	MODERATIC	1
11	9	99.00	1	LOPID	1
12	2	99.00	2		2
13	1	99.00	2		2
14	2	99.00	1	LIPANTHYL	1
15	9	99.00	2		1
16	2	1.00	1	MINIDIAB,ENARIL	1
17	1	.10	2		2
18	9	99.00	1	ZOCOR,LOP,ALLO	1
19	1	.50	1	MODER,DIGOXIN	1
20	2	99.00	1	BRICANYL	1
21	9	99.00	1	MMI	1
22	9	1.00	2		1
23	2	99.00	2		1
24	9	99.00	2		2
25	9	2.00	1	GLIPIZIDE	1
26	2	99.00	2		2
27	2	99.00	1	HCTZ,BETALOC,AD	1
28	2	99.00	2		2
29	2	5.00	1	LIPAN,GLIBEN	1
30	1	99.00	2	DIET	1

	familydm	dm.durat	hx.drug	namedrug	otherds
31	2	1.00	1	CPP,LOPID	1
32	2	99.00	2		2
33	9	99.00	2		2
34	1	99.00	1	LIPANTHYL	2
35	2	99.00	1	THEODUR,BRICANY	1
36	1	99.00	1	HERB	2



	namedis	hx.opera	operat	pale	jaundice
1	HT	2	2	2	2
2		2		2	2
3	AC HEPATITIS35	2		1	1
4	DYSLIPID	2		2	2
5		2		2	2
6	PYELO,RC	1	TAH	2	2
7	NUD	2		2	2
8	DM,POSTMENOPAU	1	CESAR	2	2
9		2		2	2
10	HT	2		2	2
11	DYSLIPID	2		2	2
12		2		2	2
13		2		2	2
14	DYSLIPID	2		2	2
15	DYSLIPID	2		2	2
16	DM,HT	2		2	2
17		2		2	2
18	GOUT,DYSLIPID	2		2	2
19	MS,MR	1	TAH	2	2
20	ASTHMA	2		2	2
21	HYPERTHYROID	2		2	2
22	DM	1	TAH,CESARIAN	2	2
23	AC.HEPATITIS 36	2		2	2
24		1	cs	2	2
25	DM	2		2	2
26		2		2	2
27	HT	2		2	2
28		2		2	2
29	DYSLIPID.DM	2		2	2
30	HT	2		2	2

	namedis	hx.opera	operat	pale	jaundice
31	DM,DYSLIPID	2		2	2
32		2		2	2
33		2		2	2
34		2		2	2
35	ASTHMA,DYSLIPID	2		2	1
36		2		2	1



	hepatome	splenome	spider	palmar	xanthela	bw	ht.cm
1	2	2	2	2	2	121.40	180.0
2	2	2	2	2	2	60.00	164.0
3	1	2	2	2	2	52.00	159.0
4	1	2	2	2	2	47.20	148.0
5	2	2	2	2	2	63.70	176.0
6	2	2	2	2	2	59.00	149.0
7	2	2	2	2	2	80.00	172.0
8	2	2	2	2	2	69.00	160.0
9	2	2	2	2	2	75.00	167.0
10	2	2	2	2	2	44.30	139.0
11	2	2	2	2	2	66.00	163.0
12	2	2	2	2	2	80.50	169.0
13	2	2	2	2	2	58.80	152.0
14	2	2	2	2	2	75.50	165.0
15	2	2	2	2	2	69.70	173.0
16	2	2	2	2	2	72.60	168.0
17	2	2	2	2	2	76.30	159.0
18	2	2	2	2	2	89.00	174.0
19	2	2	2	2	2	65.40	155.0
20	2	2	2	2	2	74.80	165.0
21	2	2	2	2	2	71.30	170.0
22	2	2	2	2	2	63.30	157.0
23	2	2	2	2	2	65.00	168.0
24	2	2	2	2	2	67.50	145.0
25	2	2	2	2	2	95.50	168.0
26	2	2	2	2	2	85.00	165.0
27	2	2	2	2	2	74.00	163.0
28	2	2	2	2	2	80.80	175.0
29	1	2	2	2	2	74.00	170.0
30	2	2	2	2	2	262.30	157.0
31	2	2	2	2	2	62.00	149.5

	hepatome	splenome	spider	palmar	xanthela	bw	ht.cm
32	2	2	2	2	2	97.10	172.0
33	2	2	2	2	2	60.30	154.0
34	2	2	2	2	2	106.20	181.0
35	1	2	2	2	2	69.80	156.0
36	2	2	2	2	2	52.80	157.5



	bmi	obese	hb.gm.dl	hct	wbc	plflet	fbs
1	37.46	obese	16.60	48.00	7350	195000	85.00
2	22.31	no	15.30	45.00	6770	249000	99.00
3	20.55	no	10.90	34.40	7300	377000	88.00
4	21.55	no	12.60	38.10	8390	205000	104.00
5	20.60	no	16.00	47.60	4240	328000	79.00
6	26.13	obese	13.00	39.00	7370	248000	11.70
7	27.03	obese	14.00	41.70	7000	170000	92.00
8	26.95	obese	11.90	38.60	4400	310000	94.00
9	26.97	obese	41.10	42.10	6920	247000	92.00
10	22.95	no	13.00	40.00	6000	250000	100.00
11	24.81	no	15.60	47.30	6350	245000	92.00
12	28.25	obese	15.80	45.40	5380	335000	98.00
13	25.45	obese	13.00	37.80	4720	215000	89.00
14	27.76	obese	13.70	42.60	4160	184000	86.00
15	23.31	no	16.50	46.20	5950	188000	92.00
16	25.93	obese	15.00	44.00	7000	160000	105.00
17	30.16	obese	12.80	36.80	4940	236000	132.00
18	29.37	obese	13.90	42.70	6380	242000	105.00
19	27.25	obese	13.10	38.90	4500	223000	152.00
20	27.50	obese	15.00	43.60	7150	363000	83.00
21	24.67	no	14.50	41.40	10330	159000	101.00
22	25.73	obese	13.30	40.00	6000	108000	121.00
23	23.05	no	15.20	44.50	6160	307000	100.00
24	32.10	obese	11.60	34.90	7340	343000	102.00
25	33.87	obese	16.60	48.60	10300	229000	196.00
26	31.25	obese	12.30	38.50	8200	286000	103.00
27	27.82	obese	15.50	44.80	7300	248000	122.00
28	26.41	obese	14.90	44.70	9210	302000	89.00
29	25.61	obese	14.00	43.70	4534	277000	141.00
30	25.33	obese	12.30	36.50	6120	369000	95.00
31	27.68	obese	12.90	39.00	4400	285000	236.00



	bmi	obese	hb.gm.dl	hct	wbc	pltlet	fbs
32	32.80	obese	14.70	44.00	7530	383000	102.00
33	25.44	obese	11.60	34.00	5610	205000	95.00
34	32.47	obese	15.10	45.60	6040	284000	93.00
35	28.72	obese	11.00	33.00	17200	352000	110.00
36	21.29	no	9.90	29.60	5100	133000	84.00



	creati	chol	trig	dyslipid	sgot	sgpt	alp
1	1.00	211.00	84.00	no	36.00	73.00	242.00
2	.80	229.00	137.00	dyslipid	35.00	60.00	203.00
3	.80	1102.00	452.00	dyslipid	455.00	209.00	1881.00
4	.80	265.00	91.00	dyslipid	74.00	74.00	301.00
5	1.00	252.00	200.00	dyslipid	71.00	210.00	231.00
6	1.10	210.00	171.00	dyslipid	42.00	55.00	210.00
7	1.00	172.00	191.00	dyslipid	44.00	84.00	168.00
8	1.00	171.00	89.00	no	70.00	155.00	99.00
9	1.10	218.00	189.00	dyslipid	70.00	148.00	137.00
10	1.10	235.00	89.00	dyslipid	114.00	139.00	196.00
11	1.10	267.00	258.00	dyslipid	45.00	127.00	120.00
12	1.10	323.00	451.00	dyslipid	51.00	151.00	233.00
13	.70	204.00	245.00	dyslipid	40.00	85.00	100.00
14	1.30	220.00	270.00	dyslipid	47.00	88.00	136.00
15	1.20	213.00	105.00	no	111.00	296.00	231.00
16	1.10	199.00	168.00	dyslipid	75.00	84.00	118.00
17	.80	289.00	180.00	dyslipid	59.00	97.00	226.00
18	1.40	243.00	246.00	dyslipid	239.00	326.00	261.00
19	.90	210.00	187.00	dyslipid	85.00	166.00	144.00
20	1.00	254.00	112.00	dyslipid	40.00	64.00	120.00
21	1.10	166.00	61.00	no	91.00	263.00	317.00
22	.50	193.00	183.00	dyslipid	99.00	155.00	76.00
23	.90	185.00	211.00	dyslipid	263.00	216.00	217.00
24	.70	202.00	248.00	dyslipid	348.00	388.00	141.00
25	1.20	227.00	232.00	dyslipid	140.00	273.00	185.00
26	.90	256.00	163.00	dyslipid	45.00	72.00	109.00
27	1.60	194.00	111.00	no	66.00	160.00	167.00
28	1.10	270.00	216.00	dyslipid	40.00	101.00	159.00
29	1.20	153.00	242.00	dyslipid	39.00	70.00	147.00
30	.80	265.00	139.00	dyslipid	58.00	112.00	189.00
31	.80	318.00	277.00	dyslipid	106.00	110.00	227.00

	creati	chol	trig <sub>c</sub>	dyslipid	sgot	sgpt	alp
32	.80	218.00	106.00	no	86.00	213.00	181.00
33	.80	178.00	243.00	dyslipid	39.00	147.00	284.00
34	1.10	273.00	391.00	dyslipid	69.00	141.00	111.00
35	.70	260.00	217.00	dyslipid	523.00	313.00	657.00
36	.80	281.00	76.00	no	155.00	156.00	2361.00



	lb	db	alb	glob	pt	morecont	afp
1	1.38	.28	5.20	3.60	12.20	.00	1.20
2	.86	.14	5.20	3.40	11.40	.00	2.50
3	8.50	7.16	3.20	3.50	14.00	1.70	.60
4	.53	.18	4.50	2.20	11.00	.00	3.58
5	.50	.13	4.30	2.90	12.10	.50	5.80
6	.67	.28	4.60	3.70	11.60	.00	3.17
7	.75	.12	5.30	2.80	14.60	3.20	1.00
8	.66	.20	4.90	2.70	10.80	.00	1.10
9	.26	.05	5.10	3.10	11.20	.00	1.80
10	.50	.10	4.70	3.70	16.10	3.30	17.50
11	1.60	.40	4.80	2.60	11.80	.20	2.80
12	.60	.13	4.90	4.40	10.80	.00	1.80
13	.74	.18	4.90	2.90	11.30	.00	1.30
14	.70	.20	4.40	2.40	12.90	1.40	2.40
15	.77	.18	5.30	2.00	13.60	1.30	1.50
16	.90	.50	4.30	3.00	13.90	1.80	.90
17	.51	.11	4.90	2.90	10.70	.00	5.40
18	.60	.20	4.30	3.00	12.90	.40	2.00
19	.56	.14	5.00	3.00	12.20	.00	1.80
20	.90	.15	5.30	3.40	10.00	.00	1.50
21	.70	.10	3.60	4.10	11.30	.00	2.30
22	1.00	.50	4.60	2.40	11.40	.00	2.60
23	1.75	.50	4.90	3.60	11.50	.30	3.10
24	.35	.13	4.30	3.50	12.10	.00	1.40
25	.80	.30	4.60	3.80	12.50	.10	2.50
26	.70	.10	4.60	3.60	11.90	.00	1.90
27	.96	.12	4.30	3.70	11.50	.00	2.60
28	.78	.14	5.60	2.70	11.40	.00	1.30
29	.30	.20	5.10	2.30	13.10	1.80	6.40
30	1.00	.02	4.50	4.10	11.80	.00	1.10
31	.49	.13	5.10	4.00	12.70	.50	2.40
32	.80	.20	4.20	4.70	11.00	.00	3.00
33	.80	.14	4.20	4.20	12.50	.00	1.50

	tb	db	alb	glob	pt	morecont	afp
34	.70	.26	4.90	2.70	11.30	.00	10.00
35	20.00	14.00	2.50	4.90	16.40	3.90	1.40
36	3.20	2.07	3.60	5.50	11.70	.00	2.10



	cerulopl	ferritin	ana	ama	sma	bothana	ultraso
1	25.00	300.00	positive	neg	pos	>/=2	yes-done
2	31.00	438.00	negative	neg	neg	3	yes-done
3	59.00	200.00	negative	neg	neg	3	yes-done
4	35.00	200.00	negative	neg	pos	only1ana	yes-done
5	3.00	269.00	positive	neg	neg	only1ana	yes-done
6	27.00	200.00	positive	neg	neg	only1ana	yes-done
7	24.00	102.00	negative	neg	neg	3	yes-done
8	27.00	220.00	positive	neg	neg	only1ana	yes-done
9	22.00	897.00	positive	neg	pos	>/=2	yes-done
10	31.00	621.00	negative	neg	neg	3	yes-done
11	24.00	272.00	negative	neg	pos	only1ana	yes-done
12	27.00	321.00	negative	neg	pos	only1ana	yes-done
13	26.00	7.40	negative	neg	neg	3	yes-done
14	37.00	200.00	negative	neg	neg	3	yes-done
15	29.00	476.00	negative	neg	neg	3	yes-done
16	37.00	1927.00	positive	pos	neg	>/=2	yes-done
17	38.00	255.00	positive	neg	neg	only1ana	yes-done
18	28.00	766.00	negative	neg	neg	3	yes-done
19	25.00	568.00	negative	neg	neg	3	yes-done
20	22.00	.50	negative	neg	neg	3	yes-done
21	23.00	722.00	positive	neg	neg	only1ana	yes-done
22	23.00	345.00	negative	neg	neg	3	yes-done
23	37.00	447.00	negative	neg	neg	3	yes-done
24	60.00	394.00	negative	neg	pos	only1ana	yes-done
25	38.00	36.00	positive	neg	neg	only1ana	yes-done
26	33.00	214.00	negative	neg	neg	3	yes-done
27	37.00	699.00	positive	neg	pos	>/=2	yes-done
28	35.00	405.00	negative	neg	neg	3	yes-done
29	18.00	516.00	negative	neg	neg	3	yes-done
30	23.00	134.00	negative	neg	neg	3	yes-done
31	39.00	410.00	negative	neg	neg	3	yes-done
32	32.00	107.00	positive	neg	pos	>/=2	yes-done
33	27.00	388.00	negative	neg	neg	3	yes-done

	cerulopt	ferritin	ana	ama	sma	bothana	ultraso
34	20.00	345.00	negative	neg	neg	3	yes-done
35	21.00	11.20	positive	neg	pos	>/=2	yes-done
36	37.00	86.00	positive	pos	neg	>/=2	yes-done



	usfindin	ctabd	biopsymo	melhodbx	pathono	fattynas
1	FATTY	notdone	27.00	needle -hep	S4209964	0
2	INCREASE ECHO	notdone	13.00	needle -hep	S4210189	0
3	HEPATOMEG,INCRE-	notdone	6.00	needle -hep	S4212428	0
4	NORMAL SIZE	notdone	48.00	needle -hep	S4204977	0
5	INCREASE ECHO	notdone	27.00	needle -hep	S4209252	0
6	FATTY	notdone	12.00	needle -hep	S4107406	0
7	ENLARGE RT.LOBE	notdone	12.00	needle -hep	S4109070	0
8	FATTY	notdone	51.00	needle -hep	S4208869	0
9	INCREASE ECHO	notdone	11.00	needle -hep	S4210580	1
10	FATTY.GS.	notdone	42.00	needle -hep	S4203225	1
11	FATTY	notdone	50.00	needle -hep	S4207934	1
12	FATTY,HEPATOMEG	notdone	8.00	needle -hep	S4208863	1
13	FATTY	notdone	60.00	needle -hep	S4210067	1
14	FATTY	notdone	46.00	needle -hep	S4202171	1
15	INCREASE ECHO	notdone	8.00	needle -hep	S3906275	1
16	PARENCHYMA	notdone	13.00	needle -hep	43000048	1
17	INCREASE ECHO	notdone	25.00	needle -hep	S4211179	1
18	NORM	notdone	16.00	needle -hep	S4200329	1
19	FATTY	notdone	6.00	needle -hep	S4112404	1
20	FATTY	notdone	21.00	needle -hep	S4208755	1
21	PARENCYMA DZ	notdone	21.00	needle -hep	S4207556	1
22	INCREASE ECHO	notdone	15.00	needle -hep	S4204632	1
23	FATTY,R-CYST	yes-done	22.00	needle -hep	S4200975	1
24	FATTY	notdone	10.00	needle -hep	S4209685	1
25	FATTY-GS	notdone	11.00	needle -hep	S4203747	1
26	FATTY,HEPATOMEG	notdone	39.00	needle -hep	S4208754	1
27	LIVER CYST,INCREA	notdone	8.00	needle -hep	S4211728	1
28	FATTY	notdone	11.00	needle -hep	S4107017	1
29	FATTY	notdone	24.00	needle -hep	S4202560	1
30	FATTY	notdone	36.00	needle -hep	S4206503	1
31	NORM	notdone	6.00	needle -hep	S4207196	1
32	FATTY	notdone	22.00	needle -hep	S4205166	1
33	FATTY	notdone	31.00	needle -hep	S4206163	1



	usfindin	ctabd	biopsymo	methodbx	pathono	fattynas
34	FATTY	notdone	15.00	needle -hep	43000795	1
35	FATTY	notdone	7.00	needle -hep	43000794	3
36	HEPATOMEG,INCRE-	notdone	8.00	needle -hep	S4207683	3



	diagnosi	fibrosis	hai.scor	totsc
1	1	.00	1.00	1.00
2	1	1.00	1.00	2.00
3	1	1.00	2.00	3.00
4	1	4.00	.00	4.00
5	1	1.00	1.00	2.00
6	1	.00	.00	.00
7	1	1.00	1.00	2.00
8	1	1.00	1.00	2.00
9	2	1.00	1.00	2.00
10	2	.00	1.00	1.00
11	2	1.00	1.00	2.00
12	2	.00	1.00	1.00
13	2	1.00	1.00	2.00
14	2	1.00	.00	1.00
15	2	1.00	1.00	2.00
16	2	4.00	2.00	6.00
17	3	1.00	2.00	3.00
18	3	1.00	2.00	3.00
19	3	.00	2.00	2.00
20	3	1.00	1.00	2.00
21	3	1.00	2.00	3.00
22	3	3.00	3.00	6.00
23	3	1.00	2.00	3.00
24	3	1.00	3.00	4.00
25	3	4.00	2.00	6.00
26	3	1.00	1.00	2.00
27	3	1.00	2.00	3.00
28	3	1.00	1.00	2.00
29	3	1.00	1.00	2.00
30	3	1.00	2.00	3.00

	diagnosi	fibrosis	hai.scor	totsc
31	3	4.00	4.00	8.00
32	3	3.00	4.00	7.00
33	3	3.00	6.00	9.00
34	3	1.00	2.00	3.00
35	4	1.00	1.00	2.00
36	8	4.00	7.00	11.00



ภาคผนวก ง.

ผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

NO.104/1999

## Study Protocol Approval

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand has approved the following study to be carried out according to the protocol dated and/or amended as follows:

**Study Title** : Detection Rate of Cryptogenic Chronic Hepatitis in Non-viral Hepatitis B, C, Non-alcoholic Chronic Hepatitis in Chulalongkorn Hospital

**Study Code** :-

**Centre** : Chulalongkorn University

**Principal Investigator** : Sombat Treeprasertsuk, M.D.

**Protocol Date** : May 17, 1999

**Amendment (s) Included** :-

**Amendment (s) Date (s)** :-

A list of the Ethics Committee members (names and positions) present at the Ethics Committee meeting on the date of approval of this study has been attached.

This Study Protocol Approval Form will be forwarded to the Principal Investigator.

**Chairman of Ethics Committee**

.....  
(Signature)

Professor Dr. Anek Aribarg

**Associate Dean for Research Affairs**

.....  
(Signature)

Professor Dr. Pironi Kamol-Ratanakul

**Date of Approval**

: July 2, 1999

## ประวัติผู้เขียน

นายสมบัติ ตรีประเสริฐสุข เกิดเมื่อวันที่ 5 เมษายน พ.ศ. 2510 ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จากคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อปี พ.ศ. 2534 หลังจากนั้นเข้ารับราชการในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ตำแหน่งแพทย์ประจำโรงพยาบาลอำเภอพาน้อย จังหวัด น่าน เมื่อปี พ.ศ. 2534 - 2536 และย้ายไปเป็นหัวหน้าศูนย์แพทย์ชุมชนเขตเมือง อำเภอพระนครศรีอยุธยา สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด อยุธยา เมื่อปี พ.ศ. 2536 - 2537 และต่อมาได้เข้ารับการศึกษาคณะแพทยศาสตรบัณฑิต สาขาอายุรศาสตร์ทั่วไปจากคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อปี พ.ศ. 2540 ปัจจุบันดำรงตำแหน่งอาจารย์ ระดับ 6 ประจำภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล เวชศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล และกำลังศึกษาต่อในหลักสูตร วุฒิบัตรอายุรศาสตร์ต่อยอด สาขาโรคทางเดินอาหาร ที่สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

