

โรคท่อน้ำดีต้นในเด็กทารก : การศึกษาถึงการวินิจฉัย ปัจจัยที่ใช้พยากรณ์โรค และผลการรักษา

จารุพงษ์ น้อยคำแย พ.บ, สุเรนทร ลอวงศ์ พ.บ, โมตรี อนันต์โกศล พ.บ, รัชสรรค์ นิรามิษ, พ.บ.

กลุ่มงานศัลยศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract: Biliary Atresia in Infancy: An Analysis of Diagnosis, Prognostic Factors and Outcomes of Treatment

Noitumyae J, Laorwong S, Anantkosol M, Niramis R

Department of Surgery, Queen Sirikit National Institute of Child Health, Thung Phaya Thai, Ratchathewi, Bangkok, 10400

(E-mail: n.jarruphong@gmail.com)

Background: The aim of this study was to evaluate the diagnosis, prognostic factors and outcomes of treatment of biliary atresia in infancy. **Method:** Medical records of patients with biliary atresia who were treated between 2005 and 2015 at Queen Sirikit National Institute of Child Health were reviewed. **Results:** One hundred and twenty patients (57 males and 63 females) were treated for biliary atresia (BA) during the study period. Total bilirubin level ranged from 5.46 to 24.71 mg/dl. Ultrasonography was done and obtained positive findings for BA in 112 of 120 patients (93.3%). All of the patients were finally diagnosed by intraoperative cholangiography (IOC). They were categorized into BA type I, II and III in 3 (2.5%), 28 (23.3%) and 69 cases (74.2%), respectively. Twenty-four patients (20%) underwent only IOC and liver biopsy because progressive cirrhosis was obviously seen during the operation. Of the remaining 96 patients, Roux-en-Y hepatic portoenterostomy was performed in 90 cases (93.7%) with all types of BA and hepatic portocholecystostomy was performed in 6 cases (6.3%) with BA type II. Fifty-nine of the 96 patients (61.4%) was noted postoperatively reduced bilirubin level, and 39 cases (40.6%) had complete jaundice disappearance. Twenty six of the 39 cases (66.7%) developed recurrent jaundice after complete jaundice disappearance. The factors significantly influenced jaundice disappearance were age at operation approximately 60 days (RR = 1.154, 95% CI = 1.084 - 2.113, p = 0.043), and diameter of bile ductules at the porta hepatis over than 50 microns (RR = 1.815, 95% CI = 1.294 - 2.547, p = 0.001). Recurrent jaundice after complete jaundice disappearance had significant relationship with diameter of bile ductule at the porta hepatis less than 50 microns (RR = 1.650, 95% CI = 1.294 - 2.547, p = 0.041) and recurrent ascending cholangitis (RR = 1.619, 95% CI = 1.019 - 17.729, p = 0.041). **Conclusion:** Investigation with ultrasonography obtained positive findings for BA about 93.3% in the present study. The jaundice clearance rate was about 40.6% and the jaundice recurrence rate was 66.7%. The prognostic factors of jaundice disappearance were age at operation less than 60 days and diameter of bile ductules at the porta hepatis over than 50 microns. The factors influenced occurring of recurrent jaundice including diameter of bile ductules less than 50 microns and repeated ascending cholangitis.

Keywords: Biliary atresia, Ultrasonography, Jaundice clearance rate, Jaundice recurrence rate

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: เพื่อศึกษาแนวทางในการวินิจฉัยโรค บiliary atresia ที่มีผลต่อการรักษา และผลการรักษาในผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีต้น ในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี **วิธีการ:** ศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการตัวเหลืองจากการคั่งของน้ำดีและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคท่อน้ำดีต้น ที่รักษาในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ตั้งแต่ พ.ศ. 2548 ถึง พ.ศ. 2558 **ผล:** ผู้ป่วย 120 ราย (ชาย 57 ราย หญิง 63 ราย) ได้รับการรักษาด้วยโรคท่อน้ำดีต้นในระยะเวลาที่ทำการศึกษา ระดับของน้ำดีรวม (Total Bilirubin) อยู่ระหว่าง 5.46 ถึง 24.71 มิลลิกรัม/เดซิลิตร การตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ให้ผลบวก ในการวินิจฉัยท่อน้ำดีต้น 112 ใน 120 ราย (ร้อยละ 93.3) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยขั้นสุดท้าย โดยการฉีดสีเข้าไปทางเดินระหว่างผ่าตัด (Intraoperative Cholangiography-IOC) พบว่า เป็นท่อน้ำดีต้นชนิดที่ 1, 2 และ 3 คือ 3 (ร้อยละ 2.5) 28 (ร้อยละ 23.3) และ 69 ราย (ร้อยละ 74.2) ตามลำดับ ผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 20) ได้รับการทำ IOC และตัดชิ้นเนื้อของตับเพื่อส่งตรวจเท่านั้น เพราะพบภาวะตับแข็งอย่าง

ชัดเจน แล้วในขณะที่ผ่าตัด ผู้ป่วยที่เหลือ 96 ราย ได้รับการผ่าตัดรักษาด้วย Roux-en-Y Hepaticportoenterostomy 90 ราย (ร้อยละ 93.7) ที่มีท่อน้ำดีต้นทุกชนิด และรักษาโดยการผ่าตัด Hepatic Portocholecystostomy จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 6.3%) ที่มีท่อน้ำดีต้นชนิดที่ 2 ผู้ป่วย 59 ใน 96 ราย (ร้อยละ 61.4) มีระดับของน้ำดีลดลงภายหลังผ่าตัด และในจำนวนนี้มี 39 ราย (ร้อยละ 40.6) หายเหลืองอย่างสิ้นเชิง ผู้ป่วย 26 ใน 39 ราย (ร้อยละ 66.7) กลับมามีอาการตัวเหลือง ตาเหลืองใหม่ หลังจากเคยหายเหลืองอย่างสิ้นเชิง ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการหายเหลืองคือ อายุที่ทำการผ่าตัดประมาณ 60 วัน (RR = 1.154, 95% CI = 1.084 - 2.113, p = 0.043) และเส้นผ่าศูนย์กลางของท่อน้ำดีที่ขั้วตับมากกว่า 50 ไมครอน (RR = 1.815, 95%, CI = 1.294 - 2.547, p = 0.001) ไม่มีความสัมพันธ์กันทางสถิติระหว่างการหายเหลืองกับชนิดของการผ่าตัด ระยะของการเกิดพังผืดที่ตับ การเพิ่มขึ้นของท่อน้ำดีฝอย การใช้ยาสเตียรอยด์ และการอักเสบของทางเดินน้ำดี การเกิดตัวเหลืองซ้ำภายหลังหายเหลืองอย่าง

สิ้นเชิง มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับเส้นผ่านศูนย์กลางของท่อน้ำดีที่ขั้วตับ เล็กกว่า 50 ไมครอน (RR = 1.650, 95% CI = 1.294 - 2.547, p = 0.041) และการเกิดการอักเสบซ้ำของทางเดินน้ำดี (RR = 1.619, 95% CI = 1.019 - 17.729, p = 0.041) **สรุป:** ในการศึกษาครั้งนี้การตรวจด้วยอัลตราซาวด์ให้ผลบวกในการวินิจฉัยท่อน้ำดีตันได้ประมาณร้อยละ 93.3 มีอัตราการหายเหลืออยู่ร้อยละ 40.6 และ อัตราการเกิดตัวเหลืองซ้ำร้อยละ 66.7 ปัจจัยที่มีผลต่อการหายเหลืออยู่ หลังการผ่าตัดแก้ไข ได้แก่ อายุที่ทำการผ่าตัดน้อยกว่า 60 วัน และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของท่อน้ำดีที่ขั้วตับ มากกว่า 50 ไมครอน ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดตัวเหลืองซ้ำ ได้แก่ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของท่อน้ำดีที่ขั้วตับ เล็กกว่า 50 ไมครอน และการอักเสบของทางเดินน้ำดีที่เกิดขึ้นซ้ำหลายครั้ง

คำสำคัญ: ท่อน้ำดีตัน การตรวจด้วยอัลตราซาวด์ อัตราการหายเหลืออยู่ อัตราการเกิดตัวเหลืองซ้ำ

บทนำ

โรคท่อน้ำดีตันในเด็กทารก เป็นโรคที่เกิดจากการตันของทางเดินน้ำดี โดยไม่ทราบสาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพที่ชัดเจนอุบัติการณ์พบประมาณ 1:15,000 - 17,000 ราย ในทวีปยุโรป¹⁻² และเพิ่มขึ้นถึง 1 : 5,000 ราย ในทวีปเอเชีย³ ในช่วงระยะเวลา 30 ปีที่ผ่านมา มีการพัฒนาการผ่าตัดทำทางเดินน้ำดีใหม่ รวมทั้งการผ่าตัดเปลี่ยนถ่ายตับ ทำให้ผลการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ดีขึ้น แต่ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาและการพยากรณ์ของโรค เช่น ขนาดของท่อน้ำดีฝอย ภาวะท่อน้ำดีอักเสบ การใส่ยาสเตียรอยด์ การลดลงของระดับบิลิรูบินในเลือด และระยะของ Liver Fibrosis กลับแตกต่างกันออกไป⁴⁻⁸ นอกจากนี้อายุของผู้ป่วยขณะที่วินิจฉัยและรักษา มีผลต่อการเกิดภาวะตับแข็ง ซึ่งยังไม่มียาผลการรักษาที่ชัดเจน⁹⁻¹³

จากการศึกษาเดิมในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ได้รายงานผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตันในเด็กในปี พ.ศ. 2527 และ 2541^{7,12} ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด และพบว่าลักษณะของท่อน้ำดีและขั้วตับมีผลต่อการรักษาของผู้ป่วย ซึ่งจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไป คณะผู้ศึกษาจึงได้ศึกษาแนวทางในการวินิจฉัยโรค ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา และผลการรักษาในผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตันของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในช่วงระยะเวลา 11 ปีที่ผ่านมา

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

Demographic Data	(N = 120)
Gender	
Male : Female (N : N)	57 : 63
Body weight(g) : mean ± SD	5,082 ± 951.1
Age at operation (days)	
Mean ± SD	101 ± 42.2
Range	42 - 216
Total bilirubin (mg/dl)	
Mean ± SD	11.97 ± 4.09
Range	5.46 - 24.71
Direct bilirubin (mg/dl)	
Mean ± SD	9.36 ± 3.26
Range	5.05 - 22.11
Imaging investigation	
Ultrasonography (n = 120)	
- Non visualised gall bladder	94 (78.3)
- Small gall bladder	18 (15.0)
- Visualised gall bladder and cystic structure	2 (1.7)
- Normal gall bladder and hepatic structure	6 (5.0)
DISIDA scan (n = 9)	
- No excretion of radio-nucleotide	8 (88.9)
- Decreased excretion of radio-nucleotide	1 (11.1)

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เป็นการศึกษาย้อนหลังจากข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กที่เข้ามารักษาด้วยอาการตัวเหลืองจากการคั่งของน้ำดี และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคท่อน้ำดีตัน ในกลุ่มงานศัลยศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 และตรวจรักษาอาการต่อเนื่องที่แผนกผู้ป่วยนอกศัลยกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี โดยคัดผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการตัวเหลืองจากสาเหตุอื่น เช่น ตับอักเสบในทารก และผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตันที่ได้รับการรักษาจากโรงพยาบาลอื่นนอกจากการศึกษานี้ ข้อมูลที่นำมาศึกษา ได้แก่ เพศ น้ำหนัก อายุที่ได้รับการวินิจฉัยและผ่าตัด อาการและอาการแสดงภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค เก็บข้อมูลจากอายุที่ได้รับการวินิจฉัยและการผ่าตัด ระยะเวลาที่ได้รับการผ่าตัด ชนิดของโรคท่อน้ำดีตัน วิธีการผ่าตัด ค่าบิลิรูบินในเลือด อัตราการหายตัวเหลือง อัตราการเกิดตัวเหลืองซ้ำ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยไม่มีอาการตัวเหลือง ภาวะท่อน้ำดีอักเสบ การใส่ยาสเตียรอยด์ ผลพยาธิสภาพ โดยดูจากการเกิดภาวะตับแข็งและเส้นผ่านศูนย์กลางของท่อน้ำดีฝอย สถิติที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ Mean, Standard Deviation, Percentage ใช้ Chi's Square Test, p-value, 95% Confidence Interval เพื่อศึกษาความแตกต่างทางสถิติใน Quantitative และ Qualitative Variable ค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติอยู่ที่ p-value < 0.05 โดยใช้โปรแกรม SPSS การศึกษานี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

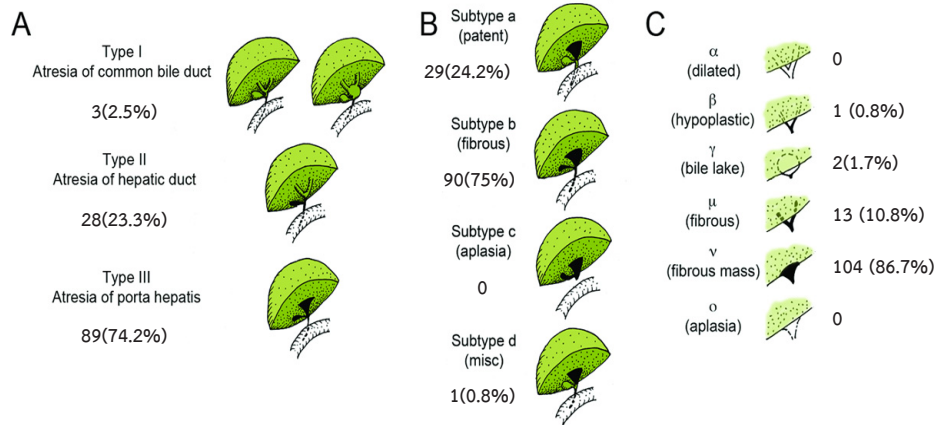
ผล

ข้อมูลทั่วไป พบว่าผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยอาการตัวเหลืองที่ทำการผ่าตัดและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคท่อน้ำดีตัน ทั้งหมด 120 ราย เพศชาย 57 ราย เพศหญิง 63 ราย คิดเป็นสัดส่วน เพศชายต่อเพศหญิง 1 : 1.1 น้ำหนักขณะเข้ารับการผ่าตัดรักษา เฉลี่ย 5,082 ± 951.1 กรัม อายุ เมื่อได้รับการผ่าตัดเฉลี่ย คือ 101 ± 42.2 วัน พบความพิการแต่กำเนิดร่วม 6 ราย เป็น Situs Inversus 1 ราย, โรคท่อน้ำดีตันร่วมกับความผิดปกติของม้าม 1 ราย หัวใจพิการแต่กำเนิด 4 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับค่าเฉลี่ยของ Total Bilirubin 11.97 ± 4.09 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และค่าเฉลี่ยของ Direct Bilirubin 9.36 ± 3.26 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อดูลักษณะของถุงน้ำดีซึ่งจะตรวจเห็นชัดในการเปลี่ยนแปลงในรายที่มีท่อน้ำดีต้น ลักษณะถุงน้ำดีที่คาดว่าท่อน้ำดีต้นคือ การตรวจไม่พบถุงน้ำดี (94 ราย) และถุงน้ำดีมีขนาดเล็ก (18 ราย) รวมผลตรวจที่เป็นบวกทั้งหมด 112 ราย (ร้อยละ 93.33) ลักษณะที่คาดว่าไม่ใช่ท่อน้ำดีต้นคือ พบถุงน้ำดีรวมทั้งท่อน้ำดีชัดเจน (2 ราย) และพบขนาดถุงน้ำดีปกติรวมถึงเนื้อตับปกติ (6 ราย) ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วย DISIDA scan มีทั้งหมด 9 ราย ผลการตรวจให้ผลบวก คือ ไม่พบการขับสาร DISIDA ออกไปน้ลำไส้ 8 ราย ส่วนอีก 1 ราย

พบว่า มี DISIDA ในลำไส้เพียงเล็กน้อย

การผ่าตัดพบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 120 ราย ได้รับการผ่าตัดผู้ป่วย 119 ราย ผ่าตัดโดยเปิดทางหน้าท้องมีเพียง 1 ราย ผ่าตัดโดยการส่องกล้อง ขั้นตอนแรกโดยการฉีดสารทึบรังสีเข้าไปในถุงน้ำดี วัตถุประสงค์เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่ชัด (Intraoperative Cholangiography-IOC) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการทำ IOC พบท่อน้ำดีต้นในผู้ป่วย 120 ราย จำแนกชนิดของท่อน้ำดีต้นตาม Japanese Association of Pediatric Surgeons ค.ศ. 1976¹⁴ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ชนิดของท่อน้ำดีต้น จำแนกตาม Classification of Japanese Association of Pediatric Surgeon 1976 (N = 120)

ผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 20) พบว่ามีภาวะตับแข็งอย่างชัดเจนแล้ว จึงได้ทำเพียง Liver Biopsy โดยไม่ได้รับการผ่าตัดแก้ไขภาวะท่อน้ำดีต้น ผู้ป่วยที่พบว่ายังไม่มีการตับแข็ง 96 ราย ได้รับการผ่าตัดสร้างทางเดินน้ำดีใหม่ โดยวิธี Roux-en-Y Hepatic Portoenterostomy (Kasai's operation)¹⁵ 90 ราย ที่มีท่อน้ำดีต้นทั้ง 3 ชนิด (ร้อยละ 93.7) ซึ่งมีสัดส่วนของ Functionalized : Defunctionalized limb 20 ± 4.0 cm : 40 ± 5.1 เซนติเมตร ที่เหลืออีก 6 ราย ที่มีท่อน้ำดีต้นชนิดที่ 2 (ร้อยละ 6.3) ผ่าตัดสร้างท่อน้ำดีใหม่ โดยใช้วิธี Hepatic Portocholecystostomy (Altman & Lilly's Technique)¹⁶

ภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัดภายใน 1 เดือนแรก พบทั้งหมด 29 ราย (ร้อยละ 30.2) พบลักษณะทางคลินิกของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด 17 ราย (ร้อยละ 14.2) แต่การเพาะเชื้อจากเลือดพบเชื้อแบคทีเรียเพียง 3 ราย คือ Enterococcus Fecalis 2 ราย และ Pseudomonas Aeruginosa 1 ราย พบ Anastomotic Leakage 6 ราย (ร้อยละ 5) ภาวะท่อน้ำดีอักเสบ 3 ราย (ร้อยละ 2.5) ลำไส้เล็กอุดตันหลังผ่าตัด 2 ราย (ร้อยละ 1.7) และ Wound Dehiscence 1 ราย (ร้อยละ 0.8)

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพยาธิสภาพของตับและลำไส้ พบว่า เส้นผ่านศูนย์กลางท่อน้ำดีฝอย มีขนาดเฉลี่ย 216 ± 295.8 ไมครอน ลักษณะของการมีเชื้อฟังไจในตับพบเป็น Stage III มากที่สุด 40 ราย (ร้อยละ 33.3) รองลงมาคือ Stage II, IV, ตามลำดับ และ Bile Duct Proliferation พบ Grade IV มากที่สุด 57 ราย (ร้อยละ 47.5) (ตารางที่ 2) และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของ Bile Ductile ในตำแหน่ง Porta Hepatis 216 ± 295.8 ไมครอน จากการรายงานผลการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วย 89 ราย

ตารางที่ 2 พยาธิสภาพของตับและลำไส้

Pathological findings	Cases (Percentage)
Stage of liver fibrosis (n = 120)	
Stage I	11 (9.2)
Stage II	36 (30.0)
Stage III	40 (33.3)
Stage IV	33 (27.5)
Bile duct proliferation (n = 120)	
Grade I	12 (10.0)
Grade II	34 (28.3)
Grade III	17 (14.2)
Grade IV	57 (47.5)

ผลการรักษาหลังการผ่าตัดระยะยาวได้ตรวจติดตามผลการรักษา โดยดูจากค่า Total และ Direct Bilirubin หลังการผ่าตัดสร้างทางเดินน้ำดีใหม่เป็นระยะ พบว่า ค่า Bilirubin ที่ลดต่ำสุด ตั้งแต่ 51 ถึง 784 วัน ผู้ป่วย 59 ใน 96 ราย มีค่า Bilirubin ลดลง คิดเป็นอัตราการเหลืองลดลง เมื่อเทียบกับก่อนการผ่าตัด (Rate Of Jaundice Reduction) เท่ากับ ร้อยละ 61.4 โดยมีค่าเฉลี่ยการลดลงร้อยละ 29.9 ± 20.33 ในผู้ป่วยที่มีค่า Bilirubin ลดลง 39 ใน 59 ราย หายจากอาการตัวเหลืองโดยสิ้นเชิง ดังนั้น Jaundice Clearance Rate เท่ากับร้อยละ 40.6 ผู้ป่วย 60 ใน 96 ราย

(ร้อยละ 62.5) เกิดภาวะท่อน้ำดีอักเสบหลังผ่าตัด เกิดการอักเสบตั้งแต่ 1 ถึง 6 ครั้ง (เฉลี่ย 2.5 ± 1.7 ครั้ง) มีการใช้ยาสเตียรอยด์ภายหลังผ่าตัดในผู้ป่วยทั้งหมด 25 ราย โดยใช้ยา Prednisolone ขนาดตั้งแต่ 0.5 ถึง 1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ค่าเฉลี่ย 1.7 ± 0.75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

ระยะเวลาการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยตั้งแต่ 98 ถึง 2,592 วัน (เฉลี่ย $122.5 \pm 1,086$ วัน) พบว่า จำนวนวันที่ผู้ป่วยไม่มีอาการตัวเหลืองและไม่มีภาวะทางเดินน้ำดีอักเสบ โดยเฉลี่ย 578 ± 860 วัน พบว่า ระยะเวลาหลังการผ่าตัด 6 เดือน มีอัตราการหายเหลืองและไม่มีการอักเสบของทางเดินน้ำดีมากที่สุด คือ ร้อยละ 69.2 รองลงไปคือ ระยะ 1 ปี 2 ปี และ 3 ปี มีอัตราร้อยละ 58.9, 41.0 และ 33.3 ตามลำดับ พบว่า มีอัตราภาวะเหลืองเกิดขึ้นซ้ำ ร้อยละ 66.7 (26 ใน 39 ราย) ที่อาการหายเหลืองโดยสิ้นเชิง แล้วกลับมามีอาการตัวเหลืองเกิดขึ้นใหม่)

ปัจจัยที่ส่งผลทำให้ผู้ป่วยหายตัวเหลืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุ ที่ทำการผ่าตัดที่น้อยกว่า 60 วัน (RR = 1.514 95% CI = 1.084 - 2.113 p = 0.043) ขนาดของท่อน้ำดีฝอยที่มากกว่า 50 ไมครอน (RR = 1.815 95% CI = 1.294 - 2.547 p = 0.001) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการหายตัวเหลืองกับวิธีการผ่าตัด, Stage Of Liver Fibrosis, Bile Ductular Proliferation, การใช้ยาสเตียรอยด์, ภาวะท่อน้ำดีอักเสบ (ตารางที่ 3) นอกจากนี้ ขนาดของท่อน้ำดีฝอยที่น้อยกว่า 50 ไมครอน และการเกิดภาวะท่อน้ำดีอักเสบซ้ำ (Recurrent Ascending Cholangitis) เท่านั้นที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองซ้ำหลังจากผู้ป่วยหายตัวเหลืองแล้ว (RR = 1.650, 95% CI = 1.294 - 2.547, p = 0.041) และ (RR = 1.619, 95% CI = 1.019-17.729, p = 0.041) ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่ใช้ในการพยากรณ์การหายจากภาวะตัวเหลือง (N = 89)*

Prognostic factors	Cases (Percentage)		RR (95% CI)	P-Value
	Persistent Jaundice	Jaundice Disappearance		
Age at operation			1.514 (1.084 - 2.113)	0.043**
- More than 60 days (n = 18)	14 (77.8)	4 (22.2)		
- Less than 60 days (n = 71)	36 (49.3)	35 (50.7)		
Type of biliary atresia				0.154
- I (n=1)	0 (0)	1 (100.0)		
- II (n=23)	10 (43.5)	13 (56.5)		
- III (n=65)	40 (61.5)	25 (38.5)		
Type of operation			1.140 (0.513 - 2.597)	0.750
- Hepatic portoenterostomy (n = 83)	47 (56.6)	36 (43.4)		
- Hepatic portocholecystostomy (n = 6)	3 (50.0)	3 (50.0)		
Pathologic finding				
Diameter of bile ductules at the porta hepatis				
- Less than 50 micron (n = 30)	24 (80.0)	6 (20.0)	1.815 (1.294 - 2.547)	0.001**
- More than 50 micron (n = 59)	26 (44.1)	33 (55.9)		
Stage of liver fibrosis				0.312
- Stage I (n = 9)	3 (33.3)	6 (66.7)		
- Stage II (n = 32)	20 (62.5)	12 (37.5)		
- Stage III (n = 38)	23 (60.5)	15 (39.5)		
- Stage IV (n = 10)	5 (50.0)	5 (50.0)		
Bile duct proliferation				0.442
- Grade I (n = 10)	3 (33.3)	6 (66.7)		
- Grade II (n = 32)	20 (60.6)	13 (39.4)		
- Grade III (n = 17)	12 (70.6)	5 (29.4)		
- Grade IV (n = 30)	15 (50.0)	15 (50.0)		
Recurrent cholangitis				0.750
- Yes (n = 40)	22 (55.0)	18 (45.0)		
- No (n = 49)	28 (57.1)	21 (42.9)		
Steroid usage				0.180
- Yes (n = 25)	17 (68.0)	8 (32.0)		
- No (n = 64)	33 (51.5)	31 (48.5)		

* คัดเฉพาะผู้ป่วยจำนวน 89 ราย ที่มีรายงานผลทางพยาธิวิทยาถึงขนาดของท่อน้ำดีที่ขั้วตับ

** มีนัยสำคัญทางสถิติ

Prognostic Factors	Cases (Percentage) N=39		RR (95% CI)	P-Value
	Recurrent Jaundice (N = 26)	Jaundice Disappearance (N = 13)		
Age of operation			2.625 (1.214 - 5.675)	0.062
- Less than 60 days (n = 35)	25 (71.4)	10 (28.6)		
- More than 60 days (n = 4)	1 (25.0)	3 (75.0)		
Type of biliary atresia				0.260
- I (n = 1)	0 (0)	1 (100.0)		
- II (n = 13)	10 (76.9)	3 (23.1)		
- III (n = 25)	16 (64.0)	9 (36.0)		
Type of operation				0.202
- Hepatic portoenterostomy (n = 36)	23 (63.9)	13 (36.1)		
- Hepatic portocholecystostomy (n = 3)	3 (100)	0 (0)		
Pathologic finding				
Diameter of bile ductules at the porta hepatis				
- Less than 50 micron (n = 33)	23 (69.7)	10 (55.9)	1.650 (1.294 - 2.547)	0.041*
- More than 50 micron (n = 6)	3 (50.0)	3 (50.0)		
Stage of liver fibrosis				0.672
- Stage I (n = 7)	6 (85.7)	1 (14.3)		
- Stage II (n = 12)	8 (66.7)	4 (33.3)		
- Stage III (n = 15)	9 (60.0)	6 (40.0)		
- Stage IV (n = -5)	3 (60.0)	2 (40.0)		
Bile duct proliferation				0.211
- Grade I (n = 6)	5 (83.3)	1 (16.7)		
- Grade II (n = 13)	6 (46.2)	7 (53.8)		
- Grade III (n = 5)	3 (60.0)	2 (40.0)		
- Grade IV (n = 15)	12 (80.0)	3 (20.0)		
Recurrent cholangitis			1.619 (1.019 - 17.729)	0.041*
- Yes (n = 21)	17 (81.0)	4 (19.0)		
- No (n = 18)	9 (50.0)	9 (50.0)		
Steroid usage			0.923 (.0512 - 1.663)	0.779
- Yes (n = 8)	5 (62.5)	3 (37.5)		
- No (n = 31)	21 (67.7)	10 (32.3)		

*มีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้บ่งชี้ลักษณะทางคลินิกในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตันในเด็กทารก โดยการตรวจระดับบิลิรูบินในเลือด พบว่าระดับ total bilirubin อยู่ในช่วง 5.46 - 24.71 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ซึ่งพบว่าใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบระดับ total bilirubin อยู่ในช่วง 6 - 25 มิลลิกรัม/เดซิลิตร^{7,12,17} อายุผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยอยู่ระหว่าง 42 - 216 วัน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตันมีระดับ direct bilirubin ในเลือดไม่ต่ำกว่า 5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (มีค่าระหว่าง 5.05 - 22.11 มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

การตรวจ DISIDA scan เพื่อการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตัน มีผู้รายงานว่ามี sensitivity และ specificity สูงมากในการวินิจฉัยโรคนี้¹² แต่ในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจด้วยมี DISIDA scan ส่วนใหญ่ เลือกใช้วิธีการฉีดสารทึบรังสีเข้าถุงน้ำดี เพื่อพิสูจน์ท่อน้ำดีตัน เพราะผู้ป่วยมาตรวจ

ครั้งแรกเมื่ออายุมากแล้ว อีกทั้งการตรวจ DISIDA scan ต้องส่งไปตรวจที่โรงพยาบาลอื่น ซึ่งต้องเสียเวลาในการรอตรวจนาน ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงมีผู้ป่วยได้รับการศึกษาด้วยวิธีนี้เพียง 9 ราย (ร้อยละ 7.5) จากผู้ป่วยทั้งหมด

ในการวินิจฉัยผู้ป่วยโดยการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ พบว่าการวินิจฉัยขึ้นอยู่กับขนาดและลักษณะของถุงน้ำดีที่พบ ลักษณะบ่งชี้โรคท่อน้ำดีตันคือ ไม่พบถุงน้ำดีหรือถุงน้ำดีขนาดเล็กมาก ส่วนการพบ triangular cord sign ในบริเวณ portal plate¹⁸ ขึ้นอยู่กับประสบการณ์ของรังสีแพทย์ในการตรวจวินิจฉัย จึงถือได้ว่าการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ สามารถตรวจวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตันได้ดีในระดับหนึ่ง แต่อย่างไรก็ตาม gold standard ของการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตัน คือ IOC ซึ่งเป็นการตรวจที่ให้ definite diagnosis ผู้ป่วยทุกราย ในการศึกษาครั้งนี้ได้รับการตรวจวินิจฉัยขั้นสุดท้ายด้วย IOC

การผ่าตัดรักษาขึ้นอยู่กับพยาธิสภาพของตับ เมื่อทำการผ่าตัด วินิจฉัยด้วย IOC หากพบลักษณะตับแข็งอย่างชัดเจน ผู้ป่วยจะได้รับการส่งต่อเพื่อผ่าตัดเปลี่ยนตับ ในการผ่าตัดสร้างทางเดินน้ำดีใหม่ของผู้ป่วยท่อน้ำดีตันทุกชนิด ส่วนใหญ่ใช้ hepatic portoenterostomy ยกเว้นในผู้ป่วยท่อน้ำดีตัน type II บางรายที่มีลักษณะ atresia of hepatic duct และ patent common bile duct จะใช้วิธี hepatic portocholecystostomy ซึ่งให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด hepatic portocholecystostomy มีจำนวนน้อย ทำให้ยังไม่อาจสรุปผลการรักษาที่แท้จริงได้

ในการผ่าตัดรักษาโรคท่อน้ำดีตัน ผู้ป่วยบางราย ผลการรักษาอยู่ในเกณฑ์ดี หายจากอาการตัวเหลือง และบางรายกลับมามีอาการตัวเหลืองซ้ำอีก มีผู้เสนอความเห็นถึงปัจจัยที่มีผลต่อการหายเหลือง และการกลับเกิดตัวเหลืองซ้ำ คือขนาดของท่อน้ำดีบริเวณขั้วตับที่เล็กกว่า 50 ไมครอน จะระบายน้ำดีบริเวณขั้วตับได้ไม่ดี¹⁵⁻²⁰ ถ้าขนาดของท่อน้ำดีมากกว่า 150 - 300 ไมครอน จะระบายน้ำดีออกได้ดี และมีการพยากรณ์โรคที่ดี¹⁰⁻²¹ แต่ในบางรายงานกลับไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว²²⁻²⁶ ในการศึกษาครั้งนี้พบอัตราผู้ป่วยหายเหลืองหลังการผ่าตัด ร้อยละ 40.6 ซึ่งใกล้เคียงกับหลายการศึกษา^{3,25,27-31} (ตารางที่ 5) และมีอัตราเกิดภาวะตัวเหลืองซ้ำ ร้อยละ 33.3 ของผู้ป่วยที่เคยหายเหลืองแล้ว

ตารางที่ 5 ผลการรักษาโรคท่อน้ำดีตัน

ผู้รายงาน	ประเทศ	จำนวน (ราย)	อายุเฉลี่ย ที่ทำผ่าตัด (วัน)	ปีที่ทำการศึกษา	อัตราการหายเหลือง (ร้อยละ)
North America					
Schneider et al ²⁷	USA	104	61	1997 - 2000	40
Superina et al ²⁸	USA	136	64	2004 - 2010	46
Europe					
Serinet et al ²⁹	France	271	57	1997 - 2002	40
Davenport et al ³⁰	England and Wales	443	59	1999 - 2009	46
Asia					
Nio et al ²⁵	Japan	242	79.7	1953 - 2009	54.5
Hsiao et al ³	Taiwan	75	55	2004 - 2005	59
Sangkhaat et al ³¹	Thailand	62	78	1988 - 2001	33.4
Sookpotarom et al ³²	Thailand	75	90.2	1996 - 2002	50.67
Current study	Thailand	96	101	2006 - 2015	40.6

อายุที่ทำการผ่าตัดที่มากกว่า 60 วัน มีผลต่อการหายจากภาวะตัวเหลือง ซึ่งมีการรายงานจากการศึกษาของ Nio²⁵ พบว่า การผ่าตัดเมื่ออายุที่มากขึ้นการหายจากภาวะตัวเหลืองจะลดลง ผ่าตัดเมื่ออายุ 1 - 2 เดือน มีอัตราการหายเหลือง ร้อยละ 69.8 และลดลงเหลือร้อยละ 57 เมื่อผ่าตัดอายุ 2 - 3 เดือน จากหลายการศึกษาพบระยะเวลาที่เหมาะสมอยู่ที่ 70 - 90 วัน²⁴ Altman²⁶ ให้ระยะเวลาผ่าตัดสูงสุดถึง 120 วัน จึงจะมีผลต่อการหายตัวเหลือง โดยขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งผลโดยตรง นอกเหนือจากอายุที่ทำการผ่าตัดรักษา เช่น stage of liver cirrhosis, bile ductular proliferation^{8,13} ที่มีผลต่อการหายจากภาวะตัวเหลือง แต่ในการศึกษาครั้งนี้พบว่า stage of liver cirrhosis และ bile ductular proliferation ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดในแต่ละกลุ่มอายุ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในผู้ป่วยที่พบภาวะตับแข็งภายนอก ซึ่งผลพยาธิวิทยาตับแข็งระยะที่ 4 และมี bile ductular proliferation ระดับที่ 4 ก็จะไม่ได้ทำการผ่าตัดสร้างท่อน้ำดีใหม่ ทำให้ไม่มีผลต่อพยากรณ์โรคในการหายเหลืองและการเกิดภาวะเหลืองซ้ำ

การใช้ยาสเตียรอยด์ในการศึกษาเชื่อว่ามีการเกิด "Blast therapy"²⁰ ทำให้น้ำดีผ่านท่อน้ำดีฝอยในตับ ช่วยลดระดับบิลิรูบิน และลดการอักเสบของตับ ซึ่งเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้การรักษาดีขึ้น แต่ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์กับการหายจากภาวะตัวเหลือง และภาวะตัวเหลืองซ้ำ หลังจากหายตัวเหลืองแล้วเนื่องจากจำนวนผู้ป่วย และขนาดยาที่ใช้จำนวนน้อยเกินไป

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า สองในสามของผู้ป่วยเกิดตัวเหลืองซ้ำหลังจากเคยหายตัวเหลืองแล้ว โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ขนาดของท่อน้ำดีฝอยบริเวณขั้วตับที่ขนาดเล็กกว่า 50 ไมครอน ซึ่งส่งผลโดยตรงต่อการระบายของน้ำดี และการเกิดภาวะท่อน้ำดีอักเสบซ้ำ ซึ่งในทุกๆ ครั้งที่เกิดการอักเสบ จะเกิดการบาดเจ็บต่อเซลล์ตับ และท่อน้ำดี ซึ่งจะส่งผลโดยตรงต่อดับ ทำให้มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดตัวเหลืองซ้ำ

สรุป

แนวทางในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตันด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าระดับ total และ direct bilirubin อยู่ในช่วง 5.46 - 24.71 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในขณะที่การตรวจด้วยอัลตราซาวนด์พบลักษณะที่บ่งชี้ท่อน้ำดีตัน ร้อยละ 93.3 ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาโรคท่อน้ำดีตัน ที่ทำให้หายตัวเหลืองคือ ขนาดท่อน้ำดีฝอยบริเวณขั้วตับที่ขนาดมากกว่า 50 ไมครอน และอายุที่ได้รับการผ่าตัดน้อยกว่า 60 วัน ในขณะที่ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดตัวเหลืองซ้ำคือ ขนาดท่อน้ำดีฝอยบริเวณขั้วตับที่ขนาดเล็กกว่า 50 ไมครอน และการเกิดภาวะท่อน้ำดีอักเสบซ้ำ ผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยมีค่าบิลิรูบินในเลือดลดลง ร้อยละ 61.4 ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดสร้างทางเดินน้ำดีใหม่ โดยมีอัตราการลดลงเฉลี่ยร้อยละ 29.9 ± 20.33 ของระดับบิลิรูบินในเลือดก่อนการผ่าตัด อัตราที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะหายตัวเหลืองนาน 6 เดือน, 1 ปี, 2 ปี และ 3 ปีหลังการผ่าตัด คือ ร้อยละ 69.2 58.9 41.0 และ 33.3 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่หายตัวเหลืองอย่างสิ้นเชิงพบได้ ร้อยละ 40.6 และพบภาวะตัวเหลืองซ้ำ ร้อยละ 66.7 ของผู้ที่เคยหายเหลืองแล้ว

References

1. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000; 355: 25-9.
2. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96. *J Hepatol* 1999; 31: 1006-13.
3. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008; 47: 1233-40.
4. Vejchapipat P, Passakonirin R, Sookpotarom P, Chittmitrapap S, Poovorawan Y. High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007; 42:2102-5.
5. Tyraskis A, Davenport M. Steroids after the Kasai procedure for biliary atresia: the effect of age at Kasai portoenterostomy. *Pediatr Surg Int* 2016; 32:193-200.
6. Muraji T, Higashimoto Y. The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy. *J Pediatr Surg* 1997;32:1103-6.
7. Watanatittan S. Reconstructive surgery for biliary atresia: a personal experience. *Bull Dept Med Serv* 1984;9: 131-42.
8. Gong C, Ping X, Shan Z. A pathological scoring system in the diagnosis and judgement of prognosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2015;12:2119-23.
9. Gautier M, Eliot N. Extrahepatic biliary atresia. Morphological study of 98 biliary remnants. *Arch Pathol Lab Med*1981;105: 397-402.
10. Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. *Pediatrics* 2009; 123:1280-6.
11. Masaki N, Hideyuki S, Motoshi W, Takuro K, Kotaro N, Hiromu T. Impact of age at Kasai operation on short- and long-term outcomes of type III biliary atresia at a single institution. *J Pediatr Surg* 2010 ;45: 2361-3.
12. Watanatittan S. Diagnostic problem in infantile cholestatic jaundice. *Thai J Surg* 1998;19:45-50.
13. Pierre R, John C. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in Infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:357-62.
14. Hays DM, Kimura K. Biliary atresia : new concepts of management. *Curr Prob Surg* 1981; 18: 546-608.
15. Kasai M, Kimura S, Asakusa Y. Surgical treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1968;3:665-75.
16. Altman RP, Lilly JR. Technical details in the surgical correction of extra hepatic biliary atresia. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140:953-6.
17. Watanatittan S. Cholestasis jaundice in infancy:diagnostic experience. *Bull Dept Med Serv* 1994;19:77-86.
18. Choi SO, Park WH, Lee HJ, Woo SK. "Triangular cord": a sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 363-6.
19. Suruga K, Miyano T, Kitahara T, Kojima Y, Fukuda Y. Treatment of biliary atresia: a study of our operative results. *J Pediatr Surg* 1981;16; 621-6.
20. Davenport M, Howard ER. Macroscopic appearance at portoenterostomy -a prognostic variable in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1387-90.
21. Howard ER, Driver M, McClement J, Mowat AP. Results of surgery in 88 consecutive cases of extrahepatic biliary atresia. *J R Soc Med* 1982; 75:408-13.
22. Kimura K, Tsugawa C, Kubo M, Matsumoto Y, Ipoh H. Technical aspects of hepatic portal dissection in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1979; 14:27-32.
23. Tan CE, Davenport M, Driver M, Howard ER. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg*1994;29: 1459-64.
24. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspect. *Semin Pediatr Surg* 2012; 21:175-84.
25. Nio M, Sasaki H, Wada M, Kazama T, Nishi K, Tanaka H. Impact of age at Kasai operation on short- and long-term outcomes of type III biliary atresia at a single institution. *J Pediatr Surg* 2010; 45:2361-3.
26. Altman RP, Lilly JR, Greenfel J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997; 226: 348-53.
27. Shneider BL, Brown MB, Haber B, Whittington PF, Schwarz K, Squires R, et al. A multicenter study of the outcomes of biliary atresia in the United States, 1997-2000. *J Pediatr* 2006; 148: 467-74.
28. Superina R, Magee JC, Brandt ML, Healey PJ, Tiao G, Ryckman F, et al. The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatportoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival. *Ann Surg* 2011; 254:577-85.
29. Serinet MO, Broué P, Jacquemin E, Lachaux A, Sarles J, Gottrand F, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002. *Hepatology* 2006;44:75-84.
30. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg* 2011; 46:1689-94.
31. Sangkhathat S, Patrapinyokul S, Tadtayathikom K, Osatakul S. Peri-operative factors predicting the outcome of hepatic porto-enterostomy in infants with biliary atresia. *J Med Assoc Thai* 2003;86:224-31.
32. Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmitrapap S, Sookpotarom P, Chongsrisawat V, Chandrakamol B, et al. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience from one institution. *Asian J Surg* 2006; 29:188-92.