

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเอนไซม์ Alanine Aminotransferase ในโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังกับพยาธิสภาพของเนื้อตับ

สุภัทศรี เศรษฐสินธุ์ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์ทางเดินอาหาร*
สมนึก เจษฎาภักตร์กุล พ.บ., ว.ว. พยาธิวิทยา **
บุษบา ศุภวัฒน์ธนบดี วท.ม. (ชีวสถิติ) ***

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) กับพยาธิสภาพชิ้นเนื้อตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

รูปแบบการวิจัย: การศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional study)

กลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอายุระหว่าง 18-70 ปี ที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาในคลินิกโรคตับ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2549 จำนวนทั้งหมด 38 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจากเวชระเบียน และแบบบันทึกข้อมูลของคลินิกโรคตับ เพื่อเก็บข้อมูลทางคลินิกและผลการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยา

ตัววัดที่สำคัญ: คะแนนแสดงความรุนแรงของพยาธิสภาพเนื้อตับ คะแนนแสดงความรุนแรงของการอักเสบของเนื้อตับรอบ portal tract คะแนนแสดงความรุนแรงของการเกิดพังผืดของเนื้อตับ และระดับของเอนไซม์ ALT

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยทั้งหมด 38 ราย มีผู้ป่วยที่มีระดับของเอนไซม์ ALT อยู่ระหว่าง 3-5 เท่าของค่าปกติจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 55.3) มีผู้ป่วยที่มีระดับของเอนไซม์ ALT มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 13.2) จากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบว่า ร้อยละ 60.5 ของผู้ป่วยทั้งหมดมีการอักเสบของเนื้อตับรอบ portal tract ในคะแนนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 และร้อยละ 21.1 ของผู้ป่วยทั้งหมดมีคะแนนแสดงความรุนแรงของการเกิดพังผืดของเนื้อตับ มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ระดับเอนไซม์ ALT สูง มีความสัมพันธ์กับคะแนนแสดงความรุนแรงของการอักเสบของเนื้อตับรอบ portal tract อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) กลุ่มที่มีพังผืดในเนื้อตับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนมีการอักเสบเนื้อตับรอบ portal tract มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีพังผืดในเนื้อตับ (2.8 คะแนน และ 1.6 คะแนน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) โดยกลุ่มที่มีพังผืดในเนื้อตับมีระดับเอนไซม์ ALT และระดับของปริมาณไวรัสในเลือดแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีพังผืดในเนื้อตับอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (127 U/L และ 112 U/L, 1.1×10^6 cp/ml และ 1.2×10^6 cp/ml) ($p\text{-value} > 0.05$)

* หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

** ภาควิชาพยาธิวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

*** ศูนย์ส่งเสริมการวิจัย วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

สรุป: ระดับของเอนไซม์ ALT มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพการอักเสบของเนื้อตับรอบ ๆ portal tract แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในเนื้อตับ

Abstract

Relationship between Enzyme Alanine Aminotransferase Level and Liver Histology in Chronic Hepatitis B

Supatsri Sethasine MD*
Somnuek Jesdapatarakul MD**
Busaba Supawattanabodee MSc (biostatistics)***

* Department of medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital

** Department of pathology, BMA Medical College and Vajira Hospital

***Clinical Epidemiology Unit, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective: To study the relationship between enzyme alanine aminotransferase (ALT) level and liver histology in chronic hepatitis B patient (CHB).

Study design: Cross-sectional study.

Subjects: A total of 38 adult patients underwent percutaneous liver biopsy during January to December 2006 at liver clinic, BMA Medical College and Vajira Hospital were enrolled.

Methods: Clinical and histological data were assessed from medical record and pathological report.

Main outcome measures: Histological activity index score, portal inflammatory score, fibrotic score and level of enzyme ALT.

Results: From 38 patients, 21 patients (55.3%) had ALT level of 3–5 times above the upper normal limit (ULN) and 5 patients (13.2%) had ALT level more than 5 time of the upper normal limit. 60% of patients had portal inflammation score ≥ 3 and 21% of patients had fibrosis score ≥ 3 . Portal inflammatory score was increased according to increase level of ALT significantly (p -value < 0.05). The study revealed that portal inflammatory score in CHB with fibrosis score ≥ 3 was significantly higher than non-fibrotic CHB (2.75 vs 1.64, p -value < 0.05). ALT level and HBV DNA level between CHB with fibrosis score ≥ 3 and non-fibrotic CHB were not different (127 U/L vs 112 U/L), (1.1×10^6 cp/ml vs 1.2×10^6 cp/ml) (p -value > 0.05).

Conclusion: The level of alanine aminotransferase enzyme related well with the degree of portal necro-inflammatory score but did not relate with the degree of fibrosis.

Key words: chronic hepatitis B, enzyme alanine aminotransferase, histology activity index score

บทนำ

โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นโรคที่มีความสำคัญเนื่องจากประชากรประมาณ 350 ล้านคนทั่วโลกติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีประมาณร้อยละ 75 เป็นประชากรในแถบเอเชียแปซิฟิก ซึ่งความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทยประมาณร้อยละ 6-12^{1,2} แต่ในปัจจุบันความชุกของการติดเชื้อลดลงเหลือประมาณร้อยละ 3-6 หรือประมาณ 3 ล้านคน² โรคตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นสาเหตุของการเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับ¹⁻³ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการอักเสบของเนื้อตับและมีพังผืดในเนื้อตับ ซึ่งถ้าสามารถให้การวินิจฉัยและรักษาโรคตับอักเสบบีได้ทันทั่วถึงก็จะสามารถลดอัตราการเกิดมะเร็งตับได้ ในปัจจุบันมีการตรวจเลือดเพื่อประเมินการทำงานของตับ (liver function test) เป็นระยะ ๆ ในผู้ที่เป็พาหะของไวรัสตับอักเสบบี (ผู้ที่มี HBsAg เป็นบวกในเลือด) และถ้ามีการอักเสบของตับเกิดขึ้นเรื้อรังโดยมีระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) ในเลือดตั้งแต่ 2 เท่าของระดับปกติขึ้นไป ติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ร่วมกับการตรวจพบเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในกระแสเลือด จึงถือว่าเข้าสู่ภาวะตับอักเสบบีเรื้อรัง^{1,3} จากนั้นจะพิจารณาการรักษาผู้ป่วยโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อกำจัดเชื้อไวรัสออกจากร่างกายอย่างถาวร เพื่อป้องกันมิให้โรคมียาลูกหลานไปเป็นตับแข็งและมะเร็งตับ หรือทำให้มีการลดลงของระดับไวรัสอย่างถาวร เพื่อลดการอักเสบของเนื้อตับ ลดระดับของเอนไซม์ในตับ ชะลอหรือลดการเกิดพังผืดในตับเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับ ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้นโดยมีขั้นตอนก่อนการรักษาคือการตรวจหาปริมาณของไวรัส (HBV DNA quantitative viral load) เพื่อประเมินปริมาณของไวรัส โดยทั่วไประดับของไวรัสที่สมควรพิจารณาให้การรักษาคือระดับที่มากกว่า 10^5 cp/ml^{1,3} และการตรวจชิ้นเนื้อตับ (percutaneous liver biopsy) โดยมี quality of evidenced based recommendation grade III (opinions of respected authorities; descriptive epidemiology)³ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและบอกถึงความเสี่ยงและระยะของโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง แต่เนื่องจากมีเหตุผลหลักหลายประการที่ผู้ป่วยจะลังเลในการเจาะตับ เพราะการเจาะตับเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนและต้องให้ผู้ป่วยชวยเฉพาะทางโรคตับเป็นผู้ทำหัตถการ⁴⁻⁷ นอกจากนั้นผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังบางรายมีภาวะตับแข็งร่วมด้วยซึ่งอาจมีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (ระดับเกร็ดเลือดน้อยกว่า $80 \times 10^9/L$) และ/หรือการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (prothrombin time ≥ 4 วินาทีของค่าควบคุม, INR มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่า) รวมทั้งทำให้

ไม่สามารถทำการตรวจชิ้นเนื้อตับได้⁴⁻⁷ ตลอดจนผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังอาจมีโรคอื่นร่วมที่อาจมีความเสี่ยงเพิ่มในการเจาะชิ้นเนื้อตับ เช่น ภาวะไตวายเรื้อรัง ภาวะโรคเลือด เป็นต้น

ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีคุณสมบัติเหมาะสมต่อการพิจารณาการรักษาโดยการเจาะเลือดตรวจเอนไซม์ ALT ตรวจหาระดับปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (HBV DNA quantitative viral load) เปรียบเทียบกับพยาธิสภาพเนื้อตับซึ่งประกอบไปด้วย การอักเสบของเนื้อตับ พังผืดในตับ การตายของเซลล์ตับโดยใช้วิธีประเมินแบบ Knodell histologic activity index^{3,8-10} เพื่อที่จะกันหาว่ามีปัจจัยใดบ้างที่จะพอสอดคล้องหรือมีความสัมพันธ์ถึงการพยากรณ์ชิ้นเนื้อตับเพื่อประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถตรวจพยาธิสภาพเนื้อตับได้ไม่ว่าเหตุผลใด ๆ ก็ตามดังกล่าวมาแล้วข้างต้น

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีที่มีอายุตั้งแต่ 18-70 ปีทุกคนที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้ทำการตรวจเลือดและเจาะตับเพื่อพิสูจน์ชิ้นเนื้อตับ ในคลินิกโรคตับวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลตั้งแต่เดือนมกราคมจนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2549

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยอายุ 18-70 ปี ที่เป็นโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ตรวจรักษาในคลินิกโรคตับของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล และได้รับการเจาะเนื้อตับเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา
2. ไม่เคยได้รับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมาก่อน อันจะมีผลกระทบต่อระดับของการอักเสบตับ

เกณฑ์การคัดออก

1. เป็นผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีสาเหตุอื่น ๆ ของโรคอื่นจะก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบบีเรื้อรัง ได้แก่⁴⁻⁷
 - 1.1 การดื่มสุราที่มีแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มากกว่าหรือเท่ากับ 40 กรัมต่อวันติดต่อกันในระยะเวลา 6 เดือนก่อนการเจาะเลือด
 - 1.2 รับประทานยาพิษโรคต่าง ๆ ที่มีผลอันจะก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบ ในระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน เช่น ยากลุ่ม NSAIDs ยาลดระดับไขมันในเลือด เป็นต้น

1.3 ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีโรคอื่นร่วมที่ทำให้ค่าเอนไซม์ ALT สูงเช่น chronic hepatitis C, HIV infection, ตับอักเสบจากไขมัน (non-alcoholic steatohepatitis) และการตั้งครรภ์⁴⁻⁷

2. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่อยู่ในสภาพตับแข็งระยะ 2 และระยะ 3

3. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่มีผลการตรวจชิ้นเนื้อตับ

นิยามตัวแปร

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง หมายถึงผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสบีในกระแสเลือดและมีการอักเสบโดยมีการทำงานของเอนไซม์ตับมากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่าเป็นเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน^{1,3}

การหาระดับปริมาณไวรัสตับอักเสบบี หมายถึงการเจาะเลือดนับปริมาณไวรัส แสดงผลเป็น copies ต่อ milliliter (cp/ml)^{1,3}

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่สมควรได้รับการรักษา หมายถึงผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีปริมาณของไวรัสตับอักเสบบีมากกว่า 10^5 cp/ml และการตรวจชิ้นเนื้อตับบ่งชี้ถึงการอักเสบด้วยคะแนนที่มากกว่า 4^{1,3}

พยาธิสภาพของโรคไวรัสตับอักเสบบี หมายถึง ความผิดปกติของเนื้อตับที่เกิดจากโรคไวรัสตับอักเสบบีซึ่งแสดงเป็นค่าคะแนน (histologic activity index; HAI score) โดยประกอบไปด้วย⁸⁻¹⁰

1. เนื้อตายรอบ portal tract (periportal and bridging necrosis)

คะแนน 0 หมายถึง ไม่พบเนื้อตาย (none)

1 หมายถึง มีเนื้อตายของเซลล์ตับรอบ portal tract เล็กน้อย (mild piecemeal necrosis)

3 หมายถึง เนื้อตายของเซลล์ตับรอบ portal tract น้อยกว่าร้อยละ 50 (moderate piecemeal necrosis; involves less than 50% of the circumference of most portal tracts)

4 หมายถึง เนื้อตายของเซลล์ตับรอบ portal tract มากกว่าร้อยละ 50 (marked piecemeal necrosis; involves more than 50% of the circumference of most portal tracts)

5 หมายถึง เนื้อตายของเซลล์ตับรอบ portal tract น้อยกว่าร้อยละ 50 และต่อเนื่องเชื่อมระหว่างบริเวณ portal tract และ central area (moderate piecemeal necrosis plus

bridging necrosis)

6 หมายถึง เนื้อตายของเซลล์ตับรอบ portal tract มากกว่าร้อยละ 50 และต่อเนื่องเชื่อมระหว่างบริเวณ portal tract และ central area (marked piecemeal necrosis plus bridging necrosis)

10 หมายถึง เนื้อตายกระจายทั่ว ๆ ตับ (multilobular necrosis)

2. การเสื่อมสลายและตายเป็นจุด ๆ ของเนื้อตับภายใน lobule (intralobular degeneration and focal necrosis)

คะแนน 0 หมายถึง ไม่พบการเสื่อมสลายของเซลล์ตับภายใน lobule (none)

1 หมายถึง การเสื่อมสลายและตายเป็นจุด ๆ ของเนื้อตับน้อยกว่า 1/3 ของ lobule (mild acidophilic bodies, ballooning degeneration and/or scattered foci of hepatocellular necrosis in < 1/3 of lobules or nodules)

2 หมายถึง การเสื่อมสลายและตายเป็นจุด ๆ ของเนื้อตับราว 1/3-2/3 ของ lobule (moderate involvement of 1/3-2/3 of lobules or nodules)

3 หมายถึง การเสื่อมสลายและตายเป็นจุด ๆ ของเนื้อตับมากกว่า 2/3 ของ lobule (marked involvement of > 2/3 of lobules or nodules)

3. การอักเสบของเซลล์ตับรอบ ๆ portal tract (portal inflammation)

คะแนน 0 หมายถึง ไม่มีการอักเสบของเซลล์ตับรอบ portal tract (no portal inflammation)

1 หมายถึง การอักเสบของเซลล์ตับน้อยกว่า 1/3 รอบ portal tract (mild: sprinkling of inflammatory cells in < 1/3 of portal tracts)

3 หมายถึง การอักเสบของเซลล์ตับ 1/3-2/3 รอบ portal tract (moderate: increased inflammatory cells in 1/3-2/3 of portal tracts)

4 หมายถึง การอักเสบของเซลล์ตับมากกว่า 2/3 รอบ portal tract (marked: dense packing of inflammatory cells in > 2/3 of portal tracts)

4. พังผืดในเนื้อตับ (fibrosis)

คะแนน 0 หมายถึง ไม่มีพังผืดในเนื้อตับ (no fibrosis)

1 หมายถึง มีพังผืดในเนื้อตับรอบ portal tract

(fibrous portal expansion)

3 หมายถึง พังผืดในเนื้อตับเชื่อมระหว่างบริเวณ portal tract และ central area (bridging fibrosis: portal-portal or portal-central linkage)

4 หมายถึง ตับแข็ง (cirrhosis)

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้วิจัยตรวจสอบและบันทึกรายชื่อของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นตับอักเสบเรื้อรังโดยมีระดับเอนไซม์ ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่า ติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือนและมีผลการตรวจพยาธิสภาพเนื้อตับ โดยเก็บข้อมูลต่าง ๆ ตามรายละเอียดของเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและแฟ้มบันทึกข้อมูลในคลินิกโรคตับ จากนั้นประสานงานกับพยาธิแพทย์ เพื่อรวบรวมใบรายงานผลทางพยาธิวิทยาทั้งหมด และทำการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ, ALT, albumin, AFP และ histology score รายงานโดยใช้ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ค่าพิสัย และเปรียบเทียบข้อมูลโดยใช้ student t-test ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพได้แก่ เพศ, HBeAg, level of ALT (time upper normal limit), HBVDNA $>$ or $<10^5$ cp/ml นำเสนอข้อมูลเป็นจำนวน ร้อยละ และเปรียบเทียบข้อมูลโดยใช้ chi-square test หรือ Fisher's exact test ส่วนการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของคะแนนการอักเสบของเนื้อตับรอบ portal tract โดยแบ่ง 3 กลุ่มตามระดับจำนวนเท่าของ ALT ใช้ ANOVA โดยทั้งหมดกำหนดมีนัยสำคัญทางสถิติที่ <0.05

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบเรื้อรังทั้งหมด 38 ราย มีอายุอยู่ระหว่าง 23-69 ปี (อายุเฉลี่ย 44.6 ± 11.3 ปี) เป็นเพศชายเท่ากับร้อยละ 78.9 และร้อยละ 52.6 เป็นกลุ่มที่มี HBe Ag เป็นบวก ในส่วนของระดับเอนไซม์ ALT พบว่าร้อยละ 55.3 ของผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ ALT สูงเป็น 3-5 เท่าของค่าปกติ และทั้งหมดมีค่าเฉลี่ยของคะแนนรวมของพยาธิสภาพเนื้อตับเท่ากับ 6.6 ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งหมด 38 ราย

ข้อมูลทั่วไป	ราย (ร้อยละ)
เพศ	
หญิง	30 (78.9)
ชาย	8 (21.1)
HBe Ag	
Positive	20 (52.6)
Negative	18 (47.4)
Level of enzyme ALT x UNL	
2-3 x UNL	12 (31.6)
3-5 x UNL	21 (55.3)
>5 x UNL	5 (13.1)
HBV DNA	
$>10^5$ cp/ml	6 (15.8)
$<10^5$ cp/ml	32 (84.2)
ALT (U/L)	145.6 ± 130.7
Albumin (g/dl)	4.28 ± 0.3
Alpha-fetoprotein	16.6 ± 27.5
Total histological activity index (HAI score)	6.6 ± 3.5

นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี HBe Ag เป็นบวก เป็นกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม HBe Ag เป็นลบ และกลุ่ม HBe Ag เป็นบวกยังมีปริมาณไวรัสในเลือดมากกว่ากลุ่ม HBe Ag เป็นลบ แต่ไม่มีความแตกต่างกันในระดับของเอนไซม์

ในตับและพยาธิสภาพของตับซึ่งประกอบไปด้วยพังผืดและการอักเสบ ในเนื้อตับ เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามปริมาณไวรัสในเลือดจะไม่พบ ความแตกต่างของเอนไซม์ ALT หรือพยาธิสภาพในเนื้อตับแต่อย่างใด ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี HBe Ag เป็นบวก เทียบกับ HBe Ag เป็นลบ

ข้อมูล	HBe Ag positive (n=20)	HBe Ag negative (n=18)	p-value
อายุ (ปี)	38.4 ± 9.8	51.2 ± 8.9	0.01*
HBV DNA (x10 ⁶ cp/ml)	45.7 ± 44.8	15.2 ± 31.2	0.03*
ALT (U/L)	169.4 ± 172.7s	118.2 ± 49.8	0.24
Total score	6.9 ± 3.6	6.3 ± 3.5	0.63
Portal inflammation	2.5 ± 0.9	2.2 ± 1.2	0.42
Fibrosis	1.3 ± 1.2	1.0 ± 1.0	0.48
Intralobular degeneration	1.3 ± 1.1	1.6 ± 1.1	0.47

* p-value < 0.05

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบข้อมูลที่จำแนกตามลักษณะของการมีพังผืดในเนื้อตับ

ข้อมูล	No fibrosis (n=11)	Fibrosis ≥ 3 (n=8)	p-value
Total score	4.1 ± 2.2	10.6 ± 3.2	0.02*
Portal inflammation	1.6 ± 0.9	2.8 ± 0.7	0.01*
HBVDNA (x10 ⁶ cp/ml)	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.3	0.46
ALT (U/L)	112.2 ± 83.4	127.5 ± 57.1	0.67
Intralobular degeneration	1.3 ± 0.9	2.1 ± 1.2	0.10

* p-value < 0.05

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบข้อมูลที่จำแนกตามความรุนแรงของการอักเสบในเนื้อตับ

	Portal inflammation ≤ 1 (n=14)	Portal inflammation ≥ 3 (n=23)	p-value
Total score	3.6 ± 1.0	8.6 ± 3.1	0.01*
Fibrosis	0.6 ± 0.8	1.5 ± 1.1	0.02*
HBVDNA (x10 ⁶ cp/ml)	1.3 ± 0.5	1.1 ± 0.3	0.12
ALT (U/L)	86.4 ± 29.9	185.1 ± 155.6	0.03*
Intralobular degeneration	1.1 ± 0.6	1.7 ± 1.3	0.13
AFP(ng/ml)	23.2 ± 30.0	13.5 ± 27.5	0.43

* p-value < 0.05

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่มีพังผืดในตับมากกับกลุ่มที่ไม่มีพังผืด ในเนื้อตับ พบว่ากลุ่มที่มีพังผืดในตับมากจะมีคะแนนรวมและมีการอักเสบของเนื้อตับรอบ portal tract มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีพังผืด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.01) ตามลำดับ โดยที่ ปริมาณไวรัสและระดับของเอนไซม์ ALT ไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 3

จากข้อมูลพบว่ากลุ่มที่มีพังผืดในตับนั้นมีคะแนนรวมและมีการอักเสบของเนื้อตับรอบ portal tract มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีพังผืด จึงทำการวิเคราะห์เฉพาะกลุ่มที่มีพังผืดในเนื้อตับโดยแบ่งกลุ่มตาม ความรุนแรงของเนื้อเยื่อพังผืดในตับ แต่ไม่พบความแตกต่างของการอักเสบของเนื้อตับโดยรวม การอักเสบรอบ portal tract และ ปริมาณไวรัสในเลือดของทั้งสองกลุ่ม แต่พบว่ามีแนวโน้มที่ระดับของเอนไซม์ ALT ลดลงเมื่อเกิดพังผืดมากขึ้นซึ่งเป็นระยะสุดท้าย ก่อนที่จะเกิดภาวะตับแข็ง

สำหรับกลุ่มที่มีการอักเสบของเนื้อตับรอบ portal tract ที่ รุนแรง (คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 3) มีความสัมพันธ์กับการเกิด พังผืดและการเพิ่มของระดับของเอนไซม์ ALT อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (p -value = 0.02, 0.03) ตามลำดับ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของปริมาณไวรัสหรือระดับของสารก่อมะเร็งตับกับความ รุนแรงของการอักเสบในเนื้อตับรอบ portal tract แต่อย่างใด ดังแสดงในตารางที่ 4

นอกจากนี้ยังพบว่าคะแนนของการอักเสบของเนื้อตับ รอบ ๆ portal tract ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ ระดับของเอนไซม์ ALT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.004)

วิจารณ์

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง กลุ่มที่มี HBeAg บวกมักพบในผู้ป่วยอายุน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มี HBeAg เป็นลบ¹⁶ และเป็นกลุ่มที่มีการแบ่งตัวของไวรัสมาก¹¹ (active viral replication) ซึ่งผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสที่มากกว่า 10^5 cp/ml จะมีแนวโน้มคะแนนพยาธิสภาพในเนื้อตับโดยเฉพาะ การอักเสบรอบ ๆ portal tract⁸ มากกว่ากลุ่มที่มี HBeAg เป็นลบ^{4,6} ซึ่งผลที่ได้จากการวิจัยสอดคล้องกับผลการศึกษาดังกล่าว นอกจากนี้เมื่อติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 10 ปีจะพบว่า เป็นกลุ่มที่มีการดำเนินโรคไปสู่ตับอักเสบเรื้อรังรุนแรงจนไปถึงมี การเพิ่มอุบัติการณ์สะสมของการเกิดตับแข็งและเป็นปัจจัยเสี่ยง (independent risk factor) ที่สำคัญของโรคมะเร็งตับ^{1,2,17,18}

โดยจากการศึกษาของ Kim TH และคณะพบว่าปริมาณไวรัส ที่สูงมีความสัมพันธ์กับปริมาณของ HBcAg ในไซโทพลาซึม (cytoplasm) ของเซลล์ตับ²⁰

เนื่องจากชมรมโรคตับแห่งประเทศไทย และสมาคมแพทย์ ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ได้ประกาศใช้แนวทางการ ดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบริ่งแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2548 โดยกำหนดให้ระดับเอนไซม์ ALT ที่มากกว่า 2 เท่ามาเป็นปัจจัย กำหนดแนวทางการรักษาผู้ป่วย¹ ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษา ในประเด็นดังกล่าว และพบว่าระดับคะแนนพยาธิสภาพเนื้อตับรวม มีความสัมพันธ์กับระดับเอนไซม์ ALT โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วย ที่มีระดับ ALT อยู่ระหว่าง 3-5 เท่าของค่าปกติ โดยมีการศึกษาก่อนหน้าที่สนับสนุนว่าระดับเอนไซม์ ALT มีความสัมพันธ์ทาง บวกกับการเพิ่มของคะแนนพยาธิสภาพเนื้อตับรวม²¹ ผู้วิจัยได้ ศึกษาความสัมพันธ์โดยแบ่งตาม ระดับของเอนไซม์ ALT พบว่า กลุ่มที่เอนไซม์ ALT สูงกว่าค่าปกติมากจะเป็นกลุ่มที่มีการอักเสบ ของเนื้อตับรอบ portal tract มาก แสดงให้เห็นถึงการตรวจหา ระดับเอนไซม์ ALT มีประโยชน์ในการนำมาใช้พยากรณ์พยาธิ สภาพของการอักเสบของเนื้อตับ^{10,13,14} โดยเฉพาะการอักเสบ ของเนื้อตับรอบ portal tract และการตรวจระดับ ALT ควร ตรวจอย่างน้อย 2 ครั้งในช่วงเวลาที่ห่างกันและติดตามต่อเนื่อง อย่างน้อย 6 เดือน¹

ในปัจจุบันการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบริ่ง นอกจากจะ ช่วยลดการแบ่งตัวของไวรัสแล้วยังสามารถลดการอักเสบของเนื้อตับ และสามารถลดพังผืดในเนื้อตับในผู้ป่วยบางราย¹⁻³ จากการศึกษา พบว่าพังผืดมีความสัมพันธ์กับการอักเสบของเนื้อตับ โดยกลุ่มที่มี พังผืดมาก (fibrosis ≥ 3) จะมีการอักเสบในเนื้อตับรอบ portal tract มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีพังผืดซึ่งเป็นผลจากสภาพเนื้อตับมีการถูก ทำลายมากกว่าอย่างต่อเนื่อง¹⁵ และเมื่อศึกษาเฉพาะแต่ในกลุ่ม ที่มีพังผืดกลับพบเพียงแนวโน้มของการอักเสบของเนื้อตับรอบ portal tract มากขึ้นในกลุ่มพังผืดที่มีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 3 แต่ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผู้วิจัยมีความเห็นว่าถ้าได้จำนวน ผู้ป่วยที่มากขึ้นอาจจะได้ข้อสรุปที่ชัดเจนขึ้น นอกจากนี้ระดับความ รุนแรงของพังผืดไม่มีความสัมพันธ์กับระดับของเอนไซม์ ALT สนับสนุนจากการศึกษาของ Kijkunasathian และคณะ¹⁹ ที่พบว่า กลุ่มที่มีระดับเอนไซม์ ALT 1-2 เท่ายังสามารถพบพังผืด ที่ปานกลางถึงรุนแรงได้ถึงร้อยละ 38¹⁹ แสดงให้เห็นว่าอาจมีปัจจัย อื่นที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพังผืดของเนื้อตับซึ่งต้องอาศัยการศึกษา เพิ่มเติม นอกจากนี้ยังไม่พบความแตกต่างของปริมาณของไวรัสใน เลือดทั้งในกลุ่มที่มีและไม่มีพังผืด สามารถอธิบายจากการดำเนิน โรคไวรัสตับอักเสบริ่งในระยะแรกจะเป็น immunotolerant phase

ซึ่งเป็นระยะที่มีปริมาณไวรัสมาก และระดับเอนไซม์ ALT ปกติ จนเข้าสู่ immunoactive phase ซึ่งเป็นระยะที่มีปริมาณไวรัสลดลง และระดับเอนไซม์ ALT สูง และถ้าผู้ป่วยมีการกำเริบของไวรัสเป็นระยะ ๆ อย่างต่อเนื่องก็จะนำไปสู่พังผืดโดยมีปริมาณไวรัสลดลงได้^{12,16}

สรุป

ระดับเอนไซม์ ALT ของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง นอกจากจะเป็นข้อบ่งชี้ที่ดีในการวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแล้ว ยังมีประโยชน์ในการแสดงถึงความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของการอักเสบในเนื้อตับด้วย อย่างไรก็ตามระดับเอนไซม์ ALT ยังขาดความแม่นยำในการพยากรณ์การเกิดพังผืดในเนื้อตับ¹⁴ ดังนั้นการเจาะชิ้นเนื้อตับพิสูจน์ยังคงมีความสำคัญมากในการบอกถึงการเกิดพังผืดและระดับความรุนแรงของพังผืด โดยพังผืดในตับเป็นตัวที่ช่วยบอกการพยากรณ์โรคและช่วยตัดสินใจวิธีการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของ กรุงเทพมหานคร ที่อนุมัติให้ดำเนินการวิจัย หัวหน้าภาควิชาพยาธิวิทยา หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ที่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัย เจ้าหน้าที่ภาควิชาพยาธิวิทยา เจ้าหน้าที่หน่วยเวชระเบียนที่ช่วยค้นหาข้อมูลของผู้ป่วย และศูนย์ส่งเสริมการวิจัยที่ให้การแนะนำในการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- ชมรมโรคตับแห่งประเทศไทย สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซี (ฉบับสมบูรณ์). กรุงเทพฯ: ยูเนียนศรีเอช; 2548. หน้า 1-56.
- Pramoolsinsap C, Piratvisuth T, Tanwandee T. The power of evidence-based nucleoside analog in chronic hepatitis B treatment. Medical Time 2005; 1: 1-7.
- Lok SF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. Hepatol 2004; 39 : 857-61.
- เดิมชัย ไชยนิติ, ไพโรจน์ เหลืองโรจนกุล. โรคตับและทางเดินน้ำดี. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: กรุงเทพฯเวชสาร; 2528. หน้า 29-36.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. N Engl J Med 2001; 344: 495-500.
- Reddy KR, Damien B, Lennox M, Jeffers J. Evaluation of the liver, liver biopsy and laparoscopy. Disease of the liver 2003; 1: 257-80.
- 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.
- Brunt EM. Grading and staging the histological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. Hepatol 2000; 31: 241-6.
- Rosai J. Liver. Surgical Pathology 2004; 1: 927-8.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatol 1981; 1: 431-5.
- Xie Y, Zhao H, Dai WS, Xu DZ. HBVDNA level and antigen concentration in evaluating liver damage of patients with chronic hepatitis B. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2003; 2: 418-22.
- Ter Borg F, Kate WT, Cuypers HT, Leentvaar-Kuijpers A, Oosting J, Wertheim-van Dillen PM, et al. Relation between laboratory test results and histological hepatitis activity in individuals positive for hepatitis B surface antigen and antibodies to hepatitis B e antigen. Lancet 1998; 351: 1914-8.
- Myer RP, Tainturier MH, Ratzu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2003; 39: 222-30.
- Wat CT, Cheng CL, Wee A, Dan YY, Chan E,

- Chua W, et al. Non-invasive models for predicting histology in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2006; 26: 666-72.
15. Desmet VJ. Liver tissue examination. *J Hepatol* 2003; 39: S43-9.
16. Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S50-8.
17. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evan AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastrol* 2006; 101: 1797-803.
18. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
19. Kijkunasathian W, Tankijvanich P, Visetopas N, Suwannakul P, Komolmit P. Histologic activity index in chronic hepatitis B patients, comparison between patient with mild elevation of serum ALT and ALT value over 2 times the upper limit of normal. *Thai J Gastrol* 2005; 6: 15-20.
20. Kim TH, Cho EY, Oh HJ. The degrees of hepatocyte cytoplasmic expression of hepatitis B core antigen correlate with histologic activity of liver disease in the young patients with chronic hepatitis B infection. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 279-83.
21. Yuen MF, Tanaka Y, Ng IO. Hepatic necroinflammation and fibrosis in patients with genotype Ba and C; core promoter and precore mutation. *J Viral Hepat* 2005; 12: 513-8.