


การศึกษาเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี
ที่มีระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ



นาง วรัญญา กิจคุณาเสถียร

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

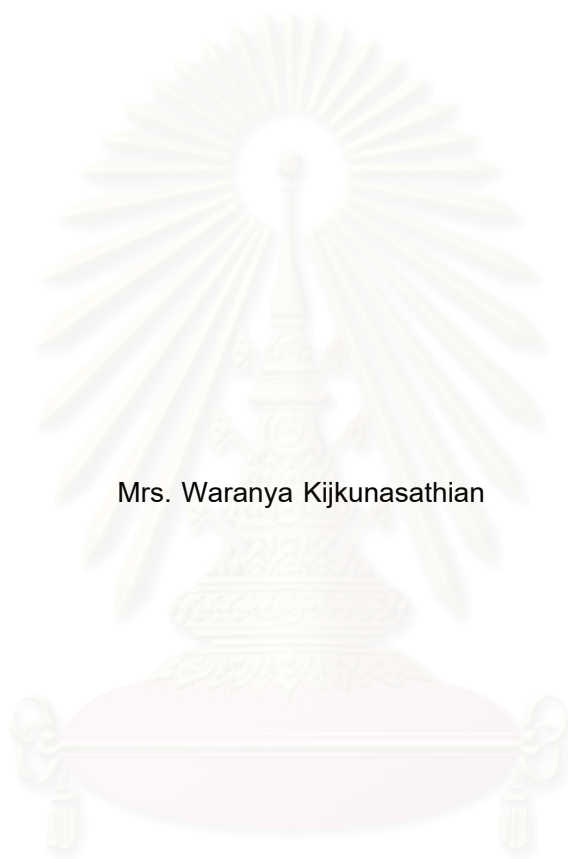
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-7121-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

HISTOLOGIC ACTIVITY INDEX IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS, COMPARISON
BETWEEN PATIENTS WITH MILD ELEVATION OF SERUM ALT AND ALT VALUES OVER 2
TIMES THE UPPER LIMIT OF NORMAL



Mrs. Waranya Kijkunasathian

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2004

ISBN 974-17-7121-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบ
เรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและ
เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า ของค่าปกติ

โดย นาง วรัญญา กิจคุณาเสถียร

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา อาจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวนกระต่าย)

..... กรรมการ
(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล)

วรรณญา กิจคุณาเสถียร : การศึกษาเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ (HISTOLOGIC ACTIVITY INDEX IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS, COMPARISON BETWEEN PATIENTS WITH MILD ELEVATION OF SERUM ALT AND ALT VALUES OVER 2 TIMES THE UPPER LIMIT OF NORMAL) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ. พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ ; 77 หน้า. ISBN 974-17-7121-5.

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ และศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ

ระเบียบการวิจัย : ทำการศึกษาในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มารับการตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามระดับเอนไซม์เอแอลที คือกลุ่มที่ระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น 1-2 เท่าและเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ตรวจพยาธิสภาพของตับ โดยอ่านผลในระบบ Knodell histologic activity index (HAI score) เปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มและประเมินว่ามีปัจจัยใดบ้างที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ

ผลการวิจัย : ผู้ป่วยทั้งหมด 104 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ 35 คน และกลุ่มที่ระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ 69 คน ค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์เอแอลทีเท่ากับ 1.5 และ 4.5 เท่าของค่าปกติตามลำดับ จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมีค่าเฉลี่ยของ necroinflammatory score เท่ากับ $4.26(\pm 2.17)$ และ fibrotic score เท่ากับ $1.71(\pm 1.38)$ เทียบกับ $4.58(\pm 2.26)$ และ $1.51(\pm 1.16)$ ในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของ necroinflammation แต่พบว่าในกลุ่มที่พบ fibrosis ในระดับปานกลางถึงรุนแรง มีระดับ Alpha-fetoprotein ในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่พบหรือพบ fibrosis เพียงเล็กน้อย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป : ไม่พบความแตกต่างของลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ดังนั้นการพิจารณาระดับเอนไซม์เอแอลทีเพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้ทำนายความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับได้ และไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของ necroinflammation แต่พบว่าระดับ Alpha-fetoprotein ในเลือดสัมพันธ์กับการพบ fibrosis ในระดับปานกลางถึงรุนแรง

ภาควิชา..... อายurvedic..... ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา..... อายurvedic..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา..... 2547..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4674826030 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORD : CHRONIC HEPATITIS B / HISTOLOGIC ACTIVITY INDEX SCORE

WARANYA KIJKUNASATHIAN : HISTOLOGIC ACTIVITY INDEX IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS, COMPARISON BETWEEN PATIENTS WITH MILD ELEVATION OF SERUM ALT AND ALT VALUES OVER 2 TIMES THE UPPER LIMIT OF NORMAL : THESIS ADVISOR : PIYAWAT KOMOLMIT, M.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. PISIT TANGKIJVANICH. 77 pp. ISBN 947-17-7121-5.

Background : Several practice guidelines have been proposed to assist physicians in management of chronic hepatitis B patients. Most of them recommend that liver biopsy and treatment should be performed in patients with ALT levels > 2x ULN. However, such management in patients with ALT levels of 1-2x ULN is still controversial.

Materials and Method : Liver biochemistry and liver histology of chronic hepatitis B patients were assessed to characterize the histologic features of the chronic hepatitis B patients with elevated ALT levels of 1-2x ULN and levels > 2x ULN according to the Knodell histologic activity index and to determine whether there were any other predictors for hepatic necroinflammatory activity and fibrosis.

Results : Of 104 patients, 35 patients had ALT levels of 1-2x ULN (mean ALT 1.5x ULN). 69 patients had ALT levels > 2x ULN (mean ALT 4.4x ULN). Mean necroinflammatory scores and fibrotic scores in the first group were 4.26(± 2.17) and 1.71(± 1.38), respectively and the latter group were 4.58(± 2.26) and 1.51(± 1.16), respectively. 14 patients (40.0%) and 13 patients (38.2%) in the first group had necroinflammatory scores > 3 and fibrotic scores \geq 3, respectively. There were no statistically significant associations among age, sex and all biochemical parameters for the prediction of necroinflammatory activity. Alpha-fetoprotein levels was the only independent predictor of moderate to severe fibrosis (odd ratio 1.179, 95%CI 1.035 – 1.342, p=0.013).

Summary : There was no difference in liver histology between patients with ALT levels of 1-2x ULN and levels > 2x ULN and no statistically significant associations among characteristic of patients and biochemistry to predict necroinflammatory activity. Alpha-fetoprotein levels was the only independent predictor of moderate to severe fibrosis.

Conclusion : ALT levels alone can not be used to predict necroinflammatory and fibrotic indices in chronic hepatitis B patients

DepartmentMedicine..... Student's signature

Field of study.....Medicine..... Advisor's signature

Academic year 2004..... Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี จากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก อาจารย์ นายแพทย์ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และรองศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตังกิจวานิชย์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ได้เสียสละเวลากรุณาให้คำชี้แนะช่วยเหลือ ด้วยความเอาใจใส่ และให้กำลังใจด้วยดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงนฤมล วิเศษโสภาส ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการตรวจลักษณะพยาธิสภาพของตับ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์พงษ์พีระ สุวรรณกุล รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร ที่ช่วยกรุณาให้คำแนะนำที่ทำให้วิทยานิพนธ์สมบูรณ์มากขึ้น

ขอขอบพระคุณอาจารย์ และผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่ช่วยดูแลเรื่องแบบสอบถาม รวมถึงสถิติที่ใช้ในงานวิจัย

ขอขอบคุณ คุณพนารัตน์ ไทยใหม่ ที่ช่วยเหลือ และให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลอย่างดียิ่ง

ขอขอบคุณสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยที่ให้ทุนสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการทำวิจัย และวิทยานิพนธ์

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณเพื่อนๆ พี่ๆ น้องๆ ผู้ร่วมงานในหน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน รวมถึงผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ที่ให้ความช่วยเหลือในทุกๆ ด้าน เป็นผลให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	2
1.4 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	2
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
2.1 การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี.....	4
2.2 การเจาะตับ.....	12
2.3 การตรวจพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสбреื้อรัง.....	16
2.4 แนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสбреื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี.....	25
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	37
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	37
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	37
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	39
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	39
3.5 แผนผังวิธีการศึกษาวิจัย.....	40
3.6 ปัญหาทางจริยธรรม.....	41
3.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข.....	41

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	42
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	42
4.2 ลักษณะพยาธิสภาพของตับ.....	45
4.3 ปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลกับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ.....	49
บทที่ 5 อภิปรายและผลการวิจัย.....	56
5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	56
5.2 ลักษณะพยาธิสภาพของตับ.....	56
5.3 ปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลกับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ.....	57
รายการอ้างอิง.....	59
ภาคผนวก.....	69
ภาคผนวก ก.....	70
ภาคผนวก ข.....	75
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	77

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1	แสดงการให้คะแนนในระบบ Knodell histologic activity index (HAI score).....	18
ตารางที่ 2.2	แสดงคะแนนของ necroinflammatory score เทียบกับการอ่านในระบบเก่า.....	19
ตารางที่ 2.3	แสดงคะแนนของ fibrosis score เทียบกับการอ่านในระบบเก่า	19
ตารางที่ 2.4	แสดง Ishak score.....	23
ตารางที่ 2.5	แสดงการเปรียบเทียบยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยระดับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี....	33
ตารางที่ 4.1	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มตามระดับเอนไซม์เอแอลที.....	44
ตารางที่ 4.2	แสดงค่าเฉลี่ยของ HAI score , necroinflammatory score และ fibrosis score เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับเอนไซม์เอแอลที.....	45
ตารางที่ 4.3	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนน โดยแบ่งกลุ่ม ตามระดับเอนไซม์ เอแอลที.....	46
ตารางที่ 4.4	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน โดยแบ่งกลุ่ม ตามระดับเอนไซม์เอแอลที.....	47
ตารางที่ 4.5	แสดงค่าเฉลี่ยของ HAI score , necroinflammatory score และ fibrosis score เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับเอนไซม์เอแอลทีและการตรวจพบ HBeAg ในเลือด..	48
ตารางที่ 4.6	แสดงลักษณะของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของ necroinflammatory score.	51
ตารางที่ 4.7	แสดงลักษณะของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของ fibrosis score.....	54
ตารางที่ 4.8	แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด fibrosis ในระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยการวิเคราะห์ด้วย multiple regression regression.....	55

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 2.1 แสดงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ตาม Asia-Pacific Consensus 2002.....	34



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 2.1	แสดงส่วนประกอบของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มีจุดเริ่มต้นในการอ่าน code สร้างโปรตีน (open reading frames, ORFs) 4 ตำแหน่ง.....4
ภาพที่ 2.2	แสดงการดำเนินโรคของภาวะตับอักเสбреื้อรังจากเชื้อไวรัสบี.....8
ภาพที่ 2.3	แสดงการดำเนินโรคของภาวะตับอักเสбреื้อรังจากเชื้อไวรัสบี ในผู้ป่วยที่ได้ รับเชื้อจากมารดาขณะเป็นทารก.....9
ภาพที่ 2.4	แสดงความน่าเชื่อถือของการให้คะแนนระหว่างพยาธิแพทย์ท่านเดียวกัน ในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน (intraobserver differences).....20
ภาพที่ 2.5	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการอ่านลักษณะพยาธิสภาพในระบบ Knodell histologic activity index (HAI score) กับการอ่านในเชิงคุณภาพ..20



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีถือเป็นปัญหาสำคัญ พบว่าอย่างน้อยประมาณ 350 ล้านคนทั่วโลก มีการติดเชื้อนี้ โดยเฉพาะประเทศในแถบเอเชีย-แปซิฟิกพบว่ามี ความชุกค่อนข้างสูง(1) อุตุนิยมวิทยาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค ในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีประมาณร้อยละ 5-6 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่จะเกิดภาวะตับอักเสบบีเฉียบพลัน หลังจากได้รับเชื้อ ร่างกายจะสามารถกำจัดเชื้อไปได้และกลับมาเป็นปกติมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสบี มีส่วนน้อยมากประมาณร้อยละ 0.1-0.5 ที่เกิดภาวะตับอักเสบบีรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต ร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยไม่สามารถกำจัดเชื้อไปได้(2) ในกลุ่มนี้อาจจะไม่มีอาการ เป็นเพียงพาหะที่สามารถแพร่เชื้อได้ หรือเกิดภาวะตับอักเสบบีเรื้อรัง เพิ่มโอกาสเกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต(3) มีการศึกษาพบว่าความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ และการกำเริบของการอักเสบของตับ เป็นสาเหตุของพยากรณ์โรคที่ไม่ดี(3) การรักษาผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีจึงมีเป้าหมายเพื่อ ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส ลดการอักเสบและการทำลายเนื้อตับ ซึ่งสามารถลดอัตราการเกิดภาวะตับแข็ง มะเร็งตับ และลดอัตราการตายได้ ในปัจจุบันมีแนวทางการรักษาเกิดขึ้นมากมายจากหลายองค์การวิชาชีพ ส่วนใหญ่ได้กำหนดแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยตามระดับของเอนไซม์เอแอลที ยกตัวอย่างเช่น สมาพันธ์ศึกษาโรคตับภาคพื้นเอเชียแปซิฟิก ได้มีการประชุมเพื่อสรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีในปีค.ศ.2002 (Asia –Pacific guideline 2002)(4) แนะนำให้ทำการเจาะตรวจพยาธิสภาพของตับ และให้การรักษาในผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยในช่วง 1-2 เท่าของค่าปกติยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าจำเป็นจะต้องเจาะตับเพื่อดูลักษณะพยาธิสภาพของตับหรือไม่ และควรจะเริ่มให้การรักษาเมื่อใด ยังแนะนำให้ติดตามอาการของผู้ป่วยไปก่อนและเริ่มให้การรักษาเมื่อระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ดังนั้นในการศึกษานี้จึงได้ทำการเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยในช่วง 1-2 เท่าของค่าปกติและผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ว่า

มีความแตกต่างกันหรือไม่ และผู้ป่วยในกลุ่มที่ระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติที่มีลักษณะ พยาธิสภาพของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรงมีสัดส่วนเป็นเท่าใด และมีปัจจัยใดบ้างที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่
2. เพื่อศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีในกลุ่มระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ ที่มีพยาธิสภาพของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรง
3. เพื่อศึกษาว่ามีปัจจัยใดบ้างที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ

1.3 ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี หมายถึง ผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBsAg ในเลือดติดต่อกันนานเกินกว่า 6 เดือน ร่วมกับมีระดับ HBV DNA ในเลือดมากกว่า 10^5 copiesต่อมิลลิลิตร และมีระดับเอนไซม์เอแอลทีในเลือดสูงขึ้น
2. ค่าปกติของระดับเอนไซม์เอแอลทีในเลือดเท่ากับ 0-38 IU/ml
3. ลักษณะพยาธิสภาพของตับใช้การอ่านในระบบ Knodell histologic activity index (HAI score) ซึ่งประกอบด้วย 4 ส่วนคือ
 - periportal และ/หรือ bridging necrosis
 - intralobular degeneration และ focal necrosis
 - portal inflammation
 - fibrosis

โดยมีคะแนนรวมตั้งแต่ 0-22 คะแนน ผลรวมของคะแนนใน 3 ส่วนแรก รวมเรียกว่า necroinflammatory score และคะแนนในส่วนที่ 4 เรียกว่า fibrosis score
4. necroinflammatory score ที่มากกว่า 3 คะแนน ถือว่ามีการอักเสบของตับที่ชัดเจน (5)
5. fibrosis score ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน ถือว่าอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง(5)

1.4 ข้อจำกัดในการวิจัย

การอ่านลักษณะพยาธิสภาพของตับอาจมีความคลาดเคลื่อนได้เนื่องจากชิ้นเนื้อที่นำมาตรวจได้มาจากการสุ่มเจาะเนื้อตับมาเพียงตำแหน่งเดียว อาจจะไม่สามารถบอกถึงพยาธิสภาพของตับโดยรวมได้ทั้งหมด และคะแนนที่เท่ากันไม่จำเป็นว่าจะต้องมีลักษณะพยาธิสภาพของตับเหมือนกัน เนื่องจากการให้คะแนนแบ่งออกเป็น 4 ส่วนดังที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ค่าที่ได้เป็นผลรวมของคะแนนในแต่ละส่วน ดังนั้นคะแนนที่เท่ากัน อาจมีลักษณะพยาธิสภาพของตับแตกต่างกัน นอกจากนี้การให้คะแนนโดยพยาธิแพทย์แต่ละท่านอาจมีความคลาดเคลื่อนกันได้ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาเกี่ยวกับความน่าเชื่อถือของการอ่านในระบบนี้ โดยวัดความแตกต่างของการให้คะแนนระหว่างพยาธิแพทย์หลายๆท่าน (interobserver differences) และระหว่างพยาธิแพทย์ท่านเดียวกันในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน (intraobserver differences) พบว่ามีความแตกต่างค่อนข้างน้อย(6)

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ ว่ามีความแตกต่างกับผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ หรือไม่
2. ทราบสัดส่วนของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีในกลุ่มระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ ที่มีพยาธิสภาพของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรง
3. ทราบปัจจัยที่มีผลกับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี

บทที่ 2

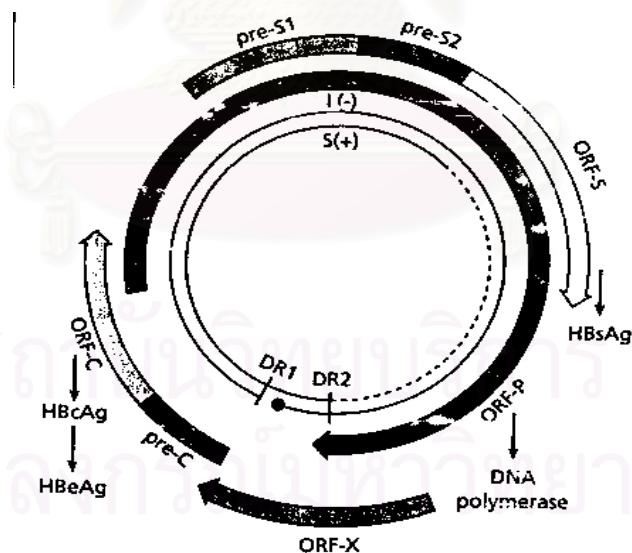
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ลักษณะของไวรัสตับอักเสบบี

เชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นไวรัสในสกุล hepadnaviruses เป็น ดีเอ็นเอ ไวรัสขนาดเล็ก ประกอบด้วย double strand DNA ส่วน long strand มีความยาวประมาณ 3200 nucleotides มีจุดเริ่มต้นในการอ่าน code สร้างโปรตีน (open reading frames, ORFs) 4 ตำแหน่ง การสร้างโปรตีนจึงแบ่งเป็น 4 ส่วนตามจุดเริ่มต้นในการอ่าน code ได้แก่ S, C, X และ P ดังรูปที่ 2.1

รูปที่ 2.1 แสดงส่วนประกอบของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มีจุดเริ่มต้นในการอ่าน code สร้างโปรตีน (open reading frames, ORFs) 4 ตำแหน่ง



- ส่วน S ประกอบด้วย - S gene เป็นส่วนที่สร้าง HBsAg
- pre S1 และ pre S2 เป็นส่วนที่จะจับกับ hepatocyte receptors ซึ่ง
 - เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบริ่งจากเชื้อไวรัสบี

ส่วน C เป็นส่วนที่สร้าง HBcAg

ส่วน P เป็นส่วนที่สร้าง DNA polymerase ช่วยในเรื่องของ reverse transcriptase activity

ส่วน X เป็นส่วนที่สร้างโปรตีนซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับ transcriptional transactivating

function

ชนิดของไวรัสตับอักเสบบี

ไวรัสตับอักเสบบีในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 7 genotypes (A-G) มีการกระจายตัวในพื้นที่ต่างๆ ได้แก่

Genotype A พบมากในแถบยุโรปตะวันตกเฉียงเหนือ อเมริกาเหนือ แอฟริกา

Genotype B พบมากใน อินเดีย เอเชีย จีน เวียดนาม

Genotype C พบมากในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เกาหลี จีน ญี่ปุ่น เวียดนาม

Genotype D พบมากในแถบเมดิเตอร์เรเนียน ตะวันออกกลาง อินเดีย

Genotype E พบมากในแถบแอฟริกา

Genotype F พบมากในชาวพื้นเมืองอเมริกัน

Genotype G พบมากในอเมริกา และฝรั่งเศส

มีหลายการศึกษาพบว่าชนิดของไวรัสตับอักเสบบีอาจมีผลต่อการเกิดการหายไปของ HBeAg การเกิด anti - Hbe (HBeAg seroconversion) การดำเนินโรค และการตอบสนองต่อการรักษา โดยพบว่าผู้ป่วย genotype C เกิด HBeAg seroconversion ในอัตราที่ต่ำกว่า และมีโอกาสเกิดภาวะตับแข็งสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วย genotype B(7,8) ในขณะที่ ผู้ป่วย genotype A และ B ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา interferon ดีกว่าผู้ป่วย genotype D และ C ตามลำดับ(9) สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาด้านไวรัสชนิดอื่น กับ genotype ของผู้ป่วย ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ระบาดวิทยา

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขที่สำคัญ พบว่าอย่างน้อยประมาณ 350 ล้านคนทั่วโลก มีการติดเชื้อนี้ ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค ประเทศอเมริกา แคนาดา ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์ และประเทศแถบยุโรปตะวันตก พบความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีค่อนข้างน้อย ประมาณร้อยละ 0.1-2 ส่วนประเทศในแถบเอเชีย-แปซิฟิก และแอฟริกาพบว่ามีความชุกค่อนข้างสูง โดยพบความชุกสูงถึงร้อยละ 10-20 (1) ในประเทศไทยพบความชุกประมาณร้อยละ 5-6

สาเหตุของการติดเชื้อ

สาเหตุของการติดเชื้อในประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูง มักเกิดจากการได้รับเชื้อจากมารดาที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี(10) ในขณะที่ประเทศที่พัฒนาแล้วซึ่งพบความชุกค่อนข้างน้อย การติดเชื้อมักติดทางการมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้อุปกรณ์(11)

ความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ทารก ขึ้นกับ HBeAg และระดับ HBV DNA(4,5) ในเลือดของมารดา โดยพบว่าทารกในครรภ์ที่มารดามี HBeAg ในเลือดเป็นบวก มีโอกาสในการติดเชื้อสูงถึงร้อยละ 85-90 ส่วนมารดาที่มี HBeAg ในเลือดเป็นลบ มีโอกาสที่ทารกจะติดเชื้อร้อยละ 32(12) และทารกในครรภ์ที่มารดามีระดับ HBV DNA สูงกว่า 1400 พิคोगรามต่อมิลลิลิตร มีโอกาสในการติดเชื้อเพิ่มขึ้น 147 เท่าเมื่อเทียบกับทารกในครรภ์ที่มารดามีระดับ HBV DNA 5 พิคोगรามต่อมิลลิลิตร(13) การติดเชื้ออาจเกิดขึ้นในระหว่างที่ทารกอยู่ในครรภ์ ระหว่างคลอด หรือช่วงหลังคลอด แต่การให้วัคซีนแก่ทารกแรกเกิดพบว่าสามารถป้องกันการติดเชื้อได้สูงถึงร้อยละ 95 แสดงว่าการติดเชื้อส่วนใหญ่มักเกิดในช่วงระหว่างคลอด หรือช่วงหลังคลอด อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการให้นมบุตรไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสในการติดเชื้อ ถึงแม้ว่าจะมีการตรวจพบ HBV DNA ในน้ำนมของ มารดาที่มี HBeAg ในเลือดเป็นบวกก็ตาม(14)

การติดเชื้อผ่านทางเพศสัมพันธ์ เป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดภาวะตับอักเสบบีเฉียบพลันในประเทศที่พัฒนาแล้ว การป้องกันสามารถทำได้โดย การฉีดวัคซีนป้องกันในผู้ที่มีคู่สมรสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือใช้ถุงยางอนามัยเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีผ่านทางเนื้อเยื่อ หรือผิวหนังที่เป็นแผล อาจเกิดจากการใช้ของใช้ที่มีเชื้อปนเปื้อน ได้แก่ แปรงสีฟัน ใบมีดโกน และเข็มฉีดยา การสัก หรือการเจาะรูต่างๆบนร่างกาย อย่างไรก็ตามยังไม่พบหลักฐานการติดเชื้อผ่านทางสารคัดหลั่งจากร่างกายของผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ถึงแม้ว่าจะมีการตรวจพบ HBV DNA ในสารคัดหลั่งจากร่างกายของผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

การได้รับสารเลือดที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นอีกสาเหตุหนึ่งของการติดเชื้อ แต่ในปัจจุบันการตรวจคัดกรองเลือดที่ได้รับบริจาคอย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้อุบัติการณ์การติดเชื้อผ่านทางนี้ลดลงมาก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่จำเป็นจะต้องได้รับสารเลือดหลายๆครั้ง ได้แก่ ผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย และธาลัสซีเมีย มีโอกาสในการได้รับเชื้อสูงขึ้น

มีรายงานการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หลังจากได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะที่ผู้บริจาคมี HBsAg หรือ anti – HBc ในเลือดเป็นบวก โดยพบว่าการผ่าตัดเปลี่ยนตับที่ผู้บริจาคมี anti – HBc ในเลือดเป็นบวกจำนวน 23 คน พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหลังจากได้รับการผ่าตัดในผู้ป่วย 18 คน เทียบกับ 3 คนที่ได้รับอวัยวะจากผู้บริจาคที่มี anti – HBc ในเลือดเป็นลบจำนวน 651 คน(15)

การดำเนินโรค อาการ และอาการแสดง

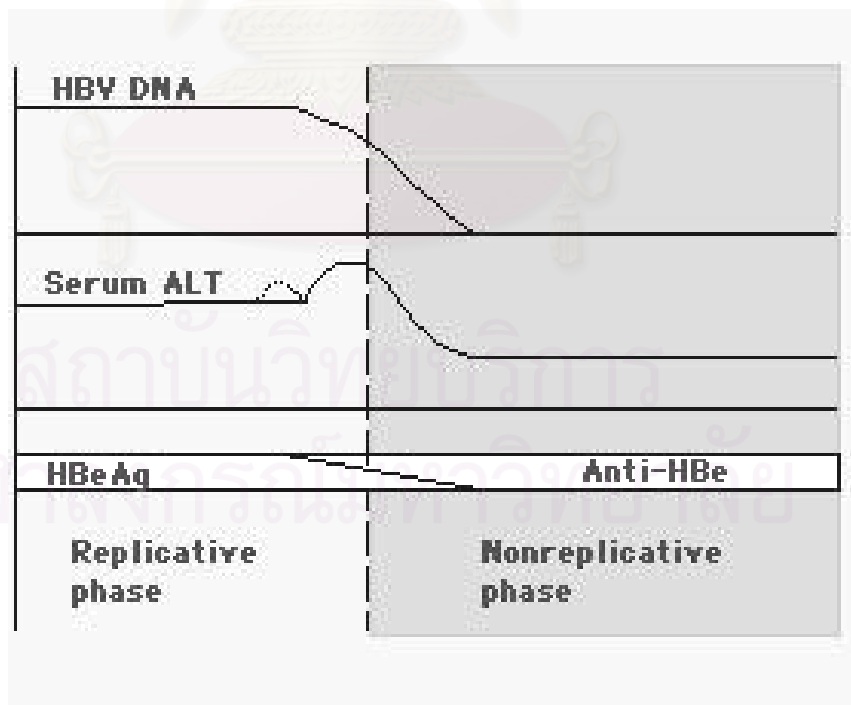
ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ถ้าได้รับเชื้อในวัยผู้ใหญ่มักจะเกิดภาวะตับอักเสบบีเฉียบพลัน ระยะพักตัวของเชือนานประมาณ 1-4 เดือน ผู้ป่วยอาจมีอาการ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ตัวเหลืองตาเหลือง และจุดแค้นท้องบริเวณใต้ชายโครงขวา ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะพบระดับเอนไซม์เอแอลทีและเอเอสทีสูงขึ้น ซึ่งพบสูงได้ถึง 1000 - 2000 IUต่อลิตร และมักพบว่าระดับเอนไซม์เอแอลทีมีค่าสูงกว่าระดับเอนไซม์เอเอสที ระดับบิลิรูบินในเลือดมีค่าสูงขึ้น หรืออาจจะปกติ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะตับอักเสบนิดที่ที่ไม่มีอาการ ตัวเหลืองตาเหลือง (anicteric hepatitis) ซึ่งพบได้ร้อยละ 70 ของผู้ป่วย อาการของโรคอาจจะรุนแรงมากขึ้นในกรณีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิดอื่นร่วมด้วย หรือมีความผิดปกติของการทำงานของตับอยู่ก่อนแล้ว(16) ร้อยละ 90-95 ของผู้ป่วย ร่างกายจะสามารถกำจัดเชื้อไปได้ อาการต่างๆมักจะหายเป็นปกติในระยะเวลา 1-3 เดือน ระดับเอนไซม์เอแอลทีและเอเอสทีมักกลับมาเป็นปกติภายใน 1-4 เดือน และมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสบี มีส่วนน้อยมากประมาณร้อยละ 0.1-0.5 ที่เกิดภาวะตับอักเสปรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต ร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยไม่สามารถกำจัดเชื้อไปได้(2) ในกลุ่มนี้อาจจะไม่มีอาการ ระดับเอนไซม์เอแอลทีกลับมาเป็นปกติเป็นเพียงพาหะที่สามารถแพร่เชื้อได้ หรือพบระดับเอนไซม์เอแอลทีสูงขึ้นติดต่อกันนานเกินกว่า 6 เดือน ซึ่งเป็นตัวบ่งบอกว่าการดำเนินโรคเป็นภาวะตับอักเสบเรื้อรัง เพิ่มโอกาสที่จะเกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต(3) อัตราการดำเนินโรคจากภาวะตับอักเสบบีเฉียบพลันเป็นภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ขึ้นกับอายุของผู้ป่วยขณะได้รับเชื้อ โดยพบว่าทารกที่ได้รับเชื้อจากมารดาซึ่งเป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบมากในแถบเอเชีย มีอัตราการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 90(10) ถ้าได้รับเชื้อในวัยเด็กช่วงอายุ 1-5 ปีจะมีอัตราการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังร้อยละ 20-50(17,18) ในขณะที่ถ้าได้รับเชื้อในวัยผู้ใหญ่จะมีอัตราการเกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังน้อยกว่าร้อยละ 5 (19)

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีอาจจะไม่มีอาการ ตรวจร่างกายอาจปกติ หรือพบลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง (stigmata of chronic liver disease) ได้แก่ palmar erythema, spider nevi, parotid gland enlargement, gynecomastia และ testicular atrophy หรืออาจตรวจพบลักษณะตัวเหลืองตาเหลือง ม้ามโต มีน้ำในท้อง จากกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะตับวาย (decompensated cirrhosis) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจพบระดับเอนไซม์เอแอลทีและเอเอสทีสูงขึ้นในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่อาจพบระดับสูงถึง 50 เท่าของค่าปกติหากมีการกำเริบของการอักเสบของตับ

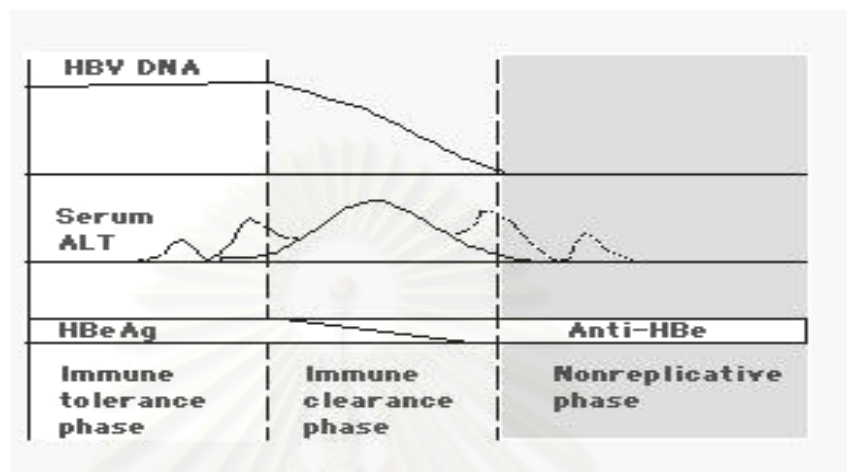
ร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี อาจมีอาการแทรกซ้อนจากความผิดปกติของอวัยวะนอกตับ ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยได้แก่ polyarteritis nodosa และ glomerular disease

การดำเนินโรคของภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีจะเป็นอย่างไร ขึ้นอยู่กับปริมาณการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส (virus replication) และการตอบสนองจากภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย (host immune response) ปัจจัยอื่นๆที่อาจมีผลกับการดำเนินโรคได้แก่ เพศ การดื่มแอลกอฮอล์ และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดอื่นร่วมด้วย โดยทั่วไปภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีจะแบ่งเป็น 2 ระยะ ได้แก่ replicative phase ซึ่งเกิดในช่วงแรกของการติดเชื้อ เป็นช่วงที่ไวรัสมีการเพิ่มจำนวน เกิดการอักเสบของตับ และ nonreplicative phase เป็นช่วงที่ไวรัสหยุดการเพิ่มจำนวน พยาธิสภาพของตับมีการฟื้นตัว (รูปที่ 2.2)(20) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อจากมารดาขณะเป็นทารกจะมีเพิ่มขึ้นอีก 1 ระยะคือ immune tolerance phase ซึ่งปริมาณการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสจะไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับ (รูปที่ 2.3) (21)

รูปที่ 2.2 แสดงการดำเนินโรคของภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี



รูปที่ 2.3 แสดงการดำเนินโรคของภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี ในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อจากมารดาขณะเป็นทารก



ผู้ป่วยในระยะ immune tolerance phase ในช่วงแรกจะมีการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสจำนวนมาก โดยตรวจพบ HBeAg ในเลือดเป็นบวก และมีระดับ HBV DNA ในเลือดสูง แต่ผู้ป่วยจะไม่มีอาการ ระดับเอนไซม์เแอลที่อยู่ในเกณฑ์ปกติ และผลพยาธิสภาพของตับมีการอักเสบเพียงเล็กน้อย(22) กลไกในการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากการทดลองในหนูพบว่า การได้รับ HBeAg ผ่านทางรกของมารดาอาจกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง T cell ที่ไม่ตอบสนองต่อ HBeAg และ HBcAg ทำให้ T cell ไม่ไปทำลายเซลล์ตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี(23) ระยะ immune tolerance phase จะนานประมาณ 10-30 ปี ซึ่งในช่วงนี้การหายไปของ HBeAg และเกิด anti-HBe พบในอัตราที่น้อยมาก จากการศึกษาในประเทศจีนพบว่า ในช่วง 3 ปีแรกของการติดเชื้อมีโอกาสเกิดขึ้นเพียงร้อยละ 2 และเพิ่มเป็นร้อยละ 15 ในช่วง 20 ปีหลังจากได้รับเชื้อ(24)

การหายไปของ HBeAg และเกิด anti-HBe (HBeAg seroconversion) มักพบร่วมกับการที่ระดับเอนไซม์เแอลที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว(25) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายทำลายเซลล์ตับที่ติดเชื้ออย่างรวดเร็ว ก่อนที่จะเกิด HBeAg seroconversion อาจพบระดับ HBV DNA สูงขึ้นนำมาก่อนได้(26)

การเกิดการกำเริบของโรค (exacerbation) ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาจมีอาการของภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน และตรวจพบ anti - HBc IgM ในเลือด ทำให้แพทย์วินิจฉัยผิดเป็นภาวะตับอักเสบเฉียบพลันโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมาก่อน การเกิดการกำเริบของโรคบางครั้งไม่สามารถทำให้เกิด HBeAg seroconversion และกำจัด HBV DNA ออกจากร่างกายได้เรียกว่า abortive immune clearance

การเกิดการกำเริบของโรคมักเกิดในเพศชาย(27) ซึ่งการเกิดการกำเริบของโรคบ่อยๆในเพศชาย อาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการพบภาวะตับแข็ง และมะเร็งตับจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการรุนแรงระหว่างที่มีการกำเริบของโรค เกิดภาวะตับวาย การทำงานของตับล้มเหลว(28) ซึ่งอาจจำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ

ผู้ป่วยในระยะ nonreplicative phase ไวรัสจะไม่มีการเพิ่มจำนวน หรือมีการเพิ่มจำนวนเพียงเล็กน้อย ผลการตรวจ HBeAg ในเลือดเป็นลบ anti-HBe เป็นบวก ระดับเอนไซม์เอนแอลทีกดับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ HBV DNA ในเลือดอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบ และพยาธิสภาพของตับมีการอักเสบลดลง มีรายงานการเกิดการหายไปของ HBsAg ร้อยละ 0.5-2 ของผู้ป่วยในประเทศตะวันตก ส่วนในเอเชียมีโอกาสเกิดเพียงร้อยละ 0.1-0.8(29)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีขึ้นอยู่กับสภาวะของโรค ในผู้ป่วยที่เป็นเพียงพาหะของโรคจะมีการพยากรณ์โรคที่ดี คือมีโอกาสน้อยมากที่จะเกิดภาวะตับแข็ง หรือมะเร็งตับ มีการศึกษาติดตามผู้ที่ตรวจพบ HBsAg ในเลือดจากการมาบริจาคโลหิตทั้งหมด 317 คน เป็นระยะเวลา 16 ปี พบว่ามีเพียง 3 คนที่เสียชีวิตจากภาวะตับแข็ง และไม่มีผู้ใดที่เกิดมะเร็งตับ(30)

ผู้ป่วยที่อยู่ในภูมิภาคที่มีความชุกของการติดเชื้อสูง และมีภาวะตับอักเสบริ่งเป็นกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคไม่ดี พบว่าผู้ป่วยตับอักเสบริ่งจากเชื้อไวรัสบีมีโอกาสเกิดภาวะตับแข็งสูงขึ้น โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะตับแข็งร้อยละ 2-5.4 ต่อปีในกลุ่มที่ HBeAg เป็นบวก และร้อยละ 8-10 ต่อปีในกลุ่มที่ HBeAg เป็นลบ(3,31) ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะตับแข็งได้แก่ ผู้ป่วยอายุมาก ต้มเหล้า พยาธิสภาพของตับมีการอักเสบรุนแรง มีการกำเริบของภาวะตับอักเสบริ่ง ระดับ HBV DNA ในเลือดสูง หรือมีการติดเชื้ออื่นร่วมด้วยได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบดี และไวรัส HIV(31-33) นอกจากนี้ในผู้ป่วยตับอักเสบริ่งจากเชื้อไวรัสบียังพบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับสูงขึ้นด้วย ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดมะเร็งตับ ได้แก่ ผู้ป่วยเพศชาย อายุมาก ต้มเหล้า พยาธิสภาพของตับมีการอักเสบรุนแรง โดยพบว่าผู้ป่วยที่เป็นพาหะที่มีการทำงานของตับเป็นปกติมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับเพียงร้อยละ 0.1ต่อปี(34,35) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบริ่งมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับร้อยละ 1 ต่อปี(36)และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 3 ต่อปีในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง(37) อัตราการตายที่ 5 ปีของผู้ป่วยตับอักเสบริ่งที่ไม่มีภาวะตับแข็งค่อนข้างน้อยประมาณร้อยละ 0-2 แต่ถ้ามีภาวะตับแข็งอัตราการตายที่ 5 ปีจะเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 14-20 และสูงถึง ร้อยละ 70-86 ถ้ามีภาวะตับวายร่วมด้วย(3,32) จะเห็นได้ว่าพยาธิสภาพของตับเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วย การเกิดมะเร็งตับ และอัตราการตาย

การวินิจฉัยภาวะตับอักเสบริ่งจากไวรัสตับอักเสบบี(38)

1. ตรวจพบ HBsAg ในเลือดติดต่อกันนานเกินกว่า 6 เดือน
2. มีระดับ HBV DNA ในเลือดมากกว่า 105 copiesต่อมิลลิลิตร
3. มีระดับเอนไซม์แอลทีในเลือดสูงขึ้นมากกว่าค่าปกติ
4. พยาธิสภาพของตับมีลักษณะของการอักเสบ HAI score มากกว่า 4 คะแนน

2.2 การเจาะตับ (Liver biopsy)

การเจาะตับเพื่อดูลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นการตรวจที่สามารถบอกสาเหตุและประเมินความรุนแรงของโรคตับได้ดีที่สุด และยังมีประโยชน์ในการติดตามประเมินผลของการรักษา มีรายงานการเจาะตับครั้งแรกในปีค.ศ. 1883 โดย Paul Ehrlich(39) จากนั้นในปีค.ศ. 1958 Menghini ได้รายงานเทคนิคการเจาะตับที่เรียกว่า “one-second needle biopsy of the liver”(40) ซึ่งเป็นเทคนิคที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมาจนถึงปัจจุบัน

ขนาดของชิ้นเนื้อตับที่ส่งตรวจควรมีความยาวอย่างน้อย 1.5 เซนติเมตร และมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1.2-2 มิลลิเมตร(41) และควรมี portal triad อย่างน้อย 6-8 จุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งลักษณะเนื้อตับที่ถูกทำลายมักจะกระจายตัวไม่เท่ากันในระหว่าง portal triad แต่ละจุด

ข้อบ่งชี้ในการเจาะตับ ได้แก่(42)

1. วินิจฉัย ประเมินความรุนแรงของภาวะ alcoholic hepatitis, non alcoholic hepatitis หรือ autoimmune hepatitis
2. ประเมินความรุนแรงของภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี และซี
3. วินิจฉัยภาวะ hemochromatosis และวัดปริมาณเหล็กในชิ้นเนื้อตับ
4. วินิจฉัยโรค Wilson's disease และวัดปริมาณทองแดงในชิ้นเนื้อตับ
5. ประเมินความรุนแรงของภาวะ cholestatic liver disease, primary biliary cirrhosis และ primary sclerosing cholangitis
6. หาสาเหตุของความผิดปกติของการทำงานของตับในกรณีที่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่สามารถสรุปสาเหตุได้
7. ประเมินประสิทธิภาพ หรือผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของยาที่ใช้ในการรักษา
8. วินิจฉัยภาวะก้อนเนื้องอกในตับ
9. ประเมินลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ หรือประเมินลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ที่ต้องการจะบริจาคตับ
10. หาสาเหตุของไข้ที่ไม่ทราบสาเหตุ

ในปัจจุบันมีเทคนิคที่ใช้ในการเจาะตับหลายวิธี ได้แก่ การเจาะตับผ่านทางผิวหนัง (percutaneous biopsy) การเจาะตับผ่านทางเส้นเลือดดำ jugular (transjugular biopsy) การเจาะตับโดยใช้กล้องส่องผ่านทางผนังหน้าท้อง (laparoscopic biopsy) และ การเจาะตับโดยใช้เข็มขนาดเล็ก และใช้เครื่องอุลตราซาวด์ หรือเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บอกตำแหน่ง (fine needle

aspiration guided by ultrasonography or computed tomography) ซึ่งแต่ละวิธีก็มีข้อดี-ข้อเสียแตกต่างกันไป

การเจาะตับผ่านทางผิวหนัง (percutaneous biopsy)

ลักษณะของเข็มที่ใช้ แบ่งออกเป็น 3 แบบ ได้แก่ suction needles, cutting needles และ spring-loaded cutting needles การใช้ cutting needles มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกหลังจากการเจาะตับได้มากกว่า(43) อย่างไรก็ตามในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะตับแข็ง การใช้ cutting needles จะดีกว่า suction needles เพราะชิ้นเนื้อตับจะเปื่อยยุ่ย และฉีกขาดได้ง่ายถ้าใช้ suction needles(44)

ก่อนการเจาะตับผ่านทางผิวหนัง ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการทำอัลตราซาวด์เพื่อดูลักษณะทางกายวิภาคของตับ ตรวจสอบว่ามีเนื้องอกในตับหรือไม่ และดูตำแหน่งของอวัยวะข้างเคียงต่างๆ ได้แก่ ถุงน้ำดี ปอด และไต เพื่อลดโอกาสที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อน

ข้อห้ามในการเจาะตับผ่านทางผิวหนัง ได้แก่(42)

Absolute contraindications

- ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือ
- ผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกที่ไม่ทราบสาเหตุ
- ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะเลือดออก ได้แก่
 - prothrombin time มากกว่าค่าปกติ 3-5 วินาที
 - เกร็ดเลือดต่ำกว่า 50,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
 - bleeding time นานกว่า 10 นาที

ใช้ยาแก้กักเสปซินิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSIAD) ในช่วง 7-10 วันก่อนที่จะเจาะตับ

- ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ hemangioma หรือ เนื้องอกในตับที่มีเลือดมาเลี้ยงจำนวนมาก
- ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ echinococcal cyst ในตับ
- ไม่มีเลือดที่เตรียมไว้ให้ในกรณีที่เกิดภาวะแทรกซ้อน
- ไม่สามารถหาตำแหน่งที่เหมาะสมในการเจาะตับ จากการตรวจโดยการเคาะ หรือตรวจโดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์

Relative contraindications

- ผู้ป่วยที่อ้วนมากๆ (morbid obesity)
- ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้อง
- ผู้ป่วย hemophilia

- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อบริเวณช่องปอดข้างขวา หรือ บริเวณที่อยู่ใต้ต่อกระบังลมข้างขวา ภาวะแทรกซ้อนของการเจาะตับผ่านทางผิวหนัง

ภาวะแทรกซ้อนส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 96 เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับการเจาะตับ โดยร้อยละ 60 เกิดขึ้นภายใน 2 ชั่วโมง(45) 1 ใน 3 ของผู้ป่วยต้องพักรักษาตัวที่โรงพยาบาล ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ อาการปวด และ ภาวะความดันโลหิตต่ำ(46) อาการปวดมักจะมีลักษณะปวดตื้อๆ เป็นช่วงสั้นๆ และมักไม่ปวดรุนแรงมาก ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องมาก เป็นตลอดเวลา อาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ได้แก่ ภาวะเลือดออก หรือ เยื่อช่องท้องอักเสบ

ภาวะเลือดออกในช่องท้องพบได้ไม่บ่อยนัก แต่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงที่สุด ผู้ป่วยมักมีอาการภายใน 2-3 ชั่วโมงหลังจากได้รับการเจาะตับ(45) สาเหตุอาจเกิดจากการฉีกขาดของเนื้อตับจากการที่ผู้ป่วยหายใจเข้าแรงๆระหว่างที่ทำการเจาะตับ หรือ อาจเกิดจากการที่เข็มเจาะไปถูกแขนงของ hepatic artery หรือ portal vein ปัจจัยที่มีสัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกภายหลังการเจาะตับ ได้แก่ ผู้ป่วยอายุมาก มีภาวะตับแข็ง หรือมะเร็งตับ และจำนวนครั้งที่เจาะมากกว่า 3 ครั้ง (45,46)

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกในช่องท้อง ทำได้โดยการให้สารน้ำ และเลือดให้เพียงพอ ในรายที่ความดันโลหิตยังไม่คงที่หลังจากให้สารน้ำ และเลือดเพียงพอแล้ว ควรพิจารณาทำ angiogram และ ฉีดสารไปอุดเส้นเลือด หรือพิจารณาการรักษาโดยการผ่าตัด

ภาวะเลือดออกในช่องทางเดินน้ำดี (hemobilia) พบได้น้อยมาก ผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้อง ตัวเหลือง และมีเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่เกิดประมาณวันที่ 5 หลังจากได้รับการเจาะตับ(47) มีรายงานการเกิด transient bacteremia ได้ร้อยละ 5.8-13.5 ของผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะตับ (48) แต่มีโอกาสน้อยมากที่จะเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด หรือเกิดภาวะช็อค จึงยังไม่แนะนำให้ให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากการเจาะตับ ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ biliary ascites, bile pleuritis, bile peritonitis, pneumothorax, hemothorax, subcutaneous emphysema, pneumoperitoneum, pneumoscrotum, subphrenic abscess, carcinoid crisis และ pancreatitis จากภาวะเลือดออกในช่องทางเดินน้ำดี (hemobilia)(45)

อัตราการตายของผู้ป่วยจากการเจาะตับพบได้ประมาณ 1 ใน 10,000 ถึง 1 ใน 12,000 คน (43) ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีภาวะตับแข็ง หรือ มะเร็งตับ

การเจาะตับผ่านทางเส้นเลือดดำ jugular (transjugular biopsy)

เป็นเทคนิคการเจาะตับเพื่อลดโอกาสการเกิดภาวะเลือดออก ข้อบ่งชี้ในการเจาะตับด้วยวิธีนี้ได้แก่(42)

- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดมาก
- ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องจำนวนมาก
- ผู้ป่วยที่อ้วนมาก
- ผู้ป่วยที่สงสัย vascular tumor
- ผู้ป่วยที่เจาะตับผ่านทางผิวหนังไม่สำเร็จ

เนื้อตับที่ได้จากการเจาะด้วยวิธีนี้มักมีขนาดเล็ก และฉีกขาด ซึ่งมักต้องเจาะซ้ำหลายครั้ง เพื่อให้ได้เนื้อตับที่เพียงพอในการอ่านผล

อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะตับผ่านทางเส้นเลือดดำ พบได้ร้อยละ 1.3-20 ของผู้ป่วย และ พบอัตราการตายได้ร้อยละ 0.1-0.5(49,50) ภาวะแทรกซ้อนที่พบ ได้แก่ อาการปวดท้อง hematomaที่บริเวณลำคอ ภาวะ transient Horner's syndrome ภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ ภาวะปอดแตก และการเกิด fistula ระหว่าง hepatic artery กับ portal vein หรือ แขนงของท่อทางเดินน้ำดี

การเจาะตับโดยใช้กล้องส่องผ่านทางผนังหน้าท้อง (lapaloscopic biopsy)

ข้อบ่งชี้ในการเจาะตับด้วยวิธีนี้ได้แก่(42)

- เพื่อประเมินการแพร่กระจายของมะเร็ง
- ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องโดยไม่ทราบสาเหตุ
- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในช่องท้อง
- เพื่อหาสาเหตุของก้อนในท้อง
- ผู้ป่วยที่มีตับ และม้ามโตโดยไม่ทราบสาเหตุ

ข้อห้ามในการเจาะตับด้วยวิธีนี้ได้แก่(42)

Absolute contraindications

- ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของปอด และหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรง
- ผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้อุดตัน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย

Relative contraindications

- ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือ

- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดมาก
- ผู้ป่วยที่อ้วนมาก

ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากการเจาะตับด้วยวิธีนี้ ได้แก่ มีอาการปวดท้อง เกิดการทะลุของอวัยวะภายใน เกิดการฉีกขาดของม้าม ภาวะเลือดออก มีการรั่วของน้ำในช่องท้อง และเกิด hematoma ที่บริเวณผนังหน้าท้อง(51)

การเจาะตับโดยใช้เข็มขนาดเล็ก (fine needle aspiration)

การเจาะตับวิธีนี้ทำได้โดยใช้เครื่องอัลตราซาวด์ หรือเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เป็นตัวช่วยบอกตำแหน่ง และใช้เข็มขนาดเล็กดูดเนื้อตับขึ้นมาตรวจดูลักษณะของเซลล์ ความแม่นยำในการวินิจฉัยประมาณร้อยละ 85-90 ขึ้นกับความชำนาญของผู้อ่าน(41) การเจาะตับวิธีนี้เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็ง หรือมีก้อนในตับ ซึ่งวิธีนี้สามารถลดโอกาสที่มะเร็งจะกระจายผ่านทางรูเข็มที่เจาะ และเป็นวิธีที่ค่อนข้างปลอดภัย

2.3 การตรวจพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรัง

การแบ่งลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรัง มีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1968 โดย de Groot และคณะ(52) ซึ่งแบ่งลักษณะพยาธิสภาพของตับออกเป็น 2 แบบคือ

- chronic persistent hepatitis จะพบลักษณะ chronic inflammatory cell อยู่บริเวณ portal area โดยที่ไม่มี chronic inflammatory cell ในบริเวณ lobular area และไม่มีลักษณะของ piecemeal necrosis และ fibrosis หรือมีอยู่น้อยมาก เชื่อว่าสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ค่อนข้างดี
- chronic aggressive hepatitis จะพบลักษณะ chronic inflammatory cell อยู่บริเวณ portal area และกระจายเข้าไปใน parenchyma ร่วมกับมีลักษณะของ piecemeal necrosis และ interlobular septa เชื่อว่าเพิ่มโอกาสที่จะเกิดภาวะตับแข็งได้

การประเมินความรุนแรงแบ่งเป็นระดับปานกลาง หรือรุนแรง แต่ไม่ได้มีเกณฑ์ในการแบ่งที่ชัดเจน และการอ่านลักษณะพยาธิสภาพของตับด้วยวิธีนี้ ไม่สามารถบอกถึงสาเหตุของการอักเสบของตับ

ในปี 1971 Popper และ Schaffner ได้เสนอการอ่านลักษณะพยาธิสภาพของตับ เพื่อให้การวินิจฉัย และบอกพยากรณ์โรค โดยลักษณะพยาธิสภาพของตับออกเป็น 3 แบบคือ(53)

- chronic lobular hepatitis ลักษณะพยาธิสภาพของตับจะคล้ายกับที่พบในภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน แต่ระยะเวลาที่มีอาการนานกว่า 3 เดือน
- chronic portal hepatitis ลักษณะพยาธิสภาพของตับจะคล้ายกับ chronic persistent hepatitis
- chronic periportal hepatitis ลักษณะพยาธิสภาพของตับจะคล้ายกับ chronic aggressive hepatitis

หลังจากนั้นมียางานการแบ่งลักษณะพยาธิสภาพของตับอีกมากมายหลายแบบ แต่ส่วนใหญ่เป็นการแบ่งลักษณะพยาธิสภาพในเชิงคุณภาพ (qualitative system) การแบ่งลักษณะพยาธิสภาพของตับในเชิงปริมาณ (quantitative system) ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการประเมินลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ได้แก่ การแบ่งในระบบ Knodell histologic activity index(6)

Knodell histologic activity index (HAI score)

ในปี 1981 Knodell และคณะ(6) ได้เสนอการอ่านลักษณะพยาธิสภาพของตับ โดยการให้คะแนนตามลักษณะพยาธิสภาพ โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อที่จะให้ผลออกมาเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ แทนที่การแบ่งแบบเดิมที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ และสามารถเปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะพยาธิสภาพของตับในการตรวจชิ้นเนื้อที่ระยะเวลาต่างกัน เพื่อบอกการดำเนินโรค และการตอบสนองต่อการรักษา

HAI score ประกอบด้วยการอ่านผล 4 ส่วนคือ (ตารางที่ 2.1)

- periportal และ/หรือ bridging necrosis
- intralobular degeneration และ focal necrosis
- portal inflammation
- fibrosis

โดยมีคะแนนรวมตั้งแต่ 0-22 คะแนน ผลรวมของคะแนนใน 3 ส่วนแรก รวมเรียกว่า necroinflammatory score และคะแนนในส่วนที่ 4 เรียกว่า fibrosis score

ตารางที่ 2.1 แสดงการให้คะแนนในระบบ Knodell histologic activity index (HAI score)

Knodell Score (HAI) of Liver Biopsy Specimens ^{1a}							
I. Periportal ± bridging necrosis	Score	II. Intralobular degeneration and focal necrosis ^b	Score	III. Portal inflammation	Score	IV. Fibrosis	Score
None	0	None	0	No portal inflammation	0	No fibrosis	0
Mild piecemeal necrosis	1	Mild (acidophilic bodies, ballooning degeneration and/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 less than 50% of the circumference of most portal tracts)	3	Moderate (involvement of 1/3 to 2/3 of lobules or nodules)	3	Moderate (increased inflammatory cells in 1/3 to 2/3 of portal tracts)	3	Bridging fibrosis (portal-portal or portal-central linkage)	3
Marked piecemeal necrosis (involves more than 50% of the circumference of most portal tracts)	4	Marked (involvement of > 2/3 of lobules or nodules)	4	Marked (dense packing of inflammatory cells in > 2/3 of portal tracts)	4	Cirrhosis ^c	4
Moderate piecemeal necrosis plus bridging necrosis ^d	5						
Marked piecemeal necrosis plus bridging necrosis ^d	6						
Multilobular necrosis ^e	10						

periportal และ/หรือ bridging necrosis เป็นส่วนสำคัญในการบ่งชี้การดำเนินโรคไปเป็นภาวะตับแข็งแบ่งความรุนแรงเป็น 7 ระดับ ตั้งแต่ 0 – 10 โดยตัดคะแนนที่ 2 และ 7 - 9 ออก ในขณะที่อีก 3 ส่วนแบ่งความรุนแรงเป็น 4 ระดับ ตั้งแต่ 0 – 4 โดยตัดคะแนนที่ 2 ออกเพื่อที่จะได้แบ่งระดับความรุนแรงของพยาธิสภาพเป็น ระดับเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง ได้อย่างชัดเจน

การอ่านลักษณะพยาธิสภาพของตับในระบบ Knodell histologic activity index (HAI score) สามารถเปรียบเทียบกับการอ่านในระบบเก่าได้ ดังตารางที่ 2.2 และ 2.3

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.2 แสดงคะแนนของ necroinflammatory score เทียบกับการอ่านในระบบเก่า(54)

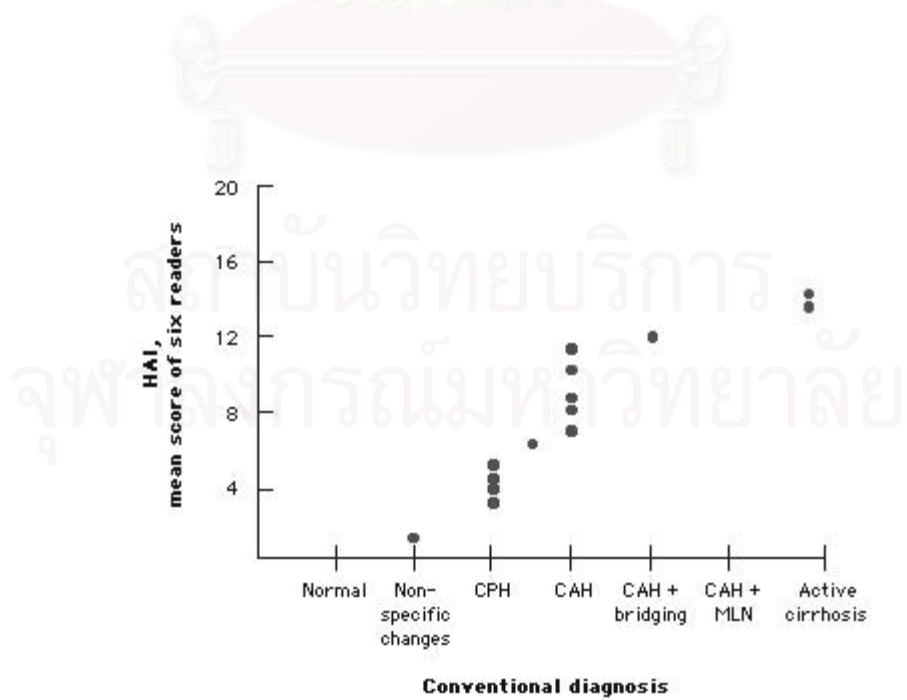
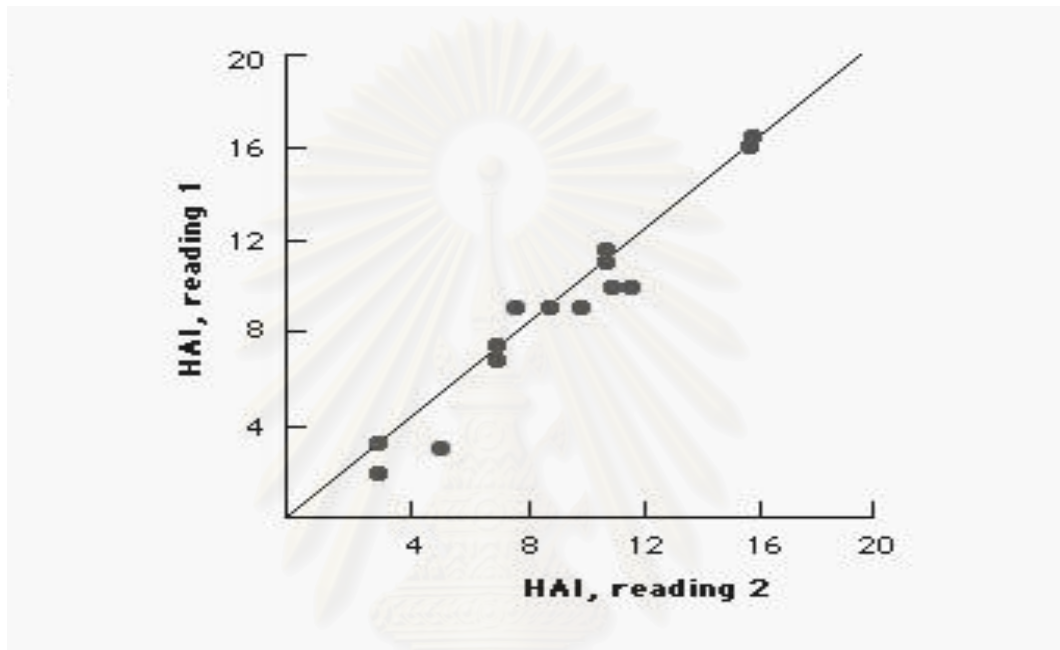
necroinflammatory score	การอ่านในระบบเก่า
1-3	nonspecific reactive hepatitis chronic lobular hepatitis chronic persistent hepatitis
4-8	Severe chronic lobular hepatitis Severe chronic persistent hepatitis Mild chronic active hepatitis
9-12	Moderate chronic active hepatitis
13-18	Severe chronic active hepatitis

ตารางที่ 2.3 แสดงคะแนนของ fibrosis score เทียบกับการอ่านในระบบเก่า(54)

fibrosis score	การอ่านในระบบเก่า
0	no fibrosis
1	mild fibrosis
3	severe fibrosis
4	Cirrhosis

มีการศึกษาเกี่ยวกับความน่าเชื่อถือของการอ่านในระบบนี้ โดยวัดความแตกต่างของการให้คะแนนระหว่างพยาธิแพทย์หลายท่าน (interobserver differences) และระหว่างพยาธิแพทย์ท่านเดียวกันในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน (intraobserver differences) พบความแตกต่างค่อนข้างน้อย และคะแนนที่ได้มีความสัมพันธ์กับการอ่านแบบในเชิงคุณภาพ (รูปที่ 2.4,2.5)

รูปที่ 2.5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการอ่านลักษณะพยาธิสภาพในระบบ Knodell histologic activity index (HAI score) กับการอ่านในเชิงคุณภาพ



ข้อดีของการอ่านลักษณะพยาธิสภาพแบบ HAI score ได้แก่

- เป็นระบบการอ่านที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ทำให้สามารถใช้เปรียบเทียบระหว่างผลการศึกษาต่างๆได้
- ระดับคะแนนมีช่วงค่อนข้างกว้าง ทำให้สามารถให้คะแนนตามความรุนแรงของลักษณะพยาธิสภาพ ได้อย่างละเอียด เมื่อเทียบกับระบบการอ่านที่มีช่วงคะแนนแคบๆ

ข้อจำกัดของการอ่านลักษณะพยาธิสภาพแบบ HAI score ได้แก่

- HAI score ให้ความสำคัญกับการอักเสบในส่วน periportal และ/หรือ bridging necrosis ค่อนข้างมาก เนื่องจากเป็นส่วนสำคัญในการบ่งชี้การดำเนินโรคไปเป็นภาวะตับแข็ง อย่างไรก็ตามพบว่าลักษณะของ fibrosis ก็สัมพันธ์กับการดำเนินโรคเช่นกัน แต่น้ำหนักของการให้คะแนนในส่วนนี้น้อยกว่า จะเห็นได้ว่า ในผู้ป่วยที่มีคะแนน HAI score เท่ากันอาจพบความรุนแรงของลักษณะ fibrosis ที่แตกต่างกันได้
- การอ่านโดยวิธีนี้ไม่ได้รวมลักษณะพยาธิสภาพบางอย่างที่เฉพาะเจาะจงกับภาวะตับอักเสบริ่งจากเชื้อไวรัสบางชนิด ได้แก่ การรวมตัวของเม็ดเลือดขาว lymphocyte (lymphoid aggregates) การถูกทำลายของท่อทางเดินน้ำดี (bile duct injury) การพบเม็ดไขมันขนาดใหญ่ (macrovesicular fat) ซึ่งพบได้บ่อยในภาวะตับอักเสบริ่งจากเชื้อไวรัสซี(55)

Metavir score

เป็นการแบ่งลักษณะพยาธิสภาพของตับในเชิงกึ่งปริมาณ (semiquantitative system) มีการออกแบบการให้คะแนนเพื่อแก้ไขปัญหาบางอย่างที่พบในการให้คะแนนแบบ HAI score(56,57) การอ่านลักษณะพยาธิสภาพในระบบนี้ค่อนข้างเฉพาะเจาะจงกับลักษณะพยาธิสภาพของภาวะตับอักเสบริ่งจากเชื้อไวรัสซี

Metavir score ประกอบด้วย 2 ส่วน ได้แก่

- fibrosis score แบ่งความรุนแรงเป็น 5 ระดับ ได้แก่
 - 0 – ไม่มีลักษณะของ fibrosis
 - 1 – พบลักษณะของ fibrosis บริเวณ portal โดยไม่พบ septa
 - 2 – พบลักษณะของ fibrosis บริเวณ portal และพบ septa เล็กน้อย
 - 3 – พบลักษณะของ fibrosis บริเวณ portal และพบ septa จำนวนมาก แต่ยังไม่พบลักษณะของภาวะตับแข็ง

4 – พบลักษณะของภาวะตับแข็ง (cirrhosis)

- activity score

Ao – ไม่พบลักษณะของการอักเสบ (no activity)

A1 – พบลักษณะของการอักเสบเล็กน้อย (mild activity)

A2 – พบลักษณะของการอักเสบในระดับปานกลาง (moderate activity)

A3 – พบลักษณะของการอักเสบในระดับรุนแรง (severe activity)

ความน่าเชื่อถือของการอ่านในระบบนี้ ในด้านความแตกต่างของการให้คะแนนระหว่างพยาธิแพทย์หลายท่าน (interobserver differences) และระหว่างพยาธิแพทย์ท่านเดียวกันในช่วงเวลาที่แตกต่างกัน (intraobserver differences) ใกล้เคียงกับการอ่านในแบบ HAI score(57)

ข้อจำกัดของการอ่านลักษณะพยาธิสภาพแบบ Metavir score ได้แก่ ลักษณะของ fibrosis ที่พบจากการอ่านในระบบนี้ ไม่ค่อยสัมพันธ์กับการดำเนินโรคของภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัส

Ishak score

เป็นการบรรยายลักษณะพยาธิสภาพของตับในส่วนของ activity และ fibrosis และให้คะแนนตามระดับความรุนแรงของพยาธิสภาพ (ตารางที่ 2.4)

ตารางที่ 2.4 แสดง Ishak score

Necroinflammatory scores	score
A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	
Absent	0
Mild (focal, few portal areas)	1
Mild/moderate (focal, most portal areas)	2
Moderate (continuous around < 50% of tracts or septa)	3
Severe (continuous around > 50% of tracts or septa)	4
B. Confluent necrosis	
Absent	0
Focal confluent necrosis	1
Zone 3 necrosis in some areas	2
Zone 3 necrosis in most areas	3
Zone 3 necrosis + occasional portal – central (P-C) bridging	4
Zone 3 necrosis + multiple P-C bridging	5
Panacinar or multiacinar necrosis	6
C. Focal (spotty) lytic necrosis, apoptosis and focal inflammation	
Absent	0
One focus or less per 10x objective	1
Two to four foci per 10x objective	2
Five to ten foci per 10x objective	3
More than ten foci per 10x objective	4

ตารางที่ 2.4 (ต่อ) แสดง Ishak score

Necroinflammatory scores	score
D. Portal inflammation	
None	0
Mild, some or all portal areas	1
Moderate, some or all portal areas	2
Moderate/marked, all portal areas	3
Marked, all portal areas	4
Maximum possible score for grading	18
Architectural changes, fibrosis and cirrhosis	score
No fibrosis	0
Fibrous expansion of some portal areas, with or without short fibrous septa	1
Fibrous expansion of most portal areas, with or without short fibrous septa	2
Fibrous expansion of most portal areas, with occasional portal to portal (P-P) bridging	3
Fibrous expansion of portal areas, with marked bridging (P-P) as well as (P-C)	4
Marked bridging (P-P and/or P-C) with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5
Cirrhosis, probable or definite	6
Maximum possible score	6

ข้อจำกัดของการอ่านลักษณะพยาธิสภาพแบบ Ishak score ได้แก่ ใช้ค่อนข้างยาก การให้คำจำกัดความของ lymphocytic aggregates apoptotic hepatocytes หรือ confluent necrosis อาจแตกต่างกันระหว่างพยาธิแพทย์แต่ละท่าน และการประเมินจำนวน necroinflammatory foci โดยใช้กำลังขยายของกล้องจุลทรรศน์ 10 เท่า อาจแตกต่างกันระหว่างกล้องแต่ละตัว

2.4 แนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี

ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี เกิดขึ้นมากมายจากหลายองค์กรวิชาชีพ ซึ่งมีเป้าหมายของการรักษาเพื่อ ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส ลดการอักเสบ และการทำลายเนื้อตับ ซึ่งสามารถลดอัตราการเกิดภาวะตับแข็ง มะเร็งตับ และลดอัตราการตายได้

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี ได้แก่

1. Interferon alfa (IFN- α)

เป็นยาในกลุ่ม pleiotropic cytokine มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส และมีคุณสมบัติเป็น immuno-modulator

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg ในเลือดเป็นบวก

มีการศึกษาประสิทธิภาพของ IFN- α ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg เป็นบวก พบว่าร้อยละ 25-40 ของผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์เอแอลที กลับมาเป็นปกติและระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงจนอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้ ร่วมกับเกิดการหายไปของ HBeAg และมี anti-HBe หลังจากให้การรักษาด้วย IFN- α เป็นเวลา 12 เดือนเทียบกับร้อยละ 10-15 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา(58-60) การหายไปของ HBsAg ในผู้ป่วยในประเทศทางตะวันตก พบได้ร้อยละ 5-10 ในช่วง 1 ปีแรกหลังจากเริ่มได้รับการรักษาและเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 11-20 ที่ 5 ปี แต่พบการหายไปของ HBsAg ได้น้อยมากในชาวเอเชีย(61) ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามีโอกาสน้อยประมาณร้อยละ 10-20 ที่จะเกิดการกำเริบของโรคขึ้นมาอีก การรักษาด้วย IFN- α อาจจะช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดภาวะตับวาย และลดอัตราการตายที่มีสาเหตุจากโรคตับได้ แต่ยังมี การศึกษาค่อนข้างน้อย และยังไม่มีความชัดเจนที่แสดงว่า IFN- α สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งตับได้(62) ปัจจุบันที่เป็นตัวบอกว่าผู้ป่วยจะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย IFN- α ได้แก่ ระดับ HBV DNA ในเลือดที่ต่ำกว่า 100 พิคोगรามต่อมิลลิเมตร ปริมาณ HBeAg ในตับน้อย ระดับเอนไซม์เอแอลที ในเลือดสูง พยาธิสภาพของตับมี histologic activity index score สูงได้รับเชื้อในวัยผู้ใหญ่ และไม่ใช้ชาวเอเชีย(62) พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีในเลือดสูงขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ จะตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 3 เท่าของค่าปกติ ซึ่งในกลุ่มนี้บางรายพบว่าการให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ก่อนที่จะให้ IFN- α อาจเพิ่มการตอบสนองต่อการรักษา(63) อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง(64,65)

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg ในเลือดเป็นลบ

จากการศึกษาพบว่าหลังจากให้การรักษาด้วย IFN- α เป็นเวลา 6-12 เดือนร้อยละ 50-85 ของผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์เอแอลทีในเลือดกลับมาเป็นปกติและระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงจนอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้ เทียบกับร้อยละ 6-9 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา(66,67) แต่หลังจากหยุดการรักษามีโอกาสที่จะกลับเป็นซ้ำได้ถึงร้อยละ 60(66) แม้จะให้ยาในขนาดที่สูงขึ้นก็ไม่ได้เพิ่มการตอบสนองหลังจากหยุดการรักษา(68) จากการศึกษาพบว่าการให้การรักษาที่นานเกินกว่า 12 เดือนสามารถเพิ่มการตอบสนองหลังจากหยุดการรักษา(sustained response)ได้ประมาณร้อยละ 18 ซึ่งการที่ผู้ป่วยมีระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงจนอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยวิธี sensitive PCR ในระยะเริ่มต้นหลังจากได้รับการรักษาเป็นการพยากรณ์โรคที่ดีที่ผู้ป่วยจะยังคงตอบสนองหลังจากหยุดการรักษา(69) ในผู้ป่วยที่ยังมีการตอบสนองหลังจากหยุดการรักษามีรายงานการหายไปของ HBsAg สูงถึงร้อยละ 15-30(70) นอกจากนี้ยังพบว่า IFN- α ชะลอการเกิดภาวะตับแข็ง ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยตับแข็ง และลดอัตราการตายที่มีสาเหตุจากโรคตับได้(71) แต่ผลในการป้องกันการเกิดมะเร็งตับยังไม่แน่ชัด(72) ยังไม่มีปัจจัยตัวใดที่จะบอกได้ว่าผู้ป่วยจะตอบสนองต่อ IFN- α หรือไม่ มีเพียงการลดลงของระดับเอนไซม์เอแอลทีในช่วงเริ่มต้นของการรักษาเท่านั้นที่พอจะบอกได้ว่าผู้ป่วยมีโอกาสสูงที่จะยังคงตอบสนองหลังจากสิ้นสุดการรักษา (70,73)

ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษา

ในปัจจุบันแนะนำให้ให้การรักษาด้วย IFN- α ในขนาด 5-10 ล้านยูนิตต่อวัน สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ในเด็กให้ขนาด 6 ล้านยูนิตต่อตารางเมตร (ขนาดสูงสุดไม่เกิน 10 ล้านยูนิต) สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ระยะเวลาที่ให้การรักษา ในผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวกให้รักษานาน 16-24 สัปดาห์ สำหรับผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นลบควรให้การรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี การให้การรักษาในระยะเวลาที่นานกว่านี้ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าจะเพิ่มการตอบสนองหลังจากหยุดการรักษาหรือไม่(38) ในขณะที่ได้รับการรักษาด้วย IFN- α ร้อยละ 20-40 ของผู้ป่วยจะมีระดับเอนไซม์เอแอลทีในเลือดสูงขึ้นจากการที่ IFN- α กระตุ้น immune-mediated process ทำลายเซลล์ตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งอาจทำให้การทำงานของตับแย่ลงได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่า การใช้ IFN- α ในผู้ป่วยที่เป็น compensated cirrhosis ค่อนข้างปลอดภัย แต่ในกลุ่มที่เป็น decompensated cirrhosis(child's class B หรือ C) พบว่าไม่ได้ประโยชน์และยังก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่นการติดเชื้อและการกำเริบของโรคถึงแม้จะให้ยาในขนาดต่ำก็ตาม(74,75)

ผลข้างเคียงของยา

IFN- α มีผลข้างเคียงค่อนข้างมากได้แก่ ไข้ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ผอมร่วง กัดการทำงานของไขกระดูก ทำให้การทำงานของต่อมธัยรอยด์ผิดปกติ และยังมีผลทางด้านอารมณ์และจิตใจ เช่น กังวล ซึมเศร้าและอาจทำให้เกิดการฆ่าตัวตายได้ในผู้ป่วยที่มีโรคทางจิตประสาทอยู่เดิม(76)

2. Pegylated interferon

มีการศึกษาการใช้ pegylated interferon alfa 2a ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg เป็นบวก ข้อมูลเบื้องต้นพบว่าอัตราการเกิดการหายไปของ HBeAg สูงกว่าและเกิดขึ้นเร็วกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ IFN- α ธรรมดา นอกจากนี้ยังพบอีกว่าในผู้ป่วยที่มีระดับเอนโดท็อกซินในเลือดก่อนการรักษาไม่สูงมาก หรือมีระดับ HBV DNA ในเลือดก่อนการรักษาสูงมากซึ่งมักไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วย IFN- α ธรรมดา มีการตอบสนองต่อ pegylated interferon alfa 2a มากกว่าเมื่อเทียบกับ กลุ่มที่ได้ IFN- α ธรรมดา(77) อย่างไรก็ตามคงต้องติดตามการศึกษาในขั้นต่อไปว่า pegylated interferon จะมีประสิทธิภาพเหนือกว่า IFN- α ธรรมดาจริงหรือไม่

3. Lamivudine

เป็นยาในกลุ่ม nucleoside analogues ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ ไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg เป็นบวก

การศึกษาประสิทธิภาพของ lamivudine ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg เป็นบวก โดยให้ lamivudine เป็นเวลา 1 ปี พบว่าเกิดการหายไปของ HBeAg ร่วมกับตรวจพบ anti HBe(HBeAg seroconversion) ร้อยละ 16-18 เทียบกับร้อยละ 4-6 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา(78-80) โดยพบว่าอัตราการหายไปของ HBeAgร่วมกับตรวจพบ anti HBe ขึ้นกับระดับเอนไซม์เอนโดท็อกซินในเลือดก่อนได้รับการรักษา ในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอนโดท็อกซินก่อนการรักษาสูงกว่า 5 เท่าของค่าปกติ จะเกิดการหายไปของ HBeAg ร่วมกับตรวจพบ anti HBe ได้ถึงร้อยละ 64 เทียบกับร้อยละ 14 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา ส่วนในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอนโดท็อกซินในเลือดก่อนการรักษาอยู่ในช่วง 2-5 เท่าของค่าปกติ และน้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ พบการหายไปของ HBeAg ร่วมกับตรวจพบ anti HBe ร้อยละ 26 และร้อยละ 5 ตามลำดับเทียบกับร้อยละ 5 และร้อยละ 2 ตามลำดับในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา(81) มีการศึกษาการใช้ lamivudine ในระยะเวลาที่นานขึ้น

พบว่าอัตราการหายไปของ HBeAg ร่วมกับตรวจพบ anti HBe สูงขึ้นโดยเพิ่มจากร้อยละ 17 หลังจากได้รับการรักษาที่ 1 ปีเป็นร้อยละ 27, 40, 47 และ 50 ที่ 2, 3, 4 และ 5 ปีตามลำดับ(82) ผลของ lamivudine ต่อพยาธิสภาพของตับพบว่าสามารถทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นคือ มีการลดลงของ histologic activity index มากกว่า 2 แต้มในร้อยละ 62-70 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย lamivudine เทียบกับร้อยละ 30-33 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก(78,83,84) และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย lamivudine มีจำนวนผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของตับแย่งน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก นอกจากนี้ยังพบอีกว่าผู้ที่มีระดับเอนไซม์เอนแอลทีในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติก่อนการรักษาซึ่งในกลุ่มนี้การหายไปของ HBeAg ร่วมกับตรวจพบ anti HBe เกิดขึ้นได้น้อยมาก มีพยาธิสภาพของตับดีขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วย lamivudine(78)

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg เป็นลบ

จากการศึกษาพบว่าหลังจากให้การรักษาด้วย lamivudine เป็นเวลา 48 สัปดาห์ ร้อยละ 70-96 ของผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์เอนแอลทีในเลือดกลับมาเป็นปกติและระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงจนอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้เทียบกับน้อยกว่าร้อยละ 10 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก (85,86) แต่ส่วนใหญ่เกือบร้อยละ 90 จะกลับเป็นซ้ำหลังจากหยุดการรักษา(87,88) มีการศึกษาการให้การรักษาด้วย lamivudine ในระยะยาวพบว่าอัตราการตอบสนองสูงสุดที่ 1 ปีแต่หลังจากนั้นการตอบสนองจะค่อยๆลดลงจากการที่เกิดเชื้อดื้อยา(YMDD mutation) โดยพบอัตราการเกิดเชื้อไวรัสที่ดื้อต่อ lamivudine เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 19 ในปีแรกเป็นร้อยละ 44 ในปีที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่าการที่มีระดับ HBV DNA ในเลือดสูงก่อนการรักษาอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดเชื้อไวรัสที่ดื้อยาด้วยการหายไปของ HBsAg หลังจากให้การรักษาด้วย lamivudine เกิดขึ้นได้น้อยมาก(89)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IFN- α

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ในกลุ่มนี้ตอบสนองน้อยมากต่อการให้การรักษาด้วย IFN- α ซ้ำอีกครั้ง (90) แต่การให้การรักษาด้วย lamivudine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าได้ผลเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และการให้ lamivudine ร่วมกับ IFN- α ให้ผลไม่แตกต่างจากการให้ lamivudine เพียงตัวเดียว(91)

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มีภาวะตับวายเรื้อรัง (decompensated cirrhosis)

ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเรื้อรังการให้การรักษาด้วย lamivudine มีความปลอดภัยมากกว่าการให้ IFN เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยและมักไม่ทำให้เกิดการกำเริบของโรค มีการศึกษาโดยให้ lamivudine ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเรื้อรังพบว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยตรวจไม่พบ HBV DNA หลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ และร้อยละ 35 ของผู้ป่วยเกิดการหายไปของ HBeAg ร่วมกับตรวจพบ anti HBe และมีอัตราการรอดชีวิตร้อยละ 88 ที่ 6 เดือนและร้อยละ 72 ที่ 3 ปี นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 61 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย lamivudine มีการลดลงของ child score มากกว่า 2 แต้มเทียบกับร้อยละ 0 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา(92) อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลว่าต้องให้การรักษาไปนานเท่าใด

ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษา

ขนาดของยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาคือ 100 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ใหญ่ และ 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมสูงสุด 100 มิลลิกรัมต่อวันในเด็ก ควรลดขนาดยาในผู้ป่วยที่ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ควรเพิ่มขนาดยาเป็น 150 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งและให้ยาด้านไวรัสตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย การรักษาผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวกควรให้การรักษาอย่างน้อย 1 ปี และหลังจากตรวจพบการหายไปของ HBeAg ควรให้การรักษาต่อเป็นเวลาอย่างน้อย 4-6 เดือนเพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ(76) สำหรับผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นลบ ขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลว่าจะให้การรักษาานานเท่าใด เนื่องจากโอกาสที่โรคจะกลับเป็นซ้ำสูงมากหลังจากหยุดให้การรักษา การให้ยาในระยะยาวสามารถลดโอกาสที่โรคจะกลับเป็นซ้ำ แต่ก็มีโอกาสที่จะเกิดภาวะเลือดออกสูงขึ้นตามระยะเวลาที่ให้ยา ดังนั้นจึงแนะนำให้ให้ lamivudine ระยะยาวในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบบีที่รุนแรงหรือมีการดำเนินโรคที่แย่งลง(93)

4. Adefovir dipivoxil

เป็น prodrug ของ Adefovir ซึ่งเป็น nucleotide analogue ของ adenosine monophosphate สามารถยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase และ DNA polymerase activity ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสบี ได้ทั้ง wild type และ YMDD mutants

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg เป็นบวก(94)

จากการศึกษาพบว่า การให้ Adefovir ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวันสามารถทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นในร้อยละ 53-59 ของผู้ป่วยเทียบกับร้อยละ 25 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ระดับเอนไซม์เอแอลทีในเลือดกลับมาเป็นปกติร้อยละ 48 เทียบกับร้อยละ 16 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงจนอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้ร้อยละ 21 เทียบกับร้อยละ 0 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และมีอัตราการหายไปของ HBeAg ร่วมกับการตรวจพบ anti HBe ร้อยละ 24 เทียบกับร้อยละ 11 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg เป็นลบ(95)

มีการศึกษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg เป็นลบ 185 คนที่ได้รับการรักษาด้วย Adefovir 10 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 48 สัปดาห์ เทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้ Adefovir

ระดับเอนไซม์เอแอลทีกลับมาเป็นปกติร้อยละ 72 เทียบกับร้อยละ 29 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และมีร้อยละ 51 ที่ระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงน้อยกว่า 400 copies ต่อ มิลลิลิตร โดยการตรวจ Roche Amplicor PCR เทียบกับ ร้อยละ 0 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และมีร้อยละ 64 ที่ histologic activity index ลดลงมากกว่า 2 แต้ม เทียบกับร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่ติดต่อการรักษาด้วย lamivudine

จากการศึกษาของ Peter และคณะ ศึกษาผู้ป่วย 58 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ Adefovir 10 มิลลิกรัมร่วมกับ Lamivudine 100 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มที่ 2 ได้รับ Adefovir 10 มิลลิกรัมต่อวัน กลุ่มที่ 3 ได้รับ Lamivudine 100 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 48 สัปดาห์ มีผู้ป่วยที่ระดับเอนไซม์เอแอลทีกลับมาเป็นปกติร้อยละ 53, 47 และ 5 ตามลำดับ ระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงน้อยกว่า 1000 copies ต่อ มิลลิลิตร ร้อยละ 35, 26 และ 0 ตามลำดับ เกิดการหายไปของ HBeAg ร้อยละ 17, 16 และ 0 ตามลำดับ ตรวจพบ anti HBe ร้อยละ 6, 11 และ 0 ตามลำดับ โดย

พบว่าการใช้ Adefovir เพียงตัวเดียวให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากการให้ Adefovir ร่วมกับ Lamivudine(96)

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มีภาวะตับวายเรื้อรัง (decompensated cirrhosis)

มีการศึกษาในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่มีภาวะตับวายเรื้อรัง พบว่าการให้ Adefovir 10 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดระดับ HBV DNA ระดับเอนไซม์เอนแอลทีในเลือด และ child score ลงได้(97)

ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษา

ขนาดของยาที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาคือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง(creatinine clearance ต่ำกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที) ควรปรับลดขนาดยาลง ระยะเวลาในการรักษายังไม่เป็นที่แน่ชัดแต่แนะนำให้ให้การรักษาเป็นเวลานานอย่างน้อย 1 ปีและต้องติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดหลังจากหยุดให้การรักษา ขณะนี้มีรายงานการเกิดเชื้อดื้อยาประมาณร้อยละ 2 หลังจากให้การรักษาด้วย Adefovir เป็นเวลา 2 ปี(98)

ผลข้างเคียงของยา

มีรายงานการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ Adefovir โดยพบระดับ creatinine ในเลือดสูงขึ้นเล็กน้อย การเกิดพิษต่อไตมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มิลลิกรัมต่อวัน ได้รับยา Adefovir เป็นเวลานานเกินกว่า 24 สัปดาห์ มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องอยู่ก่อนได้รับยา มีภาวะตับวาย และได้รับยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย ขณะนี้ยังไม่มีรายงานการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ Adefovir ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน(94)

5. Entecavir

เป็น guanosine analogue ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสบี จากการศึกษาในหลอดทดลองและการศึกษาใน woodchucks

มีการศึกษา double-blind study ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีที่ต่อต่อการรักษาด้วย Lamivudine 181 คน โดยให้ Entecavir ขนาด 0.1, 0.5 และ 1.0 มิลลิกรัมเทียบกับการให้ Lamivudine 100 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบว่าที่ 24 สัปดาห์หรือระยะ 75 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ Entecavir 1.0 มิลลิกรัมและร้อยละ 50 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ Entecavir 0.5 มิลลิกรัมมี

ระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้เทียบกับร้อยละ 15 ในกลุ่มที่ได้ Entecavir 0.1 มิลลิกรัมและกลุ่มที่ได้ Lamivudine 100 มิลลิกรัม จากการศึกษาซึ่งพบอีกว่า Entecavir มีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อยและยังปลอดภัยพอๆกับ Lamivudine (98)

6. Thymosin

เป็น thymic-derived peptides ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ T cell มีการศึกษา meta-analysis รวบรวม prospective randomized controlled trials (RCTs) ที่มีการให้การรักษาด้วย thymosin-alpha1 เป็นเวลาอย่างน้อย 24 สัปดาห์จำนวน 5 การศึกษา(n=353) พบว่า odds ratio(OR) ของการที่ระดับ HBV DNA ในเลือดลดลงจนอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบที่จุดสิ้นสุดการรักษาคือ 0.56 (95%CI 0.20-1.52) ที่ 6 เดือนหลังสิ้นสุดการรักษาคือ 1.67 (95%CI 0.83-3.37) และที่ 12 เดือนหลังสิ้นสุดการรักษาคือ 2.67 (95%CI 1.25-5.68) จากการศึกษาจะเห็นได้ว่า thymosin-alpha1 สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสได้ แต่จะเห็นผลที่ 12 เดือนหลังจากสิ้นสุดการรักษา(99)

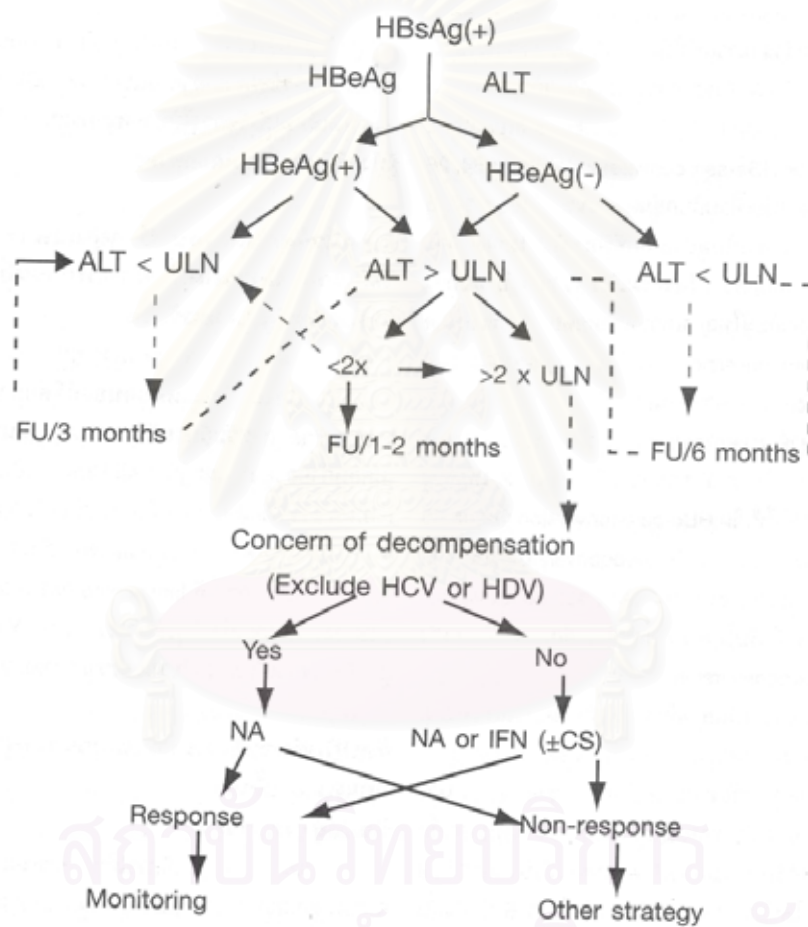
อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ยาที่ได้รับการรับรองจาก FDA มีเพียง 3 ตัวเท่านั้นคือ IFN lamivudine และ adefovir ซึ่งมีความแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 2.5

ตารางที่ 2.5 แสดงการเปรียบเทียบยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสอักเสบบี(76)

	IFN- α	lamivudine	adefovir
ข้อบ่งชี้ในการรักษา			
HBeAg +, ALTปกติ	-	-	-
HBeAg +, ตับอักเสบบีเรื้อรัง	+	+	+
HBeAg -, ตับอักเสบบีเรื้อรัง	+	+	+
ภาวะตับวายเรื้อรัง	-	+	+
ระยะเวลาในการรักษา			
HBeAg +, ตับอักเสบบีเรื้อรัง	4-6 เดือน	>1 ปี	>1 ปี
HBeAg -, ตับอักเสบบีเรื้อรัง	1 ปี	>>1 ปี	>>1 ปี
ภาวะตับวายเรื้อรัง	-	ยังไม่แน่นอน	ยังไม่แน่นอน
ความคงทนต่อการตอบสนองหลังหยุดยาในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา			
HBeAg +, ตับอักเสบบีเรื้อรัง	80-90%	50-80%	ไม่ทราบ
HBeAg -, ตับอักเสบบีเรื้อรัง	20-25%	~10%	ไม่ทราบ
การให้ยา	ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง	กิน	กิน
ผลข้างเคียง	ไข้, ปวดเมื่อยตามตัว, กดการทำงานของไขกระดูก, อาการทางระบบประสาท	ค่อนข้างน้อย	มีรายงานการเกิดพิษต่อไต
ข้อห้ามในการใช้ยา	++	-	-
การเกิดเชื้อดื้อยา	-	~20% ที่ 1 ปี ~70% ที่ 5 ปี	2% ที่ 2 ปี
ค่ารักษา	สูง	ต่ำ	ปานกลาง

สมาพันธ์ศึกษาโรคตับภาคพื้นเอเชียแปซิฟิก ได้มีการประชุมเพื่อสรุปแนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีในปีค.ศ.2002 (Asia –Pacific guideline 2002)(4) มีข้อแนะนำในการดูแลรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ดังนี้ (แผนภูมิที่ 2.1)

แผนภูมิที่ 2.1 แสดงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี ตาม Asia-Pacific Consensus 2002(4)



ข้อแนะนำที่ 1

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยังไม่ควรได้รับการรักษา แต่ควรได้รับการติดตามการทำงานของตับ และเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับทุกๆ 3-6 เดือน

ข้อแนะนำที่ 2

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีสูงกว่าค่าปกติ ควรได้รับการเจาะตับเพื่อตรวจพยาธิสภาพของตับก่อนให้การรักษา

ข้อแนะนำที่ 3

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับ HBV DNA ในเลือดสูง ร่วมกับมีระดับเอนไซม์เอแอลทีในเลือดสูงกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ควรพิจารณาให้การรักษา

ในผู้ป่วยที่ระดับเอนไซม์เอแอลทีมีค่าสูงขึ้น หรือมีระดับเอนไซม์เอแอลทีสูงกว่า 5 เท่าของค่าปกติ อาจเกิดการกำเริบของโรค และเกิดการอักเสบของตับที่รุนแรงได้ ดังนั้นจึงควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด โดยตรวจระดับบิลิรูบินในเลือด และค่า prothrombin time ทุก 1-2 สัปดาห์ การกำเริบของโรคอาจตามหลังมาด้วยการเกิดการหายไปของ HBeAg และเกิด anti-HBe (HBeAg seroconversion) ดังนั้นควรชะลอการให้การรักษาออกไปก่อนประมาณ 3 เดือน หากผู้ป่วยไม่มีภาวะตับวาย (hepatic decompensation)

ข้อแนะนำที่ 4

ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีสามารถให้การรักษาด้วยยา interferon หรือ lamivudine ก็ได้ อย่างไรก็ตาม แนะนำให้ใช้ lamivudine ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะตับวาย (hepatic decompensation)

ข้อแนะนำที่ 5

ในระหว่างได้รับการรักษา ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระดับเอนไซม์เอแอลที HBeAg และหรือระดับ HBV DNA ในเลือดอย่างน้อยทุกๆ 3 เดือน

ข้อแนะนำที่ 6

หลังจากสิ้นสุดการรักษา ควรมีการตรวจระดับเอนไซม์เอแอลที HBeAg และหรือระดับ HBV DNA ในเลือดอย่างน้อยทุกๆ 1 เดือนในช่วง 3 เดือนแรก เพื่อเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ หลังจากนั้นควรติดตามผลทุกๆ 3 เดือน ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง หรือยังตรวจพบ HBeAg หรือ HBV DNA ในเลือด และทุกๆ 6 เดือน ในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา

ข้อแนะนำที่ 7

การรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีด้วยยา interferon แนะนำให้ให้ยาเป็นระยะเวลา 4-6 เดือน

ข้อแนะนำที่ 8

การรักษาด้วยยา lamivudine ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มี HBeAg ในเลือด เป็นบวก ควรหยุดยาเมื่อตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือด ร่วมกับมีการหายไปของ HBeAg และตรวจพบ anti-HBe (HBeAg seroconversion) 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 6 เดือน

ข้อแนะนำที่ 9

Lamivudine เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะตับวาย (hepatic decompensation) และใช้ในการป้องกันการเกิดการกำเริบของโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หรือยาเคมีบำบัด

ข้อแนะนำที่ 10

สำหรับผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีความบกพร่องของภูมิคุ้มกัน แนะนำให้ใช้ lamivudine ในการรักษา เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา interferon หรืออาจมีข้อห้ามในการใช้ยา interferon โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ สำหรับผู้ที่มี HBsAg ในเลือดเป็นบวกและจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หรือยาเคมีบำบัด ควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิดเพื่อระวังการเกิดการกำเริบของโรค และหากมีการกำเริบของโรค ควรได้รับการรักษาด้วยยา lamivudine ทันทีก่อนที่จะเกิดภาวะตับวาย (hepatic decompensation)

สำหรับผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่ได้รับการรักษาด้วยยา lamivudine และเกิดการดื้อยา (YMDD mutant) แนะนำให้ให้ยา lamivudine ต่อไปเพื่อลดการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสชนิด wide type อย่างไรก็ดีตาม ในปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าการใช้ยา adefovir dipivoxil หรือ entecavir มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross – sectional analytic study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

ประชากรที่ศึกษา

ประชากรตัวอย่าง : ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มารับการตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนมกราคม 2544 ถึง ธันวาคม 2547

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. อายุ 18 - 70 ปี
2. ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที สูงขึ้นติดต่อกันนานเกินกว่า 6 เดือน โดยมีการตรวจระดับเอนไซม์ เอแอลที อย่างน้อย 2 ครั้งในช่วงระยะเวลา 6 เดือน

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ไวรัสเอชไอวี ร่วมด้วย
2. มีประวัติดื่มสุราเป็นประจำมากกว่า 40 กรัมต่อวัน
3. มีประวัติได้รับยาที่มีผลต่อระดับเอนไซม์ เอแอลที ได้แก่ ยาสมุนไพร ยารักษาวัณโรค และยาลดระดับไขมันในเลือด ในช่วง 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา
4. มีข้อห้ามในการเจาะตับ ได้แก่ เกร็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 ต่อลิตร หรือมีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด (prothrombin time นานกว่า 1.3 เท่าของค่าปกติ)
5. ได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัส ในช่วง 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา
6. สตรีมีครรภ์

7. มีโรคร่วมอื่นๆที่รุนแรง ได้แก่ ไตวายเรื้อรัง ตับแข็งระยะสุดท้าย

ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (ต่อกลุ่ม) คำนวณจากสูตร

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot 2p(1-p)}{D^2}$$

กำหนดให้ $\alpha = 0.5$ (one-sided) , $Z_{\alpha} = 1.64$

$\beta = 0.10$ (one-sided) , $Z_{\beta} = 1.28$

$p_1 =$ สัดส่วนที่จะพบความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรง

ในกลุ่มที่ระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ

$$= 0.5$$

$p_2 =$ สัดส่วนที่จะพบความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรง

ในกลุ่มที่ระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ

$$= 0.3$$

$$p = \frac{1}{2}(p_1 + p_2) = 0.4$$

$$D = p_1 - p_2 = 0.2$$

แทนค่าในสูตร จะได้ n ต่อกลุ่ม ~ 35 คน ดังนั้นประชากรทั้งหมดที่ต้องนำมาศึกษาคือ 70

คน

วิธีการ (Intervention)

1. ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์ เอแอลที สูงขึ้นติดต่อกันนานเกินกว่า 6 เดือน โดยมีการตรวจระดับเอนไซม์ เอแอลที อย่างน้อย 2 ครั้งในช่วงระยะเวลา 6 เดือน จะได้รับการซักประวัติ เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้รับการเจาะเลือด เพื่อตรวจนับเม็ดเลือด การแข็งตัวของเลือด การทำงานของตับ HBeAg ระดับ HBV DNA ตรวจจุลตร้าซาวด์ตับ และได้รับการเจาะตับผ่านทางผิวหนัง (percutaneous liver core biopsy) เพื่อประเมินความรุนแรงของลักษณะพยาธิสภาพของตับโดยใช้การอ่านในระบบ Knodell

histologic activity index (HAI score) ทั้งนี้ต้องได้รับความยินยอมจากผู้ป่วยโดยให้ผู้ป่วยลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมวิจัย

2. ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ และ กลุ่มที่ระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ เพื่อเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

บันทึก อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย ประวัติการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โรคประจำตัว ผลการตรวจนับเม็ดเลือด การแข็งตัวของเลือด ระดับไขมันในเลือด การทำงานของตับ HBeAg ระดับ HBV DNA ผลการตรวจอุตตร้าซาวด์ตับ และผลพยาธิสภาพของตับซึ่งอ่านในระบบ Knodell histologic activity index (HAI score) โดยพยาธิแพทย์ที่เชี่ยวชาญในด้านนี้โดยเฉพาะ การให้คะแนนจะแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ necroinflammatory score และ fibrosis score

3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โรคประจำตัว ผลการตรวจนับเม็ดเลือด การแข็งตัวของเลือด การทำงานของตับ HBeAg ระดับ HBV DNA ผลอุตตร้าซาวด์ตับ และผลพยาธิสภาพของตับซึ่งอ่านในระบบ Knodell histologic activity index (HAI score) ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ necroinflammatory score และ fibrosis score โดยกรอกรายละเอียดต่างๆลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. เปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบริ่งจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ และเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ โดยใช้ unpaired t-test

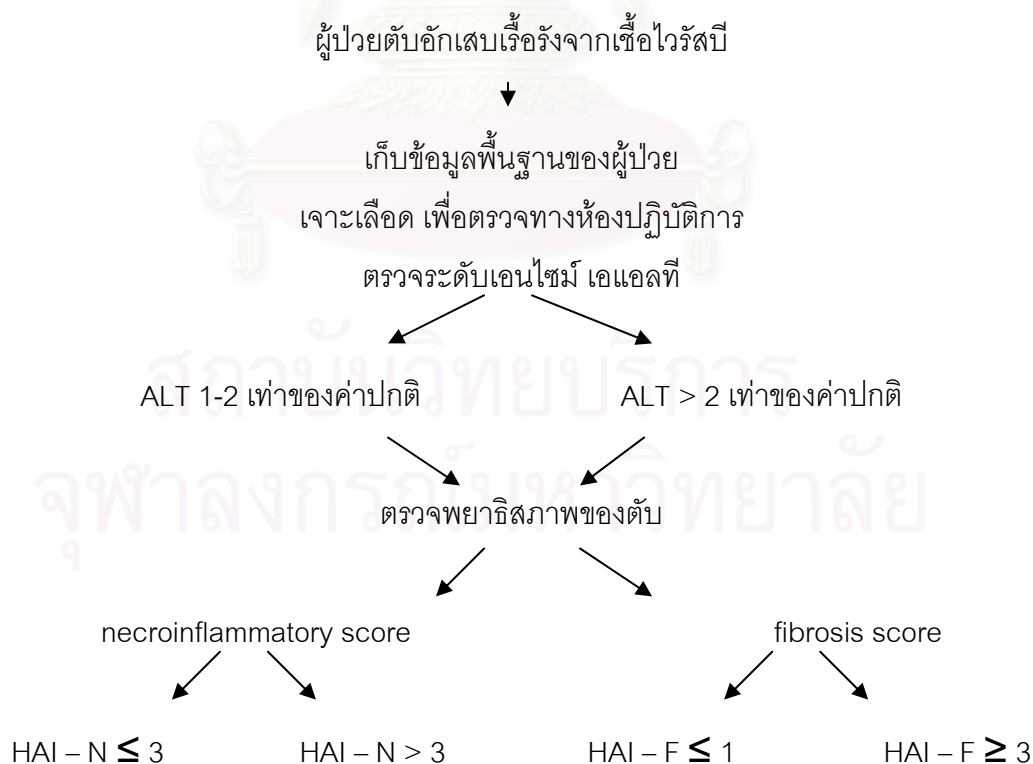
2. หาสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตรวจพบความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยใช้ proportion และเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตรวจพบความรุนแรงของพยาธิสภาพ

ของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรง ระหว่างกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติและเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ โดยใช้ Chi – square test

3. แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความรุนแรงของ necroinflammatory score เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน และ กลุ่มที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนน เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบ necroinflammatory score ในระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยใช้ univariate analysis และ multivariate analysis

4. แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามความรุนแรงของ fibrosis score เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนน และ กลุ่มที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบ fibrosis score ในระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยใช้ univariate analysis และ multivariate analysis

3.5 แผนผังวิธีการศึกษาวิจัย



3.6 ปัญหาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

ในการวิจัยนี้ได้คัดผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการเจาะตับออกไปก่อนแล้ว และผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาจะได้รับทราบรายละเอียดเกี่ยวกับการศึกษาวิจัย ประโยชน์ที่จะได้รับ รวมถึงผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการเจาะตับ และผู้ป่วยจะต้องสมัครใจยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร ในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

3.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve problems)

1. การเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ เป็นหัตถการที่อาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ถึงแม้ว่าโอกาสที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการเจาะตับมีไม่มากนัก แต่ก็อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยปฏิเสธที่จะเข้าร่วมการศึกษาได้ ซึ่งแก้ไขได้ด้วยการอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความสำคัญและประโยชน์ของการตรวจพยาธิสภาพของตับ เพื่อที่จะได้ทราบระดับความรุนแรง และการพยากรณ์โรค เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

2. การอ่านลักษณะพยาธิสภาพของตับอาจมีความคลาดเคลื่อนได้ จากการให้คะแนนของพยาธิแพทย์ ซึ่งแก้ไขได้ด้วยการให้อ่านผลโดยพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในด้านนี้โดยเฉพาะเพียงท่านเดียว และให้คะแนนตามระดับความรุนแรงที่แบ่งไว้ตามข้อกำหนดของ Knodell histologic activity index (HAI score) อย่างเคร่งครัด

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากการศึกษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มารับการตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการเจาะตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาจำนวน 104 คน เป็นเพศชาย 78 คน เพศหญิง 26 คน มีอายุระหว่าง 20 -75 ปี อายุเฉลี่ย 38.9 (\pm 11.4) ปี แบ่งเป็นกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติจำนวน 35 คน เป็นเพศชาย 27 คนคิดเป็นร้อยละ 77.1 เพศหญิง 8 คนคิดเป็นร้อยละ 22.9 และกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติจำนวน 69 คน เป็นเพศชาย 51 คนคิดเป็นร้อยละ 73.9 เพศหญิง 18 คนคิดเป็นร้อยละ 26.1 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.256$) ดังตารางที่ 4.1

อายุเฉลี่ยในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติเท่ากับ 40.7(\pm 11.6) ปี โดยมีอายุระหว่าง 21-75 ปี ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 38.0 (\pm 11.3) ปี โดยมีอายุระหว่าง 20 -73 ปี ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.719$)

ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติเท่ากับ 23.9(\pm 5.1) กิโลกรัมต่อตารางเมตร ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 23.4 (\pm 3.5) กิโลกรัมต่อตารางเมตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.630$)

ระดับเอนไซม์เอแอลที เฉลี่ยในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติเท่ากับ 1.5 (\pm 0.2) เท่าของค่าปกติ โดยมีระดับเอนไซม์เอแอลที ระหว่าง 1.2-2 เท่าของค่าปกติ ส่วนค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติเท่ากับ 4.5 (\pm 2.5) เท่าของค่าปกติ โดยมีระดับเอนไซม์เอแอลที ระหว่าง 2-15.4 เท่าของค่าปกติ

ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติตรวจพบ HBeAg ในเลือดจำนวน 19 คนคิดเป็นร้อยละ 54.3 ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติตรวจพบ HBeAg ในเลือดจำนวน 46 คนคิดเป็นร้อยละ 66.7 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.218$)

ปริมาณ HBV DNA ในเลือดของผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ $6.3 (\pm 1.4) \log$ ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีปริมาณ HBV DNA ในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ $6.8 (\pm 1.1) \log$ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.145$)

ระดับอัลบูมินในเลือดของผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4.5 โดยมีระดับอัลบูมินอยู่ในช่วง 1.8 – 5.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีค่ามัธยฐานของระดับอัลบูมินในเลือดเท่ากับ 4.3 โดยมีระดับอัลบูมินอยู่ในช่วง 2.9 – 5.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.499$)

ระดับบิลิรูบินในเลือดของผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 0.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีระดับบิลิรูบินอยู่ในช่วง 0.3 – 3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีค่ามัธยฐานของระดับบิลิรูบินในเลือดเท่ากับ 0.8 โดยมีระดับบิลิรูบินอยู่ในช่วง 0.3 – 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.609$)

ระดับ alkaline phosphatase ในเลือดของผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 71.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีระดับ alkaline phosphatase อยู่ในช่วง 34 – 288 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีค่ามัธยฐานของระดับ alkaline phosphatase ในเลือดเท่ากับ 82.5 โดยมีระดับ alkaline phosphatase อยู่ในช่วง 40-276 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.307$)

ระดับ alphafetoprotein ในเลือดของผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 3.8 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีระดับ alphafetoprotein อยู่ในช่วง 1.2- 89.0 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีค่ามัธยฐานของระดับ alphafetoprotein ในเลือดเท่ากับ 2.5 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีระดับ alphafetoprotein อยู่ในช่วง 1.1 - 30.6 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.133$)

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มตามระดับเอนไซม์เอแอลที

a ค่า p-value โดยวิธี unpaired t-test

b ค่า p-value โดยวิธี chi -square test

c ค่า p-value โดยวิธี Mann-Whitney U test

ALT : ระดับเอนไซม์เอแอลที

	ALT 1-2 เท่าของค่าปกติ (n=35)	ALTมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ (n=69)	p-value
อายุ (ปี, mean±SD)	40.7 (± 11.6)	38.0 (±11.3)	0.719 ^a
เพศชาย (คน,%)	27 (77.1)	51 (73.9)	0.256 ^b
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร, mean±SD)	23.9 (± 5.1)	23.4 (± 3.5)	0.630 ^a
HBeAg เป็นบวก(คน,%)	19 (54.3)	46 (66.7)	0.218 ^b
ระดับ HBV DNA (log, mean±SD)	6.3 (±1.4) log	6.8 (±1.1) log	0.145 ^a
ระดับเอนไซม์ ALT (เท่าของค่าปกติ, mean±SD)	1.5 (± 0.2)	4.5 (±2.5)	<0.001 ^a
ระดับอัลบูมิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, median, range)	4.5 (1.8-5.6)	4.3 (2.9-5.0)	0.499 ^c
ระดับบิลิรูบิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, median, range)	0.8 (0.3-3.0)	0.8 (0.3-2.5)	0.609 ^c
ระดับ alkaline phosphatase (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, median, range)	71.5 (34-228)	82.5 (40-276)	0.307 ^c
ระดับ alphafetoprotein (ไมโครกรัมต่อลิตร, median, range)	3.8 (1.2-89.0)	2.5 (1.1-30.6)	0.133 ^c

4.2 ลักษณะพยาธิสภาพของตับ

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่าในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น1-2 เท่าของค่าปกติมี HAI score เฉลี่ยเท่ากับ 5.91 (± 3.06) คะแนน ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมี HAI score เฉลี่ยเท่ากับ 6.09 (± 2.90) คะแนน ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.779$) และเมื่อแบ่งลักษณะทางพยาธิสภาพของตับเป็น necroinflammatory score และ fibrosis score พบว่าในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น1-2 เท่าของค่าปกติมี necroinflammatory score เฉลี่ยเท่ากับ 4.26 (± 2.17) คะแนน ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมี necroinflammatory score เฉลี่ยเท่ากับ 4.58 (± 2.26) คะแนน ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.488$) สำหรับ fibrosis score พบว่าในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น1-2 เท่าของค่าปกติมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.71 (± 1.38) คะแนน ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.51 (± 1.16) คะแนน ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.450$) ดังตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 แสดงค่าเฉลี่ยของ HAI score , necroinflammatory score และ fibrosis score เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับเอนไซม์เอแอลที

ALT : ระดับเอนไซม์เอแอลที

	ALT 1-2 เท่าของค่าปกติ (n=35)	ALTมากกว่า 2 เท่าของค่า ปกติ (n=69)	p-value
HAI score (คะแนน, mean \pm SD)	5.91(\pm 3.06)	6.09 (\pm 2.90)	0.779
necroinflammatory score (คะแนน, mean \pm SD)	4.26 (\pm 2.17)	4.58 (\pm 2.26)	0.488
fibrosis score (คะแนน, mean \pm SD)	1.71 (\pm 1.38)	1.51 (\pm 1.16)	0.450

ในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมีผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนจำนวน 14 คนคิดเป็นร้อยละ 40 ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนจำนวน 32 คนคิดเป็นร้อยละ 46.4 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.536$) ดังตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนน โดยแบ่งกลุ่มตามระดับเอนไซม์ เอแอลที
ALT : ระดับเอนไซม์เอแอลที

	ALT 1-2 เท่าของค่าปกติ (n=35)	ALTมากกว่า 2 เท่าของค่า ปกติ (n=69)
จำนวนผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนน (คน,%)	14 (40)	32 (46.4)
	$p=0.536$	

ในกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมีผู้ป่วยที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนจำนวน 13 คนคิดเป็นร้อยละ 38.2 ส่วนกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีผู้ป่วยที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนจำนวน 18 คนคิดเป็นร้อยละ 25.7 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.244$) ดังตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน โดยแบ่งกลุ่มตามระดับเอนไซม์เอแอลที

ALT : ระดับเอนไซม์เอแอลที

	ALT 1-2 เท่าของค่าปกติ (n=35)	ALTมากกว่า 2 เท่าของค่า ปกติ (n=69)
จำนวนผู้ป่วยที่มี fibrosis score มากกว่า หรือเท่ากับ 3 คะแนน (คน ,%)	13 (38.2)	18 (25.7)
	p=0.244	

เมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อยตามระดับเอนไซม์เอแอลที และการตรวจพบ HBeAg ในเลือด จะได้ผู้ป่วยทั้งหมด 4 กลุ่ม ดังตารางที่ 4.5 คือ

กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่ HBeAg ในเลือดเป็นบวกและมีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมีจำนวน 19 คน ในกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยของ HAI score เท่ากับ 6.16 (\pm 3.13) คะแนน ค่าเฉลี่ยของ necroinflammatory score เท่ากับ 4.63 (\pm 2.13) คะแนนและค่าเฉลี่ยของ fibrosis score เท่ากับ 1.53 (\pm 1.39) คะแนน

กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่ HBeAg ในเลือดเป็นบวกและมีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีจำนวน 46 คน ในกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยของ HAI score เท่ากับ 6.17 (\pm 3.01) คะแนน ค่าเฉลี่ยของ necroinflammatory score เท่ากับ 4.72 (\pm 2.32) คะแนนและค่าเฉลี่ยของ fibrosis score เท่ากับ 1.46 (\pm 1.21) คะแนน

กลุ่มที่ 3 ผู้ป่วยที่ HBeAg ในเลือดเป็นลบและมีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมีจำนวน 16 คน ในกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยของ HAI score เท่ากับ 5.63 (\pm 3.05) คะแนน ค่าเฉลี่ยของ necroinflammatory score เท่ากับ 3.81 (\pm 2.20) คะแนนและค่าเฉลี่ยของ fibrosis score เท่ากับ 1.81(\pm 1.33) คะแนน

กลุ่มที่ 4 ผู้ป่วยที่ HBeAg ในเลือดเป็นลบและมีระดับเอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีจำนวน 23 คน ในกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยของ HAI score เท่ากับ 5.91 (\pm

2.75) คะแนน ค่าเฉลี่ยของ necroinflammatory score เท่ากับ 4.30 (± 2.18) คะแนนและค่าเฉลี่ยของ fibrosis score เท่ากับ 1.61(± 1.08) คะแนน

ตารางที่ 4.5 แสดงค่าเฉลี่ยของ HAI score , necroinflammatory score และ fibrosis score เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับเอนไซม์เอแอลทีและการตรวจพบ HBeAg ในเลือด

ALT : ระดับเอนไซม์เอแอลที

	HBeAg ในเลือดเป็นบวก		HBeAg ในเลือดเป็นลบ	
	ALT 1-2 เท่า ของค่าปกติ (n=19)	ALTมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ (n=46)	ALT 1-2 เท่า ของค่าปกติ (n=16)	ALTมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ (n=23)
HAI score (คะแนน, mean \pm SD)	6.16 (± 3.13)	6.17 (± 3.01)	5.63 (± 3.05)	5.91 (± 2.75)
	p=0.985		p=0.760	
necroinflammatory score (คะแนน, mean \pm SD)	4.63 (± 2.13)	4.72 (± 2.32)	3.81 (± 2.20)	4.30 (± 2.18)
	p=0.890		p=0.494	
fibrosis score (คะแนน, mean \pm SD)	1.53 (± 1.39)	1.46 (± 1.21)	1.81 (± 1.33)	1.61 (± 1.08)
	p=0.840		p=0.600	

4.3 ปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลกับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ

เพื่อที่จะศึกษาปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลกับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี ได้ทำการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยใช้คะแนน necroinflammatory score เป็นเกณฑ์ คือ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน จำนวน 58 คน เป็นเพศชาย 45 คนคิดเป็นร้อยละ 77.6 เพศหญิง 13 คนคิดเป็นร้อยละ 22.4 และกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนน จำนวน 46 คน เป็นเพศชาย 33 คนคิดเป็นร้อยละ 71.7 เพศหญิง 13 คนคิดเป็นร้อยละ 28.3 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.494$) ดังตารางที่ 4.6

อายุเฉลี่ยในกลุ่มที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนเท่ากับ 38.2 (± 11.2) ปี โดยมีอายุระหว่าง 20 -73 ปี ส่วนกลุ่มที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 39.7 (± 11.8) ปี โดยมีอายุระหว่าง 20 -75 ปี ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.511$)

ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนเท่ากับ 24.0(± 4.4) กิโลกรัมต่อตารางเมตร ส่วนกลุ่มที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 23.1(± 3.5) กิโลกรัมต่อตารางเมตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.309$)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนตรวจพบ HBeAg ในเลือดจำนวน 34 คนคิดเป็นร้อยละ 58.6 ส่วนกลุ่มที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนตรวจพบ HBeAg ในเลือดจำนวน 31 คนคิดเป็นร้อยละ 67.4 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.359$)

ระดับเอนไซม์เแอลที เจลลี่ในกลุ่มที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนเท่ากับ 3.1 (± 1.9) เท่าของค่าปกติ โดยมีระดับเอนไซม์เแอลทีระหว่าง 1.2 -10.2 เท่าของค่าปกติ ส่วนค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนน เท่ากับ 4.0 (± 3.0) เท่าของค่าปกติ โดยมีระดับเอนไซม์เแอลทีระหว่าง 1.2 -15.4 เท่าของค่าปกติ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.061$)

ปริมาณ HBV DNA ในเลือดของผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.5 (± 1.3) log ส่วนกลุ่มที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนมีปริมาณ HBV DNA ในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 6.9 (± 1.2) log ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.290$)

ระดับอัลบูมินในเลือดของผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4.3 โดยมีระดับอัลบูมินอยู่ในช่วง 2.9 – 5.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนมีค่ามัธยฐานของระดับอัลบูมินในเลือดเท่ากับ 4.3 โดยมีระดับอัลบูมินอยู่ในช่วง 1.8 – 5.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.154$)

ระดับบิลิรูบินในเลือดของผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 0.8 โดยมีระดับบิลิรูบินอยู่ในช่วง 0.3 – 3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนมีค่ามัธยฐานของระดับบิลิรูบินในเลือดเท่ากับ 0.8 โดยมีระดับบิลิรูบินอยู่ในช่วง 0.3 – 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.537$)

ระดับ alkaline phosphatase ในเลือดของผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 77 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีระดับ alkaline phosphatase อยู่ในช่วง 34 – 288 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนมีค่ามัธยฐานของระดับ alkaline phosphatase ในเลือดเท่ากับ 79.5 โดยมีระดับ alkaline phosphatase อยู่ในช่วง 49-276 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.422$)

ระดับ alphafetoprotein ในเลือดของผู้ป่วยที่มี necroinflammatory score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 2.2 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีระดับ alphafetoprotein อยู่ในช่วง 1.1- 29.9 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มีระดับ necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนนมีค่ามัธยฐานของระดับ alphafetoprotein ในเลือดเท่ากับ 3.8 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีระดับ alphafetoprotein อยู่ในช่วง 1.7 – 89.0 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$)

ตารางที่ 4.6 แสดงลักษณะของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของ necroinflammatory score

HAI-N : necroinflammatory score

a ค่า p-value โดยวิธี unpaired t-test

b ค่า p-value โดยวิธี chi -square test

c ค่า p-value โดยวิธี Mann-Whitney U test

	HAI-N \leq 3 (n=58)	HAI-N > 3 (n=46)	p-value
อายุ (ปี, mean \pm SD)	38.2 \pm 11.2	39.7 \pm 11.8	0.511 ^a
เพศชาย (คน,%)	45 (77.6)	33 (71.7)	0.494 ^b
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตรmean \pm SD)	24.0 \pm 4.4	23.1 \pm 3.5	0.309 ^a
HBeAg เป็นบวก(คน,%)	34 (58.6)	31 (67.4)	0.359 ^b
ระดับ HBV DNA (log, mean \pm SD)	6.5 \pm 1.3 log	6.9 \pm 1.2 log	0.290 ^a
ระดับเอนไซม์เอแอลที(เท่าของค่าปกติ, mean \pm SD)	3.1 \pm 1.9 เท่าของ ค่าปกติ	4.0 \pm 3.0เท่าของ ค่าปกติ	0.061 ^a
ระดับอัลบูมิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรmedian, range)	4.3 (2.9-5.6)	4.3 (1.8-5.0)	0.154 ^c
ระดับบิลิรูบิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, median, range)	0.8 (0.3-3.0)	0.8 (0.3-2.5)	0.891 ^c
ระดับ alkaline phosphatase (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, median, range)	77.0 (34.0- 228.0)	79.5 (49.0- 276.0)	0.422 ^c
ระดับ alphafetoprotein (ไมโครกรัมต่อลิตร, median, range)	2.2 (1.1-29.9)	3.8 (1.7-89.0)	<0.001 ^c

เมื่อแบ่งผู้ป่วยโดยใช้คะแนน fibrosis score เป็นเกณฑ์พบว่า มีผู้ป่วยที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนน จำนวน 73 คน เป็นเพศชาย 52 คนคิดเป็นร้อยละ 71.2 เพศหญิง 21 คนคิดเป็นร้อยละ 28.8 และผู้ป่วยที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน มีจำนวน 31

คน เป็นเพศชาย 26 คนคิดเป็นร้อยละ 83.9 เพศหญิง 5 คนคิดเป็นร้อยละ 16.1 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.173$) ดังตารางที่ 4.7

ในกลุ่มที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนนมีอายุเฉลี่ย 37.8 (± 11.2) ปี โดยมีอายุระหว่าง 20 -73 ปี ส่วนกลุ่มที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน มีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 41.5 (± 11.7) ปี โดยมีอายุระหว่าง 20 -75 ปี ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.128$)

ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของผู้ป่วยที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนนเท่ากับ 23.6 (± 4.1) กิโลกรัมต่อตารางเมตร ส่วนกลุ่มที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 23.4 (± 3.8) กิโลกรัมต่อตารางเมตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.798$)

ผู้ป่วยในกลุ่มที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนนตรวจพบ HBeAg ในเลือดจำนวน 48 คนคิดเป็นร้อยละ 65.8 ส่วนกลุ่มที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน ตรวจพบ HBeAg ในเลือดจำนวน 17 คนคิดเป็นร้อยละ 54.8 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.293$)

ระดับเอนไซม์เอแอลที เจลียในกลุ่มที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนนเท่ากับ 3.6 (± 2.7) เท่าของค่าปกติ โดยมีระดับเอนไซม์เอแอลทีระหว่าง 1.2 -15.4 เท่าของค่าปกติ ส่วนค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน เท่ากับ 3.2 (± 1.8) เท่าของค่าปกติ โดยมีระดับเอนไซม์เอแอลทีระหว่าง 1.2 -7.3 เท่าของค่าปกติ ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.437$)

ปริมาณ HBV DNA ในเลือดของผู้ป่วยที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนนมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.7 (± 1.3) log ส่วนกลุ่มที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน มีปริมาณ HBV DNA ในเลือดเฉลี่ยเท่ากับ 6.7 (± 1.2) log ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.971$)

ระดับอัลบูมินในเลือดของผู้ป่วยที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนนมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4.4 โดยมีระดับอัลบูมินอยู่ในช่วง 1.8 - 5.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน มีมีค่ามัธยฐานของระดับอัลบูมินในเลือดเท่ากับ 4.2 โดยมีระดับอัลบูมินอยู่ในช่วง 3.5 - 5.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.251$)

ระดับบิลิรูบินในเลือดของผู้ป่วยที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนนมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 0.8 โดยมีระดับบิลิรูบินอยู่ในช่วง 0.3 - 3.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มี fibrosis

score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน มีค่ามัธยฐานของระดับบิลิรูบินในเลือดเท่ากับ 0.9 โดยมีระดับบิลิรูบินอยู่ในช่วง 0.4 – 2.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.398$)

ระดับ alkaline phosphatase ในเลือดของผู้ป่วยที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนนมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 72 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีระดับ alkaline phosphatase อยู่ในช่วง 34 – 276 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนกลุ่มที่มี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน มีค่ามัธยฐานของระดับ alkaline phosphatase ในเลือดเท่ากับ 89.5 โดยมีระดับ alkaline phosphatase อยู่ในช่วง 49-222 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.019$)

ระดับ alphafetoprotein ในเลือดของผู้ป่วยที่มี fibrosis score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนนมีค่า มัธยฐานเท่ากับ 2.3 ไมโครกรัมต่อลิตร โดยมีระดับ alphafetoprotein อยู่ในช่วง 1.1 – 30.6 ไมโครกรัมต่อลิตร ส่วนกลุ่มที่มีระดับ fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน มีค่ามัธยฐานของระดับ alphafetoprotein ในเลือดเท่ากับ 4.8 ไมโครกรัมต่อลิตร โดยมีระดับ alphafetoprotein อยู่ในช่วง 1.2 – 89.0 ไมโครกรัมต่อลิตร ซึ่งพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$)

ตารางที่ 4.7 แสดงลักษณะของผู้ป่วยแบ่งกลุ่มตามความรุนแรงของ fibrosis score

a ค่า p-value โดยวิธี unpaired t-test

b ค่า p-value โดยวิธี chi -square test

c ค่า p-value โดยวิธี Mann-Whitney U test

HAI-F : fibrosis score

	HAI-F \leq 1 (n=73)	HAI-F \geq 3 (n=31)	p-value
อายุ (ปี, mean \pm SD)	37.8 \pm 11.2	31.5 \pm 11.7	0.128 ^a
เพศชาย (คน,%)	52 (71.2)	26 (83.9)	0.173 ^b
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตรmean \pm SD)	23.6 (\pm 4.1)	23.4 (\pm 3.8)	0.798 ^a
HBeAg เป็นบวก(คน,%)	48 (65.8%)	17 (54.8%)	0.293 ^b
ระดับ HBV DNA (log, mean \pm SD)	6.7 \pm 1.3 log	6.7 \pm 1.2 log	0.971 ^a
ระดับเอนไซม์ ALT (เท่าของค่าปกติ, mean \pm SD)	3.6 \pm 2.7 เท่าของ ค่าปกติ	3.2 \pm 1.8 เท่าของ ค่าปกติ	0.437 ^a
ระดับอัลบูมิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรmedian, range)	4.4 (1.8-5.6)	4.2 (3.5-5.3)	0.251 ^c
ระดับบิลิรูบิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, median, range)	0.8 (0.3-3.0)	0.9 (0.4-2.0)	0.398 ^c
ระดับ alkaline phosphatase (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, median, range)	72.0 (34.0- 276.0)	89.5 (49.0- 222.0)	0.019 ^c
ระดับ alphafetoprotein (ไมโครกรัมต่อลิตร, median, range)	2.3 (1.1-30.6)	4.8 (1.2-89.0)	0.001 ^c

เมื่อนำปัจจัยต่างๆมาวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression (ตารางที่ 4.8) พบว่าไม่มีปัจจัยตัวใดที่สัมพันธ์กับการพบ necroinflammatory score ที่มากกว่า 3 คะแนน แต่พบว่าระดับ alphafetoprotein ในเลือด เป็นปัจจัยเพียงตัวเดียวที่สัมพันธ์กับการพบ fibrosis ในระดับปานกลาง ถึงรุนแรง (p=0.013, odd ratio 1.179, 95%CI 1.035 – 1.342)

ตารางที่ 4.8 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด fibrosis ในระดับปานกลางถึงรุนแรง โดยการวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression

β : regression coefficient

SE : standard error

	β (SE)	p-value	95%CI	Odd ratio
Alphafetoprotein	0.164 (0.066)	0.013	1.035 -1.342	1.179



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ และเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ ในผู้ป่วยจำนวน 104 คนที่มารับการตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย การตรวจพบ HBeAg ปริมาณ HBV DNA ระดับอัลบูมิน ระดับบิลิรูบิน ระดับ alkaline phosphatase และระดับ alphafetoprotein ในเลือด ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นเพศชาย ซึ่งก็เป็นไปตามอุบัติการณ์ของภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (100)

5.2 ลักษณะพยาธิสภาพของตับ

จากการศึกษาลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์ เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติ และเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในลักษณะของ necroinflammation และ fibrosis ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Yuen และคณะ(101) ที่พบว่า มีเพียงผู้ป่วยกลุ่มที่ระดับเอนไซม์เอแอลที อยู่ในเกณฑ์ปกติเท่านั้นที่มี necroinflammatory score และ HAI score ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่า และ 2-5 เท่าของค่าปกติ แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่า และ 2-5 เท่าของค่าปกติ

นอกจากนั้น ยังพบจำนวนผู้ป่วยถึงร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมี necroinflammatory score มากกว่า 3 คะแนน และร้อยละ 38.2 ของผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้น 1-2 เท่าของค่าปกติมี fibrosis score มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนน ดังนั้นการพิจารณาเริ่มต้นให้การรักษาผู้ป่วยตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อ

ไวรัสบีจากหลายของค์กรที่แนะนำให้เริ่มให้การรักษาในผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ อาจจะต้องมีการเปลี่ยนแปลง การใช้จุดตัดของระดับเอนไซม์เอแอลที ที่ 2 เท่าในการตัดสินใจเริ่มให้การรักษา อาจจะไม่ใช่ว่าจุดตัดที่ดีเพียงพอ เนื่องจากการศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติ ตรวจพบลักษณะ necroinflammation และ fibrosis ของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรงได้มากกว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วย และยังมีการศึกษาที่พบว่า ถึงแม้การให้การรักษาด้วยยา lamivudine ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะทำให้เกิดการหายไปของ HBeAg และมี anti-Hbe เป็นบวกได้ค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับเอนไซม์เอแอลที เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ แต่การให้ยาเพื่อยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สามารถลดการอักเสบของตับและทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้นได้(102) ทำให้ลดโอกาสการเกิดภาวะตับแข็ง และมะเร็งตับซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี

อย่างไรก็ตามการพิจารณาระดับเอนไซม์เอแอลที เพียงอย่างเดียว อาจไม่แม่นยำในการทำนายความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ การเจาะตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยายังเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการประเมินความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ เพื่อพิจารณาเริ่มต้นให้การรักษาในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี

5.3 ปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลกับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ

จากการทำ univariate analysis พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบ necroinflammatory score ที่มากกว่า 3 คะแนน ได้แก่ ระดับ alphafetoprotein ในเลือด ($p < 0.001$) แต่จากการวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression พบว่าไม่มีปัจจัยตัวใดที่สัมพันธ์กับการพบ necroinflammatory score ที่มากกว่า 3 คะแนนไม่ว่าจะเป็น เพศ อายุ การตรวจพบ HBeAg ระดับ HBV DNA ระดับเอนไซม์ ALT ระดับอัลบูมิน ระดับบิลิรูบิน ระดับ alkaline phosphatase และระดับ alphafetoprotein ในเลือด

สำหรับการเกิด fibrosis จากการทำ univariate analysis พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบ fibrosis ในระดับปานกลางถึงรุนแรง ได้แก่ ระดับ alkaline phosphatase ($p = 0.019$) และระดับ alphafetoprotein ในเลือด ($p = 0.001$) ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression พบว่าระดับ alphafetoprotein ในเลือด เป็นปัจจัยเพียงตัวเดียวที่สัมพันธ์กับการพบ fibrosis ในระดับปานกลางถึงรุนแรง ($p = 0.013$, 95%CI 1.035 – 1.342, odd ratio 1.179)

ระดับ alphafetoprotein ในเลือดสามารถพบสูงขึ้นได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน ตับอักเสบเรื้อรัง และ ภาวะตับแข็งโดยที่ไม่จำเป็นต้องมีมะเร็งตับ¹⁰⁴ มีรายงานว่า การพบระดับ alphafetoprotein ในเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี เพิ่มโอกาสที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากโรคตับ หรือเพิ่มโอกาสที่จะเกิดมะเร็งตับ(104) ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ alphafetoprotein ในเลือดที่สูงขึ้น กับลักษณะ necroinflammation และ fibrosis ของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี แต่จากการศึกษาของ Hu KQ และคณะ(105) ที่ศึกษาในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสซี พบว่า ร้อยละ 23 ของผู้ป่วยมีระดับ alphafetoprotein ในเลือดสูงกว่าค่าปกติ (>10 ไมโครกรัมต่อลิตร) และพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ alphafetoprotein ที่สูงขึ้นกับการเกิด fibrosis ในระดับปานกลางถึงรุนแรง ดังนั้นระดับ alphafetoprotein ในเลือดที่สูงขึ้น อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีประโยชน์ในการทำนายความรุนแรงของ fibrosis ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบี

การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากข้อมูลที่ได้มาจากการเก็บข้อมูลทั้งแบบย้อนหลังและแบบไปข้างหน้า ทำให้อาจมี selective bias ในการพิจารณาเจาะตับ และให้การรักษาผู้ป่วยที่มีระดับ เอนไซม์เอแอลทีเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย ที่เก็บแบบย้อนหลัง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จะมีการเก็บข้อมูลเข้าร่วมในงานวิจัยต่างๆ ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา เนื่องจากหน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีมากมายทั้งการศึกษาภายในสถาบัน และการศึกษาแบบ multicenter ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับการเจาะตับเพื่อประเมินพยาธิสภาพของตับอยู่แล้วโดยที่ไม่มี selective bias

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Lee W. Hepatitis B virus infection. **N Engl J Med** 1997;337:1733-45.
2. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. **Gastroenterology** 1987;92:1844-50.
3. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. **Gut** 1991;32:294-8.
4. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GKK, Merican I. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: An update. **J Gastroenterol Hepatol** 2003;18:239-45.
5. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. **Hepatology** 1994;19:1513-20.
6. Knodell RG, Ishak K, Black WC. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histologic activity in asymptomatic chronic active hepatitis. **Hepatology** 1981;1:431-5.
7. Chu CL, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. **Hepatology** 2002;35:1274-6.
8. Chu CL, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg-seroconversion compared with Hepatitis B virus genotype C. **Gastroenterology** 2002;122:1756-62.
9. Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. **J Hepatol** 2000;33:998-1002.
10. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. **N Engl J Med** 1975;292:771-4.
11. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United states. Need for alternative vaccination strategies. **JAMA** 1990;263:1218-22.

12. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United states. Prevention by passive-active immunization. **JAMA** 1985;253:1740-5.
13. Burk RD, Hwang LY, HO GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. **J Infect Dis** 1994;170:1418-23.
14. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. **Lancet** 1975;2:740-1.
15. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. **Transplantation** 1995;59:230-4.
16. Liaw YF, Tsai SL, Sheen IS, et al. Clinical and virological course of chronic hepatitis B virus infection with hepatitis C and D virus markers. **Am J Gastroenterol** 1998;93:354-9.
17. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. **J Infect Dis** 1982;146:198-204.
18. Coursaget P, Yvonnet B, Chotard J, et al. Age-and sex-related study of hepatitis B virus chronic carrier state in infants from an endemic area(Senegal). **J Med Virol** 1987;22:1-5.
19. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. **Gastroenterology** 1987;92:1844-50.
20. Hoofnagle Jh, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. **Ann Intern Med** 1981;94:744-8.
21. Lok AS. Natural history and control of perinatally acquired hepatitis B virus infection. **Dig Dis** 1992;10:46-52.
22. Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. **Hepatology** 1988;5:1130-3.

23. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J, Raney AK, McLachlan A. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:6599-603.
24. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-43.
25. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:216-9.
26. Maruyama T, Iino S, Koike K, Yasuda K, Milich DR. Serology of acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1993;105:1141-51.
27. Lok AS, Lai CL. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: Role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;9:110-5.
28. Sheen IS, Liaw YF, Tai DI, Chu CM. Hepatic decompensation associated with hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1985;89:732-5.
29. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: A prospective study. *Hepatology* 1991;13:627-31.
30. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Revard CI, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994;106:1000-5.
31. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1989;10:198-202.
32. Di Marco v, Lo Iacono O, Camma C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;30:257-64.

33. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Pontisso P, Giustina G, Realdi G. Long-term follow-up of anti-HBe-positive chronic active hepatitis B. **Hepatology** 1988;8:1651-4.
34. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic active hepatitis B virus carriers. **Am J Epidemiol** 1997;145:1039-47.
35. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population base study. **Hepatology** 2000;32:842-6.
36. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. **Gastroenterology** 1985;90:263-7.
37. Liaw YF, Lin DY, Chen CJ, Chu CM. Natural course after the development of cirrhosis in the patients with chronic type B hepatitis: A prospective study. **Liver** 1989;9:235-41.
38. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. **Hepatology** 2001;34:1225-41.
39. Van Leeuwen DJ, Wilson L, Crowe DR. Liver biopsy in the mid-1990s: questions and answers. **Semin Liver Dis** 1995;15:340-59.
40. Meghini G. One-second needle biopsy of the liver. **Gastroenterology** 1985;35:190-9.
41. General principle. In: Lee RG eds. Diagnostic liver pathology. St. Louis: **Mosby-Year Book** 1994:1-21.
42. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. **N Engl J Med** 2001;344(7):495-500.
43. McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, Ott BJ. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. **Gastroenterology** 1990;99:1396-400.
44. Colombo M, Del Ninno E, de Franchis R, et al. Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: superiority of the Tru-Cut over the Meghini needle for diagnosis of cirrhosis. **Gastroenterology** 1988;95:487-9.

45. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. **J hepatol** 1986;2:165-73.
46. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. **Ann Intern med** 1993;118:96-8.
47. Lichtenstein DR, Kim D, Chopra S. Delayed massive hemobilia following percutaneous liver biopsy: treatment by embolotherapy. **Am J Gastroenterol** 1992;87:1833-8.
48. Reddy KR, Schiff ER. Complications of liver biopsy. In: Taylor MB eds. **Gastrointestinal emergencies.2nd ed.** Baltimore: Williams & Wilkins, 1997:959-68.
49. McAfee JH, Keeffe EB, Lee RG, Rosch J. Transjugular liver biopsy. **Hepatology** 1992;15:726-32.
50. Lebre D, Goldfarb G, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Transvenous liver biopsy: an experience based on 1000 hepatic tissue samplings with this procedure. **Gastroenterology** 1982;83:338-40.
51. Vargas C, Jeffers LJ, Bernstein D, et al. Diagnostic laparoscopy: a 5-year experience in a hepatology training program. **Am J Gastroenterol** 1995;90:1258-62.
52. de Groote J, Desmet VJ, Gedigk P, et al. A classification of chronic hepatitis. **Lancet** 1968;2:626-8.
53. Popper H, Schaffner F. The vocabulary of chronic hepatitis. **N Engl J Med** 1971;284:1154-6.
54. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. **Hepatology** 1994;19:1513-20.
55. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long – term pathological evaluation of chronic hepatitis C. **Hepatology** 1996;23:1334-40.
56. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The Metavir Cooperative Study Group. **Hepatology** 1996;24:289-93.

57. [No authors listed]. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology** 1994;20:15-20.
58. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. **Ann Intern Med** 1993;119(4):312-23.
59. Wong JB, Koff RS, Tine' F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. **Ann Intern Med** 1995;122:664-75.
60. Tine' F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. **J Hepatol** 1993;18:154-62.
61. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, et al. Long term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. **Gut** 2000;46:715-8.
62. Craxi A, Bona DD, Camma C. Interferon-alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B. **J Hepatol** 2003;39:S99-S105.
63. Krogsgaard K, Mercellin P, Trepo C, et al. Prednisolone withdrawal therapy enhances the effect of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B. Interpred Trial Group. **J Hepatol** 1996;25:803-13.
64. Yokosuka O. Role of steroid priming in the treatment of chronic hepatitis B. **J gastroenterol Hepatol** 2000;15(Suppl.):E41-E45.
65. Perrillo RP. Chronic hepatitis B problem patients (including patients with decompensated disease). **J Hepatol** 1995;22(Suppl.):45-8.
66. Hadziyannis SJ. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment. **Viral Hepat Rev** 1995;1:7-36.
67. Brunetto MR, Oliveri F, Rocca G, et al. Natural course and response to interferon of chronic hepatitis B accompanied by antibody to hepatitis B e antigen. **Hepatology** 1989 ;10:198-202.
68. Oliveri F, Santantonio T, Bellati G, Colombatto P, Mels GC, Carriero L, Dastoli G, et al. Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B

- is poor independent of type and schedule of interferon. **Am J Gastroenterol** 1999;94:1366-72.
69. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and re-treatment of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. **Gastroenterology** 2001;121:101-9.
 70. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of chronic hepatitis B:2000-summary of a workshop. **Gastroenterology** 2001;120:1828-53.
 71. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. The outcome of chronic anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. **J Hepatol** 2002;36:263-70.
 72. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term Suppression of Hepatitis B e Antigen-negative Chronic Hepatitis B 24-Month Interferon therapy. **Hepatology** 2003;37:756-63.
 73. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. **J Hepatol** 2001;34:306-13.
 74. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, et al. Low-dose, titratable interferon alpha in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. **Gastroenterology** 1995;109:908-16.
 75. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alpha for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. **Gastroenterology** 1993;104:1116-21.
 76. Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. **J Hepatol** 2003;38:S90-S103.
 77. Crary A, Cooksley WGE. Pegylated interferons for chronic hepatitis B. **Antiviral Research** 2003;60:87-9.
 78. Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. **N Engl J Med** 1998;339:61-8.
 79. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. **N Engl J Med** 1999;341:1256-63.

80. Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. **Gastroenterology** 2000;119:172-80.
81. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian hepatitis Lamivudine Trial Group. **Hepatology** 1999;30:770-4.
82. Guan R, Lai CL, Liaw YF, Lim SG, Lee CM. Efficacy and safety of 5 years lamivudine treatment of Chinese patients with chronic hepatitis B. **J (abstract) Gastroenterol Hepatol** 2001;16(Suppl.1):A60 Abstract 187.
83. Schiff E, Karayalcin S, Grimm I, et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha-2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. **Hepatology** 1998;28:338A (Abstract 901)
84. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in patients from the United States. **N Engl J Med** 1999;341:1256-69.
85. Rizzetto M. Efficacy of lamivudine in HBeAg-negative chronic hepatitis B. **J Med Virol** 2002;66:435-51.
86. Gaia S, Volpes R, Smedile A, Paganin S, Actis GC, Rizzetto M. Lamivudine in anti-HBeAg-positive chronic hepatitis B: response after one year of treatment. **J Hepatol** 2000;32(Suppl. 2):112.
87. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with chronic hepatitis B e antigen-negative/ hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. **Hepatology** 1999;29:889-96.
88. Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, Miglietta A, Guastadisegni A, Pastore G. Long-term follow-up of patients with anti HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. **J Hepatol** 2000;32:300-6.

89. Buti M, Cotrina M, Jardi R, et al. Two years of lamivudine therapy in anti-HBe-positive patients with chronic hepatitis B. **J Viral Hepat** 2001;8:270-5.
90. Janssen HL, Schalm SW, Berk L, de Man RA, Heijtkink RA. Repeated courses of alpha- interferon for treatment of chronic hepatitis type B. **J Hepatol** 1993;17(Suppl.3):S47.
91. Schiff E, Karayalcin S, Grimm I, et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha 2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy(abstract). **Hepatology** 1998;28:388A.
92. Fontana RJ. Management of patients with decompensated HBV cirrhosis. **Semin Liver Dis** 2003;23:89-100.
93. Rizzetto M, Marzano A, Lagget M. Treatment of Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B with lamivudine. **J Hepatol** 2003;39:S168-S171.
94. Dusheiko G. Adefovir dipivoxil for the treatment of HBe antigen-positive chronic hepatitis B: a review of the major clinical studies. **J Hepatol** 2003;39:S116-S123.
95. Stephanos J, Hadziyannis S, Nicolaos C, et al. Adefovir Dipivoxil for treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. **N Engl J Med** 2003;348(9):800-7.
96. Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. **Gastroenterology** 2004;126:91-101.
97. Schiff ER, Lai CL, Neuhaus P, et al. Adefovir dipivoxil(ADV) for the treatment of chronic hepatitis B in patients pre- and post-liver transplantation(OLT) with lamivudine resistant (LAM-R) hepatitis B virus (HBV) patients(abstract). **Hepatology** 2002;36:371A.
98. Tassopoulos N, Hadziyannis S, Cianciara J, et al . Entecavir is effective in treating patients with chronic hepatitis B who have failed lamivudine therapy (abstract). **Hepatology** 2001;34:340A.

99. Chan HL, Tang JL, Tam W, Sung JJ. The efficacy of thymosin in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: a meta-analysis. **Aliment Pharmacol Ther** 2001;15:1899.
100. Marco VD, Iacono OL, Camma C, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. **Hepatology** 1999;30:257-64.
101. Yuen MF, Ng IOL, Fan ST, et al. Significant of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and Anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. **Am J Gastroenterol** 2004;99:2032-7.
102. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al. A one year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. **N Engl J Med** 1998;339:61-8.
103. Ruoslahti E, Salaspuro M, Pihko H, Andersson L, Sappala M. Serum alpha-fetoprotein in patients with chronic hepatitis B. **Cancer** 1989;64:2117-20.
104. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in : Reevaluation in hepatology. **Hepatology** 1990;12:1420-32.
105. Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical significant of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. **Am J Gastroenterol** 2004;99:860-5.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

เรื่องการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้นมากกว่าและน้อยกว่า 2 เท่าของค่าปกติ

1. ข้อมูลส่วนตัว

เฉพาะเจ้าหน้าที่

- | | |
|-------------------------------|------------|
| 1. อายุ ปี | AGE |
| | 4 5 |
| 2. เพศ ... 1. ชาย ... 2. หญิง | ... SEX |
| | 6 |
| 3. สถานภาพสมรส | |
| ... 1. โสด ... 2. สมรส | |
| ... 3. ม่าย ... 4. หย่า | ... MAR |
| | 7 |
| 4. น้ำหนัก กิโลกรัม | WT |
| | 8 10 |
| 5. ส่วนสูง เซนติเมตร | HT |
| | 11 14 |

2. ประวัติ

6. อาการที่นำมาก่อนการตรวจพบเชื้อ
- ... 1. ตรวจสุขภาพ
 - ... 2. บริจาคโลหิต
 - ... 3. ตัวเหลือง ตาเหลือง

... 4. เหนื่อย อ่อนเพลีย	... SYM
... 5. ตรวจเลือดก่อนการผ่าตัด	15
7. ระยะเวลาที่ทราบว่าได้ติดเชื้อ DUR
ปี	16 17
8. ประวัติการได้รับเลือด	... BTX
... 1. เคย	18
... 2. ไม่เคย	
9. ประวัติการใช้สารเสพติดชนิดเข้าเส้น	... IVDU
... 1. เคย	19
... 2. ไม่เคย	
10. ประวัติการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีของคนในครอบครัว	... FAM
... 1. มี	20
... 3. ไม่มี	
11. ประวัติโรคเมะเร็งตับของคนในครอบครัว	... HCC
... 1. มี	21
... 3. ไม่มี	

12. ประวัติโรคประจำตัว

- ... 1. เบาหวาน
- ... 2. ความดันโลหิตสูง
- ... 3. ไชมันโนเลือดสูง
- ... 4. อื่นๆ (ระบุ)

... UND

22

3. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

13. HBe Ag

- ... 1. positive
- ... 2. negative

... HBE

23

14. anti-HBe

- ... 1. positive
- ... 2. negative

... ABE

24

15. ALT 1st เท่าของค่าปกติ

... ALT1

25 26

16. ALT 2nd เท่าของค่าปกติ

... ALT2

27 28

17. ALT เฉลี่ย..... เท่าของค่าปกติ

... ALT3

29 30

18. HBV-DNA copies/ml.

.....DNA

31-38

19. alkaline phosphatase IU/ml.

... AP

39 41

20. total bilirubin mg/dl. TB 42 44
21. direct bilirubin mg/dl. DB 45 47
22. total protein g/dl. TP 48 49
23. albumin g/dl. ALB 50 51
24. alpha-fetoprotein IU/ml. AFP 52 53
25. platelet /ul. PLT 54 59
26. INR INR 60 61
27. cholesterol mg/dl. CHOL 62 64
28. triglyceride mg/dl. TRIG 65 67
29. fasting plasma glucose mg/dl. FPG 68 70

30. ultrasound liver	
... 1. normal	
... 2. increase parenchymal echo	
... 3. cirrhosis	... US
	71
4. ผลการตรวจพยาธิสภาพของตับ	
31. periportal and/or bridging necrosis ค่ะแนนน	... K1
	72
32. intralobular inflammation and necrosis ค่ะแนนน	... K2
	73
33. portal inflammation ค่ะแนนน	... K3
	74
34. fibrosis ค่ะแนนน	... K4
	75
35. HAI score ค่ะแนนน HAI
	76 77
36. fatty change	
... 1. no ... 2. mild	
... 3. moderate ... 4. severe	... FAT
	78

ภาคผนวก ข

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ชื่อโครงการ : การศึกษาเปรียบเทียบลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ

วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย

เพื่อศึกษาความแตกต่างของลักษณะพยาธิสภาพของตับในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อไวรัสบีที่มีระดับเอนไซม์ ALT เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระดับความรุนแรงของพยาธิสภาพของตับ

รายละเอียดของการศึกษาวิจัย

ท่านจะได้รับการซักถามประวัติเกี่ยวกับความเจ็บป่วย ตรวจร่างกาย เจาะเลือดเพื่อตรวจนับเม็ดเลือด การแข็งตัวของเลือด ระดับไขมันในเลือด การทำงานของตับ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี และไวรัสเอช ไอ วี ปริมาณของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ตรวจอุลตราซาวด์ตับ และได้รับการเจาะตับเพื่อดูลักษณะพยาธิสภาพของตับ

การเจาะตับจะทำภายใต้การฉีดยาชาเฉพาะที่ ใช้เข็มดูดชิ้นเนื้อตับความยาวประมาณ 2 เซนติเมตรออกมาตรวจ หลังจากเจาะตับผู้ป่วยต้องนอนพักที่โรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 6-8 ชั่วโมงเพื่อสังเกตอาการของภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจเกิดขึ้น ได้แก่ อาการปวดท้อง และภาวะเลือดออก

ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการได้ตลอดเวลาเมื่อท่านต้องการ หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัยนี้กรุณาติดต่อ พ.ญ.วรัญญา กิจคุณาเสถียร ได้ที่ 02-2564265, 06-3219000

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้าพเจ้า ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความ
 ความสมัครใจ

.....ลงชื่อผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
 (.....)

วันที่/...../.....

.....ลงชื่อพยาน
 (.....)

วันที่/...../.....

.....ลงชื่อผู้ทำการวิจัย
 (.....)

วันที่/...../.....

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียน

นางวรรณญา กิจคุณาเสถียร เกิดเมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม พุทธศักราช 2519 ที่โรงพยาบาล รามาธิบดี กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อปีพุทธศักราช 2542 หลังจากนั้นได้เข้ารับราชการในตำแหน่ง นายแพทย์ระดับ 4 และได้รับการฝึกอบรมในโครงการแพทย์เพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาเป็นเวลา 1 ปี จากนั้นได้ปฏิบัติงานในตำแหน่งแพทย์ใช้ทุน หน่วยงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เป็นเวลา 3 ปี และได้รับวุฒิปดฺตรผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรกรรมทั่วไป ในปีพุทธศักราช 2546 และได้เข้ารับการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปัจจุบันอยู่ในระหว่างการฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอดปีที่ 2 สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย