



การวัดความยืดหยุ่นของตับโดยใช้เครื่องไฟโบรสแกนเพื่อการวินิจฉัยภาวะตับแข็งในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง

สุภัทศรี เศรษฐสินธุ์ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์ทางเดินอาหาร^{1*}

บุษบา ศุภวัฒน์ธนบดี วทม. ชีวสถิติ²

¹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

² ฝ่ายส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: supatsri9@hotmail.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: วินิจฉัยภาวะตับแข็งในกลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังโดยการวัดค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับ โดยวิธีไฟโบรสแกน

วิธีดำเนินการวิจัย: การวิจัยเป็นแบบ Prospective descriptive study ศึกษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังชนิดบีหรือซี ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันสะสมในตับ ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากสุรา และกลุ่มอาสาสมัครที่มารักษาที่คลินิกโรคตับและตรวจไฟโบรสแกน ณ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช โดยผู้วิจัยดำเนินการคัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเข้าและตรวจไฟโบรสแกนที่หน่วยทางเดินอาหาร เพื่อวัดค่าความยืดหยุ่นของตับเป็นกิโลพาสคาล (kPa) และประเมินภาวะตับแข็ง

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยทั้งหมด 102 ราย อายุตั้งแต่ 20-82 ปี และกลุ่มอาสาสมัคร 16 ราย (ร้อยละ 15.6) กลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากสาเหตุต่าง ๆ 69 ราย (ร้อยละ 67.6) และกลุ่มผู้ป่วยตับแข็ง 17 ราย (ร้อยละ 16.6) ค่าความยืดหยุ่นของตับของผู้ป่วยตับแข็ง ตับอักเสบเรื้อรังและอาสาสมัครมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 33.9 ± 19 , 6.5 ± 2.8 และ 4.2 ± 2.5 kPa ตามลำดับ โดยกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งมีค่าความยืดหยุ่นของตับมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญ (33.9 ± 19 และ 6.5 ± 2.8 kPa; $p < 0.005$) และกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งระยะท้ายมีค่าความยืดหยุ่นของตับมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญ (43.4 ± 16 และ 24.16 ± 17 kPa; $p = 0.035$) พบว่าค่าความยืดหยุ่นของตับที่จุดตัดเท่ากับ 13 จะช่วยในการวินิจฉัยตับแข็งในระยะเริ่มโดยมีค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.924 ค่าทำนายผลบวกและค่าทำนายผลลบร้อยละ 83.3 และ 97.6 ตามลำดับ

สรุป: ค่าความยืดหยุ่นของตับที่เท่ากับ 13 kPa เป็นค่าที่เหมาะสมในการที่ใช้แยกผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มแรกออกจากผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง



Utility of Liver Stiffness Measurement by Transient Elastography (Fibroscan) for the Diagnosis of Cirrhosis in Chronic Hepatitis

Supatsri Sethasine MD^{1*}

Busaba Supawattanabodee MSc (Biostatistics)²

¹ Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

² Research Facilitation Division, Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

* Corresponding authors, email: supatsri9@hotmail.com

Abstract

Objective: To diagnose the cirrhosis in chronic hepatitis patients by liver stiffness measured by transient elastography (Fibroscan)

Methods: A prospective descriptive study comprised 102 adult patients underwent transient elastography during July 2009 in liver clinic at BMA Medical College and Vajira Hospital. There were a comprising of chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, NASH, alcoholic hepatitis and healthy subjects. Liver stiffness measurement was performed. An investigator was blinded whether they were cirrhosis or not. The main outcomes measured were liver stiffness measurement value presented as kilopascal (kPa) and the presence of liver cirrhosis

Results: There were 102 patients who aged between 20-82 years that were divided into 16 normal volunteer (15.6%), 69 chronic hepatitis patients (67.6%) and 17 cirrhotic patients (16.6%). Liver stiffness of cirrhosis, chronic hepatitis and normal volunteer were 33.9, 6.5 and 4.2 kPa respectively. In cirrhotic patients, liver stiffness measurement resulted in the range from 10.4 to 75 kPa. Mean kPa of cirrhotic patients was significantly higher than chronic hepatitis patients (33.3 Vs 6.5; $p < 0.005$). Furthermore, decompensated cirrhotic patients had significantly higher mean of kPa than compensated cirrhosis (43.4 Vs 24.16; $p = 0.035$). Area under the receiver operating characteristic curve was 0.924 for a diagnosis of cirrhosis by using a cut-off value at 13 kPa. This cut-off value gave a positive predictive value and a negative predictive value of 83.3 and 97.6 % respectively.

Conclusion: Liver stiffness measurement by transient elastography using a cut-off value at 13 kPa could be utilized for the diagnosis of early cirrhosis in chronic hepatitis patients.

Keywords: cirrhosis, liver stiffness measurement, chronic hepatitis

บทนำ

การดูแลรักษาผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังนั้นมีจุดประสงค์เพื่อต้องการให้หายจากโรคและป้องกันการเกิดตับแข็ง การศึกษาในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังพบว่าระยะของพังผืดในเนื้อตับและปริมาณการเกิดพังผืดในเนื้อตับจะเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่จะบ่งชี้การพยากรณ์โรคและประสิทธิผลของการรักษา^{1,2} ปริมาณพังผืดที่มากจะนำไปสู่ภาวะตับแข็งเป็นที่ทราบกันว่าภาวะแทรกซ้อนของโรคตับส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง สำหรับผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งระยะแรกอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับ ตับวาย ตลอดจนเสียชีวิตพบประมาณร้อยละ 3, 4 และ 3 ตามลำดับ³ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องหาเครื่องมือที่สามารถพยากรณ์การเกิดพังผืดในตับที่แม่นยำเพื่อการวินิจฉัยตับแข็งในระยะเริ่มแรก ตลอดจนเพื่อให้เริ่มการรักษาได้อย่างรวดเร็วเพื่อจะสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนของตับแข็งได้

โรคตับแข็งมีเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกจากการตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือผลการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) ที่มีลักษณะบ่งชี้ ซึ่งถ้าผู้ป่วยมีเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งจะมีความแม่นยำในการวินิจฉัยตับแข็งถึงร้อยละ 70³ ในปัจจุบันถึงแม้การเจาะพิสูจน์เนื้อตับโดยการเจาะตับเป็นวิธีหนึ่งในการประเมินพังผืด^{4,5} แต่การเจาะตับเป็นหัตถการที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดในบางครั้ง ตลอดจนเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรงถึงแก่ชีวิตได้⁶ นอกจากนี้ ยังมีข้อจำกัดจากคามผิดพลาดในการสุ่มตรวจ (sampling errors) จากการเจาะ โดยเฉพาะถ้าได้ชิ้นเนื้อขนาดเล็ก (fragmented tissue) ยังผลให้เกิดผลลบลงได้ร้อยละ 30⁷⁻⁸ นอกจากนี้ การเจาะพิสูจน์เนื้อตับยังต้องอาศัยแพทย์โรคตับที่มีประสบการณ์และความชำนาญในการทำหัตถการและพยาธิแพทย์ที่มีความชำนาญในการอ่านผลชิ้นเนื้อ พบว่าการประเมินพังผืดโดยวิธีเจาะตับอาจมีความผิดพลาดได้ถึงร้อยละ 20⁹ นอกจากนี้ยังไม่สามารถทำได้บ่อยจึงไม่นิยมใช้ในการติดตามการดำเนินโรคหลังการรักษา และผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะท้องมานเกล็ดเลือดต่ำหรือการแข็งตัวของเลือดผิดปกติร่วมด้วยทำให้ไม่สามารถทำการตรวจชิ้นเนื้อตับได้^{4,5,10} ตลอดจนอาจมีโรคอื่นร่วมที่อาจมีความเสี่ยงเพิ่มในการเจาะชิ้นเนื้อตับ เช่น โรคไตวายเรื้อรัง โรคเลือด เป็นต้น

การวินิจฉัยตับแข็งในทางคลินิกโดยใช้เครื่อง ultrasound พบว่ามีความแม่นยำเพียงร้อยละ 72-88 เท่านั้นในการวินิจฉัยตับแข็ง และยังมีปัจจัยของ interobserver variability รวมทั้งความทันสมัยของเครื่องมือเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย ปัจจัยดังกล่าวอาจทำให้การวินิจฉัยภาวะตับแข็งได้น้อยจากความเป็นจริง นอกจากนั้น การเจาะเลือดวัด serum markers ต่าง ๆ และนำค่ามาคำนวณคะแนนเพื่อพยากรณ์การเกิดตับแข็งนั้น ถึงแม้ว่ามีความแม่นยำสูงแต่ส่วนใหญ่ใช้เฉพาะในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังและมีปัจจัยหลายอย่างที่ส่งผลต่อการตรวจ markers เหล่านี้¹¹⁻¹⁵

ด้วยเหตุผลที่กล่าวมาจึงมีความจำเป็นที่ต้องหาเครื่องมือที่ไม่มีความเสี่ยงต่อผู้ป่วย (non-invasive instrument) ซึ่งมีความแม่นยำในการประเมินสภาพการเกิดพังผืดของตับโดยมีความจำเพาะกับเนื้อตับ สามารถทำได้ง่าย เชื่อถือได้และราคาไม่แพง การตรวจ transient elastography เป็นเครื่องมือใหม่ที่ไม่อันตรายและมีเทคนิคที่ทำให้ไม่ยากในการประเมินสภาพการเกิดพังผืดของตับโดยใช้หลักการวัดความยืดหยุ่นของตับ (liver stiffness measurement)¹⁶⁻²¹

การวัดความยืดหยุ่นของตับเป็นวิธีที่น่าเชื่อถือในการประเมินพังผืดของตับโดยสามารถวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับทั่ว ๆ ไป ปริมาณพื้นที่ที่วัดจะมากกว่าพื้นที่ที่ทำการพิสูจน์เนื้อตับโดยการเจาะตับประมาณ 100 เท่า นอกเหนือจากนั้นยังเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการติดตามการดำเนินโรค โดยจากการศึกษาในประเทศพบว่าความไวและความจำเพาะของไฟโบรสแกนในการวินิจฉัยพังผืดโรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซีและจากสาเหตุอื่นๆ ที่มีผลการเจาะพิสูจน์เนื้อตับในระดับพังผืด F2 อยู่ที่ร้อยละ 67-82 และ 79-89 ตามลำดับ^{15,17,22} การวัดพังผืดโดยวิธีนี้สามารถทำได้ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังทั่วไปที่มาจากหลายสาเหตุด้วยกันและเป็นเครื่องมือที่ทันสมัยล่าสุดในปัจจุบัน

ผู้วิจัยมีจุดประสงค์ที่จะศึกษาค่าความยืดหยุ่นของตับด้วยวิธี transient elastography โดยการใช้เครื่องไฟโบรสแกนเพื่อใช้วินิจฉัยผู้ป่วยตับแข็งในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนา

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรังชนิดบีหรือซี ตับอักเสบเรื้อรังจากไขมันสะสมในตับ หรือตับอักเสบเรื้อรังจากสุราทุกรายที่มารับการรักษาที่คลินิกโรคตับ ณ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2552 – มิถุนายน พ.ศ. 2554 และได้รับการตรวจไฟโบรสแกน

เกณฑ์การคัดเข้า

ผู้ป่วยอายุ 18-60 ปี ที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังทุกรายที่ตรวจรักษาในคลินิกโรคตับ

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนมาก (ดัชนีมวลกายมากกว่า 40 kg/m^2) ซึ่งเป็นอุปสรรคในการวัดด้วยวิธีนี้
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะท้องมาน ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้การวัดค่าพังผืดเนื้อตับคลาดเคลื่อน

นิยามตัวแปร

ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าของค่าปกติในระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน โดยอาจมีสาเหตุจากไวรัสตับอักเสบบีหรือซี สุรา ไขมันสะสมในตับหรือจากสาเหตุอื่น

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคตับแข็ง ใช้ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้

1. ผู้ป่วยที่ตรวจร่างกายพบลักษณะของตับแข็ง และมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ภาวะตับแข็ง
2. ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบลักษณะของตับแข็ง เช่น ม้ามโตหรือผิวดตับไม่เรียบ
3. ตรวจพิสูจน์พังผืดเนื้อตับ

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคตับแข็งวิธีใหม่ โดยวัดค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับ ค่าที่ได้จากการคำนวณจากความเร็วคลื่นในสูตร $E=3pv^2$ หน่วยเป็นกิโลพาสคาล (kilopascal)

การดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าเพื่อตรวจไฟโบรสแกนที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โดยผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องงดอาหารมาใช้เวลาในการตรวจประมาณ 10-15 นาทีต่อราย ผู้วิจัยหลักเป็นผู้ดำเนินการตรวจโดยไม่ทราบว่าเป็นผู้ป่วยแต่ละรายมีภาวะตับแข็งหรือไม่ การตรวจไฟโบรสแกน โดยเครื่อง Fibroscan R (Echosens, Paris, France) ในผู้ป่วยแต่ละรายจะวัดทั้งหมด 10 ครั้งโดยความผันแปรของค่าที่วัดทั้ง 10 ค่า จะต้องไม่เกินร้อยละ 30 ของค่าค่ามัธยฐานโดยแสดงเป็นค่า interquartile range (IQR)⁷

หลักการของเครื่องและวิธีการตรวจดังนี้

เป็น non-invasive instrument ที่ใช้หลักการของคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound-based technology) ที่มีสัญญาณสำหรับวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับ (liver stiffness measurement) โดย transducer probe อยู่ระหว่างช่องซี่โครงบริเวณชายโครงขวาซึ่งเป็นบริเวณตับกลีบขวาของผู้ป่วย probe จะสื่อสารสัญญาณความถี่ที่มี amplitude และความถี่ต่ำ (50 Hz) สัญญาณจะถูกเปลี่ยนโดย transducer เป็น elastic shear wave ผ่านไปยังเนื้อตับ ซึ่งจะสามารถวัดออกมาในรูปของความเร็วคลื่น (velocity) ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับความยืดหยุ่นของเนื้อตับ (elastic modules) หน่วยเป็น กิโลพาสคาล (kilopascals, KPa) ดังสมการ $E = 3pv^2$ โดย v = shear velocity, p = mass density (constant for tissue) และ E = elastic modules

เนื้อที่มีความยืดหยุ่นน้อยจะมีความเร็วของ shear wave มากตามทำให้ค่าของ KPa สูงตามไปด้วย ลักษณะเด่นของเครื่องมือจะเป็น non-invasive สามารถทำได้หลายครั้งและทำได้หลายตำแหน่งในเนื้อตับเครื่องจะวัดค่าที่แม่นยำประมาณ 10 ค่า โดยค่าที่ได้จะเป็นค่าเฉลี่ย (2.5-75 KPa) ในผู้ป่วยแต่ละคนและพื้นที่ตรวจวัดแต่ละครั้งจะมากกว่าเนื้อที่ของการหาพังผืดของเนื้อตับโดยการเจาะพิสูจน์เนื้อตับถึง 100 เท่า โดยการศึกษาที่ผ่านมามีการประเมิน intraobserver และ interobserver agreement โดยวัดค่า correlation coefficient (ICC) ~ 0.98 (95% CI, 0.977-0.987) โดยค่ามาตรฐานความยืดหยุ่นเนื้อตับของคน

ปกติ ~ 4.8 KPa (range 2.5-6.9) โดยในเพศชายค่าประมาณ ~ 5.2 ± 0.7 KPa ในเพศหญิงค่าประมาณ ~ 4.5 ± 1.0 KPa

ข้อจำกัดของเครื่อง

1. ความลึกของสัญญาณที่ผ่านเข้าเนื้อตับ ซึ่ง probe ของเครื่องสามารถวัดพื้นที่เนื้อตับได้ในความกว้าง 1 เซนติเมตร ความลึก 4 เซนติเมตร ซึ่งถ้านับจากผิวหนังลงไปบริเวณที่วัดได้จะอยู่ระหว่าง 2.5 – 6.5 เซนติเมตร ดังนั้นผู้ป่วยที่อ้วนมาก (ดัชนีมวลกายมากกว่า 28 kg/m^2) หรือผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องอาจทำให้สัญญาณไปไม่ถึงเนื้อตับ

2. ผู้ป่วยที่ช่องซี่โครงแคบ (narrow intercostal space) อาจขัดขวางการส่งให้สัญญาณ

ความเที่ยงตรงของ transient elastography ประกอบด้วย 2 ปัจจัยคือ

1. ช่วงระยะพิสัย (interquartile range; IQR) เป็นช่วงที่บอกถึงความผันแปร ของค่าที่วัดทั้ง 10 ค่า ซึ่งโดยปกติจะไม่เกินร้อยละ 30 ของค่า median KPa

2. Ratio of the number of successful measurement to the total number of acquisitions ควรได้อย่างต่ำร้อยละ 60

การเก็บรวบรวมข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

การวิเคราะห์และการนำเสนอข้อมูลแบ่งเป็น 2 ส่วนตามชนิดของข้อมูล

1. ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่

1.1. ค่าความยืดหยุ่นของตับ รายงานเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเทียบกับค่ามาตรฐานความยืดหยุ่นเนื้อตับของคนปกติ โดยแยกตามเพศ

1.2. ความเที่ยงตรง (validity) ของพังผืดเนื้อตับจะรายงานเป็นค่ามัธยฐานและช่วงระยะพิสัย (interquartile range; IQR) เทียบกับเกณฑ์ที่กำหนดโดยใช้ Student's t-test หรือ Mann-Whitney U test โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.005$

2. ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ สาเหตุของโรคตับอักเสบแข็งตับแข็ง เพศ รายงานเป็นร้อยละหรือสัดส่วน

ผลการวิจัย

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจไฟโบรสแกน ทั้งหมด 102 ราย อายุตั้งแต่ 20-82 ปี ประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ไขมันสะสมในตับ ตับอักเสบจากสุรา พาหะของไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 69 ราย (ร้อยละ 67.6) และกลุ่มผู้ป่วยตับแข็ง 17 ราย (ร้อยละ 16.6) และกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่พบโรคตับจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 15.6) ทำการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับ (kPa) เมื่อเปรียบเทียบค่าความยืดหยุ่นของตับพบว่าค่าความยืดหยุ่นของตับของกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งมากกว่ากลุ่มตับอักเสบเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญ (33.3 และ 6.5 kPa ; $p < 0.005$) และค่าความยืดหยุ่นของตับของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังมีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (6.5 และ 4.2 kPa ; $p < 0.003$) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1:

แสดงค่าความยืดหยุ่นของตับโดยใช้เครื่อง ไฟโบรสแกนของผู้ที่เข้าทำการศึกษา ทั้งหมด

กลุ่มประชากรที่ศึกษา	ความยืดหยุ่นของตับ (kPa) Mean $\pm$ SD (range)	p-value*
ผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง	6.5 ± 2.8 (2.8-18.8)	
ผู้ป่วยโรคตับแข็ง	33.3 ± 19 (10.4-75)	<0.005
อาสาสมัคร	4.2 (2.8-6.6)	<0.003

*เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคตับอักเสบเรื้อรัง

โดยมีอุบัติการณ์ของตับแข็งในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับอักเสบร้อยละ 19.7 โดยการวินิจฉัยตับแข็งทางคลินิกทำได้โดยการตรวจเลือด หรือ ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงพบมีตับไม่เรียบ ขนาดของตับเล็ก ขนาดม้ามโต หรือตรวจพบมีเส้นเลือดขดในหลอดเลือดดำอย่างใดอย่างหนึ่ง

ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งทั้งหมด 17 รายพบมีค่าความยืดหยุ่นของตับอยู่ระหว่าง 10.4-75 kPa ผู้ศึกษาได้แบ่งผู้ป่วย เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มตับแข็งระยะแรก (compensated cirrhosis) จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 52.9) และกลุ่มตับแข็งระยะท้าย (decompensated cirrhosis) จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 47.05) พบค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่นของ

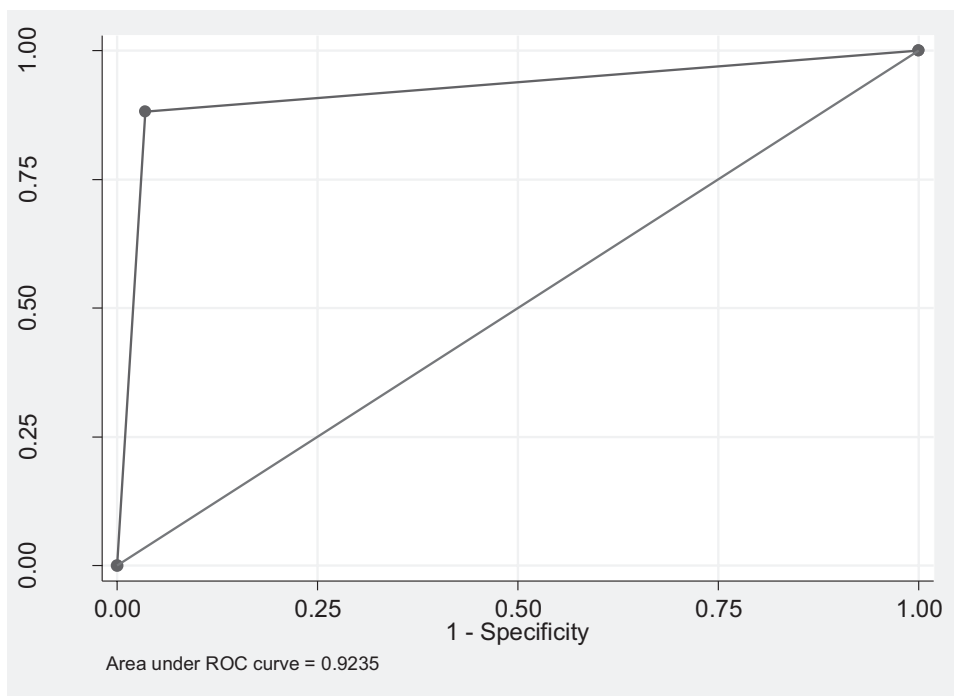
ตับของกลุ่มตับแข็งระยะท้ายมากกว่ากลุ่มตับแข็งระยะแรก อย่างมีนัยสำคัญ (43.4 ± 16 kPa และ 24.16 ± 17 kPa; $p = 0.035$) ดังแสดงในตารางที่ 2

ผู้วิจัยได้ศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาค่าความยืดหยุ่นของตับที่เหมาะสมในการวินิจฉัยภาวะตับแข็ง โดยพบว่าจุดตัดค่าความยืดหยุ่นของตับเท่ากับ 13 เป็นจุดตัดที่ดีที่สุด ได้พื้นที่ใต้โค้ง receiver operating characteristic (ROC) เท่ากับ 0.924 (รูปที่ 1) โดยมีความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ ร้อยละ 88.2 (95% CI = 63.6-98.5), 96.5 (95% CI = 90-99.3) , 83.3(95% CI = 58.6 - 96.4) และ 97.6(95% CI = 91.7 - 99.7) ตามลำดับ

ตารางที่ 2:

แสดงค่าความยืดหยุ่นของตับ โดยจำแนกตามสภาพของโรคตับ

สภาพโรคตับ	ความยืดหยุ่นของตับ (kPa) Mean $\pm$ SD (range)	p- value
ตับแข็งระยะท้าย	43.4 ± 16	
ตับอักเสบเรื้อรัง	6.5 ± 2.8	<0.005
ตับแข็งระยะแรก	24.16 ± 17	0.035



รูปที่ 1: แสดงค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC ของการวัดความยืดหยุ่นของตับโดยใช้จุดตัดค่าความยืดหยุ่นของตับเท่ากับ 13 ในการวินิจฉัยภาวะตับแข็ง

สำหรับกลุ่มที่ตับอักเสบเรื้อรังนั้นหากจำแนกตามสาเหตุของโรคจะได้ค่าความยืดหยุ่นของตับที่แตกต่างกัน โดยพบค่าความยืดหยุ่นของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสูงกว่าผู้ป่วยไขมันสะสมในตับ และผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (9.6, 7.5 และ 6.02 kPa ตามลำดับ) นอกจากนี้ค่าความยืดหยุ่นของตับของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยพาหะไวรัสตับบีอย่างไม่มีนัยสำคัญ (6.02 และ 5.09 ; $p = 0.084$) ดังแสดงในตารางที่ 3

วิจารณ์

การวินิจฉัยภาวะตับแข็งนั้นแต่เดิมทำได้โดยการตรวจร่างกาย การตรวจเลือด หรือการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ซึ่งอาจทำให้ผลล่าช้าในการวินิจฉัย การตรวจวิธี transient elastography โดยใช้เครื่องไฟโบรสแกนจะสามารถใช้วัดความยืดหยุ่นของตับโดยสามารถทำได้ง่าย ไม่เจ็บตัว และใช้เวลาไม่นานในการการตรวจผล การศึกษานี้ยืนยันว่าค่าความยืดหยุ่นของตับจะสูงตามปริมาณพังผืดของเนื้อตับ โดยพบค่าความยืดหยุ่นของตับสูงในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็ง นอกจากนี้ค่าความยืดหยุ่นของตับยังสูงขึ้นตามระยะของโรคตับแข็ง โดยผู้ป่วยตับแข็งระยะท้ายจะมีค่าความยืดหยุ่นของตับสูงกว่าผู้ป่วยตับแข็งระยะเริ่มแรกอีกด้วย

ผู้วิจัยได้พยายามวิเคราะห์หาค่าความยืดหยุ่นของตับที่เหมาะสมในการวินิจฉัยตับแข็งพบว่าค่าความยืดหยุ่นของตับในค่าที่มากกว่า 13 เป็นค่าที่เหมาะสมในการวินิจฉัยภาวะตับแข็งในระยะเริ่มแรก โดยมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 88.2 และ 96.5 ตามลำดับ โดยหากใช้ค่าความยืดหยุ่นของตับในค่าที่เท่ากับ 13 จะพบว่ามีผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง (ร้อยละ 2.9) ที่ยังไม่สามารถวินิจฉัย

อาการตับแข็งได้จากทางคลินิก แต่มีค่าความยืดหยุ่นของตับมากกว่า 13 kPa ซึ่งการใช้เครื่องไฟโบรสแกนจะสามารถวินิจฉัยตับแข็งระยะแรกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้และจะสามารถเริ่มการรักษาได้เร็ว ตลอดจนเฝ้าระวังอาการและอาการแสดงของโรคตับแข็งในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างทันทั่วทั้งที่ นอกจากนั้น ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีค่าความยืดหยุ่นของตับน้อยกว่า 13 kPa จะมีสัดส่วนที่ไม่พบตับแข็งร่วมถึงร้อยละ 97.6 อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของวิธีนี้คือจำนวนผู้ป่วยตับแข็งมีไม่มากนัก จึงต้องการการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยตับแข็งมากขึ้นเพื่อยืนยันข้อมูลในงานวิจัยนี้ต่อไป

จากการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าความยืดหยุ่นของตับในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังและกลุ่มพาหะไวรัสตับบี อาจเนื่องจากกลุ่มตับอักเสบบีเรื้อรังที่นำมาวิเคราะห์นี้ บางส่วนเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อนแล้วหรืออยู่ในช่วงของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตับบีก่อนทำการวัด จึงทำให้ค่าความยืดหยุ่นของตับลดลงได้ใกล้เคียงกับผู้ป่วยพาหะไวรัสตับบี

สำหรับกลุ่มประชากรไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในการศึกษาวิจัยนี้ ส่วนใหญ่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตับอักเสบบี จึงทำให้แนวโน้มค่าความยืดหยุ่นของตับของผู้ป่วยกลุ่มนี้สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังโดยมีค่าความยืดหยุ่นของตับเฉลี่ย 9.6 kPa ซึ่งสูงกว่าค่าที่ถือว่ามีความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญและควรได้รับการรักษา (มากกว่า 7 kPa)²²

นอกจากนี้การวิเคราะห์ค่าความยืดหยุ่นของตับในกลุ่มผู้ป่วยไขมันสะสมในตับที่อาจมีภาวะโรคทางเมตาบอลิก เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคอ้วน หรือไขมันในเลือดสูง จะได้ประโยชน์อย่างมากในการประเมินสภาพการเกิด

ตารางที่ 3:

ค่าความยืดหยุ่นของตับเปรียบเทียบตามสาเหตุของโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง

สาเหตุของโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง	ค่าความยืดหยุ่นของตับ Mean kPa $\pm$ SD	p-value เมื่อเทียบกับ	
		ตับอักเสบบีเรื้อรัง	ตับอักเสบบีเรื้อรัง
ไขมันสะสมคั่งในตับ	7.5 $\pm$ 1.87	0.048	0.179
ตับอักเสบบีเรื้อรัง	9.6 $\pm$ 5.0	0.006	-
ตับอักเสบบีเรื้อรัง	6.02 $\pm$ 2.1	-	0.006
พาหะไวรัสตับบี	5.06 $\pm$ 1.12	0.084	

พังผืดของตับ โดยสามารถหลีกเลี่ยงการเจาะพิสูจน์เนื้อตับ (percutaneous liver biopsy) ได้ และค่าที่วัดได้นี้อาจเป็นแรงกระตุ้นให้ผู้ป่วยควบคุมน้ำหนักตัว และรับประทานยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ

การศึกษาค่าความยืดหยุ่นของตับบ่งชี้ถึงสภาพการเกิดพังผืดของตับเป็นการวัดโดยใช้ค่าเฉลี่ยและมีความแม่นยำโดยแสดงเป็นค่าช่วงระยะพิสัยซึ่งการวัดวิธีนี้มีความแม่นยำสูงกว่าการพิสูจน์เนื้อตับโดยการเจาะตับและยังสามารถใช้ติดตามเป็นระยะหลังจากการรักษาตับอักเสบได้เป็นอย่างดี และมีประโยชน์สำหรับกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งบางส่วนซึ่งไม่สามารถทำการเจาะตับได้เนื่องจากมีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติหรือมีภาวะท้องมาน^{4-5,10} การวัดพังผืดโดยวิธีไฟโบรสแกนจึงเป็นทางเลือกที่ดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้²⁰ โดยความคาดหวังว่าปริมาณพังผืดของตับจะลดลงเมื่อสภาพทั่วไปของตับดีขึ้น

สรุป

การวัดความยืดหยุ่นของตับโดยเครื่องไฟโบรสแกนสามารถใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคตับแข็งระยะเริ่มแรกจากกลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังโดยใช้ค่าความยืดหยุ่นของตับที่เท่ากับ 13 kPa โดยมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 88.2 และ 96.5 ตามลำดับ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร ที่อนุมัติให้ดำเนินงานวิจัย หัวหน้าภาควิชาพยาธิวิทยาและหัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ที่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัย เจ้าหน้าที่ภาควิชาพยาธิวิทยา เจ้าหน้าที่หน่วยเวชระเบียนที่ช่วยค้นหาข้อมูลของผู้ป่วย และศูนย์ส่งเสริมการวิจัยที่ให้คำแนะนำในการวิจัย และคณบดีคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัยฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. EASL International Consensus Conference on

hepatitis C 1999 Consensus statement. J Hepatol 1999; 31 Suppl 1: 3-8.

2. National Institutes of Health. NIH Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002. Hepatology. 2002 Nov; 36 (5 Suppl 1): S3-20.

3. Nathalie GC, Marianne Z, Victor DL, Catherine D, Patrick M, Laurent C, et al. Accuracy of Liver Stiffness Measurement for the Diagnosis of Cirrhosis in Patients with Chronic Liver Diseases. Hepatology 2006; 44: 1511-7

4. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. N Engl J Med 2001; 344: 495-500.

5. Reddy KR, Damien B, Lennox M, Jeffers J. Evaluation of the liver: liver biopsy and laparoscopy. In: Disease of the liver 2003; 1: 257-80.

6. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. Hepatology 1999; 30: 1529-30

7. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 1449-57.

8. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saintandre JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. Hepatology 2005; 41: 257-64.

9. Afdhal NH. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests? Hepatology 2003; 37: 972-4.

10. Jacobs WH, Goldberg SB, Balint JA, Boyce HW, Browning TH, Cooper JN. Statement on outpatient percutaneous liver biopsy. Dig Dis Sci 1989; 34: 322-3.

11. Afdhal NH, Nines D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1160-74.

12. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006; 43: S113-20.
13. Castera L, Pawlotsky JM. Non invasive diagnosis of liver fibrosis in patient with chronic hepatitis C. *MedGenMed* 2005; 7(4): 39.
14. Sebastiani G, Alberti A. Noninvasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need of liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3682-94.
15. Castera L, Vergniol J, Fourcher J, LeBail B, Chanteloup E, Haser M, et al. Prospective comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.
16. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-13.
17. Laurent C, Xavier F, Alfredo A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-47.
18. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: A prospective multicenter study in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(1):48-54.
19. de Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Feb; 41(2): 175-9.
20. Fourcher J, Chanteloup E, Castera L, Vergniol J, LeBail B, Adhoute P, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography fibroscan: A prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-8.
21. Fraquelli M, Rigamonti C, Cazazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968-73.
22. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2555. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ; 2555: p. 1-5

