

บทที่ 2

ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำได้โดยการตรวจ HBsAg ซึ่งพบได้ในทุกช่วงอายุ โดยความชุกมีแนวโน้มที่จะพบมากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้นและพบมากที่สุดในช่วงอายุ 10-30 ปี ความชุกนี้จะลดลงในช่วงอายุที่มากกว่า 40 ปี พอจะอนุมานได้ว่าในคนที่อายุมากกว่า 20 ปีขึ้นไป ประมาณร้อยละ 70 จะเคยมีการติดเชื้อนี้มาก่อน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างเพศชายและเพศหญิงความชุกนี้ไม่มีความแตกต่างกันยกเว้นในช่วงอายุ 10-29 ปี ที่มีผู้ทำการศึกษาพบว่ามีความชุกในเพศชายมากกว่าในเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบความชุกตามพื้นที่ต่าง ๆ ของประเทศไทยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันแต่เมื่อเปรียบเทียบความชุกในกลุ่มอาชีพต่าง ๆ พบว่า

1. ความชุกเท่ากับประชากรทั่วไป ในอาชีพทหาร, นักศึกษา, แม่บ้าน, ผู้ติดยาเสพติด
2. ความชุกต่ำ (5%) ในอาชีพข้าราชการ, ลูกจ้าง, รัฐวิสาหกิจ, ค้าขาย, หญิงมีครรภ์
3. ความชุกน้อยที่สุด (2%) ในกลุ่มคนชรา

กลไกในการติดเชื้อ

เชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจพบได้ในเลือด น้ำเหลือง น้ำลาย น้ำนม น้ำอสุจิ น้ำเมือก น้ำคร่ำ และในอุจจาระ ปัสสาวะ การติดต่อเป็นไปได้หลายทาง ได้แก่

1. ทางเลือด เช่น การได้รับเลือด การสัก ,การเจาะหู, การใช้มีดโกน,แปรงสีฟันร่วมกัน
2. ทางเพศสัมพันธ์
3. horizontal transmission อัตราการติดเชื้อโดยวิธีนี้สูงถ้าสมาชิกในครอบครัวมี HBsAg ร่วมกับ HBeAg
4. vertical transmission อัตราการติดเชื้อโดยวิธีนี้ในคนไทยประมาณ, 30% พบมากในมารดาที่มี HBsAg ร่วมกับ HBeAg^(1,2), ในประเทศไต้หวัน อัตราความชุกของหญิงมีครรภ์ ที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบี 18% ในจำนวนนี้ มี40%⁽³⁾ มี HBeAg ซึ่งผ่านจากมารดาสู่ทารก โดยทางรก ทำให้เกิดการกอดภูมิต้านทานในทารกไม่ให้เกิดปฏิกิริยาต่อ HBeAg⁽⁴⁾ เกิดเป็นการติดเชื้อเรื้อรังถึง90%⁽⁵⁾ โดยการติดเชื้อนี้ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในระหว่างการคลอด ซึ่งป้องกันได้โดยการให้ภูมิต้านทานแก่ทารกในทันทีที่เกิดมา นอกจากการติดเชื้อจะเกิดในขณะคลอดโดยผ่านทางรกแล้ว ยังสามารถติดเชื้อได้ทางเลือดของมารดาที่ผ่านเยื่อเมือกที่มีการฉีกขาด มีส่วนน้อยที่พบว่าการติดเชื้อตั้งแต่อยู่นครรรภ์ ซึ่งเกิดจากการรั่วของเลือดมารดาผ่านทางรกไปสู่ทารก⁽⁶⁾

ปัจจัยที่มีผลว่าคนที่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะกลายเป็นการติดเชื้อแบบเรื้อรังหรือไม่ขึ้นขึ้นอยู่กับเพศโดยพบว่าผู้ชายมีโอกาสเป็นโรคเรื้อรังมากกว่าผู้หญิง นอกจากนั้นคืออายุในขณะที่ได้รับเชื้อ โดยถ้าได้รับเชื้อในขณะแรกเกิด จะมีโอกาสติดเชื้อแบบเรื้อรัง 90% , ถ้าได้รับเชื้อในขณะ 1-4 ปี มีโอกาสเป็น 25%⁽⁷⁾, ถ้าได้รับเชื้อตอนเป็นวัยรุ่น มีโอกาสเป็น 3%⁽⁸⁾ โดยการติดเชื้อในเด็กนั้นมักไม่ค่อยมีอาการ , การทำงานของตับเป็นปกติ, พยาธิวิทยาของตับมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย การติดเชื้อแบบเรื้อรังนี้มีโอกาสหายเอง 0.6% ต่อคน / ปี⁽⁹⁾ โอกาสมี anti HBs เองน้อยมาก⁽¹⁰⁾ การตรวจ HBV DNA ในเลือดและในตับโดยวิธี PCR มักไม่พบหรือพบน้อยมาก⁽¹¹⁾ นอกจากนั้นยังมีหลักฐานทั้งในประเทศอิตาลีและญี่ปุ่นว่า การดื่มสุราแม้จะในปริมาณไม่มากก็ตามจะทำให้เกิดอันตรายของตับมากกว่าคนปกติ รวมทั้งทำให้เกิดตับแข็งและมะเร็งตับเพิ่มขึ้นด้วย แต่การศึกษาทางระบาดวิทยาจากฝรั่งเศสไม่ยืนยันในเรื่องนี้

การดำเนินโรคของโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสบีนี้เริ่มต้นด้วยการพบ HBsAg แล้วตามด้วย HBeAg และ HBV DNA ซึ่งเป็นตัวสำคัญที่มีผลต่อความรุนแรงของโรคและการพยากรณ์โรค ประมาณ 20-40% ของผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังจากไวรัสบี จะมีการดำเนินโรคไปเรื่อย ๆ กลายเป็นโรคตับแข็งหรืออาจตายจากการทำงานของตับล้มเหลวได้ ซึ่งการมีการดำเนินโรคที่เลวลงนี้ขึ้นกับการแบ่งตัวของไวรัสด้วย

ในทางตรงข้าม โรคจะสงบลงได้โดยดูจากผลการทำงานของตับและพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับที่ตามหลังการหายไปของ HBV DNA และ HBeAg ผู้ป่วยมักมีการอักเสบของตับแบบเฉียบพลันนำหน้ามาก่อนการเกิด spontaneous remission ซึ่งเป็นผลมาจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อเซลล์ที่มีไวรัสอยู่, มีพยาธิวิทยาของตับที่แย่งลง, มีอาการของตับอักเสบ หลังจากนั้น DNA จึงจะลดลง, HBeAg หายไป, HBsAg ตรวจพบได้ในปริมาณต่ำ แล้วกลับไปสู่ภาวะพาหะนำโรค

การพบ HBsAg โดยที่ไม่พบ HBeAg เกิดจากมีการรวมโมเลกุลของ DNA ของไวรัสเข้าไปใน DNA ของเซลล์ ซึ่งสามารถสร้าง HBsAg ได้แต่ไม่สามารถสร้าง HBeAg แต่ ถ้าตรวจโดยใช้วิธี PCR ก็จะสามารถพบ HBV DNA ในเลือดได้, การเปลี่ยนแปลงจาก HBeAg ไปเป็น anti HBe จะสัมพันธ์กับการลดลงของไวรัสไม่ใช่ไวรัสหายไปหมด หรืออีกสมมติฐานหนึ่งของการมีการแบ่งตัวของไวรัสอยู่ที่ทั้ง ๆ ที่มีการเปลี่ยนแปลงจาก HBeAg ไปเป็น anti HBe คือการเกิด mutant ของไวรัสในส่วน precore , มีการเปลี่ยนจาก G เป็น A ที่ตำแหน่ง 1896 ทำให้เกิด stop codon มีการสร้าง HBsAg ในอัตราปกติ, แต่มีการสร้างไวรัสสายย่อยและไม่สร้าง HBeAg เลย, ตรวจพบ HBV DNA ได้โดยวิธี PCR เท่านั้น ไม่สามารถตรวจพบได้โดยวิธี direct molecular hybridization HBeAg ที่ไม่หลั่งออกมานี้จะถูกเก็บไว้ในตับ ดึงให้ cytotoxic T cell มาทำลาย เข้าได้กับการสังเกตว่า ผู้ที่มี HBsAg และ anti Hbe จะมีการทำลาย

ของตับและกลายเป็นตับแข็งมากกว่า ผู้ที่มี HBeAg อย่างไรก็ตาม HBV ที่มี mutant นี้สามารถตรวจพบได้ในผู้ที่เป็นพาหะของไวรัสโดยไม่มีอาการก็ได้

ไม่ว่าการหายไปของ HBeAg จะเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม คนที่ไม่พบ HBeAg แล้วมักจะไม่มีอาการของโรคตับอักเสบและมีการทำงานของตับที่ปกติ ในผู้ป่วยส่วนน้อย หลังจาก HBeAg หายไปแล้ว จะมีการหายไปของ HBsAg ตามมาในเวลาเป็นเดือนหรือเป็นปี และมี anti HBsAg ด้วย แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะยังมี HBeAg อยู่ และในที่สุดก็กลายเป็นโรคตับแข็งหรือตับวายตามมาได้ ส่วนผู้ที่ตรวจไม่พบ HBe แล้วนั้นก็ยังสามารถมีการอักเสบของตับขึ้นมาใหม่ได้ ซึ่งการเกิดการอักเสบของตับขึ้นมาใหม่นี้อาจเกิดซ้ำๆ ได้หลายครั้งและมีความรุนแรงถึงตายได้

รูปแบบของการติดเชื้อตับอักเสบบีที่ต่างไปจากปกติ พบได้ในเด็กซึ่งพบว่ามีปริมาณไวรัสในเลือดมาก, มี HBsAg และ HBeAg ในเลือด แต่ไม่พบ active disease โดยดูจาก aminotransferase และจากพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับพบการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย ในอนาคตเด็กพวกนี้จะมีโรคที่รุนแรงได้ ในคนเอเชียบางกลุ่มพบ HBsAg และ HBeAg ในเลือด แต่ไม่พบ HBV DNA ในเลือด รวมทั้ง aminotransferase ที่ปกติซึ่งพบมากในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้มีการติดเชื้อมาตั้งแต่เด็ก

มีการแบ่งระยะการติดเชื้อของไวรัสตับอักเสบบีเป็น 3 ระยะได้แก่ ⁽¹⁹⁾

1. High replicative phase

มักมีการเพิ่มขึ้นของ aminotransferase , ผลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับพบว่าการอักเสบแบบ Chronic active hepatitis, พบ HBeAg และ HBV DNA ในเลือดและในตับเป็นจำนวนมาก, HBsAg titer สูง , ผู้ป่วยจะอยู่ในระยะนี้ในเวลาเป็นปีๆ, ในตอนท้ายๆของระยะนี้ การแบ่งตัวของไวรัสจะลดลง การเปลี่ยนแปลงจาก Low replicative มาเป็น high replicative phase เรียกว่า reactivation

2. Low replicative phase (latent phase)

เกิดตามหลังการเปลี่ยน HBeAg ไปเป็น AntiHBe, aminotransferase กลับสู่ปกติ, พยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับมีการอักเสบน้อยลง ,ยังมี HBV DNA อยู่จากการตรวจพบโดยวิธี PCR การเปลี่ยนแปลงจาก High replicative มาเป็น low replicative phase เรียกว่า seroconversion

3. non-replicative (convalescent phase)

มีการหายไปของ HBsAg ,มี anti HBs ขึ้นมา , HBV DNA ตรวจไม่พบหรือพบน้อยมากโดย วิธี PCR, แต่อาจพบ HBV DNA ในรูปของ integrated form คือรวมอยู่ในเซลล์ของตับ, ตรวจไม่พบ HBeAg โดยมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น antiHBe

การตอบสนองของร่างกาย

แบ่งเป็น 3 ระยะโดยใน 2 ระยะแรกเกิดขึ้นในขณะที่ไวรัสมีการแบ่งตัวอย่างมาก โดยเฉพาะในเด็กที่เป็นพาหะของไวรัส

1. virus tolerance phase

ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ, มีความผิดปกติเพียงเล็กน้อยเมื่อดูในการทำงานและในพยาธิวิทยาของตับ⁽¹²⁾ มีการศึกษาในเด็กที่เป็นพาหะของไวรัสและไม่มีอาการ 37 คน อายุ 7.1 +/- 4 ปี พบว่า 18 คน (49%) มีการเปลี่ยนแปลงของตับแบบไม่เฉพาะเจาะจง, 13 คน (35%) มี Chronic persistent hepatitis และเพียง 4 คน(11%)ที่ไม่พบความผิดปกติ ซึ่งการพบความผิดปกติของพยาธิวิทยาของตับเพียงเล็กน้อยนี้พบได้ในผู้ใหญ่ที่อายุไม่มากนัก^(13,14) มีการพบ HBcAg ในนิวเคลียสของตับ การพยากรณ์โรคในระยะสั้นค่อนข้างดี

2. virus clearance phase

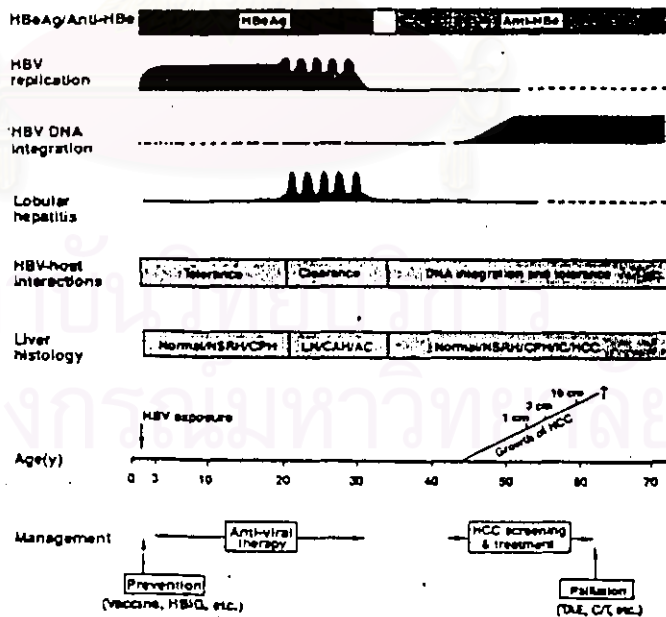
หลังจาก 20-30 ปีไปแล้ว ความรุนแรงของโรคจะเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยจะมีอาการของตับอักเสบแบบเฉียบพลัน สาเหตุเป็นจากการแบ่งตัวของไวรัสลดลง ทำให้มีการผลิต antigen specific cytotoxic T cell และ MHC class 1 บน cell ตับที่เพิ่มขึ้น⁽¹⁵⁾ มีผลให้เซลล์ตับถูกทำลาย ซึ่ง antigen ที่มีบทบาทในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกายได้แก่ HBcAg และ HBeAg ไม่ใช่ HBsAg⁽¹⁶⁾ ตับจะถูกทำลายอย่างต่อเนื่องซ้ำๆกัน การทำงานของตับจะผิดปกติ การเกิดตับอักเสบอย่างเฉียบพลันนี้จะหายได้เอง บางส่วนอาจมีการทำงานของตับล้มเหลวโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งไปแล้ว การตรวจพยาธิสภาพของตับจะพบแบบ Chronic active hepatitis, portal tract จะใหญ่ขึ้นและมี fibrosis, พบ HBsAg ในตับ ซึ่งจะไม่พบในการอักเสบแบบเฉียบพลัน⁽¹⁷⁾ HBcAg ซึ่งตอนแรกอยู่ในนิวเคลียส ตอนนี้จะตรวจพบได้ใน cytoplasm ได้อีกด้วย⁽¹⁸⁾ ในพาหะของไวรัสที่มี HBeAg อาจมีพยาธิสภาพของตับแบบ Chronic active hepatitis ได้ เมื่อมีการอักเสบแบบเฉียบพลันขึ้นมา เมื่อการอักเสบหายไป พยาธิวิทยาจะกลับไปเป็น Chronic persistent hepatitis ได้ เมื่อมี seroconversion เปลี่ยน HBeAg ไปเป็น anti Hbe พยาธิวิทยาของตับจะดีขึ้น อาจเหลือความผิดปกติเพียงเล็กน้อยหรือเป็นปกติเลยก็ได้

หลังจากมีการอักเสบของตับซ้ำกันหลาย ๆ ครั้ง 40% ของ Chronic active hepatitis จะกลายเป็นตับแข็ง อัตราการเปลี่ยนเป็นตับแข็งประมาณ 2% ต่อปี⁽¹⁹⁾ โดยคนที่มี HBeAg และ HBV DNA ในขนาดสูง มักมีโรคที่ลุกลาม

3. residual HBV integrated phase

หลังจากเซลล์ตับถูกทำลาย การสร้างไวรัสก็หยุดลง แต่ยังคงมีการสร้าง HBsAg ได้จากเซลล์ที่มี integrated HBV genome⁽²⁰⁾ ซึ่งไม่ถูกทำลายโดยภูมิคุ้มกัน พยาธิสภาพของตับก่อนหน้าที่จะมาถึงจุดนี้จะเป็นตัวกำหนดว่า ผู้ป่วยจะมีการดำเนินโรคอย่างไร ถ้ายังไม่เป็นตับแข็ง ตับจะกลับสู่ปกติได้ แต่ถ้าเป็นตับแข็งไปแล้ว โรคจะดำเนินต่อไป ถ้าตับมีการอักเสบรุนแรงอยู่ตลอดเวลา การพยากรณ์โรคจะยิ่งแย่ และยิ่งกลายเป็นตับแข็งเร็วขึ้น อาจมีการทำงานของตับล้มเหลวหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนในเวลาอันสั้น

พยาธิสภาพของตับมีได้หลายรูปแบบ มักไม่พบ HBeAg ในตับ แต่พบ HBsAg เป็นแบบ marginal type ในเซลล์ที่รวมกันเป็นกลุ่มและมาจากต้นกำเนิดเดียวกัน ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการและอาการแสดงใดๆ แต่ 20-30 ปีต่อมา การทำงานของตับจะล้มเหลวหรือเกิดภาวะแทรกซ้อน ตับแข็งในระยะแรกจะเป็น micronodular ต่อมาจะกลายเป็น macronodular และบางส่วนกลายเป็นมะเร็งตับ มีบางส่วนของผู้ที่เป็นพาหะของไวรัสจะกลายเป็นมะเร็งตับได้โดยไม่ต้องเป็นตับแข็งก่อนได้ด้วย^(21,22) (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 แสดงธรรมชาติวิทย์ของการติดเชื้อไวรัสบีแบบเรื้อรัง โดยแสดงเปรียบเทียบระหว่าง HBeAg, HBV DNA, การตอบสนองของร่างกาย, พยาธิวิทยาของตับ

ภาวะแทรกซ้อน

จริง ๆ แล้วยังไม่มีผู้ใดทราบถึงธรรมชาติวิทยาของผู้ป่วยที่อยู่ในระยะที่ 3 และไม่มีคามผิดปกติของตับ (healthy carrier) แต่ก็มีโอกาสเป็นมะเร็งตับได้มากกว่าผู้ที่ไม่ได้มีไวรัส ในประเทศไต้หวันพบว่าผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่เป็นตับแข็ง มี HBsAg 80% วิธีการที่ไวรัสทำให้เกิดมะเร็งตับนั้นยังไม่ทราบชัดเจน⁽²³⁾ แต่น่าจะมีปัจจัยอื่นเสริม⁽²⁴⁾ เช่น เชื้อรา หรือสารเคมีต่าง ๆ⁽²⁵⁾ แต่ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสอื่นร่วมด้วย ถึงแม้มีการศึกษาพบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะเป็นสาเหตุให้เกิดมะเร็งตับด้วยก็ตาม⁽²⁶⁾

การเกิดมะเร็งตับจะเกิดขึ้นในช่วงเวลาใดก็ได้ มีรายงานของมะเร็งตับพบในเด็กอายุ 3 ปี มักเกิดกับผู้ติดเชื้อมาจากมารดา และมีอายุขณะเกิดมะเร็งประมาณ 40 ปี มะเร็งตับมีการดำเนินโรคช้าในช่วงแรก มีอัตราการเติบโตของเนื้อเยื่อเป็น 2 เท่าในเวลา 110 วัน มักไม่มีอาการในช่วงแรกแต่อาการจะเกิดเมื่อก้อนมีขนาดใหญ่ขึ้น การศึกษาในประเทศไต้หวันพบว่า 50% ของผู้ที่มีไวรัส จะเสียชีวิตจากผลแทรกซ้อนของโรคตับ

การพยากรณ์โรค

ตัวพยากรณ์โรคที่สำคัญว่าคนที่มี HBsAg จะกลายเป็นโรคตับอักเสบรวมหรือไม่ คือ HBeAg ซึ่งไม่ค่อยพบในกลุ่มพาหะที่ไม่มีอาการ แต่มีการศึกษาความชุกของ HBeAg ในกลุ่มพาหะ HBsAg ที่ไม่มีอาการในประเทศไทยพบค่อนข้างสูงคือ 20-65.5% ซึ่งจะต่างจากรายงานของต่างประเทศในแถบยุโรปและอเมริกาที่ไม่พบ HBeAg ในกลุ่มคนเหล่านี้เลย อัตราการพบ HBeAg ในเด็กอายุน้อยจะสูงกว่าในคนอายุมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและ HBeAg จะพบมากในคนที่มี HBsAg titer สูงมากกว่าคนที่มี titer ต่ำ โดย HBeAg ไม่ได้บ่งถึงความรุนแรงและพยาธิสภาพของตับเพราะพบ HBeAg ในกลุ่มพาหะที่ไม่มีอาการมากกว่าเด็กที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน

มีผู้ศึกษาธรรมชาติวิทยาของผู้ป่วยโรคตับอักเสบรวมหรือไวรัสบีในต่างประเทศหลายรายงานโดยดูผลจากการกลายเป็นตับแข็ง, มะเร็งตับ และตาย ดังต่อไปนี้