

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ

พญ. ส่องหล้า จิตแสง¹

บทคัดย่อ

การติดเชื้อไวรัสเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดตับอักเสบ ไวรัสมิทั้งที่มีผลค่อนข้างจำเพาะกับตับเป็นหลัก คือกลุ่มไวรัสตับอักเสบ (hepatotropic virus) และไวรัสที่มีผลต่ออวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกายและมีผลกระทบต่อตับร่วมด้วย (non-hepatotropic virus) ในกลุ่มไวรัสตับอักเสบมี 5 ชนิด ที่มีความสำคัญในทางคลินิกคือไวรัสตับอักเสบ A, B, C, D และ E ทำให้เกิดการอักเสบของตับได้ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง สำหรับไวรัสตับอักเสบ A, B, C, D และ E ทำให้เกิดการอักเสบแบบเฉียบพลันได้ แต่ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ C แบบเฉียบพลันมักไม่แสดงอาการทำให้การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ C มักไม่ได้รับการวินิจฉัยในระยะเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบแบบเฉียบพลันจะมีอาการไข้ เหนื่อยเพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ มีอาการเจ็บบริเวณชายโครงขวา (prodromal symptoms) มีอาการเหล่านี้ประมาณ 2-3 วันถึง 1 สัปดาห์ก่อนมีอาการเหลืองและมักจะหายได้เอง ยกเว้นในกลุ่มที่มีอาการความเสี่ยงของการเกิด fulminant hepatitis คือกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี ผู้ป่วยที่มีโรคตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็งจากสาเหตุอื่นอยู่เดิม และกรณีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ E จะมีอาการรุนแรงในผู้ป่วยตั้งครรภ์ ซึ่งต้องติดตามอย่างใกล้ชิด พิจารณาการรักษาที่จำเพาะและพิจารณาการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับเมื่อมีข้อบ่งชี้ อาการแสดงของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบเฉียบพลันแต่ละชนิดไม่แตกต่างกัน การวินิจฉัยแยกโรคต้องใช้การตรวจทางวิทยาเซรัม (serology) เพื่อช่วยในการวินิจฉัย ไวรัสตับอักเสบ B, C, และ D ทำให้เกิดตับอักเสบเรื้อรังได้ ไวรัสตับอักเสบ E ทำให้เกิดตับอักเสบเรื้อรังได้แต่พบไม่บ่อย ผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังมักไม่มีอาการ การวินิจฉัยมักได้จากการตรวจเลือดดูการทำงานของตับ (liver function test) และการตรวจทางเซรัมวิทยา (serology) ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังบางรายอาจมาพบแพทย์เมื่อมีอาการแทรกซ้อนของตับอักเสบเรื้อรังคือภาวะตับแข็งซึ่งจะมีอาการเหลือง บวม อาเจียนเป็นเลือดหรือมาพบแพทย์ด้วยอาการของมะเร็งตับ วัตถุประสงค์ของการรักษาตับอักเสบเรื้อรังเพื่อลดการเกิดตับแข็ง และลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งตับ ซึ่งการรักษาต้องทำในช่วงเวลาที่เหมาะสม คำนึงถึงผลดีผลเสียอย่างครบถ้วน และเลือกการรักษาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

การดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบลักษณะค่อนข้างหลากหลาย การให้การวินิจฉัย ติดตามอาการและพิจารณาให้การรักษาในช่วงเวลาที่เหมาะสมจะทำให้สามารถลดการเกิดตับวาย ตับแข็ง และมะเร็งตับ ซึ่งล้วนเป็นการเจ็บป่วยที่ต้องใช้ทรัพยากรในการรักษาสูงและมีอัตราการเสียชีวิตสูง ในบทความนี้ได้กล่าวถึงรายละเอียดของไวรัสตับอักเสบที่พบบ่อยและมีความสำคัญทางคลินิกทั้งในแง่พยาธิวิทยา การดำเนินโรค การวินิจฉัย และการรักษาหวังเป็นอย่างยิ่งว่าจะมีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยสำหรับผู้อ่านต่อไป

คำสำคัญ: การติดเชื้อไวรัส ไวรัสตับอักเสบ

¹ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี

บทนำ

การติดเชื้อไวรัสเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดตับอักเสบ ไวรัสมันทั้งที่มีผลค่อนข้างจำเพาะกับตับเป็นหลัก คือกลุ่มไวรัสตับอักเสบ (hepatotropic virus) และไวรัสที่มีผลต่ออวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย และมีผลกระทบต่อตับร่วมด้วย (non-hepatotropic virus)⁽¹⁾ ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะไวรัสในกลุ่ม hepatotropic virus ที่มีความสำคัญในทางคลินิกเท่านั้น ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบ A-E

ไวรัสตับอักเสบแบ่งตามกลุ่มอาการได้แบ่งเป็น 2 กลุ่มหลักคือ **อาการตับอักเสบเฉียบพลัน** ซึ่งไวรัสตับอักเสบ A, B, C, D และ E สามารถทำให้เกิดอาการตับอักเสบแบบเฉียบพลันได้ โดยอาการที่พบได้คล้ายๆ กัน คือ มีอาการไข้ เหนื่อย เพลีย เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาจมีอาการเจ็บบริเวณใต้ชายโครงขวา (prodromal symptoms) มีอาการเหล่านี้ประมาณ 2-3 วัน ถึงประมาณ 1 สัปดาห์ ก่อนมีอาการเหลือง **อาการตับอักเสบแบบเรื้อรัง** ซึ่งมักไม่แสดงอาการ ตรวจพบจากการตรวจเลือด หรือมาพบแพทย์ด้วยอาการแทรกซ้อนของการติดเชื้อตับอักเสบเรื้อรัง เช่น ตับแข็ง หรือมะเร็งตับ และรายละเอียดและการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบแต่ละชนิดจะกล่าวต่อไป

1. ไวรัสตับอักเสบ เอ (Hepatitis A virus)

ไวรัสตับอักเสบเอ เป็น RNA ไวรัส ในตระกูล Picorna virus ติดต่อทาง fecal-oral เป็นหลัก กล่าวคือผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับเชื้อผ่านทางดื่มน้ำและกินอาหารที่ปนเปื้อนอุจจาระของผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบเอ นอกจากนี้สัตว์ที่มีเปลือก เช่น หอย กุ้ง ปู สามารถรับเชื้อไวรัสตับอักเสบเอ เข้าไปเป็นแหล่งสะสมเชื้อโรคที่สำคัญอีกแหล่งหนึ่ง

อุบัติการณ์/ความชุก

เนื่องจากไวรัสตับอักเสบเอ ติดต่อทาง fecal-

oral เป็นหลักความชุกของการติดเชื้อในแต่ละพื้นที่จึงมักสอดคล้องไปกับภาวะสุขอนามัย (sanitation) และภาวะเศรษฐกิจสังคม (socioeconomic) ในพื้นที่นั้นๆ โดยในพื้นที่ที่ภาวะสุขอนามัยไม่ดี จะมีความชุกของการติดเชื้อมาก พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอมักเกิดขึ้นตั้งแต่ก่อนอายุ 5 ปี⁽²⁾ ส่วนในประเทศที่ความชุกของการติดเชื้อต่ำ ผู้ป่วยมักติดเชื้อตอนเป็นผู้ใหญ่แล้ว ในปัจจุบันความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอมีแนวโน้มลดลงทั่วโลก จากการจัดการสุขาภิบาลที่ดีขึ้น

พยาธิกำเนิดโรค

เชื้อไวรัสตับอักเสบเอเป็นเชื้อที่ค่อนข้างทนต่อความร้อนและมีชีวิตอยู่ในสิ่งแวดล้อมได้นาน ภายหลังผู้ป่วยได้รับเชื้อจากการรับประทานอาหารหรือน้ำปนเปื้อนแล้ว ไวรัสจะผ่านชั้นเยื่อบุผนังลำไส้เข้าไป (Intestinal mucosa) และเริ่มทำการแบ่งตัวใน crypt cell ของชั้นเยื่อบุผนังลำไส้ และเข้าตับผ่านทางหลอดเลือดดำพอร์ทัล เพิ่มจำนวนในตับและถูกปล่อยกลับลงมาในทางเดินอาหารออกมากับอุจจาระอีกครั้ง ไวรัสตับอักเสบเอเองนั้นไม่มีผลทำลายเซลล์ตับ (non-cytopathic) การอักเสบของตับเกิดขึ้นเมื่อมี virus-host immune interaction

อาการ/อาการแสดงของผู้ป่วย

ไวรัสตับอักเสบเอมีระยะฟักตัวประมาณ 2-4 สัปดาห์ ภายหลังได้รับเชื้อในช่วงแรกก่อนแสดงอาการ สามารถตรวจพบไวรัสได้ในอุจจาระของผู้ป่วย และเมื่อแสดงอาการแล้วปริมาณไวรัสในอุจจาระจะลดลงจนตรวจไม่พบในที่สุด โดยยังตรวจพบปริมาณไวรัสในอุจจาระหลังจากมีอาการไปแล้ว 2 สัปดาห์⁽³⁾ ไวรัสตับอักเสบเอก่อให้เกิดอาการแบบเฉียบพลันเท่านั้น ไม่เกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรัง

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยขึ้นกับอายุ เมื่อได้รับเชื้อ⁽²⁾ หากเป็นผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเมื่ออายุ

มากกว่า 5 ปีขึ้นไป รวมถึงผู้ใหญ่ก็จะแสดงอาการ เช่นเดียวกับตัวอักเสบบิลิรูบินโดยทั่วไป กล่าวคือ มี prodromal symptoms นำมาก่อนประมาณ 1 สัปดาห์ แล้วตามด้วยปัสสาวะสีเข้มขึ้นและมีตัวตาเหลือง ราร้อยละ 70 ของผู้ป่วยเมื่อมีภาวะดีซ่าน แล้วอาการไข้มักจะหายไป

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีมีอาการทางคลินิก ได้ 5 แบบ^(2,3) ได้แก่

1. ไม่มีอาการ (asymptomatic) มักพบในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี
2. อาการตับอักเสบบิลิรูบิน มี prodromal symptoms แล้วตามมาด้วยตัวตาเหลือง เช่นเดียวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบิลิรูบินโดยทั่วไป ระยะที่แสดงอาการโดยเฉลี่ยนาน 2-8 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะหายจากโรคเองและตับกลับเข้าสู่สภาวะปกติ เป็นแบบที่พบบ่อยที่สุด
3. Cholestatic hepatitis ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการตัวตาเหลืองอยู่นาน อาจนานกว่า 10 สัปดาห์ ร่วมกับมีอาการคัน น้ำหนักลด และผล liver function test มีการเพิ่มขึ้นของ alkaline phosphatase (ALP) ด้วย นอกเหนือจากการเพิ่มขึ้นของ AST และ ALT ดังเช่นในผู้ป่วยตับอักเสบบีทั่วไป
4. Relapsing hepatitis A infection คือ การกลับเป็นซ้ำของอาการ อาการแสดง และผลเลือด รวมทั้งผลตรวจทางวิทยาเซรุ่ม (serological marker) ภายหลังจากอาการรอบแรกหายไปแล้ว โดยอาการของรอบหลังเกิดขึ้นภายหลังรอบแรกประมาณ 6-10 สัปดาห์ บางรายอาจมีการกลับเป็นซ้ำมากกว่า 1 ครั้ง

5. Fulminant hepatitis คือ มีภาวะตับอักเสบบีรุนแรงจนอาจนำไปสู่ภาวะตับวาย พบได้ร้อยละน้อยกว่าร้อยละ 0.3 ความเสี่ยงจะมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อภายหลังอายุ 50 ปี และผู้ป่วยที่มีโรคตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็งจากสาเหตุอื่นอยู่เดิม

การวินิจฉัยโรคและการแยกโรค

อาการ อาการแสดง และผลค่าทำงานตับไม่สามารถแยกการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบิลิรูบินออกจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดอื่นๆ แบบบิลิรูบินได้ รวมทั้งสาเหตุของภาวะตับอักเสบบิลิรูบินอื่นๆ ก็อาจมีอาการเช่นเดียวกันได้ ต้องอาศัยการตรวจทางผลวิทยาเซรุ่ม (serology) เพื่อการวินิจฉัยจำเพาะ

วิธีการตรวจทางผลเลือด

Liver function test อาจมีการเพิ่มขึ้นของ AST และ ALT เป็นหลัก เว้นแต่ในรายที่มีอาการทางคลินิกเป็นแบบ cholestatic hepatitis อาจพบการเพิ่มขึ้นของ alkaline phosphatase เด่นร่วมด้วยได้ การให้การวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจ anti-HAV IgM ในเลือด อาจตรวจพบ anti-HAV IgM ได้ผลบวกตั้งแต่ประมาณ 5-10 วัน ก่อนมีอาการและผลจะยังเป็นบวกต่อเนื่องไปได้อีก 1-4 เดือน^(2,3)

ส่วนการตรวจ anti-HAV IgG เป็นบวกในผู้ที่ไม่มีอาการของตับอักเสบบิลิรูบิน หมายถึง มีภูมิต่อไวรัสตับอักเสบบีแล้ว โดยอาจเคยได้รับเชื้อมาในอดีตและหายแล้ว หรือเกิดจากการได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีก็ได้

นอกเหนือจากการตรวจ anti-HAV IgM แล้วยังสามารถตรวจยืนยันได้จากการพบ HAV-RNA โดยวิธีการ polymerase chain reaction (PCR) ได้อีกด้วย ทั้งจากในเลือดและในอุจจาระของผู้ป่วย

การรักษา

เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบเป็นแบบเฉียบพลันและหายได้เอง จึงไม่มียาหรือการรักษาจำเพาะ ที่สำคัญคือการรักษาประคับประคองตามอาการและเฝ้าระวังการเกิดภาวะตับวายในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเท่านั้น หากมีภาวะตับวายจะมีโอกาสเสียชีวิตได้สูง ต้องได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

การป้องกัน

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบทำได้โดยให้ความรู้แก่ประชาชนเกี่ยวกับการสุขาภิบาลและสุขนิยส่วนบุคคลที่ดีการจัดการระบบน้ำดื่ม น้ำใช้ที่สะอาด การรับประทานอาหารที่ปรุงสุกด้วยความร้อน การกำจัดอุจจาระให้ถูกต้องตามหลักสุขาภิบาล การล้างมือหลังจากใช้ห้องน้ำและก่อนรับประทานอาหาร ซึ่งเป็นมาตรการพื้นฐานของการป้องกันการแพร่เชื้อที่ติดต่อทาง fecal-oral

การฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ สำหรับผู้ที่เดินทางไปยังพื้นที่ที่มีความเสี่ยง โดยนักเดินทางควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบก่อนการเดินทางประมาณ 2-4 สัปดาห์ สำหรับผู้ที่อาศัยอยู่ในประเทศไทยเอง

หากต้องการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบ ควรตรวจ anti-HAV IgG ก่อน เนื่องจากผู้ที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป มีภูมิต่อไวรัสตับอักเสบบแล้วมากกว่าร้อยละ 70 หากผลเป็นลบค่อยทำการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบต่อไป เว้นแต่จะพิจารณาฉีดวัคซีนในผู้ที่ยังอายุน้อย เช่น อายุน้อยกว่า 18 ปี อาจให้วัคซีนได้เลยโดยไม่จำเป็นต้องทำการตรวจ anti-HAV IgG⁽⁴⁾

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการพิจารณาให้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบเป็นอย่างยิ่ง คือ ผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิด fulminant hepatitis มากกว่าผู้ป่วยทั่วไป ได้แก่ ผู้มีอายุมากกว่า 50 ปี และผู้ป่วยที่มีโรคตับอักเสบบเรื้อรังหรือตับแข็งจากสาเหตุอื่นอยู่เดิม

2. ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus)

นิยามโรค

ไวรัสตับอักเสบบีเป็น hepatotropic virus ชนิดเดียวที่เป็น DNA virus ในจีโนมของไวรัสตับอักเสบบีประกอบไปด้วย 4 ส่วนประกอบของยีน (gene component) ได้แก่ S, C, P และ X gene

เมื่อมีการถอดรหัสจากแต่ละ open reading frame จะส่งผลให้เกิดผลผลิตจากแต่ละยีน (gene) ของไวรัสตับอักเสบบี ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ยีนของไวรัสตับอักเสบบีและผลผลิต

ยีนของไวรัสตับอักเสบบี	ผลผลิตจากยีน
S gene	HBsAg (เปลือกหุ้มไวรัส)
C gene	HBcAg (องค์ประกอบสำคัญในการประกอบเป็นตัวไวรัส), HBeAg
P gene	DNA polymerase
X gene	HBxAg

ไวรัสตับอักเสบบีติดต่อทางเลือดและสารคัดหลั่งเป็นหลัก (blood borne) โดยช่องทางการแพร่เชื้อที่สำคัญ⁽²⁾ ได้แก่

1. การติดเชื้อจากแม่สู่ลูก (perinatal หรือ vertical transmission) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่เกิดการคลอดจากการที่ทารกสัมผัสเลือดมารดาระหว่างคลอด
2. การติดเชื้อจากการได้รับเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด (transfusion of blood and blood component)
3. การติดเชื้อผ่านทางผิวหนังที่เป็นแผลเมื่อสัมผัสกับเลือดหรือสารคัดหลั่งของผู้ป่วย (percutaneous transmission) เช่น จากการใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน หรือใช้เข็มสำหรับการสัก การเจาะร่างกาย ร่วมกับผู้ที่เป็โรค รวมถึง needlestick injury ในบุคลากรทางการแพทย์ เป็นต้น

4. การมีเพศสัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อ (sexual transmission) การติดเชื้อแบบที่ 2, 3 และ 4 อาจรวมเรียกว่าเป็นการติดเชื้อแบบ “horizontal transmission” ไวรัสตับอักเสบบี ไม่ติดต่อทางการรับประทานอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อแต่อย่างใด

อุบัติการณ์/ความชุก

ประมาณการว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั่วโลกกว่า 240 ล้านคน หรือกว่าร้อยละ 6 ของประชากรโลกทั้งหมด โดยประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก⁽⁵⁾ มีการแบ่งภูมิภาคตามระดับความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีออกเป็น 3 ระดับ ในช่วงยุคก่อนที่จะมีการใช้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีอย่างแพร่หลาย ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ระดับความชุกของไวรัสตับอักเสบบีในแต่ละภูมิภาคและช่องทางการแพร่เชื้อที่สำคัญ^(2,6)

ระดับความชุก (ร้อยละ)	ภูมิภาค	ช่องทางการแพร่เชื้อที่สำคัญ	ช่วงวัยที่ติดเชื้อ
สูง (มากกว่าร้อยละ 8)	เอเชียตะวันออกเฉียงใต้, จีน, แอฟริกา	Perinatal Percutaneous	แรกคลอด วัยเด็ก
ปานกลาง (ร้อยละ 2-8)	ยุโรปตะวันออก, ประเทศแถบเมดิเตอร์เรเนียนีร์สเซียและจักรวรรดิ, อเมริกาใต้, ญี่ปุ่น, เอเชียกลางและตะวันออกเฉียงกลาง	Perinatal Percutaneous Sexual	แรกคลอด วัยเด็ก
ต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 2)	ทวีปอเมริกาเหนือ ยุโรปกลางและตะวันตก ออสเตรเลียและนิวซีแลนด์	Sexual Percutaneous	วัยผู้ใหญ่

ความชุกของไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทย มีประมาณร้อยละ 5-7 ของประชากรไทยทั้งหมดหรือคิดเป็นจำนวนอย่างน้อย 3 ล้านคน⁽⁷⁾ และมีรายงานการเจ็บป่วยจากโรคไวรัสตับอักเสบบีจากสรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคของประเทศไทย 3 ปี ล่าสุด คือ พ.ศ. 2555-2557 ปีละประมาณ 5,800-6,200 ราย ถือเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยอีกอย่างหนึ่ง

พยาธิกำเนิดและการดำเนินโรค

ไวรัสตับอักเสบบีโดยตัวไวรัสเองนั้นไม่มีผลทำลายเซลล์ตับ การอักเสบหรือการก่อโรคตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีนั้นสัมพันธ์กับภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายที่กระทำอันตรกิริยาต่อไวรัส เมื่อไวรัสตับอักเสบบีเข้าสู่ร่างกายเกิด virus-host immune interaction ผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีตับอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งอาจจะแสดงหรือไม่แสดงอาการก็ได้ หลังจากนั้นร่างกายจะเข้าสู่ภาวะที่ควบคุมโรคได้และมีภูมิต่อไวรัสตับอักเสบบี (anti-HBs เป็นบวก) แต่ผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งโรคจะดำเนินเข้าสู่ภาวะตับอักเสบเรื้อรังโดยปัจจัยที่มีผลต่อการกลายเป็นตับอักเสบบีเรื้อรังที่สำคัญคือ อายุเมื่อได้รับเชื้อ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อตั้งแต่แรกคลอดหรือขณะอยู่ในครรภ์มารดามีโอกาสที่จะกลายเป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 95 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อในวัยผู้ใหญ่แล้วส่วนใหญ่ร่างกายจะสามารถกำจัดเชื้อได้เอง มีเพียงร้อยละ 5 เท่านั้นที่จะกลายเป็นตับอักเสบบีเรื้อรัง

การดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอาจแบ่งได้เป็น 4 ระยะหลักๆ^(3,4,5) โดยผู้ป่วยแต่ละรายอาจไม่จำเป็นต้องผ่านทุกระยะของโรค หรือบางระยะอาจสั้นมากและอาการไม่ได้เด่นชัด (ตารางที่ 3) ได้แก่

1. Immune tolerance phase ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อแบบ perinatal ส่วนใหญ่จะอยู่ในระยะนี้เป็นเวลายาวนานตั้งแต่ทารกจนถึงวัยผู้ใหญ่ กินเวลา

ประมาณ 10-30 ปี แล้วแต่สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบีแต่ละชนิดและกลุ่มประชากร ระยะนี้จะมีปริมาณเชื้อไวรัสทั้งในเลือดและในตับเป็นปริมาณมาก ตรวจพบ HBeAg positive ซึ่งบ่งว่าไวรัสกำลังมีการแบ่งตัวมาก แต่ผลตรวจค่าการทำงานของตับปกติ และหากมีการตรวจชิ้นเนื้อตับก็มักไม่พบการอักเสบและพังผืดตับ ทั้งนี้เพราะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยยังไม่ถูกกระตุ้นให้เกิดการทำลายเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

2. Immune clearance phase (Immune active phase) ระยะนี้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเริ่มถูกกระตุ้นให้พยายามกำจัดหรือควบคุมไวรัสตับอักเสบบีด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด ส่งผลให้เกิดตับอักเสบบี ระยะนี้ปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดของผู้ป่วยจะยังอยู่ในระดับสูง (แต่ต่ำกว่าระยะ immune tolerance phase) ค่าเอนไซม์ตับ ALT สูงขึ้น ลักษณะพยาธิสภาพของตับจะพบมีการอักเสบในเนื้อตับ ในระยะ immune clearance ผู้ป่วยบางรายอาจใช้ระยะเวลาไม่กี่เดือน ก็สามารถควบคุมไวรัสได้ เกิด HBeAg seroconversion ได้เอง (spontaneous HBeAg seroconversion) คือ การตรวจพบ HBeAg เปลี่ยนค่าเป็นลบ และค่า anti-HBe เป็นบวกแทน และโรคเข้าสู่ระยะสงบ (ระยะที่ 3) ต่อไป แต่ในผู้ป่วยบางรายการอักเสบอาจเกิดต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานหลายเดือนหรือหลายปี ทำให้เกิดการอักเสบของตับอย่างต่อเนื่องและเกิดพังผืดในตับ ซึ่งอาจทำให้เกิดตับแข็งในระยะเวลาดังกล่าวได้ ผู้ป่วยที่เกิด Spontaneous HBeAg seroconversion ก่อนอายุ 40 ปี มักมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ยังมี HBeAg เป็นบวกเมื่ออายุ 40 ปีขึ้นไป

3. Inactive phase (non/low replicative phase) ระยะนี้จะตรวจได้ผล HBeAg เป็นลบและ anti-HBe เป็นบวก ปริมาณไวรัสในเลือดจะลดลงเป็นอย่างมาก หรือในผู้ป่วยบางรายอาจตรวจไม่พบไวรัสในเลือดเลย ค่าเอนไซม์ตับ ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ

หากผู้ป่วยผ่านจากระยะ immune clearance phase เข้าสู่ระยะ inactive phase ได้เร็วจะพบว่าอาการของตับหรือพังผืดนั้นไม่มีหรือมีน้อยมาก การพยากรณ์โรคมักจะดี แต่หากผู้ป่วยที่มีระยะ immune clearance phase เป็นเวลานาน เมื่อเข้าสู่ระยะ non replicative phase แล้ว แม้ค่า ALT จะปกติ แต่ผลตรวจชิ้นเนื้อตับอาจพบว่ามีพังผืดหรือตับแข็งเกิดขึ้นได้แล้วเช่นเดียวกัน

4. **Reactivation phase** หรือระยะ HBeAg negative chronic hepatitis ระยะนี้ผลตรวจ HBeAg จะเป็นลบ และ anti-HBe ได้ผลบวก เช่นเดียวกับระยะที่ 3 (ในบางราย anti-HBe อาจให้ผลเป็นลบก็ได้) แต่ไวรัสจะเพิ่มปริมาณมากขึ้นจากที่เคยสงบ และพบการอักเสบรวมทั้งพังผืดของตับเพิ่ม

ขึ้นจากการตรวจชิ้นเนื้อ ผลตรวจเลือดค่าเอนไซม์ตับ ALT มักสูงเป็นช่วงๆ สลับกับปกติ (พบบ่อยที่สุดของผู้ป่วยในระยะนี้) หรืออาจสูงตลอดก็ได้ มักเกิดในผู้ป่วยวัยกลางคนขึ้นไป ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังไม่จำเป็นต้องเข้าสู่ระยะนี้ทุกรายโดยมากแล้วผู้ป่วยหากเกิด spontaneous HBeAg seroconversion ก็เข้าสู่ระยะสงบ (ระยะ 3) และมักอยู่ในระยะนั้นต่อเนื่องยาวนานหลายปีหรืออาจตลอดชีวิต มีเพียงร้อยละ 15-30 ของผู้ป่วยในระยะที่ 3 เท่านั้นที่เกิดการกำเริบขึ้นเข้าสู่ในระยะที่ 4 ซึ่งผู้ป่วยในระยะนี้ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับเช่นเดียวกัน ระยะนี้จึงอาจเรียกว่าเป็น “ระยะกำเริบ” ก็ได้

ตารางที่ 3 การดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง 4 ระยะหลัก

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Immune tolerance phase	Immune clearance phase	Inactive (non-replicative) phase	Reactivation phase
HBeAg	บวก	บวก	ลบ	ลบ
HBV DNA (IU/mL)	>200,00 – 2x10 ⁹	>200,00 – 2x10 ⁹	ส่วนใหญ่ < 2,000	ส่วนใหญ่ >2,000
ALT	ปกติ	สูง	ปกติ	สูงหรือปกติ
ลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับ	ปกติหรืออักเสบเล็กน้อย	มีการอักเสบ อาจร่วมกับมีพังผืด และอาจถึงขั้นตับแข็งได้	ปกติหรืออาจมีพังผืด และอาจถึงขั้นตับแข็งได้ หากระยะที่ 2 นาน แต่ไม่มีการอักเสบ	มีการอักเสบ มักร่วมกับมีพังผืด และอาจถึงขั้นตับแข็งได้

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบเรื้อรังมีความเสี่ยงต่อการเกิดตับแข็งและภาวะแทรกซ้อนของตับแข็ง รวมทั้งมะเร็งตับ นำไปสู่การเสียชีวิตก่อนวัยอันควรได้ จากการศึกษาพบว่า เมื่อติดตามผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังไป 5 ปี ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 13-38 จะเกิดภาวะตับแข็ง และร้อยละ 17 จะเกิดมะเร็งตับภายในระยะเวลา 5 ปี นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เป็นตับอักเสบบีเรื้อรังที่ยังไม่เป็นตับแข็งก็สามารถเกิดมะเร็งตับได้เช่นเดียวกัน แต่ในอัตราที่น้อยกว่า โดยเกิดมะเร็งตับภายในระยะเวลา 5 ปี ได้ประมาณร้อยละ 3

อาการ/อาการแสดงของผู้ป่วย

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีอาจมีอาการและอาการแสดงได้หลายแบบ แบ่งออกได้เป็นอาการและอาการแสดงทางตับ และอาการทางระบบอื่น (extrahepatic manifestation) ดังจะได้อธิบายต่อไป

อาการและอาการแสดงทางตับ

1. ภาวะตับอักเสบบีเฉียบพลัน (acute hepatitis B) ไวรัสตับอักเสบบีมีระยะฟักตัวโดยทั่วไปประมาณ 60-90 วัน แต่อาจได้ตั้งแต่ไม่กี่สัปดาห์จนถึง 6 เดือน ผู้ป่วยจะมีอาการเช่นเดียวกับตับอักเสบบีเฉียบพลันโดยทั่วไป กล่าวคือ มีไข้ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ นำมาก่อน แล้วตามด้วยปัสสาวะสีเข้มขึ้นและมีตัวตาเหลือง เมื่อมีภาวะดีซ่านแล้วอาการไข้มักจะหายไป อาการดังกล่าวร่วมกับภาวะดีซ่านมักค่อยๆ ดีขึ้น จนหายไปภายในระยะเวลา 1-3 เดือน และประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ HBsAg จะกลายเป็นลบภายหลังมีอาการแล้วประมาณ 12 สัปดาห์ และหากหลังจากผู้ป่วยแสดงอาการแล้วเกิน 6 เดือน ยังตรวจพบ HBsAg เป็นบวกอยู่ หมายถึง ผู้ป่วยได้กลายเป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง การแสดงอาการของตับอักเสบบีเฉียบพลันและการเข้าสู่ภาวะตับอักเสบบีเรื้อรังนั้น ขึ้นกับอายุที่ได้รับเชื้อ หากได้รับเชื้อในวัยผู้ใหญ่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะแสดงอาการดังกล่าวข้างต้นและควบคุมโรคได้ เกิด

HBsAg เป็นลบได้เอง ไม่เข้าสู่การติดเชื้อแบบเรื้อรัง แต่หากได้รับเชื้อช่วง perinatal ก็มักจะไม่มีอาการและอาการแสดง acute hepatitis B และกลายเป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังต่อไปถึงร้อยละ 95 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับเชื้อช่วงperinatal

2. อาการของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic hepatitis B) ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมีการดำเนินโรคเป็น 4 ระยะ ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ซึ่งอาการและอาการแสดงขึ้นอยู่กับแต่ละระยะของโรค โดยผู้ป่วยระยะ immune tolerance และ low replicative phase ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการผิดปกติใดๆ เลย (asymptomatic) ส่วนในระยะ immune clearance และ reactivation phase นั้นแสดงได้ทั้งมีและไม่มีอาการเลย อาจพบเฉพาะความผิดปกติจากการตรวจเลือดเท่านั้น หรืออาจมี constitutional symptoms เช่น เหนื่อย เบื่ออาหาร หรือคลื่นไส้ได้ ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่มีการอักเสบบี (flare) รุนแรง อาจมีภาวะดีซ่านเช่นเดียวอาการของ acute hepatitis B ได้ แยกกันยากมากด้วยอาการและอาการแสดง มักต้องใช้การซักประวัติถึงปัจจัยเสี่ยง ระยะเวลาที่คาดว่าจะได้รับเชื้อ ประวัติครอบครัว และการตรวจร่างกายอย่างละเอียด ในประเทศที่เป็น endemic area (รวมทั้งประเทศไทย) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับเชื้อตั้งแต่ perinatal หากมีอาการดีซ่านและค่าเอนไซม์ตับ ALT สูงเหมือนภาวะตับอักเสบบีเฉียบพลันในผู้ใหญ่แล้ว ส่วนใหญ่มักเป็นจาก (flare) ของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมากกว่า

3. อาการและอาการแสดงจากภาวะตับแข็ง ซึ่งเป็นการดำเนินโรคในระยะท้ายของตับอักเสบบีเรื้อรัง เช่น การตรวจร่างกายพบ chronic liver stigmata หรือมีอาการและอาการแสดงจากภาวะความดันในระบบเลือดพอร์ทัลสูง เช่น อาเจียนเป็นเลือดหรือถ่ายดำจากภาวะ variceal bleeding ท้องมาน ขาบวม มีตัวตาเหลือง อ่อนเพลีย ติดเชื้อง่าย และ hepatic encephalopathy เป็นต้น

4. อาการและอาการแสดงจากภาวะมะเร็งตับ อันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจไม่เคยมีอาการทางตับมาก่อนเลย แล้วมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงของมะเร็งตับเลยก็ได้ เช่น ปวดท้อง น้ำหนักลด ไข้ต่ำๆ หรือมีภาวะเลือดออกในช่องท้อง (hemoperitoneum) จากการปริแตกของมะเร็งที่อยู่ใกล้ผิวตับ เป็นต้น

อาการของไวรัสตับอักเสบบีที่แสดงออกทางระบบอื่น (extrahepatic manifestation)

แม้จะพบไม่บ่อย แต่ก็มีความสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีอาการเหล่านี้โดยไม่แสดงอาการทางตับเลยก็ได้ extrahepatic manifestation ของไวรัสตับอักเสบบี ที่พบบ่อย ได้แก่

- สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

แบบเฉียบพลัน

Serum sickness-like syndrome หรือ Arthritis-dermatitis syndrome พบได้ประมาณร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยในช่วงที่มี prodromal symptoms

- สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

เรื้อรัง

1. Glomerulonephritis พบ 3 รูปแบบ คือ

membranous, membranoproliferative, และ IgA nephropathy

2. Cryoglobulinemia
3. Polyarteritis nodosa (PAN)

การวินิจฉัยโรค

อาการ อาการแสดง และผลค่าทำงานตับไม่มีความจำเพาะต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การวินิจฉัยแยกโรคต้องแยกออกจากสาเหตุอื่นๆ ของตับอักเสบบีเฉียบพลันและตับอักเสบบีเรื้อรัง ต้องอาศัยการตรวจทางผลวิทยาเซรุ่ม เพื่อการวินิจฉัยจำเพาะ

วิธีการตรวจทางผลเลือด

ผลค่าทำงานตับในช่วงที่มีการอักเสบ จะมีการเพิ่มขึ้นของ AST และ ALT โดย ALT มักสูงกว่า AST AST มักจะปกติหรือเพิ่มขึ้นในสัดส่วนที่น้อยกว่า การเพิ่มขึ้นของ ALT แต่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอาจมี liver function test ปกติเสมอได้ ดังแสดงในตารางที่ 3 ดังนั้นการให้การวินิจฉัยจำเพาะทำได้โดยการตรวจ serological marker ต่อไวรัสตับอักเสบบี

การตรวจ serological marker ของไวรัสตับอักเสบบีมีให้เลือกตรวจหลายรายการ ซึ่งมีที่ใช้และการแปลผลที่แตกต่างกัน จะขอสรุปโดยสังเขปดังตารางที่ 4 และ 5

ตารางที่ 4 การตรวจทางวิทยาเซรุ่มต่อไวรัสตับอักเสบบีและความสำคัญทางคลินิก

Serological marker ของไวรัสตับอักเสบบี B	ความสำคัญทางคลินิก
HBsAg	มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
Anti-HBs	มีภูมิต่อไวรัสตับอักเสบบี
HBeAg	ไวรัสแบ่งตัวมาก
Anti-HBe	ไวรัสแบ่งตัวน้อย
Anti-HBc IgM	มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน หรือมีการกำเริบ (flare) ของไวรัสตับอักเสบบี
Anti-HBc IgG (หรือ anti-HBc)	ผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
HBV DNA (หรือ HBV viral load)	ปริมาณไวรัสตับอักเสบบีในเลือด

ตารางที่ 5 ตัวอย่างการแปลผล serological marker ของไวรัสตับอักเสบบี

HBsAg	Anti-HBs	Anit-HBc IgM	Anit-HBc IgG	HBeAg	Anti-HBe	การแปลผล
+	-	+	+	+	-	ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน หรือมีการกำเริบ (flare) ของไวรัสตับอักเสบบี
+	-	-	+	+	-	ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะที่ 1 หรือ 2
+	-	-	+	-	+	ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังระยะที่ 3 หรือ 4
-	+	-	+	-	-	เคยได้รับเชื้อ แต่ปัจจุบันมีภูมิแล้ว
-	+	-	-	-	-	มีภูมิจากการฉีดวัคซีน
+	-	-	-	-	-	ผลบวกปลอมของ HBsAg
-	-	-	+	-	+	Occult HBV infection

อย่างไรก็ตามตารางข้างต้นเป็นเพียงตัวอย่างการแปลผล serological marker ของไวรัสตับอักเสบบีเท่านั้น แต่ในเวชปฏิบัติโดยทั่วไปไม่มีความจำเป็นจะต้องส่ง serological marker ของไวรัสตับอักเสบบีทั้งหมดในคราวเดียว การพิจารณาเลือกส่งตรวจควรขึ้นอยู่กับว่าจะประสงค์ในการตรวจและอาการทางคลินิกของผู้ป่วยเป็นอย่างไร และเลือกส่งเฉพาะการตรวจที่จำเป็นเท่านั้น

การวางแผนการรักษา

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน

เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันในวัยผู้ใหญ่เกือบทั้งหมดจะหายจากโรคได้เอง การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันในผู้ใหญ่จึงเป็นเพียงการรักษาประคับประคองตามอาการเท่านั้น ไม่ต้องให้การรักษาจำเพาะโดยหากผู้ป่วยมีอาการรุนแรง เช่น ตัวตาเหลืองมาก คลื่นไส้อาเจียนมาก รับประทานอาหารได้น้อย

มี coagulopathy ควรได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลสำหรับการพิจารณาให้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงนั้น ข้อมูลจากการศึกษายังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่ามีประโยชน์ทางคลินิกมากกว่าการให้ยาหลอกหรือไม่ อย่างไรก็ตาม the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) ได้ให้คำแนะนำไว้ในทางการรักษาไวรัสตับอักเสบบี พ.ศ. 2558⁽⁵⁾ ว่าอาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาในผู้ป่วยตับอักเสบบีเฉียบพลัน

1. มีอาการตับวาย (ควบคุมไปกับการพิจารณาปลูกถ่ายตับ) หรือ
2. มีอาการรุนแรง กล่าวคือ มี 2 ใน 3 ข้อต่อไปนี้
 - a. Hepatic encephalopathy
 - b. Total bilirubin >10 มก./ดล.
 - c. International normalized ratio (INR) >1.6 หรือ

3. ผู้ป่วยที่มีระดับ total bilirubin >10 มก./ดล. ต่อเนื่องนานเกิน 4 สัปดาห์

โดยให้เป็นยาต้านไวรัสแบบกินเท่านั้น ห้ามให้การรักษาด้วยยาฉีด interferon ในผู้ป่วยเหล่านี้ อย่างเด็ดขาด

การติดตามไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทุกรายมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตับแข็งหรือมะเร็งตับในอนาคตมากกว่าประชากรทั่วไปทั้งสิ้น คือ ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีทุกคนเป็นโรคเพียงแต่จะอยู่ในการดำเนินโรคระยะใดเท่านั้น ดังนั้นผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีทุกคนจึงควรได้รับการตรวจติดตามโดยแพทย์ แต่มีผู้ป่วยเพียงจำนวนหนึ่งเท่านั้นที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา ซึ่งต้องเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม ส่วนผู้ป่วยที่เหลือควรมีการติดตามผลเลือดเพื่อพิจารณาให้การรักษาเมื่อมีข้อบ่งชี้ และเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับ (HCC surveillance) เช่นเดียวกัน

เนื่องจากจุดมุ่งหมายของการใช้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังคือ ลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ เพิ่มคุณภาพชีวิตและให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาว ซึ่งการเลือกให้ยาแก่ผู้ป่วยต้องพิจารณาข้อดีข้อเสียระหว่างประโยชน์ที่จะได้รับจากยาและผลข้างเคียง รวมทั้งโอกาสการดื้อยาในอนาคต จึงต้องพิจารณาการรักษาด้วยชนิดของยาและระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยา โดยพิจารณาตามความเสี่ยงในการดำเนินโรคตับ

ยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้รับการรับรองในประเทศไทย ปัจจุบันแบ่งเป็น 2 กลุ่มดังต่อไปนี้

1) ยากระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunomodulating agents)

- conventional interferon (IFN)- α ฉีด สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน
- Pegylated interferon α 2a และ 2b ฉีดสัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 12 เดือน

2) ยาต้านไวรัส (antiviral therapy)

ได้แก่ Lamivudine, Adefovir, Entecavir, Telbivudine, Tenofovir และ Clevudine ซึ่งจะต้องรับประทานต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานหลายปี

ยาทั้งสองกลุ่มแม้จะมีประสิทธิภาพในการรักษาไวรัสตับบี แต่ก็มีข้อควรพิจารณาหลายอย่างก่อนเริ่มให้ยา เช่น ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้จากยา เช่น อาการไข้และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อคล้ายเป็นไข้หวัดใหญ่ (flu-like symptoms) ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด ภาวะไตพร่องการทำงานที่อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Adefovir และ Tenofovir อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและ/หรือพบค่า creatine kinase (CPK) สูงขึ้นเป็นผลข้างเคียง การได้รับยา Telbivudine หรือ Clevudine เป็นต้น ค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วยยาแต่ละชนิด นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาไวรัสตับอักเสบบีชนิดกินยังมีความเสี่ยงต่อการดื้อยาภายหลังได้รับยาในระยะยาวอีกด้วย โดยพบอุบัติการณ์การดื้อยาตั้งแต่ร้อยละ 0-38 ภายหลังได้รับยาเป็นระยะเวลา 2 ปี แล้วแต่ชนิดของยา จากเหตุผลดังกล่าวการพิจารณาให้การักษาไวรัสตับอักเสบบีด้วยยา จึงควรเลือกให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับเท่านั้น ข้อพิจารณาการให้ยา

1.ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg เป็นบวก

ในผู้ป่วยที่ HBeAg เป็นบวก พบว่าค่า HBV DNA ที่มากกว่า $10^{(4)}$ copies/มล. (ประมาณ 2,000 อินเตอร์เนชันแนลยูนิท/มล.) ขึ้นไป มีความเสี่ยงต่อการเกิดตับแข็งอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อพิจารณาถึงความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ พบว่าผู้ป่วยที่มี HBV DNA $>10^{(5)}$ copies/มล. (ประมาณ 20,000 อินเตอร์เนชันแนลยูนิท/มล.) มีโอกาสเกิดมะเร็งตับมากกว่าผู้ที่ตรวจไม่พบไวรัสในเลือดเลยถึง 13.4 เท่า⁽⁸⁾

ค่าเอนไซม์ตับ ALT มีความสำคัญในการพิจารณาให้การรักษาเช่นเดียวกัน ในผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวก พบว่าระดับ ALT ที่สูงอย่างต่อเนื่องมากกว่า 3 เดือน มีความสัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยา

ของตับที่มีการอักเสบและหรือพังผืดมากจากข้อมูลดังกล่าว ปัจจุบันผู้เชี่ยวชาญได้แนะนำแนวทางให้การดูแล ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg เป็นบวก^(5,9) ไว้ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แนวทางการพิจารณาเริ่มให้การรักษาด้วยยาแก่ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg เป็นบวกในปัจจุบัน^(5,9)

ที่มา	HBV DNA (IU/mL)	ALT หรือการตรวจพยาธิสภาพของตับ
สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2558	≥2,000	>2 เท่า หรือพบการอักเสบหรือพังผืดในตับ อย่างมีนัยสำคัญ (ตรวจชิ้นเนื้อตับหรือตรวจความยืดหยุ่นของตับ เมื่ออายุ >40 ปี หาก ALT < 2 เท่า)
APASL guideline พ.ศ. 2558	≥20,000	>2 เท่า หรือพบการอักเสบหรือพังผืดในตับ อย่างมีนัยสำคัญ (ตรวจชิ้นเนื้อตับหรือตรวจความยืดหยุ่นของตับ เมื่ออายุ > 35 ปี หาก ALT < 2 เท่า)
AASLD guideline พ.ศ. 2558	≥20,000	>2 เท่า หรือพบการอักเสบหรือพังผืดในตับ อย่างมีนัยสำคัญ (ตรวจชิ้นเนื้อตับหรือตรวจของตับ เมื่ออายุ >40 ปี หาก ALT < 2 เท่า)
EASL guideline พ.ศ. 2555	≥2,000	>1 เท่า หรือพบการอักเสบหรือพังผืดในตับ อย่างมีนัยสำคัญ (ตรวจชิ้นเนื้อตับหรือตรวจของตับ เมื่ออายุ > 30 ปี หาก ALT < 2 เท่า)

APASL – the Asian Pacific Association for the Study of the Liver AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases EASL – the European Association for the Study of Liver

2. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg เป็นลบ

ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg เป็นลบ ปริมาณไวรัสและค่าเอนไซม์ระดับ ALT ก็มีความสำคัญในการตัดสินใจเลือกให้การรักษาด้วยยาเช่นเดียวกัน โดยพบว่าระดับ HBV DNA ตั้งแต่ 10⁽⁴⁾ copies/mL (ประมาณ 2,000 อินเตอร์เนชันแนลยูนิท/มล.) ขึ้นไป เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดตับแข็ง⁽¹⁰⁾ และมะเร็งตับ⁽¹¹⁾ ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg เป็นลบอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนระดับ ALT ไม่ได้แปรผันตรงกับการอักเสบและพังผืดในตับ กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีระดับ ALT ปกติ ก็พบว่ามีการอักเสบของตับได้ถึงร้อยละ 70 ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มีระดับ ALT สูง

ดังนั้นในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิด HBeAg เป็นลบที่ HBV DNA ที่มากกว่า 2,000 อินเตอร์เนชันแนลยูนิท/มล. แต่มีระดับ ALT ปกติ แนวทางการรักษาส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ตรวจชิ้นเนื้อตับหรือความยืดหยุ่นตับเลยโดยไม่ต้องคำนึงถึงอายุของผู้ป่วย^(5,9) ส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสจำนวนมากและมี ALT สูงนั้นสามารถ เริ่มให้การรักษาด้วยยาได้เลยโดยไม่ต้องเจาะชิ้นเนื้อตับอีก ดังแสดงในตารางที่ 8

และหากเมื่อพิจารณาย้อนกลับไปถึงการดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่แบ่งเป็น 4 ระยะข้างต้น จะพบว่าระยะเวลาที่เหมาะสมที่จะเริ่มการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย HBeAg เป็นลบ คือผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ reactivation phase

ตารางที่ 8 แนวทางการพิจารณาเริ่มให้การรักษาด้วยยาแก่ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังชนิด HBeAg เป็นลบในปัจจุบัน^(5,9)

ที่มา	HBV DNA (IU/mL)	ALT หรือการตรวจพยาธิสภาพของตับ
สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2558	≥2,000	>2 เท่า หรือพบการอักเสบหรือพังผืดในตับมาก
APASL guideline พ.ศ. 2558	≥2,000	>2 เท่า หรือพบการอักเสบหรือพังผืดในตับมาก
AASLD guideline พ.ศ. 2558	≥2,000	>2 เท่า หรือพบการอักเสบหรือพังผืดในตับมาก
EASL guideline พ.ศ. 2555	≥2,000	>1 เท่า หรือพบการอักเสบหรือพังผืดในตับมาก (ผู้ป่วยที่มี HBV DNA 2,000-20,000 IU/mL และ ALT ปกติตลอดระยะเวลาหลายปี อาจไม่จำเป็นต้องตรวจชิ้นเนื้อตับ)

3. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีภาวะตับแข็งแล้ว

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดมะเร็งตับมากกว่าผู้ป่วยที่ยังไม่เป็นตับแข็งชัดเจน โดยมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับประมาณร้อยละ 3-8 ต่อปี ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงพิจารณาให้การรักษาด้วยยาได้เลยโดยดูจาก

ปริมาณไวรัส แต่ไม่ต้องคำนึงถึง HBeAg ดังแสดงในตารางที่ 9 โดยในกลุ่มที่เป็น compensated cirrhosis จะพิจารณาให้ยากินหรือยาฉีดก็ได้ แต่ decompensated cirrhosis ถือเป็นข้อห้ามของการรักษาด้วยยาฉีด immunomodulating agents

ตารางที่ 9 แนวทางการเริ่มให้การรักษาด้วยยาแก่ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีภาวะตับแข็งแล้วในปัจจุบัน^(5,9)

ที่มา	ระยะของตับแข็ง	HBV DNA (IU/mL)
สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2558	ทั้ง compensated และ decompensated cirrhosis	เมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือด (+พิจารณาการปลูกถ่ายตับในกรณี decompensated)
APASL guideline พ.ศ. 2558	Compensated cirrhosis Decompensated cirrhosis	≥2,000 หรือเมื่อตรวจพบไวรัส แต่ < 2,000 ร่วมกับ ALT สูง เมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือด + พิจารณาการปลูกถ่ายตับ
AASLD guideline พ.ศ. 2558	Compensated cirrhosis Decompensated cirrhosis	เมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือด เมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือด + พิจารณาการปลูกถ่ายตับ
EASL guideline พ.ศ. 2555	Compensated cirrhosis Decompensated cirrhosis	เมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือด เมื่อตรวจพบ HBV DNA ในเลือด + พิจารณาการปลูกถ่ายตับ

4. การติดตามผู้ป่วยที่ยังไม่ถึงเกณฑ์การรักษาด้วยยา

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ผู้ป่วยที่ยังไม่ถึงเกณฑ์การรักษาด้วยยามักเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ immune tolerance phase หรือ low replicative phase (ระยะที่ 1 และ 3) ซึ่งผู้ป่วยอาจมีการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่ระยะ immune clearance phase หรือ reactivation phase ที่ควรต้อง

ได้รับการรักษาเมื่อไรก็ได้ ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ยังไม่เข้าเกณฑ์การรักษาในปัจจุบัน จึงควรเป็นการให้ความรู้และชี้ให้เห็นความสำคัญของการติดตามอาการและตรวจเลือดอย่างสม่ำเสมอ ควรติดตามค่าการทำงานของตับ ระดับ ALT และ HBV DNA เป็นระยะทุก 3-6 เดือน และพิจารณาให้ยาเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะตามเกณฑ์ที่ควรได้รับการรักษา

แนะนำผู้ป่วยดื่มน้ำสะอาดและหลีกเลี่ยงยาหรืออาหารเสริมที่อาจมีผลให้การทำงานของตับผิดปกติได้ รวมทั้งพิจารณาทำการตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วย ultrasound ทุก 6 เดือน

5. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในสถานะพิเศษ (Special population)

สำหรับผู้ป่วยบางกลุ่มหากพิจารณาเฉพาะด้านของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแล้ว อาจยังอยู่ในระยะ immune tolerance phase หรือ low replicative phase ที่ยังไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา แต่มีโรคหรือภาวะร่วมบางประการ เช่น ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส Human Immunodeficiency Virus (HIV) ร่วมด้วย และผู้ป่วยตั้งครรภ์ เป็นต้น ผู้ป่วยเหล่านี้อาจต้องได้รับการพิจารณาให้ยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเร็วขึ้นหรือพิจารณาให้ยาเพื่อป้องกันการกำเริบหรือการติดต่อของไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยที่ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents)

1. ผู้ป่วยที่ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันทุกคน ควรได้รับการตรวจ serology หา HBsAg หากพบผลตรวจเป็น positive ควรได้รับยาต้านไวรัสชนิด NUC เพื่อให้ป้องกันการเกิดการกำเริบ (acute exacerbation) โดยเริ่มให้ยาต้านไวรัสก่อนเริ่มยากดภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ และควรให้ยาต้านไวรัสต่ออย่างน้อย 6 เดือน หลังหยุดยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาในกลุ่มเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกัน Biological agent หรือ High dose steroid หากตรวจพบมีเพียง anti-HBcAb เป็นผลบวกก็แนะนำให้ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NUC และให้ต่อเนื่องหลังหยุดยากดภูมิคุ้มกัน Biological agent หรือ High dose steroid อีก 1 ปี

2. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัส Human Immun-

odeficiency Virus (HIV) ร่วมด้วย หากยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ ARV แต่มีความจำเป็นต้องรักษาไวรัสตับอักเสบบี ให้รักษาด้วย adefovir หรือ interferon เพื่อป้องกันการเกิดการดื้อยาของ HIV สำหรับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษา HIV อยู่แล้ว ควรใช้ยาที่มีสูตร tenofovir ร่วมกับ lamivudine หรือ emtricitabine

3. ผู้ป่วยมะเร็งตับที่ตรวจพบ HBsAg แม้ตรวจ HBV DNA ไม่พบในเลือด เมื่อให้การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี Transarterial Chemoembolization (TACE) ควรได้รับยาต้านไวรัสตับอักเสบบี เพื่อป้องกันไวรัสตับอักเสบบีกำเริบตั้งแต่ก่อนรักษาด้วยวิธีดังกล่าว

4. ผู้หญิงตั้งครรภ์

a. ผู้หญิงที่วางแผนจะตั้งครรภ์และมีข้อบ่งชี้ของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี ให้ใช้ยาต้านที่อยู่ใน class B ได้แก่ tenofovir หรือ telbivudine เพื่อลดการติดเชื้อในเด็กแรกเกิด

b. ผู้หญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ของการรักษาไวรัสตับอักเสบบี แต่ปริมาณ HBV DNA ในเลือดมากกว่า 200,000 IU/mL ให้รับประทาน telbivudine หรือ tenofovir เมื่ออายุครรภ์ 24-32 สัปดาห์ และให้ต่อเนื่องจนถึงหลังคลอด ทั้งนี้เด็กแรกเกิดทุกรายต้องได้รับการฉีด Hepatitis B vaccine และ Hepatitis B Immuno Globulin (HBIG) ร่วมด้วย

การเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งตับ (Hepatocellular carcinoma)

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทุกรายที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ ควรได้รับการตรวจคัดกรองด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) ทุก 6 เดือน (อาจรวมหรือไม่รวมกับ alpha-fetoprotein ก็ได้) ไม่ว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการรักษาด้วยยาอยู่หรือไม่ก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ควรได้รับการคัดกรองมะเร็งตับ ได้แก่ ผู้ป่วยตับแข็งทุกราย ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ยังไม่มีภาวะตับแข็ง เมื่ออายุมากกว่า 40 ปี

ในเพศชาย และมากกว่า 50 ปี ในเพศหญิง และผู้ป่วยที่มีประวัติมีแรงตบในครอบครัว⁽¹²⁾

การป้องกัน

ผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อนสามารถป้องกันการติดเชื้อในอนาคตได้ด้วยการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี

3. ไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus)

นิยามโรค

ไวรัสตับอักเสบซีเป็น positive stranded RNA virus จัดอยู่ใน family Flaviridae ใน genus hepacivirus ที่เพิ่งได้รับการค้นพบอย่างเป็นทางการเมื่อประมาณ 30 ปี ที่ผ่านมาเท่านั้น เมื่อปี พ.ศ. 2532

อุบัติการณ์/ความชุก

ทั่วโลกมีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกว่า 200 ล้านคน จากข้อมูลในปี พ.ศ. 2556⁽¹³⁾ ประเทศที่มีความชุกของไวรัสตับอักเสบบีสูง (สูงกว่าร้อยละ 3.5) ได้แก่ จีน มองโกเลีย กลุ่มประเทศที่แยกตัวจากสหภาพโซเวียตเดิม ประเทศแถบตะวันออกกลาง และประเทศตอนบนของทวีปแอฟริกา รวมทั้งอียิปต์ ประเทศที่มีความชุกของไวรัสตับอักเสบบีต่ำ (ต่ำกว่าร้อยละ 1.5) ได้แก่ ประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา บราซิล และปารากวัย

ไวรัสตับอักเสบบีติดต่อเช่นเดียวกับไวรัสตับอักเสบบี กล่าวคือ ติดต่อทางเลือดและสารคัดหลั่งเป็นหลัก แต่ช่องทางการแพร่เชื้อที่มีพบบ่อยและมีความสำคัญในไวรัสตับอักเสบบี คือการได้รับผลิตภัณฑ์ของเลือดและการฉีดยาเสพติด/ใช้เข็มฉีดยาร่วมกันในประเทศไทยพบว่าประวัติการฉีดยาเสพติดเข้าเส้นเลือดและประวัติการได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดก่อนปี พ.ศ. 2538 เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทย รองลงมาคือ การใช้เข็มฉีดยาหรือผลิตภัณฑ์ที่มีคมร่วมกัน และการมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้อุปกรณ์ โดย

การติดเชื้อจากเพศสัมพันธ์นั้นพบได้ค่อนข้างน้อยประมาณร้อยละ 8 เท่านั้น และจะเพิ่มความเสี่ยงขึ้นเมื่อเป็นเพศสัมพันธ์ในกลุ่มชายรักชายและกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย⁽¹⁵⁾

พยาธิกำเนิดและการดำเนินโรค

ไวรัสตับอักเสบบีมีทั้งหมด 7 สายพันธุ์ (genotype) ซึ่งความชุกของแต่ละสายพันธุ์แตกต่างกันไปตามแต่ละพื้นที่ โดยในประเทศไทยมีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ 3 มากที่สุด รองลงมาคือ สายพันธุ์ที่ 1 ส่วนประเทศทางแถบตะวันตก ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเป็นไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1 สำหรับสายพันธุ์ที่ 4 นั้นพบมากเป็นพิเศษในประเทศอียิปต์ และสายพันธุ์ที่ 6 พบมากเป็นพิเศษในประเทศเวียตนามและประเทศแถบอินโดจีน

อาการ/อาการแสดงของผู้ป่วย

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีสามารถแสดงทั้งอาการทางตับและอาการทางระบบอื่นได้เช่นเดียวกับไวรัสตับอักเสบบี

ภาวะตับอักเสบซีเฉียบพลัน (acute hepatitis C) ภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจากไวรัสตับอักเสบบีมีอาการเช่นเดียวกับตับอักเสบเฉียบพลันโดยทั่วไป โดยจะแสดงอาการดังกล่าวประมาณ 2-12 สัปดาห์ ภายหลังจากได้รับเชื้อ แต่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลันมักไม่แสดงอาการหรือหากมีอาการก็มักไม่จำเพาะเจาะจง จึงมักทำให้ไม่ได้รับการวินิจฉัยและเข้าสู่การติดเชื้อแบบเรื้อรังต่อไป ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยได้ว่าเป็นไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน มักเป็นกลุ่มที่ทราบระยะเวลาที่เสี่ยงติดเชื้อ (เช่น ประวัติ needlestick injury หรือการได้รับเลือด) แล้วติดตามค่าการทำงานของตับและผล serological marker ของไวรัสตับอักเสบบีแล้วมีการเปลี่ยนแปลง เป็นต้น

อาการไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic hepatitis C) ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะที่ยังไม่เกิดตับ

แข็งส่วนใหญ่มักไม่ค่อยมีอาการเช่นเดียวกัน มักมีเพียงค่าเอนไซม์ตับผิดปกติจากการเจาะเลือดเท่านั้น การดำเนินโรคมักค่อยเป็นค่อยไป ไม่ค่อยมีการกำเริบของโรคเป็นพักๆ (flare) เช่น ในไวรัสตับอักเสบบี แต่พบว่าผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการเพื่อยหรือซีมเศร้าได้ การศึกษาพบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังแม้ยังไม่เป็นตับแข็งและไม่มีอาการแสดงจำเพาะทางตับ ก็มีคุณภาพชีวิตโดยรวมต่ำกว่าผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

อาการและอาการแสดงจากภาวะตับแข็งหรือมะเร็งตับ เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมักไม่แสดงอาการทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจึงอาจมาพบแพทย์ครั้งแรกด้วยอาการของภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็งหรือมะเร็งตับไปแล้ว เช่น อาเจียนเป็นเลือดจากvariceal bleeding ท้องมาน ตัวตาเหลือง หรือน้ำหนักลดและคล้ำได้ก้อน เป็นต้น อาการของไวรัสตับอักเสบบีที่แสดงออกทางระบบอื่น (extrahepatic manifestation) ที่พบบ่อย⁽³⁾ ได้แก่

1. Cryoglobulinemia แบบ type II และ III
2. Glomerulonephritis
3. B-cell non-Hodgkin lymphoma
4. ทำให้เกิดผลตรวจสารภูมิต้านทานตนเอง

(autoantibody) เป็นบวก พบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีสามารถตรวจพบสารภูมิต้านทานตนเองในเลือดเป็นบวกได้ โดยผู้ป่วยไม่ได้เป็นโรค autoimmune

5. Extrahepatic manifestation อื่นๆ เช่น porphyria cutanea tarda, lichen planus, sicca syndrome

การวินิจฉัยโรคและการแยกโรค

อาการ อาการแสดง และผล liver function test ไม่มีความจำเพาะต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การวินิจฉัยแยกโรคต้องแยกออกจากสาเหตุอื่นๆ ของตับอักเสบบีเฉียบพลันและตับอักเสบบีเรื้อรัง ต้องอาศัยการตรวจทางผลวิทยาเซรุ่ม (serological marker)

เพื่อการวินิจฉัยจำเพาะ รวมทั้งหากผู้ป่วยมาด้วยอาการของ extrahepatic manifestation ก็ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคของไต ภาวะหลอดเลือดอักเสบ และโรค autoimmune อื่นๆ ด้วย

วิธีการตรวจทางผลเลือด

liver function test ไม่มีลักษณะจำเพาะต่อไวรัสตับอักเสบบี พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบบีเรื้อรังมักมีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ AST, ALT โดย ALT มักเด่นกว่า AST แต่อย่างไรก็ตามแม้ผู้ป่วยจะมีค่าเอนไซม์ตับปกติตลอด แต่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอยู่ ก็ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับแข็งได้ การตรวจวินิจฉัยที่จำเพาะต่อไวรัสตับอักเสบบีเป็นการตรวจทางวิทยาเซรุ่ม

Anti-HCV (หรือ HCV antibody) บ่งบอกถึงการได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แต่ไม่ได้ช่วยแยกแยะระหว่างการติดเชื้อแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง แม้กระทั่งภาวะที่ได้รับการรักษาจนหาย หรือร่างกายกำจัดเชื้อตัวเอง ออกจากกันได้ โดยจะเริ่มพบ anti-HCV เป็นบวกภายหลังได้รับเชื้อประมาณ 4-8 สัปดาห์ และคงอยู่ตลอดเวลาที่ติดเชื้อ รวมทั้งยังได้ผลเป็นบวกต่อภายหลังกำจัดเชื้อได้แล้วอีกหลายปี ใช้สำหรับตรวจคัดกรองผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี

HCV RNA (หรือ HCV viral load) เป็นการตรวจจำนวนไวรัสตับอักเสบบีในกระแสเลือด ถือเป็นวิธีการตรวจที่จำเพาะของไวรัสตับอักเสบบี มีประโยชน์ทั้งในแง่การวินิจฉัยและการวางแผนการรักษา

การตรวจสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี (HCV genotype) มักไม่ใช้ในการวินิจฉัย แต่มีประโยชน์ในการวางแผนการรักษา เนื่องจากการรักษาไวรัสตับอักเสบบีแต่ละสายพันธุ์มีระยะเวลาการรักษาที่แตกต่างกัน รวมทั้งโอกาสการตอบสนองต่อการรักษาก็แตกต่างกันด้วย จึงแนะนำให้ส่งเมื่อจะพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วยเท่านั้น

การวางแผนการรักษา

การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ ซีเรื้อรัง ตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง ในประเทศไทย ปี พ.ศ.2561 โดยสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย⁽¹⁴⁾

**แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี เรื้อรัง
ในกรณีที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบซี มาก่อน**

Genotype	No cirrhosis/ Cirrhosis	SOF+Peg+RBV	SOF+DCV	SOF/LDV	SOF/VEL	Elbasvir/ Grazoprevir
1a	No cirrhosis		12 wk	12 wk 8 wk if HCV RNA < 6,000,000 IU/ml	12 wk	12 wk 16 wk with RBV if HCV RNA > 800,000 IU/ml*
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk		
1b	No cirrhosis		12 wk	12 wk 8 wk if HCV RNA < 6,000,000 IU/ml	12 wk	12 wk
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk		
2**	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	
	Cirrhosis		12 wk with RBV 16-24 wk, no RBV			
3	No cirrhosis	12 wk	12 wk		12 wk	12 wk with SOF
	Cirrhosis		12 wk with RBV			
4	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV			
5 or 6	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV			

*12 weeks without RBV in HCV genotype 1a without baseline NS5A RASs

*12 weeks SOF and RBV in HCV genotype 2 without cirrhosis

แนวทางการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี เรื้อรัง ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนอง ต่อการรักษาด้วย
 pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin

Genotype	No cirrhosis/ Cirrhosis	SOF+Peg+RBV	SOF+DCV	SOF/LDV	SOF/VEL	Elbasvir/ Grazoprevir
1a	No cirrhosis		12 wk	12 wk 8 wk if HCV RNA < 6,000,000 IU/ml	12 wk	12 wk 16 wk with RBV if HCV RNA > 800,000 IU/ml*
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk		
1b	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	12 wk
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk with RBV 24 wk, no RBV		
2**	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	
	Cirrhosis		12 wk with RBV 16-24 wk, no RBV			
3	No cirrhosis	12 wk	12 wk		12 wk	12 wk with SOF
	Cirrhosis		24 wk with RBV		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	
4	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	12 wk in relapse 16 wk in non-responder
	Cirrhosis		12 wk with RBV 24 wk, no RBV	12 wk with RBV 24 wk, no RBV		
5 or 6	No cirrhosis		12 wk	12 wk	12 wk	
	Cirrhosis		12 wk with RBV or 24 wk, no RBV			

*12 weeks without RBV in HCV genotype 1a without baseline NS5A RASs

**16-20 weeks SOF and RBV in HCV genotype 2 without cirrhosis

กรณีการรักษา ร่วมกับ ribavirin รับประทานขนาด

- 1,000 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่หนักน้อยกว่า 75 กิโลกรัม
- 1,200 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยที่หนักมากกว่า 75 กิโลกรัมขึ้นไป

การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลันโดยเฉพาอย่างยิ่งกลุ่มที่มีอาการ มีโอกาสที่จะกำจัดเชื้อได้เอง คำแนะนำส่วนใหญ่จึงไม่เน้นให้รักษาในระยะที่เป็นเฉียบพลัน แต่ได้ติดตาม HCV RNA ประมาณ 12-16 สัปดาห์ ว่าผู้ป่วยกำจัดเชื้อได้เองแล้วหรือไม่ หากยังมีการติดเชื้ออยู่ ณ เวลาดังกล่าว ให้การรักษาด้วย pegylated interferon เพียงอย่างเดียว เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ โดยไม่ต้องให้ ribavirin ร่วมด้วย หรือยารับประทาน sofosbuvir/ledipasvir ในสายพันธุ์ 1, 4, 5 และ 6 หรือยา sofosbuvir/velpatasvir หรือ sofosbuvir ร่วมกับ daclatasvir ในทุกสายพันธุ์เป็นเวลา 8 สัปดาห์

4. ไวรัสตับอักเสบดี (Hepatitis D virus)

นิยามโรค ไวรัสตับอักเสบดี (Hepatitis D virus) เป็น RNA virus ขนาดเล็ก มีคุณสมบัติพิเศษ กล่าวคือ ไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ด้วยตัวเอง เรียกว่าเป็น defective virus ต้องอาศัย surface antigen ของไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg) จึงจะเพิ่มจำนวนได้ ดังนั้นจึงพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเท่านั้น⁽¹⁶⁾

อุบัติการณ์/ความชุก

ไวรัสตับอักเสบดีมีช่องทางการติดต่อเช่นเดียวกับไวรัสตับอักเสบบี คือ ติดต่อทางเลือดและสารคัดหลั่งเป็นหลักการศึกษาพบว่าไวรัสตับอักเสบดีมักพบในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มีประวัติการฉีดสารเสพติดเข้าเส้นเลือด (IVDU) เป็นหลัก⁽¹⁶⁾ แต่การศึกษาในระยะหลังๆ พบว่า อาจมีการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ เป็นช่องทางการติดต่อที่สำคัญอีกอย่างหนึ่ง

พยาธิกำเนิดโรค

พยาธิกำเนิดโรคของไวรัสตับอักเสบดียังไม่ได้เป็นที่ทราบแน่ชัด⁽¹⁶⁾ ว่าเชื้อไวรัสเองมีผลทำลายเซลล์ตับโดยตรงหรือไม่ หรือผ่านทางกลไกกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเป็นหลักเหมือนดังเช่นในไวรัสตับอักเสบบี

อาการ/อาการแสดงของผู้ป่วย

เนื่องจากไวรัสตับอักเสบดีจะเกิดการติดเชื้อได้ต้องอาศัยไวรัสตับอักเสบบี ทำให้การดำเนินโรคและอาการทางคลินิกของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบดีแบ่งเป็น 2 แบบ คือ

1. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีพร้อมกับไวรัสตับอักเสบบี (coinfection หรือ coprimary infection) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการหรือผลค่าทำงานตับที่แสดงถึงตับอักเสบบีเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยบางรายพบเป็นการเพิ่มขึ้นของ ALT จนถึงระดับสูงสุด 2 ครั้ง (double peak in serum aminotransferase) เนื่องจากไวรัสตับอักเสบดีเพิ่มจำนวนในร่างกายช้ากว่าไวรัสตับอักเสบบี และอาจเกิด fulminant hepatitis มากกว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลันเพียงชนิดเดียว ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบนี้มักไม่เข้าสู่การติดเชื้อแบบเรื้อรัง ร้อยละ 95 ของผู้ป่วย coprimary infection จะกำจัดเชื้อเองได้ทั้งไวรัสตับอักเสบบีและดี อาการของตับอักเสบบีมักหายภายใน 2-3 สัปดาห์ จากนั้นค่าเอนไซม์ตับจะค่อยๆ ลดลงจนเข้าสู่ระดับปกติ

2. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีในผู้ที่เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอยู่เดิม (superinfection) การติดเชื้อแบบ superinfection ผู้ป่วยก็มักเข้าสู่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีเรื้อรังเช่นเดียวกับไวรัสตับอักเสบบีเดิม และการดำเนินโรคมักจะรุนแรงกว่า เข้าสู่ตับแข็งและ decompensation เร็วกว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเพียงอย่างเดียว

การวินิจฉัยโรคและการแยกโรค

เนื่องจากไม่มีอาการและอาการแสดง รวมทั้ง liver function test ที่จำเพาะ การวินิจฉัยแยกโรคไวรัสตับอักเสบดีจากตับอักเสบบีอื่นๆ เป็นไปได้ยาก หากคิดถึงสาเหตุของตับอักเสบบีจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีจะต้องส่งตรวจเพื่อหา HDV ต่อไป

วิธีการตรวจทางผลเลือด

การตรวจทางวิทยาเซรัมของไวรัสตับอักเสบดี คือ anti-HDV บ่งบอกถึงการได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบดี แต่ไม่ได้ช่วยแยกแยะระหว่างการติดเชื้อแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง แม้กระทั่งภาวะที่ได้รับการรักษาจนหายหรือร่างกายกำจัดเชื้อตัวเองออกจากกันได้ การยืนยันว่ายังมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีอยู่ในร่างกายจริงอาศัยการตรวจปริมาณไวรัสคือ HDV RNA ส่วนการตรวจ anti-HDV IgM หากได้ผลบวก เป็นการช่วยวินิจฉัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีแบบเฉียบพลัน แต่ไม่ได้แยกแยะระหว่าง coprimary infection หรือ superinfection เนื่องจากสามารถพบเป็นบวกได้ทั้ง 2 แบบ ในช่วงที่มีอาการและเอนไซม์ตับสูงขึ้นในช่วงแรก

การวางแผนการรักษา

ยาที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบดี ได้แก่

Pegylated interferon เป็นการรักษาหลักของไวรัสตับอักเสบดีเรื้อรัง⁽¹⁶⁾

รักษาไวรัสตับอักเสบดี

5. ไวรัสตับอักเสบอี (Hepatitis E virus)

นิยามโรค

มีการตรวจพบอนุภาคของเชื่อนี้อย่างเป็นทางการครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2526⁽¹⁷⁾

อุบัติการณ์/ความชุก

ไวรัสตับอักเสบอีสามารถแบ่งย่อยได้เป็น 4 สายพันธุ์หลักๆ โดยพบว่า สายพันธุ์ที่ 1 มักพบในประเทศแถบเอเชียและแอฟริกา ส่วนสายพันธุ์ที่ 2 นั้นมักพบในเม็กซิโกและแอฟริกาตะวันตก สายพันธุ์ที่ 1 และ 2 นี้พบในมนุษย์เท่านั้น และติดต่อทาง fecal-oral และการปนเปื้อนในน้ำดื่มเป็นหลัก ทำให้เกิดการระบาดในวงกว้างได้มาก⁽¹⁷⁾ ส่วนสายพันธุ์ที่ 3 และ 4 นั้นพบในสัตว์เป็นหลัก

สำหรับประเทศไทยเอง มีการศึกษาความชุกของการเคยได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบอีในประชากร

ทั่วไปที่ไม่มีอาการพบความชุกประมาณร้อยละ 8-14 โดยพบความชุกต่ำสุดในภาคใต้⁽¹⁸⁾ และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีส่วนใหญ่เป็นแบบสายพันธุ์ที่ 3

พยาธิกำเนิดโรค

พยาธิกำเนิดโรคโดยรวมทั้งหมดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าไวรัสตับอักเสบอีไม่มีผลทำลายเซลล์ตับโดยตรง (non-cytopathic) การเกิดการอักเสบเกิดจากกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อไวรัส การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีมีระยะฟักตัวราว 2-10 สัปดาห์

อาการ/อาการแสดงของผู้ป่วย

ไม่ว่าจะเกิดการติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใด เมื่อทำให้เกิดอาการทางคลินิกแล้ว ส่วนใหญ่มักเกิดอาการแบบตับอักเสบเฉียบพลันที่แสดงอาการประมาณ 2-3 สัปดาห์ แล้วหายเอง ช่วงที่มีอาการจะแสดงอาการเช่นเดียวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเฉียบพลันทั่วไป แต่ในผู้ป่วยบางรายอาการอาจรุนแรงจนเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันได้ พบได้ร้อยละ 0.2-4 แต่ผู้ป่วยบางกลุ่มอาจพบอัตราการเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันจนถึงขั้นเสียชีวิตได้เพื่อขึ้นกว่าผู้ป่วยทั่วไป ได้แก่ หญิงตั้งครรภ์⁽¹⁷⁾ ซึ่งมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 1 พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีอัตราการเกิดภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 25 ในขณะที่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 3 อาจแสดงอาการรุนแรงขึ้นได้ในผู้ป่วยสูงอายุ⁽¹⁷⁾

การติดเชื้อแบบเรื้อรังเกิดได้ไม่บ่อยในไวรัสตับอักเสบอี

การวินิจฉัยโรคและการแยกโรค

อาการ อาการแสดง และทำงานตับไม่มีความจำเพาะต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี การวินิจฉัยแยกโรคออกจากสาเหตุอื่นๆ ของตับอักเสบเฉียบพลันและตับอักเสบเรื้อรัง ต้องอาศัยการตรวจทางผลวิทยาเซรัม (serological marker) เป็นหลัก แต่การซัก

ประวัติการเดินทางไปยังพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูง หรือประวัติการบริโภคเนื้อสุกรที่ไม่สุก รวมทั้งลักษณะของผู้ป่วย เช่น หญิงตั้งครรภ์ หรือผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ อาจเป็นประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคดังกล่าวมากขึ้น

วิธีการตรวจทางผลเลือด

การตรวจทางวิทยาเซรุ่มสำหรับไวรัสตับอักเสบบีในปัจจุบัน มี serological marker ได้แก่ anti-HEV IgM, anti-HEV IgG และ HEV RNA

การให้การวินิจฉัยภาวะไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลันในปัจจุบันใช้การตรวจ anti-HEV IgM ให้ผลบวก ร่วมกับอาการทางคลินิกและผลการทำงานของตับเข้าได้ สำหรับการวินิจฉัยภาวะไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังนั้นวินิจฉัยโดยผู้ป่วยมีค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้น และตรวจพบ HEV RNA ในเลือดหรือในอุจจาระของผู้ป่วยติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน

การวางแผนการรักษา

การรักษาไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ของไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลันสามารถหายได้เอง ปัจจุบันไม่แนะนำให้การรักษาจำเพาะสำหรับไวรัสตับอักเสบบี เป็นเพียงให้การรักษาประคับประคองตามอาการเท่านั้น อย่างไรก็ตามมีบางการศึกษารายงานผลการรักษาของ Ribavirin ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน พบว่าสามารถช่วยลดระยะเวลาที่แสดงอาการทางคลินิกได้ จึงอาจนำมาพิจารณาให้การรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง หรือความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับวายและการเสียชีวิตสูงเป็นรายๆ ไป⁽¹⁹⁾

การรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

ยังไม่มีการรักษาที่จำเพาะมีเพียงรายงานการใช้ Ribavirin ระยะเวลา 1-8 เดือน ได้ผลการรักษากำจัดไวรัสได้เป็นที่น่าพอใจ⁽¹⁹⁾ (ร้อยละ 66-100)

การป้องกัน

วัคซีนมีใช้เฉพาะในประเทศจีนเท่านั้น ยังไม่มีในประเทศอื่นๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Longo DL, Fauci AS, editors. Harrison's Gastroenterology and Hepatology, Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2010.
2. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ, editors. Zakim and Boyer's hepatology; a text book of liver disease. 6th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
3. Feldman M, Friedman L, Brandt L, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10 th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunder; 2016.
4. Treeprasertsuk S, Textbook of Gastroenterology: Diagnosis and current managemet. Bangkok: Vichaiyut Hospitl; 2017. p.391-414.
5. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guideline on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016;10:1-98.
6. Zuckerman AJ. Hepatitis Viruses. In: Baron S, editor. Medical Microbiology, 4th ed. Texas: The University of Texas Medical Brach at Galveston; 1996. P.849-863.

7. Ott JJ, Steven GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and epidemicity. *Vaccine* 2012;30:2212-9.
8. Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1797-803.
9. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ.2558. กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์; 2558.
10. Iloeje UH, Yang H-I, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
11. Chen CL, Yang H-I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
12. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
13. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-42.
14. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย,แนวทางการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ.2561 พิมพ์ครั้งที่ 1.กรุงเทพฯ: ภาพพิมพ์; 2561.
15. Tanwandee T, Piratvisuth T, Phornphutkul K, et al. Risk factors of hepatitis C virus infection in blood donors in Thailand: a multicenter case-control study. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2006;89 Suppl 5:S79-83.
16. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, editors. *Hepatology: A Clinical Textbook*. 7th ed. Koblenz: Druckerei Heinrich GmbH; 2016.
17. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012; 367:1237-44.
18. Jutavijittum P, Jiviriyawat Y, Jiviriyawat W, et al. Seroprevalence of Antibody to Hepatitis E virus in Voluntary Blood Donors in Northern Thailand. *Trop Med* 2000;42:135-9.
19. Lee GY, Poovorawan K, Intharasongkroh D, et al. Hepatitis E virus infection: Epidemiology and treatment implications. *World J Virol* 2015;4:343-55.