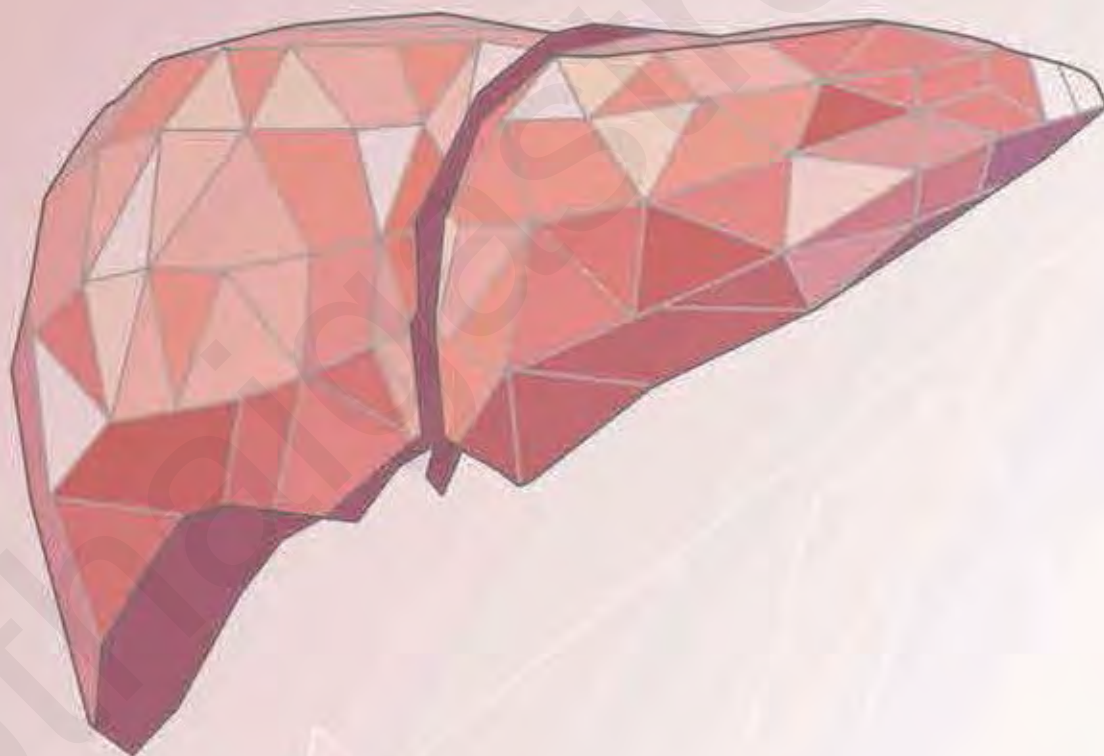




โรคตับในเด็ก

Liver Diseases in Children



วรนุช จงศรีสวัสดิ์

สาขาวิชาโรคทางเดินอาหารและตับ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

National Library of Thailand Cataloging in Publication Data

วรนุช จงศรีสวัสดิ์.

โรคตับในเด็ก.-- กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2561.
376 หน้า.

1. ตับ--โรค. 2. เด็ก--โรค. I. ปรีชญา จงศรีสวัสดิ์, ผู้วาดภาพประกอบ.
- II. ชื่อเรื่อง.

616.362

ISBN 978-616-468-426-3

โรคตับในเด็ก

บรรณาธิการ

วรนุช จงศรีสวัสดิ์

พิมพ์ครั้งที่ 1

พฤษภาคม พ.ศ. 2561

จำนวนพิมพ์

500 เล่ม

ราคา

500 บาท

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ (ฉบับเพิ่มเติม) พ.ศ. 2558

ห้ามลอกเลียนแบบหรือคัดลอกส่วนใดส่วนหนึ่งของหนังสือเล่มนี้

ยกเว้นแต่ได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากผู้เขียน

จัดพิมพ์โดย

วรนุช จงศรีสวัสดิ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทร. 02-256-4951 โทรสาร 02-256-4911

E-mail: voranush.c@chula.ac.th

สามารถสั่งซื้อได้ที่

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตึก สก. ชั้น 11 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ถนนพระราม 4 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทร. 02-256-4951 โทรสาร 02-256-4911

E-mail: chanun_da@yahoo.ac.th <http://ped.md.chula.ac.th>

พิมพ์ที่

โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

โทร. 0-2218-3550 โทรสาร 0-2215-3612

<http://www.cuprint.chula.ac.th>

คำนิยม

โรคตับในเด็กเป็นปัญหาสาธารณสุขที่มักถูกมองข้ามทั้ง ๆ ที่เป็นโรคซึ่งอาจมีการดำเนินโรคไปเป็นโรคตับที่รุนแรงได้ในวัยผู้ใหญ่ รวมทั้งอาจทำให้เกิดตับวายเฉียบพลันหรือเรื้อรัง ทำให้ประเทศชาติต้องสูญเสียค่าใช้จ่ายจำนวนมากในการดูแลรักษาผู้ป่วยเหล่านี้

หนังสือ “โรคตับในเด็ก” เล่มนี้ได้จัดพิมพ์ขึ้นหลังจากกระผมได้จัดพิมพ์หนังสือ “โรคตับในเด็ก” ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 นับเป็นเวลาาร่วม 30 ปี เนื้อหาในหนังสือเล่มนี้ได้ครอบคลุมเรื่องสำคัญที่ควรรู้อย่างละเอียดตั้งแต่ความรู้พื้นฐาน ได้แก่ กายวิภาค หน้าที่ และการทำงานของตับ ไปจนถึงโรคตับในเด็กที่สำคัญ รวมทั้งยังมีการสอดแทรกข้อมูลจากงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ทั้งระดับชาติและนานาชาติของรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวรรณ จงศรีสวัสดิ์ร่วมกับศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทำให้ผู้อ่านได้ความรู้โรคตับในเด็กในบริบทของประเทศไทย นอกจากนี้ยังมีเนื้อหาที่นิพนธ์โดยผู้เชี่ยวชาญด้านศัลยศาสตร์รังสีวิทยา และพยาธิวิทยา ทำให้หนังสือ “โรคตับในเด็ก” เล่มนี้มีความรู้ครอบคลุมครบถ้วนสมบูรณ์เหมาะสำหรับใช้เป็นทั้งที่ค้นหาความรู้และเป็นข้อมูลอ้างอิงได้อีกด้วย

กระผมมั่นใจว่าเนื้อหาและข้อมูลที่ผู้อ่านได้รับจากหนังสือเล่มนี้เป็นเนื้อหาที่ถูกต้อง ทันสมัย สามารถนำไปปรับใช้ในเวชปฏิบัติ ทั้งการป้องกันและดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กโรคตับได้เป็นอย่างดีในยุคปัจจุบัน

ศาสตราจารย์นายแพทย์ยัง ภู่วรรณ

หัวหน้าศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พฤษภาคม พ.ศ. 2561

คำนิยม

การแพทย์ในประเทศไทยมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องจนมีความทัดเทียมกับนานาชาติ เช่นเดียวกับการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กโรคตับในประเทศไทย ในปัจจุบันกุมารแพทย์โรคตับสามารถให้การวินิจฉัยโรคที่พบน้อยได้เพิ่มขึ้นและให้การรักษาได้อย่างถูกต้องเหมาะสม รวมทั้งสามารถทำการปลูกถ่ายตับในเด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรังระยะสุดท้ายและตับวายเฉียบพลัน ซึ่งมีอัตราการตายสูงมากในอดีต ทำให้ผู้ป่วยเด็กเหล่านี้หายจากโรคและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

หนังสือ “โรคตับในเด็ก” เล่มนี้ซึ่งเรียบเรียงโดยรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวรรณ จงศรีสวัสดิ์ เป็นหนังสือที่สามารถใช้เป็นแหล่งอ้างอิงทางวิชาการได้เป็นอย่างดี ผู้นิพนธ์ได้รวบรวมความรู้วิชาการทางด้านโรคตับในเด็ก ตั้งแต่ความรู้พื้นฐานจนถึงความก้าวหน้าล่าสุดทั้งในด้านการตรวจวินิจฉัยและการรักษา ซึ่งจะเป็ประโยชน์อย่างยิ่งแก่บุคลากรที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการดูแลรักษาเด็ก ทำให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาอย่างถูกต้องเหมาะสมและมีคุณภาพชีวิตที่ดีต่อไป

ศาสตราจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ วนานุกุล

หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พฤษภาคม พ.ศ. 2561

คำนำ

โรคตับยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของประเทศไทย โรคตับในผู้ใหญ่ส่วนหนึ่งเริ่มจากการเป็นโรคตับในเด็ก หรือเป็นโรคตับที่สามารถป้องกันได้ตั้งแต่ในวัยเด็ก เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ตับคั่งไขมัน ดังนั้นการมีความรู้ความเข้าใจปัญหาโรคตับในเด็กจึงเป็นสิ่งสำคัญในเวชปฏิบัติ

ผู้นิพนธ์ตั้งใจเขียนหนังสือ “โรคตับในเด็ก” เพื่อให้เป็นแหล่งความรู้เบื้องต้นสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการดูแลรักษาเด็กทุกระดับ ตั้งแต่เนติสตีแพทย์ นักศึกษาแพทย์/พยาบาล พยาบาล แพทย์เวชปฏิบัติ และกุมารแพทย์ สำหรับใช้เป็นแนวทางในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคตับได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวมทั้งการพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปปรึกษากุมารแพทย์โรคตับได้อย่างเหมาะสม หนังสือเล่มนี้ได้จัดทำขึ้นโดยการค้นคว้ารวบรวมความรู้จากการทบทวนงานวิจัยทั้งในต่างประเทศและในประเทศไทย ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นงานวิจัยของผู้นิพนธ์ร่วมกับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญท่านอื่น ๆ โดยได้รับการสนับสนุนเป็นอย่างดีจากศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้นิพนธ์กราบขอบพระคุณครูทุกท่านที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ในทุกระดับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรวรรณ ผู้ซึ่งมีลักษณะควรค่าแก่การเป็นแบบอย่างให้กับผู้อื่น รวมทั้งเป็นต้นแบบของการเป็นกุมารแพทย์ที่ดี และเป็นนักวิจัยที่สามารถนำงานวิจัยมาใช้ให้เป็นประโยชน์ต่อสาธารณสุขของประเทศ ขอขอบคุณบุคลากรทุกท่านของศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ช่วยสนับสนุนการทำงานวิจัย

ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณศาสตราจารย์แพทย์หญิงศิริวรรณ วานานุกุลสำหรับคำแนะนำและคำนิยมนขอขอบคุณผู้ร่วมนิพนธ์ทุกท่านซึ่งเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในสาขาวิชาต่าง ๆ ได้แก่ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงอัจฉรา มหายศนันท์ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ไพศาล เวชชพิพัฒน์ อาจารย์นายแพทย์ธีรศักดิ์ ผิวปลั่ง อาจารย์นายแพทย์อนพัช สรรพาวัตถ์ อาจารย์แพทย์หญิงณัฐรักษ์ ชัยจิตวรารัตน์ อาจารย์แพทย์หญิงพลิตติยา ลินธุเสก และแพทย์หญิงชมชนัท ทับเจริญ ในการเรียบเรียงบทความที่มีมาตรฐานของหนังสือเล่มนี้ ทำให้หนังสือมีความรู้ครบถ้วนสมบูรณ์ทั้งทางด้านคลินิก รังสีวิทยา และจุลพยาธิวิทยา ขอขอบคุณ

ศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ และศาสตราจารย์ ดร.แพทย์หญิงกัญญา ศุภปีติพรสำหรับคำแนะนำในการนิพนธ์

ผู้นิพนธ์กราบขอบพระคุณบิดามารดา ขอบคุณสมาชิกในครอบครัวที่ช่วยเหลือและให้กำลังใจในการนิพนธ์หนังสือเล่มนี้จนสำเร็จ ขอขอบคุณนางสาวปรีชญา จงศรีสวัสดิ์ที่ช่วยออกแบบปกหนังสือ และวาดรูปประกอบส่วนใหญ่ในหนังสือ ขอขอบคุณแพทย์หญิงวิรัช พิริยะกิจไพบูลย์และแพทย์หญิงชมชนัท ทับเจริญที่ช่วยอ่านบททวนต้นฉบับหนังสือ

ท้ายที่สุดขอขอบคุณผู้ป่วยเด็กและครอบครัว แพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ประจำบ้านต่อยอด รวมทั้งบุคลากรทุกระดับที่ร่วมกันดูแลรักษาผู้ป่วย ทำให้ผู้นิพนธ์สามารถนำความรู้และประสบการณ์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กโรคตับมาจัดทำหนังสือเล่มนี้ เพื่อเผยแพร่ความรู้ให้บุคลากรทางการแพทย์อื่น ๆ ผู้นิพนธ์หวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพและเหมาะสมในบริบทของประเทศไทยต่อไป

วรณัฐ จงศรีสวัสดิ์

พฤษภาคม พ.ศ. 2561

ผู้นิพนธ์

บรรณาธิการ/ผู้นิพนธ์

วราญ จงศรีสวัสดิ์ พ.บ.

วุฒิบัตรกุมารเวชศาสตร์

อนุมัติบัตรกุมารเวชศาสตร์โรคทางเดินอาหารและตับ

Certificate in Pediatric Gastroenterology and Hepatology

(Children's Hospital, Boston, USA และ Royal Children's Hospital, Brisbane, Australia)

รองศาสตราจารย์

หัวหน้าสาขาวิชาโรคทางเดินอาหารและตับ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ร่วมนิพนธ์

ธีรศักดิ์ ผิวปลั่ง พ.บ.

วุฒิบัตรรังสีวิทยาวิจจัย

วุฒิบัตรภาพวินิจฉัยขั้นสูง

Certificate of Research Fellow in Radiology

(Massachusetts General Hospital, USA)

อาจารย์พิเศษ สาขาวิชาวิทยาวิจจัย

ภาควิชาวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พลติยา สินธุเสก พ.บ.

วุฒิบัตรกุมารเวชศาสตร์

วุฒิบัตรกุมารเวชศาสตร์โรคทางเดินอาหารและตับ

M.Sc. Paediatric and Child Health, University College London

Certificate in Paediatric Gastroenterology

(Great Ormond Street Hospital, UK)

อาจารย์ สาขาวิชาโรคทางเดินอาหารและตับ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไพศาล เวชพิพัฒน์ พ.บ.

วุฒิบัตรศิลปศาสตร์

วุฒิบัตรกุมารศิลปศาสตร์

Ph.D., University College London

รองศาสตราจารย์

หัวหน้าหน่วยกุมารศิลปศาสตร์

ภาควิชาศิลปศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ร่วมนิพนธ์

ณัฐรักษ์ ชัยจิตราวิชต์ พ.บ.

วุฒิปัตถกumarเวชศาสตร์

วุฒิปัตถกumarเวชศาสตร์โรคทางเดินอาหารและตับ

Ph.D., King's College London

อาจารย์ สาขาวิชาโรคทางเดินอาหารและตับ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อนพัช สรรพาวัตถ์ พ.บ.

วุฒิปัตถกumarเวชศาสตร์

อนุปตติบัตรพยาธิวิทยาภายในโรคทางเดินอาหารและตับ

Certificate in Gastrointestinal and Hepatobiliary Pathology

(Brigham and Women's Hospital, Harvard University, Boston, USA และ University of Toronto, Toronto, Canada)

อาจารย์

ภาควิชาพยาธิวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อัจฉรา มหายศนันท์ พ.บ.

วุฒิปัตถกumarเวชศาสตร์

รองศาสตราจารย์

ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชมชนัท ทับเจริญ พ.บ.

อนุปตติบัตรกุมารเวชศาสตร์

แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคทางเดินอาหารและตับ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 กายวิภาคและหน้าที่ของตับ 1 Anatomy and Functions of the Liver วรรณช จงศรีสวัสดิ์	1
บทที่ 2 การตรวจทางชีวเคมีและการทำงานของตับ..... 20 Liver Biochemical and Function Tests วรรณช จงศรีสวัสดิ์	20
บทที่ 3 ภาพวินิจฉัยของตับและระบบทางเดินน้ำดีในเด็ก 35 Imaging in Pediatric Hepatobiliary System ธีรศักดิ์ ผิวปลั่ง อัจฉรา มหายศนันท์	35
บทที่ 4 การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับในเด็ก..... 51 Histopathology of the Liver in Children อนพัช สรรพาวัตตร	51
บทที่ 5 ภาวะน้ำดีคั่งในทารก 74 Neonatal Cholestasis วรรณช จงศรีสวัสดิ์	74
บทที่ 6 โรคท่อน้ำดีตีบตัน 96 Biliary Atresia ไพศาล เวชขพิพัฒน์	96
บทที่ 7 โรคตับเมแทบอลิก 109 Metabolic Liver Disease วรรณช จงศรีสวัสดิ์	109
บทที่ 8 โรควิลสัน 142 Wilson Disease พลิตติยา ลินธุเสก	142

บทที่ 9	โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ 162 Nonalcoholic Fatty Liver Disease วรรณช จงศรีสวัสดิ์
บทที่ 10	ไวรัสตับอักเสบ 177 Viral Hepatitis วรรณช จงศรีสวัสดิ์
บทที่ 11	โรคภูมิต้านทานต่อตับตนเอง 208 Autoimmune Liver Disease วรรณช จงศรีสวัสดิ์
บทที่ 12	การบาดเจ็บของตับจากยา 222 Drug-Induced Liver Injury ชมชนัท ทับเจริญ วรรณช จงศรีสวัสดิ์
บทที่ 13	เนื้องอกตับปฐมภูมิ 238 Primary Liver Tumors ณัฐรักษ์ ชัยจิตราวัชต์
บทที่ 14	ตับวายเฉียบพลัน 253 Acute Liver Failure วรรณช จงศรีสวัสดิ์
บทที่ 15	โรคตับเรื้อรังและความดันพอร์ทัลสูง 276 Chronic Liver Disease and Portal Hypertension วรรณช จงศรีสวัสดิ์
บทที่ 16	การปลูกถ่ายตับในเด็ก 313 Pediatric Liver Transplantation ณัฐรักษ์ ชัยจิตราวัชต์
ดัชนี	 329
Index	 332
รูปสีประกอบ	 339

กายวิภาคและหน้าที่ของตับ

Anatomy and Functions of the Liver

วรสุม จงศรีสวัสดิ์

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการพัฒนา (development) กายวิภาค (anatomy) และหน้าที่ (function) ของตับมีความสำคัญ และมีส่วนช่วยให้แพทย์มีความเข้าใจเกี่ยวกับความผิดปกติที่เกิดขึ้นในโรคตับชนิดต่าง ๆ รวมทั้งสามารถให้การวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับได้อย่างเหมาะสม

โครงสร้าง (structure)

การพัฒนาของตับ¹

ตับเริ่มพัฒนาจากเอนโดเดิร์ม (endoderm) ของ ventral foregut กลายเป็น hepatoblasts เมื่อทารกในครรภ์อายุ 3 สัปดาห์¹ ซึ่งถูกกระตุ้นโดย fibroblast growth factor (FGF) และ bone morphogenetic protein (BMP) เซลล์ hepatoblasts เป็นเซลล์ตั้งต้น (precursor cells) ของเซลล์ตับ (hepatocytes) และเซลล์ท่อน้ำดี (cholangiocytes) ส่วนเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissues) ภายใน

ตับพัฒนามาจากเมเซนไคม์ (mesenchyme) ใน septum transversum

เมื่อทารกในครรภ์อายุ 4 สัปดาห์ เซลล์ hepatoblasts จะพัฒนาไปเป็น liver bud (hepatic diverticulum) ซึ่งการพัฒนาของเซลล์ต่าง ๆ จาก เอนโดเดิร์มและเมโซเดิร์ม (mesoderm) นั้นถูกควบคุมโดย liver-enriched transcription factors เช่น hepatocyte nuclear factor 6 (HNF6)² โดยเรียกกระบวนการนี้ว่า “mesoderm inductive signaling”³ ซึ่ง β -catenin และ wingless-related integration site signaling มีบทบาทสำคัญในกระบวนการดังกล่าว

ในช่วงแรก hepatoblasts จะเรียงตัวกันประมาณ 5-7 ชั้น และถูกล้อมรอบด้วย sinusoids ซึ่งรับเลือดจากหลอดเลือด vitelline ซึ่งได้มาจาก (derive) ผนังของถุงไข่แดง (yolk sac) เมื่อทารกอายุประมาณ 5 เดือนเซลล์ตับจะเรียงตัวกัน 2 ชั้น



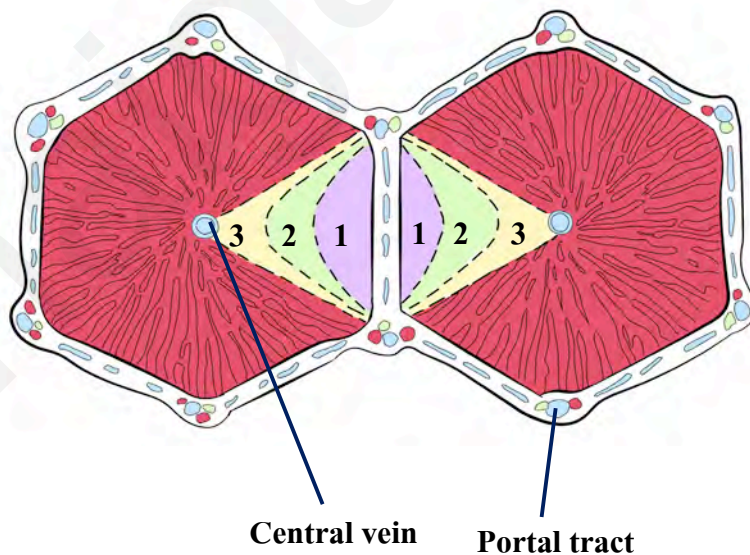
(two cells thick) และเปลี่ยนเป็นเรียงตัวกันชั้นเดียวเหมือนผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 5 ปี⁴ น้ำหนักตับของทารกในครรภ์และทารกแรกเกิดเท่ากับประมาณร้อยละ 10 และ 5 ของน้ำหนักตัวตามลำดับ และลดลงเท่ากับร้อยละ 2 ของน้ำหนักตัวเหมือนผู้ใหญ่ในช่วงวัยรุ่น ในผู้ใหญ่ตับมีน้ำหนักประมาณ 1400 กรัมในผู้หญิง และ 1800 กรัมในผู้ชาย

การพัฒนาของหลอดเลือด (vascular development)

ในช่วงแรกตับของทารกในครรภ์รับเลือดจากหลอดเลือดดำ vitelline ซึ่งรวมกันเป็นหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein, PV) เมื่อทารกในครรภ์อายุ 5 สัปดาห์ หลอดเลือดดำ vitelline จะเชื่อมต่อกับหลอดเลือดดำ umbilical ทำให้ตับได้รับเลือดจากรก ซึ่งมีสารอาหารและออกซิเจนสูง ต่อมาหลอดเลือดดำ umbilical ขวาจะหายไปเหลือเพียงหลอดเลือดดำ

umbilical ซ้าย เลือดจากหลอดเลือดดำ umbilical ซ้ายไหลไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่าง ๆ 3 ทาง ได้แก่

1. Sinusoids ในตับด้านซ้าย
 2. Sinusoids ในตับด้านขวาผ่านหลอดเลือดดำพอร์ทัลซ้าย (left branch of portal vein)
 3. Inferior vena cava ผ่าน ductus venosus
- ช่วงแรกเกิดหลอดเลือดดำ umbilical ซ้ายจะกลายเป็น ligamentum teres แล้ว PV จะกลายเป็นหลอดเลือดหลักที่นำเลือดเข้าสู่ตับ ส่วน ductus venosus จะกลายเป็น ligamentum venosum ต่อมาจึงมีการพัฒนาเกิดแขนงของหลอดเลือดแดงเฮพาติก (hepatic artery, HA) โดยอยู่คู่กับ PV (รูปที่ 1.1) การพัฒนาของ PV และ HA เป็นแบบ centrifugal คือ เริ่มจากบริเวณขั้วตับ (hepatic hilum) ก่อนแล้วจึงขยายไปที่บริเวณรอบนอก (periphery) หลอดเลือดแดงเฮพาติกพัฒนามาจาก myofibroblasts และปรากฏขึ้นก่อนจะมีท่อน้ำดี (bile duct)



รูปที่ 1.1 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับแสดงให้เห็น hepatic lobule (รวมทั้งการแบ่งเซลล์ตับเป็น acinar โซน 1-3), central vein และ portal tract ซึ่งประกอบด้วยแขนงของหลอดเลือดแดงเฮพาติก หลอดเลือดดำพอร์ทัล และท่อน้ำดี (ดูรูปสีหน้า 339)



การพัฒนาของท่อน้ำดี (biliary development)

ระบบท่อน้ำดีภายนอกตับและในตับมีการพัฒนามาจากเอนโดเดิร์มที่แยกกันเป็น 2 ส่วน โดยท่อน้ำดีภายนอกตับและถุงน้ำดีพัฒนามาจาก pars cystica และ stalk ของ hepatic diverticulum ซึ่ง stalk ส่วน proximal จะกลายเป็น ductus hepaticus และส่วน distal กลายเป็น ductus choledochus โดยมีรูเปิดเข้าสู่ดูโอเดนิม ระบบท่อน้ำดีภายนอกตับมีการพัฒนาก่อนระบบท่อน้ำดีในตับ

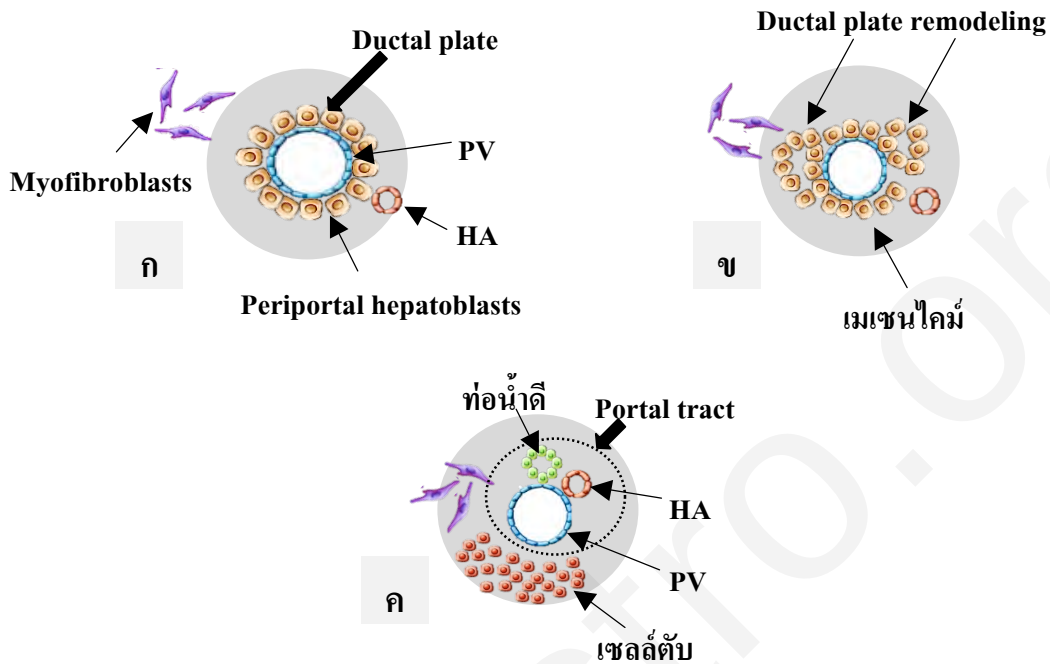
เซลล์ hepatoblasts ของทารกในครรภ์หรือ hepatic progenitor cells สามารถเปลี่ยนเป็นเซลล์ได้ 2 ประเภท คือ เซลล์ท่อน้ำดีและเซลล์ตับที่เจริญเต็มที่ (mature hepatocytes)⁵ ระบบท่อน้ำดีในตับ (intrahepatic bile ducts) พัฒนามาจากเซลล์ hepatoblasts ที่อยู่รอบ ๆ portal tracts (periportal hepatoblasts) เมื่อทารกในครรภ์อายุประมาณ 8 สัปดาห์ เมเซนไคม์บริเวณ portal tracts มีส่วนสำคัญทำให้ hepatoblasts พัฒนาไปเป็นเซลล์ท่อน้ำดี ในระยะแรกเซลล์ periportal hepatoblasts มีการเรียงตัวกันชั้นเดียวอยู่รอบ ๆ แขนงของ PV และเมเซนไคม์ เรียกว่า “ductal plate”⁶ (รูปที่ 1.2)

ต่อมาเมื่อทารกในครรภ์อายุ 12 สัปดาห์ ductal plate บางส่วนจะมีการปรับรูปแบบ (remodeling) โดยเซลล์ที่เรียงตัวกันชั้นเดียวจะเปลี่ยนเป็นเรียงตัว 2 ชั้น ซึ่งภายในมีช่อง (lumen) เกิดขึ้น การเกิด ductal plate และการปรับรูปแบบกลายเป็นท่อน้ำดีเริ่มจากบริเวณขั้วตับก่อนแล้วจึงขยายไปที่ portal tracts เล็ก ๆ เหมือนกับการพัฒนาของหลอดเลือดในตับ ท่อน้ำดีที่พัฒนาขึ้นใหม่ใน portal tract จะมี

ทางติดต่อกับ ductal plate และ bile canaliculi (canals of Hering) การพัฒนาของท่อน้ำดีถูกควบคุมด้วยภาวะที่เรียกว่า “planar cell polarity”⁵ ductal plate ที่ไม่มีการปรับรูปแบบ (failure of remodeling) ทำให้เกิดโรคในกลุ่มที่มี “ductal plate malformation” เช่น congenital hepatic fibrosis, Caroli disease, choledochal cyst ระบบท่อน้ำดีในตับจะพัฒนาสมบูรณ์เมื่อทารกในครรภ์อายุประมาณ 40 สัปดาห์ การสร้างท่อน้ำดีเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจนถึงหลังเกิดทำให้มีจำนวนของท่อน้ำดีต่อ portal tract เพิ่มขึ้น อัตราส่วนของหลอดเลือดแดงเฮพาติคต่อท่อน้ำดีในแต่ละ portal tract จะเป็น 1:1 เหมือนผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 15 ปี โปรตีนใน JAGGED/NOTCH pathway มีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาของท่อน้ำดี การขาด Jagged1 (JAG1) ทำให้เกิด biliary hypoplasia ที่พบใน Alagille syndrome⁷

การพัฒนากษัตริย์ของตับและการปรับตัวเมื่อแรกเกิด

ตับเป็นอวัยวะหลักในการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) ตั้งแต่ทารกในครรภ์อายุประมาณ 6 สัปดาห์ ส่วนไขกระดูกจะทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดแทนเป็นหลักในช่วงปลายไตรมาสที่ 2 สามารถพบการสร้างเม็ดเลือดในตับได้บ้างหลังทารกเกิดหลายสัปดาห์⁸ แต่จะพบมากผิดปกติในโรค neonatal hepatitis นอกจากนี้ยังพบ hemosiderin และ copper-associated protein ในเซลล์ตับที่อยู่รอบ portal tract (periportal hepatocytes) ในทารกปกติได้



รูปที่ 1.2 การพัฒนาของท่อน้ำดีในตับ (ดูรูปสีหน้า 339)

ก) Ductal plate ในเมเซนไคม์ล้อมรอบแขนงของหลอดเลือดดำพอร์ทัล (PV)

ข) การปรับรูปแบบ (remodeling) ของ ductal plate กลายเป็นเรียงตัว 2 ชั้น ซึ่งมีช่องอยู่ภายใน

ค) Portal tract ซึ่งประกอบด้วยแขนงของหลอดเลือดแดงเฮพาทิค หลอดเลือดดำพอร์ทัล และท่อน้ำดี

HA, hepatic artery; PV, portal vein

เอนไซม์ตับ ได้แก่ glutamate dehydrogenase (GLDH), aspartate aminotransferase (AST), phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), alanine aminotransferase (ALT) และ aldehyde dehydrogenase (ALDH) ถูกกระตุ้น (induced) เมื่อแรกเกิด ปฏิกริยาในการควบคู่ (conjugation reactions) ส่วนใหญ่พัฒนาสมบูรณ์ภายในอายุ 2 สัปดาห์ แต่เอนไซม์ uridine diphosphate (UDP)-glucuronyltransferase จะพัฒนาสมบูรณ์เมื่ออายุ 2 ปี เอนไซม์ในกลุ่ม cytochrome P450 ชนิด CYP 3A7 เริ่มมีการทำงานได้เร็วกว่า CYP 1A2 และ 3A4⁸

α -Fetoprotein (AFP) ถูกสังเคราะห์จาก เซลล์ตับของทารกในครรภ์ (fetal hepatocytes) เริ่มตั้งแต่ 25-30 วันหลังปฏิสนธิ รวมทั้งถูกสังเคราะห์จากผนังของถุงไข่แดงและเซลล์เนื้อเยื่อบุผิวของลำไส้ ระดับ AFP มีค่าสูงสุดในช่วงปลายไตรมาสแรก ในทารกเกิดครบกำหนดปกติอาจมีค่าสูงถึง 100,000 นาโนกรัม/มล. ระดับ AFP จะลดลงเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 1 ปี ทารกแรกเกิดมีระดับอัลบูมินใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ แต่มีปริมาณและการทำงานของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดต่ำ ทำให้ทารกแรกเกิดมีความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกและจำเป็นต้องได้รับวิตามินเคเมื่อแรกเกิด



การสังเคราะห์กรดน้ำดีเริ่มเมื่อทารกในครรภ์อายุ 5 สัปดาห์ พบการหลั่งน้ำดีในช่วงต้นไตรมาสที่สอง การได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหารช่วยกระตุ้นการไหลของน้ำดี การหลั่งกรดน้ำดี และระบบไหลเวียนลำไส้-ตับ (enterohepatic circulation) พบระดับ γ -glutamyltransferase สูงได้ในทารกปกติในช่วงอายุ 2-3 เดือนแรก ทารกแรกเกิดอาจมีตัวเหลืองชนิด physiological jaundice เนื่องจากการสร้างน้ำดีและเอนไซม์ UDP-glucuronyltransferase ที่ยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ ภาวะเกิดก่อนกำหนด ขาดออกซิเจน ติดเชื้อในกระแสเลือด การได้รับยาหรืออาหารทางหลอดเลือดดำอาจทำให้เกิดตัวเหลืองชนิดน้ำดีคั่งหรือตับอักเสบ

ทารกเกิดครบกำหนดมีไกลโคเจนสะสมในตับมากกว่าผู้ใหญ่ได้ถึง 3 เท่า แต่จะใช้หมดไปอย่างรวดเร็ว ทำให้ทารกมีความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดถ้าไม่ได้รับอาหารเพียงพอ

เลือดที่ไปหล่อเลี้ยงตับจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลอาจนำแบคทีเรียไปสู่ตับของทารก ทำให้ทารกมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ

กายวิภาคของตับ¹

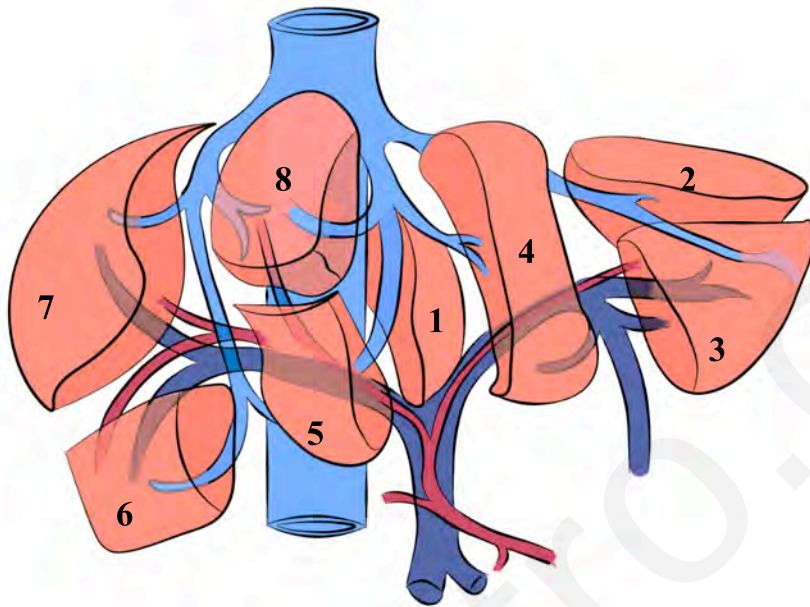
ตับอยู่บริเวณช่องท้องส่วนบนด้านขวา ขนาดของตับจากการเคาะเมื่อวัดที่เส้นกึ่งกลางกระดูกไหปลาร้า (midclavicular line) ในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปีเท่ากับ 4-5 ซม. เด็กอายุ 1-5 ปีเท่ากับ 6-7 ซม. และเด็กอายุ 5-12 ปีเท่ากับ 8-9 ซม. ในทารกปกติอาจคลำตับบริเวณใต้ชายโครงได้ หรืออาจคลำพบกลีบตับด้านซ้าย (left lobe) ได้ที่บริเวณลิ้นปี่ ตับถูกคลุมด้วยเยื่อช่องท้องส่วนผนัง (parietal peritoneum) ยกเว้นส่วนที่อยู่ติดกับกะบังลม (bare

area) ตับถูกยึดด้วยเนื้อเยื่อเส้นใย (fibrous tissue) และหลอดเลือดดำเฮพาติค peritoneal reflections ที่อยู่รอบ bare area ประกอบด้วย superior และ inferior coronary ligaments, right และ left triangular ligaments ซึ่งยึดตับติดไว้กับกะบังลม

อาจแบ่งส่วนของตับออกเป็น 4 กลีบ (lobe) คือ ขวาคaudate และ quadrate โดยทางด้านหน้า falciform ligament แบ่งตับเป็นกลีบขวาและซ้าย ทางด้านล่างมีกลีบ quadrate เป็นตำแหน่งของแอ่งสำหรับถุงน้ำดี (gallbladder fossa), porta hepatis และ ligamentum teres hepatis ส่วนกลีบ caudate อยู่ระหว่าง inferior vena cava groove, porta hepatis และ ligamentum venosum fissure⁹ แต่การแบ่งวิธีนี้ไม่ใช่การแบ่งตับเป็น functional lobes ที่แท้จริง จึงมักนิยมแบ่งตามการจำแนกของ Couinaud ซึ่งแบ่งตามแขนงของหลอดเลือดดำพอร์ทัลและเฮพาติคได้เป็น 8 ส่วน¹⁰ โดยมีหลอดเลือดและท่อน้ำดีในแต่ละส่วนเองซึ่งแยกจากส่วนอื่น ๆ (รูปที่ 1.3) การแบ่งส่วนของตับแบบนี้มีประโยชน์สำหรับการผ่าตัดตับ และปลูกถ่ายตับ¹¹

ระบบหลอดเลือดของตับ

ตับเป็นอวัยวะที่มี dual blood supply คือ รับเลือดจากหลอดเลือดแดงเฮพาติค (HA) และหลอดเลือดดำพอร์ทัล (PV) โดยเลือดประมาณร้อยละ 30 มาจาก HA ที่มีออกซิเจนสูง และอีกร้อยละ 70 มาจาก PV ส่วนออกซิเจนที่ตับได้รับมาจาก PV ร้อยละ 40 และมาจากหลอดเลือดแดงเฮพาติคร้อยละ 60¹² เลือดจาก PV มีสารอาหารที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร และมีสารที่หลังจากตับอ่อน ลำไส้ และม้ามรวมอยู่ด้วย เซลล์ตับจะเก็บสะสม metabolize และ biotransform



รูปที่ 1.3 การแบ่งส่วนของตับตามการจำแนกของ Couinaud (ดูรูปสีหน้า 340)

สารเหล่านี้ นอกจากนี้เซลล์ตับยังสังเคราะห์และหลั่งสารที่มีผลต่อการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ อีกด้วย เลือดจาก HA และ PV ไหลไปรวมกันที่ระดับ sinusoids จากนั้นไปเทเข้าหลอดเลือดดำเฮพาติก (hepatic vein, HV) และ inferior vena cava (IVC) ตามลำดับ เรียกว่า splanchnic-sinusoidal-systemic circulation

หลอดเลือดดำพอร์ทัล

หลอดเลือดดำพอร์ทัล (PV) ไม่มีลิ้นกั้น และเกิดจากการเชื่อมต่อของหลอดเลือดดำ superior mesenteric และ splenic ที่ด้านหลังต่อตับอ่อน PV แยกแขนงออกเป็น PV ขวาและซ้ายที่บริเวณขั้วตับ (hilum)⁴ โดย PV ซ้ายเลี้ยงกิลีบ caudate และ quadrate ก่อนจะเข้าไปในตับ ส่วนเลือดดำจากถุงน้ำดีเทเข้า PV ขวา พบความผิดปกติของ PV ได้น้อย อาจพบอยู่ผิดที่ เช่น พบที่ด้านหน้าต่อตับอ่อนใน

biliary atresia splenic malformation syndrome ซึ่งอาจมีความผิดปกติอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ไม่มี intrahepatic IVC, polysplenia, situs inversus และ malrotation อาจพบการเชื่อมต่อของ PV และ IVC ใน congenital portocaval shunt เรียกว่า กลุ่มอาการ Abernethy¹³

หลอดเลือดแดงเฮพาติก^{1,14,15}

หลอดเลือดแดงเฮพาติก (HA) ซึ่งเลี้ยงตับและท่อน้ำดีมีความแปรผันได้หลายแบบ เนื่องจากการพัฒนาของหลอดเลือดแดง celiac และ superior mesenteric ของทารกในครรภ์มีความซับซ้อนมาก โดยประมาณร้อยละ 60 ของ HA มีจุดเริ่มต้นจาก celiac axis และแยกแขนงออกเป็น HA ขวา และซ้ายหลังจากหลอดเลือดแดง gastroduodenal แยกออกจาก arteria hepatica communis ประมาณร้อยละ 25 ของ HA ขวามีจุดเริ่มต้นจากหลอดเลือดแดง



superior mesenteric รังทงลูล่วนหัวของตับอ่อน และอยู่ด้านหลังต่อท่อน้ำดีร่วม (common bile duct, CBD) ไปเลี้ยงท่อน้ำดีของตับกลีบขวา และถุงน้ำดี ส่วนตับกลีบซ้ายอาจเลี้ยงด้วย HA ซ้าย ที่มาจากหลอดเลือดแดง left gastric ซึ่งวิ่งผ่าน gastrohepatic omentum ไปที่ขั้วตับ โดยที่ HA วางอยู่หน้าต่อ PV และอยู่ทางซ้ายของท่อน้ำดี ในตับ HA, PV และท่อน้ำดีถูกหุ้มด้วย Glissonian sheath ท่อน้ำดีได้รับเลือดจาก HA เป็นหลัก ดังนั้นถ้ามีความผิดปกติของ HA จะทำให้ท่อน้ำดีขาดเลือดเกิดการตายหรือตีบตันได้

อาจแบ่งส่วน (segment) ของท่อน้ำดีตามหลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยงได้ดังนี้

1. Supraduodenal CBD และ common hepatic duct (CHD) ได้รับเลือดจากหลอดเลือดแดงขนาดเล็กประมาณ 6-8 เส้นที่วิ่งอยู่ข้าง ๆ ตามแกน (axial) ของท่อน้ำดี โดยมีการเชื่อมประสาน (anastomosis) ของหลอดเลือดแดงเหล่านี้ หลอดเลือดแดงสำคัญที่มาเลี้ยงบริเวณนี้ คือ หลอดเลือดแดงที่วางตัวบริเวณ 3 และ 9 นาฬิกา (3 o'clock และ 9 o'clock arteries) ซึ่งเรียกว่า หลอดเลือดแดง marginal (marginal arteries) หรือหลอดเลือดแดง paracholedochal ซึ่งแขนงส่วนขึ้น (ascending branches) มาจากหลอดเลือดแดง posterior superior pancreaticoduodenal (PSPDA), supraduodenal, gastroduodenal และ retroportal ส่วนแขนงส่วนลง (descending branches) มาจากหลอดเลือดแดง HA ขวา และ cystic หลอดเลือดแดง marginal ให้แขนงเล็ก ๆ ไปสร้างเป็นข่าย (plexus) หลอดเลือด epicholedochal วางอยู่บน CBD

2. Hilar bile ducts และ cystic duct ได้รับเลือดจากหลอดเลือดแดง cystic, HA ขวาและซ้าย สร้างเป็น hilar plexus ซึ่งทำให้มีเลือดสำรองไหลติดต่อกันระหว่างตับกลีบขวาและซ้าย นอกจากนี้บริเวณเหนือต่อการบรรจบกันของ hepatic duct ขวาและซ้าย ยังมีหลอดเลือดเรียงตัวเป็นส่วนโค้งติดต่อกัน เรียกว่า communicating arcade (CA) ซึ่งให้เลือดไปเลี้ยงตับกลีบ caudate, hilar bile ducts และ interlobar arterial collateral system

3. ท่อน้ำดีในตับ (intrahepatic bile ducts) มีเลือดมาเลี้ยงปริมาณมากจาก peribiliary plexus ซึ่งรับเลือดมาจาก HA ซึ่ง peribiliary plexus มีการเชื่อมต่อกับ plexus ที่อยู่รอบท่อน้ำดีภายนอกตับ เป็นทางติดต่อยกหว่าง HA และหลอดเลือดแดง gastroduodenal ช่วยให้มีเลือดสำรองมาเลี้ยงท่อน้ำดีในตับได้ในกรณีที่มีการอุดตันของ HA นอกจากนี้ peribiliary plexus ยังมีทางติดต่อกับระบบหลอดเลือดดำพอร์ทัลในตับ (arteriportal collateral channels) ดังนั้นท่อน้ำดีในตับจึงมีความทนต่อการขาดเลือดมากที่สุด เนื่องจากได้รับเลือดจากทั้ง peribiliary plexus และ arteriportal collateral channels

4. Retropancreatic CBD ได้รับเลือดจากหลอดเลือดแดง PSPDA เป็นส่วนใหญ่ ส่วนน้อยรับเลือดจากหลอดเลือดแดง retroportal

หลอดเลือดดำเพาตค

ตับมี HV หลัก 3 เส้น ได้แก่ HV ขวา ซ้าย และกลาง (middle hepatic vein) โดย HV ขวา แบ่งตับกลีบขวาออกเป็นส่วน posterolateral และ anteromedial ส่วน HV กลางแบ่งตับออกเป็นกลีบขวา



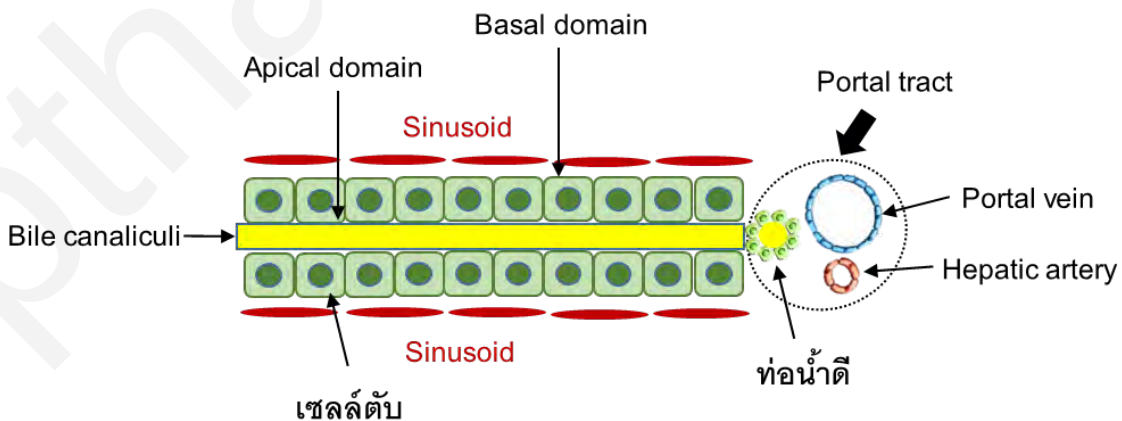
และซ้าย HV ซ้ายแบ่งตบออกเป็นส่วน posterolateral (segment 2) และส่วน anteromedial (segments 4 และ 3) เลือดจาก HV ทั้งสามเส้นจะไหลเข้า IVC พบ HV ซ้ายและกลางรวมกันเป็นเส้นเดียวกันก่อนเทเข้า IVC ประมาณร้อยละ 60-85¹⁶ เลือดดำจากตับ caudate เทเข้า IVC มากกว่า HV¹⁷

พบ dorsal HV หลายเส้นที่เทเข้า IVC โดยตรง ซึ่งหลอดเลือดดำเหล่านี้มีผนังบาง ฉีกขาดง่าย ดังนั้นศัลยแพทย์จึงต้องระมัดระวังระหว่างทำผ่าตัด right hepatectomy ส่วน HV กลางมักเทเข้าสู่ HV ซ้าย และรับเลือดบางส่วนมาจากตับทั้งกลีบขวาและซ้าย

กายวิภาคของท่อน้ำดี¹

เซลล์ตับสร้างและหลั่งน้ำดีเข้าสู่ bile canaliculi นอกจากนี้ยังหลั่งสารอื่นออกไปกับน้ำดีด้วย เช่น กรดน้ำดี (bile acid) ซึ่งช่วยในการดูดซึมไขมันในลำไส้ น้ำดีใน bile canaliculi จะไหลเข้าสู่ interlobular หรือ terminal bile ducts ซึ่งมีเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 100 ไมครอนที่บริเวณ portal tract (รูปที่ 1.4) หลอดเลือดแดงที่อยู่คู่กับท่อน้ำดีบริเวณ portal tract

ทำหน้าที่ให้ออกซิเจนแก่ท่อน้ำดี และมีบทบาทในการดูดซึมสารประกอบอินทรีย์ (organic compounds) จากน้ำดีกลับสู่ระบบไหลเวียนเลือด น้ำดีจาก terminal bile ducts ระบายเข้า septal, segmental และ hepatic ducts ขวาหรือซ้าย โดยที่ hepatic duct ซ้ายรับน้ำดีจาก segments 2, 3 และ 4 ส่วน hepatic duct ขวารับน้ำดีจาก segments 5, 6, 7 และ 8 ส่วนน้ำดีจาก segment 1 หรือตับ caudate มักระบายเข้าทั้ง hepatic ducts ขวาและซ้าย หลังจากนั้น hepatic ducts ขวาและซ้ายจะรวมกันเป็น common hepatic duct (CHD) ซึ่งไปรวมกับ cystic duct ที่ระบายน้ำดีจากถุงน้ำดีกลายเป็น common bile duct (CBD) จากนั้นจะรวมกับ pancreatic duct (PD) และระบายน้ำดีเข้าสู่ดูโอดินัม ส่วนที่สองโดยมี sphincter of Oddi ล้อมรอบรูเปิด ปกติทางเชื่อมของ CBD และ PD มักเป็นท่อนสั้น (short common channel) แต่ถ้ามี pancreaticobiliary malunion ที่มี long common channel อาจทำให้มีน้ำย่อยจากตับอ่อนไหลย้อนเข้าไปใน CBD ทำให้เกิดการโป่งพองของ CBD ที่พบในโรคท่อน้ำดีโป่งพอง (choledochal cyst)



รูปที่ 1.4 ทางเดินน้ำดีในตับ (ดูรูปสีหน้า 340)



ระบบน้ำเหลือง¹⁸

ระบบน้ำเหลืองของตับแบ่งเป็นส่วนลึก (deep part) และส่วนตื้น (superficial part) น้ำเหลืองในตับถูกสร้างใน space of Disse และระบายเข้าหลอดน้ำเหลืองบริเวณ portal tract

หลอดน้ำเหลืองส่วนลึกมีจุดเริ่มต้นจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใน portal tract จากนั้นวิ่งคู่ไปกับแขนงของ HA และ PV ไปที่ขั้วตับ ส่วนหลอดน้ำเหลืองส่วนตื้นที่ capsule ของตับอาจทะลุเข้าหลอดน้ำเหลืองที่ขั้วตับหรือรอบ ๆ HV และ IVC หลังจากนั้นจะทะลุเข้าสู่ thoracic duct¹⁹

ระบบประสาท²⁰

ตับถูกควบคุมด้วยระบบประสาทอัตโนมัติ ได้แก่ เส้นใยประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nerve fibers) จาก celiac ganglia และพาราซิมพาเทติก (parasympathetic) จากเส้นประสาท vagus เส้นใยประสาทซิมพาเทติกจะเลี้ยง perivascular plexus รอบ ๆ หลอดเลือดบริเวณขั้วตับไปถึง space of Disse โดยเส้นประสาทส่วนปลายจะอยู่ล้อมรอบ stellate cells และเซลล์ตับ ส่วนระบบประสาทพาราซิมพาเทติกมีเซลล์ปมประสาท (ganglion cells) อยู่ใกล้กับตับ เส้นใยประสาทมีลักษณะเป็นข่ายล้อมรอบ HA และ PV แต่มีประสาทพาราซิมพาเทติกไปเลี้ยงส่วนที่ไกลกว่า portal tract น้อย

Gap junctions ช่วยทำให้เกิด electrical coupling ระหว่างเซลล์ตับได้โดยตรง เซลล์ตับจึงมีเส้นประสาทไปเลี้ยงน้อยมาก การกระตุ้น cholinergic จะเพิ่มเมแทบอลิซึมของสารต่าง ๆ และกระตุ้น hepatic progenitor cells²¹ ส่วนการกระตุ้น adrenergic จะเพิ่มการเคลื่อนย้ายของกลูโคสเข้าสู่กระแสเลือด

และมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนเซลล์ตับ

ยังไม่มีที่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับบทบาทของระบบประสาทอัตโนมัติในการควบคุมเมแทบอลิซึมในตับ การตัดประสาท (denervation) พาราซิมพาเทติกทำให้ฤทธิ์ของอินซูลินในการยับยั้งการสร้างกลูโคสจากตับผิดปกติ แต่ในทางตรงกันข้ามพบว่าตับยังทำงานได้ถึงแม้จะถูกตัดประสาท เช่น ในตับที่ปลูกถ่าย (liver graft)

จุลกายวิภาค (microanatomy) ของตับ¹

(ดูรายละเอียดเพิ่มเติมในบทที่ 4)

ตับมีหน้าที่ต่าง ๆ ซึ่งต้องอาศัยเซลล์หลายประเภท (รูปที่ 1.5) เลือดที่มาเลี้ยง และการควบคุมจากระบบประสาท เซลล์ต่าง ๆ ในตับประกอบด้วย²²

1. เซลล์เนื้อแท้ (parenchymal cells) คือ เซลล์ตับ เป็นเซลล์ที่พบมากที่สุดตับ มีขนาดประมาณ 25 ไมครอน ภายในเซลล์ตับมีอวัยวะเซลล์ (organelles) จำนวนมาก เช่น อาจมี 1,000 ไมโทคอนเดรียต่อหนึ่งเซลล์ และมี endoplasmic reticulum, Golgi complex จำนวนมากเพื่อใช้ในการสังเคราะห์โปรตีน ในเซลล์ตับยังมีไกลโคเจนสะสมอยู่อีกด้วย

ผนังเซลล์ตับมีสามโดเมน (domain) ได้แก่

- Lateral domain เป็นส่วนที่อยู่ชิดกับเซลล์ตับข้างเคียงโดยมี gap junctions กันไว้

- Sinusoidal (basolateral) membrane เป็นส่วนที่เซลล์ตับอยู่ชิดกับ sinusoid ซึ่งบุด้วยเอนโดทีเลียม (endothelium) ที่มีรู (fenestrae) ช่วยให้สารต่าง ๆ เคลื่อนผ่านได้สะดวก นอกจากนี้เอนโดทีเลียมของ sinusoid ยังไม่มี basement membrane จึงทำให้การแลกเปลี่ยนสารต่าง ๆ ระหว่างเลือดและเซลล์ตับสะดวกขึ้น ช่องว่างระหว่าง

sinusoidal endothelial cells และ basal domain คือ space of Disse ซึ่งประกอบด้วย extracellular matrix components ได้แก่ คอลลาเจน type IV, laminin และ proteoglycans สารเหล่านี้ interact ผ่านทาง adhesion molecules ในเซลล์ตับทำหน้าที่ ปรับ cell phenotype และเป็นแหล่งรวม (reservoir) สำหรับปัจจัยที่ใช้ในการเจริญเติบโตของเซลล์ ไซโตไคน์ และอัลบูมิน

- Canalicular (apical) membrane เป็นส่วนที่ประกอบเป็น bile canaliculus ซึ่งมีขนาดประมาณ 1-2 ไมครอน ระบายน้ำดีจากเซลล์ตับสู่ canals of Hering (ductules หรือ cholangioles)

2. Non-parenchymal cells ได้แก่

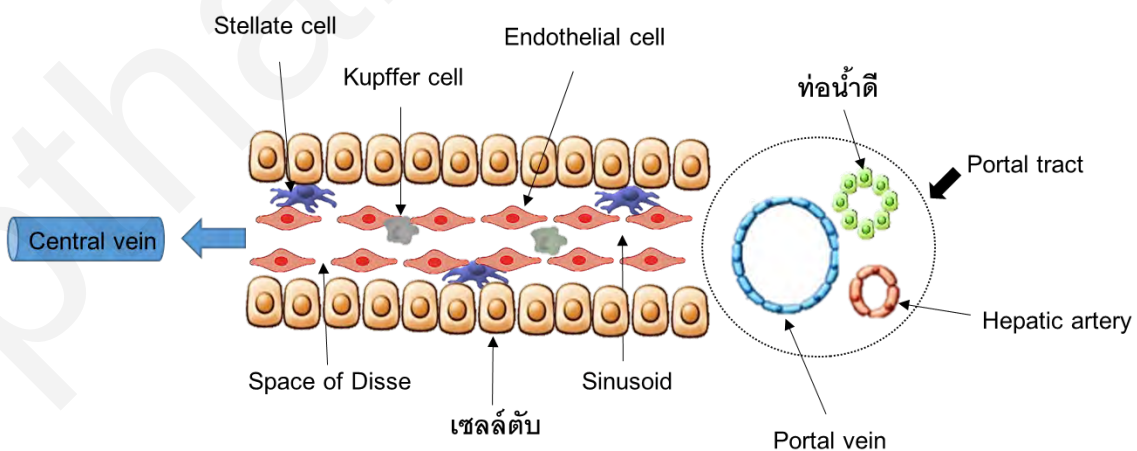
- เซลล์บุท่อน้ำดี (biliary epithelial cells) พบร้อยละ 1-3
- Sinusoidal endothelial cells พบร้อยละ 10 เป็นเซลล์ที่ผนังของ hepatic sinusoids ทำหน้าที่กำจัด particles ขนาดเล็ก
- Kupffer cells (hepatic macrophages) พบร้อยละ 4 เป็นเซลล์ที่อยู่บริเวณผนังของ sinusoidal

endothelium (ด้าน luminal) Kupffer cells เป็น intravascular tissue macrophages มีหน้าที่ phagocytic และหลั่งไซโตไคน์ช่วยกำจัด particles ขนาดใหญ่ นอกจากนี้ยังมี pit cells เป็น natural killer cells อยู่ติดต่อเซลล์เอนโดทีเลียม และเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblasts)

- ลิมโฟไซต์ พบร้อยละ 5

- Hepatic stellate cells (HSCs) หรือ fat-storing cells เดิมเรียก Ito cells เป็นเซลล์เมเซนไคม์ (mesenchymal cells) อยู่ใน space of Disse (รูปที่ 1.5) ทำหน้าที่สร้างไซโตไคน์ extracellular matrix, growth factors สะสมวิตามินเอและไขมัน รวมทั้งควบคุมความตึงตัว (tone) ของ sinusoids เมื่อมีการบาดเจ็บของตับ HSCs จะถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนเป็น myofibroblasts ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดพังผืด (fibrosis) โดยหลั่งคอลลาเจนเข้าไปใน space of Disse ทำให้กระบวนการแลกเปลี่ยนออกซิเจน²³

Sinusoidal endothelial cells, hepatic stellate cells, Kupffer cells และ pit cells รวมกันเรียกว่า hepatic sinusoidal cells²⁴



รูปที่ 1.5 เซลล์ชนิดต่าง ๆ ในตับ (ดูรูปสีหน้า 341)



Architecture ของตับ^{12,25}

ในตับไม่มีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเป็นผนังกัน (connective tissue septa) แยกเป็นยูนิตย่อย ๆ ที่ชัดเจน รูปแบบที่นิยมใช้ในการกำหนดยูนิต (functional unit) ในตับมี 3 แบบ (รูปที่ 1.6) ดังต่อไปนี้

1. Classic lobule (central venous lobule)

วิธีนี้แบ่งเนื้อตับเป็นกลีบย่อย (lobule) ซึ่งมีลักษณะคล้ายรูปหกเหลี่ยม (hexagonal) ประกอบด้วยเซลล์ตับเรียงตัวกันประมาณ 15-25 เซลล์เป็น cell plates โดยระหว่าง cell plates มี sinusoid เป็นทางผ่านของเลือดจาก portal tract ไปสู่ terminal hepatic venule (central vein) ที่อยู่ตรงกลางของกลีบย่อย ระหว่างกลีบย่อยมี portal tract ซึ่งประกอบด้วยแขนงของ PV, HA และท่อน้ำดี

2. Primary lobule

วิธีนี้ใช้แขนงของ PV ที่ขอบของ classic lobule ข้าง ๆ เป็นศูนย์กลางของ functional unit ทำให้ยูนิตมีลักษณะคดเคี้ยว มีแขนง และเป็นสามมิติ (tortuous and branching three-dimensional units) รอบ ๆ แขนงของ PV การแบ่งแบบนี้มี classic lobule เป็น secondary structure และแบ่งตามโครงสร้างของหลอดเลือด (angioarchitecture) ที่แท้จริง

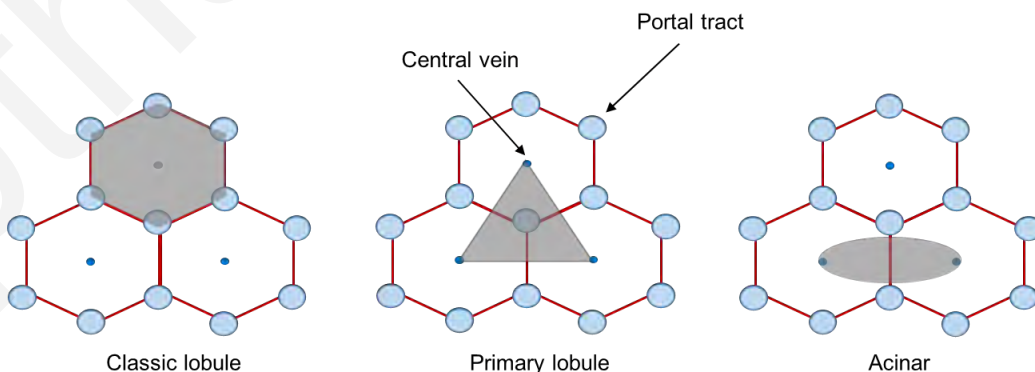
3. Acinar

วิธีนี้แบ่งตับเป็น acinar ซึ่งประกอบด้วยส่วนหนึ่งของ 2 กลีบย่อยที่อยู่ติดกัน โดยใช้ terminal branch ของ PV เป็นแกน (axis) ของ acinar ส่วน central vein จะอยู่ที่ขอบของ acinar และรับเลือดจากหลาย ๆ acinar ลักษณะของ acinar ประกอบด้วย 3 โซน (รูปที่ 1.1) ดังต่อไปนี้

1. โซน 1 หรือ periportal zone เซลล์ตับบริเวณนี้ได้รับเลือดที่มีออกซิเจนสูง มีบทบาทในกระบวนการ oxidative energy metabolism ได้แก่ การสร้างน้ำดี การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลและกลูโคส การสลายกรดอะมิโน (amino acid catabolism) และ β -oxidation

2. โซน 2 หรือ intermediate zone เซลล์ตับบริเวณนี้ได้รับเลือดที่มีออกซิเจนปานกลาง

3. โซน 3 หรือ perivenular zone เซลล์ตับบริเวณนี้ได้รับเลือดที่มีออกซิเจนต่ำ ทำหน้าที่ในการนำเข้า (uptake) กลูโคสเพื่อสังเคราะห์ไกลโคเจน รวมทั้ง glycolysis, lipogenesis, ketogenesis และการขจัดพิษ (detoxification) โซน 3 อยู่บริเวณศูนย์กลางของ classic lobule เซลล์ตับบริเวณนี้ไวต่อการขาดเลือดมากที่สุด



รูปที่ 1.6 การแบ่งยูนิตของตับทั้งสามรูปแบบ โดย lobule คือ บริเวณที่แรเงา (ดูรูปสีหน้า 341)

หน้าที่ของตับ¹

ตับมีหน้าที่หลักหลายประการ ดังต่อไปนี้

1. ควบคุมการนำเข้า สังเคราะห์ เก็บ และสลาย (uptake, synthesis, storage, and degradation) สารอาหารจากทางเดินอาหาร

- โปรตีน

ตับทำหน้าที่สังเคราะห์โปรตีนประมาณร้อยละ 15 ของโปรตีนที่สังเคราะห์ขึ้นในร่างกาย โปรตีนที่สังเคราะห์ที่ตับ ได้แก่ อัลบูมิน โปรตีนเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดและการสลายไฟบริน (fibrinolysis), complement, ceruloplasmin, transferrin, protease inhibitors และ C-reactive protein นอกจากนี้ตับยังทำหน้าที่สลายกรดอะมิโนให้เป็นแอมโมเนีย และผ่านเข้าไปสู่วงจรยูเรียเพื่อเปลี่ยนให้เป็นยูเรีย

- คาร์โบไฮเดรต

น้ำตาลกลูโคส ฟรักโทส และกาแล็กโทสที่มาจาก PV จะถูกนำเข้าที่ตับ ในช่วงหลังอาหารกลูโคสถูกเปลี่ยนเป็น glucose-6-phosphate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไกลโคเจน pyruvate และไตรกลีเซอไรด์ ฮอร์โมนหลายชนิดทำหน้าที่ควบคุมระดับกลูโคสในเลือด ตัวอย่างเช่น อินซูลินเพิ่มการสังเคราะห์ไกลโคเจน ลด gluconeogenesis และลดการหลั่งกลูโคส fibroblast growth factor 15/19 (FGF 15/19) เพิ่มการสังเคราะห์ไกลโคเจน ส่วนกลูคาγονจะกระตุ้น gluconeogenesis และเพิ่มการหลั่งกลูโคส ในช่วงอดอาหารระยะสั้นกลูโคสในเลือดจะได้อาจมาจากกระบวนการ glycogenolysis ส่วนในช่วงอดอาหารระยะยาวกลูโคสในเลือดจะได้อาจมาจากกระบวนการ gluconeogenesis โดยการ

สังเคราะห์จากกรดอะมิโน แล็กเทต (lactate) หรือกลีเซอรอล

- ไขมัน

ตับมีความสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอลและ lipoprotein ตับสังเคราะห์คอเลสเตอรอลโดยใช้เอนไซม์หลายชนิด เช่น 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) synthase และ HMG-CoA reductase ตับทำหน้าที่สลายคอเลสเตอรอลโดยเปลี่ยนเป็นกรดน้ำดีรวมทั้งขับคอเลสเตอรอลออกทางน้ำดี ตับยังทำหน้าที่นำเข้า non-esterified fatty acids ที่ได้จาก cholesterol-rich chylomicron

ในภาวะที่มี dietary excess ตับจะสังเคราะห์กรดไขมันจากกลูโคส กรดไขมันเหล่านี้อาจถูกเก็บสะสมเป็นไตรกลีเซอไรด์ เป็น lipid droplets ในเซลล์ตับ เปลี่ยนเป็น very-low-density lipoprotein (VLDL) หลังเข้ากระแสเลือดใช้เป็นพลังงาน รวมทั้งอาจเปลี่ยนเป็นคีโตนในไมโทคอนเดรีย หรือเปลี่ยนเป็นกรดไขมันชนิด very-long-chain ใน peroxisome ดังนั้นจะพบลักษณะ microvesicular steatosis ของเซลล์ตับได้ในโรคที่มีความผิดปกติของไมโทคอนเดรียหรือ peroxisome

VLDL เป็น lipoprotein หลักที่หลังจากตับทำหน้าที่ขนส่งไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลไปที่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ส่วน high-density lipoprotein (HDL) จะขนส่งคอเลสเตอรอลจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ กลับมาที่ตับ ภาวะตับคั่งไขมันเกิดจากการมีการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์มากเกินไปเกินความสามารถในการขับออกจากตับหรือการสลายโดยตับ²⁶



2. ขับน้ำดีและกำจัดสารที่ไม่ละลายน้ำ (hydrophobic compounds)

น้ำดีถูกสร้างโดยเซลล์ตับประมาณร้อยละ 75 และเซลล์ท่อน้ำดีประมาณร้อยละ 25 หลังจากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของน้ำดีขณะอยู่ในท่อน้ำดีจนมีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นในถุงน้ำดี ผู้ใหญ่ผลิตน้ำดีประมาณวันละ 600 ซีซี น้ำดีมี pH ประมาณ 7.8 และมีบทบาทสำคัญในการขับสารต่าง ๆ ออกจากเซลล์ตับ เช่น คอเลสเตอรอล บิลิรูบิน ยา สารพิษ และ waste products ในน้ำดีมีกรดน้ำดี ช่วยในการ emulsification และดูดซึมไขมัน ส่วนประกอบหลักของน้ำดีที่นอกเหนือจากน้ำ ได้แก่ กรดน้ำดี (ร้อยละ 12) phospholipids (ร้อยละ 4) คอเลสเตอรอล (ร้อยละ 0.7) และบิลิรูบินชนิด conjugated (ร้อยละ 0.1)

การสร้างน้ำดีอาศัยกระบวนการออสโมซิส (osmotic process) โดยแบ่งเป็น

- Bile salt-dependent การสร้างน้ำดีขึ้นกับการขับถ่าย (excretion) ของเกลือน้ำดี (หรืออาจเรียกว่ากรดน้ำดี) กล่าวคือ น้ำดีถูกขับออกจากเซลล์ตามแรงดันออสโมซิสของเกลือน้ำดี

- Bile salt-independent น้ำดีถูกขับออกจากเซลล์ตาม active secretion ของอิเล็กโทรไลต์ และตัวถูกละลาย (solutes) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นกลูตาไทโอน (glutathione)

ตับสร้างกรดน้ำดีจากคอเลสเตอรอลในรูปของกรดน้ำดีปฐมภูมิ (primary bile acids) ได้แก่ cholic acid และ chenodeoxycholic acid ซึ่งจะถูกควบคุมกับทอรีนและไกลซีนแล้วขับทางน้ำดีลงมาในลำไส้ แบคทีเรียในลำไส้จะเปลี่ยนกรดน้ำดีปฐมภูมิเป็นกรดน้ำดีทุติยภูมิ (secondary bile acids)

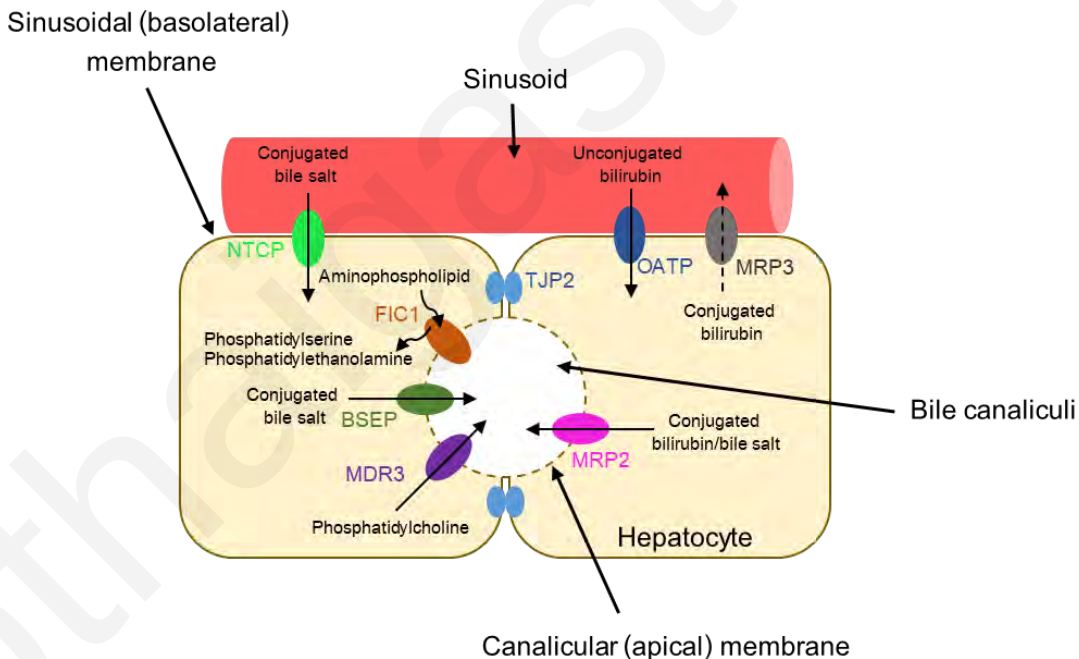
ได้แก่ deoxycholic acid ถูกเปลี่ยนจาก cholic acid และ lithocholic acid, ursodeoxycholic acid (UDCA) ซึ่งถูกเปลี่ยนจาก chenodeoxycholic acid ประมาณร้อยละ 95 ของกรดน้ำดีที่ขับออกทางน้ำดี จะถูกดูดซึมกลับสู่ตับที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) ซึ่งในผู้ใหญ่ระบบไหลเวียนลำไส้-ตับ (enterohepatic circulation) นี้เกิดขึ้นประมาณวันละ 4-12 รอบ ทำให้ร่างกายสามารถคงระดับแหล่งรวมของเกลือน้ำดี (bile salt pool) ได้ประมาณ 5-6 กรัม UDCA พบในปริมาณน้อย (ประมาณร้อยละ 3) เป็นกรดน้ำดีที่ละลายน้ำได้ดี และมีประโยชน์ในการรักษาโรคตับบางชนิด เนื่องจากช่วยกระตุ้นการขับน้ำดี และป้องกันการทำลายเซลล์ตับจากกรดน้ำดีชนิดไม่ละลายน้ำ ทารกแรกเกิดมีแหล่งรวมของเกลือน้ำดี การดูดซึมเกลือน้ำดีกลับที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย และมีเกลือน้ำดีในลำไส้เล็กน้อยกว่าผู้ใหญ่ ทำให้การดูดซึมไขมันไม่ดีเท่ากับผู้ใหญ่ นอกจากนี้ทารกแรกเกิดยังมีการนำเข้ากรดน้ำดีจากเลือดใน PV เข้าสู่เซลล์ตับได้น้อยกว่าผู้ใหญ่ ทำให้มีระดับกรดน้ำดีในเลือดสูงกว่าผู้ใหญ่

การสร้างและการขับน้ำดีจากตับมีความสัมพันธ์กัน ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการไหลของน้ำดีประกอบด้วย ระบบไหลเวียนลำไส้-ตับของเกลือน้ำดี และอัตราการขับของเกลือน้ำดี คอเลสเตอรอล phospholipids รวมทั้งกลูตาไทโอน เกลือน้ำดีเป็นตัวย่อยอินทรีย์ (organic solutes) หลักของน้ำดี เนื่องจากความเข้มข้นของเกลือน้ำดีใน bile canaliculus สูงกว่าในเซลล์ตับประมาณ 1000 เท่า ดังนั้นการขับเกลือน้ำดีจากเซลล์ตับสู่ bile canaliculus จึงเป็นกระบวนการขนส่งแบบใช้พลังงาน (active transport) ที่ต้องขับเกลือน้ำดีต้าน concentration gradient นี้

เซลล์ตับทำหน้าที่นำเข้าสู่สารต่าง ๆ จากเลือดใน sinusoids เช่น เกลือน้ำดี เมแทบอลิต์ของสารพิษ phospholipids และขับสารเหล่านี้ออกทาง canalicular membrane เข้าสู่น้ำดี (รูปที่ 1.7) การนำเข้าสู่เกลือน้ำดีชนิด conjugated จาก sinusoids เข้าสู่เซลล์ตับผ่าน basolateral membrane เป็นกระบวนการขนส่งแบบใช้พลังงาน และอาศัย sodium-dependent transporter ชื่อ sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) เป็นหลัก ส่วนการนำเข้าบิลิรูบินชนิด unconjugated เข้าสู่เซลล์ตับผ่าน sinusoidal membrane อาศัย organic anion transporting polypeptide (OATP) ซึ่งความผิดปกติของ OATP

นี้ทำให้เกิด Rotor syndrome²⁷

การขับเกลือน้ำดีออกจากเซลล์ตับทาง canalicular membrane เป็น rate-limiting step ในการขนส่งเกลือน้ำดีจากเลือดเข้าสู่น้ำดี ซึ่งการขับเกลือน้ำดีนี้ถูกควบคุมโดย bile salt export pump (BSEP)²⁸ ความผิดปกติของ BSEP เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *ABCB11* ทำให้เกิดโรค progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 2 และ intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) การขับเกลือน้ำดีชนิด monovalent อาศัยการทำงานของ BSEP ซึ่งเป็น adenosine triphosphate-dependent transporter ส่วนการขับเกลือน้ำดีชนิด divalent อาศัย



รูปที่ 1.7 Transporters ที่ใช้ในการขนส่งสารชนิดต่าง ๆ ที่ผนังเซลล์ตับ (ดูรูปสีหน้า 342)

BSEP, bile salt export pump; *FIC1*, P-type ATPase protein; *MDR3*, multidrug resistance protein 3; *MRP2*, multidrug resistance-associated protein 2; *MRP3*, multidrug resistance-associated protein 3; *NTCP*, sodium taurocholate cotransporting polypeptide; *OATP*, organic anion transporting polypeptide; *TJP2*, tight junction protein 2



การทำงานของ multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) หรือ canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) ความผิดปกติของ MRP2 ทำให้เกิด Dubin-Johnson syndrome การขับ phosphatidylcholine อาศัยการทำงานของ multidrug resistance protein type 3 (MDR3) ซึ่งมีความสำคัญในการป้องกันการทำลายเยื่อหุ้มเซลล์จากกรดเกลือ ความผิดปกติของ MDR3 ทำให้เกิด PFIC type 3 ส่วนการขับ phosphatidylserine และ phosphatidylethanolamine อาศัยการทำงานของ FIC-1 ซึ่งเป็น aminophospholipid translocator ที่ canalicular membrane ของเซลล์ตับ ความผิดปกติของ FIC-1 ทำให้เกิด PFIC type 1 หรือ benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 (BRIC 1)

การขับบิลิรูบิน (excretion of bilirubin)

ร้อยละ 80 ของบิลิรูบินได้จาก heme ซึ่งเกิดจากการแตกตัวของเม็ดเลือดแดง บางส่วนได้มาจาก heme-containing myoglobin, cytochromes และ เอนไซม์อื่น ๆ mononuclear phagocytic cells ทำหน้าที่ในการออกซิไดส์ heme กลายเป็น biliverdin และบิลิรูบินชนิด unconjugated ซึ่งจะจับกับอัลบูมินไปเข้าสู่กระแสเลือดและ hepatic sinusoids จากนั้นจะเข้าสู่เซลล์ตับทาง basolateral membrane โดยกระบวนการขนส่งแบบใช้พลังงาน เอนไซม์ uridine diphosphate (UDP) glucuronyltransferase (UGT1A1) ทำหน้าที่ควบคู่บิลิรูบินกับกรดกลูคูโรนิก (glucuronic acid) 1-2 โมเลกุลใน endoplasmic reticulum ได้เป็นบิลิรูบินชนิด conjugated (bilirubin glucuronides) ซึ่งถูกขับออกจากเซลล์ตับทาง canalicular membrane ไปสู่ท่อน้ำดีและลำไส้ แบคทีเรียในลำไส้มีเอนไซม์ β -glucuronidases

สลาย bilirubin glucuronides ส่วนใหญ่ให้กลายเป็น urobilinogen ซึ่งไม่มีสี และบางส่วนถูกรีดิวซ์ต่อกลายเป็น stercobilin ทำให้อุจจาระมีสีน้ำตาล ประมาณร้อยละ 20 ของ urobilinogen ถูกดูดซึมกลับเข้าระบบไหลเวียนลำไส้-ตับ บางส่วนของ urobilinogen ถูกขับออกทางปัสสาวะ

ในทารกแรกเกิดเอนไซม์ UGT1A1 ยังทำงานได้น้อยทำให้เกิด physiological jaundice ส่วนการกลายพันธุ์ของยีน UGT1A1 ทำให้เกิด Crigler-Najjar syndrome type 1 และ type 2 รวมทั้ง Gilbert syndrome

3. ควบคุมเมแทบอลิซึมของพลังงาน

ตับควบคุมเมแทบอลิซึมของพลังงานผ่านทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสและออกซิเดชันของกรดไขมัน ตับช่วยควบคุมระดับกลูโคสในเลือดให้เพียงพอต่อการใช้พลังงานของสมอง ไต และเม็ดเลือดผ่านกระบวนการ glycogenolysis, glycolysis และ gluconeogenesis ปริมาณไกลโคเจนในตับของเด็กจะน้อยกว่าผู้ใหญ่ ในช่วงอดอาหารจะมีการย่อยสลายไกลโคเจนก่อน ตามมาด้วย gluconeogenesis และออกซิเดชันของกรดไขมัน การนำกลูโคสเข้าเซลล์ตับซึ่งไม่ขึ้นกับอินซูลินมีผลต่อการสังเคราะห์ไกลโคเจน รวมทั้งการเก็บและการหลั่งกลูคากอน

ตับได้รับกรดไขมันจากเลือด chylomicron และจากการสังเคราะห์ขึ้นใหม่ (de novo synthesis) การเปลี่ยนกลูโคสที่เกินเป็นกรดไขมันจะเกิดต่อเมื่อมีไกลโคเจนสะสมในตับเพียงพอแล้ว กรดไขมันจะถูก esterify เป็นไตรกลีเซอไรด์และขนส่งออกจากตับในรูป VLDLs ไตรกลีเซอไรด์ใน VLDLs จากตับและจากการดูดซึมทางลำไส้จะถูก hydrolyze โดย lipoprotein lipase และถูกนำเข้าไปสะสมหรือเผาผลาญให้พลังงานที่เนื้อเยื่อต่าง ๆ²⁶

4. ควบคุมการทำงานของต่อมไร้ท่อ ทำให้การเจริญเติบโตและการพัฒนาเป็นปกติ

ตับมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของต่อมไร้ท่อ¹ เมื่อมีการกระตุ้น growth hormone ตับจะสังเคราะห์ insulin-like growth factor (IGF) 1 และ 2 ซึ่งมี anabolic และ metabolic effects รวมทั้งควบคุมการเพิ่มจำนวนเซลล์ต่าง ๆ เด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรังจึงมีภาวะเลี้ยงไม่โตเนื่องจากตับสร้าง IGF-1 ลดลง

ตับยังทำหน้าที่สังเคราะห์ binding protein หลายชนิด เช่น IGF binding proteins 1-6, sex hormone-binding globulin และ thyroid-binding globulin โดย binding protein เหล่านี้ทำหน้าที่ขนส่งและควบคุมการกำจัดฮอร์โมน รวมทั้งปรับปฏิกิริยาระหว่างฮอร์โมนกับตัวรับ (receptors) ฮอร์โมน thyroxine (T4) ถูกเปลี่ยนเป็น T3 ที่ตับ ดังนั้นผู้ป่วยตับแข็งระยะสุดท้าย (decompensated cirrhosis) มักมีระดับ T3 ต่ำ ตับยังทำหน้าที่สังเคราะห์ angiotensinogen และ thrombopoietin ผู้ป่วยโรคตับมักมีการทำงานของเปลือกต่อมหมวกไตผิดปกติ (adrenocortical dysfunction)

ความผิดปกติของฮอร์โมนในผู้ป่วยโรคตับอาจเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ได้แก่

- Portosystemic shunting
- การขจัด (clearance) ฮอร์โมนลดลง เช่น androstenedione ถูกขจัดลดลงทำให้มีเต้านมโตในผู้ป่วยตับแข็งเพศชาย
- การสังเคราะห์ binding proteins ผิดปกติ
- การตอบสนองของ end organ ต่อฮอร์โมนผิดปกติ เช่น ทำให้มีภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) ในผู้ป่วยตับแข็ง

5. ควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน

ตับเป็นอวัยวะที่มี reticuloendothelial cell จำนวนมาก²⁹ จึงมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อ ในตับมีลิมโฟไซต์ประมาณ 10^{10} เซลล์ โดยลิมโฟไซต์ผ่านเข้าสู่ตับทาง sinusoids และ space of Disse ตับยังมี natural killer (NK) T cells ช่วยกำจัด gut-derived endotoxins และเชื้อโรค ในตับมี antigen-presenting cells 3 ชนิด ได้แก่

- Kupffer cells เป็น macrophages ที่พัฒนาจากโมโนไซต์ทำหน้าที่กำจัดสารพิษ ไวรัส และแบคทีเรียจากเลือดใน PV ทำให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยหลังไซโตไคน์ เช่น tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), IL-10
- Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs)
- Dendritic cells มักอยู่รอบ ๆ central veins และ portal tracts

6. ควบคุมเมแทบอลิซึมของยาหรือ xenobiotic

ตับเป็นอวัยวะหลักในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา เนื่องจากยาส่วนใหญ่ถูกดูดซึมในลำไส้มี ATP-dependent solute carriers ขนส่งยาเข้าสู่ตับทาง PV และถูก metabolize ใน smooth endoplasmic reticulum ของเซลล์ตับ โดยใน phase I ยาจะถูกเปลี่ยนโครงสร้างโดยปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 ทำให้ได้สาร reactive oxygen species ซึ่งจะถูกกำจัดโดย antioxidant (เช่น กลูตาไทโอนและวิตามินอี) และเอนไซม์ต่าง ๆ เช่น superoxide dismutase ดังนั้น CYP3A4 ซึ่งมีความสำคัญมากที่สุดใน cytochrome P450 จึงพบที่เซลล์ตับในบริเวณโซน 3 จากนั้นยาจะผ่านเข้าสู่ phase II ซึ่งเป็นกระบวนการควบคู่กับสารที่ละลายน้ำ เช่น กรดกลูคูโรนิคหรือกลูตาไทโอน ทำให้ได้สารที่



ไม่เป็นพิษ หลังจากนั้นเมแทบอลิต์ของยาจะถูก metabolize ต่อไป หรือถูกขับออกทางไตหรือน้ำดีโดยตรง ความสามารถในการ metabolize ยาจะลดลงในภาวะตับวาย ทำให้ยาต่างๆ เช่น ยาระงับประสาท (sedatives) หรือยาสลบ (anesthetic agents) มีฤทธิ์ยาวนานขึ้น หรือมีการคั่งของเมแทบอลิต์ที่เป็นพิษ ทำให้อาการทางสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy) รุนแรงขึ้น

7. ความคมชัดของสารน้ำ

ตับสามารถเก็บ รวมทั้งปล่อยเลือดและพลาสมาปริมาณมากได้ จึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมปริมาณเลือดในระบบไหลเวียนเลือด

Hepatorenal syndrome ที่พบในผู้ป่วยโรคตับเกิดจากการมี splanchnic vasodilation ทำให้มีการกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system และการหลั่ง antidiuretic hormone รวมทั้งหลอดเลือดในไตหดตัว (renal vasoconstriction)³⁰ ส่งผลให้ renal blood flow และ glomerular filtration rate ลดลง ผู้ป่วยโรคตับที่มีการทำงานของไตผิดปกติ จะมีโซเดียมคั่งก่อนแล้วตามมด้วยน้ำคั่งทำให้เกิด dilutional hyponatremia ภาวะ sinusoidal hypertension ร่วมกับ plasma volume expansion ที่เกิดจากการคั่งของโซเดียมและน้ำเป็นปัจจัยหลักทำให้เกิดท้องมาน (ascites) ในผู้ป่วยโรคตับ

การเจริญเติบโตและการเจริญทดแทน (regeneration) ของตับ¹

เซลล์ตับมีอายุขัยประมาณ 200-500 วัน ปริมาณเซลล์ตับมีความแตกต่างกันในแต่ละช่วงชีวิต ขึ้นกับความต้องการทางเมแทบอลิก (metabolic

demands) เช่น ในภาวะเจ็บป่วยหรือตั้งครรภ์ ในคนปกติการเจริญทดแทนของตับเกิดจากการเพิ่มจำนวนเซลล์ตับ เซลล์ท่อน้ำดี และเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial cells) ทำให้ตับสามารถฟื้นจากการบาดเจ็บที่ไม่รุนแรงได้อย่างสมบูรณ์ พบกระบวนการเจริญทดแทนของตับเพิ่มขึ้นในบางภาวะ เช่น หลังการบาดเจ็บ (trauma) หรือถูกตัดตับออกบางส่วน (partial hepatectomy) ทำให้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์ตับอย่างรวดเร็วภายในเวลาเป็นวันหรือสัปดาห์

กระบวนการเจริญทดแทนของตับขึ้นกับ hepatic progenitor cells (pluripotent หรือ oval cells) ซึ่งอยู่ที่ canals of Hering เมื่อถูกกระตุ้นโดยการบาดเจ็บ เซลล์เหล่านี้จะพัฒนา (differentiate) ไปเป็นเซลล์ตับและ/หรือเซลล์ท่อน้ำดี stem cells จากไขกระดูกสามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์ตับและเซลล์ท่อน้ำดีได้³¹ กระบวนการเจริญทดแทนของตับมีความแปรผันตาม circadian rhythms และความต้องการทางเมแทบอลิก นอกจากนี้ไซโตไคน์ เช่น TNF- α , interferon- γ , IL-6 และ growth factors เช่น hepatocyte growth factor ทำให้มีการเจริญทดแทนของตับ โดยกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์ตับและ hepatic progenitor cells นอกจากนี้การสลาย (degradation) ของ extracellular matrix โดยเอนไซม์ metalloproteinases เพื่อหลั่ง growth factors ก็เป็นขั้นตอนสำคัญของการเพิ่มจำนวนเซลล์ตับเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Leiskau C, Baumann U. Structure, function, and repair of the Liver. In: Kelly DA, editor. Diseases of the liver and biliary system in children. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 3-17.
2. Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. *Cell Stem Cell* 2014;14:561-74.
3. Costa RH, Kalinichenko VV, Holterman AX, Wang X. Transcription factors in liver development, differentiation, and regeneration. *Hepatology* 2003;38:1331-47.
4. Roskams T, Desmet VJ, Verslype C. Development, structure and function of the liver. In: Burt AD, Portmann B, Ferrell LD, editors. MacSween's pathology of the liver. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007. p. 1-74.
5. Cui S, Capecci LM, Matthews RP. Disruption of planar cell polarity activity leads to developmental biliary defects. *Dev Biol* 2011;351:229-41.
6. Strazzabosco M, Fabris L. Development of the bile ducts: essentials for the clinical hepatologist. *J Hepatol* 2012;56:1159-70.
7. Hofmann JJ, Zovein AC, Koh H, Radtke F, Weinmaster G, Iruela-Arispe ML. Jagged1 in the portal vein mesenchyme regulates intrahepatic bile duct development: insights into Alagille syndrome. *Development* 2010;137:4061-72.
8. Beath SV. Hepatic function and physiology in the newborn. *Semin Neonatol* 2003;8:337-46.
9. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:98-106.
10. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas P. Hepatic surgical anatomy. *Surg Clin North Am* 2004;84:413-35.
11. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545-59.
12. Malarkey DE, Johnson K, Ryan L, Boorman G, Maronpot RR. New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicol Pathol* 2005;33:27-34.
13. Howard ER, Davenport M. Congenital extrahepatic portocaval shunts--the Abernethy malformation. *J Pediatr Surg* 1997;32:494-7.
14. Ramesh Babu CS, Sharma M. Biliary tract anatomy and its relationship with venous drainage. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:S18-26.
15. Noussios G, Dimitriou I, Chatzis I, Katsourakis A. The main anatomic variations of the hepatic artery and their importance in surgical practice: review of the literature. *J Clin Med Res* 2017;9:248-52.
16. Deshpande RR, Heaton ND, Rela M. Surgical anatomy of segmental liver transplantation. *Br J Surg* 2002;89:1078-88.



17. Benko T, Sgourakis G, Molmenti EP, Peitgen HO, Paul A, Nadalin S, et al. Portal supply and venous drainage of the caudate lobe in the healthy human liver: virtual three-dimensional computed tomography volume study. *World J Surg* 2017;41:817-24.
18. Trutmann M, Sasse D. The lymphatics of the liver. *Anat Embryol (Berl)* 1994;190:201-9.
19. Pupulim LF, Vilgrain V, Ronot M, Becker CD, Breguet R, Terraz S. Hepatic lymphatics: anatomy and related diseases. *Abdom Imaging* 2015;40:1997-2011.
20. Saxena R, Theise ND, Crawford JM. Microanatomy of the human liver-exploring the hidden interfaces. *Hepatology* 1999;30:1339-46.
21. Kandilis AN, Papadopoulou IP, Koskinas J, Sotiropoulos G, Tiniakos DG. Liver innervation and hepatic function: new insights. *J Surg Res* 2015;194:511-9.
22. Ishibashi H, Nakamura M, Komori A, Migita K, Shimoda S. Liver architecture, cell function, and disease. *Semin Immunopathol* 2009;31:399-409.
23. Giraudi PJ, Becerra VJ, Marin V, Chavez-Tapia NC, Tiribelli C, Rosso N. The importance of the interaction between hepatocyte and hepatic stellate cells in fibrogenesis induced by fatty accumulation. *Exp Mol Pathol* 2015;98:85-92.
24. Wisse E, Braet F, Luo D, De Zanger R, Jans D, Crabbe E, et al. Structure and function of sinusoidal lining cells in the liver. *Toxicol Pathol* 1996;24:100-11.
25. Sasse D, Spornitz UM, Maly IP. Liver architecture. *Enzyme* 1992;46:8-32.
26. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* 2014;4:177-97.
27. Keppler D. The roles of MRP2, MRP3, OATP1B1, and OATP1B3 in conjugated hyperbilirubinemia. *Drug Metab Dispos* 2014;42:561-5.
28. Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJ, et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1999;117:1370-9.
29. Racanelli V, Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006;43:S54-62.
30. Dunder HZ, Yilmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol* 2015;4:277-86.
31. Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L, et al. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999;30:1425-33.

การตรวจทางชีวเคมีและการทำงานของตับ

Liver Biochemical and Function Tests

วรสุม จงศรีสวัสดิ์

ตับเป็นอวัยวะที่มีหน้าที่หลายประการ ได้แก่ การขับถ่าย (excretory) การสังเคราะห์ (synthetic) และเมแทบอลิซึม (metabolic) ในการวินิจฉัยโรคและดูแลรักษาเด็กที่เป็นโรคตับนอกจากการถามประวัติและการตรวจร่างกาย ยังจำเป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการประเมินชนิด ความรุนแรง และภาวะแทรกซ้อนของโรคตับ รวมทั้งการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

การตรวจทางชีวเคมีและการทำงานของตับแบ่งได้เป็น 5 ประเภทดังแสดงในตารางที่ 2.1¹⁻³ สิ่งที่ต้องตระหนักถึง คือ ผลการตรวจทางชีวเคมีและการทำงานของตับเหล่านี้มีความไวและความจำเพาะต่ำ เช่น ค่า alanine aminotransferase ที่สูงขึ้นอาจมีสาเหตุจากโรคกล้ามเนื้อ หรือในทางกลับกันสามารถพบค่า aminotransferases อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ในเด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรัง

การตรวจประเมินการบาดเจ็บของตับ (liver injury)

Aminotransferases

ประกอบด้วย aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) เอนไซม์ AST และ ALT ทำหน้าที่ catalyze การย้าย α -amino groups จาก aspartate และ alanine ไปยัง α -keto group ของ ketoglutaric acid เพื่อสร้างกรด oxaloacetic และ pyruvic ซึ่งเป็นสารสำคัญใน citric acid cycle เอนไซม์ AST พบในไซโทพลาซึม (cytoplasm) และไมโทคอนเดรียของตับ กล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อลาย ไต สมอง ตับอ่อน ปอด เม็ดเลือดขาว และเม็ดเลือดแดง¹ ส่วน ALT พบในไซโทพลาซึมของตับเป็นส่วนใหญ่จึงมีความจำเพาะต่อการบาดเจ็บของตับมากกว่า AST เอนไซม์



ทั้งสองชนิดนี้ถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดโดย reticuloendothelial system ในตับ AST มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 17 ± 5 ชั่วโมงสั้นกว่า ALT ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 47 ± 10 ชั่วโมง⁴ ดังนั้นระดับ AST จึงลดลงเร็วกว่า ALT ในระยะ recovery หลังจาก

มีการบาดเจ็บของเซลล์ตับ คนปกติอาจมีค่า aminotransferases ที่ต่ำมากได้ ค่าปกติของ ALT และ AST ในเด็กแปรผันตามอายุและเพศ รวมทั้งมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา⁵⁻⁷ ดังแสดงในตารางที่ 2.2 และ 2.3

ตารางที่ 2.1 ประเภทของการตรวจทางชีวเคมีและการทำงานของตับ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1-3)

ประเภทของการประเมิน	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
การตรวจทางชีวเคมี (liver biochemical test)	
การบาดเจ็บของตับ (liver injury)	• Alanine aminotransferase (ALT) • Aspartate aminotransferase (AST) • Lactate dehydrogenase (LDH)
ภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) หรือการไหลของน้ำดี (bile flow)	• Alkaline phosphatase (ALP) • γ-glutamyltransferase (GGT) • 5'-nucleotidase (5'NT)
การกำจัดเมแทบอไลต์ในร่างกาย (endogenous metabolite)	• แอมโมเนีย
การตรวจการทำงาน (liver function test)	
การสังเคราะห์ (synthetic capacity)	• อัลบูมิน • Prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), partial thromboplastin time (PTT) • ไทรอกซีน-คอเลสเตอรอล lipoprotein
การขับถ่าย (excretory function)	• บิลิรูบิน • กรดน้ำดี (bile acid) • การตรวจเชิงปริมาณ (quantitative tests) โดยวัดอัตราการกำจัด (rate of clearance) สารทดสอบต่าง ๆ เช่น แคลเฟอีน (caffeine), lidocaine หรือ para-aminobenzoic acid (PABA)

สาเหตุที่ทำให้ค่า AST สูงขึ้นโดยค่า ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) เจาะเลือดยาก ออกกำลังกายหนัก (vigorous exercise) โรคกล้ามเนื้อ (myopathy)

โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial disease) และ acute rhabdomyolysis² นอกจากนี้ค่า AST สูงขึ้นยังพบได้ในคนปกติที่มี macro-AST ซึ่งเป็น AST ที่จับกับอิมมูโนโกลบูลิน¹

สาเหตุที่ทำให้ค่า aminotransferases สูงขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 2.4³ โดยค่า aminotransferases ที่สูงมากอย่างเฉียบพลัน (มากกว่า 10-15 เท่าของค่าปกติ) พบในภาวะช็อคออกซิเจน (shock liver) ตับอักเสบเฉียบพลันจากไวรัส ยา หรือสารพิษ โรควิลสัน (Wilson disease) โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis) และท่อน้ำดีร่วม (common bile duct) อุดกั้นเฉียบพลัน¹ ในรายที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ ไคมา หรือน้ำตาลต่ำในเลือด ควรส่งตรวจ creatine phosphokinase (CPK) เพื่อแยกโรค rhabdomyolysis ในรายที่มีอาการของภาวะตับวายเฉียบพลัน ควรส่งตรวจค้นเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรคที่มีการรักษาจำเพาะอย่างเร่งด่วน⁸ ส่วนโรคตับที่มีค่า aminotransferases สูงปานกลางอย่างต่อเนื่อง (น้อยกว่า 10 เท่าของค่าปกติ) มีหลากหลายจำเป็นต้องอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายประกอบในการพิจารณาส่งตรวจค้นเพิ่มเติม เช่น ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ คนในครอบครัวเป็นไวรัสตับอักเสบเรื้อรัง โรคภูมิคุ้มกันตนเองต่อตับตนเอง (autoimmune liver disease) หรือโรคเมแทบอลิก ประวัติของผู้ป่วยควรถามการกินยาหรือสารพิษ พฤติกรรมการกิน (เช่น กินอาหารบ่อยในโรค glycogen storage disease การหลีกเลี่ยงเนื้อสัตว์ หรือน้ำตาลในโรค urea cycle defect หรือ hereditary fructose intolerance) การตรวจร่างกายควรตรวจหาลักษณะของโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ ตับโต ม้ามโต นิ้วปุ่ม spider nevi หรือลักษณะที่จำเพาะต่อโรค เช่น ใบหน้าผิดปกติ หัวใจมีเสียงฟูใน Alagille syndrome น้ำหนักเกินและอ้วนในโรคตับคั่งไขมัน⁸

อัตราส่วนระหว่าง AST ต่อ ALT (AST/ALT ratio) อาจช่วยแยกโรคได้ เช่น ใน alcoholic hepatitis

มักมีอัตราส่วนนี้มากกว่า 2 ส่วนในโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease) มักมีอัตราส่วนนี้น้อยกว่า 1 มีการศึกษาพบว่าอัตราส่วนที่มากกว่า 2.2 มีความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 94 และ 86 ในการวินิจฉัย fulminant Wilson disease¹⁰

ระดับ aminotransferases ในเลือดไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของการบาดเจ็บของตับ อาจอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ในผู้ป่วย compensated cirrhosis อย่างไรก็ตาม การตรวจติดตามระดับ aminotransferases ในเลือดร่วมกับค่าการทำงานของตับชนิดอื่น ๆ อาจช่วยประเมินความรุนแรงของโรคได้ เช่น ในเด็กที่มีตับวายเฉียบพลัน ถ้าพบมีค่า aminotransferases ลดลงอย่างรวดเร็ว บิลิรูบินสูงขึ้น ร่วมกับการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ แสดงว่ามีเซลล์ตับตายจำนวนมาก และมีการพยากรณ์โรคไม่ดี แนวทางการตรวจประเมินผู้ป่วยที่มีค่า ALT สูงแสดงในรูปที่ 2.1³

Lactate dehydrogenase (LDH)

เป็นเอนไซม์ที่พบในไซโทพลาซึมของเนื้อเยื่อหลายชนิด ค่า LDH สูงขึ้นพบในโรคกล้ามเนื้อ เม็ดเลือดแดงแตก ไตขาดเลือด และโรคตับ โดยค่าที่สูงมากพบในภาวะ ischemic hepatitis¹

การตรวจประเมินภาวะน้ำคั่งหรือการไหลของน้ำดี

Alkaline phosphatase (ALP)

เอนไซม์ ALP ทำหน้าที่ hydrolyze organic phosphate esters ที่ pH เป็นด่าง ให้กลายเป็น inorganic phosphate และ organic radical¹ ALP ส่วนใหญ่สร้างจากตับและกระดูก ส่วนน้อยพบใน



ตารางที่ 2.2 ขีดจำกัดบนของค่าปกติ (upper limit of normal) สำหรับ alanine aminotransferase ในเด็ก ในสหภาพยุโรป และสหรัฐอเมริกา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5, 6)

อายุ	ขีดจำกัดบนของค่าปกติสำหรับ alanine aminotransferase (ยูนิต/ลิตร)	
	ชาย	หญิง
น้อยกว่า 18 เดือน	60	55
มากกว่า 18 เดือน	40	35
12-17 ปี	26	22

ลำไส้เล็ก ไต รก และเม็ดเลือดขาว ALP ในตับพบอยู่ที่ canalicular membrane ของเซลล์ตับ ค่า ALP แปรผันตามอายุและเพศ เด็กปกติมีค่า ALP สูงกว่าผู้ใหญ่ เนื่องจากมีการเจริญเติบโตของกระดูก วรณช จงศรีสวัสดิ์และคณะได้ทำการศึกษาค่า ALP ในเด็กปกติอายุ 4-20 ปี จำนวน 503 คน พบว่าวัยรุ่นหญิงมีค่า ALP สูงที่สุดเมื่ออายุประมาณ 10-11 ปี ส่วนวัยรุ่นชายมีค่า ALP สูงที่สุดเมื่ออายุประมาณ 14-15 ปี¹¹ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในเด็กปกติอายุน้อยกว่า 18 ปี จำนวน 124,440 คนในประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี ซึ่งพบว่าวัยรุ่นหญิงมีค่า ALP สูงที่สุดเมื่ออายุประมาณ 10-12 ปี ส่วนวัยรุ่นชายจะมีค่า ALP สูงที่สุดเมื่ออายุประมาณ 13-15 ปี¹²

การแยก isoenzyme ของ alkaline phosphatase ทำโดยวิธี electrophoresis แต่ไม่นิยมตรวจในเวชปฏิบัติ ดังนั้นในผู้ที่มี alkaline phosphatase สูงในเลือด อาจตรวจ γ -glutamyltransferase หรือ 5'-nucleotidase ประกอบด้วย ถ้ามีค่าสูงจะช่วยยืนยันว่าเป็นโรคตับจริง

ค่า ALP สูงอาจพบในภาวะปกติ (physiological) หรือในโรคต่าง ๆ (pathological) ดังแสดงในตารางที่ 2.5^{1,3} คนที่มีกลุ่มเลือดโอหรือบีอาจมีการหลั่ง intestinal ALP หลังกินอาหารไขมันสูงได้¹³ อาจพบ intestinal ALP สูงในคนปกติได้ซึ่งถ่ายทอดแบบ autosomal dominant คนปกติอาจมี macro-alkaline phosphatase ซึ่งเป็น ALP ที่จับกับอิมมูโนโกลบูลิน ทำให้ผลเลือดพบค่า ALP สูงได้

ภาวะน้ำดีคั่งทำให้เพิ่มการสร้างและการหลั่ง ALP ค่า ALP จะสูงขึ้นภายหลังมีการอุดตันของทางเดินน้ำดี (biliary obstruction) ประมาณ 1-2 วัน และใช้เวลาหลายวันหลังจากไม่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีจึงลดเป็นปกติ เนื่องจากเอนไซม์นี้มีค่าครึ่งอายุ (half-life) ประมาณ 1 สัปดาห์¹⁴ นอกจากนี้ยังพบ ALP สูงขึ้นในมะเร็งที่ไม่มีรอยโรคที่ตับหรือกระดูกได้ เช่น มะเร็งปอด (เรียก isoenzyme นี้ว่า Regan isoenzyme) ค่า ALP ที่สูงขึ้นไม่สามารถใช้แยกโรคระหว่าง intrahepatic และ extrahepatic cholestasis รวมทั้งไม่สามารถแยก

ตารางที่ 2.3 ค่าเปอร์เซนไทล์ที่ 97 สำหรับ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase และ γ -glutamyltransferase (ยูนิต/ลิตร) ในเด็กที่มีดัชนีมวลกายระหว่างเปอร์เซนไทล์ที่ 10-90 ในประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนี (LIFE Child study) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

อายุ (ปี)	Alanine aminotransferase		Aspartate aminotransferase		Gamma-glutamyltransferase	
	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง
1	38	31.7	68.7	62.9	14.1	14.5
1.5	36.4	30.1	68	58.9	14.1	14.7
2	35	28.7	64.2	55.6	14.4	14.9
2.5	33.8	27.5	60.9	52.9	14.7	15
3	32.8	26.5	58.1	50.8	15.1	15.1
3.5	32	25.9	55.9	49.4	15.4	15.2
4	31.4	25.5	54.1	48.5	15.7	15.3
4.5	31	25.5	52.8	47.9	16.1	15.5
5	30.7	25.6	51.8	47.4	16.4	15.6
5.5	30.5	25.9	50.9	46.9	16.8	15.8
6	30.4	26.3	50.2	46.3	17.2	16.1
6.5	30.2	26.8	49.5	45.8	17.6	16.3
7	30.1	27.4	48.8	45.3	18	16.5
7.5	29.9	28.1	48.1	45	18.4	16.8
8	29.9	28.7	47.4	44.9	18.8	17.1
8.5	30	29.4	46.7	44.7	19.2	17.4
9	30.3	30	46.1	44.5	19.6	17.7
9.5	30.8	30.6	45.5	44.2	20.1	18
10	31.3	31.1	44.9	43.7	20.6	18.1
10.5	31.8	31.3	44.3	43	21	18.1
11	32.1	31.1	43.6	41.9	21.5	18
11.5	32.3	30.5	43	40.5	22	17.8
12	32.2	29.6	42.4	39.1	22.6	17.5
12.5	32	28.5	41.9	37.6	23.1	17.3
13	31.8	27.4	41.6	36.4	23.6	17.1
13.5	31.7	26.4	41.5	35.6	24.2	17
14	31.8	25.7	41.6	35.2	24.8	16.9
14.5	32.1	25.1	41.7	35.3	25.4	16.9
15	32.5	24.7	42	35.7	26.1	17
15.5	33	24.4	42.3	36.4	26.7	17
16	33.5	24.2	42.7	37.3	27.4	17.1



ตารางที่ 2.4 สาเหตุที่ทำให้มี aminotransferases สูงในเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3, 4)

Aminotransferases สูงในเลือด		
	เฉียบพลัน	เรื้อรัง
โรคตับ	- ไวรัสตับอักเสบบี เอ อี*	- ไวรัสตับอักเสบบี ซี
	- ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง*	- ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง
	- ยา สมุนไพรรักษา และสารพิษ*	- ยา สมุนไพรรักษา และสารพิษ
	- Budd-Chiari syndrome*	- Nonalcoholic fatty liver disease
	- Fulminant Wilson disease**	- Wilson disease
	- Ischemic hepatitis**	- Glycogen storage disease
	- ทางเดินน้ำดีอุดตัน*	- Hemochromatosis
โรคอื่น	- Acute rhabdomyolysis**	- ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน (hyperthyroidism)
		- ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism)***
		- โรคกล้ามเนื้อ***
		- ออกกำลังกายหนัก***
		- เม็ดเลือดแดงแตก***

* Aminotransferases สูงปานกลางถึงมาก (มากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) และ ALT สูงมากกว่า AST

** Aminotransferases สูงปานกลางถึงมาก (มากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) และ AST สูงมากกว่า ALT

*** Aminotransferases สูงเล็กน้อย (น้อยกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) และ AST สูงมากกว่า ALT

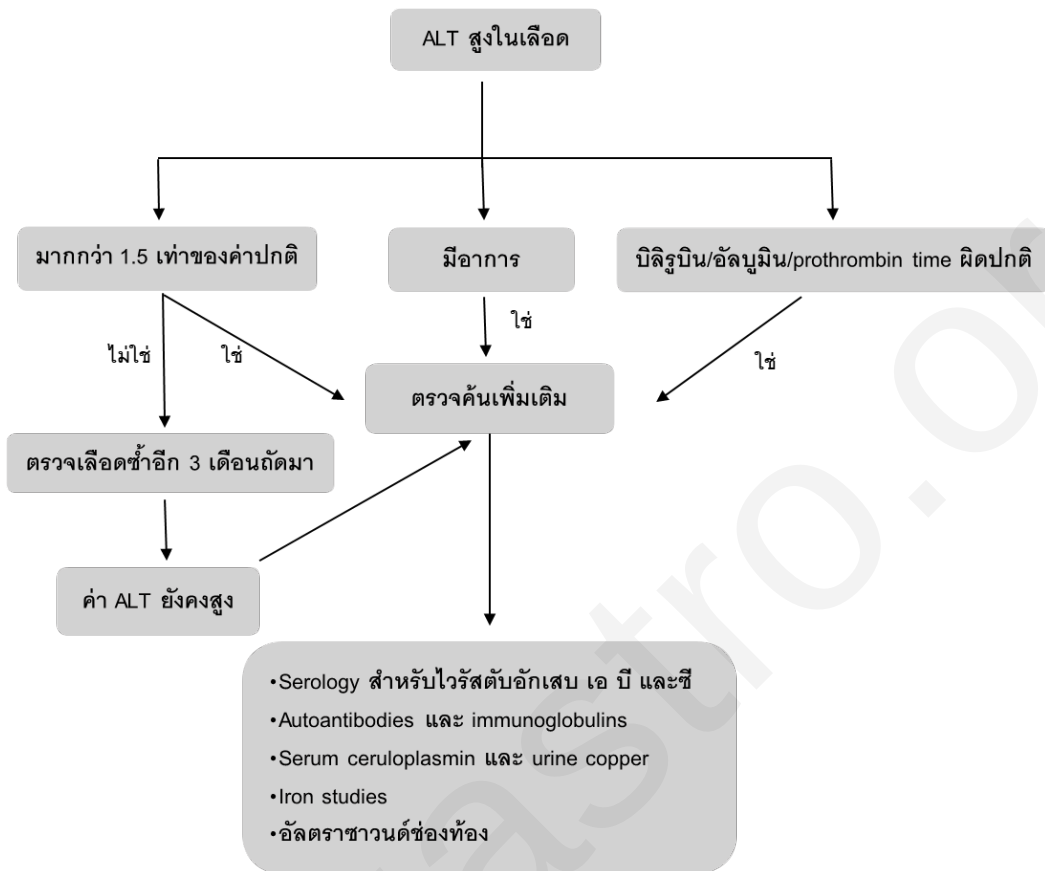
โรคในกลุ่ม extrahepatic cholestasis ได้ อย่างไรก็ตาม ก็ตามค่า ALP อาจอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ถึงแม้ผู้ป่วยมี มะเร็งกระจายมาที่ตับหรือมีการอุดตันของท่อน้ำดี

ค่า ALP ต่ำพบในภาวะขาดสังกะสี เม็ดเลือดแดงแตก และโรควิลสัน โดยเฉพาะในรายที่มีตับวาย สันนิษฐานว่าเกิดจากทองแดงทำให้มี displacement ของสังกะสีที่เป็น co-factor ของเอนไซม์ ALP อัตราส่วน ALP ต่อบิลิรูบินที่น้อยกว่า 4 มีความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 94

และ 96 ในการวินิจฉัยภาวะตับวายเฉียบพลันจากโรควิลสัน¹⁰

Gamma-glutamyltransferase (GGT)

เอนไซม์นี้เป็น microsomal enzyme ทำหน้าที่ catalyze การย้าย γ -glutamyl group จากเปปไทด์ เช่น กลูตาไทโอนไปยังกรดอะมิโนอื่น เอนไซม์ GGT พบที่เยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ของเซลล์ตับ เซลล์บุท่อน้ำดี (cholangiocyte) ไต ตับอ่อน ม้าม ลำไส้เล็ก



รูปที่ 2.1 แผนภูมิแสดงการตรวจประเมินผู้ป่วยที่มีค่า alanine aminotransferase (ALT) สูง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

หัวใจ สมอง และ seminal vesicles ค่า GGT จะแปรผันตามอายุโดยพบปริมาณสูงสุดในช่วงหลังเกิด ทารกแรกเกิดอาจมีค่า GGT สูงถึง 5-8 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติในผู้ใหญ่ ทารกเกิดก่อนกำหนดมีค่า GGT สูงกว่าทารกเกิดครบกำหนด ค่าปกติในเด็กจะลดลงมาใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ที่อายุประมาณ 6-9 เดือน ค่าปกติของ GGT ในเด็กแสดงในตารางที่ 2.3 เอนไซม์นี้ไม่จำเพาะต่อโรคตับ อาจมีค่าสูงขึ้นในภาวะต่าง ๆ ดังแสดงในตารางที่ 2.6¹ ภาวะที่มี GGT สูงร่วมกับ ALP สูงช่วยยืนยันว่าเป็นโรคตับ

5'-Nucleotidase (5'NT)

5'NT ทำหน้าที่ catalyze ขบวนการ hydrolysis ของนิวคลีโอไทด์ เช่น adenosine 5'-phosphate หรือ inosine 5'-phosphate เอนไซม์นี้พบที่ตับ ลำไส้ สมอง หัวใจ หลอดเลือด และตับอ่อน⁵ ระดับ 5'NT ในเลือดไม่ขึ้นกับเพศและเชื้อชาติ แต่ขึ้นกับอายุ โดยมีระดับต่ำในเด็ก และค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนถึงอายุประมาณ 50 ปี 5'NT ในเลือดมีค่าปกติในโรคกระดูก จึงใช้ประกอบกับค่า ALP ช่วยแยกโรคตับและท่อน้ำดีได้



ตารางที่ 2.5 สาเหตุที่ทำให้มี alkaline phosphatase (ALP) สูงในเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1, 3)

Physiological	- หญิงตั้งครรภ์ (ALP จากรก) - วัยรุ่น - Transient hyperphosphatemia of infancy - Benign, familial (เกิดจากมี intestinal ALP เพิ่มขึ้น) - หมู่เลือดกรุปบี หรือโอ - Macro-alkaline phosphatase
Pathological	- การอุดตันของทางเดินน้ำดี - Primary biliary cirrhosis - Primary sclerosing cholangitis - ยา เช่น สเตียรอยด์ - Bile ductopenia - มะเร็งกระจายมาที่ตับ - โรคกระดูก - ไตวายเรื้อรัง

ตารางที่ 2.6 สาเหตุที่ทำให้มี γ -glutamyltransferase (GGT) สูงในเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

• โรคตับและท่อน้ำดี เช่น ท่อน้ำดีตีบตัน Alagille syndrome, progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 • โรคตับอ่อน • Chronic obstructive pulmonary disease • ไตวาย • เบาหวาน • กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด • ยา เช่น carbamazepine, phenytoin, barbiturates

การตรวจประเมินการกำจัดเมแทบอลิต์ ในร่างกาย

แอมโมเนีย

แอมโมเนียส่วนใหญ่ถูกผลิตโดยแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ และถูกกำจัดที่ตับโดยการเปลี่ยนเป็นยูเรียผ่านทางวงจรยูเรีย (urea cycle) และเป็น glutamine โดยขบวนการ transamination ของ α -ketoglutarate แอมโมเนียส่วนน้อยถูกผลิตที่ไตและลำไส้เล็ก

ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังอาจมีแอมโมเนียสูงในเลือด เนื่องจากมีเซลล์ตับถูกทำลายหรือมี portosystemic shunting ระดับแอมโมเนียในเลือดไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับและอาการทางสมอง (hepatic encephalopathy) ผู้ที่กินยากันชัก valproic acid อาจมีแอมโมเนียสูงในเลือด เนื่องจากยาทำให้ไตผลิตแอมโมเนียมากขึ้น สาเหตุที่ทำให้เกิดแอมโมเนียสูงในเลือด¹ แสดงในตารางที่ 2.7

ตารางที่ 2.7 สาเหตุที่ทำให้เกิดแอมโมเนียสูงในเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

- โรคตับ
- Portosystemic shunts
- Urea cycle defect
- Mitochondrial fatty acid β -oxidation defect
- Reye syndrome
- ไตทำงานบกพร่อง
- ยา เช่น valproic acid

การตรวจประเมินการสังเคราะห์ของตับ อัลบูมิน

เป็นโปรตีนที่สำคัญโดยเป็นโปรตีนหลักที่รักษา colloid oncotic pressure ในเลือด (ร้อยละ 75) ตับเป็นอวัยวะเดียวที่สร้างอัลบูมิน โดยสร้างประมาณวันละ 150 มก./กก. ในผู้ใหญ่ ค่าครึ่งชีวิตของอัลบูมินในเลือดเท่ากับประมาณ 14-21 วัน ระดับของอัลบูมินในเลือดขึ้นกับการสร้างจากตับภาวะโภชนาการ ระดับฮอร์โมน การสูญเสียทาง

ปัสสาวะและอุจจาระ รวมทั้ง systemic inflammation ดังนั้นภาวะอัลบูมินต่ำในเลือดจึงไม่จำเพาะต่อโรคตับ อาจพบได้ในโรค nephrotic syndrome การดูดซึมผิดปกติ (malabsorption) ทุพโภชนาการ protein-losing enteropathy หรือภาวะที่มี chronic systemic inflammation เนื่องจากอัลบูมินมีค่าครึ่งชีวิตยาวนาน จึงมีระดับต่ำเฉพาะในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยตับแข็งที่มีท้องมานและยังมีการทำงานของตับดี อาจมีอัลบูมินต่ำในเลือดได้เนื่องจากมี volume of distribution เพิ่มขึ้น



ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

การห้ามเลือด (hemostasis) ผิดปกติพบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคตับ ซึ่งมีสาเหตุหลายประการ¹ ได้แก่

- ตับสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดลดลง เช่น factor V, VII, IX, X และ XI รวมทั้ง prothrombin และ fibrinogen
- ขาดวิตามินเค ในผู้ป่วยโรคตับมักเกิดจากการดูดซึมไขมันบกพร่อง
- ภาวะ dysfibrinogenemia
- Fibrinolysis เพิ่มขึ้น เนื่องจากการสร้าง α_2 -plasmin inhibitor ลดลง
- Disseminated intravascular coagulation
- เกล็ดเลือดต่ำจากภาวะ hypersplenism

Prothrombin time (PT)

การวัด PT เป็นการวัดอัตราการเปลี่ยน prothrombin เป็น thrombin ซึ่งต้องอาศัยวิตามินเคในกระบวนการ gamma carboxylation ของ factor II, VII, IX และ X ทารกปกติมีค่า PT ยาวกว่าผู้ใหญ่เนื่องจากมี vitamin K-dependent factors น้อยกว่าผู้ใหญ่ ภาวะที่พบ PT ยาวกว่าปกติ ได้แก่ โรคตับขาดวิตามินเค warfarin และ consumptive coagulopathy การให้วิตามินเคฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะแก้ไข PT ได้อย่างน้อยร้อยละ 30 ภายใน 24 ชั่วโมงถ้าสาเหตุเกิดจากการขาดวิตามินเค¹³ ผู้ป่วยโรคตับอาจมีการขาดวิตามินเคได้ด้วยเช่นกัน ชนิดกานต์ วิสูตรานุกูลและคณะจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ รายงานการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมันบกพร่องจากการเกิด small intestinal bacterial overgrowth ในผู้ป่วยเด็กที่มีการอุดกั้นของดูโอเดนิมเป็นเวลานาน และมีจ้ำเลือดตามร่างกายเป็น ๆ หาย ๆ¹⁵

Factor VII มีค่าครึ่งชีวิตสั้นที่สุดประมาณ 6 ชั่วโมง ดังนั้นการตรวจ PT จึงมีประโยชน์ช่วยบอกหน้าที่ในการสังเคราะห์ของตับในโรคตับเฉียบพลัน มักใช้ในการพยากรณ์โรคในภาวะตับวายเฉียบพลัน แต่ค่า PT ไม่มีความแม่นยำในการทำนายความเสี่ยงของภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคตับเนื่องจากเป็นการวัดการทำงานของ procoagulant clotting factors เท่านั้น แต่ไม่สามารถวัดการทำงานของ anticoagulants เช่น protein C และ antithrombin ซึ่งมีการสร้างลดลงในผู้ป่วยโรคตับ

International normalized ratio (INR)

เป็นการตรวจเพื่อเทียบมาตรฐาน (standardize) การวัด prothrombin time ซึ่งใช้ thromboplastin ในการตรวจ มีประโยชน์ช่วยลด interlaboratory variability โดยคำนวณจากสูตร

International normalized ratio = [patient PT/mean control PT]^{ISI}

(ISI = international sensitivity index)

การใช้ค่า ISI ในการคำนวณค่า INR จะมีความถูกต้องสูงในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin แต่ไม่เหมาะกับผู้ป่วยตับแข็ง ผู้เชี่ยวชาญเสนอว่าควรใช้ค่า ISI ที่ได้จากผู้ป่วยโรคตับเป็น control ในการคำนวณค่า INR ของผู้ป่วยตับแข็ง¹⁶

ไขมันและ lipoproteins

ตับมีบทบาทสำคัญในการสร้างและ degrade lipoproteins ระดับคอเลสเตอรอล และ phospholipids ที่สูงขึ้นในภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) เกิดจากการท้น (regurgitation) ของ phospholipids จากน้ำดีเข้าสู่กระแสเลือด ส่งผลให้มีการสร้างคอเลสเตอรอลในตับเพิ่มขึ้น ซึ่งคอเลสเตอรอลนี้ถูกขนส่งในเลือด

ในรูปแบบ lipoprotein X ซึ่งเป็นชนิดที่พบจำเพาะในภาวะน้ำดีคั่ง ผู้ป่วยโรคตับชนิดไม่มีน้ำดีคั่ง (non-cholestatic liver disease) ถ้ามีระดับคอเลสเตอรอลต่ำ บ่งบอกว่าตับทำงานบกพร่อง

ในภาวะที่มีการบาดเจ็บของตับชนิดเฉียบพลัน lecithin-cholesterol acyltransferase และ triglyceride lipase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สร้างจากตับมีปริมาณลดลง จึงพบมีไตรกลีเซอไรด์และ LDL สูงในเลือด

การตรวจประเมินการขับถ่ายสารในร่างกาย บิลิรูบิน

บิลิรูบินเป็น tetrapyrrole pigment ที่มีสีเหลือง ร่างกายสร้างบิลิรูบินประมาณวันละ 4 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ประมาณร้อยละ 75 ของบิลิรูบินถูกสร้างจาก heme (ferroprotoporphyrin IX) ในเม็ดเลือดแดงที่ถูกทำลายโดย reticuloendothelial cells ในตับ ม้าม และไขกระดูก ส่วนอีกร้อยละ 25 ถูกสร้างจากเม็ดเลือดแดงที่ถูกทำลายก่อนกำหนดในไขกระดูก (ineffective erythropoiesis) และขบวนการแคแทบอลิซึมของ hemoproteins ต่าง ๆ เช่น myoglobin, peroxidases และ cytochromes¹

ขั้นตอนแรกของการสังเคราะห์บิลิรูบินเกิดที่ reticuloendothelial cells (ส่วนใหญ่เกิดที่ม้าม) โดย heme ถูกเปลี่ยนเป็น biliverdin โดยเอนไซม์ heme oxygenase ใน microsome หลังจากนั้น biliverdin จะถูกเปลี่ยนเป็นบิลิรูบินโดยเอนไซม์ biliverdin reductase ในไซโทพลาซึม

บิลิรูบินที่ถูกสร้างขึ้นในช่วงแรกจะเป็นชนิด unconjugated ซึ่งไม่ละลายน้ำและจับกับอัลบูมิน แล้วถูกขนส่งไปที่ตับโดยผ่าน fenestrations ของ endothelium ที่ hepatic sinusoids เข้าไปใน

space of Disse ซึ่งเป็นตำแหน่งที่บิลิรูบินจะแยกกับอัลบูมิน จากนั้นบิลิรูบินจะจับกับโปรตีนในไซโทพลาซึมของเซลล์ตับ เช่น glutathione S-transferase ช่วยไม่ให้บิลิรูบินทันกลับเข้าไปในเลือด และช่วยให้บิลิรูบินผ่านเข้าไปถูกควบคู่ (conjugate) กับกรดกลูคูโรนิก (glucuronic acid) ด้วยเอนไซม์ bilirubin uridine-5'-diphosphate (UDP) glucuronosyltransferase ใน endoplasmic reticulum ได้เป็น bilirubin monoglucuronide และ diglucuronide ซึ่งละลายน้ำ จากนั้น conjugated bilirubin จะถูกขับออกสู่ bile canaliculi ทาง canicular membrane โดยอาศัย multiple drug resistance-associated protein 2 (MRP2)

เมื่อ conjugated bilirubin ผ่านลงมาที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย (distal ileum) และลำไส้ใหญ่ แบคทีเรียซึ่งมีเอนไซม์ β -glucuronidases จะ hydrolyze conjugated bilirubin ให้กลายเป็น urobilinogen และ stercobilinogen ซึ่งไม่มีสี ประมาณร้อยละ 35-70 ของ urobilinogen ถูกดูดซึมแบบ passive ที่ลำไส้กลับเข้าระบบพอร์ทัล (portal system) ส่วนใหญ่ urobilinogen ที่ถูกดูดซึมนี้จะถูกขับออกทางตับอีก (enterohepatic circulation) urobilinogen ส่วนน้อยถูกกรองผ่าน renal glomerulus และขับออกทางปัสสาวะ stercobilinogen อาจถูกขับออกทางตับหรือไต urobilinogen และ stercobilinogen ที่ถูกออกซิไดส์ในลำไส้จะกลายเป็น urobilin และ stercobilin ทำให้ปัสสาวะมีสีเหลืองอ่อน และอุจจาระมีสีเหลืองน้ำตาล

ในคนปกติระดับ conjugated bilirubin ในเลือดจะต่ำมาก เนื่องจากถูกขับออกทางน้ำดีอย่างรวดเร็ว ค่าปกติของ total bilirubin และ indirect



bilirubin เท่ากับ 1-1.5 และ 0.8-1.2 มก./ดล. ตามลำดับ เมื่อมีการขับถ่าย conjugated bilirubin ผิดปกติ จะตรวจพบ conjugated bilirubin สูงขึ้น โดยที่ conjugated bilirubin จะจับกับอัลบูมินได้เป็น δ -bilirubin ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 14 วัน ดังนั้นผู้ที่กำลังจะหายป่วยจากโรคตับจึงอาจมีผลการตรวจเลือดพบบิลิรูบินสูงโดยไม่สัมพันธ์กับอาการที่ดีขึ้น การตรวจวัด δ -bilirubin ต้องใช้วิธี high-pressure liquid chromatography ซึ่งตรวจได้ในบางสถาบันเท่านั้น ในภาวะที่ตับทำงานผิดปกติจะตรวจพบ urobilinogen ในปัสสาวะ เนื่องจากตับนำเข้า (uptake) urobilinogen ลดลง ส่วนในภาวะที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำดีอาจตรวจพบ urobilinogen ในปัสสาวะและอุจจาระลดลง เนื่องจากปริมาณบิลิรูบินที่ผ่านลงมในลำไส้ลดลง อย่างไรก็ตามการขับถ่าย urobilinogen ทางปัสสาวะอาจเปลี่ยนแปลงจากสาเหตุอื่นๆ ได้ เช่น ภาวะที่ปัสสาวะเป็นกรด จะทำให้เพิ่ม tubular reabsorption ของ urobilinogen และ urobilinogen มีความคงตัว (stability) ลดลง ส่วนยาปฏิชีวนะและภาวะท้องร่วงทำให้มีการสร้าง urobilinogen ลดลง

ภาวะ unconjugated hyperbilirubinemia (indirect bilirubin มากกว่าร้อยละ 85 ของ total bilirubin) พบในภาวะที่มีการสร้างบิลิรูบินเพิ่มขึ้น มีความผิดปกติของการนำเข้าหรือการควบคุมของบิลิรูบิน ตัวอย่าง เช่น กลุ่มอาการ Crigler-Najjar ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของยีน *UGT1A1* ที่ทำหน้าที่สร้างเอนไซม์ bilirubin UDP-glucuronosyltransferase มีรายงานจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบ homozygous *UGT1A1* promoter mutation [A(TA)₇TAA] และ heterozygous insertion ของ nucleotide ที่ตำแหน่ง 354 ใน exon 1 ของยีน *UGT1A1* ทำให้เกิด frameshift

และ premature stop codon ในผู้ป่วยทารก 1 รายที่เป็นกลุ่มอาการ Crigler-Najjar type II¹⁷

ส่วนภาวะ conjugated hyperbilirubinemia (direct bilirubin มากกว่าร้อยละ 15 ของ total bilirubin) พบในโรคที่มีความผิดปกติของการขับถ่ายบิลิรูบิน (bilirubin excretion) ซึ่งมีสาเหตุจากโรคตับ เช่น การติดเชื้อ โรคเมแทบอลิก ยา และโรคพันธุกรรม หรือมีความผิดปกติของทางเดินน้ำดี เช่น ท่อน้ำดีตีบตัน choledochal cyst และนี่โรคที่ทำให้เกิด isolated conjugated hyperbilirubinemia เช่น Dubin-Johnson syndrome, Rotor syndrome³ เป็นต้น

กรดน้ำดี

กรดน้ำดีถูกสร้างจากคอเลสเตอรอลที่ตับ จากนั้นจะถูกควบคู่กับ glycine หรือ taurine แล้วขับออกจากตับไปสู่น้ำดี เมื่อผ่านไปถึงลำไส้เล็ก กรดน้ำดีส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมกลับไปที่ตับ ระดับกรดน้ำดีในเลือดขึ้นกับปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงตับ การนำเข้า และการขับถ่ายกรดน้ำดีของตับ รวมทั้งการดูดซึมที่ลำไส้

ทารกแรกเกิดปกติอาจมี physiologic cholestasis ซึ่งเกิดจากการขนส่งกรดน้ำดียังพัฒนาไม่สมบูรณ์ ทำให้ตรวจพบกรดน้ำดีสูงในเลือดได้ และค่อย ๆ ลดลงภายในขวบปีแรก กรดน้ำดีสูงในเลือดพบในโรคตับชนิดน้ำดีคั่ง (cholestatic liver diseases) แต่ไม่สามารถแยกสาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งจาก intrahepatic และ extrahepatic ได้

การตรวจเชิงปริมาณ¹

การตรวจการทำงานของตับในเชิงปริมาณ เพื่อประเมินความสามารถของการนำเข้า เมแทบอลิซึม และการขับถ่าย แต่การตรวจเหล่านี้มีความจำเพาะต่ำ

และซับซ้อน จึงมักใช้ในการทำวิจัยเท่านั้น ตัวอย่างของการตรวจเชิงปริมาณ ได้แก่

Caffeine clearance

เป็นการตรวจประเมินการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 1A2, N-acetyltransferase และ xanthine oxidase ทำโดยกินแคฟเฟอีนขนาด 200-366 มิลลิกรัมแล้วตรวจวัดแคฟเฟอีนในเลือด ปัสสาวะ น้ำลาย ลมหายใจ หรือเส้นผม

Lidocaine metabolite formation หรือ MEGX test

เป็นการตรวจประเมินการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 การตรวจนี้ทำโดยฉีด lidocaine ขนาด 1 มก./กก. แล้วเจาะเลือดตรวจ monoethylglycinexylidide (MEGX) ซึ่งถูก metabolize จาก lidocaine ที่ 15, 30 และ 60 นาที บางสถาบันใช้การตรวจนี้ในการประเมินการทำงานของตับในผู้บริจาค (donor liver) หรือตับของผู้ป่วย หลังการปลูกถ่ายตับ

Para-aminobenzoic acid (PABA) test

เป็นการตรวจประเมิน phase 2 conjugation ของตับ การควบคู่ของ PABA กับ glycine และ acetylation ของ PABA ลดลงในภาวะที่เซลล์ตับถูกทำลาย PABA test มีความไวและ negative predictive value สูงกว่าร้อยละ 90 ในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเด็กที่มีตับวายเฉียบพลัน

ข้อบ่งชี้ในการส่งผู้ป่วยปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคตับ³

ควรส่งผู้ป่วยปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคตับ

ในรายที่มีผลการตรวจทางชีวเคมีและการทำงานของตับผิดปกติ ร่วมกับมีลักษณะดังต่อไปนี้

- มีค่า ALT สูงกว่าค่าปกติเกิน 1.5 เท่าจากการตรวจสองครั้งห่างกันอย่างน้อย 6 เดือน
- มีลักษณะของโรคตับเรื้อรัง เช่น มักมีโต ท้องมาน
- มีโรคตับที่ไม่ทราบสาเหตุ และมีลักษณะบ่งบอกการทำงานของตับผิดปกติ เช่น อัลบูมินต่ำในเลือด บิลิรูบินสูงในเลือด ค่า PT หรือ INR ยาวกว่าปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนส่งผู้ป่วยไปพบแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคตับ³

เมื่อประวัติและการตรวจร่างกายไม่สามารถบ่งชี้สาเหตุที่ทำให้ผลการตรวจทางชีวเคมีและการทำงานของตับผิดปกติ ควรพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ดังนี้

- ตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count) ในรายที่เป็นโรคตับเรื้อรังอาจพบเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำ
- ตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เช่น anti-hepatitis A IgM, HBsAg และ anti-hepatitis C
- Anti-nuclear antibody, anti-smooth muscle antibody เพื่อวินิจฉัยโรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis)
- Serum ceruloplasmin ปริมาณทองแดงในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ส่งตรวจตาหา Kayser-Fleischer rings เพื่อวินิจฉัยโรควิลสัน
- Serum triglyceride, oral glucose tolerance test ในรายที่อ้วน และมีลักษณะของภาวะไขมันในเลือดสูงซึ่งพบความผิดปกติในโรค nonalcoholic steatohepatitis (NASH)
- Ferritin, total iron-binding capacity และ serum iron เพื่อวินิจฉัย hemochromatosis



- อัลตราซาวนด์ของตับและทางเดินน้ำดี เพื่อวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันและดูความผิดปกติของท่อน้ำดี เช่น การอุดตันของท่อน้ำดีหรือ choledochal cyst

สรุป

ควรพิจารณาส่งตรวจทางชีวเคมีและการทำงานของตับเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคหรือประเมินความ

รุนแรงของโรค ร่วมกับการถามประวัติและการตรวจร่างกายโดยละเอียด ความรู้เรื่องความแตกต่างของผลการตรวจที่แปรผันตามอายุและเพศของเด็ก ความเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยา รวมทั้งสาเหตุของการทำงานของตับผิดปกติจะช่วยลดการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ไม่จำเป็นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ng VL. Laboratory assessment of liver function and injury in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 88-100.
2. Lee WS, Kelly DA. Useful investigations in the assessment of liver disease. In: Kelly DA, editor. Diseases of the liver and biliary system in children. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 41-56.
3. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrad Med J 2016;92:223-34.
4. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. Med Clin North Am 2014;98:1-16.
5. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. Gastroenterology 2010;138:1357-64, 64.e1-2.
6. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:71-7.
7. Bussler S, Vogel M, Pietzner D, Harms K, Buzek T, Penke M, et al. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (ALT, AST, GGT): effects of age, sex, BMI and pubertal stage. Hepatology 2017.
8. Lamireau T, McLin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014;38:259-62.
9. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. Am J Gastroenterol 2017;112:18-35.
10. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH, Jr., et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. Hepatology 2008;48:1167-74.
11. วรณัฐ จงศรีสวัสดิ์, สาคร ปิงสุทธีวงศ์, ยง ภู่วรรณ. ค่าปกติของระดับ alkaline phosphatase ในเลือดของเด็กไทย. วารสารกุมารเวชศาสตร์ 2540;36:200-7.
12. Zierk J, Arzideh F, Haeckel R, Cario H, Fruhwald MC, Gross HJ, et al. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. Clin Chem Lab Med 2017;55:102-10.

13. Knight JA. Liver function tests: their role in the diagnosis of hepatobiliary diseases. *J Infus Nurs* 2005;28:108-17.
14. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000;46:2027-49.
15. Visuthranukul C, Chongsrisawat V, Vejchapipat P, Chomtho S. Bleeding tendency in an adolescent with chronic small bowel obstruction. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21:642-7.
16. Bellest L, Eschwege V, Poupon R, Chazouilleres O, Robert A. A modified international normalized ratio as an effective way of prothrombin time standardization in hepatology. *Hepatology* 2007;46:528-34.
17. Nilyanimit P, Krasaelap A, Foonoi M, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Role of a homozygous A(TA)(7) TAA promoter polymorphism and an exon 1 heterozygous frameshift mutation UGT1A1 in Crigler-Najjar syndrome type II in a Thai neonate. *Genet Mol Res* 2013;12:3391-7.

bthai9astro

ภาพวินิจฉัยของตับและระบบทางเดินน้ำดีในเด็ก

Imaging in Pediatric Hepatobiliary System

ธีรศักดิ์ พิชอบ

อจธรา มหายศนันท์

ในปัจจุบันการตรวจด้วยภาพวินิจฉัยของตับและระบบทางเดินน้ำดีได้พัฒนาไปมาก นอกเหนือจากภาพถ่ายเอกซเรย์ ยังมีการนำเอาการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหรืออัลตราซาวด์ (ultrasound, US) มาใช้อย่างแพร่หลาย รวมทั้งยังมีการพัฒนาเครื่องมือที่ใช้ในการสร้างภาพวินิจฉัยทั้งเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography, CT) และการสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้าหรือเอ็มอาร์ไอ (magnetic resonance imaging, MRI) ทำให้ภาพวินิจฉัยของตับและระบบทางเดินน้ำดีมีความแม่นยำชัดเจนมากขึ้น การทำความเข้าใจกับภาพวินิจฉัยชนิดต่าง ๆ จะทำให้ทราบถึงข้อดีและข้อเสียของการตรวจแต่ละชนิด รวมถึงสามารถเลือกการส่งตรวจที่เหมาะสมได้เป็นอย่างดี

ภาพวินิจฉัยทางรังสีวิทยามีหลายชนิดด้วยกัน ได้แก่

1. ภาพถ่ายเอกซเรย์ของช่องท้อง

2. การตรวจด้วยอัลตราซาวด์
 3. การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์
 4. การสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้าหรือเอ็มอาร์ไอ
 5. ภาพวินิจฉัยทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์
- ในบทนี้จะเน้นในส่วนของการวินิจฉัยที่ใช้ในการตรวจตับและระบบทางเดินน้ำดีในเด็ก รวมถึงข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจที่พบได้บ่อย

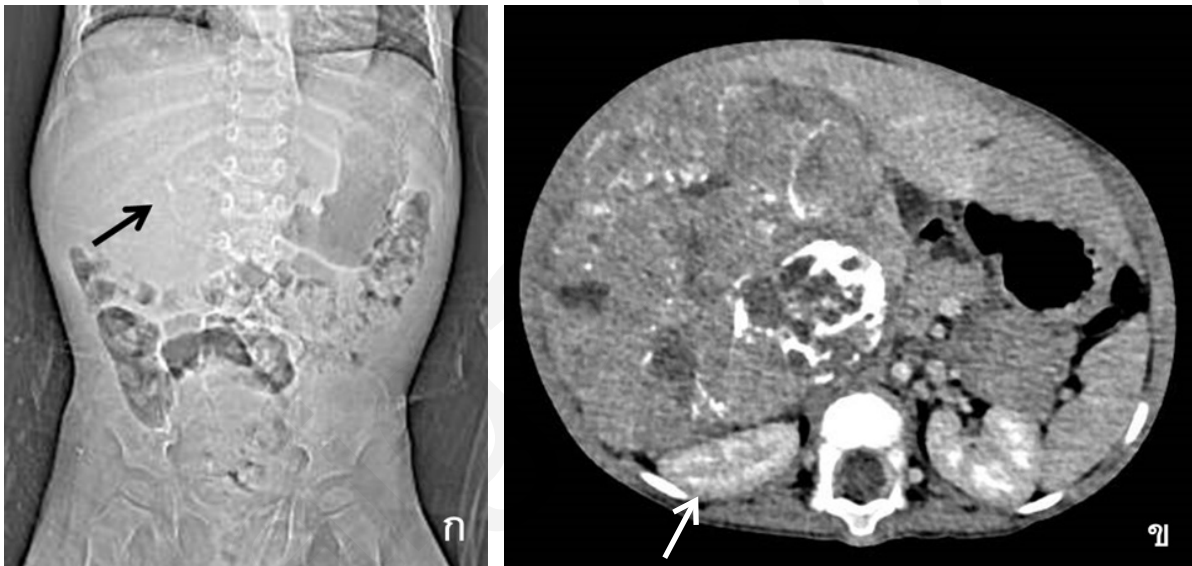
ภาพถ่ายเอกซเรย์ของช่องท้อง (plain abdominal radiograph)

เป็นการตรวจเบื้องต้นในเด็กที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องอืด (abdominal distension) ลำไส้อุดตัน (intestinal obstruction) เยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis) คลำได้ก้อนในท้อง (abdominal mass) และกรณีที่มีลมในช่องท้อง (pneumoperitoneum) ส่วนใหญ่

การถ่ายภาพเอกซเรย์ในท่านอนหงาย (AP supine) ก็เพียงพอในการวินิจฉัยโรคในเด็ก

ในกรณีที่ตับโตมากภาพถ่ายเอกซเรย์ของช่องท้องอาจช่วยวินิจฉัยได้ว่ามีตับโต หากตับโตเล็กน้อย อัลตราซาวนด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จะมีความแม่นยำในการวินิจฉัยมากกว่า ส่วนก้อนในช่องท้องอาจแสดงให้เห็นเป็นก้อนที่มีความทึบรังสีเท่ากับเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue density) เบียดอวัยวะที่อยู่ข้างเคียง (mass effect) โดยเฉพาะลำไส้

นอกจากนี้ยังสามารถแสดงองค์ประกอบภายในของก้อน เช่น ลม หินปูน หรือไขมัน (รูปที่ 3.1ก) อย่างไรก็ตามเด็กที่ตรวจพบว่ามีตับโตหรือมีก้อนในช่องท้องควรส่งตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ก่อนเพื่อวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นก้อนของอวัยวะใด และอาจให้การวินิจฉัยโรคได้ หากยังไม่สามารถบอกรายละเอียดของก้อนได้ชัดเจน หรือต้องการแสดงรายละเอียดให้ชัดเจนก่อนการผ่าตัดก็ควรส่งตรวจต่อไปด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเอ็มอาร์ไอ¹



รูปที่ 3.1 ภาพถ่ายเอกซเรย์และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องในช่วง portovenous phase ของผู้ป่วยเด็กโรค hepatoblastoma

- ก) ภาพถ่ายเอกซเรย์ช่องท้องแสดงให้เห็นก้อนเนื้อขนาดใหญ่ที่ช่องท้องด้านขวาบนซึ่งเบียดลำไส้ลงมาด้านล่าง และภายในก้อนมีหินปูนเป็นส่วนประกอบ (ลูกศรสีดำ)
- ข) ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงให้เห็นขอบเขตของก้อน การติดตามทึบรังสี และองค์ประกอบภายในของก้อนที่ชัดเจน รวมทั้งสามารถประเมินดูอวัยวะข้างเคียงได้เป็นอย่างดี ซึ่งในรายนี้เห็นไตข้างขวาถูกกดเบียดไปทางด้านหลัง แต่ไม่มีการลุกลามของมะเร็งเข้าไปในไต (ลูกศรสีขาว)



การตรวจด้วยอัลตราซาวนด์

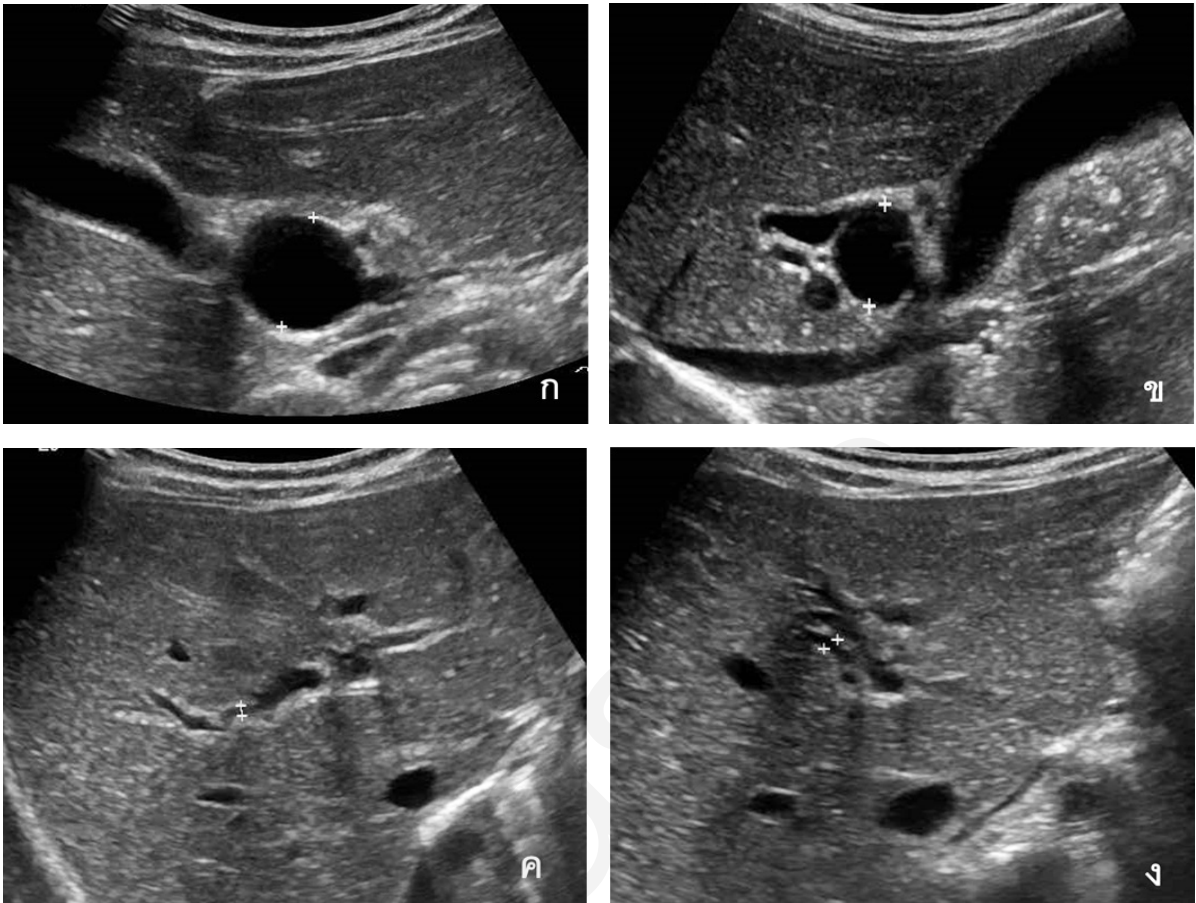
การตรวจวินิจฉัยเบื้องต้นด้วยอัลตราซาวนด์ เป็นการตรวจที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากเด็กมีขนาดลำตัวเล็กและผนังหน้าท้องบาง คลื่นเสียงสามารถผ่านเข้าไปถึงอวัยวะในช่องท้องได้เป็นอย่างดี ทำให้เห็นอวัยวะภายในโดยเฉพาะตับและระบบทางเดินน้ำดีได้อย่างชัดเจน สามารถตรวจเพื่อดูตำแหน่งและขนาดของก้อน รวมทั้งส่วนประกอบภายในของก้อนว่าเป็นของเหลว เป็นเนื้อ หรือมีหินปูน อัลตราซาวนด์มีข้อดีอยู่มากที่เหนือกว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และเอ็มอาร์ไอ คือ ไม่มีรังสีซึ่งส่งผลกระทบต่อเนื้อเยื่อของเด็กที่ยังมีการพัฒนาต่อเนื่อง สามารถทำซ้ำได้โดยไม่มีผลกระทบต่อเด็ก เป็นเครื่องมือที่มีอยู่ในเกือบทุกโรงพยาบาล และสามารถย้ายเครื่องอัลตราซาวนด์ไปทำข้างเตียงในผู้ป่วยเด็กที่ไม่สามารถเคลื่อนย้ายได้ นอกจากนี้การทำอัลตราซาวนด์ในเด็กส่วนใหญ่ก็สามารถทำได้โดยไม่ต้องพึ่งการดมยาหลับ² แม้ในบางครั้งการดูหลอดเลือดอาจต้องให้ยาที่ทำให้เด็กหลับตื่นบ้างเพื่อการตรวจที่แม่นยำขึ้น อย่างไรก็ตามอัลตราซาวนด์ก็ยังมีข้อจำกัด คือ ผู้ที่ทำการตรวจต้องมีความรู้เกี่ยวกับเครื่องมือและประสบการณ์ในการทำอัลตราซาวนด์พอสมควร จึงจะให้ผลการตรวจที่แม่นยำและเชื่อถือได้

การตรวจอัลตราซาวนด์มีสองชนิด คือ การตรวจที่เป็นภาพขาวดำเรียกว่าเกรย์สเกลอัลตราซาวนด์ (gray scale ultrasound) ใช้ดูอวัยวะในช่องท้องและการตรวจด้วยคลื่นเลอร์ดอปเพลอร์อัลตราซาวนด์ (color Doppler ultrasound) เพื่อดูหลอดเลือด

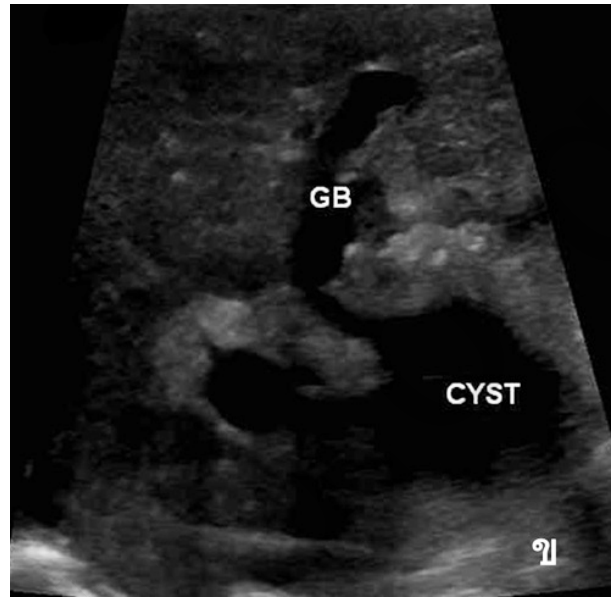
ข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจอัลตราซาวนด์ของตับและระบบทางเดินน้ำดีในเด็ก ได้แก่

- ความผิดปกติแต่กำเนิดของระบบทางเดินน้ำดี เช่น โรคท่อน้ำดีโป่งพอง (choledochal cyst) (รูปที่ 3.2)
- โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia) (รูปที่ 3.3)
- การบาดเจ็บจากอุบัติเหตุและการถูกทำร้าย เช่น ตับฉีกขาด
- กรณีที่สงสัยก้อนเนื้อภายในตับซึ่งผู้ป่วยอาจมาด้วยตับโตหรือมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ
- กรณีที่มีไข้และสงสัยว่ามีการติดเชื้อภายในตับและ/หรือระบบทางเดินน้ำดี

นอกจากอัลตราซาวนด์จะดูตับและระบบทางเดินน้ำดีได้เป็นอย่างดีแล้ว ยังสามารถดูอวัยวะข้างเคียงและความผิดปกติที่เกิดร่วมด้วยได้



รูปที่ 3.2 ภาพอัลตราซาวนด์ของผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีโป่งพองชนิดที่ 1 (choledochal duct cyst type I)
 ก) ภาพแนวนอน (transverse) และ ข) ภาพแนวตั้ง (sagittal) ของตับบริเวณหัวตับ แสดงให้เห็นความ
 ผิดปกติของท่อน้ำดีนอกตับ (extrahepatic bile duct) ที่โป่งพองผิดปกติ (ระหว่างเครื่องหมาย + และ +)
 ค) และ ง) แสดงให้เห็นการขยายตัวขึ้นเล็กน้อยของท่อน้ำดีในตับทั้งกลีบขวาและกลีบซ้าย



รูปที่ 3.3 ภาพอัลตราซาวนด์ของผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันชนิดที่มีท่อน้ำดีโป่งพองร่วมด้วย (cystic biliary atresia)

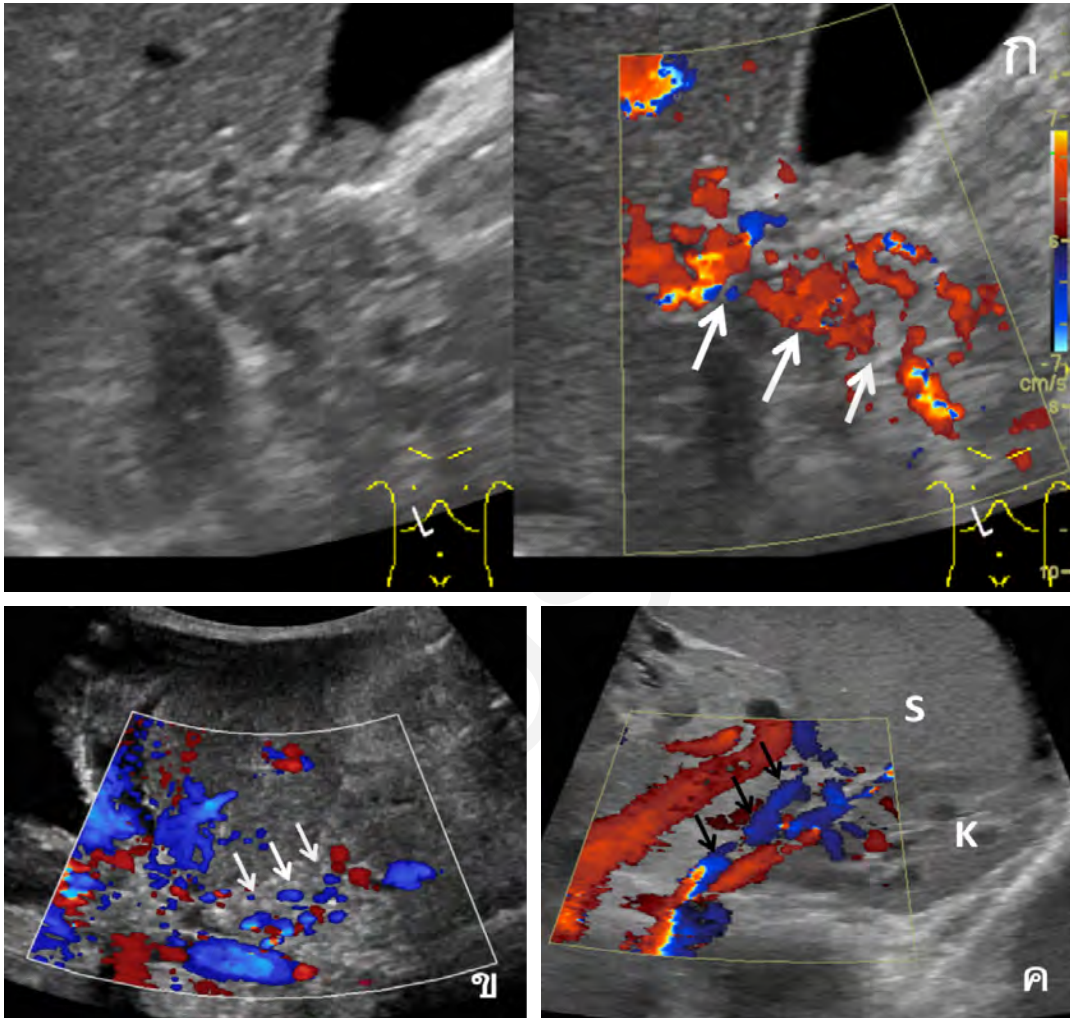
- ก) แสดง triangular cord sign ที่เห็นเป็น cord-like hyperechoic lesion อยู่บริเวณด้านหน้าต่อหลอดเลือดดำพอร์ทัล
- ข) แสดงความผิดปกติของถุงน้ำดี (GB) ที่เรียกว่า gallbladder ghost triad ซึ่งประกอบไปด้วยถุงน้ำดีที่มีขนาดเล็ก (น้อยกว่า 19 มม.) รูปร่างผิดปกติ (irregular or lobular contour) และเห็นชั้น mucosal lining ไม่ชัดเจนร่วมกับผนังของถุงน้ำดีไม่ชัดเจน (lack of smooth/complete echogenic mucosal lining with an indistinct wall) นอกจากนี้ในผู้ป่วยรายนี้ยังพบมีการโป่งพองของท่อน้ำดีนอกตับ (CYST) ด้วย

คัลเลอร์ดอปเพลอร์อัลตราซาวนด์ยังให้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับความผิดปกติของหลอดเลือดที่เข้าไปเลี้ยงตับ เช่น ในกรณีโรคท่อน้ำดีตีบตันอาจพบว่า หลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) มีขนาดเล็กในขณะที่หลอดเลือดแดงเฮพาติก (hepatic artery) มีขนาดโตขึ้น^{3,4} นอกจากนี้ยังให้ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) เช่น แสดง cavernous transformation ที่พบใน portal vein thrombosis (รูปที่ 3.4ก) รวมทั้งหลอดเลือดชดที่หลอดเลือดอาหารและ portosystemic shunt (รูปที่ 3.4ข)

ในกรณีที่มีก้อนในตับสามารถประเมินปริมาณเลือดที่เข้าไปเลี้ยงในก้อนได้ รวมทั้งสามารถบอกได้ว่าเป็นหลอดเลือดแดงหรือหลอดเลือดดำเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งเป็นข้อมูลที่จำเป็นสำหรับการประเมินก่อนการผ่าตัด ประโยชน์ที่สำคัญอีกประการหนึ่งของคัลเลอร์ดอปเพลอร์อัลตราซาวนด์ คือ การตรวจประเมินก่อนการปลูกถ่ายตับ (liver transplantation) และตรวจติดตามหลังการปลูกถ่ายตับ⁵ โดยติดตามดูหลอดเลือดและท่อน้ำดีที่ได้รับการผ่าตัดต่อไว้ (รูปที่ 3.5, 3.6) รวมถึงดูภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

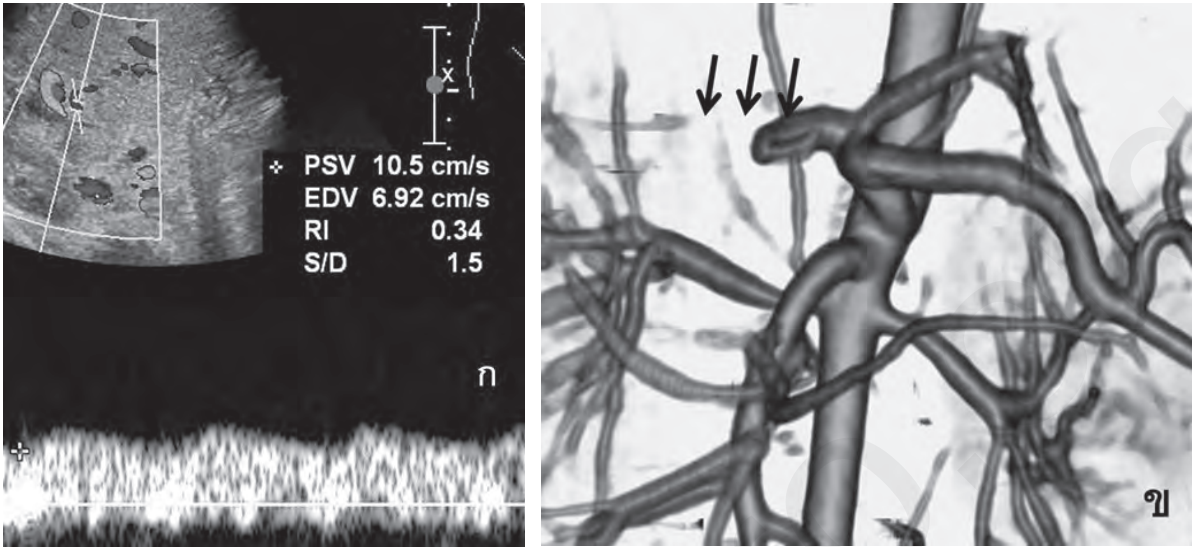
หลังการผ่าตัด ไม่ว่าจะเป็นภาวะติดเชื้อหรือผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายอวัยวะ เช่น การมีก้อนเลือด

หรือหนองในช่องท้อง รวมทั้งภาวะ posttransplant lymphoproliferative disorder (รูปที่ 3.7)

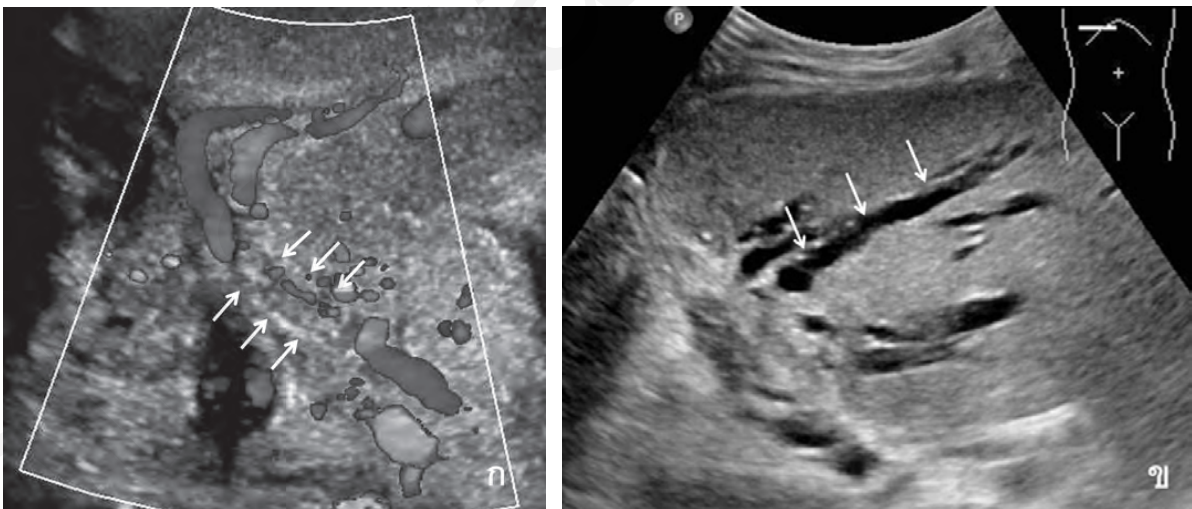


รูปที่ 3.4 ภาพอัลตราซาวด์ของผู้ป่วยที่มีภาวะความดันพอร์ทัลสูง (ดูรูปสีหน้า 343)

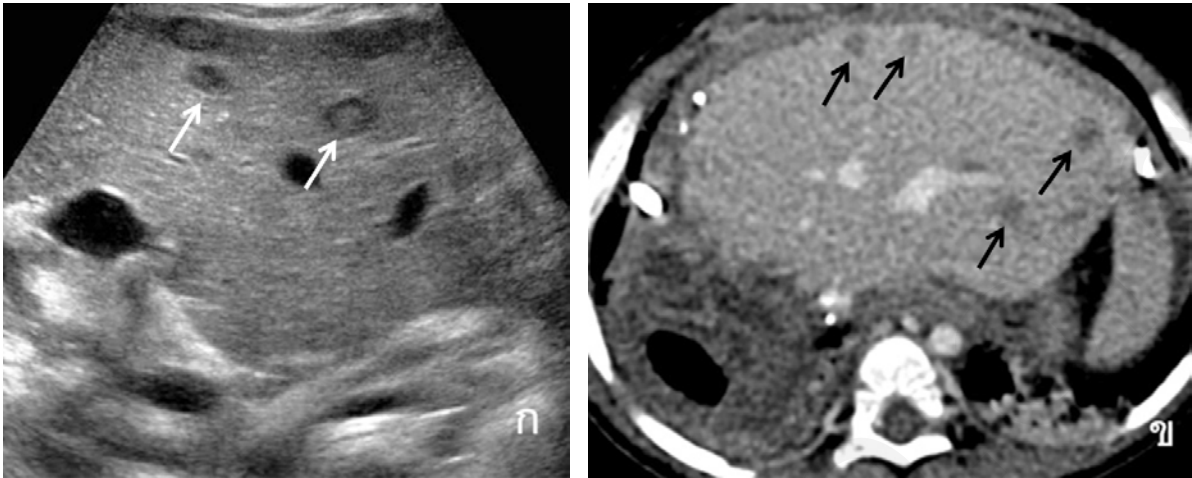
- ก) ผู้ป่วยที่มี portal vein thrombosis ไม่พบหลอดเลือดดำพอร์ทัลเส้นหลัก แต่กลับพบหลอดเลือดเล็ก ๆ ขดไปมาตรงบริเวณที่ควรจะเป็นหลอดเลือดดำพอร์ทัลเส้นหลัก (แนวลูกศรสีขาว) เรียกหลอดเลือดเล็ก ๆ เหล่านี้ว่า cavernous transformation
- ข) ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันพอร์ทัลสูงจากตับแข็ง พบหลอดเลือดผิดปกติเส้นเล็ก ๆ ขดไปมาตรงบริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร (แนวลูกศรสีขาว) ซึ่งก็คือหลอดเลือดขดที่หลอดอาหาร (esophageal varices) และ ค) พบหลอดเลือดดำผิดปกติที่เชื่อมระหว่างม้าม (S) กับไตด้านซ้าย (K) (แนวลูกศรสีดำ) ซึ่งก็คือ splenorenal shunt



- รูปที่ 3.5** ผู้ป่วยเด็กหลังจากได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับเนื่องจากมีภาวะตับแข็งจากโรคท่อน้ำดีตีบตัน (ดูรูปสีหน้า 344)
- ก) ภาพอัลตราซาวด์ดอปเพลอร์อัลตราซาวด์แสดงการตีบของหลอดเลือดแดงที่ผ่าตัดต่อไว้โดยมีลักษณะของ tardus parvus waveform ของหลอดเลือดแดงในตับ
- ข) ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หลอดเลือดแดงที่สร้างด้วยเทคนิค volume rendering แสดงช่วงที่หลอดเลือดแดงตีบมากจนไม่สามารถเห็นหลอดเลือดแดงส่วนนั้นได้ (ลูกศรสีดำ)



- รูปที่ 3.6** ผู้ป่วยเด็กหลังจากได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับเนื่องจากมีภาวะตับแข็งจากโรคท่อน้ำดีตีบตัน (ดูรูปสีหน้า 344)
- ก) ภาพอัลตราซาวด์ดอปเพลอร์อัลตราซาวด์แสดงให้เห็นลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำพอร์ทัล (ระหว่างลูกศรสีขาว)
- ข) ภาพอัลตราซาวด์แสดงให้เห็นท่อน้ำดีในตับที่ปลูกถ่ายขยายใหญ่ผิดปกติ (แนวลูกศรสีขาว) เนื่องจากการตีบของรอยต่อระหว่างท่อน้ำดีกับลำไส้



รูปที่ 3.7 ผู้ป่วยเด็กหลังจากได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับเนื่องจากมีภาวะตับแข็งจากโรคท่อน้ำดีตีบตัน ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)

- ก) ภาพอัลตราซาวนด์แสดงให้เห็นก้อนเนื้อขนาดเล็กกระจายอยู่ในตับที่ได้รับการปลูกถ่ายไว้ โดยมีลักษณะที่เรียกว่า target lesions คือมี central hyperechogenicity และ peripheral hypoechogenicity (ลูกศรสีขาว)
- ข) ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงให้เห็นก้อนเนื้อกระจายอยู่ทั่วตับคล้ายที่เห็นในอัลตราซาวนด์ (ลูกศรสีดำ)

การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

ในปัจจุบันเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง มีจำนวนสไลด์เพิ่มมากขึ้น และการเคลื่อนที่ของเตียงตรวจที่เร็วขึ้น ทำให้ระยะเวลาในการตรวจสั้นลงเป็นอย่างมาก และสามารถทำการตรวจเด็กได้อย่างรวดเร็ว โดยถ้าเป็นเด็กเล็กก็สามารถห่อเด็กให้อยู่นิ่งหรือเพียงให้ยานอนหลับสั้น ไม่จำเป็นต้องอาศัยการดมยาสลบก็ทำให้ได้ภาพวินิจฉัยที่มีคุณภาพ จึงทำให้มีการส่งตรวจด้วยวิธีนี้กันมากขึ้น แต่ถึงแม้จะมีการพัฒนาให้ระยะเวลาในการตรวจสั้นลงรวมถึงวิธีการสร้างภาพและเทคนิคในการลดปริมาณรังสีที่เด็กจะได้รับในการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แต่ละครั้ง เด็กก็ยังได้รับรังสีในปริมาณมาก จากข้อมูลของ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบว่า การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (ปริมาณรังสี 6-7 mSv) จะให้ปริมาณรังสีมากกว่าเอกซเรย์ทรวงอกถึงประมาณ 300-400 เท่า นอกจากนี้เด็กยังมีความไวต่อปริมาณรังสี (radiosensitivity) มากกว่าผู้ใหญ่ โดยพบว่าเด็กอายุ 1 ปี มีความไวต่อปริมาณรังสีที่จะก่อให้เกิดมะเร็งจากการได้รับปริมาณรังสีที่เท่า ๆ กันสูงกว่าผู้ใหญ่ อายุ 50 ปี ประมาณ 10-15 เท่า^{6,7}

ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ให้ข้อมูลรายละเอียดของตับและระบบทางเดินน้ำดีได้ดี โดยให้ภาพตัดขวางของตับและระบบทางเดินน้ำดี รวมถึงอวัยวะข้างเคียงในช่องท้องแยกจากกันได้อย่างชัดเจน (high spatial resolution) สามารถเห็นกายวิภาคของอวัยวะปกติและบอกถึงรายละเอียด



ของรอยโรค เช่น ขนาด รูปร่าง ความทึบรังสี (density) การกระจายตัว และขอบเขตของความผิดปกติ (รูปที่ 3.1ข) นอกจากนั้นยังนำภาพตัดขวางเหล่านี้มาสร้างเป็นภาพในทำด้านตรงหน้าหลัง (coronal plane) และทำด้านข้างซ้ายขวา (sagittal plane) ได้อีกด้วย การฉีดสารทึบรังสี (iodinated contrast media) เข้าไปทางหลอดเลือดดำช่วยเพิ่มความคมชัดของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หลังจากฉีดสารทึบรังสีเข้าไปแล้วสามารถเลือกช่วงเวลาที่จะตัดภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ได้ โดยอาศัยระยะเวลาตามที่สารทึบรังสีเข้าไปในหลอดเลือด มักแบ่งเป็นช่วงหลอดเลือดแดง (arterial phase) หลอดเลือดดำ (portovenous phase) และช่วงที่สารทึบรังสีค้างอยู่ในเนื้อเยื่อหลังจากฉีดสารทึบรังสีไประยะเวลาหนึ่ง (delayed phase) พยาธิสภาพของตับและระบบทางเดินน้ำดีจะมีการจับสารทึบรังสีในช่วงเวลาต่าง ๆ ที่แตกต่างกันเป็นลักษณะเฉพาะ ซึ่งลักษณะการจับสารทึบรังสีนี้สามารถช่วยวินิจฉัยแยกโรคของตับและระบบทางเดินน้ำดีได้เป็นอย่างดี

การสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้าหรือเอ็มอาร์ไอ

ในปัจจุบันการนำเอ็มอาร์ไอมาใช้ในการช่วยตรวจวินิจฉัยพยาธิสภาพของตับและระบบทางเดินน้ำดีได้รับความนิยมในวงกว้าง เนื่องจากการพัฒนาอย่างต่อเนื่องของเครื่องเอ็มอาร์ไอและเทคนิคการตรวจ (pulse sequences) ทำให้สามารถตรวจได้รวดเร็วขึ้น สามารถเลือกเทคนิคการตรวจที่เหมาะสมในแต่ละโรคที่สงสัย การพัฒนาของสารแกโดลิเนียม (gadolinium-based contrast agent) อย่างต่อเนื่อง

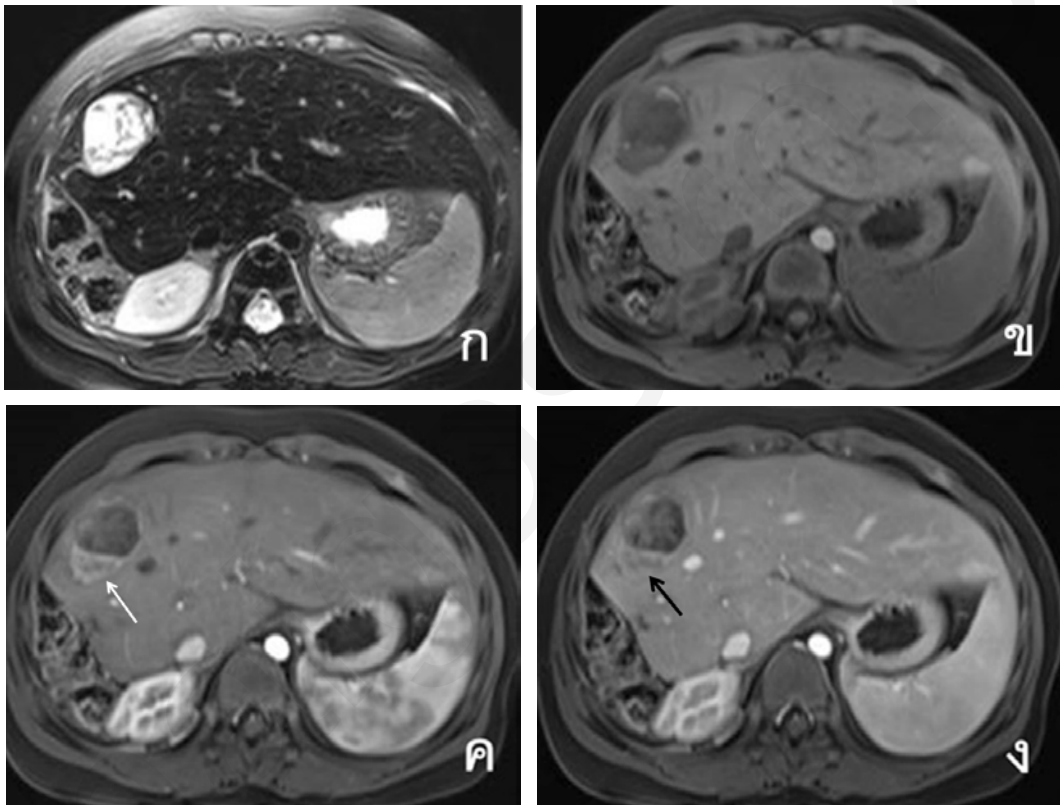
ช่วยให้สามารถวินิจฉัยพยาธิสภาพของตับและระบบทางเดินน้ำดีได้แม่นยำและมีประสิทธิภาพมากขึ้นอย่างต่อเนื่อง การตรวจวินิจฉัยด้วยเอ็มอาร์ไอไม่มีรังสีที่เป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อของเด็กจึงค่อนข้างปลอดภัย ถึงแม้ว่าปัจจุบันการตรวจจะเร็วขึ้นกว่าในอดีตมาก แต่ก็ยังใช้เวลาในการตรวจนานกว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ประมาณ 20-40 นาทีแล้วแต่เทคนิคและพยาธิสภาพที่สงสัย จึงมีข้อเสียหลักที่ต้องคำนึงถึง คือ เด็กเล็กมักต้องอาศัยการดมยาสลบ ซึ่งก็เพิ่มความเสี่ยงในการดมยาสลบเข้ามาด้วย

ก่อนเนื้อในตับสามารถวินิจฉัยได้ดีด้วยเอ็มอาร์ไอมากกว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์⁸ โดยเอ็มอาร์ไอสามารถช่วยยืนยันการวินิจฉัยรอยโรคที่ไม่สามารถให้การวินิจฉัยสุดท้ายได้จากอัลตราซาวนด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ เช่น hemangioma, focal nodular hyperplasia, complex cyst ซึ่งทำให้ช่วยลดการส่งตรวจชิ้นเนื้อด้วยการเจาะ (biopsy) การผ่าตัด และลดจำนวนครั้งในการติดตามทางรังสีวิทยา จุดประสงค์หลักของการตรวจก่อนเนื้อในตับด้วยเอ็มอาร์ไอ คือ เพื่อดูลักษณะของก้อนเนื้อและการจับกับสารแกโดลิเนียม (gadolinium enhancement) ว่าเข้าได้กับพยาธิสภาพชนิดใด ประเมินระยะของโรคและประเมินว่าสามารถผ่าตัดได้หรือไม่ (รูปที่ 3.8) นอกจากนี้เอ็มอาร์ไอยังช่วยวินิจฉัยและประเมินปริมาณของไขมันหรือเหล็กที่สะสมผิดปกติในตับ (รูปที่ 3.9) รวมถึงการเกิดพังพืดในเนื้อตับ (hepatic fibrosis) ได้อีกด้วย⁸⁻¹⁰

การตรวจด้วยเอ็มอาร์ไอวิธีพิเศษที่เรียกว่า magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) หรือเอ็มอาร์ซีพี (รูปที่ 3.10) เข้ามามีบทบาทในฐานะของการตรวจที่ไม่รุกรานของระบบทางเดินน้ำดี

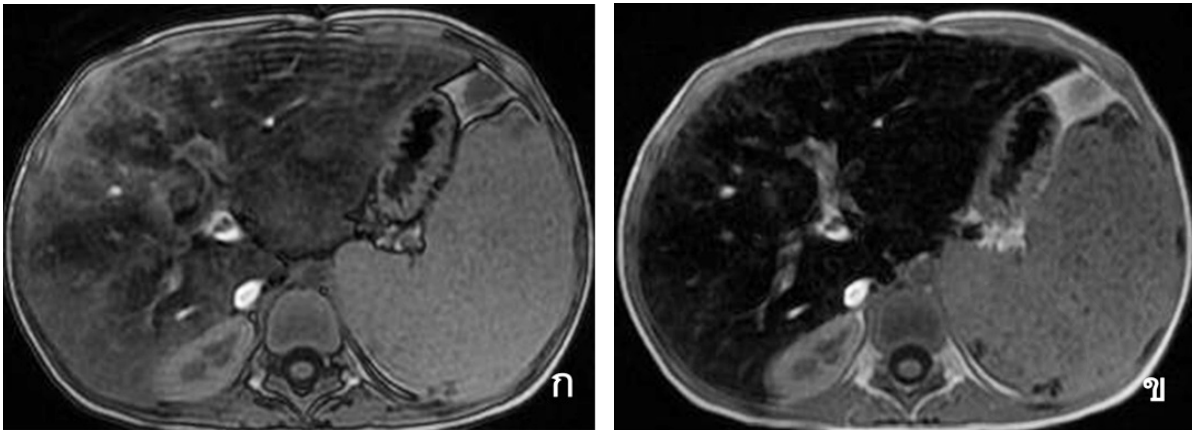
แทนการตรวจด้วยวิธีการส่องกล้อง (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) เพื่อประเมินดูความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำดีและตับอ่อน เช่น ก้อนเนื้องอก ความผิดปกติแต่กำเนิด นิ่ว การอักเสบติดเชื้อ หรือการอุดตันของระบบทางเดินน้ำดีและตับอ่อน⁸⁻¹⁰ ข้อดีของเอ็มอาร์ซีพีเมื่อเทียบ

กับการตรวจด้วยวิธีการส่องกล้อง ได้แก่ ไม่รุกราน ไม่ต้องดมยาสลบในกรณีที่เด็กให้ความร่วมมือ ไม่ขึ้นกับความชำนาญของผู้ตรวจ ไม่ต้องใช้สารทึบรังสี ไม่มีอันตรายจากรังสีเอกซ์ และสามารถแสดงท่อน้ำดีส่วนที่เหนือต่อการอุดกั้นได้¹¹



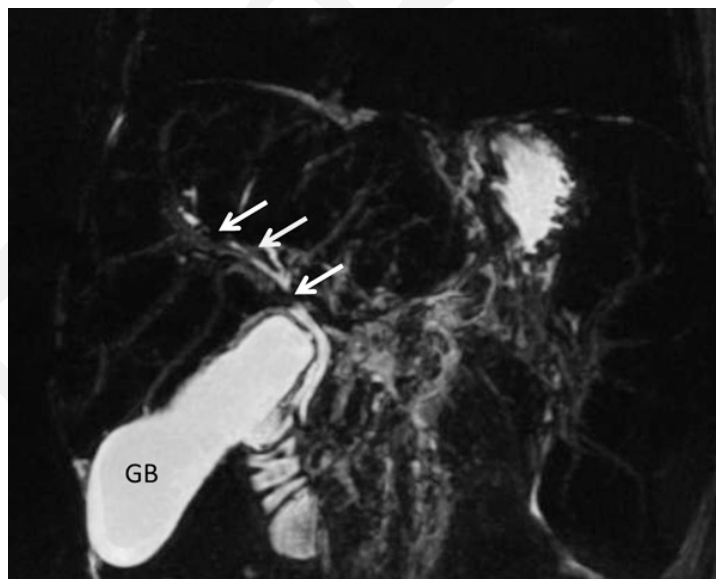
รูปที่ 3.8 ภาพเอ็มอาร์ไอของผู้ป่วยเด็กที่เป็น recurrent hepatoblastoma หลังการผ่าตัดตับกลีบขวาไปบางส่วน เพื่อเอาก้อนเนื้องอก

- ก) แสดงก้อนมะเร็งเกิดขึ้นใหม่ซึ่งมีลักษณะ hyperintensity ใน T2 weighted image และ
- ข) มีลักษณะ hypointensity ใน 3D SPGR T1 weighted image
- ค) ภาพใน arterial phase แสดง partial arterial enhancement ของก้อนมะเร็ง (ลูกศรสีขาว)
- ง) ภาพใน portovenous phase แสดง washout pattern at posterolateral aspect ของก้อนมะเร็ง (ลูกศรสีดำ)



รูปที่ 3.9 ภาพเอ็มอาร์ไอ fast spoiled gradient-echo (FSPGR) dual-echo ของผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียชนิด beta-thal/HbE

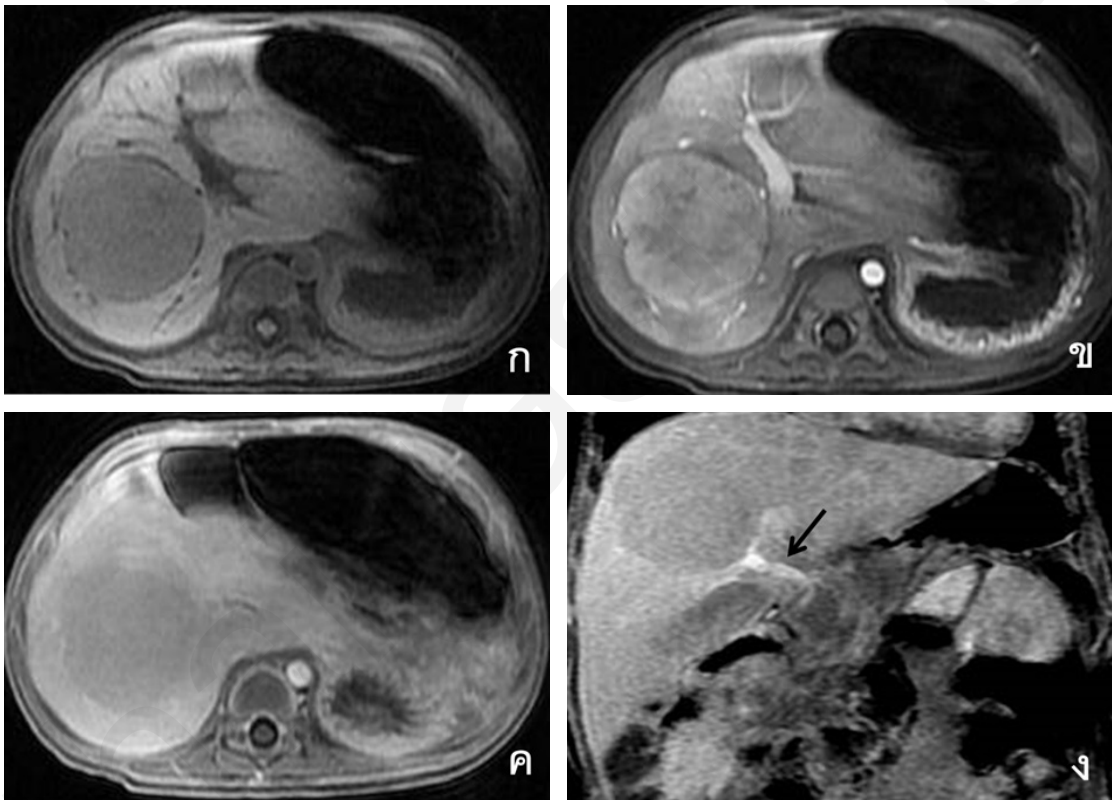
ก) ภาพใน opposed-phase และ ข) ใน in-phase แสดงให้เห็น signal dropout ของเนื้อตับในทั้งสองเฟส โดยพบว่า มี signal dropout ในภาพ in-phase มากกว่า opposed-phase ซึ่งเป็นลักษณะที่ใช้ในการวินิจฉัย iron deposition disease นอกจากนี้ยังพบมีการสะสมของเหล็กในม้ามซึ่งมีขนาดใหญ่ด้วยเช่นกัน



รูปที่ 3.10 ภาพเอ็มอาร์ซีพีที่สร้างด้วยเทคนิค maximum intensity projection (MIP) ของผู้ป่วยเด็ก Crohn disease แสดงให้เห็นการตีบของท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับ (ลูกศรสีขาว) สลับกับท่อน้ำดีซึ่งมีลักษณะปกติ ถุงน้ำดีลักษณะปกติ เข้าได้กับ primary sclerosing cholangitis ซึ่งพบร่วมกับ Crohn disease

ในปัจจุบันมีสารแกโดลิเนียมที่เป็น hepatocyte specific gadolinium-based contrast agent ที่ใช้ในประเทศไทย ได้แก่ Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA) และ Gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA) ซึ่งสารเหล่านี้จะถูกจับด้วยเซลล์ตับปกติ ขับออกจากร่างกายทางระบบทางเดินน้ำดี และทางไตในปริมาณสัดส่วนที่ต่างกัน จึงสามารถ

ศึกษาการทำงานของตับ ถุงน้ำดี และท่อน้ำดีได้ด้วย¹² เรียกวิธีนี้ว่า functional MR cholangiography (รูปที่ 3.11) และเนื่องจากสารเหล่านี้ถูกจับด้วยเซลล์ตับปกติ ส่วนของเนื้อตับที่ผิดปกติไป เช่น เนื้องอกธรรมดา มะเร็งของตับ หรือมะเร็งที่กระจายมาที่ตับจากมะเร็งที่อื่น ๆ ซึ่งไม่มีเซลล์ตับปกติก็จะไม่ติดสารแกโดลิเนียมเหล่านี้เมื่อดูภาพในระยะที่เรียกว่า delayed hepatobiliary phase¹³



รูปที่ 3.11 ภาพเอ็มอาร์ไอของผู้ป่วยเด็กที่มี hepatic adenoma

- ก) แสดงให้เห็นก้อนเนื้อในตับกลีบขวา มีลักษณะ slightly hypointensity ในภาพ 3D FSPGR T1 weighted image และ ข) มีลักษณะ intense arterial enhancement หลังจากฉีดสารแกโดลิเนียมชนิด Gd-BOPTA ค) การตรวจ functional MR cholangiography ภาพในระยะ hepatobiliary phase แสดงให้เห็นว่าก้อนเนื้อสามารถจับ Gd-BOPTA ได้ แต่น้อยกว่าเนื้อตับปกติข้างเคียง ลักษณะนี้บ่งบอกว่าก้อนเนื้อนี้ยังมีเซลล์ตับที่ทำงานได้ปกติ และ ง) แสดงให้เห็นการขับสาร Gd-BOPTA ออกมาทางท่อน้ำดี (ลูกศรสีดำ)

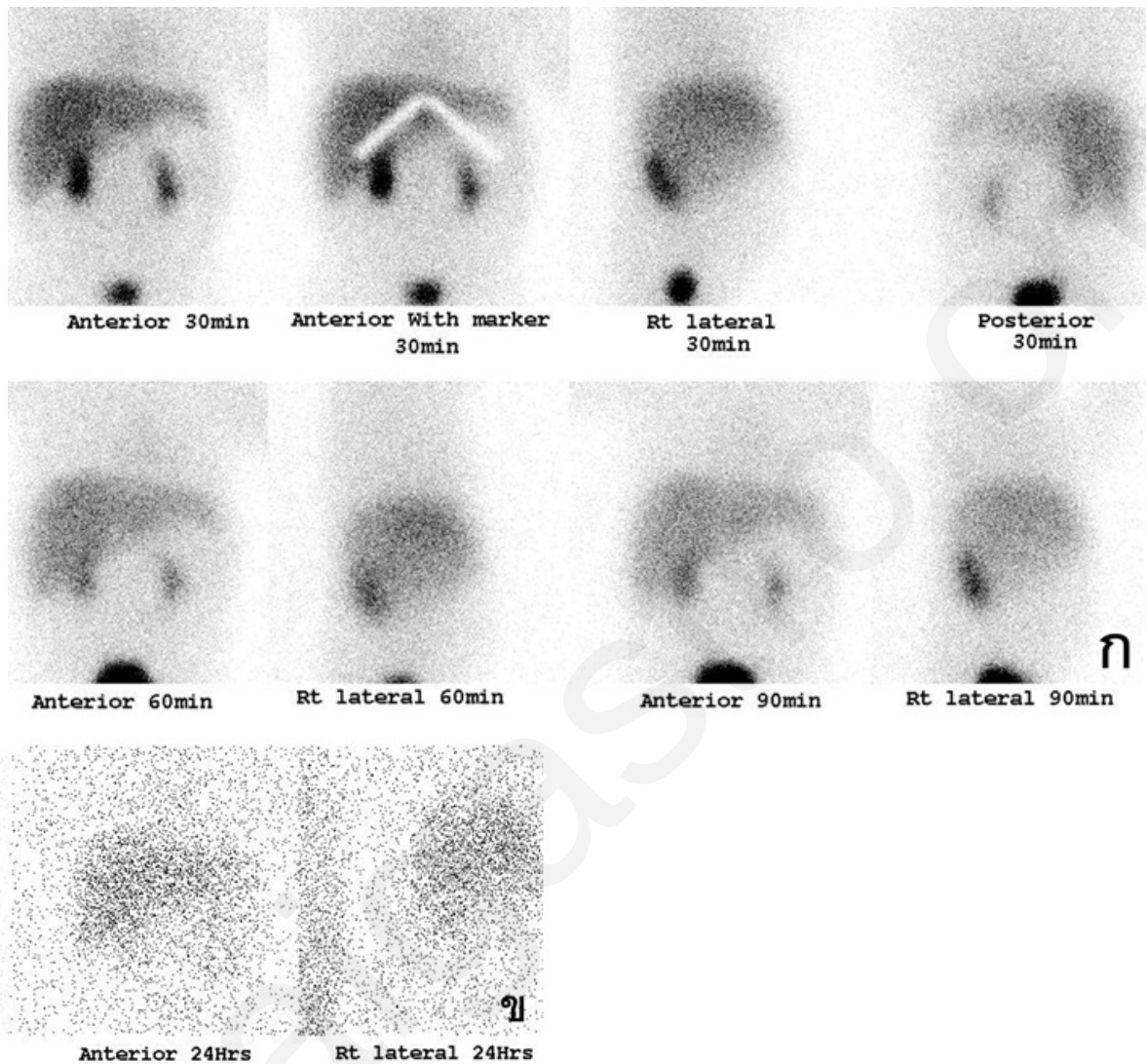


ภาพวินิจฉัยทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์

การตรวจวินิจฉัยทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ของตับและระบบทางเดินน้ำดีที่ยังใช้กันมากอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ hepatobiliary scintigraphy ซึ่งใช้การฉีดสารเภสัชรังสีที่ถูกจับด้วยเซลล์ตับ และถูกขับออกทางระบบทางเดินน้ำดี โดยข้อบ่งชี้ที่สำคัญ คือ ภาวะตัวเหลืองที่นานเกิน 2 สัปดาห์ในทารกเกิดครบกำหนด และเกิน 3 สัปดาห์ในทารกเกิดก่อนกำหนด ซึ่งต้องทำการตรวจเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุที่แน่นอน สาเหตุสำคัญที่ต้องแยกออกจากกันให้ได้ คือ ภาวะตับอักเสบในทารก (neonatal hepatitis) และโรคท่อน้ำดีตีบตัน (รูปที่ 3.12) เนื่องจากทั้งสองภาวะนี้แยกจากกันได้ยากทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันให้ได้ในระยะแรกมีความสำคัญอย่างมากเพราะถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการผ่าตัดแก้ไขภายในอายุ 60 วันจะเกิดภาวะตับแข็งได้ แม้ในปัจจุบันจะมีการใช้อัลตราซาวด์เข้ามาช่วยในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันอย่างแพร่หลาย

การตรวจวินิจฉัยด้วย hepatobiliary scintigraphy ยังมีประโยชน์ในกรณีที่ไม่พบลักษณะที่บ่งชี้โรคท่อน้ำดีตีบตัน เช่น triangular cord sign^{14,15} ภาวะที่มีลักษณะของ hepatobiliary scintigraphy คล้ายโรคท่อน้ำดีตีบตัน เช่น Alagille syndrome (รูปที่ 3.13), bile plug syndrome และผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน¹⁶

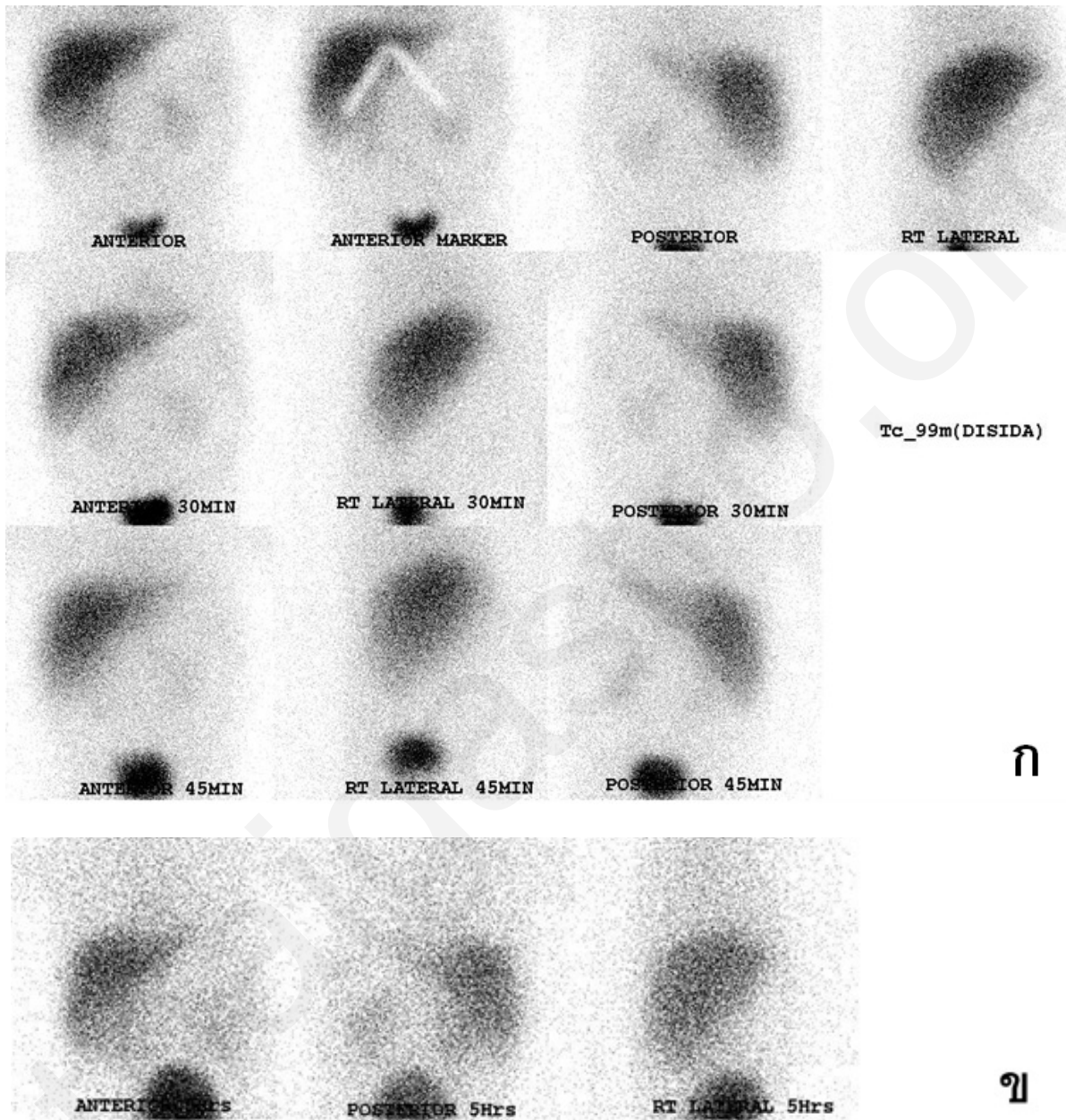
จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่า การตรวจด้วยภาพวินิจฉัยของตับและระบบทางเดินน้ำดีในเด็กมีหลากหลายชนิดขึ้นอยู่กับความเหมาะสมของข้อบ่งชี้ในการส่งตรวจ การศึกษาว่าการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมในแต่ละชนิดให้ข้อดีและข้อเสียต่างกันอย่างไร จึงมีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากความผิดปกติของโรค รวมทั้งภาวะที่เกิดกับตับและระบบทางเดินน้ำดีในเด็กมีมากมาย ซึ่งแต่ละโรคและภาวะต่าง ๆ นั้นก็จะให้ภาพวินิจฉัยที่แตกต่างกัน แพทย์ควรศึกษาเพิ่มเติมในแต่ละโรคและภาวะนั้น ๆ เพื่อให้การวินิจฉัยโรคได้อย่างถูกต้อง



รูปที่ 3.12 ภาพ Tc-99 DISIDA scan หรือ hepatobiliary scintigraphy ของผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน

ก) แสดงให้เห็นการจับของสารเภสัชรังสีในตับสม่ำเสมอแต่น้อยกว่าปกติ และมีการขับสารเภสัชรังสีออกทางไต

ข) ในการติดตามที่ 24 ชั่วโมง ไม่พบสารเภสัชรังสีในลำไส้เล็ก เข้าได้กับโรคท่อน้ำดีตีบตัน



รูปที่ 3.13 ภาพ Tc-99 DISIDA scan หรือ hepatobiliary scintigraphy ของผู้ป่วยเด็ก Alagille syndrome
 ก) แสดงให้เห็นการจับของสารเภสัชรังสีในตับต่ำสม่ำเสมอแต่น้อยกว่าปกติ และมีการขับสารเภสัชรังสีออกทางไต
 ข) ในการติดตามที่ 5 ชั่วโมง ไม่พบสารเภสัชรังสีในถุงน้ำดีและลำไส้เล็ก ซึ่งเป็นลักษณะที่คล้ายกับโรคท่อน้ำดีตีบตัน

เอกสารอ้างอิง

1. อีรศักดิ์ ผิวปลั่ง, ปานฤทัย ตรีนวรัตน์, อัจฉรา มหายศนันท์. รังสีวิทยาในเด็ก. ใน: สุกัลยา เลิศล้ำ, น้ำผึ้ง นำการุณอรุณโรจน์, มนตร์รวิ ทุมโฆสิต, ณัฏชา ปิ่นเจริญ, บรรณาธิการ. หลักรังสีวิทยาวินิจฉัย. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2558. หน้า 405-24.
2. จิราภรณ์ ศรีนครินทร์. อัลตราซาวด์เนื้องอกที่พบบ่อยในช่องท้องเด็ก. ใน: ปานฤทัย ตรีนวรัตน์, จันทิมา รองวิริยะพานิช, จิราภรณ์ ศรีนครินทร์, บรรณาธิการ. อัลตราซาวด์เด็ก. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์; 2552. หน้า 88-102.
3. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. Radiology 2007;244:845-51.
4. Lee MS, Kim MJ, Lee MJ, Yoon CS, Han SJ, Oh JT, et al. Biliary atresia: color doppler US findings in neonates and infants. Radiology 2009;252:282-9.
5. Caiado AH, Blasbalg R, Marcelino AS, da Cunha Pinho M, Chammas MC, da Costa Leite C, et al. Complications of liver transplantation: multimodality imaging approach. Radiographics 2007;27:1401-17.
6. Hall EJ. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology. Pediatr Radiol 2002;32:700-6.
7. Boettcher Hv, Lachmund J, Looe HK, Hoffmann W, Poppe B. 2007 recommendations of the ICRP change basis for estimation of the effective dose: what is the impact on radiation dose assessment of patient and personnel? Rofo 2008;180:391-5.
8. Vasanawala SS. MRI of the liver--how to do it. Pediatr Radiol 2010;40:431-7.
9. Glockner JF. Hepatobiliary MRI: current concepts and controversies. J Magn Reson Imaging 2007;25:681-95.
10. Mitchell CL, Vasanawala SS. An approach to pediatric liver MRI. AJR Am J Roentgenol 2011;196:W519-26.
11. ลัดดาวัลย์ วัชรคุปต์. MRI of gallbladder and bile ducts. ใน: สมใจ หวังศุภชาติ, ลัดดาวัลย์ วัชรคุปต์, มนตร์รวิ ทุมโฆสิต, บรรณาธิการ. Body MRI: เทคนิคและวิธีการวินิจฉัย. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2554. หน้า 135-57.
12. Tanpowpong N, Phewplung T. Correlation between liver signal intensity in hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA enhancement and liver function reserves. Asian Biomed 2014;8:411-5.
13. Burke C, Alexander Grant L, Goh V, Griffin N. The role of hepatocyte-specific contrast agents in hepatobiliary magnetic resonance imaging. Semin Ultrasound CT MR 2013;34:44-53.
14. Park WH, Choi SO, Lee HJ, Kim SP, Zeon SK, Lee SL. A new diagnostic approach to biliary atresia with emphasis on the ultrasonographic triangular cord sign: comparison of ultrasonography, hepatobiliary scintigraphy, and liver needle biopsy in the evaluation of infantile cholestasis. J Pediatr Surg 1997;32:1555-9.
15. Esmaili J, Izadyar S, Karegar I, Gholamrezanezhad A. Biliary atresia in infants with prolonged cholestatic jaundice: diagnostic accuracy of hepatobiliary scintigraphy. Abdom Imaging 2007;32:243-7.
16. Howman-Giles R, Uren R, Bernard E, Dorney S. Hepatobiliary scintigraphy in infancy. J Nucl Med 1998;39:311-9.

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับในเด็ก

Histopathology of the Liver in Children

อนพัช สรรพาวัตร

การนำชิ้นเนื้อตับมาตรวจทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) มีบทบาทสำคัญหลายประการในทางคลินิก ได้แก่ ช่วยในการวินิจฉัยโรค การพยากรณ์โรค (grading และ staging) และช่วยในการวางแผนรักษา นอกจากการย้อม Hematoxylin & Eosin (H&E) แล้ว การตรวจทางจุลพยาธิวิทยายังมีการย้อมสีพิเศษ (histochemical stain) การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (immunohistochemical stain) และการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopic examination) ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยโรคบางกลุ่ม ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส storage disorders, progressive familial intrahepatic cholestasis type 1, phospholipidosis และ mitochondriopathies การตรวจด้วยวิธีต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นช่วยให้การตรวจทางจุลพยาธิวิทยามีความถูกต้องแม่นยำมากยิ่งขึ้น

ในบทนี้จะกล่าวถึงลักษณะจุลพยาธิวิทยาของตับปกติ (normal liver histology) การย้อมสีพิเศษ และการตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา และลักษณะจุลพยาธิวิทยาของโรคตับในเด็กที่พบบ่อย

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับปกติ (normal liver histology)

โครงสร้าง (architecture)^{1,2}

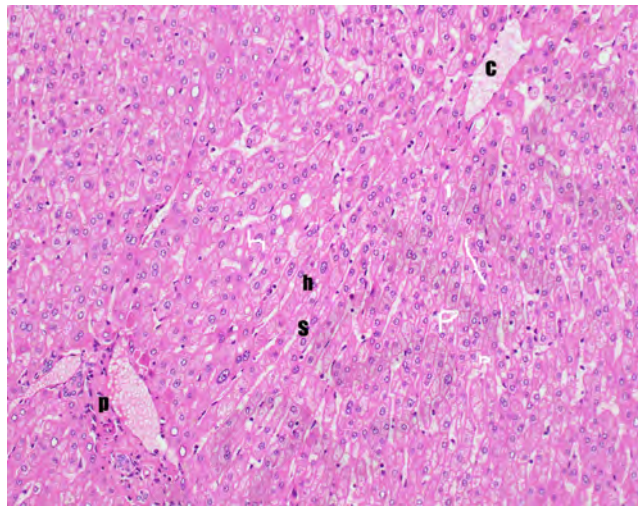
เนื้อเยื่อตับประกอบด้วย portal tracts, hepatocytes, sinusoids และ central veins โดยที่ portal tracts และ central vein จะเรียงตัวห่างกันเป็นระยะ โดยมีเซลล์ตับ (hepatocytes) และ sinusoids เชื่อมระหว่าง portal tracts และ central vein เข้าด้วยกัน เซลล์ตับเรียงตัวเป็นแถวยาว (cord) มีความหนา 2-3 ชั้นในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี และ 1 ชั้นเมื่ออายุ 5 ปีขึ้นไป ระหว่างเซลล์ตับมี

sinusoids คั่นอยู่ บริเวณที่มีเซลล์ตับและ sinusoids เรียกว่า lobular parenchyma (รูปที่ 4.1)

ในการแปลผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ศัพท์ที่ควรรู้เกี่ยวกับโครงสร้างของตับ ได้แก่

- Centrilobular หรือ perivenular คือ บริเวณรอบ central vein

- Periportal คือ บริเวณรอบ portal tracts
- Limiting plate คือ แถวของเซลล์ตับที่อยู่รอบ portal tracts
- Bile ductule คือ ท่อน้ำดีที่เชื่อมต่อระหว่าง canals of Hering กับ interlobular bile ducts ตำแหน่งอยู่ที่ขอบของ portal tracts

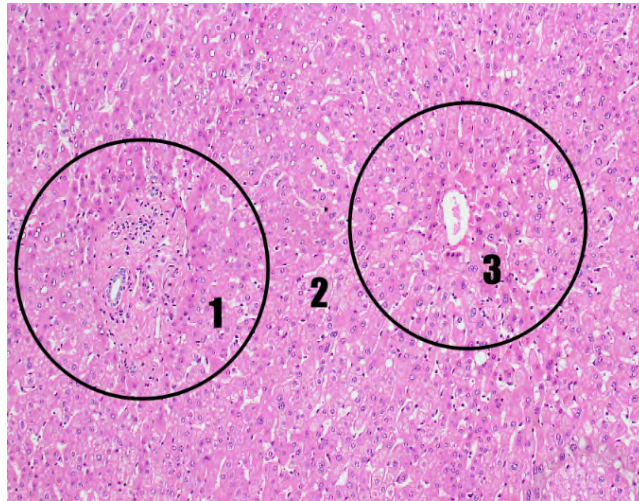


รูปที่ 4.1 เนื้อเยื่อตับปกติประกอบด้วย portal tracts (p), central vein (c), sinusoids (s) และเซลล์ตับ (h)
(ดูรูปสีหน้า 345)

โซน (zone)

เนื้อเยื่อตับแบ่งออกเป็น 3 โซนตามความเข้มข้นของออกซิเจนที่มาเลี้ยง (perfusion) โซน 1 อยู่บริเวณรอบ portal tracts โซน 3 อยู่บริเวณรอบ

central vein ส่วนโซน 2 อยู่ระหว่างโซน 1 และโซน 3 โดยโซน 3 เป็นบริเวณที่ไวต่อการขาดเลือดและสารพิษมากที่สุด (รูปที่ 4.2)

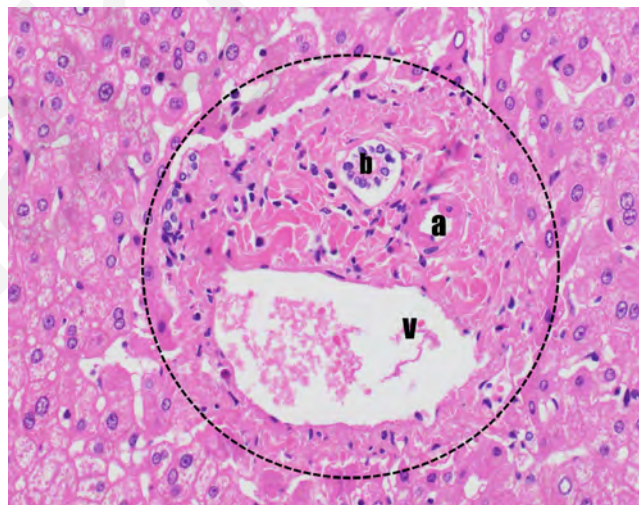


รูปที่ 4.2 การแบ่งโซนของเนื้อเยื่อตับ โซน 1 คือบริเวณรอบ portal tracts โซน 2 คือบริเวณระหว่างโซน 1 และโซน 3 ส่วนโซน 3 คือ บริเวณรอบ central vein (ดูรูปสีหน้า 345)

Limiting plate

บริเวณ portal tracts จะมีเซลล์ตับมาเรียงตัวล้อมรอบเป็นแถว เรียกบริเวณนี้ว่า limiting plate การทำลายบริเวณ limiting plate โดยการอักเสบ

necrosis และ/หรือ apoptosis เป็นลักษณะที่พบในภาวะตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งเรียกลักษณะนี้ว่า piecemeal necrosis หรือ interface hepatitis (รูปที่ 4.3)



รูปที่ 4.3 Portal tracts ของเนื้อเยื่อตับปกติ ซึ่งประกอบด้วย bile duct (b), portal vein (v) และ hepatic artery (a) ส่วน limiting plate (วงกลม) คือ บริเวณที่เซลล์ตับมาล้อมรอบ portal tracts (ดูรูปสีหน้า 345)

เซลล์ตับ (hepatocytes)

เซลล์ตับมีรูปร่างหลายเหลี่ยม (polygonal shape) มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 25 ไมครอน มีขอบเขตเซลล์ (plasma membrane) ชัด นิวเคลียสอยู่ตรงกลางมีรูปร่างกลม และมี nucleoli 1 อันหรือหลายอัน มีไซโทพลาซึมสีแดงปริมาณมาก ลักษณะเป็นจุด (fine granular eosinophilic cytoplasm) ในเนื้อเยื่อตับปกติสามารถพบ apoptosis และ mitotic activity ได้ในปริมาณน้อย ในภาวะปกติจะไม่เห็นน้ำดี (bile) ในสไลด์ H&E ผู้ป่วยสูงอายุอาจพบเม็ดสี lipofuscin ในเซลล์ตับที่บริเวณรอบ central vein ได้

Bile canaliculi

Bile canaliculi เป็นที่ว่างระหว่างเซลล์ มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1 ไมครอน โดยอยู่ระหว่าง apical membrane ของเซลล์ตับที่อยู่ติดกัน ในภาวะปกติจะไม่เห็น bile canaliculi ในสไลด์ H&E แต่จะสามารรถเห็นได้ในภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) bile canaliculi จะนำน้ำดีที่สร้างจากเซลล์ตับไปยัง canals of Hering, bile ductule และท่อน้ำดี (bile duct) ตามลำดับ

Sinusoids

Sinusoids เป็นหลอดเลือด (vascular channels) มีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาด 4-15 ไมครอน อยู่ระหว่างเซลล์ตับ ผนัง sinusoids ประกอบด้วย endothelial cells และ Kupffer cells ปกติใน sinusoids มักไม่มีเซลล์สะสม แต่อาจมีเซลล์เม็ดเลือดแดงและเซลล์อักเสบอยู่ได้บ้าง sinusoids ทำหน้าที่นำสารอาหารจากเลือดมายังเซลล์ตับ

Disse space

Disse space อยู่ระหว่าง endothelial cells และเซลล์ตับ ซึ่ง Disse space เป็นที่อยู่ของ hepatic stellate cells และ pit cells

Portal tracts

ในแต่ละ portal tract ประกอบด้วยท่อน้ำดี (bile duct) จำนวน 1 ท่อ bile ductules หลายท่อ hepatic artery จำนวน 1 เส้น portal vein จำนวน 1 เส้น และท่อน้ำเหลืองหลายท่อ ในภาวะปกติสามารถพบเซลล์อักเสบจำนวนน้อยได้ เซลล์อักเสบที่พบใน portal tracts ได้แก่ lymphocytes, macrophages และ mast cells เซลล์ที่ไม่มีใน portal tracts คือ neutrophils และ plasma cells รูปร่างและขนาดของ portal tracts ขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่ตัด โดยที่ terminal portal tracts จะมีรูปร่างกลมและขนาดเล็ก ส่วน portal tracts ที่อยู่ใกล้ hilar จะมีขนาดใหญ่ มีรูปร่างเป็นแฉก (stellate) และมี fibrous tissue อยู่มาก ในภาวะปกติไม่พบท่อน้ำเหลืองใน portal tracts

ในบริเวณใต้แคปซูล (ถึงระยะประมาณ 2 มม.) จะมี fibrous tissue เชื่อมกันระหว่างแคปซูลกับ portal tracts บางอัน ต้องระวังในการแปลผลเรื่องปริมาณของพังผืดในบริเวณนี้ เนื่องจากอาจเข้าใจผิดว่า มีพังผืดผิดปกติหรือตับแข็ง (cirrhosis) ได้

Portal vein

Portal vein เป็นหลอดเลือดที่ใหญ่ที่สุดใน portal tracts ผนังของ portal vein ประกอบด้วย endothelial cells ที่มีรูปร่างแบนและมีชั้นเดียว อาจไม่พบ portal vein ใน portal tracts ได้ถึงร้อยละ 30 โดยที่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก



Hepatic vein

Terminal hepatic venules มีผนังบางและมี endothelial cells ผนังหลอดเลือด

Hepatic artery

Hepatic artery ทำหน้าที่นำเลือดไปเลี้ยงระบบท่อน้ำดี (biliary tree) จากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาพบว่า ร้อยละ 96 ของ hepatic artery จะพบท่อน้ำดี (bile ducts) อยู่คู่กัน สัดส่วนของขนาดของท่อน้ำดีต่อ hepatic artery เท่ากับ 0.8

ท่อน้ำดี (bile ducts)

ท่อน้ำดีทำหน้าที่นำน้ำดีจากตับไปยังภายนอกตับ เซลล์ที่บุท่อน้ำดีขนาดใหญ่ คือ columnar epithelial cells เซลล์ที่บุท่อน้ำดีขนาดเล็ก คือ cuboidal epithelial cells ในภาวะปกติสามารถพบ portal tracts ที่ไม่มีท่อน้ำดีและ hepatic artery ไม่เกินร้อยละ 10 ของ portal tract ทั้งหมด

Bile ductules มีขนาดเล็ก เส้นผ่าศูนย์กลางมีขนาดเล็กกว่า 20 ไมครอน เซลล์ที่บุเป็น cuboidal epithelial cells ตำแหน่งของ bile ductules อยู่บริเวณขอบของ portal tract ท่อน้ำดีขนาดเล็กนี้ทำหน้าที่เชื่อมระหว่าง canals of Hering กับท่อน้ำดี การเพิ่มขึ้นของจำนวน ductules พบได้ในภาวะการอุดกั้นของท่อน้ำดีขนาดใหญ่หรือ chronic cholestatic diseases เช่น primary biliary cirrhosis และ primary sclerosing cholangitis

การย้อมสีพิเศษ (histochemical stain) และการตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (immunohistochemical stain)

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาเนื้อเยื่อตับนั้น

นอกจากการดูสีย้อม H&E แล้ว ยังมีการย้อมสีพิเศษ (histochemical stain) และการตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (immunohistochemical stain) ซึ่งมีบทบาทอย่างมากในการวินิจฉัยโรคตับที่ใช้บ่อยในการตรวจทางพยาธิวิทยาโรคตับแสดงดังตารางที่ 4.1 และ 4.2³

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับที่ผิดปกติ (abnormal liver histology)

การอักเสบ เซลล์บาดเจ็บและตาย (inflammation, cell damage and necrosis)

ความผิดปกติที่พบ ได้แก่

- Ballooning degeneration/change คือ เซลล์ตับบวมและมีขนาดโต รูปร่างกลมมากขึ้น ไซโทพลาซึมใสมากขึ้น เกิดจากการที่ผนังเซลล์บาดเจ็บ บวม มักพบในภาวะตับอักเสบจากตับคั่งไขมัน steatohepatitis และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ (รูปที่ 4.8)

- Feathery degeneration คือ เซลล์ตับบวม สีซีด และไซโทพลาซึมมีเส้นสีแดงสานเป็นร่างแห (wispy cytoplasmic threads) ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับ ballooning degeneration พบความผิดปกตินี้ในภาวะน้ำดีคั่งเรื้อรัง (chronic cholestasis) ซึ่งแสดงถึงการบาดเจ็บของเซลล์ตับจากการสะสมของเกลือน้ำดี (bile salts)

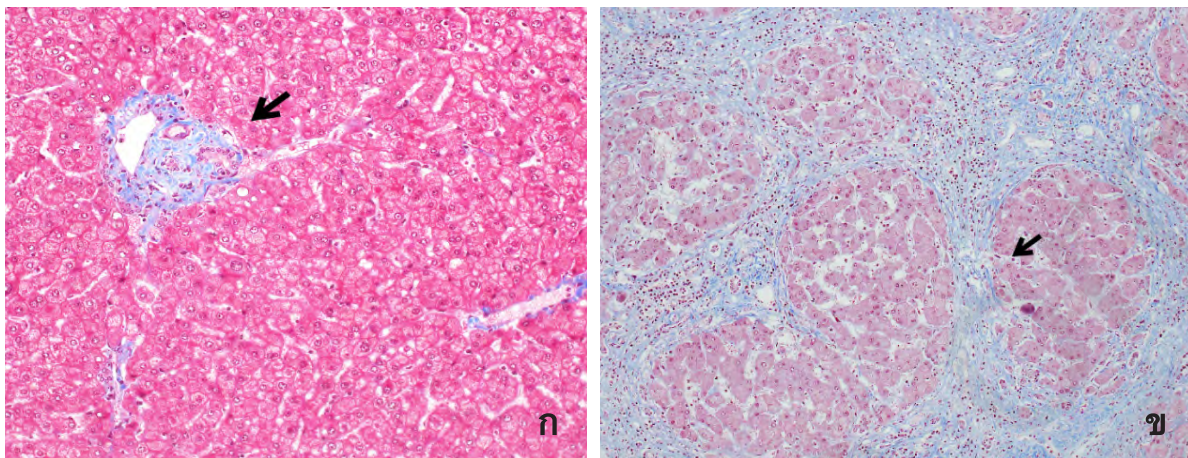
- Spotty necrosis คือ มีการอักเสบและ เซลล์ตับตายเป็นหย่อม ๆ เซลล์อักเสบที่พบประกอบด้วย lymphocytes และ macrophages พบความผิดปกตินี้ในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ

ตารางที่ 4.1 การย้อมสีพิเศษ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

สาร	สิ่งที่ตรวจพบ
Masson trichrome (รูปที่ 4.4)	ปริมาณพังพืด (staging of fibrosis)
Reticulin (รูปที่ 4.5)	โครงสร้างของเนื้อเยื่อตับ (hepatic plate architecture)
Perl's Prussian blue	การสะสม hemosiderin
Periodic acid-Schiff	- Storage cells ใน Gaucher disease และ Niemann-Pick disease - Pigment-laden macrophages พบในภาวะที่มีการบาดเจ็บของตับมาก่อน - α-1-antitrypsin globules ในโรค α-1-antitrypsin deficiency
Rhodanine, rubeanic acid	การสะสมของทองแดง (copper) ใน Wilson disease และ chronic biliary disease
Orcein	- Hepatitis B surface antigen - การสะสมของ copper-associated protein
Oil red O	การสะสมของไขมัน

ตารางที่ 4.2 การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

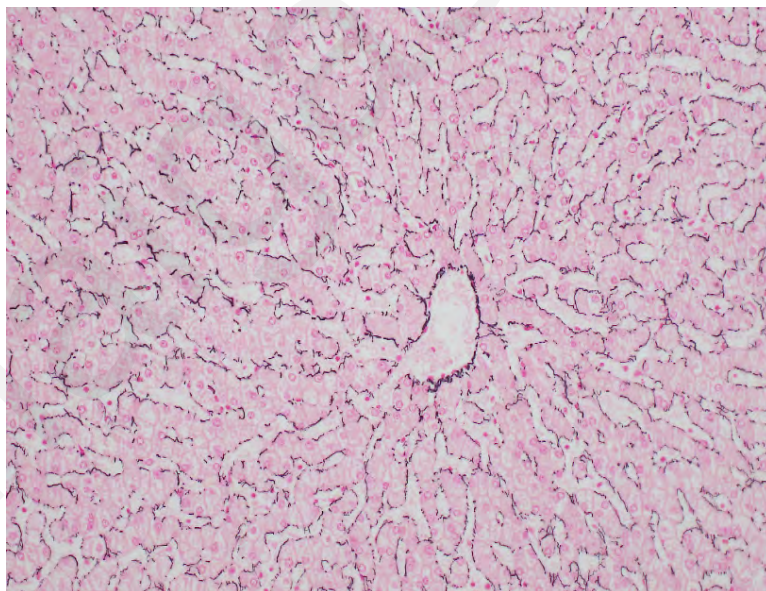
สาร	สิ่งที่ตรวจพบ
HepPar-1 และ Arginase-1 (รูปที่ 4.6)	เซลล์ตับ ทั้งเซลล์ตับปกติและเซลล์มะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma)
Glypican-3	เซลล์มะเร็งตับ
pCEA, GGT, CD10 และ CD13	Bile canaliculi
CK7 และ CK19 (รูปที่ 4.7)	ท่อน้ำดี (bile ducts) และท่อน้ำดีขนาดเล็ก (bile ductules)
CMV	เซลล์ที่ติดเชื้อ cytomegalovirus
HSV	เซลล์ที่ติดเชื้อ herpes simplex virus
Chromogranin และ Synaptophysin	Neuroendocrine tumor



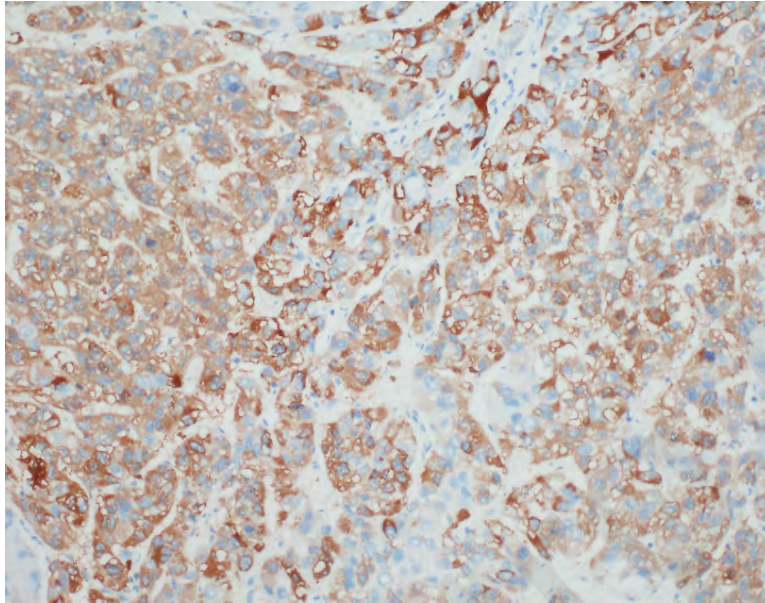
รูปที่ 4.4 การย้อม Masson trichrome stain (ดูรูปสีหน้า 346)

ก) ในเนื้อเยื่อตับปกติ พบคอลลาเจน (collagen) บริเวณ portal tracts ติดสีฟ้า (ลูกศร) บริเวณ hepatic lobule ไม่พบพังผืด (fibrosis)

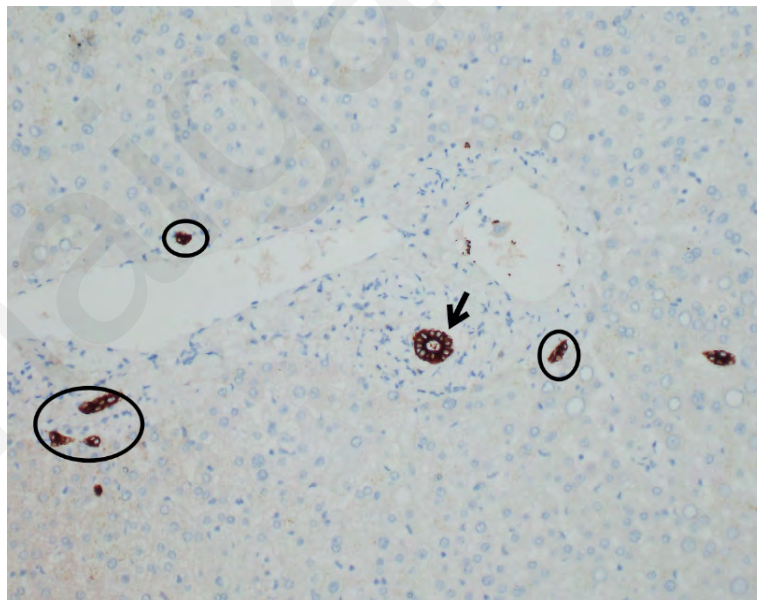
ข) ในเนื้อเยื่อตับแข็ง พบพังผืดติดสีฟ้าเรียงกันเป็นแถว (septa) ระหว่าง portal tracts (ลูกศร)



รูปที่ 4.5 การย้อม reticulin ในเนื้อเยื่อตับปกติ พบเซลล์ตับเรียงตัวเป็นแถวยาว (cord) มีความหนา 1 ชั้น ซึ่งในแต่ละแถวถูกล้อมรอบด้วยเส้นใย reticulin (ดูรูปสีหน้า 346)



รูปที่ 4.6 การย้อม HepPar-1 ในเนื้อเยื่อมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) โดยพบ HepPar-1 ติดบริเวณที่เป็นเซลล์มะเร็งตับ (ติดสีน้ำตาล) (ดูรูปสีหน้า 347)



รูปที่ 4.7 การย้อม CK7 ในเนื้อเยื่อตับปกติ โดยพบ CK7 ติด bile ducts (ลูกศร) และ bile ductules (วงกลม) (ดูรูปสีหน้า 347)



- Confluent necrosis คือ เซลล์ตับตายเป็นบริเวณกว้าง มักพบในโรคตับอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส ยา หรือโรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis, AIH)

- Piecemeal necrosis, interface hepatitis, periportal activity คือ พบการอักเสบและเซลล์ตับตายบริเวณ limiting plate มักพบในโรคตับอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสหรือ AIH (รูปที่ 4.9)

พยาธิวิทยาในเซลล์ (intracellular pathology)

ความผิดปกติที่พบ ได้แก่

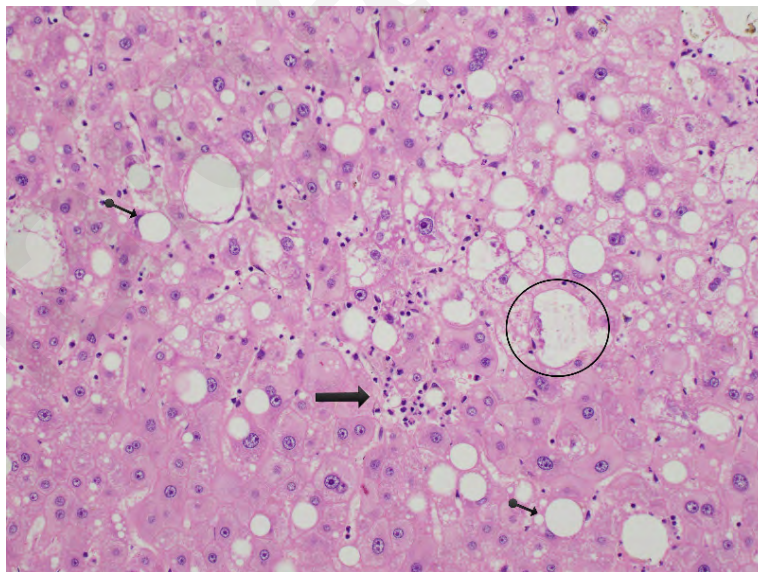
- Macrovesicular steatosis คือ มีช่องว่างในไซโทพลาซึมของเซลล์ตับซึ่งเกิดจากไขมันสะสม

ช่องว่างนี้มีขนาดใหญ่และเบียดนิวเคลียสไปติดผนังเซลล์ (รูปที่ 4.8)

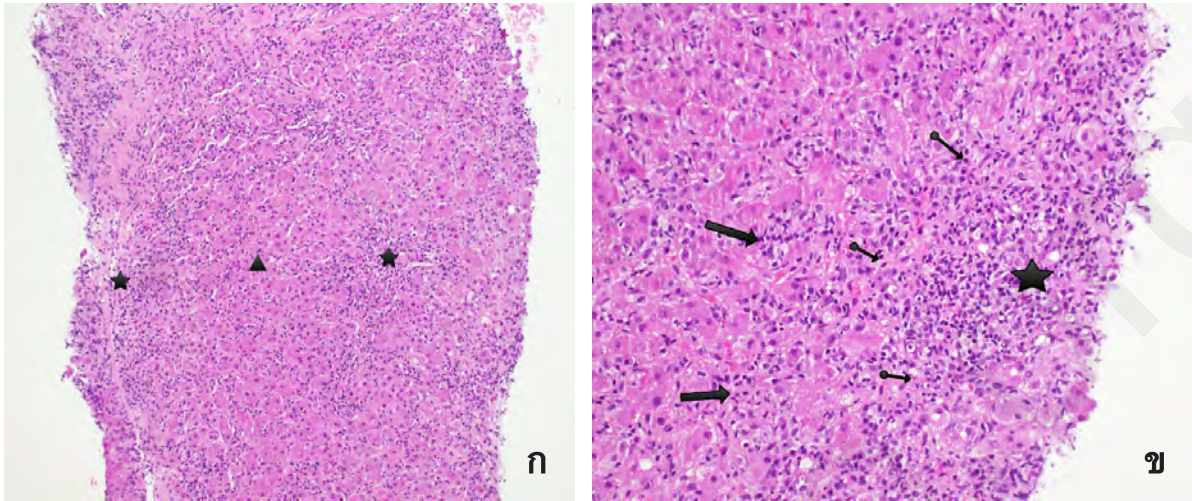
- Microvesicular steatosis คือ มีช่องว่างขนาดเล็กในไซโทพลาซึมของเซลล์ตับ ซึ่งไม่เบียดนิวเคลียส

- Ground-glass cell คือ เซลล์ตับที่มีไซโทพลาซึมเป็นฝ้าเนียน มักพบในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งเกิดจากการที่มี hepatitis B surface antigen ในไซโทพลาซึมของเซลล์ตับ (รูปที่ 4.10)

- Mallory hyaline คือ โครงสร้างสีแดงรูปร่างเหมือนขดเชือกในไซโทพลาซึมของเซลล์ตับ มักพบใน alcoholic hepatitis และ chronic cholestatic diseases (รูปที่ 4.8)



รูปที่ 4.8 Steatohepatitis ประกอบด้วย macrovesicular steatosis (ลูกศรเล็ก) การอักเสบใน lobules (ลูกศรใหญ่) และ ballooning hepatocyte (วงกลม) ใน ballooning hepatocyte พบ Mallory hyaline (ดูรูปสีหน้า 348)



รูปที่ 4.9 โรค autoimmune hepatitis (ดูรูปสีหน้า 348)

ก) แสดงการอักเสบรุนแรงมาก ทั้งที่บริเวณ portal tracts (รูปดาว) และ lobules (รูปสามเหลี่ยม)

ข) แสดง interface hepatitis (ลูกศรเล็ก) ในบริเวณ portal tracts (รูปดาว) เซลล์ตายและการอักเสบใน lobules (lobular necroinflammation) (ลูกศรใหญ่)

ความผิดปกติของทางเดินน้ำดี (biliary lesions)

ความผิดปกติที่พบ ได้แก่

- Ductular reaction คือ พยาธิสภาพที่ประกอบด้วยจำนวน ductules เพิ่มขึ้นร่วมกับการบวม การอักเสบ และพังผืด มักพบในบริเวณขอบของ portal tracts พบความผิดปกตินี้ในภาวะท่อน้ำดีอุดตัน (bile duct obstruction) และ chronic biliary disease (รูปที่ 4.11)

- Bland cholestasis คือ cholestasis ที่มี bile plugs สะสมใน canaliculi โดยเฉพาะบริเวณรอบ central vein มักไม่พบการอักเสบหรือ ductular reaction ร่วมด้วย

- Ductular cholestasis คือ มี bile plugs

ใน ductules มักพบในภาวะ sepsis

- Bile infarcts คือ บริเวณที่มีเซลล์ตาย ซึ่งเกิดจากการรั่วของน้ำดี มักพบร่วมกับ foamy macrophages

- Florid duct lesion/granulomatous cholangiodestruction คือ พบ granuloma ล้อมรอบท่อน้ำดีที่มีการบาดเจ็บ มักพบในโรค primary biliary cirrhosis

- Onion skinning fibrosis หรือ concentric periductal fibrosis คือ พบพังผืดรอบท่อน้ำดีที่บาดเจ็บ มักพบร่วมกับการบวมและการอักเสบของท่อน้ำดี พบความผิดปกตินี้ในโรค sclerosing cholangitis

- Ductopenia คือ ท่อน้ำดีมีจำนวนลดลง โดยไม่พบท่อน้ำดีอย่างน้อยร้อยละ 50 ของ portal tracts



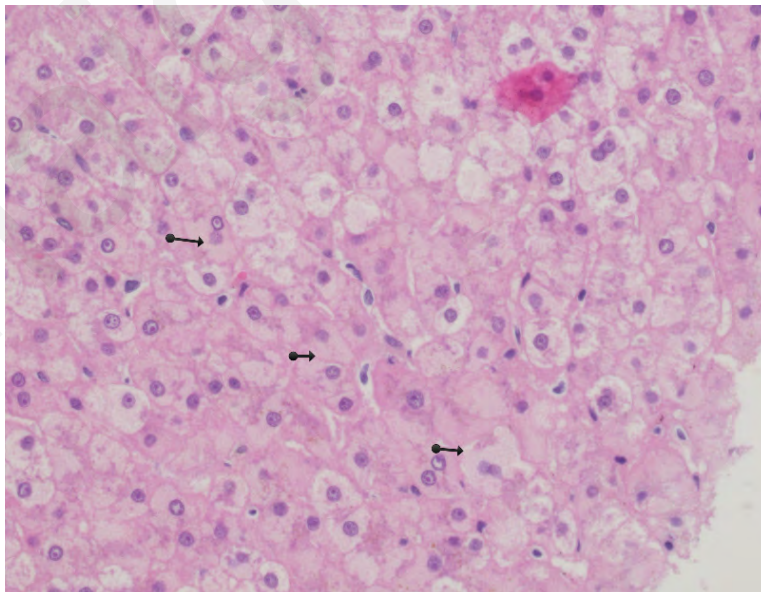
จุลพยาธิวิทยาของโรคตับในเด็ก

โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia)

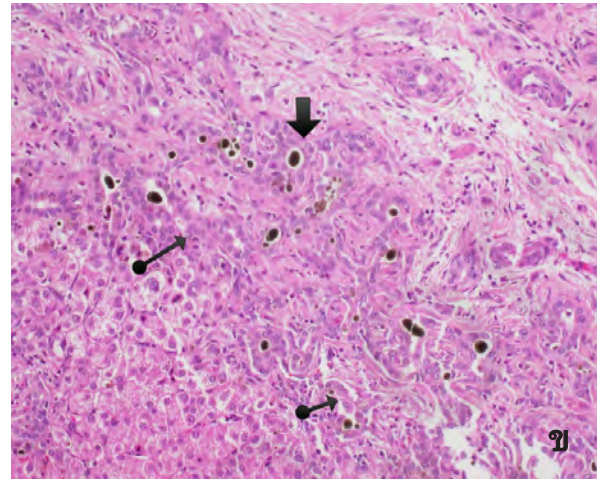
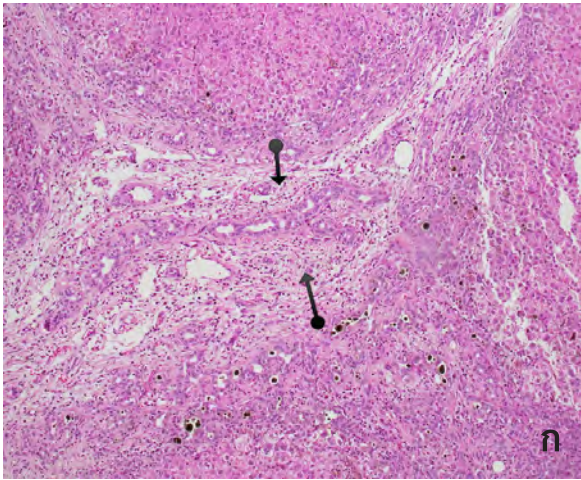
ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบในโรคท่อน้ำดีตีบตัน คือ พบลักษณะการเปลี่ยนแปลงในตับที่บ่งบอกการอุดกั้นของทางเดินน้ำดี มักพบพยาธิสภาพที่บริเวณ portal tracts ซึ่งประกอบด้วย portal tracts ขยายจากการบวม มี ductular reaction และพบ bile ductules จำนวนมาก แต่การอักเสบมีความรุนแรงน้อย พบ bile plugs ในท่อน้ำดี และ bile ductules (รูปที่ 4.11) พบท่อน้ำดีขนาดเล็ก (interlobular bile ducts) ในระยะเริ่มต้นของโรค และจะหายไปในระยะหลังของโรค พบ hepatic arterioles มีผนังหนาและจำนวนมากขึ้น มีพังผืดเพิ่มขึ้น โดยเริ่มจาก portal fibrosis, periportal fibrosis, bridging fibrosis และกลายเป็นตับแข็ง (cirrhosis) ตามลำดับ ในส่วนของ hepatic lobules มี cholestasis

มาก โดยพบน้ำดีสะสมในเซลล์ตับและ canaliculi โดยเริ่มจากบริเวณรอบ central vein ลักษณะอื่นที่อาจพบได้ เช่น multinucleated hepatocytes, extramedullary hematopoiesis, hepatocellular ballooning และ apoptotic bodies อาจพบการเปลี่ยนแปลงของ portal tracts ไม่ชัดเจนในระยะแรกของโรค ถ้ายังไม่สามารถวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันจากผลชิ้นเนื้อตับที่ตรวจในช่วงอายุ 6 สัปดาห์แรก แต่ลักษณะทางคลินิกยังเข้าได้กับโรคนี้ ควรเจาะเนื้อตับตรวจซ้ำเมื่อผู้ป่วยอายุประมาณ 6 สัปดาห์⁴

มีการแบ่งชนิดของโรคท่อน้ำดีตีบตันหลายแบบ แบบที่ใช้กันมากที่สุด คือ แบ่งตาม Japanese Biliary Atresia Registry โดยแบ่งเป็น 3 ชนิด ได้แก่ ชนิดที่ 1 มีการตีบตันที่ common bile duct ชนิดที่ 2 มีการตีบตันที่ hepatic ducts และชนิดที่ 3 มีการตีบตันที่ porta hepatis ซึ่งชนิดที่ 3 เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด พบได้ประมาณร้อยละ 90⁵



รูปที่ 4.10 โรคตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบี พบเซลล์ตับมีลักษณะ ground glass (ลูกศร) (ดูรูปสีหน้า 349)



รูปที่ 4.11 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับในโรคท่อน้ำดีตีบตัน (ดูรูปสีหน้า 349)

ก) แสดง portal tract บวมและขยายตัว (ลูกศร)

ข) แสดง ductular reaction (ลูกศรเล็ก) และ bile plugs ในท่อน้ำดี (ลูกศรใหญ่)

ท่อน้ำดีในโรคท่อน้ำดีตีบตันชนิดที่ 1 อาจมีขนาดใหญ่ขึ้น ส่วนชนิดที่ 2 และ 3 ท่อน้ำดีมีขนาดเล็กลงร่วมกับมีพังผืด (atretic gallbladder) ในส่วนของ porta hepatis จะพบการทำลายหรือหายไปของท่อน้ำดี มีการศึกษาพบว่าถ้าพบท่อน้ำดีที่เหลืออยู่ในส่วนของ porta hepatis มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 150-200 ไมครอน มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี⁶

ท่อน้ำดีที่เหลืออยู่ในส่วนของ porta hepatis แบ่งตามพยาธิวิทยาได้เป็น 3 แบบ⁷ คือ

- แบบที่ 1 ไม่พบท่อน้ำดีเหลืออยู่เลย และถูกแทนที่ด้วยพังผืด
- แบบที่ 2 พบท่อน้ำดีถูกทำลายไปบางส่วน อาจพบท่อน้ำดีไม่เต็มวง มีขนาดเล็กจำนวนหลายท่อ ร่วมกับพบการอักเสบและพังผืดรอบท่อน้ำดีที่เหลืออยู่
- แบบที่ 3 พบท่อน้ำดีอยู่ตรงกลาง มีการอักเสบและการทำลายเซลล์บุท่อน้ำดี

ภาวะตับอักเสบในทารก (neonatal hepatitis, giant cell hepatitis)

ภาวะตับอักเสบในทารกสามารถพบได้ในโรคต่าง ๆ ได้แก่ โรคทางเมแทบอลิก ความผิดปกติของโครโมโซม การติดเชื้อ และการอักเสบ ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่เด่น คือ พบ multinucleated giant cells ได้ ซึ่งจะพบในปริมาณที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย อาจพบ multinucleated giant cells กระจายตัวไปได้ทั่ว hepatic lobules แต่มักพบบริเวณรอบ central vein บางเซลล์อาจบวมและมีน้ำดีหรือ hemosiderin อยู่ข้างในเซลล์ไซโทพลาซึมมักมีลักษณะเหมือนร่างแห อาจพบหย่อมของ necrosis ร่วมกับการสะสมของ neutrophils (รูปที่ 4.12)

มักพบ multinucleated giant cells ร่วมกับพยาธิสภาพอื่น เช่น การอักเสบที่ portal tracts และ hepatic lobules, extramedullary hematopoiesis,

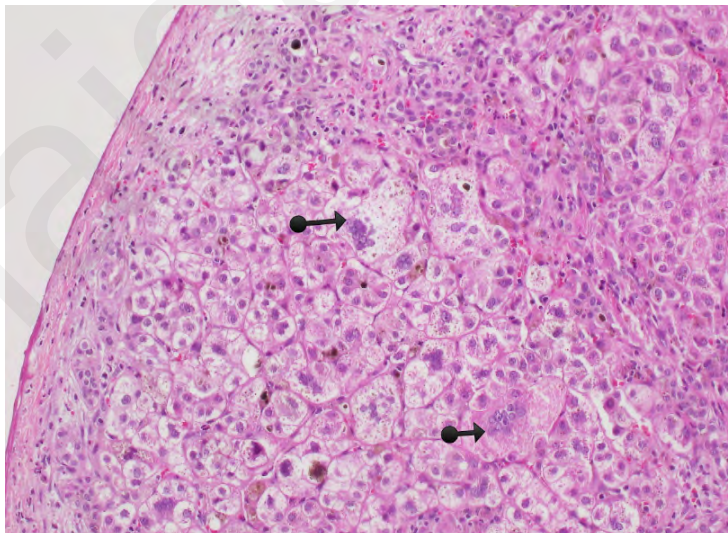
cholestasis และ ductular reaction บางราย อาจพบสาเหตุของตับอักเสบร่วมด้วย เช่น พบ viral inclusion ของ cytomegalovirus หรือ herpes virus พบ intracytoplasmic globules ใน α -1-antitrypsin deficiency

Primary sclerosing cholangitis

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบ คือ มี bile ductules เพิ่มขึ้น ท่อน้ำดีขนาดเล็ก (intrahepatic bile duct) มีการบาดเจ็บและถูกทำลาย จำนวนท่อน้ำดีลดลง (ductopenia) และเกิดพังพืดใน portal tracts พบมีการอักเสบและพังพืดรอบท่อน้ำดี อาจพบ fibrous scar ในตำแหน่งที่เคยเป็นท่อน้ำดีมาก่อน สำหรับท่อน้ำดีขนาดใหญ่พบมีการอักเสบอยู่รอบท่อน้ำดี โดยเซลล์อักเสบส่วนใหญ่เป็น lymphocytes และ plasma cells

Alagille syndrome

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบในผู้ป่วยอายุ 6 เดือนขึ้นไป คือ cholestasis ร่วมกับปริมาณท่อน้ำดีขนาดเล็ก (interlobular bile duct) ลดลง (รูปที่ 4.13) พบ cholestasis ที่บริเวณ centrilobules พบน้ำดีใน canaliculi, Kupffer cells และเซลล์ตับ พบการสะสมของทองแดงในเซลล์ตับรอบ portal tracts มักไม่พบการอักเสบหรือ ductular reaction ร่วมกับ portal tracts อาจพบ มีการขยายของหลอดเลือดดำและหลอดน้ำเหลืองใน portal tracts อาจพบ พังพืดปริมาณน้อยที่บริเวณ centrilobules และรอบ portal tracts ส่วนในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 6 เดือน อาจพบว่าปริมาณท่อน้ำดีไม่ลดลง ลักษณะจุลพยาธิวิทยาที่พบในผู้ป่วยวัยนี้อาจมีเพียงการเพิ่มขึ้นของ ductules ซึ่งทำให้แยกจากโรคท่อน้ำดีตีตันไม่ได้



รูปที่ 4.12 ภาวะตับอักเสบในทารก แสดง multinucleated giant cells กระจายไปทั่ว hepatic lobules (ลูกศรเล็ก) ร่วมกับพบ ductular reaction และ cholestasis (ดูรูปสีหน้า 350)

พยาธิสภาพอื่นที่อาจพบได้ เช่น ท่อน้ำดีบิดเจ็บ มีพังผืดรอบ portal tracts, cholestasis, extramedullary hematopoiesis และเซลล์ตับใหญ่ มีหลายนิวเคลียส (giant cells hepatocytes)

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) เป็นกลุ่มโรคที่เกิดน้ำดีคั่งในตับ (intrahepatic cholestasis) ในวัยเด็กและเกิดพังผืดในตับตามมา ซึ่งมักต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ PFIC แบ่งเป็น 3 กลุ่มตามความผิดปกติของยีน ได้แก่ PFIC-1 (ATP8B1 disease), PFIC-2 (ABCB11 disease) และ PFIC-3 (ABCB4 disease)⁹ ดังแสดงในตารางที่ 4.3

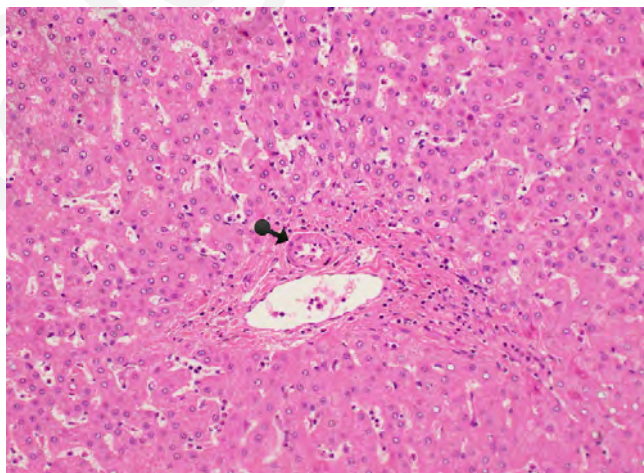
PFIC-1 (ATP8B1 disease)

PFIC-1 เกิดจากความผิดปกติ ซึ่งอาจเป็น deletion, termination หรือ substitution ของยีน

ATP8B1 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบ คือ bland cholestasis โดยมีการบิดเจ็บ การอักเสบของเซลล์ตับและท่อน้ำดีร่วมด้วยน้อยมาก ลักษณะเด่นที่พบ คือ central lobular canalicular cholestasis โดย canaliculi จะขยายตัวจนเห็นเป็นรูปคล้ายดอกกุหลาบ (pseudorosettes) น้ำดีที่พบใน PFIC-1 จะมีสีทึบกว่าน้ำดีคั่งในเซลล์ตับ (hepatocyte cholestasis) น้อย

การเกิดพังผืดใน PFIC-1 พบได้ทั้งที่ centrilobules และรอบ portal tracts ในระยะหลังของโรคจะเกิด portal-portal และ portal-central bridging fibrosis และกลายเป็นตับแข็งที่มีตุ่มขนาดเล็ก (micronodular cirrhosis) ในที่สุด

การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยาไม่ได้มีบทบาทมากนักในการวินิจฉัย PFIC-1 กลุ่มน้ำยาที่ติด bile canaliculi ได้แก่ GGT, CD10, CD13 และ pCEA จะไม่แสดงออกใน PFIC-1 โดยเฉพาะในบริเวณ centrilobules แต่แสดงออกใน cholangiocyte apices และ canals of Hering



รูปที่ 4.13 Alagille syndrome แสดงบริเวณ portal tract ซึ่งปกติจะพบท่อน้ำดีอยู่คู่กับ hepatic artery แต่ในผู้ป่วย Alagille syndrome พบว่าท่อน้ำดีหายไป (ลูกศรชี้ unpaired artery) (ดูรูปสีหน้า 350)

การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบ น้ำดีมีลักษณะเป็นแกรนูลหยาบ (coarse granule) อยู่กันอย่างหลวม ๆ ซึ่งเรียกว่า Byler bile ลักษณะ น้ำดีแบบนี้ต่างกับน้ำดีปกติซึ่งมีรูปร่างเป็นเส้น ละเอียด (finely filamentous)¹⁰

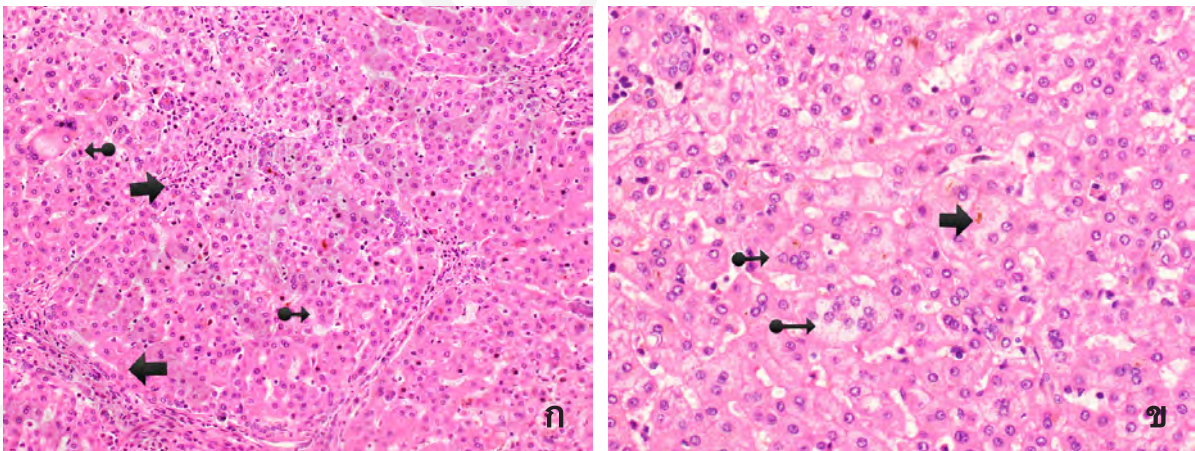
PFIC-2 (ABCB11 disease)

PFIC-2 เกิดจากความผิดปกติ เช่น deletion, termination หรือ substitution ของยีน *ABCB11* ยีนนี้ทำหน้าที่สร้าง BSEP ซึ่งเป็นตัวนำ amidated bile acid จากเซลล์ตับไปสู่ biliary canaliculi การกลายพันธุ์ของ *ABCB11* ทำให้ขาด BSEP ซึ่งทำให้ไม่สามารถขับเกลือน้ำดี (bile salts) ออกจากเซลล์ตับไปยัง bile canaliculi ได้ สิ่งตามมา คือ เกลือน้ำดีสะสมอยู่ในเซลล์ตับ ทำให้เซลล์ตับถูกทำลายและการไหลของน้ำดี

(bile flow) ผิดปกติ

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบ คือ “neonatal giant cell hepatitis” ซึ่งประกอบด้วย giant cell hepatocytes และมีการอักเสบโดยมีการสะสมของ lymphocytes, plasma cells และ histiocytes มี cholestasis ร่วมกับ ductular reaction อาจพบ extramedullary hematopoiesis ได้ (รูปที่ 4.14) ส่วนการเกิดพังผืดเริ่มจาก 2 ทางคือ portal tracts และ centrilobules ระยะสุดท้ายจะกลายเป็น biliary-pattern cirrhosis

การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา พบว่า canaliculi ติดสีย้อมปกติทั่วตับแต่จะไม่ติดน้ำยา BSEP¹¹ ส่วนการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบ cholestasis และการเปลี่ยนแปลงที่ไม่จำเพาะ กับโรค



รูปที่ 4.14 โรค progressive familial intrahepatic cholestasis ชนิดที่ 2 (ดูรูปสีหน้า 351)

- ก) แสดงการอักเสบเกิดขึ้นหลายหย่อม ทั้งบริเวณ portal tracts และ hepatic lobules (ลูกศรใหญ่) พบ multinucleated giant cells (ลูกศรเล็ก)
- ข) แสดงภาพกำลังขยายสูงขึ้น พบ multinucleated giant cells (ลูกศรเล็ก) ร่วมกับ intracanalicular cholestasis (ลูกศรใหญ่)

PFIC-3 (ABCB4 disease)

PFIC-3 เกิดจากความผิดปกติของยีน *ABCB4* ซึ่งสร้าง MDR3 มีหน้าที่นำ phosphatidylcholine จากด้านในของ canalicular membrane ไปยังด้านนอก ซึ่งช่วยในการเปลี่ยนกรดน้ำดีให้กลายเป็นน้ำดี การขาด phosphatidylcholine ทำให้เกิดการสะสมของกรดน้ำดี ซึ่งจะไปทำลายเซลล์ตับและ cholangiocytes โดยที่มีผลต่อ cholangiocytes มากกว่า

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบในช่วงแรก เป็นความผิดปกติของทางเดินน้ำดีเป็นหลัก โดยพบ

portal tracts ขยายตัวและมี ductular reaction มาก ท่อน้ำดีมี bile plugs พบ cholesterol clefts ในท่อน้ำดี พบ canalicular cholestasis และ hepatocellular cholestasis ในบริเวณ centrilobules อาจพบ giant cell hepatocytes ได้แต่พบในปริมาณน้อย มักเกิดพังผืดตามมาและสุดท้ายกลายเป็น biliary-pattern cirrhosis

การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา พบ canaliculi ติดสีย้อมปกติทั่วตับ แต่ไม่ติดน้ำยา MDR3¹² ส่วนการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบ cholestasis และการเปลี่ยนแปลงที่ไม่จำเพาะกับโรค

ตารางที่ 4.3 การเปรียบเทียบลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ PFIC-1, PFIC-2 และ PFIC-3 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

	PFIC-1	PFIC-2	PFIC-3
ยีน	<i>ATP8B1</i>	<i>ABCB11</i>	<i>ABCB4</i>
โปรตีน	FIC1	BSEP	MDR3
พยาธิสภาพเด่น	Bland canalicular cholestasis	Giant cell hepatitis, hepatocellular cholestasis	Ductular reaction, อาจพบ cholesterol clefts
การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา	GGT –, CD10 –, CD13 –, pCEA –	BSEP –	MDR3 –
ลักษณะของน้ำดีจากการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน	มีลักษณะเป็นแกรนูลหยาบ (coarsely and loosely granular bile)	มีรูปร่างเป็นเส้นละเอียด (finely fibrillary bile)	มีรูปร่างเป็นเส้นละเอียด

โรควิลสัน (Wilson disease)

โรควิลสันเป็นโรคที่มีความผิดปกติของการขนส่งทองแดง ซึ่งนำไปสู่การสะสมของทองแดงในอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะตับจนเป็นพิษต่อตับ

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบในโรควิลสันไม่จำเพาะเจาะจง ความผิดปกติที่พบในระยะแรก ได้แก่ apoptotic hepatocytes, spotty hepatocyte necrosis, ballooning hepatocytes, portal



tract มีการอักเสบน้อย โดยเซลล์อักเสบที่เด่นเป็น lymphocytes, macrovesicular steatosis และ glycogenated nuclei ในระยะแรกนี้อาจไม่พบทองแดงจากการตรวจด้วยสีย้อมพิเศษ

เมื่อทองแดงสะสมมากขึ้น พยาธิสภาพที่พบจะเป็นแบบตับอักเสบเรื้อรัง (chronic hepatitis) ซึ่งประกอบด้วย การอักเสบที่ portal tracts (portal inflammation), interface hepatitis และ portal fibrosis ในระยะนี้การย้อมสี rhodanine หรือ rubeanic acid จะเห็นทองแดงสะสมอยู่ในเซลล์ตับรอบ portal tracts อาจพบ steatosis, ballooning hepatocytes และ Mallory bodies ร่วมด้วยได้ และอาจพบเซลล์ตับตายเป็นบริเวณกว้างได้ในระยะสุดท้ายจะเกิดตับแข็งชนิด macronodular cirrhosis

สีพิเศษที่ใช้ในการย้อมทองแดง ได้แก่ rhodanine หรือ rubeanic acid ส่วนสีที่ใช้ย้อม copper-binding protein ได้แก่ orcein, Victoria blue และ aldehyde fuchsin

การวัดปริมาณทองแดง (quantitative copper assays) เป็นการตรวจมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรควิลสัน สามารถตรวจได้ในเนื้อเยื่อจากบิล็อกพาราฟิน ค่าปกติของทองแดง คือ น้อยกว่า 50 ไมโครกรัม/น้ำหนักตับ 1 กรัม ส่วนโรควิลสันมักมีปริมาณทองแดงมากกว่า 250 ไมโครกรัม/น้ำหนักตับ 1 กรัม ในโรควิลสันมีการสะสมของทองแดงในแต่ละบริเวณของตับไม่เท่ากัน บางบริเวณอาจสะสมมาก หรือบางบริเวณอาจไม่มีทองแดงสะสมอยู่เลย การกระจายตัวที่ไม่เท่ากันของทองแดงนี้อาจทำให้การแปลผล quantitative copper assays ผิดได้ (false negative result)¹³

โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis)

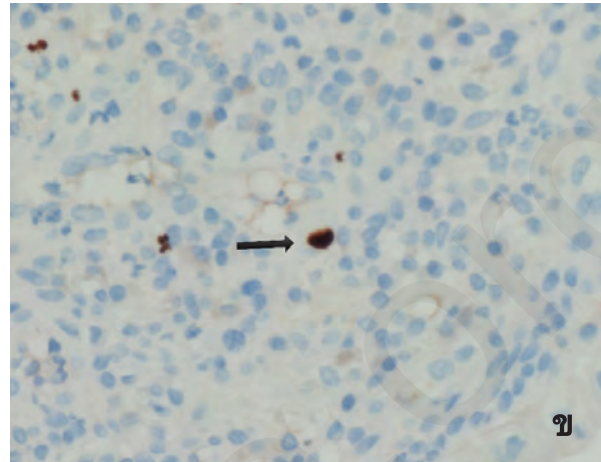
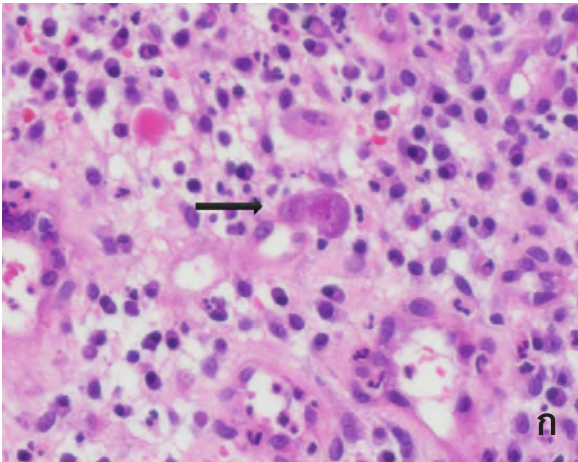
Autoimmune hepatitis ไม่มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่จำเพาะ พยาธิสภาพที่พบ ได้แก่ การอักเสบใน portal tracts (portal inflammation) ร่วมกับ interface hepatitis และการอักเสบใน lobules (lobular inflammation) การอักเสบมักรุนแรง เซลล์อักเสบมักพบเป็น plasma cells และ lymphocytes (รูปที่ 4.9) พยาธิสภาพอื่นที่พบได้บ่อย คือ emperipolesis และเซลล์ตับเรียงต่อกันเหมือนดอกกุหลาบ (hepatic rosette formation)¹⁴ ท่อน้ำดีมักปกติแต่อาจพบ lymphocytes ในท่อน้ำดีได้ พบปริมาณ bile ductules เพิ่มขึ้น ในบางรายอาจพบ giant cell hepatocytes ในรายที่มีการอักเสบรุนแรงสามารถพบเนื้อตายแบบ bridging necrosis หรือ massive necrosis

การติดเชื้อ cytomegalovirus

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบในการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ได้แก่ การอักเสบใน portal tracts (portal inflammation), cholestasis และตับอักเสบ พบเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสมี inclusions สีม่วงในนิวเคลียสและไซโทพลาซึม (รูปที่ 4.15) เซลล์ที่มักพบการติดเชื้อ คือ เซลล์บุผนังท่อน้ำดีและผนังหลอดเลือด

การติดเชื้อ herpes simplex virus

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบในการติดเชื้อ herpes simplex virus (HSV) ได้แก่ เนื้อตายหย่อมเล็ก (spotty necrosis) ใน hepatic lobules เซลล์



รูปที่ 4.15 การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) (ดูรูปสีหน้า 351)

ก) พบ viral inclusion สีม่วงในนิวเคลียสและไซโทพลาซึมของผนังหลอดเลือด (ลูกศร)

ข) การตรวจทางอิมมูโนพยาธิวิทยา พบเซลล์ที่ติดเชื้อ CMV ติดสีน้ำตาลเมื่อย้อมด้วยน้ำยา CMV (ลูกศร)

อีกเสบปริมาณน้อย inclusion ที่พบมีได้ทั้ง Cowdry type A และ type B เซลล์ที่มักติดเชื้อนี้ คือ เซลล์ตับ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีแบบเรื้อรังไม่มีลักษณะจำเพาะ ความผิดปกติที่พบ ได้แก่ การอักเสบ เนื้อตาย และพังผืด การแบ่งเกรดความรุนแรงขึ้นอยู่กับปริมาณการอักเสบและเนื้อตาย โดยที่การแบ่งเกรดของเด็กใช้ระบบเดียวกับการแบ่งเกรดผู้ใหญ่ ในรายที่มีความรุนแรงน้อย จะพบแต่การอักเสบที่ portal tracts โดยเซลล์อักเสบหลักเป็น lymphocytes เมื่อมีความรุนแรงมากขึ้น พยาธิสภาพที่ตามมา คือ interface hepatitis และ lobular necroinflammation ซึ่งมักเห็นเนื้อตายเป็นหย่อมเล็กกว่าหย่อมใหญ่ การเกิดพังผืดเริ่มจากบริเวณ portal tracts แล้วค่อยเชื่อมกันจนกลายเป็นตับแข็ง

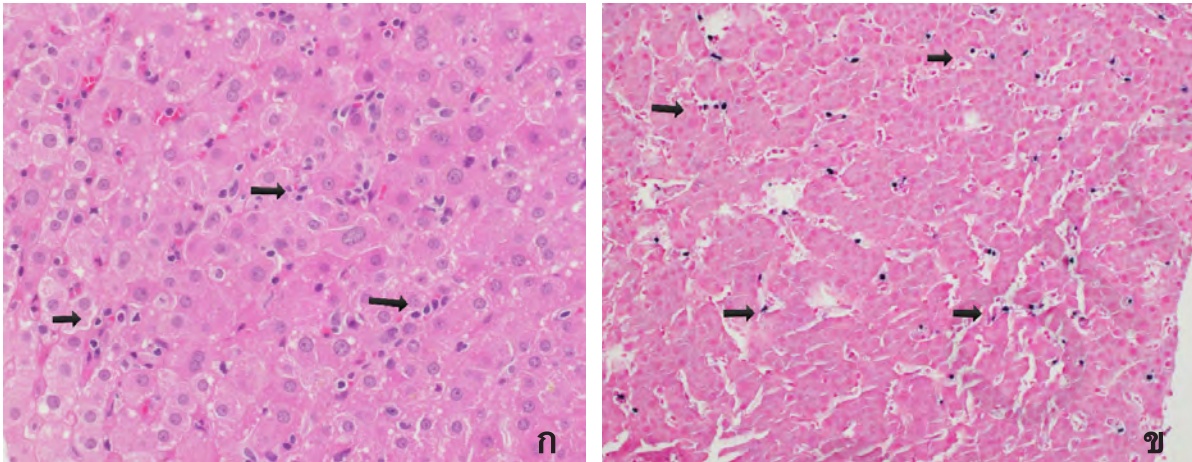
การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจทำให้เกิดการทำลายของเซลล์บุผนังท่อน้ำดี มีการเกาะกลุ่มของ lymphocytes หรือเห็นเป็น lymphoid follicles อาจพบ steatosis ส่วนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาจพบ ground glass hepatocytes ซึ่งติดสี HBsAg เมื่อตรวจด้วยอิมมูโนพยาธิวิทยา

การติดเชื้อ Epstein-Barr virus

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบในการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) ได้แก่ การอักเสบใน portal tracts และมี lymphocytes เพิ่มขึ้นใน sinusoids การตรวจ EBV in-situ hybridization ช่วยยืนยันการวินิจฉัยการติดเชื้อ EBV (รูปที่ 4.16)

Hepatoblastoma

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่พบใน hepatoblastoma (HB) คือ มักพบก้อนมะเร็งก้อนเดียว ขนาดใหญ่ ขอบเขตชัด สีน้ำตาลส้ม ลักษณะ



รูปที่ 4.16 การติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) (ดูรูปสีหน้า 352)

ก) พบ lymphocytes เพิ่มขึ้นใน sinusoids (ลูกศร)

ข) การตรวจ EBV in-situ hybridization พบเซลล์ที่ติดเชื้อ EBV ติดสีน้ำเงิน (ลูกศร)

เนื้อหน้าตัดมีความหลากหลาย (variegation) มักพบเลือดออกและเนื้อตาย

- Epithelial HB แบ่งได้เป็น 4 ชนิด ประกอบไปด้วย fetal, embryonal, macrotrabecular (MT) และ undifferentiated¹⁵

- Fetal HB เซลล์มะเร็งมีลักษณะเหมือนกับเซลล์ตับปกติในเด็ก เซลล์มีขนาดกลาง ไซโทพลาซึมใสหรือสีแดง มักเรียงตัวเป็นแถวมี sinusoids คั่น พบไมโทซิส (mitosis) ปริมาณน้อย (น้อยกว่า 2/10 HPFs) พบ extramedullary hematopoiesis ร่วมด้วย

- Embryonal HB มักพบร่วมกับเซลล์ fetal HB เซลล์ embryonal จะเรียงเป็นแผ่น มักเห็นเป็นเหมือนดอกกุหลาบ (rosettes) เซลล์มีไซโทพลาซึมน้อย และมีนิวเคลียสขนาดใหญ่สีเข้ม พบไมโทซิสปริมาณมาก

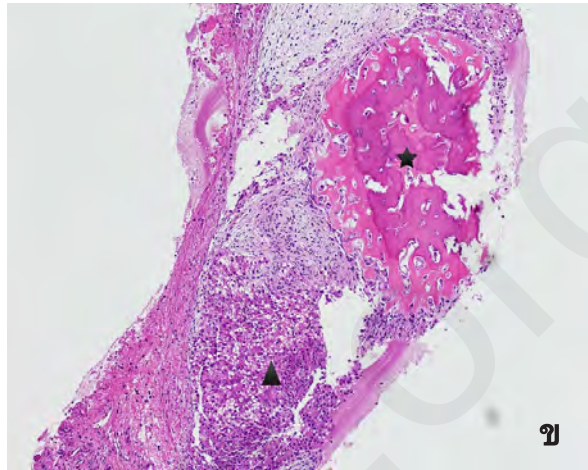
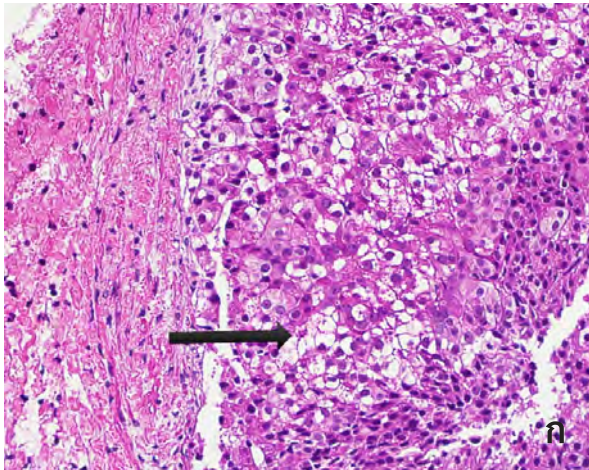
- Macrotrabecular HB เซลล์เรียงตัวเป็น trabecular ซึ่งมักมีความหนา 10-30 เซลล์ มักพบร่วมกับเซลล์ชนิดอื่น

- Undifferentiated HB ประกอบไปด้วยเซลล์ขนาดกลางหรือเล็ก นิวเคลียสรูปร่างผิดปกติ

ส่วน mixed epithelial mesenchymal hepatoblastoma ประกอบไปด้วยส่วน epithelium ซึ่งมักจะเป็น fetal และ embryonal HB และส่วน mesenchyma ซึ่งมักจะเป็น osteoid (รูปที่ 4.17)

ปฏิกิริยาปฏิเสธแบบเฉียบพลัน (acute cellular rejection)

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ acute cellular rejection (ACR) พบความผิดปกติได้ทั้งใน portal tracts และ centrilobules ดังนี้



รูปที่ 4.17 โรค hepatoblastoma (ดูรูปสีหน้า 352)

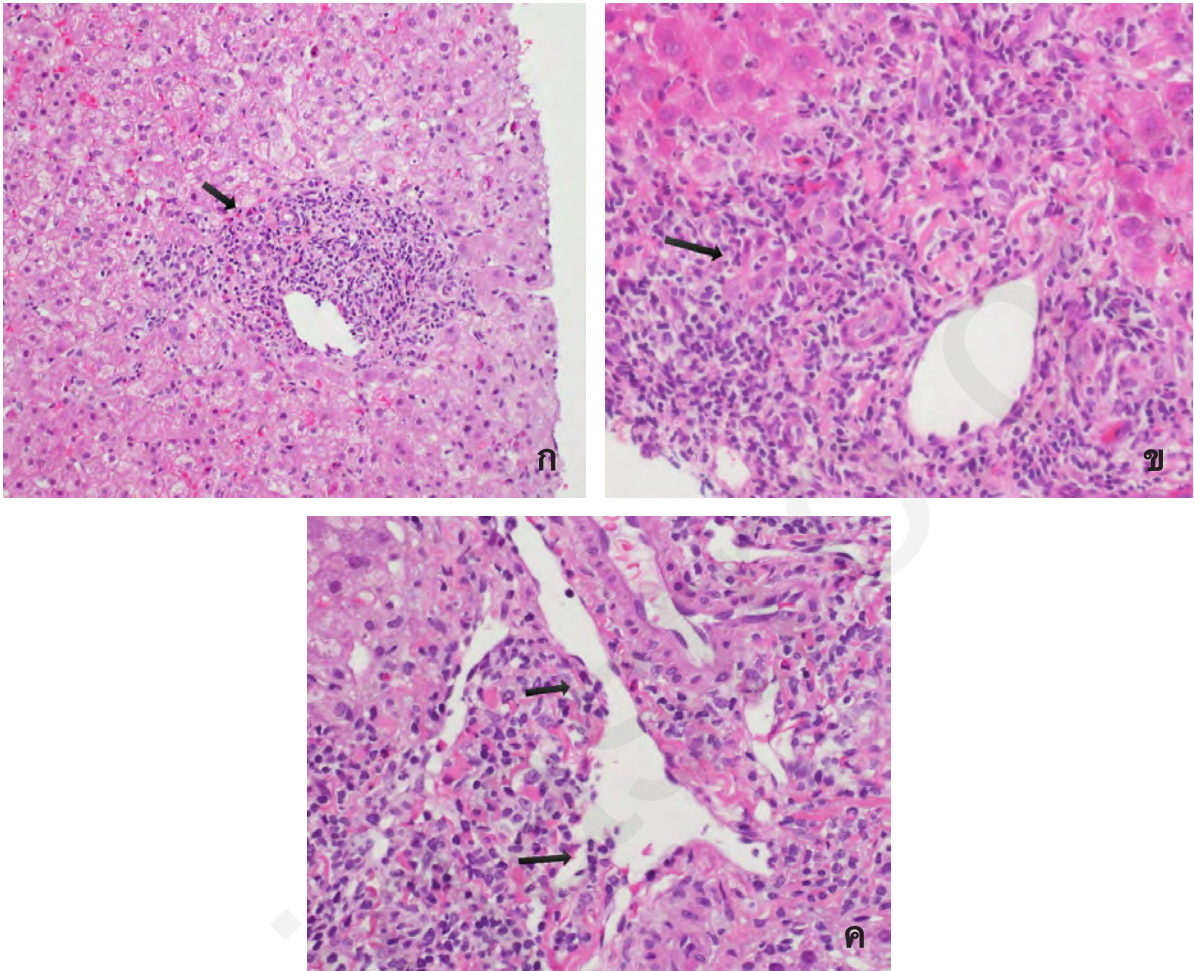
- ก) Fetal HB เซลล์มีลักษณะเหมือนกับเซลล์ตับปกติในเด็ก เซลล์มีขนาดกลาง ไซโทพลาซึมใสหรือสีแดง (ดูรูป)
- ข) Mixed epithelial mesenchymal hepatoblastoma ประกอบไปด้วยส่วน epithelium ซึ่งเป็น fetal HB (รูปสามเหลี่ยม) และส่วน mesenchyma ซึ่งเป็น osteoid (รูปดาว)

การเปลี่ยนแปลงใน portal tracts มีการอักเสบเพิ่มขึ้น เซลล์อักเสบประกอบไปด้วย blastic lymphocytes, eosinophils และ macrophages มักไม่พบ neutrophils พบการอักเสบของผนังหลอดเลือด portal vein (portal vein endopheliitis) โดย endothelial cells ถูกยกขึ้นหรือขาดออกจากกัน มี lymphocytes อยู่ในผนังหลอดเลือดใต้ endothelium ท่อน้ำดีมีการบาดเจ็บ โดยที่เซลล์บุท่อน้ำดีมีนิวเคลียสซ้อนกัน มีขนาดแตกต่างกัน และมักพบ lymphocytes ในเซลล์บุท่อน้ำดี (รูปที่ 4.18) ถ้าการอักเสบมีความรุนแรงมาก อาจกระจายไปยัง lobules

ทำให้เกิด interface hepatitis ได้

การเปลี่ยนแปลงใน centrilobules พบการอักเสบของผนังหลอดเลือด central veins (central vein endopheliitis) มีเม็ดเลือดแดงออกจากหลอดเลือด สามารถพบการอักเสบรอบ central veins ร่วมด้วยได้ (perivenulitis)

การแบ่งเกรดของ ACR ตามความรุนแรงของการอักเสบใน portal tracts, bile duct และ veins (rejection activity index) ตาม Banff schema แสดงในตารางที่ 4.4¹⁶



รูปที่ 4.18 ปฏิกริยาปฏิเสธตับแบบเฉียบพลัน (acute cellular rejection) (ดูรูปสีหน้า 353)

ก) การอักเสบเกิดบริเวณ portal tracts (ลูกศร)

ข) การอักเสบที่ portal tract เซลล์อักเสบประกอบด้วย lymphocytes, eosinophils และ macrophages ท่อน้ำดีมีการบดเจ็บ โดยที่เซลล์บุท่อน้ำดีมีนิวเคลียสซ้อนกัน มีหลายขนาดแตกต่างกัน และพบ lymphocytes ในเซลล์บุท่อน้ำดี (ลูกศร)

ค) การอักเสบของผนังหลอดเลือด portal vein (portal vein endotheilitis) โดย endothelial cells ถูกยกขึ้นหรือขาดออกจากกัน มี lymphocytes อยู่ในผนังหลอดเลือดใต้ endothelium (ลูกศร)

ตารางที่ 4.4 การแบ่งเกรดของ acute cellular rejection ตาม Banff schema (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 16)

ความผิดปกติ	ความรุนแรง	คะแนน
การอักเสบใน portal tract (portal inflammation)	- มีการอักเสบในบาง portal tracts	1
	- มีการอักเสบเกือบทุก portal tracts	2
	- มีการอักเสบเกือบทุก portal tracts ร่วมกับพบ interface hepatitis	3
การอักเสบของท่อน้ำดี (bile duct inflammation)	- ท่อน้ำดีส่วนน้อยมีการอักเสบที่ไม่รุนแรง	1
	- ท่อน้ำดีส่วนใหญ่มีการอักเสบ และท่อน้ำดีบางท่อมีเซลล์ตาย (bile duct degeneration)	2
	- ท่อน้ำดีส่วนใหญ่มีการอักเสบและมีเซลล์ตาย	3
การอักเสบของหลอดเลือด (venous endothelial inflammation)	- พับหลอดเลือดอักเสบ (endotheliitis) ในบาง portal tracts และ/หรือ central venules	1
	- พับหลอดเลือดอักเสบในเกือบทุก portal tracts และ/หรือ central venules	2
	- พับหลอดเลือดอักเสบในเกือบทุก portal tracts และ/หรือ central venules ร่วมกับการอักเสบและเซลล์ตายรอบ central veins (perivenular inflammation และ perivenular hepatocytic necrosis)	3

สรุป

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับมีบทบาทสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย การที่แพทย์มีความเข้าใจในเรื่องจุลพยาธิวิทยาพื้นฐานของตับ จะช่วย

ให้แพทย์วินิจฉัยและวางแผนการรักษาผู้ป่วยได้ถูกต้องเหมาะสมมากยิ่งขึ้น



เอกสารอ้างอิง

1. Saxena R. Microscopic anatomy, basic terms, and elemental lesions. In: Saxena R, editor. Practical hepatic pathology. 1st edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. p. 1-52.
2. Suriawinata AA. Liver. In: Mills SE, editor. Histology for pathologists. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 733-58.
3. Lester SC. Special studies. In: Lester SC, editor. Manual of Surgical Pathology. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 67-156.
4. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:115-28.
5. Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: a comprehensive review. J Autoimmun 2016;73:1-9.
6. Sanghai SR, Shah I, Bhatnagar S, Murthy A. Incidence and prognostic factors associated with biliary atresia in western India. Ann Hepatol 2009;8:120-2.
7. Tan CE, Davenport M, Driver M, Howard ER. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. J Pediatr Surg 1994;29:1459-64.
8. Hashida Y, Yunis EJ. Syndromatic paucity of interlobular bile ducts: hepatic histopathology of the early and endstage liver. Pediatr Pathol 1988;8:1-15.
9. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. J Clin Exp Hepatol 2014;4:25-36.
10. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. J Hepatol 2010;53:170-8.
11. El-Guindi MA, Sira MM, Hussein MH, Ehsan NA, Elsheikh NM. Hepatic immunohistochemistry of bile transporters in progressive familial intrahepatic cholestasis. Ann Hepatol 2016;15:222-9.
12. Vij M, Safwan M, Shanmugam NP, Rela M. Liver pathology in severe multidrug resistant 3 protein deficiency: a series of 10 pediatric cases. Ann Diagn Pathol 2015;19:277-82.
13. Liggi M, Mais C, Demurtas M, Sorbello O, Demelia E, Civolani A, et al. Uneven distribution of hepatic copper concentration and diagnostic value of double-sample biopsy in Wilson's disease. Scand J Gastroenterol 2013;48:1452-8.
14. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of histopathology in autoimmune hepatitis. Dig Dis 2015;33 Suppl 2:53-64.
15. Sharma D, Subbarao G, Saxena R. Hepatoblastoma. Semin Diagn Pathol 2017;34:192-200.
16. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatology 1997;25:658-63.

ภาวะน้ำดีคั่งในทารก Neonatal Cholestasis

วรสุม จงศรีสวัสดิ์

บทนำ

ภาวะน้ำดีคั่งในทารก (neonatal cholestasis หรือ cholestatic jaundice in infancy) เป็นภาวะที่ต้องทำการตรวจค้นเพิ่มเติม เพื่อให้การวินิจฉัยและให้การรักษาที่ถูกต้องในเวลาที่เหมาะสม ทารกที่ยังคงมีตัวเหลืองเมื่ออายุมากกว่า 2 สัปดาห์ควรได้รับการตรวจเลือดเพื่อแยกว่าเป็น indirect หรือ direct hyperbilirubinemia (cholestatic jaundice) แพทย์ควรสามารถแยกภาวะน้ำดีคั่งในทารกออกจากภาวะ indirect/unconjugated hyperbilirubinemia โดยเฉพาะ breast milk jaundice ซึ่งเกิดจากในนมแม่มี β -glucuronidase เปลี่ยน conjugated bilirubin ให้กลายเป็น unconjugated bilirubin ทำให้มีระบบไหลเวียนลำไส้-ตับ (enterohepatic circulation) ของบิลิรูบินเพิ่มขึ้น รวมทั้งอาจมีสารในนมแม่ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการควบคู่ (conjugate)

บิลิรูบิน ทารกที่มี breast milk jaundice จะมีสีปัสสาวะและอุจจาระปกติ

คำนิยาม¹

ภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) หมายถึง ภาวะที่มีการสร้างน้ำดี (bile formation) หรือการไหลของน้ำดี (bile flow) ลดลง ส่งผลให้มีการคั่งค้างของสารต่างๆ ในตับ ซึ่งปกติสารเหล่านี้จะถูกขับถ่ายออกไปในน้ำดี เช่น บิลิรูบิน กรดน้ำดี มักวินิจฉัยภาวะน้ำดีคั่งจากการตรวจเลือดพบ conjugated หรือ direct bilirubin สูงกว่าปกติ ค่า direct bilirubin ที่ได้จากการตรวจวัดด้วยวิธี diazo หรือ van den Bergh จะเป็นค่ารวมของ conjugated bilirubin และ δ -bilirubin (conjugated bilirubin ซึ่ง covalently bound กับอัลบูมิน) หากตรวจวัดด้วยระบบ Ektachem จึงสามารถวัดค่า conjugated bilirubin ได้อย่างแท้จริง



ภาวะน้ำดีคั่งในทารกมักใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากระดับบิลิรูบิน² ดังต่อไปนี้

- ระดับ direct bilirubin มากกว่า 1 มก./ดล. ในกรณีที่ total bilirubin น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./ดล. หรือระดับ direct bilirubin มากกว่าร้อยละ 20 ของ total bilirubin ในกรณีที่ total bilirubin มีค่ามากกว่า 5 มก./ดล. หรือ

- ระดับ conjugated bilirubin มากกว่า 1 มก./ดล. (จากตรวจวัดด้วยระบบ Ektachem) โดยไม่ขึ้นกับระดับ total bilirubin

North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) และ European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) ในปี พ.ศ. 2560 แนะนำให้ประเมินภาวะน้ำดีคั่งในทารกทุกรายที่ยังคงมีตัวเหลืองเมื่ออายุมากกว่า 2 สัปดาห์และส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคตับ¹ ยกเว้นในทารกที่กินนมแม่ มีสีปัสสาวะและอุจจาระปกติ ร่วมกับการตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ อาจติดตามอาการไปอีก 1 สัปดาห์ หากทารกยังคงมีตัวเหลือง จึงพิจารณาตรวจเลือดวัดระดับบิลิรูบิน

ระบาดวิทยา

ข้อมูลในต่างประเทศพบภาวะน้ำดีคั่งในทารกประมาณ 1 ต่อ 2500 ของทารกเกิดมีชีพ¹

สาเหตุ

ภาวะน้ำดีคั่งในทารกอาจเกิดจากความผิดปกติของทางเดินน้ำดี (biliary) หรือตับ (hepatocellular) รวมทั้ง multisystem diseases ดังแสดงในตารางที่ 5.1 การศึกษาทารกที่มีน้ำดีคั่งจำนวน 1,692 คน พบว่าเกิดจากตับอักเสบในทารกที่ไม่รู้สาเหตุ (idiopathic

neonatal hepatitis) ร้อยละ 26 โรคท่อน้ำดีตีบตัน ร้อยละ 26 การติดเชือร้อยละ 11.5 และการได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ (total parenteral nutrition-associated cholestasis) ร้อยละ 6³ ปัจจุบันมีความก้าวหน้าในการตรวจด้วย next-generation DNA sequencing ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคตับที่ทำให้เกิดภาวะน้ำดีคั่งในทารกได้ถูกต้องแม่นยำ และการวินิจฉัยตับอักเสบในทารกที่ไม่รู้สาเหตุลดน้อยลงไปเป็นลำดับ

การวินิจฉัย

อาศัยการถามประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้

ประวัติ

ควรถามประวัติครอบครัว การเจ็บป่วยของแม่ ขณะตั้งครรภ์ การคลอด และประวัติของผู้ป่วย ซึ่งช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคต่าง ๆ (ตารางที่ 5.2) เช่น อายุที่เริ่มมีตัวเหลือง ประวัติการมีปัสสาวะสีเข้ม และอุจจาระสีซีดซึ่งบ่งชี้ภาวะน้ำดีคั่ง การได้รับยาหรืออาหารทางหลอดเลือดดำ อาการรุ่มนอกระหว่างจากตัวเหลืองที่บ่งชี้ความจำเป็นในการดูแลรักษาอย่างเร่งด่วน เช่น ไข้ อาเจียน ชี้น ชัก ไม่กินนมหรือเลือดออกผิดปกติ เป็นต้น ซึ่งอาการดังกล่าวอาจมีสาเหตุจากการติดเชื้อ ตับวายเฉียบพลัน โรคตับเมแทบอลิก หรือโรคต่อมไร้ท่อ ควรรีบให้การดูแลรักษาเบื้องต้นในทารกที่มีอาการดังกล่าว และส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม

การสอบถามข้อมูลเรื่องสีอุจจาระจากพ่อแม่ของผู้ป่วยอาจมีความผิดพลาดได้ แพทย์ควรตรวจสอบสีอุจจาระและปัสสาวะของผู้ป่วยด้วยตนเองอย่างใกล้ชิดตามมีการศึกษาพบว่าแพทย์และพยาบาลที่ดูแลเด็กสามารถวินิจฉัยอุจจาระสีซีดได้ถูกต้อง

ตารางที่ 5.1 สาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทารก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

ความผิดปกติของทางเดินน้ำดี	ความผิดปกติของตับ	ความผิดปกติหลายระบบ
- ท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia)	- Bile acid synthesis defects	- Alagille syndrome
- Choledochal cyst	- Bile acid conjugation defects	- Panhypopituitarism
- Choledocholithiasis, gallstone	- Progressive familial intra-hepatic cholestasis type 1-3	- Congenital disorders of glycosylation
- Congenital perforation of the common bile duct	- Tight junction protein 2 deficiency	- Trisomy 21
- Neonatal sclerosing cholangitis	- โรคในกลุ่มเมแทบอลิซึมผิดปกติแต่กำเนิด (inborn errors of metabolism)	- Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome
- Inspissated bile plug syndrome	- Transient neonatal cholestasis (neonatal hepatitis)	- Mitochondrial disorders
- Non-syndromic paucity of bile ducts	- α -1-antitrypsin deficiency	- Cystic fibrosis
	- Parenteral nutrition	- โรคติดเชื้อ

เพียงร้อยละ 63⁴ การใช้ stool color card (รูปที่ 5.1) ช่วยทำให้พ่อแม่ทราบว่าทารกมีสัญญาณผิดปกติและนำทารกมาปรึกษาแพทย์ การศึกษาในประเทศได้ค้นพบว่าระบบการคัดกรองสัญญาณโดยการใส่รูป stool color card เข้าไว้ในสมุดบันทึกสุขภาพของ

ทารกมีความไวในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันก่อนทารกอายุ 60 วันได้สูงถึงร้อยละ 97 และช่วยเพิ่มอัตราการทำ Kasai operation ก่อนทารกอายุ 60 วัน⁵ ทำให้เพิ่มโอกาสประสบความสำเร็จจากการทำ Kasai operation กล่าวคือ สามารถระบายน้ำดีลงสู่ลำไส้ได้

ตารางที่ 5.2 ประวัติที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

ประวัติ	ความผิดปกติ/ภาวะ/โรค
ครอบครัว	
การแต่งงานในเครือญาติ	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นโรคที่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เช่น โรคตับเมแทบอลิก
ตัวเหลืองจากภาวะน้ำดีคั่ง	Cystic fibrosis, α -1-antitrypsin deficiency, progressive familial intrahepatic cholestasis, Alagille syndrome
แม่มีทารกในครรภ์เสียชีวิต หรือมีบุตรเสียชีวิต หลังเกิดไม่นาน	Gestational alloimmune liver disease
Spherocytosis และ hemolytic diseases อื่น	Aggravate conjugated hyperbilirubinemia
Prenatal	
ผลตรวจอัลตราซาวนด์ผิดปกติ	ท่อน้ำดีโป่งพอง (choledochal cyst) นิ่วน้ำดี (cholelithiasis) ม้ามผิดปกติ (ใน biliary atresia splenic malformation syndrome)
แม่มีภาวะน้ำดีคั่ง	Heterozygotes for PFIC gene mutations, mitochondrial disorders
Acute fatty liver of pregnancy	Neonatal long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency
แม่มีการติดเชื้อ	การติดเชื้อในครรภ์กลุ่ม TORCH และซิฟิลิส
ผู้ป่วย	
Small for gestational age	การติดเชื้อในครรภ์กลุ่ม TORCH และซิฟิลิส
การติดเชื้อ	Urinary tract infection, sepsis-related cholestasis, CMV และซิฟิลิส
โภชนาการ เช่น ชนิดของนม การได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ	Galactosemia, hereditary fructose intolerance, parenteral nutrition-associated liver disease
การเจริญเติบโตผิดปกติ	โรคพันธุกรรมและเมแทบอลิก
อาเจียน ท้องร่วง	โรคตับเมแทบอลิก เช่น galactosemia การติดเชื้อแบคทีเรีย
ซีมี ไม่กินนม	การติดเชื้อแบคทีเรีย โรคตับเมแทบอลิก ภาวะขาดไทรอยด์ (hypothyroidism), panhypopituitarism
การมองเห็นผิดปกติ	Septo-optic dysplasia
การได้ยินผิดปกติ	PFIC1, TJP2 deficiency
เคยมีเม็ดเลือดแดงแตกจาก ABO หรือ Rh incompatibility	Inspissated bile plug syndrome

CMV, cytomegalovirus; PFIC1, progressive familial intrahepatic cholestasis type 1; TJP2, tight-junction protein 2; TORCH, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex



รูปที่ 5.1 ก) รูปสีอุจจาระของทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่งและทารกปกติ

ข) และ ค) รูปสีอุจจาระในสมุดบันทึกสุขภาพแม่และเด็กของกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข (ดูรูปสีหน้า 354)

การตรวจร่างกาย

ควรตรวจร่างกายทุกระบบ หากพบความผิดปกติอาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคต่าง ๆ (ตารางที่ 5.3) เช่น ทารกที่เป็น septo-optic dysplasia ไม่สามารถจ้องและมองตามสิ่งของได้ หากตรวจหัวใจพบเสียงฟู่ (murmur) บ่งชี้ Alagille syndrome หรือโรคท่อน้ำดีตีบตัน

น้ำดีตีบตันที่มีความผิดปกติของหัวใจร่วมด้วย ภาวะ right heart failure อาจทำให้มี hepatic venous outflow ผิดปกติ ส่งผลให้ตรวจพบตับโตและตัวเหลืองได้ มักตรวจพบตับโตและค่อนข้างแข็ง (firm) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน หากตรวจพบม้ามโตในทารกอายุน้อยกว่า 2-4 สัปดาห์บ่งชี้โรคเลือดหรือ storage disease

ตารางที่ 5.3 การตรวจร่างกายที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในทารกที่มีภาวะน้ำตาลคั่ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

การตรวจร่างกาย	ความผิดปกติ/ภาวะ/โรค
การประเมินทั่วไป	ทารกที่มีการติดเชื้อหรือโรคตับเมแทบอลิก มักดูป่วยมาก ซึม ไม่กินนม ส่วนทารกที่เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันมักดูสบายดี
การเจริญเติบโต	ทารกที่มีการติดเชื้อในครรภ์กลุ่ม TORCH หรือโรคตับเมแทบอลิกมักมีน้ำหนักน้อย เติบโตช้า
ลักษณะทั่วไป	Alagille syndrome พบ dysmorphic features (broad nasal bridge, triangular facies และ deep-set eyes) ซึ่งอาจพบลักษณะดังกล่าวเมื่อทารกอายุมากกว่า 6 เดือน ⁶
ตา	- Cataracts พบในการติดเชื้อ rubella, galactosemia - Cherry-red spot พบใน Niemann-Pick disease - Chorioretinitis พบในการติดเชื้อ CMV, toxoplasmosis - Posterior embryotoxon พบใน Alagille syndrome - ตาบอด ตากระตุก (nystagmus) พบใน septo-optic dysplasia
การได้ยิน	ผิดปกติใน congenital infections, PFIC1, TJP2 deficiency, mitochondrial disorders
หัวใจ เช่น เสียงฟู่ อาการแสดงของภาวะหัวใจวาย	โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด พบใน Alagille syndrome, biliary atresia splenic malformation syndrome
ท้อง	ท้องมาน หลอดเลือดดำที่ผนังหน้าท้อง ขนาดและ consistency ของตับและม้าม ก้อนในท้อง ไส้เลื่อนสะดือ (umbilical hernia)
ระบบประสาท	ความตึงตัว (tone) และการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ
อวัยวะเพศ	องคชาติเล็ก (micropenis) พบใน panhypopituitarism
ทวารหนัก	คูสิอุจจาระ ถ้ามีสีเหลืองอ่อนหรือซีดพบในภาวะท่อน้ำดีอุดตัน

PFIC1, progressive familial intrahepatic cholestasis type 1; TJP2, tight-junction protein 2

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

มีเป้าหมายเพื่อการวินิจฉัยโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคที่ต้องได้รับการรักษาในเวลาที่เหมาะสม เช่น โรคท่อน้ำดีตีบตัน และเพื่อประเมินความรุนแรงของโรคตับ การส่งตรวจในลำดับนี้ ได้แก่

- ตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count) ในกรณีสงสัยการติดเชื้อ หากพบเกล็ดเลือดต่ำหรือเม็ดเลือดขาวต่ำ ควรคิดถึงการติดเชื้อไวรัส เช่น CMV, parvovirus B19

- ตรวจปัสสาวะและเพาะเชื้อ ช่วยวินิจฉัยการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ ตรวจ reducing substances ในกรณีสงสัย galactosemia, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)

- ตรวจระดับน้ำตาลในเลือด หากพบน้ำตาลต่ำในเลือดบ่งชี้ถึงภาวะตับวายเฉียบพลัน โรคตับเมแทบอลิก หรือ panhypopituitarism

- เพาะเชื้อในเลือด ในกรณีสงสัย septicemia

- ตรวจการทำงานของตับ (liver function test) ได้แก่ total และ direct bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl-transferase (GGT), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR) และอัลบูมิน ค่า AST, ALT สูงบ่งชี้การอักเสบของเซลล์ตับ แต่มักไม่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ส่วน ALP และ GGT สูงมากพบในภาวะทางเดินน้ำดีอุดตัน ค่า GGT ปกติหรือต่ำพบในโรค inborn errors of bile acid synthesis, progressive familial intrahepatic

cholestasis (PFIC) type 1 และ 2, tight-junction protein 2 deficiency และ Arthrogryposis-Renal-Cholestasis (ARC) syndrome ค่า PT และ INR ที่ผิดปกติโดยไม่สามารถแก้ไขด้วยการฉีดวิตามินเคบ่งชี้ภาวะตับวายเฉียบพลัน gestational alloimmune liver disease, sepsis หรือโรคตับเมแทบอลิก หากพบอัลบูมินต่ำบ่งชี้โรคตับรุนแรงหรือเรื้อรัง

- ตรวจการทำงานของต่อมไทรอยด์ (thyroid stimulating hormone, thyroxine) ในกรณีสงสัยภาวะขาดไทรอยด์

- ตรวจ α -1-antitrypsin protease inhibitor phenotype (Pi typing) ในกรณีสงสัย α -1-antitrypsin deficiency แต่ในประเทศไทยอาจไม่จำเป็นต้องส่งตรวจ วรณช จงศรีสวัสดิ์และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคตับชนิดต่าง ๆ จำนวน 69 คน พบว่าร้อยละ 92 มีฟีโนไทป์ปกติ และไม่พบ PiZZ, PiSZ และ PiSS ซึ่งเป็นชนิดที่ทำให้เกิดตัวเหลืองในโรค α -1-antitrypsin deficiency⁷

- ตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องหลังจากให้ทารกนอนอย่างน้อย 4 ชั่วโมง เพื่อให้ถุงน้ำดีไม่หดตัว ควรส่งตรวจในผู้ป่วยที่มีตัวเหลืองจากภาวะน้ำดีคั่ง ช่วยวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีโป่งพอง (รูปที่ 3.2) นิ้วในท่อน้ำดี ตะกอนนิ่ว (bile sludge) ความผิดปกติของตับ ม้าม และหลอดเลือดในช่องท้อง ใน biliary atresia splenic malformation syndrome อาจตรวจพบ abdominal heterotaxy, midline liver, polysplenia, asplenia และ preduodenal portal vein การตรวจไม่พบถุงน้ำดีไม่จำเพาะกับโรคท่อน้ำดีตีบตัน การใช้ลักษณะความผิดปกติต่าง ๆ ร่วมกัน



ช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดี ตีบตัน⁸⁻¹¹ การตรวจไม่พบ triangular cord sign ร่วมกับการมีถุงน้ำดีรูปร่างปกติมี negative predictive value ประมาณร้อยละ 92 ในการแยกโรคท่อน้ำดี ตีบตันออก⁸ การศึกษาที่ใช้ความผิดปกติหลายอย่าง ร่วมกัน (รูปที่ 3.3) ได้แก่ ตรวจพบ triangular cord sign ผนังและรูปร่างของถุงน้ำดีผิดปกติ ไม่เห็นท่อน้ำดีร่วม (common bile duct) และหลอดเลือดแดงเฮพาติคขนาดใหญ่กว่าปกติ มีความถูกต้อง (accuracy) ในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดี ตีบตันสูงถึงร้อยละ 98⁹ อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของการตรวจ อัลตราซาวนด์ คือ ต้องอาศัยความชำนาญเฉพาะของผู้ตรวจ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการตามโรคที่สงสัยจากอาการทางคลินิก

การส่งตรวจในลำดับนี้ ได้แก่

- โรคตับเมแทบอลิก ส่งตรวจ serum ammonia, lactate, cholesterol, red blood cell galactose-1-phosphate uridyltransferase, urine for succinylacetone and organic acids, urine for bile salt species profiling

- โรคติดเชื้อ ส่งตรวจ PCR สำหรับ CMV, herpes simplex virus (HSV) เนื่องจากมีความแม่นยำมากกว่าการตรวจแอนติบอดี ตัวอย่างเช่น การวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV แต่กำเนิดโดยการตรวจ IgM ในเลือดในช่วงอายุ 3 สัปดาห์แรก ถึงแม้จะมีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 100 แต่มีความไวต่ำเพียงร้อยละ 20-70¹² ในขณะที่การตรวจ CMV PCR ในเลือดมีความไวประมาณร้อยละ 70-100 และความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 99 ส่วนการตรวจ CMV PCR

ในปัสสาวะมีความไวและความจำเพาะสูงมากกว่าร้อยละ 97 การวินิจฉัยการติดเชื้อ HSV ด้วยการตรวจ PCR ในเลือด น้ำไขสันหลัง ตุ่มพอง (vesicle) nasopharyngeal หรือ conjunctival swab มีความไวมากกว่าร้อยละ 95 และความจำเพาะร้อยละ 100 ตามลำดับ¹² ในกรณีสงสัยติดเชื้อซิฟิลิสควรส่งตรวจ VDRL¹³ การตรวจ TORCH serology โดยรวมได้ประโยชน์น้อยจึงไม่แนะนำให้ส่งตรวจ¹² การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีในทารกแรกเกิดส่วนใหญ่ไม่ทำให้เกิดอาการตัวเหลือง¹³ ยกเว้นทารกที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีบางรายอาจเกิดตับวายเฉียบพลันในช่วงอายุ 3-4 เดือน ส่วนไวรัสตับอักเสบบีไม่ทำให้เกิดตับอักเสบบีในทารกแรกเกิด จึงไม่แนะนำให้ตรวจ serology ของไวรัสตับอักเสบบี ควรตรวจเฉพาะในรายที่แม่มีการติดเชื้อก่อนคลอด เช่น แม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 1-2 สัปดาห์ก่อนคลอด

- โรคพันธุกรรม ส่งตรวจยีน หรือ exome sequencing หากสงสัยโรค cystic fibrosis ซึ่งพบได้น้อยมากในประเทศไทย อาจส่งตรวจ sweat chloride analysis, serum immunoreactive trypsinogen level หรือยีน *CFTR*

- การตรวจทางรังสีวิทยา เช่น ถ่ายภาพรังสีกระดูกสันหลังในรายที่สงสัย Alagille syndrome ถ่ายภาพรังสีหรืออัลตราซาวนด์ศีรษะในกรณีศีรษะเล็กและสงสัยการติดเชื้อ CMV¹⁴ ถ่ายภาพรังสีกระดูกแขนขาในรายที่สงสัยการติดเชื้อซิฟิลิส เป็นต้น

- การบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) ในรายที่สงสัยโรคท่อน้ำดี ตีบตันที่มีความผิดปกติของหัวใจหรือ Alagille syndrome

- การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ (hepato-biliary scintigraphy) เช่น technetium-99m diisopropyl iminodiacetic acid (DISIDA) scan ในกรณีที่สารไอโซโทปถูกขับออกมาในลำไส้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังฉีด DISIDA เข้าหลอดเลือดดำ สามารถแยกโรคท่อน้ำดีตีบตันออกไปได้ ช่วยหลีกเลี่ยงการส่องตรวจที่รุกราน (invasive) เช่น intraoperative cholangiography แต่หากตรวจไม่พบสารไอโซโทปในลำไส้ อาจเกิดจากภาวะทางเดินน้ำดีอุดตันหรือเกิดจากโรคในตับ (intrahepatic cholestasis) (รูปที่ 3.12 และ 3.13) การตรวจ hepatobiliary scintigraphy มีความไวในการแยกโรคท่อน้ำดีตีบตันและกลุ่มที่มีสาเหตุจากโรคในตับได้ประมาณร้อยละ 96 แต่มีความจำเพาะเพียงร้อยละ 70^{15,16} การให้ phenobarbital 5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 5 วันก่อนการตรวจอาจช่วยเพิ่มความแม่นยำขึ้น¹⁷ การศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ไม่พบประโยชน์จากการให้ phenobarbital ก่อนการตรวจ¹⁸ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทยซึ่งผู้ป่วยทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่งมักถูกส่งต่อมาตรวจเพิ่มเติมเมื่ออายุมากกว่า 60 วัน การให้ยาก่อนการตรวจอาจยังทำให้การวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันล่าช้าออกไปอีก

- การถ่ายภาพรังสีท่อน้ำดี (cholangiography) เป็นการตรวจเพื่อแสดงให้เห็น patency ของท่อน้ำดีภายนอกตับ ซึ่งช่วยแยกโรคท่อน้ำดีตีบตัน การตรวจ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันร้อยละ 86-100 และ 87-94^{19,20} ในประเทศไทยยังไม่สามารถทำการตรวจ ERCP ในทารกแรกเกิดได้ การตรวจ magnetic resonance

cholangiopancreatography (MRCP) มีความไวสูงถึงร้อยละ 99 แต่มีความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันเพียงร้อยละ 36²¹ ส่วนการตรวจ percutaneous transhepatic cholecysto-cholangiography (PTCC) อาจไม่สามารถแสดงการอุดตันของท่อน้ำดีส่วนต้นได้²² ดังนั้นในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ส่งตรวจ ERCP, MRCP และ PTCC ในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน

- การเจาะเนื้อตับ (percutaneous liver biopsy) มีความแม่นยำสูงในการวินิจฉัยโรคในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง ผู้ป่วยร้อยละ 90-95 ได้รับการวินิจฉัยแยกโรคท่อน้ำดีตีบตันได้ถูกต้องโดยพยาธิแพทย์ที่มีประสบการณ์ ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการผ่าตัดได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำดีคั่งจากโรคภายในตับ²³ การวิเคราะห์อภิมานพบว่า การเจาะเนื้อตับมีความไวและความจำเพาะสูงที่สุดในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจค้นวิธีอื่น¹⁵ (ตารางที่ 5.4) ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรคท่อน้ำดีตีบตันประกอบด้วย bile duct proliferation, bile plugs มีพังผืดที่ portal tract หรือรอบ ๆ lobule โดยไม่พบพังผืดที่ sinusoids²⁴ (รูปที่ 4.11) ใน idiopathic neonatal hepatitis จะพบ lobular disarray เซลล์อักเสบสะสมบริเวณ portal tracts, bile ductules ปกติหรือผิดปกติเล็กน้อย และพบ multinucleated giant cells (รูปที่ 4.12) อาจพบ multinucleated giant cells ได้ในโรคท่อน้ำดีตีบตันประมาณร้อยละ 20-50^{25,26} ใน Alagille syndrome และ nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts พบท่อน้ำดีขนาดเล็กมีจำนวนน้อยกว่าปกติ (รูปที่ 4.13) ส่วนในการติดเชื้อไวรัส CMV และ herpes

simplex อาจพบ viral inclusion (รูปที่ 4.15) ข้อควรระวัง คือ หากเจาะเนื้อตับก่อนอายุ 6 สัปดาห์ อาจไม่พบลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรคท่อน้ำดี ตีบตันดังกล่าวข้างต้น ทำให้วินิจฉัยผิดพลาดได้ จึงอาจจำเป็นต้องเจาะเนื้อตับซ้ำ หากยังไม่ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน²³ นอกจากนี้การเจาะเนื้อตับยัง

สามารถประเมินปริมาณพังผืดในตับ ช่วยตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา และช่วยบอกพยากรณ์โรคหลังการผ่าตัดในโรคท่อน้ำดีตีบตัน ตัวอย่างเช่น หากพบพังผืดปริมาณมากในตับหรือตับแข็ง อาจตัดสินใจไม่ทำ Kasai operation และรอทำผ่าตัดปลูกถ่ายตับแทน²⁷

ตารางที่ 5.4 การเปรียบเทียบการตรวจค้นในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 15)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ความไว		ความจำเพาะ	
	ร้อยละ	95% CI	ร้อยละ	95% CI
การเจาะเนื้อตับ	98	96-99	93	89-95
Hepatobiliary scintigraphy	96	94-97	73	70-76
Magnetic resonance cholangiopancreatography	96	92-98	58	51-65
อัลตราซาวนด์	77	74-80	93	91-94

CI, confidence interval

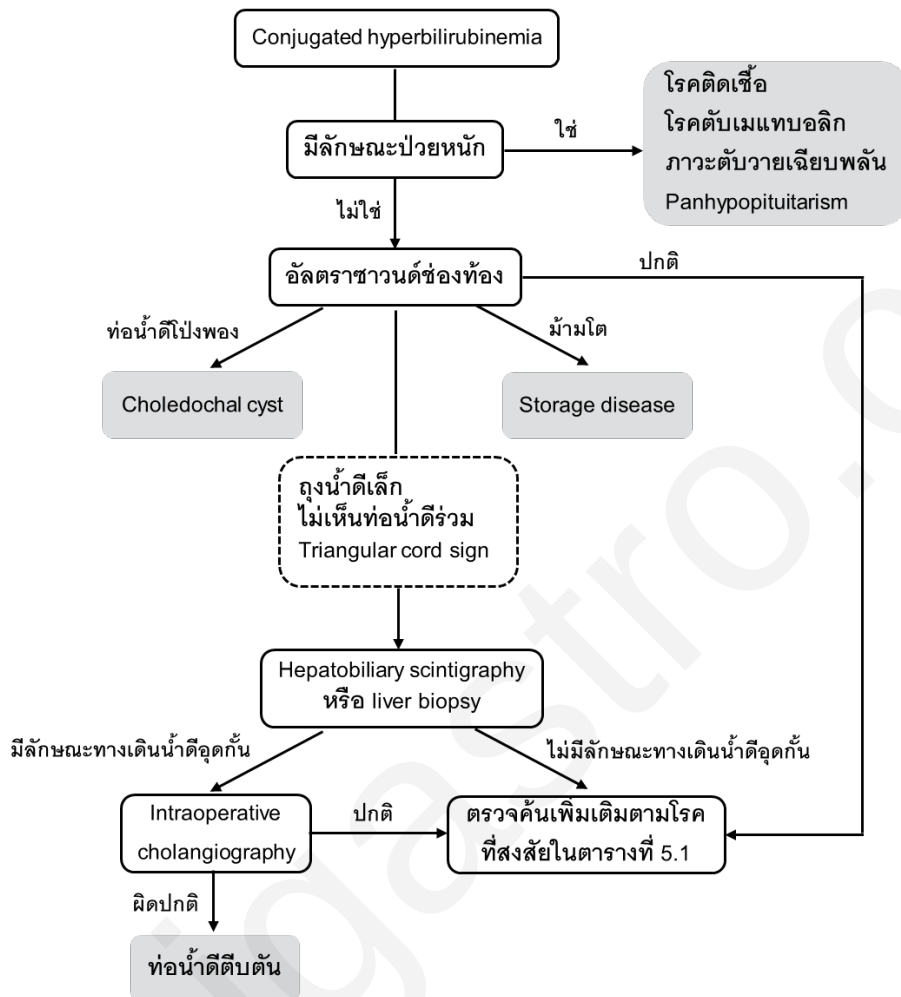
- Intraoperative cholangiography (IOC) เป็นวิธีตรวจมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน การตรวจนี้ทำโดยกุมารศัลยแพทย์ผ่าตัดช่องท้องเพื่อตรวจสอบลักษณะของท่อน้ำดีภายนอกตับ วิธีการตรวจทำโดยฉีดสารทึบรังสีเข้าไปในถุงน้ำดี หากไม่พบสารทึบรังสีผ่านเข้าไปในตับหรือลงไปสู่ลำไส้ ศัลยแพทย์จะขยายแผลผ่าตัดและทำ Kasai operation ต่อไป ในโรคท่อน้ำดีตีบตันชนิดที่ 3 มักมีถุงน้ำดีเล็กมากหรือเป็นพังผืด ทำให้ไม่สามารถฉีดสารทึบรังสีได้ ใน Alagille syndrome และ cystic fibrosis อาจพบลักษณะของ IOC คล้ายกับในโรคท่อน้ำดีตีบตันได้ IOC เป็นการตรวจที่รุกรานจึงพิจารณาทำในกรณีที่ผลการ

ตรวจค้นอื่น ๆ ยังไม่สามารถแยกโรคท่อน้ำดีตีบตันได้

- การตรวจค้นในกลุ่มโรคตับเมแทบอลิก ดูรายละเอียดในบทที่ 7

- การตรวจทางอณูพันธุศาสตร์²⁸ เช่น การวิเคราะห์การกลายพันธุ์ (mutation analysis), whole exome sequencing ช่วยในการวินิจฉัยโรคพันธุกรรม

การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญที่สุดในทารกที่มีภาวะน้ำคั่งทรวงอก คือ กลุ่มโรคที่ต้องรักษาโดยเร่งด่วน ได้แก่ โรคติดเชื้อ โรคตับเมแทบอลิก ภาวะตับวายเฉียบพลัน รวมทั้งโรคที่ต้องรักษาภายในเวลาที่เหมาะสม คือ โรคท่อน้ำดีตีบตัน แนวทางการตรวจค้นเพิ่มเติมในทารกที่มีภาวะน้ำคั่งแสดงในรูปที่ 5.2



รูปที่ 5.2 แนวทางการตรวจค้นเพิ่มเติมในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13, 29)

โรคที่เป็นสาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทารก โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia, BA)

ดูรายละเอียดในบทที่ 6

โรคท่อน้ำดีโป่งพอง (choledochal cyst)³⁰

เป็นความผิดปกติแต่กำเนิดที่มีการโป่งพองของท่อน้ำดีซึ่งเกิดได้ทั้งท่อน้ำดีภายนอกและภายในตับ สันนิษฐานว่าเกิดจากมีความผิดปกติของทางเชื่อมต่อของท่อน้ำดีและท่อตับอ่อน (anomalous

pancreaticobiliary union) ทำให้น้ำดีไหลย้อนกลับเข้าสู่ท่อน้ำดี หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและผ่าตัดรักษา อาจเกิดตับแข็งหรือมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) ได้

อาการแสดงในวัยทารกคล้ายโรคท่อน้ำดีตีบตัน คือ ตัวเหลือง อูจาระสีซีด ส่วนอาการแสดงในเด็กโต ได้แก่ ตัวเหลือง ปวดท้อง และมีก้อนในท้อง บางรายอาจมาด้วยอาการของท่อน้ำดีอักเสบ (cholangitis) ได้แก่ ไข้ ตัวเหลือง การตรวจเลือดอาจพบตับอักเสบ

หรือตับอ่อนอักเสบ ภาวะแทรกซ้อนอื่นที่พบ³¹ ได้แก่ ท่อน้ำดีแตกและนิ่วในท่อน้ำดี

การวินิจฉัยอาศัยการตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องพบท่อน้ำดีขยายขนาดหรือมีลักษณะเป็นถุง (cyst) ลักษณะที่พบจากอัลตราซาวนด์ต้องแยกจากโรคท่อน้ำดีตีบตันชนิดที่ 1 ซึ่งมีการตีบตันของท่อน้ำดีร่วมส่วนปลายร่วมกับมีท่อน้ำดีร่วมส่วนต้นมีลักษณะเป็นถุง (cystic dilation) ชนิดของท่อน้ำดีโป่งพองแบ่งตาม Todani classification (รูปที่ 5.3)³² ประกอบด้วย

- ชนิดที่ 1 fusiform หรือ cystic dilatation ของท่อน้ำดีภายนอกตับ พบชนิดนี้บ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 80-90
- ชนิดที่ 2 ท่อน้ำดีภายนอกตับมี diverticulum
- ชนิดที่ 3 cystic dilatation ของท่อน้ำดีส่วนที่อยู่ในดูโอเดนิม (choledochoceles)
- ชนิดที่ 4 multiple fusiform หรือ cystic dilatations ของท่อน้ำดีทั้งภายนอกและภายในตับ
- ชนิดที่ 5 multiple cystic dilatations ของท่อน้ำดีภายในตับ (Caroli disease)

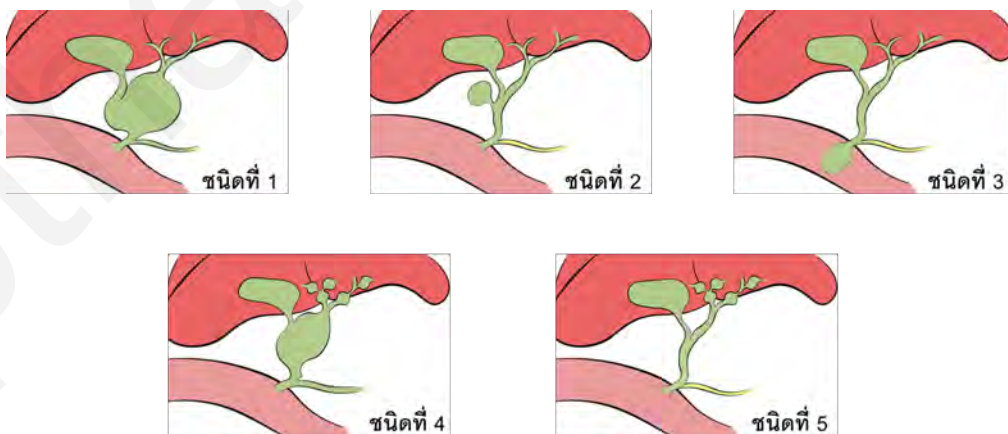
การรักษา คือ การผ่าตัดท่อน้ำดีส่วนที่โป่งพองออก (complete cyst excision) และต่อทางเดินน้ำดี (Roux-en-Y hepaticojejunostomy หรือ hepaticoduodenostomy)

นิ่วในถุงน้ำดี (gallstones)^{13,29}

พบน้อยในทารก อาจพบได้ในทารกที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด เกิดก่อนกำหนด ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน ความผิดปกติของทางเดินน้ำดีแต่กำเนิด หรือโรคที่มีเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic disease) การรักษาในรายที่มีการอุดตันทางเดินน้ำดีใช้ ursodeoxycholic acid ขนาด 20 มก./กก./วัน ถ้าใช้ยารักษาไม่ได้ผลหรือเกิดท่อน้ำดีอักเสบต้องรักษาด้วย percutaneous transhepatic cholangiography และ lavage ท่อน้ำดี หรือการผ่าตัด cholecystectomy

Spontaneous perforation of the common bile duct¹³

พบได้ทั้งในช่วงก่อนคลอดและหลังเกิด ผู้ป่วยอาจมาด้วยไข้ ตัวเหลืองเนื่องจากมี biliary peritonitis



รูปที่ 5.3 ชนิดของท่อน้ำดีโป่งพองแบ่งตาม Todani classification (ดูรูปสีหน้า 355)

การวินิจฉัยใช้การเจาะท้อง (abdominal paracentesis) พบน้ำดีในน้ำช่องท้อง (biliary ascites) การรักษา คือ ใส่สายระบายน้ำในช่องท้อง หากมีท่อน้ำดีอุดตัน ต้องรักษาด้วยการผ่าตัดแก้ไขท่อน้ำดีอุดตัน

***Inspissated bile plug syndrome*¹³**

มักพบตามหลังภาวะเม็ดเลือดแดงแตกอย่างรุนแรง เช่น หมู่เลือด Rh หรือ ABO incompatibility, sickle cell disease อาจพบในทารกเกิดก่อนกำหนด ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด หรือ เป็นโรค cystic fibrosis การรักษาใช้ ursodeoxycholic acid หากมีการอุดตันทางเดินน้ำดีเป็นเวลานาน อาจเกิด ฟังฟิดในตับ ซึ่งต้องรักษาด้วยการทำ percutaneous lavage หรือผ่าตัด

***Non-syndromic paucity of bile ducts*¹³**

ภาวะนี้พบท่อน้ำดีในตับลดจำนวนลง ซึ่ง สาเหตุอาจเกิดจากโรคต่าง ๆ ได้แก่

- เกิดก่อนกำหนด
- การติดเชื้อ เช่น ซิฟิลิส cytomegalovirus, rubella
- โรคเมแทบอลิก เช่น α -1-antitrypsin deficiency, cystic fibrosis, Zellweger syndrome
- โรคต่อมไร้ท่อ เช่น hypopituitarism
- โครโมโซมหรือพันธุกรรมผิดปกติ เช่น trisomy 18, 21, progressive familial intrahepatic cholestasis type 1
- Neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis
- Severe idiopathic neonatal hepatitis
- ไม่รู้สาเหตุ (idiopathic bile duct paucity)

โรคนี้มีการพยากรณ์โรคไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับ Alagille syndrome ผู้ป่วยจะมีน้ำดีคั่งอย่างรุนแรง และมีการดำเนินโรคเป็นโรคตับเรื้อรัง

***โรคติดเชื้อ*^{1,13}**

- การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) เป็นการติดเชื้อแต่กำเนิดที่พบบ่อยที่สุด ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ประมาณร้อยละ 5-10 มีอาการแสดงต่าง ๆ ได้แก่ น้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์ ศีรษะเล็ก หูหนวก ตัวเหลือง ตับม้ามโต จุดเลือดออกที่ผิวหนัง periventricular calcifications และ chorioretinitis การวินิจฉัยใช้ การตรวจ PCR หรือเพาะเชื้อในปัสสาวะ ซึ่งควรตรวจ ภายในอายุ 4 สัปดาห์ การรักษาด้วย ganciclovir หรือ valganciclovir เป็นเวลานานอย่างน้อย 6 สัปดาห์ช่วยลดความผิดปกติของระบบประสาทและการได้ยินในระยะยาว ส่วนอาการทางตับมักหายได้เอง

- การติดเชื้อ herpes simplex virus (HSV) ทั้ง type 1 และ 2 สามารถทำให้เกิดตับอักเสบ ตับวาย ติดเชื้อแพร่กระจาย (disseminated infection) และอวัยวะหลายระบบล้มเหลว (multiorgan failure) ผู้ป่วยมักมีอาการที่ไม่จำเพาะภายในอายุ 2 สัปดาห์ โดยอาจไม่พบตุ่มน้ำที่ผิวหนัง การวินิจฉัยใช้การตรวจ PCR จากตุ่มน้ำที่ผิวหนังหรือจากเลือด การรักษาใช้ acyclovir

- การติดเชื้อ rubella พบการติดเชื้อแต่กำเนิด ได้น้อย ลักษณะทางคลินิกที่พบ ได้แก่ เจริญเติบโตช้า (intrauterine growth retardation) สติปัญญา บกพร่อง หูหนวก ต้อกระจก chorioretinitis หัวใจพิการแต่กำเนิด (patent ductus arteriosus หรือ pulmonary artery stenosis) ตับม้ามโต ตรวจเลือด พบเลือดจาง เกล็ดเลือดต่ำ การวินิจฉัยใช้การตรวจ แอนติบอดี ไม่มีการรักษาจำเพาะ

- การติดเชื้อ toxoplasmosis พบการติดเชื้อ แต่กำเนิดได้น้อย ลักษณะทางคลินิกที่พบ ได้แก่ ศีรษะเล็ก hydrocephalus, intracranial calcification,

chorioretinitis ชัก ตากระตุก ตัวเหลือง ตับม้ามโต อาจพบมีปอดอักเสบรุนแรง การวินิจฉัยใช้การตรวจ แอนติบอดี การรักษาด้วย spiramycin อาจป้องกันการเกิดโรคระบบประสาทและโรคตับที่รุนแรง

- การติดเชื้อซิฟิลิส ลักษณะทางคลินิกที่พบ ได้แก่ เจริญเติบโตช้า น้ำมูกเรื้อรัง (snuffles) ผื่นที่ฝ่ามือฝ่าเท้า ต่อม้ำเหลืองโต ตัวเหลือง ตับโต periostitis การวินิจฉัยใช้การตรวจ VDRL และ antitreponemal antibodies การรักษาใช้ penicillin
- การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะน้ำตาลคั่งในทารกได้

โรคตับเมแทบอลิก

โรคที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลคั่งในทารก ได้แก่ tyrosinemia, galactosemia (ดูรายละเอียดในบทที่ 7)

โรคพันธุกรรม

Alagille syndrome^{13,29,33}

เป็นโรคที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant พบประมาณ 1 ต่อ 30,000 ของทารกเกิดมีชีพ โรคนี้เกิดจากความผิดปกติใน Notch signaling pathway ผู้ป่วยร้อยละ 95 พบการกลายพันธุ์ของยีน *JAG1*

และส่วนน้อยพบการกลายพันธุ์ของยีน *NOTCH2*

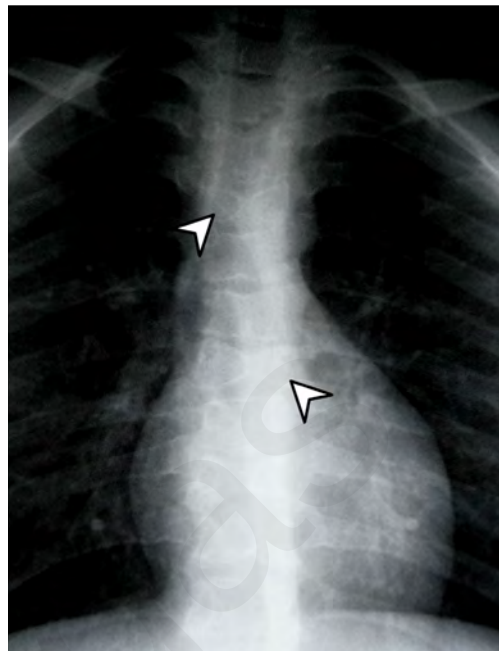
อาการแสดงเกิดจากความผิดปกติของอวัยวะหลายระบบ ผู้ป่วยจะมีตัวเหลืองจากน้ำตาลคั่งภายในอายุ 3 เดือนเนื่องจากมีท่อน้ำดีในตับลดลง (paucity of interlobular bile ducts) มีอาการคัน มีลักษณะหน้าตาจำเพาะ ได้แก่ หน้าผากโหนก ตาลึกและห่างจากกัน จมูกแพบ (saddle nose) คางแหลมยื่น ทำให้ใบหน้าเป็นรูปสามเหลี่ยม (รูปที่ 5.4) ลักษณะหน้าตาจำเพาะนี้อาจไม่ชัดเจนในวัยทารก อาการทางหัวใจที่พบบ่อยที่สุด คือ peripheral pulmonary artery stenosis ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจอย่างรุนแรงอาจแสดงอาการตั้งแต่แรกเกิด ที่กระดูกสันหลังพบ butterfly vertebrae (รูปที่ 5.5) ที่ตาพบ posterior embryotoxon ผู้ป่วยบางรายอาจมีความผิดปกติในสมอง เช่น Moyamoya ทำให้เกิดเลือดออกในสมอง หรือ stroke มักพบ xanthomas ซึ่งเกิดจากมีคอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด (รูปที่ 5.4) การวินิจฉัยอาศัยอาการแสดงและลักษณะความผิดปกติดังกล่าว ร่วมกับการตรวจชิ้นเนื้อตับพบท่อน้ำดีภายในตับลดลง (รูปที่ 4.13) หรืออาจตรวจวิเคราะห์การกลายพันธุ์ของยีน *JAG1* และ *NOTCH2*



รูปที่ 5.4 ลักษณะหน้าตาของผู้ป่วยเด็ก Alagille syndrome ลูกศรชี้แสดง xanthoma (ดูรูปสีหน้า 355)

การรักษา ไม่มีการรักษาจำเพาะ เน้นการรักษาภาวะน้ำดีคั่งและความผิดปกติของหัวใจ รวมทั้งให้โภชนาการที่เหมาะสม ไม่ควรทำผ่าตัด Kasai operation เนื่องจากไม่ช่วยรักษาโรค และอาจทำให้เกิด ascending cholangitis การดำเนินโรคขึ้นอยู่กับ

อวัยวะที่มีความผิดปกติโดยเฉพาะตับและหัวใจ อาการตัวเหลืองและอุจจาระซีดอาจค่อย ๆ หายได้เองในผู้ป่วยบางราย ในรายที่โรคตับดำเนินไปสู่ภาวะตับแข็งหรือมีอาการคันอย่างรุนแรง ต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ



รูปที่ 5.5 Butterfly vertebrae ที่พบในผู้ป่วย Alagille syndrome

***Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) และ tight junction protein 2 deficiency*^{13,28,29,34}**

เป็นโรคที่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive โรคในกลุ่มนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับ canalicular hepatobiliary transport หรือโครงสร้างของ tight-junction ทำให้มีอาการตัวเหลืองจากน้ำดีคั่ง (ตารางที่ 5.5)

ลักษณะทางคลินิกที่พบ ได้แก่ ตัวเหลือง คัน ตับม้ามโต ผู้ป่วย PFIC1 และ PFIC2 มักแสดง

อาการในวัยทารก ส่วน PFIC3 มักแสดงอาการในวัยเด็กโตหรือผู้ใหญ่ตอนต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบกรดน้ำดีสูงในเลือด ค่าเอนไซม์ตับใน PFIC แต่ละชนิดแสดงในตารางที่ 5.5 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับใน PFIC1 และ PFIC2 มักพบ canalicular cholestasis ใน PFIC2 พบพังผืดปริมาณมากกว่าและพบ giant cell hepatitis บ่อยกว่า PFIC1 ส่วนใน PFIC3 มักพบ bile ducts proliferation และพังผืด ใน PFIC4 พบ cholestasis และจำนวนท่อน้ำดีปกติ การย้อมชิ้นเนื้อตับด้วยสี

พิเศษที่จำเพาะกับโปรตีน bile salt export pump (BSEP) และ multidrug resistance 3 (MDR3) ช่วยวินิจฉัย PFIC2 และ PFIC3 ตามลำดับ การตรวจชิ้นเนื้อตับด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนใน PFIC1 พบน้ำดีมีลักษณะเป็นแกรนูลหยาบเรียกว่า Byler's bile การวิเคราะห์การกลายพันธุ์หรือ whole exome

sequencing ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค

การรักษา ไม่มีการรักษาจำเพาะ เน้นการรักษาภาวะน้ำดีคั่ง รักษาอาการคันด้วยยาหรือทำผ่าตัด partial biliary diversion, ileal exclusion หากโรคดำเนินไปสู่ภาวะตับแข็งต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

ตารางที่ 5.5 ชนิดของ progressive familial intrahepatic cholestasis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

โรค	ลักษณะทางคลินิก	ยีนที่ผิดปกติ
PFIC1 (Byler disease, FIC1 deficiency)	- ท้องรุ่มเรื้อรัง เลี้ยงไม่โต หูหนวก ตับอ่อนอักเสบ - คันมาก มักแสดงอาการในวัยทารก - GGT ปกติหรือต่ำ ALT สูงเล็กน้อย AFP ปกติ - คอเลสเทอรอลต่ำในเลือดหรือปกติ	<i>ATP8B1</i>
PFIC2 (bile salt export pump deficiency)	- คันมาก มักแสดงอาการในวัยทารก พบการดำเนินโรค - กลายเป็นตับแข็งได้เร็วกว่า PFIC1 - GGT ปกติหรือต่ำ ALT สูงมากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ AFP สูง คอเลสเทอรอลต่ำในเลือดหรือปกติ - อาจพบมะเร็งท่อน้ำดีและมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) ในวัยทารก	<i>ABCB11</i>
PFIC3 (multidrug resistance protein 3 deficiency)	- คันเล็กน้อย อาจแสดงอาการในวัยเด็กโต มักพบนิ่ว - ในถุงน้ำดี (cholesterol gallstones) - GGT สูง ALT สูงเล็กน้อย AFP ปกติ	<i>ABCB4</i>
PFIC4 (tight junction protein 2 deficiency)	- คันมาก มักแสดงอาการในวัยทารก อาจพบโรคทางเดิน - หายใจเรื้อรังหรือ subdural hematomas โดยที่การ - แข็งตัวของเลือดปกติ - GGT ปกติหรือต่ำ	<i>TJP2</i>

ALT, alanine aminotransferase; AFP, α -fetoprotein; GGT, γ -glutamyltransferase



Alpha-1-antitrypsin deficiency¹

เป็นโรคพันธุกรรมที่ทำให้เกิดภาวะน้ำดีคั่งในทารกที่พบบ่อยที่สุดในชาวคอเคเซียน ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการตัวเหลือง อุจจาระซีดคล้ายกับโรคท่อน้ำดีตีบตัน การดำเนินโรคมืดความหลากหลาย บางรายมีภาวะตับแข็ง แต่บางรายหายจากตัวเหลืองได้ภายในอายุ 4 เดือน การวินิจฉัยใช้การตรวจ protease inhibitor (PI) phenotype ในเลือดด้วยวิธี isoelectric focusing electrophoresis การรักษาเน้นการรักษาภาวะน้ำดีคั่ง หากโรคตับดำเนินไปสู่ภาวะตับแข็งต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

Bile acid synthesis defects

ดูรายละเอียดในบทที่ 7

โรคต่อมไร้ท่อ

Panhypopituitarism¹³

ผู้ป่วยขาดฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง เช่น ไทรอยด์และคอร์ติซอล ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ การขับถ่าย (excretion) และการไหล (flow) ของน้ำดี ทำให้มีตัวเหลือง เลี้ยงไม่โต อาจพบมี septo-optic dysplasia ร่วมกับไม่มี septum pellucidum บางรายมาด้วยอาการชักจากน้ำตาลต่ำในเลือดหรือช็อกจากภาวะ adrenal insufficiency ตรวจร่างกายพบตากระตุก กระหม่อมหน้ากว้าง ไล่เลื้อนสะดือ (umbilical hernia) กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) ในทารกเพศชายอาจพบ micropenis ได้ การตรวจเลือดพบค่า aminotransferases สูงเล็กน้อย ส่วน GGT อาจเป็นปกติ การตรวจชิ้นเนื้อตับอาจพบท่อน้ำดีในตับลดลง การตรวจเอ็มอาร์ไอสมองอาจพบ microadenoma หรือ absent sella

การรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนจากต่อมใต้สมองทดแทนทำให้ผู้ป่วยหายจากตัวเหลืองได้

ภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด (congenital hypothyroidism)

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมีตัวเหลืองชนิด unconjugated hyperbilirubinemia ส่วนน้อยพบเป็น neonatal hepatitis ในปัจจุบันพบทารกที่มีตัวเหลืองจากภาวะนี้ น้อยลงมาก เนื่องจากมีการตรวจคัดโรคในทารกแรกเกิดทุกคน ดังนั้นทารกที่มีภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิดจึงได้รับฮอร์โมนทดแทนก่อนที่จะเกิดอาการตัวเหลือง

TPN-associated cholestasis หรือ parenteral nutrition-associated liver disease^{29,35,36}

ภาวะน้ำดีคั่งอาจเริ่มเกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังจากได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ หากไม่สามารถหยุดให้ TPN โรคตับอาจดำเนินต่อไปจนเกิดตับแข็ง ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้ ได้แก่ ทารกเกิดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย ภาวะติดเชื้อมดที่เรียในกระแสเลือด การไม่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหาร การได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลานาน short bowel syndrome และ necrotizing enterocolitis การรักษาประกอบด้วย การให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร ให้ไขมัน (omega-6 fatty acid หรือ fish oil-based) ทางหลอดเลือดดำ ในขนาดที่ไม่เกิน 1 กรัม/กก./วัน และป้องกันการติดเชื้อ อาจให้ยา ursodeoxycholic acid ขนาด 20-30 มก./กก./วัน



ภาวะตับอักเสบในทารกที่ไม่รู้สาเหตุ (idiopathic neonatal hepatitis)²⁹

ในอดีตเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลคั่งในทารกที่พบบ่อยที่สุด แต่ในปัจจุบันมีการตรวจ next-generation DNA sequencing ทำให้สามารถตรวจหาสาเหตุของตับอักเสบในทารกได้มากขึ้น โดยเฉพาะโรคทางพันธุกรรม ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบ multinucleated giant cells ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ไม่จำเพาะกับโรค อาจพบได้ในการติดเชื้อ ทางเดินน้ำดีอุดตัน และโรคเมแทบอลิก

การรักษาภาวะน้ำตาลคั่งในทารก^{13,29,37}

การรักษาจำเพาะ

- การใช้ยา เช่น 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) ใน tyrosinemia
- การปรับเปลี่ยนอาหาร เช่น งดแล็กโทสใน galactosemia
- การผ่าตัด เช่น ในโรคท่อน้ำดีตีบตันหรือ choledochal cyst

การรักษาประคับประคอง

โรคที่เป็นสาเหตุของภาวะน้ำตาลคั่งในทารกส่วนใหญ่ไม่มีการรักษาจำเพาะ การรักษาประคับประคองประกอบด้วย

- โภชนาการ ผู้ป่วยที่มีน้ำตาลคั่งเรื้อรังมักมีภาวะ

ทุพโภชนาการและขาดวิตามินโดยเฉพาะอย่างยิ่งวิตามินที่ละลายในไขมัน ควรให้อาหารที่มีพลังงานเพิ่มขึ้นจากความต้องการปกติอย่างน้อยร้อยละ 30 ให้ไขมันในรูป medium chain triglyceride (MCT) โดยมีสัดส่วนร้อยละ 30-60 ของไขมัน รวมทั้งให้วิตามินที่ละลายในไขมัน (ตารางที่ 5.6) ควรตรวจวัดระดับวิตามินเอ ดี อี ในเลือดและค่า INR ทุก 1-3 เดือน

- การใช้ยา เช่น ursodeoxycholic acid ช่วยเพิ่มการไหลของน้ำดี (bile flow) อาจช่วยลดอาการคัน ยาอื่น ๆ ที่ใช้รักษาอาการคันดูรายละเอียดในบทที่ 15

สรุป

ในทารกที่ยังคงมีตัวเหลืองหลังอายุ 2 สัปดาห์ ควรถามประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจเลือดเพื่อประเมินภาวะน้ำตาลคั่ง ผู้ป่วยที่มีน้ำตาลคั่งร่วมกับมีลักษณะป่วยหนักหรือมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ อาจเกิดจากภาวะตับวายเฉียบพลัน ติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด หรือโรคตับเมแทบอลิกซึ่งต้องทำการรักษาอย่างเร่งด่วน ส่วนทารกที่มีน้ำตาลคั่งร่วมกับอุจจาระซีดอาจเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันซึ่งต้องทำการวินิจฉัยและรักษาด้วยการผ่าตัด Kasai operation ภายในอายุ 60 วัน ความก้าวหน้าทางอนุพันธุศาสตร์ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคที่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลคั่งในทารกได้ถูกต้องแม่นยำขึ้น

ตารางที่ 5.6 ขนาดของวิตามินที่ละลายในไขมันที่แนะนำในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 29, 37)

วิตามิน	เป้าหมายของการรักษา	ขนาดของวิตามินที่แนะนำ
เอ (retinol)	19-77 ไมโครกรัม/ดล. หรือ อัตราส่วนของ retinol ต่อ retinol binding protein มากกว่า 0.8	5,000-50,000 ไอู/วัน กิน หรือ 50,000 ไอู ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดือนละครั้ง
ดี (25-hydroxy vitamin D)	มากกว่า 30 นาโนกรัม/มล.	Ergocalciferol หรือ cholecalciferol กิน - ค่า 25(OH)D ในเลือดเท่ากับ 5-30 นาโนกรัม/มล. ให้ 1,000-5,000 ไอู/วัน นาน 3 เดือน - ค่า 25(OH)D ในเลือดน้อยกว่า 5 นาโนกรัม/มล. ให้ 1,000-8,000 ไอู/วัน นาน 3 เดือน หรือ Calcitriol 0.05-0.20 ไมโครกรัม/กก./วัน
อี (α -tocopherol)	3.8-20.3 ไมโครกรัม/มล. หรือ อัตราส่วนของวิตามินอีต่อ ไขมันในเลือดมากกว่า 0.6 มก./ กรัม	D- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate 25-100 ไอู/กก./วัน หรือ α -tocopherol 100-200 ไอู/กก./วัน
เค (phytonadione)	INR น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.2	- INR มากกว่า 1.2 และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ให้วิตามินเคชนิดกิน 2.5 มก./วัน - INR มากกว่า 1.5 และน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.8 ให้วิตามินเคชนิดฉีด 2-5 มก. ตามด้วยชนิดกิน 2.5 มก./วัน - INR มากกว่า 1.8 ให้วิตามินเคชนิดฉีด 2-5 มก. ตามด้วยชนิดกิน 5 มก./วัน

เอกสารอ้างอิง

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:154-68.
2. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011;170:279-84.
3. Gottesman LE, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr* 2015;15:192.
4. Bakshi B, Sutcliffe A, Akindolie M, Vadamalayan B, John S, Arkley C, et al. How reliably can paediatric professionals identify pale stool from cholestatic newborns? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F385-7.
5. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, Lee HC, Wu TC, Lin CC, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008;47:1233-40.
6. Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ, Emerick KE, Conversano T, Spinner NB, et al. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? *Am J Med Genet* 2002;112:163-70.
7. Chongsrisawat V, Jantaradsamee P, Vivatvakin B, Pongpaew P, Poovorawan Y. Alpha 1-antitrypsin phenotype of children with liver diseases in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998;16:27-30.
8. Mittal V, Saxena AK, Sodhi KS, Thapa BR, Rao KL, Das A, et al. Role of abdominal sonography in the preoperative diagnosis of extrahepatic biliary atresia in infants younger than 90 days. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W438-45.
9. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary atresia: US diagnosis. *Radiology* 2007;244:845-51.
10. Kim WS, Cheon JE, Youn BJ, Yoo SY, Kim WY, Kim IO, et al. Hepatic arterial diameter measured with US: adjunct for US diagnosis of biliary atresia. *Radiology* 2007;245:549-55.
11. Tan Kendrick AP, Phua KB, Ooi BC, Tan CE. Biliary atresia: making the diagnosis by the gallbladder ghost triad. *Pediatr Radiol* 2003;33:311-5.
12. de Jong EP, Vossen AC, Walther FJ, Lopriore E. How to use... neonatal TORCH testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:93-8.
13. Hartley J. The jaundiced baby. In: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 99-126.
14. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:97-107.
15. Wang L, Yang Y, Chen Y, Zhan J. Early differential diagnosis methods of biliary atresia: a meta-analysis. 2018;34:363-80.
16. Kianifar HR, Tehranian S, Shojaei P, Adinehpour Z, Sadeghi R, Kakhki VR, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol* 2013;43:905-19.

17. Kwatra N, Shalaby-Rana E, Narayanan S, Mohan P, Ghelani S, Majd M. Phenobarbital-enhanced hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of biliary atresia: two decades of experience at a tertiary center. *Pediatr Radiol* 2013;43:1365-75.
18. Charearnrad P, Chongsrisawat V, Tepmongkol S, Poovorawan Y. The effect of phenobarbital on the accuracy of technetium-99m diisopropyl iminodiacetic acid hepatobiliary scintigraphy in differentiating biliary atresia from neonatal hepatitis syndrome. *J Med Assoc Thai* 2003;86 Suppl 2:S189-94.
19. Shanmugam NP, Harrison PM, Devlin J, Peddu P, Knisely AS, Davenport M, et al. Selective use of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of biliary atresia in infants younger than 100 days. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:435-41.
20. Keil R, Snajdauf J, Rygl M, Pycha K, Kotalova R, Drabek J, et al. Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates--a retrospective study on a large series. *Endoscopy* 2010;42:121-6.
21. Liu B, Cai J, Xu Y, Peng X, Zheng H, Huang K, et al. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary atresia in infants and neonates. *PLoS One* 2014;9:e88268.
22. Jensen MK, Biank VF, Moe DC, Simpson PM, Li SH, Telega GW. HIDA, percutaneous transhepatic cholecysto-cholangiography and liver biopsy in infants with persistent jaundice: can a combination of PTCC and liver biopsy reduce unnecessary laparotomy? *Pediatr Radiol* 2012;42:32-9.
23. Morotti RA, Jain D. Pediatric cholestatic disorders: Approach to pathologic diagnosis. *Surg Pathol Clin* 2013;6:205-25.
24. Russo P, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Raghunathan T, Finegold M, et al. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:357-62.e2.
25. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadzic N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr* 2006;149:393-400.
26. Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, Khanna V, Poddar U, Lal R. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:97-102.
27. Shteyer E, Ramm GA, Xu C, White FV, Shepherd RW. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:93-9.
28. Schonfeld EA, Brown RS, Jr. Genetic testing in liver disease: what to order, in whom, and when. *Clin Liver Dis* 2017;21:673-86.
29. Lane E, Murray KF. Neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:621-39.
30. Soares KC, Goldstein SD, Ghaseb MA, Kamel I, Hackam DJ, Pawlik TM. Pediatric choledochal cysts: diagnosis and current management. *Pediatr Surg Int* 2017;33:637-50.

31. Chongsrisawat V, Roekwibunsi S, Mahayosnond A, Kingpetch K, Poovorawan Y. Spontaneous choledochal cyst rupture in a child. *Pediatr Surg Int* 2004;20:811-2.
32. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977;134:263-9.
33. Hartley JL, Gissen P, Kelly DA. Alagille syndrome and other hereditary causes of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013;17:279-300.
34. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36 Suppl 1:S26-35.
35. Orso G, Mandato C, Veropalumbo C, cecchi N, Garzi A, Vajro P. Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Dig Liver Dis* 2016;48:215-22.
36. Nghiem-Rao TH. Potential hepatotoxicities of intravenous fat emulsions in infants and children. *Nutr Clin Pract* 2016;31:619-28.
37. Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, Haber B, Karpen SJ, Raghunathan T, et al. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia. *Pediatrics* 2012;130:e607-14.

โรคท่อน้ำดีตีบตัน

Biliary Atresia

ไพศาล เวชพิพัฒน์

บทนำ

โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia) เป็นโรคที่มีผลมาจากการอักเสบและการเกิดเนื้อเยื่อพังผืดอย่างต่อเนื่องของระบบทางเดินน้ำดีในทารก ทำให้เกิดการตีบตันของทางเดินน้ำดีทั้งในตับและนอกตับอย่างถาวร ส่งผลให้น้ำดีซึ่งสร้างจากเซลล์ตับไม่สามารถไหลลงสู่ลำไส้เล็กส่วนต้นได้ ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแก้ไขร้อยละ 95 จะเสียชีวิตภายใน 2 ปี จากภาวะแทรกซ้อนของตับแข็งซึ่งเกิดจากทางเดินน้ำดีอุดตันเป็นระยะเวลานาน โรคท่อน้ำดีตีบตันเป็นสาเหตุของ surgical jaundice ที่พบบ่อยที่สุดในทารก^{1,2}

ชนิดของโรคท่อน้ำดีตีบตัน

นิยมแบ่งชนิดของโรคท่อน้ำดีตีบตันเป็น 3 แบบ (รูปที่ 6.1) คือ

- Type I มีการตีบตันของ common bile duct

แต่ส่วนที่อยู่เหนือต่อการตีบตันยัง patent

- Type II มีการตีบตันของ common hepatic duct แต่ส่วนที่อยู่เหนือต่อการตีบตันยัง patent

- Type III มีการตีบตันของ right และ left hepatic duct เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 90 อย่างไรก็ตามในกลุ่มนี้บางรายมีพยาธิสภาพเป็นถุงน้ำของท่อน้ำดี แต่มีการตีบตันของ right และ left hepatic duct³ เรียกพยาธิสภาพนี้ว่า cystic biliary atresia

อุบัติการณ์

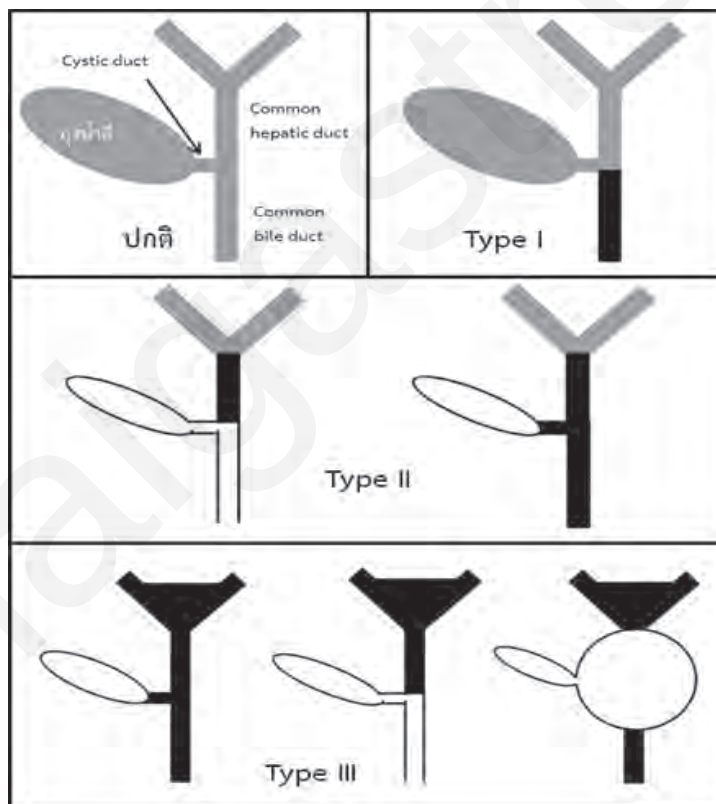
โดยทั่วไปภาวะตัวเหลืองแบบ cholestatic jaundice ในทารกอายุ 2 สัปดาห์ขึ้นไปสามารถพบได้ในอัตราประมาณ 1 ต่อ 5,000 ส่วนโรคท่อน้ำดีตีบตันพบได้ประมาณ 1 ต่อ 10,000 ของทารกเกิดมีชีพ โดยเด็กชาวเอเชียมีอุบัติการณ์สูงกว่าเชื้อชาติอื่น พบในเพศหญิงและชายใกล้เคียงกัน



พยาธิกำเนิด^{4,5}

ยังไม่ทราบสาเหตุของโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ชัดเจน ในอดีตสันนิษฐานว่าเกิดจากความผิดปกติแต่กำเนิด (congenital malformation) ของ biliary ductular system ซึ่งมีหลักฐานสนับสนุนจากการพบความผิดปกติแต่กำเนิดของอวัยวะอื่น ๆ ร่วมด้วย อย่างไรก็ตามในระยะหลังเมื่อมีการศึกษาเพิ่มเติมมากขึ้นพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มมีอาการตัวเหลืองหรืออุจจาระสีซีดเมื่อมีอายุเกิน 2 สัปดาห์ไปแล้ว

และมีพยาธิสภาพของการอักเสบอย่างต่อเนื่อง (progressive inflammation) ของท่อทางเดินน้ำดี ประกอบกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีความผิดปกติแต่กำเนิดของอวัยวะอื่น ๆ ร่วมด้วย ทำให้สันนิษฐานว่าโรคท่อน้ำดีตีบตันเป็นโรคที่เกิดมาภายหลัง (acquired disease) โดยมีการศึกษาพบว่าการติดเชื้อไวรัส เช่น reovirus type 3, rotavirus, Epstein-Barr virus และ cytomegalovirus หรือสารพิษบางอย่างอาจมีความสัมพันธ์กับการเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน



รูปที่ 6.1 ชนิดของโรคท่อน้ำดีตีบตัน โดยสีดำหมายถึงทางเดินน้ำดีที่ตีบตัน ส่วนสีเทาหมายถึงทางเดินน้ำดีที่น้ำดีไหลผ่านได้ และสีขาวหมายถึงทางเดินน้ำดีที่ไม่มีน้ำดีไหลผ่าน

อาการทางคลินิก

ทารกมักมีอาการตัวเหลืองช่วงอายุประมาณ 2-3 สัปดาห์หลังเกิด และอาการตัวเหลืองจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ บางรายอาจมีไข้ต่ำและไม่ค่อยดูดนม ลักษณะอุจจาระเป็นสีซีดเหมือนปูนขาว อาจพบอุจจาระมีไขมันมาก (steatorrhea) ร่วมด้วย ปัสสาวะสีเหลืองเข้ม ตับโต แข็ง ผิวและขอบเรียบ ส่วนม้ามมักจะยังไม่โต ยกเว้นมีภาวะตับแข็ง (cirrhosis) และความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) ร่วมด้วย

โรคท่อน้ำดีตีบตันแบ่งได้เป็น 2 รูปแบบตามอาการทางคลินิก คือ

1. Sporadic, acquired หรือ perinatal form พบได้มากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งมีลักษณะ 'late onset' jaundice คือ ผู้ป่วยอาจมีตัวเหลืองจาก physiological jaundice ในช่วงสัปดาห์แรก หลังจากนั้นจะมีช่วงที่หายตัวเหลือง (jaundice-free interval) ก่อนที่จะกลับมามีตัวเหลืองอีก มักพบ bile duct remnants บริเวณ hepatoduodenal ligament และไม่พบความผิดปกติแต่กำเนิดของอวัยวะอื่น ๆ ร่วมด้วย

2. Syndromic หรือ fetal form พบได้น้อย มีลักษณะ 'early onset' jaundice คือ ไม่มีช่วงที่หายตัวเหลืองหลังเกิด มักไม่พบ bile duct remnants บริเวณ hepatoduodenal ligament และอาจพบความผิดปกติแต่กำเนิดของอวัยวะอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น cardiac anomalies, situs inversus, preduodenal portal vein, inferior vena cava anomalies หรือ polysplenia syndrome

การวินิจฉัย

อาศัยอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้

การตรวจการทำงานของตับ (liver function test)

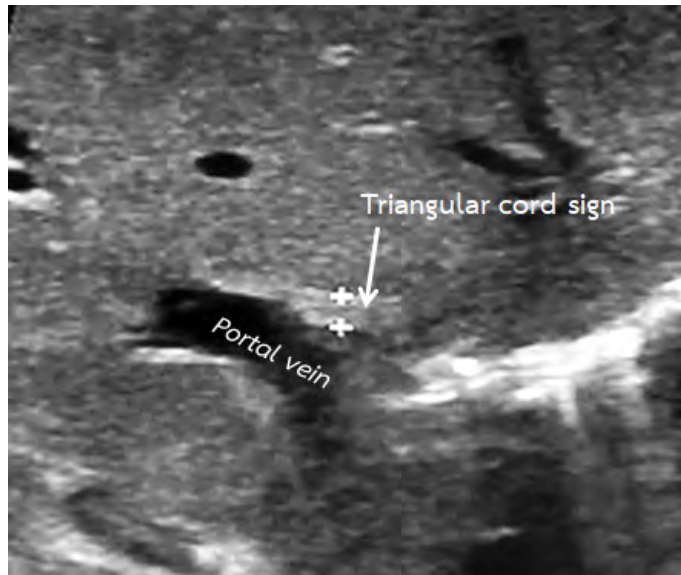
พบระดับบิลิรูบินสูงกว่าปกติ โดยเป็นแบบ direct hyperbilirubinemia ระดับ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) อาจสูงได้เล็กน้อย ส่วนระดับ alkaline phosphatase และ gamma-glutamyltransferase (GGT) จะพบสูงกว่าปกติ อย่างไรก็ตามการตรวจการทำงานของตับไม่สามารถแยกโรคท่อน้ำดีตีบตันออกจากโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทารก (neonatal cholestasis) ได้

การตรวจอัลตราซาวด์ (ultrasonography) ของช่องท้อง

เป็นการตรวจเบื้องต้นที่ใช้บ่อยที่สุดในการวินิจฉัยแยกโรคในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง เช่น พบ cystic structure ในผู้ป่วยที่เป็น choledochal cyst หรือ cystic biliary atresia หรือการพบว่าถุงน้ำดีมีขนาดเล็กลงได้หลังกินนมบ่งบอกว่าไม่ใช่โรคท่อน้ำดีตีบตัน อาจพบเนื้อเยื่อเป็นรูปสามเหลี่ยม (triangular cord) บริเวณหัวตับ (รูปที่ 6.2) ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของโรคท่อน้ำดีตีบตัน มีข้อบ่งชี้บ่งบอกว่าจะไม่พบท่อน้ำดีในตับขยายตัว (intrahepatic bile duct dilatation) ในทารกที่เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ยังไม่ได้รับการผ่าตัดรักษา

การตรวจ hepatobiliary scintigraphy

เป็นการตรวจที่ใช้ technetium-labelled isotope ร่วมกับอนุพันธ์ของ iminodiacetic acid (IDA) เช่น diisopropyl iminodiacetic acid (DISIDA) สารนี้เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดจะถูกจับโดยเซลล์ตับ



รูปที่ 6.2 ภาพอัลตราซาวนด์บริเวณตับของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตัน เห็นเนื้อเยื่อหนาประมาณ 2-4 มม.เป็นรูปสามเหลี่ยมเรียกว่า triangular cord sign บริเวณ bifurcation ของหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของโรคท่อน้ำดีตีบตัน

(hepatocyte) ขับถ่ายออกสู่ทางเดินน้ำดีและลำไส้เล็กส่วนดูโอเดนิ่ม วิธีนี้มีความแม่นยำค่อนข้างสูงสามารถวิเคราะห์ได้ว่าสารไอโซโทปผ่านลงมาในลำไส้หรือไม่ ถ้าสารไอโซโทปสามารถผ่านลงมาในลำไส้ได้แสดงว่าทวารไม่ได้เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน แต่ถ้าไม่พบสารไอโซโทปลงมาในลำไส้ก็ยังไม่สามารถแยกโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทวารออกไปได้เนื่องจากบางครั้งในภาวะที่หน้าที่ของตับเสียไปมาก เช่น ใน severe neonatal hepatitis ทำให้เซลล์ตับไม่สามารถขับสารไอโซโทปลงมาในลำไส้ได้มากพอที่จะถูกตรวจวัดได้ ดังรูปที่ 6.3

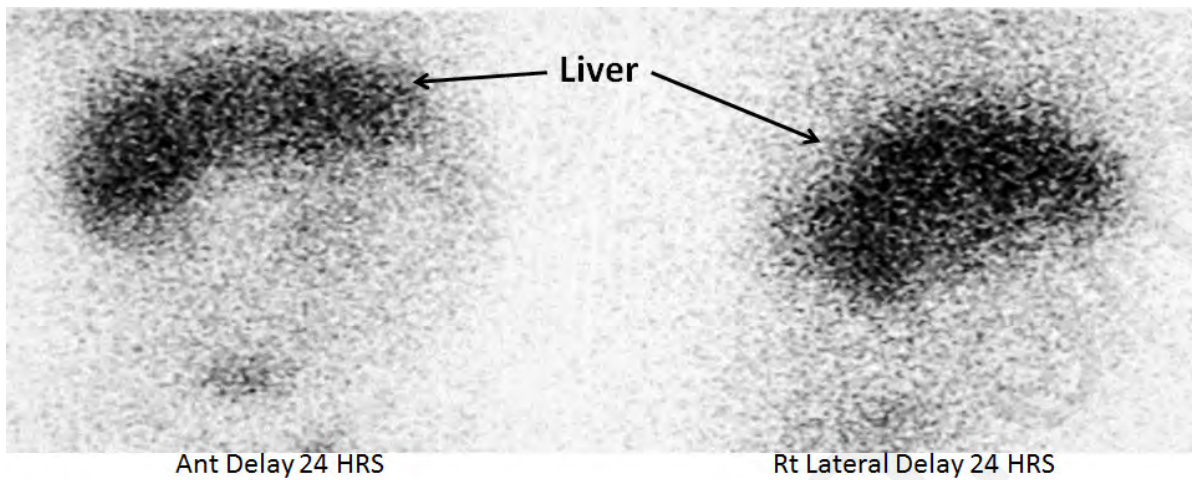
การตรวจชิ้นเนื้อตับ (percutaneous liver biopsy)

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของโรคท่อน้ำดี

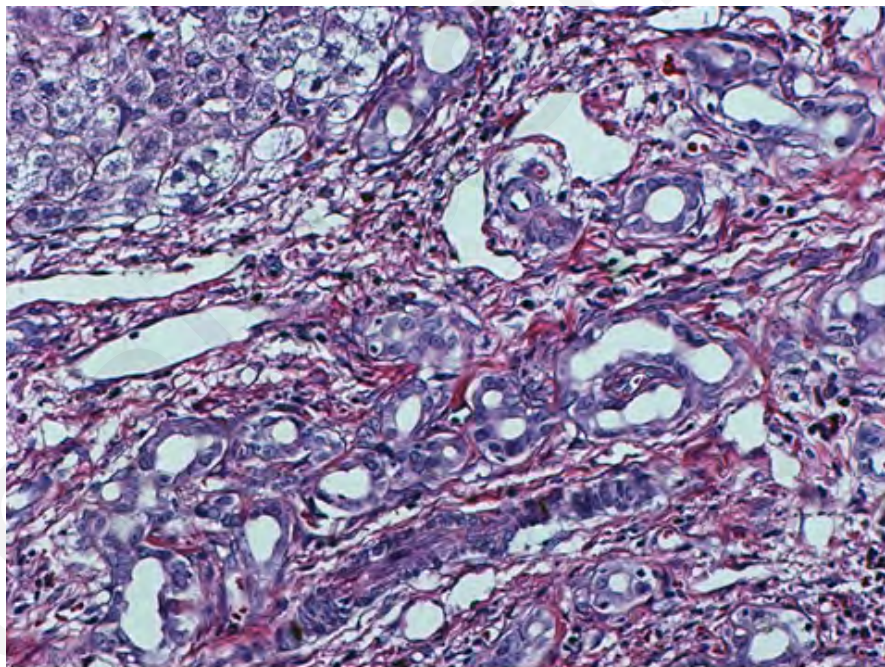
ตีบตันประกอบด้วย portal tract fibrosis, ductular proliferation และ cholestasis with bile plugs (รูปที่ 6.4) แต่ถ้าตรวจชิ้นเนื้อตับก่อนอายุ 6 สัปดาห์อาจไม่พบลักษณะดังกล่าว นอกจากนี้ในโรคท่อน้ำดีตีบตันอาจพบ giant cell transformation ทำให้ไม่สามารถแยกโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทวาร

Intra-operative cholangiography (IOC)

เป็นวิธีตรวจมาตรฐาน (gold standard) ในการยืนยันการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน (รูปที่ 6.5) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นข้างต้นไม่สามารถแยกโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทวารออกไปได้ ซึ่ง IOC เป็นการ



รูปที่ 6.3 ภาพ hepatobiliary scintigraphy ของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตัน ซึ่งเมื่อครบ 24 ชั่วโมงแล้วยังไม่เห็นไอโซโทปในบริเวณลำไส้เล็ก



รูปที่ 6.4 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับในทารกที่เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน เห็นลักษณะของ biliary ductular proliferation บริเวณ portal triad ซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะของโรคนี้ (ดูรูปสีหน้า 356)



รูปที่ 6.5 การตรวจ intra-operative cholangiography

- ก) ไม่เห็นสารทึบแสงลงในลำไส้เล็กแต่เห็นสารทึบแสงขึ้นไปในตับได้ แสดงว่าเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน type I
- ข) ไม่เห็นสารทึบแสงใน right และ left hepatic duct แสดงว่าเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน type III
- ค) เห็นสารทึบแสงทั้งใน common bile duct, common hepatic duct, right & left hepatic duct และในลำไส้เล็ก แสดงว่าไม่ใช่โรคท่อน้ำดีตีบตัน

ผ่าตัดช่องท้องเพื่อฉีดสารทึบรังสีเข้าทางถุงน้ำดี สำหรับในโรคท่อน้ำดีตีบตัน type III ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดนั้น ถุงน้ำดีมักมีขนาดเล็กหรือไม่มี lumen ภายในถุงน้ำดีทำให้ฉีดสารทึบรังสีเพื่อแสดงท่อน้ำดีไม่ได้ จากภาพเอกซเรย์อาจเห็นถุงน้ำดีซึ่งไม่มีทางติดต่อกับท่อน้ำดีที่ตีบตันในผู้ป่วยบางราย ถ้าพบว่าผู้ป่วยเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันจากการทำ IOC และยังไม่ตีบแข็ง กุมารศัลยแพทย์สามารถขยายแผลผ่าตัดเพื่อทำการผ่าตัดรักษาโรคท่อน้ำดีตีบตันต่อไป

การตรวจพิเศษอื่น

เป็นการตรวจที่ไม่นิยมกันแพร่หลายจึงใช้ตรวจอยู่ในบางสถาบันเท่านั้น เช่น การดูดของเหลวในลำไส้เล็กส่วนต้นมาตรวจหาน้ำดี (duodenal fluid aspiration for bile) การทำ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) และ magnetic resonance cholangiopancreatography

(MRCP) เพื่อดูลักษณะของท่อน้ำดีเป็นต้น

การรักษา

แพทย์ควรวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันให้ได้โดยเร็ว หากผู้ป่วยเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันควรทำการผ่าตัดรักษาก่อนอายุ 60 วัน เนื่องจากพบว่าทารกที่เป็นโรคนี้ที่อายุมากกว่า 60 วัน ท่อน้ำดีขนาดเล็กภายในตับและชั่วคราวจะถูกทำลายลงอย่างมาก อาจมีลักษณะตีบแข็ง และไม่สามารถแก้ไขให้กลับคืนมาเป็นปกติได้ ดังนั้นถ้าได้การวินิจฉัยจากการตรวจพิเศษต่าง ๆ หรือไม่ได้ข้อสรุปแน่นอนว่าเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันหรือไม่ แนะนำให้ผ่าตัดเพื่อสำรวจดูท่อน้ำดีและถุงน้ำดี รวมทั้งตรวจ IOC

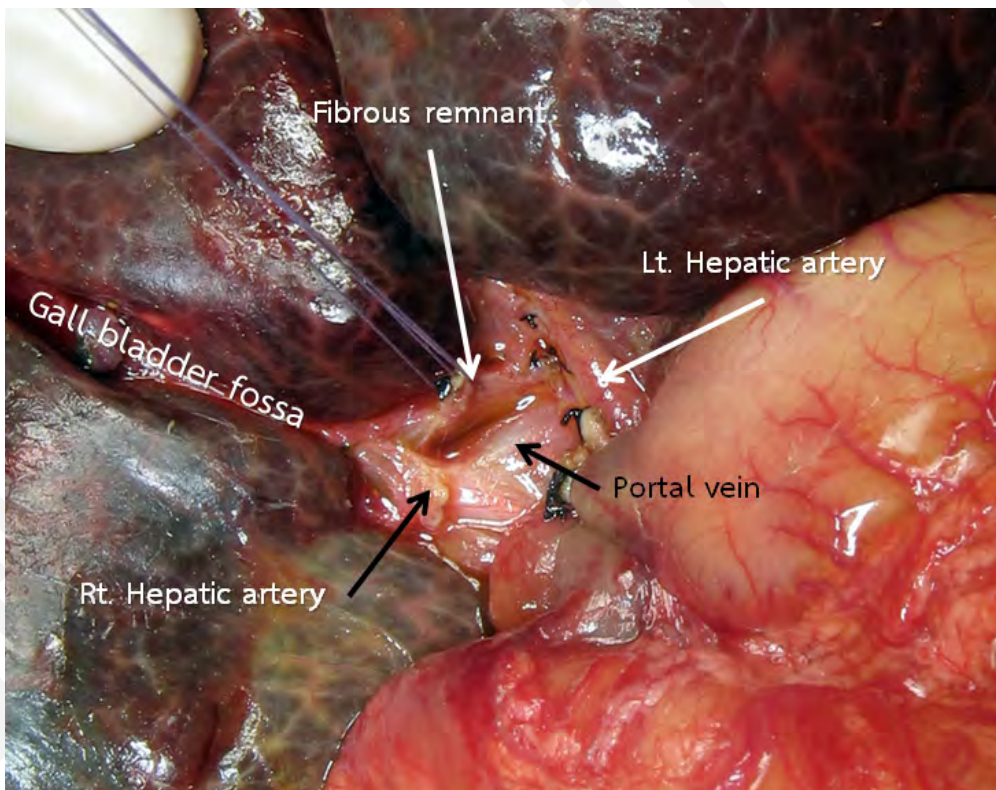
การผ่าตัดรักษา คือ การทำ hepatic portoenterostomy (Kasai operation) โดยนำเอาลำไส้ไปต่อกับเนื้อเยื่อชั่วคราว เพื่อให้ น้ำดีสามารถระบายจาก bile canaliculi ขนาดเล็ก ๆ บริเวณชั่วคราว

ดัดลงสู่ลำไส้ได้ ลำไส้ที่นำไปต่อมักใช้ Roux - en Y loop ของลำไส้เล็กส่วนกลาง (jejunum) ยาวประมาณ 40-60 ซม. เพื่อป้องกันการไหลย้อนของอาหารขึ้นไปถึงท่อทางเดินน้ำดี ซึ่งอาจทำให้เกิดการติดเชื้อในท่อน้ำดี (ascending cholangitis) ได้ ดังรูปที่ 6.6-6.8 หลังการผ่าตัด Kasai operation ควรตัดเนื้อเยื่อตับมาตรวจเพื่อประเมินปริมาณพังผืดในตับ (liver fibrosis)

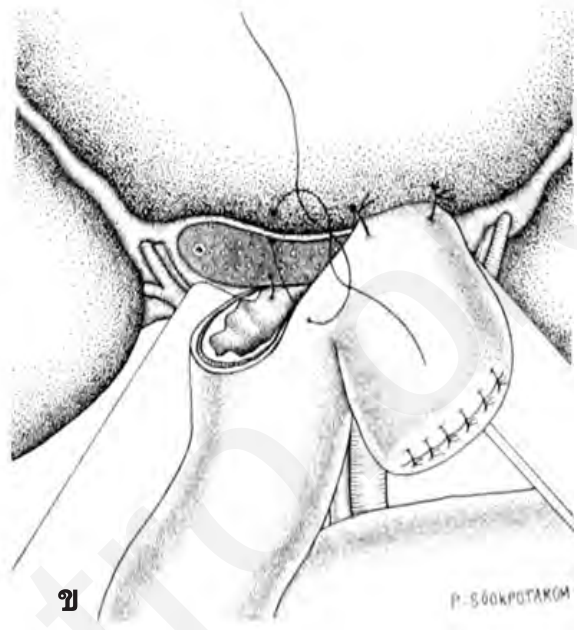
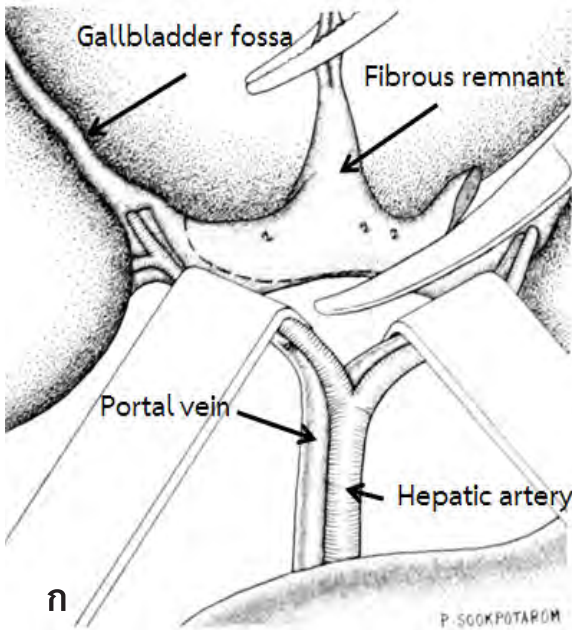
สำหรับแนวทางการวินิจฉัยและรักษาทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง และมีอุจจาระสีซีดร่วมด้วย ดังแสดงในรูปที่ 6.9

ภาวะแทรกซ้อนและการดูแลหลังผ่าตัด

ภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อในท่อน้ำดี ซึ่งยังคงพบได้แม้ป้องกันด้วยการเหลื่อมส่วนของลำไส้ที่เป็น defunctioning limb ที่นำไปต่อกับท่อทางเดินน้ำดีที่ขั้วตับไว้ขนาดยาวกว่า 40 ซม. เพื่อป้องกันอาหารไหลย้อนขึ้นไปถึงทางเดินน้ำดี แล้วก็ตาม ลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อในท่อน้ำดี ได้แก่ มีไข้ ตัวเหลืองเพิ่มขึ้น อุจจาระสีซีดลง รักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะ การติดเชื้อในท่อน้ำดีซ้ำๆ มีผลทำให้จำนวน bile canaliculi ที่จะระบายน้ำดีถูกทำลายส่งผลให้ตับเสื่อมสภาพไปอีกด้วย นอกจากนี้



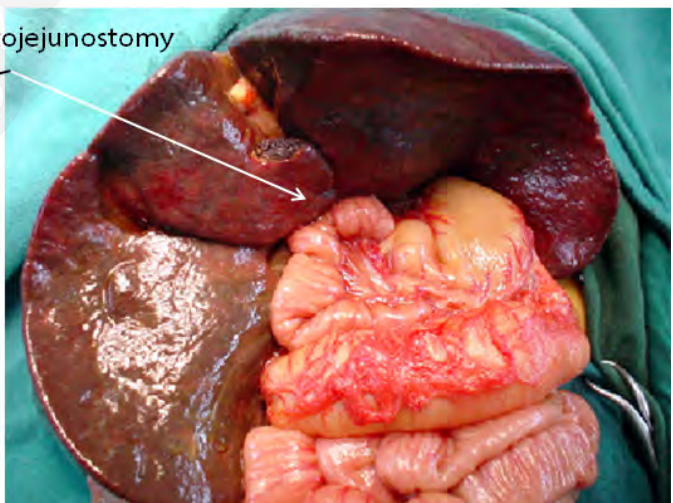
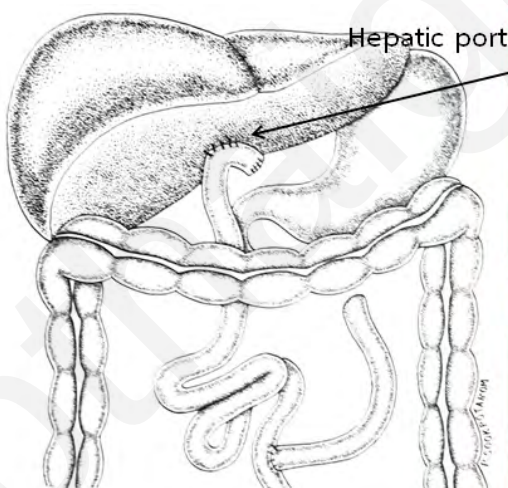
รูปที่ 6.6 กายวิภาคบริเวณขั้วตับ (porta hepatis) ของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตัน เห็นก้อน fibrous remnant บริเวณ bifurcation ของหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein) (ดูรูปสีหน้า 356)



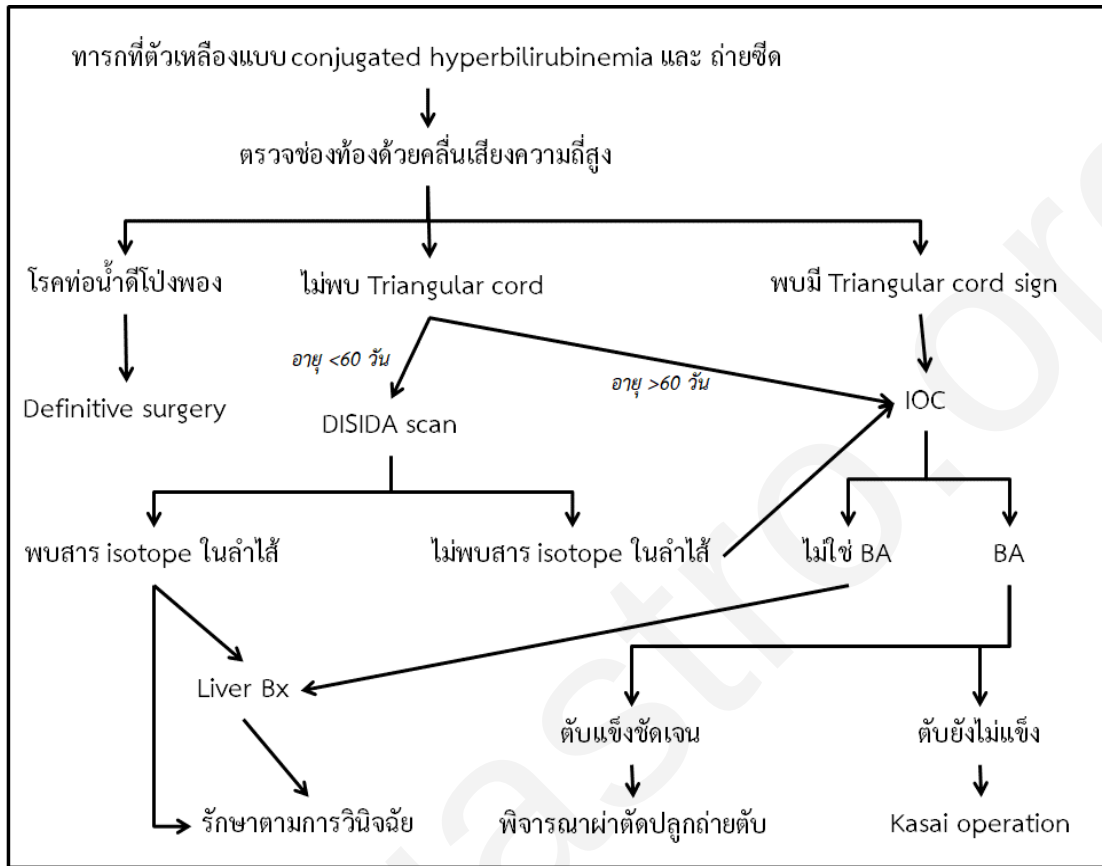
รูปที่ 6.7 แผนภาพการผ่าตัด Kasai operation

ก) แสดง fibrous remnant บริเวณ portal vein bifurcation กำลังถูกตัดฟานออก

ข) แสดง fibrous remnant ถูกตัดฟานออก และนำลำไส้เล็กส่วนเจจูนัมขึ้นไปครอบแบบ Roux-en-Y



รูปที่ 6.8 การผ่าตัด Kasai operation เมื่อเสร็จสิ้นแล้ว (ดูรูป/สีหน้า 357)



รูปที่ 6.9 แนวทางการวินิจฉัยและรักษาทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง และมีอุจจาระสีซีดร่วมด้วย

BA, biliary atresia; Liver Bx, liver biopsy; IOC, intra-operative cholangiography; DISIDA scan, diisopropyl iminodiacetic acid scan

อาจพิจารณาให้สเตียรอยด์ขนาดสูง⁶ เพื่อเพิ่มการสร้างน้ำดีของตับ และลดปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดพังผืดบริเวณรอยต่อของ portoenterostomy แต่ประโยชน์ของการให้สเตียรอยด์หลังผ่าตัด Kasai operation ยังไม่ชัดเจน รวมทั้งควรให้ยาปฏิชีวนะในระยะยาวเพื่อป้องกันการติดเชื้อในท่อน้ำดีให้ ursodeoxycholic acid เพื่อเพิ่มการสร้างน้ำดี และให้วิตามินเอ ดี อี และเค เพื่อป้องกันการขาดวิตามินเหล่านี้ด้วย

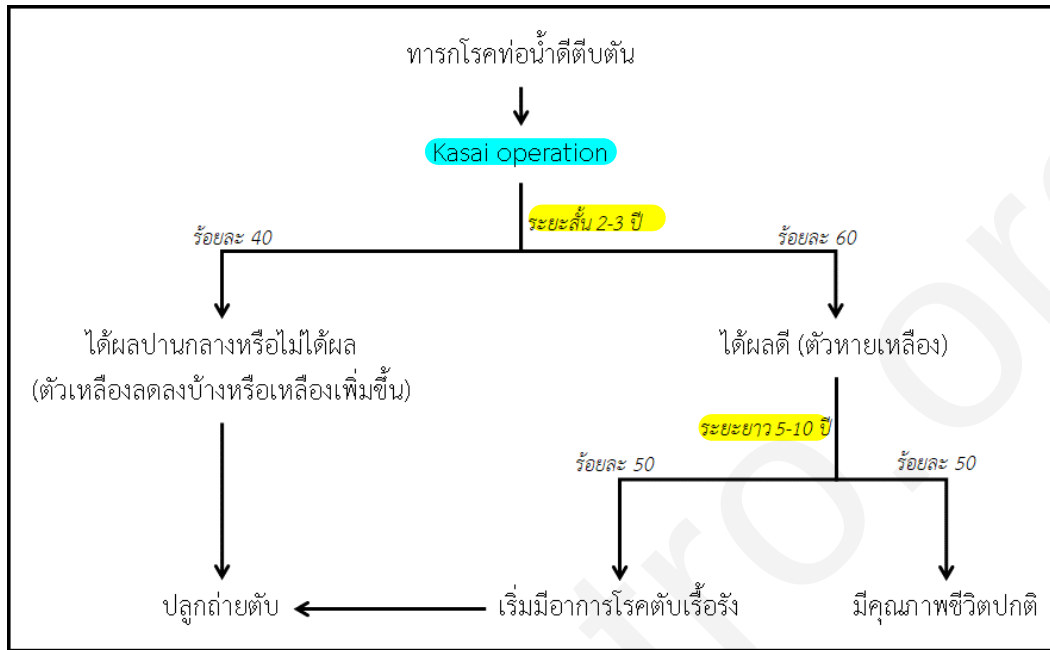
นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวอาจพบภาวะความดันพอร์ทัลสูง hypersplenism ทุพโภชนาการ

และ hepatopulmonary syndrome ซึ่งทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนได้

ผลการผ่าตัดรักษาโดยวิธี Kasai operation

โดยรวมแล้ว ผลของการผ่าตัด Kasai operation แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม (รูปที่ 6.10) ได้แก่

1. กลุ่มที่ได้ผลดี (good outcome) พบได้ร้อยละ 40-60 เป็นกลุ่มที่ระบายน้ำดีหลังผ่าตัดได้ดี⁷ ทารกจะหายเหลืองภายในเวลา 1-4 เดือน และเจริญ



รูปที่ 6.10 ผลการผ่าตัด Kasai operation ในการรักษาโรคท่อน้ำดีตีบตัน

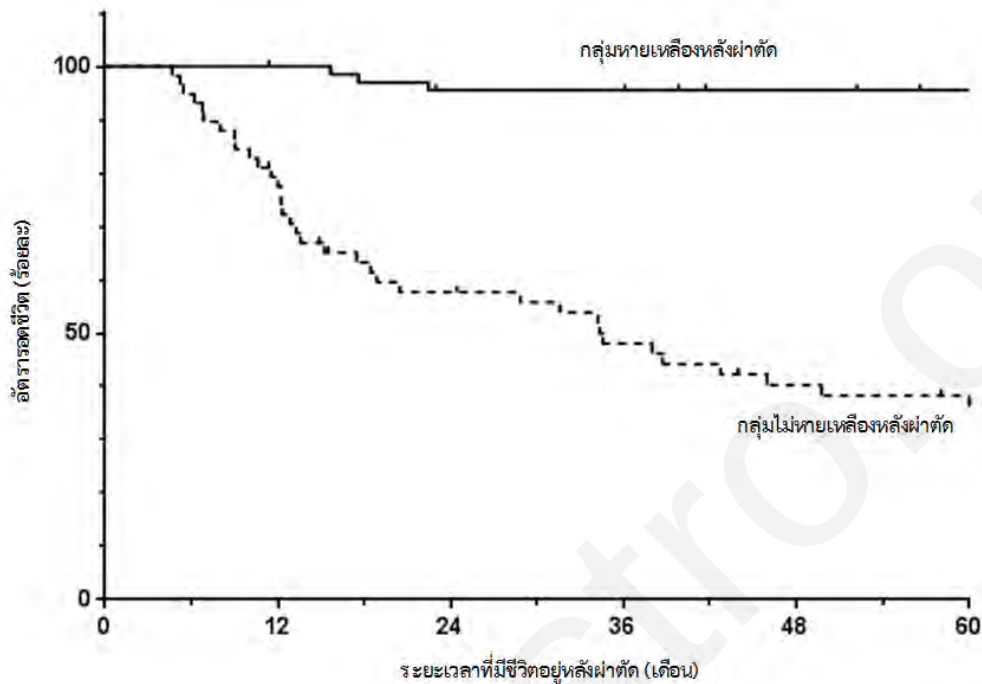
เติบโตได้เหมือนปกติ โดยไม่ต้องการการดูแลรักษาใด ๆ เพิ่มเติม นอกจากการเฝ้าระวังและรับรักษาภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อในท่อน้ำดี ทารกในกลุ่มนี้ขณะผ่าตัดมักพบตับมีสภาพดี และขณะที่ตัดเนื้อเยื่อบริเวณขั้วตับก็เห็นน้ำดีไหลออกมาชัดเจน อย่างไรก็ตามแพทย์ผู้รักษาต้องตระหนักไว้เสมอว่าในระยะยาวแล้วเด็กกลุ่มนี้อาจมีอาการของโรคตับเรื้อรังตามมาได้

2. กลุ่มที่ได้ผลปานกลาง (fair outcome) พบได้ร้อยละ 20-40 เป็นกลุ่มที่ระบายน้ำดีได้หลังผ่าตัดแต่ตับเสื่อมสภาพไปแล้ว ในกลุ่มนี้จะพบว่าทารกถ่ายอุจจาระมีสีเหลือง แต่ยังคงมีตัวเหลืองอยู่ระดับหนึ่ง ทารกจะเจริญเติบโตได้ แต่จะมีอาการทางคลินิกของโรคตับเรื้อรังและความดันพอร์ทัลสูง เช่น มีท้องมาน (ascites) อาจมีอาเจียนเป็นเลือดจากหลอดเลือดดำขอด (varices) หลังผ่าตัดประมาณ 2-5 ปีผู้ป่วยอาจ

มีการทำงานของตับเลวลง และต้องรักษาด้วยการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

3. กลุ่มที่ไม่ได้ผล (poor outcome) เป็นกลุ่มที่ตับสูญเสียการทำงานมาก และการผ่าตัดไม่สามารถระบายน้ำดีได้ มีการพยากรณ์โรคไม่ดี ผู้ป่วยมักเสียชีวิตในระยะเวลาอันรวดเร็ว จำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัดปลูกถ่ายตับตั้งแต่วัยทารก

จากการรวบรวมข้อมูลการรักษาทารกที่เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันจำนวน 133 รายด้วยการผ่าตัด Kasai operation ณ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย^๑ พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (survival rate with native liver) ที่ 1 ปี, 3 ปี และ 5 ปี เท่ากับ ร้อยละ 85, 70, และ 65 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่หายเหลืองหลังผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่า



รูปที่ 6.11 กราฟอัตราการรอดชีวิต (survival curve) ของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ได้รับการผ่าตัด Kasai operation แยกตามผลการรักษาที่ 6 เดือนหลังผ่าตัดเป็นกลุ่มหายเหลือง (good outcome) และไม่หายเหลือง (poor outcome) ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่หายเหลืองมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีโดยไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (survival with native liver) ดีกว่าในกลุ่มที่ไม่หายเหลืองอย่างชัดเจน และมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)

ผู้ป่วยที่ไม่หายเหลืองหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 6.11) ผู้ป่วยเพศหญิงบางรายมีอายุยืนยาวจนสามารถตั้งครรภ์และมีบุตรได้⁹

สำหรับผลการรักษานั้นขึ้นกับปัจจัยหลายประการ ได้แก่

1. อายุขณะผ่าตัดน้อยกว่า 60 วันมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าผ่าตัดเมื่ออายุมากกว่า 60 วัน
2. สภาพของตับขณะที่ทำผ่าตัด และการระบายน้ำดีจากตับหลังการผ่าตัด ถ้ามีตับแข็งแล้วหรือไม่สามารถระบายน้ำดีลงสู่ลำไส้ได้จะมีพยากรณ์โรคไม่ดี

3. โรคท่อน้ำดีตีบตันชนิด syndromic form มีการพยากรณ์โรคโดยรวมไม่ดีเท่าชนิด isolated form

4. ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันที่มีการติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV IgM+ve) มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปีต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อ (CMV IgM-ve)²

5. ขนาดของ bile canaliculi บริเวณขั้วตับ พบว่าถ้ามีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 150 ไมครอนจะมีการพยากรณ์โรคที่ดี

6. ระดับบิลิรูบินที่ 7 วันหลังผ่าตัด Kasai

operation พบว่าหากระดับบิลิรูบินลดลงมากกว่าร้อยละ 20 จะมีการพยากรณ์โรคที่ดี^{7,8}

7. ประสิทธิภาพการผ่าตัดของสถาบันนั้น ๆ มีการศึกษาพบว่าในสถาบันที่มีการผ่าตัด Kasai operation น้อยกว่า 5 รายต่อปี จะมีผลการรักษาต่ำกว่าสถาบันที่ทำการผ่าตัดมากกว่า 5 รายต่อปี¹⁰ อย่างไรก็ตามข้อสรุปนี้ก็ยังมียกเว้นอยู่

8. จากการศึกษาของไพศาล เวชชพิพัฒน์ พบว่า ระดับของ serum TGF-beta1 และ epidermal growth factor ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี¹¹ ในขณะที่ระดับของ serum IL-18 และ E-selectin (ซึ่งเป็น serum marker ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ) ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี^{12,13}

บทบาทของการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตับต้น

จากความก้าวหน้าทางเทคนิคการผ่าตัดและการใช้ยาคุมกำเนิดร่วมกัน ทำให้การปลูกถ่ายตับในเด็กได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับทั้งหมดพบว่ามีส่วนของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตับต้นมากที่สุดถึงร้อยละ 50-80 อย่างไรก็ตามการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในเด็กยังมีปัญหามากในประเทศไทย ทั้งด้านการขาดแคลนผู้บริจาคอวัยวะ ขนาดของตับที่เหมาะสม ในปัจจุบันจึงนิยมใช้วิธีตัดเอาเฉพาะส่วน left lateral segment จากตับผู้ใหญ่มาปลูกถ่ายให้เด็ก ซึ่งสามารถทำได้ทั้งแบบนำตับมา

จากผู้บริจาคที่สมองตาย (cadaveric liver donor) และนำตับมาจากญาติที่ยังมีชีวิตอยู่ (living-related liver donor)

ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตับต้น ได้แก่ หลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด Kasai operation แล้วอาการเหลืองยังไม่ดีขึ้น และมีภาวะแทรกซ้อนของตับวายเรื้อรัง เช่น เจริญเติบโตช้า (growth retardation) หรือมีการติดเชื้อในท่อน้ำดีที่ต้องควบคุมด้วยยาปฏิชีวนะอยู่ตลอดเวลา เป็นต้น

สรุป

โรคท่อน้ำดีตับต้นเป็นโรคที่ทำให้เกิดอาการตัวเหลืองในทารกที่ต้องได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องโดยเร็ว การผ่าตัดรักษาโดยวิธี hepatic portoenterostomy เป็นวิธีรักษามาตรฐาน ผลการผ่าตัดขึ้นอยู่กับอายุที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด และสถานะของตับว่ามีภาวะตับแข็งแล้วหรือไม่ขณะผ่าตัด โรคท่อน้ำดีตับต้นเป็นโรคที่อาจมีการเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพของตับไปเป็นโรคตับระยะสุดท้าย ดังนั้นผู้ป่วยจะต้องได้รับการติดตามดูแลรักษาไปตลอดชีวิต กุมารศัลยแพทย์เป็นส่วนหนึ่งของทีมในการรักษาผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตับต้น โดยการดูแลรักษาแบบบูรณาการร่วมกับกุมารแพทย์โรคตับและศัลยแพทย์ปลูกถ่ายตับเป็นหัวใจสำคัญ ช่วยให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด หากการผ่าตัดโดยวิธี hepatic portoenterostomy ไม่ได้ผล การปลูกถ่ายตับเป็นทางเลือกสุดท้ายที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคนี้

เอกสารอ้างอิง

1. โปศาล เวชชพิพัฒน์. โรคทางเดินน้ำดี. ใน: โปศาล เวชชพิพัฒน์, บรรณาธิการ. กุมารศัลยศาสตร์พื้นฐาน. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น; 2560. หน้า 133-54.
2. Davenport M. Biliary atresia. In: Davenport M, Heaton N, Superina R, editors. Surgery of the liver, bile ducts and pancreas in children. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 71-86.
3. Sookpotarom P, Vejchapipat P. Non-correctable biliary atresia with large extrahepatic cyst: a report of two cases. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17:295-7.
4. Lillegard JB, Miller AC, Flake AW. Biliary atresia. In: Mattei P, Nichol PF, Rollins II MD, Muratore CS, editors. Fundamentals of pediatric surgery. 2nd ed. New York: Springer International Publishing; 2017. p. 629-36.
5. Yamataka A, Cazares J, Miyano T. Biliary atresia. In: Holcomb III GW, Murphy JP, Ostlie DJ, editors. Ashcraft's pediatric surgery. 6th ed. London: Elsevier Saunders; 2014. p. 580-92.
6. Vejchapipat P, Passakonrin R, Sookpotarom P, Chittmittrapap S, Poovorawan Y. High-dose steroids do not improve early outcome in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2007;42:2102-5.
7. Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmittrapap S, Chongsrisawat V, Chandrakamol B, Poovorawan Y. Short-term results of Kasai operation for biliary atresia: experience from one institution. *Asian J Surg* 2006;29:188-92.
8. Chusilp S, Sookpotarom P, Tepmalai K, Rajatapiti P, Chongsrisawat V, Poovorawan Y, et al. Prognostic values of serum bilirubin at 7th day post-Kasai for survival with native livers in patients with biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2016;32:927-31.
9. Chiengthong K, Somboonnithiphol K, Kittipinyovath P, Chongsrisawat V, Poovorawan Y, Panyakhamlerd K, et al. Pregnancy in biliary atresia after kasai operation complicated by portal hypertension. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1961-4.
10. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004;363:1354-7.
11. Vejchapipat P, Theamboonlers A, Poomsawat S, Chittmittrapap S, Poovorawan Y. Serum transforming growth factor-beta1 and epidermal growth factor in biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2008;18:415-8.
12. Vejchapipat P, Poomsawat S, Chongsrisawat V, Honsawek S, Poovorawan Y. Elevated serum IL-18 and interferon-gamma in medium-term survivors of biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22:29-33.
13. Vejchapipat P, Sookpotarom P, Theamboonlers A, Chittmittrapap S, Poovorawan Y. Elevated serum soluble E-selectin is associated with poor outcome and correlated with serum ALT in biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 2008;18:254-7.

โรคตับเมแทบอลิก

Metabolic Liver Disease

วรุณ จงศรีสวัสดิ์

บทนำ

โรคตับเมแทบอลิก (metabolic liver disease) หมายถึง โรคในกลุ่มเมแทบอลิซึมผิดปกติแต่กำเนิด (inborn errors of metabolism, IEMs) ซึ่งมีการทางคลินิกของโรคตับ อายุของผู้ป่วยที่แสดงอาการอาจเริ่มตั้งแต่ในช่วงทารกแรกเกิดจนถึงวัยผู้ใหญ่ อาการทางคลินิกยังมีความหลากหลายทำให้ยากต่อการวินิจฉัย ไม่ทราบอุบัติการณ์ของกลุ่มโรค IEMs ในประเทศไทย

พยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติของตับในกลุ่มโรคเมแทบอลิซึมผิดปกติแต่กำเนิด¹

กลุ่มโรค IEMs ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์และ transport proteins โรคต่าง ๆ ในกลุ่มนี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะเพียงระบบเดียวหรือหลายระบบ แบ่งความผิดปกติของกลุ่มโรค IEMs เป็น 3 กลุ่มดังนี้

1. ความผิดปกติของการสังเคราะห์หรือการสลายของโมเลกุลที่ซับซ้อน (complex molecules) ทำให้มีสารชั้นกลาง (intermediate product) สะสม ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของตับและอวัยวะต่าง ๆ เช่น ความผิดปกติของ lysosome และ peroxisome (lysosomal and peroxisomal disorders)

2. ความผิดปกติของเอนไซม์ ทำให้มีสารชั้นกลางสะสม เช่น โรค galactosemia, tyrosinemia type I

3. ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมพลังงาน (energy metabolism) ซึ่งเกิดจากการสร้างพลังงานลดลง เช่น glycogen storage diseases (GSD), fatty acid oxidation defects และ mitochondrial disorders

ผู้ป่วยโรคในกลุ่ม IEMs บางโรคซึ่งเกิดจากความผิดปกติของการสังเคราะห์เอนไซม์โดยเซลล์ตับ เช่น urea cycle defects, organic acidemias อาจแสดงอาการของระบบอื่น ๆ เป็นหลัก โดยมีการทางตับเป็นส่วนน้อยได้

อาการทางคลินิก^{2,3}

ผู้ป่วยโรคตับเมแทบอลิกอาจแสดงอาการทางคลินิกได้หลากหลาย ได้แก่

- Hydrops fetalis

โรคตับเมแทบอลิกที่ทำให้เกิด hydrops fetalis และท้องมานในทารกแรกเกิด (neonatal ascites) ได้แก่ ความผิดปกติของ lysosome และ peroxisome, congenital disorders of glycosylation (CDG) และ GSD type IV

- ตับวายเฉียบพลัน

ผู้ป่วยอาจมีอาการตัวเหลือง บวม ท้องมาน การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และอาการทางสมอง (encephalopathy) โรคตับเมแทบอลิกที่ทำให้เกิด ตับวายเฉียบพลัน ได้แก่ galactosemia, tyrosinemia type I, fatty acid oxidation defects, urea cycle defects, hereditary fructose intolerance (HFI) และ respiratory chain disorders

- น้ำดีคั่งเรื้อรัง (chronic cholestasis)

ผู้ป่วยอาจมีอาการเลี้ยงไม่โต น้ำตาลต่ำในเลือด เลือดเป็นกรด (acidosis) และอาการทางสมอง โรคตับเมแทบอลิกที่ทำให้เกิดน้ำดีคั่งเรื้อรัง ได้แก่ α -1-antitrypsin deficiency, inborn errors of bile acid synthesis, Niemann-Pick disease type C, citrullinemia type II, CDG และความผิดปกติของ peroxisome

- ตับโต หรือตับและม้ามโต

โรคที่ทำให้มีตับโตและแข็ง ได้แก่ โรควิลสัน (Wilson disease), galactosemia, HFI, tyrosinemia type I, α -1-antitrypsin deficiency, GSD type IV และ lysosomal storage disorders (LSDs) ผู้ป่วยที่มี LSDs อาจมีตับโตโดยไม่มีตับแข็งร่วมกับมีม้ามโต กระดูกผิดปกติ ข้อติด (joint stiffness) โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) กระจกตาขุ่น (corneal opacities), coarse facial appearance, oculomotor apraxia และ neurodevelopmental regression

โรคที่ทำให้มีตับโตโดยม้ามไม่โต ได้แก่ argininosuccinic aciduria, CDG

ผู้ป่วยโรค GSD, Fanconi-Bickel syndrome หรือ HFI มักมีน้ำตาลต่ำในเลือดและเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง (lactic acidosis)

ผู้ป่วยโรค GSD, Fanconi-Bickel syndrome หรือ HFI มักมีน้ำตาลต่ำในเลือดและเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง (lactic acidosis)

การวินิจฉัย

ประวัติที่ทำให้สงสัยโรคตับเมแทบอลิก ได้แก่

- การแต่งงานในเครือญาติ พี่น้องเสียชีวิตกะทันหันโดยไม่ทราบสาเหตุหรือมีพี่น้องที่มีอาการคล้ายผู้ป่วย เนื่องจากโรคในกลุ่ม IEMs ส่วนมากมีการถ่ายทอดโรคแบบ autosomal recessive

- มารดามีอาการของ acute fatty liver of pregnancy ร่วมกับมีเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) ค่าเอนไซม์ตับสูง (elevated liver enzymes) และเกล็ดเลือดต่ำ (HELLP syndrome) ในช่วงตั้งครรภ์ พบในผู้ป่วยที่มี fatty acid oxidation defects

- มีอาการซ้ำ ๆ ในช่วงที่มี catabolic stress พบในผู้ป่วยที่มี fatty acid oxidation defects, urea cycle defects และ organic acidemias

- การหลีกเลี่ยงอาหารบางประเภท พบในผู้ป่วยที่มี fructose intolerance หรือ urea cycle defects

ควรตรวจร่างกายอย่างครบถ้วน รวมทั้งประเมินการเจริญเติบโตและพัฒนาการ ควรส่งตรวจตาในกรณีสงสัย lysosomal, peroxisomal และ respiratory chain disorders การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการพิจารณาตามโรคที่สงสัย ดังแสดงในตารางที่ 7.1

ตารางที่ 7.1 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรคตับเมแทบอลิก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

อาการทางคลินิก	โรค	การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
ตับวาย			
	Galactosemia	- Erythrocyte galactose-1-phosphate uridyltransferase, galactose-1-phosphate	- ตรวจหาการกลายพันธุ์ (mutation analysis)
	Tyrosinemia type I	- Plasma และ urine amino acids - Urine organic acids, succinylacetone	- Erythrocyte porphobilinogen synthetase - α -Fetoprotein
	Hereditary fructose intolerance	- Plasma lactate - ตรวจหาการกลายพันธุ์	- วิเคราะห์เอนไซม์จากชิ้นเนื้อตับ
	Mitochondrial respiratory chain defects	- Plasma และ cerebrospinal fluid lactate - วิเคราะห์ mitochondrial DNA ในเลือด - Nuclear gene sequencing	- วิเคราะห์ DNA, histology, histochemistry และเอนไซม์ในกล้ามเนื้อ
	Long-chain fatty acid oxidation defects	- Urine organic acids - Plasma/blood spot acylcarnitines	- ตรวจหาการกลายพันธุ์
	Neonatal hemochromatosis	- Plasma ferritin, total iron binding capacity	- เอ็มอาร์ไอของสมองและช่องท้อง - Liver หรือ lip biopsy
	α -1-Antitrypsin deficiency	- Serum α -1-antitrypsin และ phenotype	
	Urea cycle disorders และ organic acidurias	- Plasma ammonia - Urine organic acids - Plasma/blood spot acylcarnitines - ตรวจหาการกลายพันธุ์	- Plasma lactate - Plasma และ urine amino acids - Skin fibroblast enzymes
ภาวะน้ำตาลคั่ง*			
	Peroxisomal disorders	- Plasma very-long-chain fatty acids, DHAPAT, phytanic/pristanic acid, plasmalogens	- Peroxisomal morphology ใน liver/fibroblasts
	Congenital disorders of glycosylation	- Plasma transferrin electrophoresis	
	Lysosomal storage disorders	- Urine oligosaccharides และ glycosaminoglycans - Plasma chitotriosidase - Urine/plasma oxysterols - Specific enzyme assay ใน leukocytes/fibroblasts	- Storage cells ใน liver/bone marrow biopsy หรือ skin fibroblasts - Filipin staining of skin fibroblasts และตรวจหาการกลายพันธุ์ใน Niemann-Pick disease type C
	Bile acid synthesis defects	- Urine และ plasma bile acids	
	Citrin deficiency	- ตรวจหาการกลายพันธุ์	
ตับโต หรือตับและม้ามโต			
	Glycogen storage diseases	- Plasma glucose, lactate - Plasma lipids - Liver histology - ตรวจหาการกลายพันธุ์	- Plasma urate - Urine oligosaccharides - วิเคราะห์เอนไซม์ในตับ/กล้ามเนื้อ/skin fibroblasts
	Congenital disorders of glycosylation	- Plasma transferrin electrophoresis	

DHAPAT, dihydroxyacetone phosphate acyltransferase

*ส่งตรวจเหมือนในกลุ่มที่มีตับวาย และวิเคราะห์ยีนที่จำเพาะสำหรับโรคหรือส่งตรวจ cholestasis panel ด้วยวิธี next-generation sequencing (NGS) หรือ whole exome sequencing (WES)

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต

Glycogen storage disease (GSD)^{4,5}

โรคนี้เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์หรือการสลายของไกลโคเจน ซึ่งประกอบด้วยกลูโคสต่อกันเป็นสายยาวด้วยพันธะไกลโคซิดิกโดยมีการแตกกิ่งจำนวนมาก ในภาวะปกติที่มีการอดอาหารระยะสั้น ๆ หรือในช่วงแรกของการออกกำลังกายจะมีการสลายไกลโคเจนในตับเพื่อให้มีกลูโคสเข้าสู่ร่างกาย ผู้ป่วยที่เป็นโรค GSD จึงมีปัญหาน้ำตาลต่ำในเลือดหรือมีการสะสมไกลโคเจนในอวัยวะต่าง ๆ⁶ ผู้ป่วยบางรายมีความผิดปกติของเอนไซม์ที่อยู่เฉพาะในตับ ทำให้มีตับโตและน้ำตาลต่ำในเลือด แต่ในบางรายมีความผิดปกติของเอนไซม์ที่อยู่ในกล้ามเนื้อ ทำให้มีโรคของกล้ามเนื้อโดยไม่มีอาการทางตับ

Glycogen storage disease ชนิดที่มีความผิดปกติของตับ ได้แก่ type I, III, IV, VI, IX, XI (ตารางที่ 7.2)^{5,7} ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะ type I, III และ IV

Glycogen storage disease type I

เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive โรค GSD type I (GSD I) ประกอบด้วย 2 ชนิดย่อย คือ type Ia ขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphatase (G6Pase- α) เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด และ type Ib ขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphate transporter (G6PT) เอนไซม์ G6PT ทำหน้าที่ย้าย glucose-6-phosphate จากไซโทพลาซึม (cytoplasm) เข้าไปสู่ endoplasmic reticulum ของเซลล์ตับ หลังจากนั้นจึงเกิดปฏิกิริยา phosphatase

โดยเอนไซม์ G6Pase- α ^{7,8} พบ GSD Ia ประมาณร้อยละ 80 ของ GSD I⁸ โรค GSD I ทำให้มีการสะสมของไกลโคเจนในตับ โต และลำไส้

อาการทางคลินิก ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกหลากหลาย ได้แก่ ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือดเนื่องจากไม่สามารถผลิตกลูโคสจาก glucose-6-phosphate ทั้งจาก gluconeogenesis หรือ glycogenolysis (รูปที่ 7.1)^{7,9,10} นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติทางเมแทบอลิก ได้แก่ ไขมันสูงในเลือด ยูริกสูงในเลือด และเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง

ผู้ป่วย GSD I มีอาการแสดงต่าง ๆ กันขึ้นกับอายุ อาจมีอาการของภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด และเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งในช่วงแรกเกิด ส่วนใหญ่มาด้วยท้องโตจากตับและ/หรือไตโต อาจมีชักจากภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดในช่วงอายุ 3-6 เดือน ผู้ป่วยเด็กโตมักมีหน้าตาน้ำหนักคล้ายตุ๊กตา (doll-like facies) เนื่องจากมีไขมันสะสมที่แก้ม ท้องโตจากตับโต (รูปที่ 7.2) แขนขาเล็ก เจริญเติบโตช้า บางรายมีหายใจหอบลึก (hyperpnea) จากภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง เด็กส่วนใหญ่ไม่มีอาการเนื่องจากเด็กดื่มนมหรือกินอาหารบ่อย ทำให้ป้องกันการเกิดน้ำตาลต่ำในเลือด ผู้ป่วยอาจมีอาการในช่วงงดอาหารนาน เช่น เวลานอนหลับ หรือมีการเจ็บป่วย อาการของน้ำตาลต่ำในเลือดอาจไม่รุนแรงในผู้ป่วยบางราย ทำให้ได้รับการวินิจฉัยล่าช้าเมื่อเป็นผู้ใหญ่ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการอาเจียนกลับเป็นซ้ำ (recurrent vomiting) ท้องร่วง หรือพบมี xanthoma

ส่วนผู้ป่วย GSD Ib นอกจากจะมีอาการทางคลินิกและความผิดปกติทางเมแทบอลิกดังกล่าวข้างต้นแล้ว ยังมี neutropenia, neutrophil ทำงานผิดปกติโดยเฉพาะเมื่ออายุมากกว่า 2 ปี ทำให้มีการ

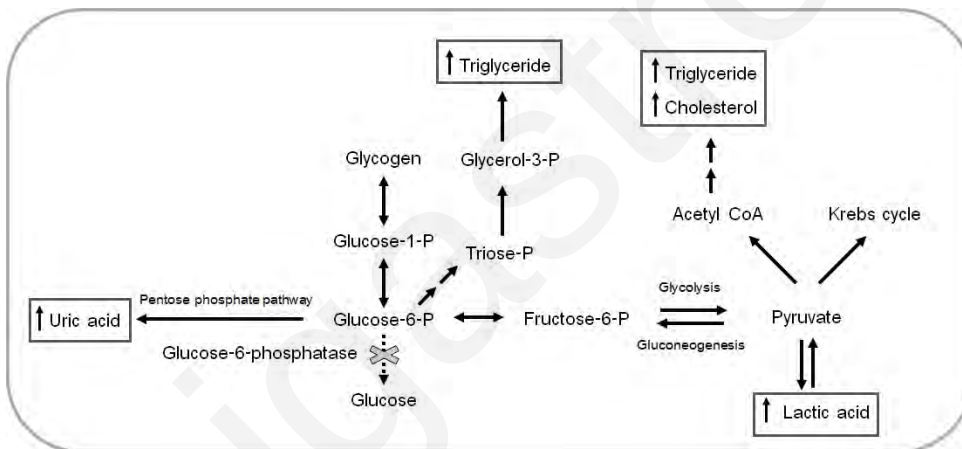
ตารางที่ 7.2 Glycogen storage diseases ชนิดที่มีความผิดปกติของตับ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5, 7)

ชนิดเอนไซม์/ยีนผิดปกติ	อาการแสดง	ภาวะแทรกซ้อน
GSD I (Von Gierke) Ia: Glc-6-phosphatase α (G6PC) Ib: Glc-6-phosphate transporter (G6PT, SLC37A4)	ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือด	GSD Ia และ Ib: - Hepatic adenomas, hepatocellular carcinoma (HCC) - โรคไตเรื้อรัง ไตวาย นิ่วในไต - Osteopenia, osteoporosis, gout - เลือดจาง platelet dysfunction GSD Ib: - Neutropenia, impaired neutrophil function - Inflammatory bowel disease (IBD)
GSD IIIa/b (Cori, Forbes) Debranching enzyme/AGL	GSD IIIa: ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือด (มักไม่รุนแรง) myopathy GSD IIIb: ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือด (มักไม่รุนแรง)	- ตับมีพังผืด ตับแข็ง ตับวาย - Hepatic adenomas, HCC - Progressive myopathy - Concentric hypertrophic cardiomyopathy - Cardiac dysfunction, arrhythmias
GSD IV Glycogen branching enzyme/GBE1	ตับโต myopathy	- ตับแข็ง - กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) - Cardiomyopathy
GSD VI Glycogen phosphorylase/ PYGL	ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือด (ไม่รุนแรง) อาจมี cardiomyopathy	- อาการและการตรวจทางชีวเคมีดีขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น - มักไม่มีอาการเมื่อเป็นผู้ใหญ่
GSD IX IXa (X-linked liver glycogenosis; XLG) Phosphorylase b kinase/ α -subunit (PHKA2) IXb Phosphorylase b kinase/ β -subunit (PHKB) IXc Phosphorylase b kinase/ γ -subunit (PHKG2)	ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือด (ไม่รุนแรง) Myopathy (ชนิด IXb)	- อาการและการตรวจทางชีวเคมีดีขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น - ตับมีพังผืด ตับแข็ง (ส่วนใหญ่ในชนิด IXc)
GSD XI Glucose transporter 2/ SLC42	ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือด	- Hypophosphatemic rickets - Fanconi syndrome - Osteoporosis

ติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำ ๆ กลไกที่ทำให้เกิด neutropenia และ neutrophils dysfunction ในผู้ป่วย GSD Ib^{8,11} สันนิษฐานว่าเกิดจากการขาดเอนไซม์ G6PT/G6Pase- β complex ใน neutrophils ทำให้มีการกระตุ้น hypoxia-inducible factor-1 α /peroxisome proliferator-activated receptor- γ pathway ส่งผลให้มีความผิดปกติของ respiratory burst, chemotaxis และ calcium mobilization ผู้ป่วย GSD Ib ยังอาจพบ inflammatory bowel disease (Crohn disease-like enterocolitis)

ร่วมด้วย บางรายมีแผลในปาก เหงือกอักเสบ และโรคปริทันต์ (periodontal disease) อาจพบ thyroid autoimmunity และภาวะขาดไทรอยด์ (hypothyroidism) ร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาจะมีหน้ากลม แก้มใหญ่คล้าย cushingoid appearance ตัวเตี้ย เจริญเติบโตช้า และ/หรือเป็นหนุ่มสาวช้า ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด ผู้ป่วยอาจมีพัฒนาการช้า (delayed motor development) รายที่มีน้ำตาลต่ำในเลือดบ่อย ๆ จะมีสติปัญญาบกพร่อง



รูปที่ 7.1 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมในโรค glycogen storage disease ชนิด Ia (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7, 9, 10)



รูปที่ 7.2 ลักษณะ doll-like facies และท้องโตจากตับโตในผู้ป่วยโรค glycogen storage disease (ดูรูปสีหน้า 357)



ภาวะแทรกซ้อนในโรค GSD I⁹ ได้แก่

- เลือดจาง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี hepatic adenoma¹² เนื่องจาก adenoma ผลิต hepcidin ทำให้เกิด iron refractory anemia นอกจากนี้ภาวะเลือดจางยังมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ IBD ในผู้ป่วย GSD Ib¹² มีรายงานพบ IBD ในผู้ป่วย GSD Ia ด้วย¹³ ดังนั้นควรตรวจหาโรค IBD หรือ hepatic adenoma ในผู้ป่วย GSD I ที่มีเลือดจาง

- เลือดออกง่ายจากเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ และ/หรือ acquired von Willebrand-like disease ผู้ป่วยอาจมีเลือดกำเดาไหลบ่อย ๆ จำเลือด เลือดหยุดยากหลังทำฟันหรือผ่าตัด ผู้ป่วยหญิงอาจมี menorrhagia

- ไทรอกซินไฮโปไธโรไธโรในเลือดสูงมาก คอเลสเตอรอล phospholipid, low-density lipoprotein สูงปานกลาง แต่ high-density lipoprotein ต่ำ จึงอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis และ ischemic stroke ในระยะยาว อาจพบตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันในรายที่มีไทรอกซินไฮโปไธโรไธโรในเลือดสูงมากกว่า 1,000 มก./ดล.

- Hepatic adenoma ภาวะแทรกซ้อนของ adenoma ได้แก่ กดทับเฉพาะที่ (local compression) แดง และเลือดออก รวมทั้งอาจกลายเป็น HCC ได้

- ไตโต proximal renal tubular dysfunction (glucosuria, phosphaturia, hypokalemia, aminoaciduria) อาจมี distal renal tubular acidification ผิดปกติ hypocitraturia, hypercalciuria ทำให้เกิดนิ่วและ nephrocalcinosis ในช่วงวัยรุ่น อาจเริ่มมี microalbuminuria จากภาวะ hyperfiltration คล้ายกับผู้ป่วยเบาหวาน บางรายอาจเกิดไตวายเรื้อรังจาก focal segmental glomerulosclerosis และ interstitial fibrosis ผู้ป่วยที่มีแล็กเทต ไชมัน

และกรดยูริกในเลือดสูงอย่างต่อเนื่องมีความเสี่ยงต่อการเกิด nephropathy

- มวลกระดูกต่ำ เสี่ยงต่อการเกิด osteoporosis และกระดูกหัก ในผู้ป่วย GSD Ib มวลกระดูกต่ำมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการรักษา และอายุที่เริ่มรักษาด้วย granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)¹⁴

การวินิจฉัยโรค^{7,9} อาศัยประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การเจาะเนื้อตับ การตรวจวัดระดับเอนไซม์ในเนื้อเยื่อตับ หรือการตรวจอณูพันธุศาสตร์ (molecular genetic testing)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

1. การตรวจทางชีวเคมี พบน้ำตาลต่ำในเลือด ไทรอกซินไฮโปไธโรไธโร คอเลสเตอรอล แล็กเทต และยูริก สูงในเลือด ผลตรวจการทำงานของตับมักพบค่า aminotransferases สูงขึ้นเล็กน้อย โดยมีบิลิรูบิน อัลบูมิน และ prothrombin time ปกติ อาจส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกโรคอื่น ๆ ในกลุ่ม IEMs ออก เช่น

- อิเล็กโทรไลต์ พบ metabolic acidosis ใน organic acidemias

- Creatine kinase พบค่าสูงขึ้นใน fatty acid oxidation defects

- Total และ free carnitine พบความผิดปกติใน fatty acid oxidation defects

- Acylcarnitine profile พบความผิดปกติใน organic acidemias, fatty acid oxidation defects

- Plasma amino acids พบความผิดปกติใน urea cycle defects

- Organic acids ในปัสสาวะ พบความผิดปกติใน organic acidemias, fatty acid oxidation defects

- คีโตนในปัสสาวะ ทารกที่เป็น fatty acid oxidation defects จะมีน้ำตาลต่ำในเลือด โดยตรวจไม่พบคีโตนในปัสสาวะ

2. การตรวจทางรังสีวิทยา อัลตราซาวนด์ช่องท้องในผู้ป่วย GSD I อาจพบไตโตร่วมกับตับโต

3. การเจาะเนื้อตับ ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับ ได้แก่ เซลล์ตับมีขนาดใหญ่จากไกลโคเจนและไขมันสะสม ใน GSD I จะไม่พบพังผืด (fibrosis) ซึ่งแตกต่างกับ GSD III และ IV ซึ่งอาจพบพังผืดและ micronodular cirrhosis ได้ การย้อมพิเศษด้วย periodic acid Schiff และ diastase ช่วยยืนยันโรค GSD (รูปที่ 7.3)

4. การตรวจวิเคราะห์เอนไซม์ ในประเทศไทย ยังไม่สามารถตรวจวัดระดับเอนไซม์ในเนื้อเยื่อตับเพื่อวินิจฉัย GSD I

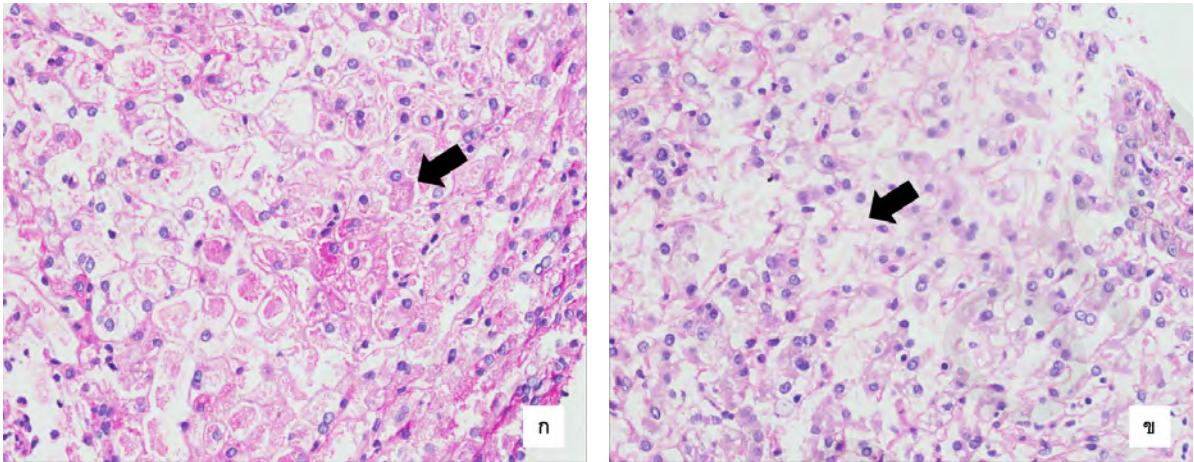
5. การตรวจทางอณูพันธุศาสตร์ การตรวจหาลำดับเบส (DNA sequencing) ของยีน *G6PC* และยีน *SLC37A4* ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค GSD Ia และ Ib ตามลำดับ การวิเคราะห์ targeted mutation มีประโยชน์ในการติดตามการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยในประชากรบางเชื้อชาติ ในปัจจุบันการตรวจหาการกลายพันธุ์ด้วยเทคนิค next-generation sequencing (NGS) เป็นวิธีที่นิยมใช้เพิ่มขึ้นเนื่องจากสามารถตรวจได้หลาย ๆ ยีนพร้อมกัน และสามารถหลีกเลี่ยงการเจาะเนื้อตับได้¹⁵

การวินิจฉัยแยกโรค GSD I และ III มีลักษณะทางคลินิกคล้ายกัน คือ ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือด และไขมันสูงในเลือด แต่ GSD I จะเริ่มมีอาการของน้ำตาลต่ำในเลือดภายในอายุ 2-3 เดือน น้ำตาลต่ำในเลือดที่พบใน GSD III มักไม่รุนแรงเนื่องจากกระบวนการ gluconeogenesis ยังปกติ และยังมีเอนไซม์ hepatic phosphorylase ในการสลาย peripheral branches ของไกลโคเจน ความแตกต่าง

อีกประการคือ GSD I จะพบมีการดื้อริกและแล็กเทตสูงในเลือด แต่เป็นปกติใน GSD III นอกจากนี้ GSD I มักมีค่าเอนไซม์ aminotransferase สูงในช่วงแรก และกลับเป็นปกติเมื่อได้รับการรักษาที่เหมาะสม ส่วน GSD III มักมีค่าเอนไซม์ aminotransferase สูงอย่างต่อเนื่อง

ควรวินิจฉัยแยกโรคจากโรคอื่น ๆ ที่ทำให้มีตับโตได้ เช่น lysosomal storage disorders ซึ่งได้แก่ Gaucher disease, Niemann-Pick type B แต่ในกลุ่มโรคนี้จะมี้ามโตมาก และไม่มีภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด

การรักษา⁹ การรักษาด้วยโภชนาการเป็นการรักษาหลักในโรค GSD I ควรบริโภคคาร์โบไฮเดรตในปริมาณปกติเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด และเพื่อควบคุมทางเมแทบอลิก (metabolic control) ให้เหมาะสม ความต้องการกลูโคสจะลดลงเมื่ออายุเพิ่มขึ้น ผู้ใหญ่จึงทนต่อการอดอาหารได้นานกว่าเด็ก การรักษาเพื่อให้มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติในช่วงกลางคืนทำได้โดยให้อาหารหยดต่อเนื่องทางสายให้อาหาร (continuous tube feeding) หรือกินคาร์โบไฮเดรตที่ถูกย่อยช้ก่อนนอน เช่น แป้งข้าวโพดดิบ (uncooked corn starch; UCCS) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) พบว่าการรักษาทั้งสองวิธีช่วยให้ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดปกติในช่วงกลางคืนและมีการเจริญเติบโตไม่แตกต่างกัน¹⁶ ในช่วงกลางวันการให้ UCCS เป็นมื่อ ๆ ช่วยป้องกันภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดในเด็กได้ดีกว่าการให้เดกซ์โทรสหรือเดกซ์โทรสผสมกับ UCCS ข้อควรระวัง คือ หลีกเลี่ยงการให้อาหารมากเกินไป ควรให้อาหารที่สมดุล กล่าวคือ มีชนิด ปริมาณ และคุณภาพของสารอาหารต่าง ๆ ครบถ้วนตามที่ร่างกายต้องการ¹⁷



รูปที่ 7.3 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับในโรค glycogen storage disease (ดูรูปสีหน้า 358)

ก) การย้อมด้วย periodic acid Schiff (PAS) พบสารในเซลล์ตับติดสีชมพู

ข) สารในเซลล์ตับถูกย่อยหายไปเมื่อย้อมเพิ่มเติมด้วย diastase แสดงว่าสารที่ย้อมติด PAS นั้น คือ ไกลโคเจน

(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากอาจารย์นายแพทย์อนพัช สรรพาวัตตร)

มีหลักฐานพบว่า การควบคุมทางเมแทบอลิกที่ไม่เหมาะสม เช่น ไทรอกซีนสูงในเลือดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด hepatic adenoma¹⁸ การควบคุมให้ไทรอกซีนในเลือดต่ำลงช่วยให้ขนาดของ adenoma ลดลงได้¹⁹ อย่างไรก็ตามยังพบการเกิด hepatic adenoma ขึ้นได้ถึงแม้จะควบคุมทางเมแทบอลิกที่เหมาะสมแล้ว การรักษาควบคุมทางเมแทบอลิกช่วยแก้ไขภาวะเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ มวลกระดูกต่ำ และโรคไตเรื้อรังเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีความสัมพันธ์กับการควบคุมทางเมแทบอลิกที่ไม่เหมาะสม เช่น มีกรดแล็กติก หรือ ไทรอกซีนสูงในเลือด^{14,20}

ทารกและเด็ก

เนื่องจากภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดทำให้เจริญเติบโตช้า และเกิดความผิดปกติทางชีวเคมี จึงควร

หลีกเลี่ยงการอดอาหารนานเกิน 3-4 ชั่วโมง ควรให้กินอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อน (complex carbohydrates) มื้อเล็ก ๆ บ่อย ๆ เพื่อไม่ให้กลูโคสในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี ควรกินอาหารที่มีสัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 60-70 โปรตีนร้อยละ 10-15 และไขมันไม่เกินร้อยละ 30 ของพลังงานที่ได้จากอาหารในแต่ละวัน การรักษาให้มีระดับกลูโคสในเลือดให้มากกว่าหรือเท่ากับ 70 มก./ดล. ช่วยป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่พบใน GSD I ได้

ควรหลีกเลี่ยงอาหารและเครื่องดื่มที่มีกาแล็กโทสและฟรักโทส เนื่องจากน้ำตาลสองชนิดนี้จะถูกเปลี่ยนเป็น glucose-6-phosphate ดังนั้นถ้าผู้ป่วยยังบริโภคน้ำตาลสองชนิดนี้จะทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่งมากขึ้น การให้อาหารทางสาย nasogastric หรือ gastrostomy

ใช้ในการฉีดยาเงิน หรือต้องการให้อาหารหยดต่อเนื่องในช่วงกลางคืน แต่ควรหลีกเลี่ยงการใส่สาย gastrostomy ในผู้ป่วย GSD Ib เนื่องจากอาจเกิดการติดเชื้อที่แผลหน้าท้อง ควรตรวจวัดระดับกลูโคสในเลือดก่อนมื้ออาหาร ให้แบ่งข้าวโพดดิบได้เมื่อเด็กอายุมากกว่า 6-12 เดือน ควรเสริมแคลเซียมและวิตามินโดยเฉพาะวิตามินดี

วัยรุ่นและผู้ใหญ่

ควรให้กินอาหารมื้อเล็ก ๆ บ่อย ๆ โดยมีสัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 60-70 โปรตีนร้อยละ 10-15 และไขมันไม่เกินร้อยละ 30 ของพลังงานที่ได้จากอาหารในแต่ละวัน หลีกเลี่ยงการอดอาหารนานเกิน 5-6 ชั่วโมง ให้กินแบ่งข้าวโพดดิบ อาจให้อาหารหยดต่อเนื่องทางสายให้อาหารในช่วงกลางคืน หลีกเลี่ยงอาหารและเครื่องดื่มที่มีกาแฟ็กโทสและฟรุ็กโทส ควรตรวจวัดระดับกลูโคสในเลือดเป็นประจำโดยเฉพาะช่วงที่ยังมีการเจริญเติบโต ควรเสริมแคลเซียมและวิตามินโดยเฉพาะวิตามินดี

การปลูกถ่ายตับ

ผู้ป่วยที่มี recurrent progressive hepatic adenomas ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือสงสัย HCC ต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ ถึงแม้การปลูกถ่ายตับจะช่วยแก้ไขความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและ glucose homeostasis แต่ไม่สามารถแก้ไขโรคไตเรื้อรัง neutropenia, neutrophil dysfunction และ IBD ในผู้ป่วย GSD Ib²¹ ผู้ป่วยบางรายต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายทั้งตับและไต

Glycogen storage disease type III

มีความรุนแรงของโรคน้อยกว่า type I อาการที่สำคัญ คือ น้ำตาลต่ำในเลือด ตับโต ตัวเตี้ย ไขมัน

สูงในเลือด ผู้ป่วย GSD IIIa มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง และทนการออกกำลังกายหักโหมไม่ได้ (exercise intolerance) โดยมีกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) และปัสสาวะสีน้ำตาล พบหัวใจโตหรือล้มเหลวได้ ซึ่งผู้ป่วยมักเริ่มแสดงอาการเหล่านี้เมื่อเข้าสู่วัยเด็กโตหรือผู้ใหญ่¹ การรักษาหลัก คือ การป้องกันและแก้ไขภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดเหมือน GSD I ยังไม่มีการรักษาที่ช่วยแก้ไขความผิดปกติของกล้ามเนื้อใน GSD IIIa

Glycogen storage disease type IV

มีอาการทางตับและเลี้ยงโมโตตั้งแต่ในวัยทารก โดยมีตับแข็งและความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) ผู้ป่วยมักมีตับและม้ามโตมาก ท้องมาน และอาจมีเลือดออกจากหลอดเลือดดำขด (variceal bleeding) มักเสียชีวิตภายในอายุ 5 ปี ผู้ป่วยบางรายอาจมีกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) หรือโรคกล้ามเนื้อหัวใจรวมด้วย การปลูกถ่ายตับมีข้อบ่งชี้ในรายที่อาการทางตับรุนแรงขึ้นแม้จะรักษาด้วยการควบคุมอาหารแล้วก็ตาม¹

Galactosemia^{22,23}

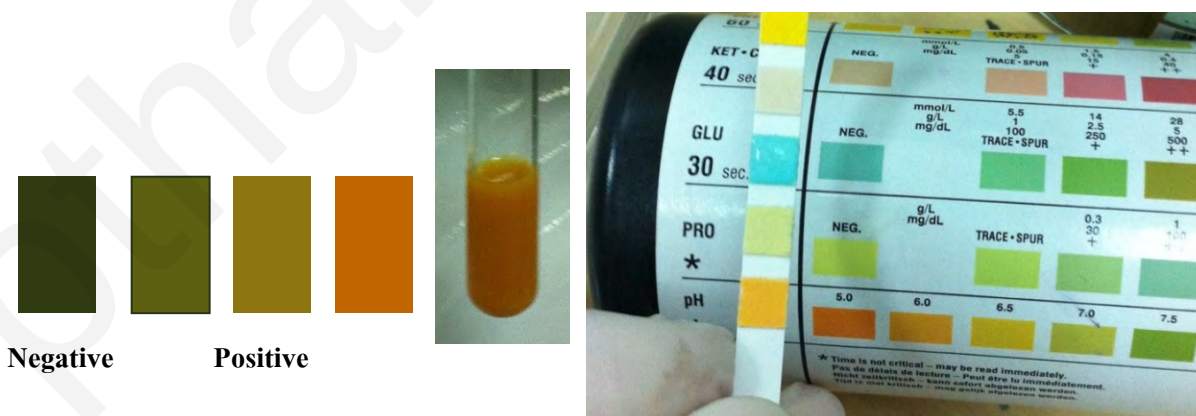
โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ส่วนใหญ่เกิดจากการขาดเอนไซม์ galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) ซึ่งใช้ในการเปลี่ยน galactose-1-phosphate (Gal-1-P) ไปเป็น uridine diphosphate (UDP) galactose ส่วนน้อยของผู้ป่วยมีสาเหตุจากความผิดปกติของเอนไซม์ UDP-galactose 4'-epimerase (GALE) โรคนี้ทำให้เกิดการคั่งของกาแล็กโทส galactitol และ Gal-1-P การคั่งของ galactitol ทำให้เกิดต่อกระจก แต่ยังไม่ทราบว่าการใดที่ทำให้เกิดความผิดปกติของตับ

อาการแสดงมักเริ่มในช่วงวัยทารก โดยเกิดขึ้นหลังกินนมเพียงไม่กี่ชั่วโมง ได้แก่ อาเจียน ท้องเสีย ชี้น มักมีการติดเชื้อในกระแสเลือดจาก *Escherichia coli* ร่วมด้วยซึ่งมักพบร่วมกับการแข็งตัวของเลือดผิดปกติอย่างรุนแรง ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาอาจมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง มีอาการตัวเหลือง ตับวาย เลี้ยงไม่โต กรดแล็กติกคั่ง หน้าที่ของหลอดไตฝอยส่วนต้น (proximal renal tubule) เสีย และเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง (chronic hemolysis)

การวินิจฉัยเบื้องต้น โดยตรวจพบ urine reducing substance แต่ไม่พบกลูโคสในปัสสาวะขณะที่ผู้ป่วยกินนมที่มีแล็กโทส (รูปที่ 7.4) การตรวจพบ urine reducing substance ไม่มีความจำเพาะกับโรค galactosemia โดยอาจพบในโรคตับอื่น ๆ ที่มีหน้าที่ของหลอดไตฝอยส่วนต้นเสีย ทำให้มี aminoaciduria และ glycosuria การตรวจตาด้วย slit lamp พบต่อกระจก อาจพบ intraocular hemorrhage และ retinal detachment การส่งตรวจ urine organic acid อาจพบ galactitol และ Gal-1-P ใน

ปัสสาวะ ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบไขมันสะสม periportal bile duct proliferation, iron deposition with extramedullary hematopoiesis อาจพบตับแข็งตั้งแต่แรกเกิด การยืนยันการวินิจฉัยโรคทำได้โดยการตรวจยีนหรือตรวจเอนไซม์ในเม็ดเลือดแดง โดยพบ GALT enzyme activity ลดลง และมีการสะสมเพิ่มขึ้นของระดับ Gal-1-P ในเม็ดเลือดแดง

การรักษา ทำโดยงดอาหารและนมที่มีแล็กโทส ซึ่งจะทำให้การทำงานของตับดีขึ้นอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่ยังไม่มีตับวายหรือตับแข็งต่อกระจกก็มักดีขึ้นหลังงดแล็กโทสตั้งแต่ในระยะแรกของโรค อย่างไรก็ตามพบว่าแม้จะให้การรักษาอย่างเหมาะสมโดยการงดแล็กโทสตลอดชีวิตแล้ว ยังอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาว ได้แก่ พัฒนาการช้า สติปัญญาบกพร่อง ปัญหาการพูด (verbal dyspraxia) และหน้าที่รังไข่ผิดปกติ (ovarian dysfunction) สันนิษฐานว่าเกิดจากยังมีการสังเคราะห์ endogenous Gal-1-P และมี glycoprotein hypoglycosylation²⁴



รูปที่ 7.4 การตรวจปัสสาวะของผู้ป่วยโรค galactosemia ซึ่งตรวจพบ reducing substance แต่ไม่พบกลูโคส (ดูรูปสีหน้า 358)

Hereditary fructose intolerance^{1,23}

โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เกิดจากการขาดเอนไซม์ aldolase B ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน fructose-1-phosphate เป็น dihydroxyacetone phosphate และ glyceraldehyde การคั่งของ fructose-1-phosphate มีผลทำให้เกิดความผิดปกติสำคัญ 2 ประการ คือ ทำให้เกิดน้ำตาลต่ำในเลือด ขาด adenosine triphosphate (ATP) และ guanosine triphosphate (GTP) ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดเกิดจากการยับยั้ง glycogen phosphorylase ซึ่งช่วยสลายไกลโคเจนและยับยั้ง gluconeogenesis ส่วนการขาด ATP และ GTP เกิดจากมีการใช้เพิ่มขึ้น และมีการสะสมของ fructose-1-phosphate การขาด ATP มีผลเสียต่อการสร้างโปรตีนต่าง ๆ ทำให้หน้าที่ตับและไตเสียไป

ผู้ป่วยมักแสดงอาการเมื่อเริ่มได้กินอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีฟรุ็กโทส ซูโครส หรือซอร์บิทอล ซึ่งมักเป็นช่วงที่เริ่มหย่านมแม่ หรือเมื่อเริ่มกินผักและผลไม้ อาการมักเกิดขึ้นหลังกินไม่กี่ชั่วโมง โดยมีอาการอาเจียน คลื่นไส้ ปวดท้อง ชีพ ชัก หากไม่ได้รับการรักษามีอาการเรื้อรัง เลี้ยงไม่โต ตับโต ตัวเหลือง การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และหน้าที่ของหลอดเลือดฝอยส่วนต้นเสีย ผู้ป่วยเด็กโตอาจเลือกไม่กินของหวาน และหลีกเลี่ยงอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีฟรุ็กโทส

การวินิจฉัยเบื้องต้น โดยตรวจพบ urine reducing substance แต่ไม่พบกลูโคสในปัสสาวะ ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบไขมันสะสม periportal/lobular fibrosis หรือพบตับแข็ง ในรายที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันอาจพบเซลล์ตับตาย การยืนยันการวินิจฉัยโรคทำได้โดยการตรวจยีนหรือตรวจเอนไซม์ใน

เนื้อเยื่อตับและลำไส้

การรักษาทำโดยงดอาหารหรือเครื่องดื่มที่มีฟรุ็กโทส ซูโครส และซอร์บิทอลเป็นส่วนผสมตลอดชีวิต

Lysosomal storage disorders (LSDs)²⁵⁻²⁷

ไลโซโซมเป็น intracellular organelles ซึ่งประกอบด้วยเอนไซม์เป็นจำนวนมากที่ทำหน้าที่ต่าง ๆ เช่น การ degradation ของ macromolecules, secretion, nutrient sensing และ cell signaling โรค LSDs เกิดจากการขาดเอนไซม์ชนิดต่าง ๆ ทำให้มีการสะสมของ macromolecules ในไลโซโซม แบ่งโรค LSDs เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ความผิดปกติของ sphingolipid และ lipid storage, mucopolysaccharidoses และ glycoprotein storage, mucopolysaccharidoses ดังแสดงในตารางที่ 7.3

โรค LSDs ส่วนใหญ่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive มีอาการทางคลินิกหลากหลาย ผู้ป่วยมักมีตบ้ามโต coarse facial features, neurological deterioration, skeletal dysplasia (dysostosis multiplex) ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะโรคที่มีอาการทางตับ ได้แก่ Gaucher disease, Niemann-Pick disease, Wolman disease และ cholesteryl ester storage disease

Gaucher disease¹

โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เกิดจากการขาดเอนไซม์ β -glucosidase (glucocerebrosidase) ทำให้มีการคั่งของ glucosylceramide พบ type I มากที่สุด

ตารางที่ 7.3 Lysosomal storage disorders ที่มีตับและม้ามโต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

โรค	เอนไซม์ที่ผิดปกติ	อาการทางคลินิก	ตับและม้ามโต	การดำเนินโรค
Sphingolipid และ lipid storage disorders				
GM1 gangliosidosis	β -galactosidase	Neurodegeneration, dysostosis multiplex, coarse features, cherry-red spot	Infantile form: ++ Juvenile forms: - หรือ + Adult form: -	Infantile: เสียชีวิตภายใน 2 ปี Juvenile: เสียชีวิตช่วงอายุ 3-10 ปี Adult: เริ่มมีอาการอายุ 20-40 ปี และมี neurodegeneration
Gaucher	β -glucosidase	Bone and lung infiltration -Type I: non-neurological -Type II: neurological -Type III: intermediate	++ ถึง +++	- Type I: prolonged survival เสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนทางปอดหรือโรคเลือด - Type II: เสียชีวิตในวัยทารก - Type III: อาการอดชีวิตถึงวัยผู้ใหญ่ สามารถรักษาด้วย enzyme replacement therapy (ERT)
Niemann-Pick type A และ B	Sphingomyelinase	Lung infiltration -Type A: neurological -Type B: non-neurological	++ ถึง +++	Type A: เสียชีวิตในวัยทารก Type B: อายุขัยค่อนข้างปกติ
Niemann-Pick type C	Cholesterol and lipid trafficking	ตับวายในทารกแรกเกิด น้ำตาคั่ง vertical ophthalmoplegia, ataxia	++ ถึง +++	เสียชีวิต 10-30 ปีหลังเริ่มมีความผิดปกติที่เกิดจากการทำลายเซลล์ประสาท (neurodegeneration)
Wolman disease และ cholesteryl ester storage disease (CESD)	Acid esterase	เลี้ยงไม่โต อูจากระมีไขมัน (steatorrhea), adrenal calcification, neurodegeneration CESD: มีพังผืดในตับในวัยผู้ใหญ่	++	Wolman: เสียชีวิตในวัยทารก CESD: เสียชีวิตด้วยตับวายในวัยผู้ใหญ่
Farber disease	Ceramidase	Psychomotor deterioration, subcutaneous nodules, painful and deformed joints	+ ถึง ++	เสียชีวิตในวัยทารก
Mucopolidoses และ glycoprotein storage disorders				
Mucopolidosis I (sialidosis)	α -neuraminidase	Myoclonic seizures, cherry-red spot, psychomotor retardation, dysostosis multiplex	- ถึง ++	รายที่รุนแรง: เสียชีวิตในวัยเด็ก รายที่ไม่รุนแรง: สติปัญญาบกพร่อง รอดชีวิตถึงวัยผู้ใหญ่
Mucopolidosis II (I-cell disease)	N-acetylglucosamine-1-phosphatase	Type II: coarse facies, kyphoscoliosis, joint contractures, gingival hyperplasia, cardiomyopathy, dysostosis Type III: อาการรุนแรงน้อยกว่า	- Type II: ++ - Type III: + ถึง ++	- Type II: เสียชีวิตอายุ 4-6 ปี ด้วยโรคหัวใจและปอด - Type III: รอดชีวิตถึงวัยผู้ใหญ่ มีโรคกระดูกรุนแรง
Mucopolidosis III				
Galactosialidosis	Neuraminidase และ β -galactosidase	มีลักษณะของ mucopolidosis I และ GM1 gangliosidosis มักแสดงอาการในวัยเด็กโต	++	สติปัญญาบกพร่อง รอดชีวิตถึงวัยผู้ใหญ่

-, ไม่พบ; +, เล็กน้อย; ++, ปานกลาง; +++, มาก

ตารางที่ 7.3 Lysosomal storage disorders ที่มีตับและม้ามโต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1) (ต่อ)

โรค	เอนไซม์ที่ผิดปกติ	อาการทางคลินิก	ตับและม้ามโต	การดำเนินโรค
Fucosidosis	α -fucosidase	Psychomotor retardation, mild dysostosis multiplex, angiokeratoma มักแสดงอาการในวัยเด็กโต	++	- Type I: เสียชีวิตในวัยเด็ก - Type II: สติปัญญาบกพร่อง รอดชีวิตถึงผู้ใหญ่
α -Mannosidosis	α -mannosidase	หูหนวก mild Hurler phenotype แสดงอาการในวัยทารกหรือเด็กเล็ก	++ ถึง +++	สติปัญญาบกพร่อง รอดชีวิตถึงวัยผู้ใหญ่
Sialic acid storage disorder	Defective sialic acid transport out of lysosomes	- Infantile form (infantile sialic acid storage disorder): psychomotor retardation, coarse facies, cardiomyopathy - Late-onset form (Salla disease): ataxia, nystagmus พัฒนาการช้าในวัยเด็ก สติปัญญาบกพร่องรุนแรงในวัยผู้ใหญ่	- Infantile form: ++ to +++ - Late-onset form: -	- Infantile form: เสียชีวิตภายในอายุ 1-5 ปี - Late-onset form: รอดชีวิตถึงวัยผู้ใหญ่ เสียชีวิตช่วงอายุ 30-40 ปี
Mucopolysaccharidoses (MPS)				
MPS I (Hurler or Scheie)	α -L-Iduronidase	- Hurler: coarse facial features, dysostosis multiplex, visceromegaly กระดูกตาขุน เจริญเติบโตช้า - Scheie: อาการน้อย	Hurler: ++ Scheie: - ถึง +	- Hurler: psychomotor retardation เสียชีวิตภายในอายุ 8-10 ปี - Scheie: สติปัญญาและอายุขัยปกติ พบมีโรคกระดูกบ่อ สามารถรักษาด้วย ERT
MPS II (Hunter)	Iduronate 2-sulfatase	อาการคล้าย Hurler syndrome ไม่มีกระดูกตาขุน	- รุนแรงมาก: ++ - รุนแรงน้อย: - ถึง +	เสียชีวิตในช่วงวัยรุ่น อายุขัยปกติในรายที่รุนแรงน้อย สามารถรักษาด้วย ERT
MPS III (Sanfilippo) -Type A -Type B -Type C -Type D	Type A: heparan N sulphatase Type B: α -N acetyl-glucosaminidase Type C: acetyl-CoA: α -glucosaminide acetyltransferase Type D: N-acetyl-glucosamine-6-sulfatase	พัฒนาการช้ามาก ไม่มีกระดูกตาขุน severe behavioral and sleep disturbance, mild coarse facial features	- to +	สติปัญญาบกพร่องรุนแรง รอดชีวิตถึงวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่
MPS IV (Morquio) -Type A -Type B	Type A: Galactosamine-6-sulfate sulfatase Type B: β -galactosidase	ทั้งสองชนิดมีอาการเหมือนกัน สติปัญญาปกติ กระดูกตาขุนเล็กน้อย กระดูกผิดปกติ รุนแรง เจริญเติบโตช้า cervical myelopathy	ทั้งสองชนิด: +	มักรอดชีวิตถึงวัยผู้ใหญ่ เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและปอด หรือ cervical myelopathy
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	Arylsulfatase B	กระดูกผิดปกติคล้าย Hurler syndrome สติปัญญาปกติ กระดูกตาขุนเล็กน้อย อาจพบหัวใจผิดปกติ	+	- รุนแรงมาก: รอดชีวิตถึงวัยรุ่น - รุนแรงน้อย: อายุขัยปกติ สามารถรักษาด้วย ERT
MPS VII (Sly)	β -glucuronidase	อาการหลากหลายตั้งแต่ hydrops fetalis จนถึงอาการคล้าย Scheie syndrome	++	ความรุนแรงหลากหลาย

-, ไม่พบ; +, เล็กน้อย; ++, ปานกลาง; +++, มาก



อาการทางคลินิกมีความแตกต่างกันในแต่ละชนิด ใน type I ผู้ป่วยมีเติบโตช้า ปวดกระดูก ตับม้ามโต ปวดท้องจากการชาเลือดของตับหรือม้าม มีอาการของ hypersplenism บางรายอาจมีม้ามแตกเมื่อได้รับอุบัติเหตุ ภาวะแทรกซ้อนทางตับ เช่น ความดันพอร์ทัลสูง ตับทำงานผิดปกติ ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว ได้แก่ กระดูกหักง่าย osteoporosis, avascular necrosis, bone marrow failure, pulmonary hypertension และ lymphoproliferative malignancy

การวินิจฉัย อาศัยการตรวจพบ Gaucher cells จากการเจาะไขกระดูกหรือเนื้อตับ แต่ไม่จำเพาะกับโรค อาจพบ Gaucher cells ได้ในโรคอื่น เช่น ธาลัสซีเมีย มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง multiple myeloma และ acquired immunodeficiency syndrome ที่มีการติดเชื้อไวรัสโรค การยืนยันการวินิจฉัยใช้การตรวจเอนไซม์ glucocerebrosidase ในเม็ดเลือดขาวหรือ cultured fibroblasts รวมทั้งการตรวจยีน

การรักษา ในปัจจุบันมีการใช้ enzyme replacement therapy (ERT) ด้วยยา Miglustat ช่วยให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดี การรักษาประคับประคองประกอบด้วย ยาแก้ปวด แคลเซียม วิตามินดี สเตียรอยด์ bisphosphonates และการปลูกถ่ายไขกระดูก พิจารณาตัดม้ามในรายที่มี hypersplenismรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อ ERT หรือในรายที่ม้ามแตก

Niemann-Pick disease^{1,28}

โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เป็นโรคที่มีการสะสม sphingomyelin ทำให้มีเซลล์ที่มีลักษณะคล้าย foamy histiocytes พบ type C (NPC) บ่อยที่สุด

อาการทางตับในผู้ป่วย Niemann-Pick disease type A (NPA) ได้แก่ ตับม้ามโตภายในอายุ 3-4 เดือน บางรายมีน้ำดีคั่ง (neonatal cholestasis) ร่วมกับ giant cell transformation มีรายงานพบตับแข็ง และ hepatic adenoma ส่วนใน NPB มีอาการรุนแรงน้อยกว่า NPA ผู้ป่วย NPC อาจมี neonatal cholestasis ซึ่งหายได้เอง หรือมีการดำเนินโรครุนแรงขึ้นจนเป็นตับวาย ตับม้ามโตแต่เล็กลงเมื่อเป็นผู้ใหญ่ พบมีความดันพอร์ทัลสูงได้ อาการทางระบบประสาทที่พบ ได้แก่ พัฒนาการถดถอย ชัก เดินเซ การกลอกตาผิดปกติ (vertical supranuclear ophthalmoplegia)

การวินิจฉัย อาศัยการตรวจพบ Niemann-Pick cells (foamy histiocytes) จากการเจาะไขกระดูกหรือเนื้อตับ แต่ไม่จำเพาะกับโรค อาจพบ Niemann-Pick cells ได้ในโรคอื่น เช่น cholesteryl ester storage disease, Wolman disease และ GM1 gangliosidosis การยืนยันการวินิจฉัย NPA และ NPB ใช้การตรวจเอนไซม์ sphingomyelinase จากเม็ดเลือดขาวหรือ skin fibroblasts และการตรวจยีน ส่วน NPC ใช้การตรวจ intracytoplasmic unesterified cholesterol ใน skin fibroblasts ด้วย filipin staining และการตรวจยีน

การรักษา ใน NPA และ NPB ยังไม่มีการรักษาจำเพาะ มีรายงานพบว่าการปลูกถ่ายไขกระดูกช่วยลดขนาดตับและม้าม รวมทั้งช่วยลดความผิดปกติของปอดในผู้ป่วย NPB การรักษา NPB ด้วย ERT ยังอยู่ในขั้นตอนการวิจัย ส่วนการรักษาจำเพาะใน NPC คือ ให้ ERT ด้วยยา Miglustat ช่วยทำให้อาการทางระบบประสาทดีขึ้น การรักษาประคับประคองประกอบด้วยยากันชัก tricyclic antidepressants

หรือ selective serotonin reuptake inhibitors ใช้รักษาอาการ cataplexy และ anticholinergics ใช้รักษาอาการ dystonia, tremor

Wolman disease และ cholesteryl ester storage disease (lysosomal acid lipase deficiency)¹

ทั้งสองโรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เกิดจากการขาดเอนไซม์ lysosomal acid lipase (LAL) ทำให้มีการสะสม cholesterol esters และ ไทรกลีเซอไรด์ในอวัยวะต่าง ๆ โรค cholesteryl ester storage disease (CESD) มีการดำเนินโรครุนแรงน้อยกว่า Wolman disease

อาการทางคลินิก ใน Wolman disease ผู้ป่วยจะแสดงอาการภายในอายุ 2-3 สัปดาห์ โดยมี อาเจียน ท้องร่วง การดูดซึมบกพร่อง เลี้ยงไม่โต ตับม้ามโต ตัวเหลือง ไขข้อดำ ๆ เลือดจาง และเม็ดเลือดขาวต่ำ ส่วนใน CESD จะมีอาการรุนแรงน้อยกว่า โดยพบมีตับม้ามโต xanthelasma ไขมันสูงในเลือด ตับทำงานผิดปกติ มีพังผืดในตับหรือตับวาย

การวินิจฉัย การตรวจสเมียร์เลือดอาจพบ vacuolated lymphocytes และอาจพบ foam cells (sea-blue histiocytes) จากการเจาะไขกระดูก ใน Wolman disease มักพบแคลเซียมเกาะที่ต่อมหมวกไต (adrenal calcification) จากภาพถ่ายเอกซเรย์ หรืออัลตราซาวนด์ของช่องท้อง ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบเซลล์ตับมีขนาดใหญ่ มีช่องว่าง (vacuole) ในเซลล์ตับและ Kupffer cells ร่วมกับมี foamy histiocytes จำนวนมาก อาจพบ periportal fibrosis และตับแข็ง การยืนยันการวินิจฉัยใช้การตรวจเอนไซม์ acid lipase ในเม็ดเลือดขาว หรือ cultured fibroblasts และการตรวจยีน

การรักษา ใน CESD รักษาภาวะไขมันสูงในเลือด ด้วยการควบคุมอาหาร กินอาหารที่มีคอเลสเตอรอลต่ำ ให้ยา 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors และ cholestyramine รวมทั้งให้วิตามินที่ละลายในไขมัน มิงานวิจัยใช้ ERT ใน CESD พบว่าช่วยทำให้การทำงานของตับดีขึ้น ไขมันในเลือดและในตับลดลง ส่วนใน Wolman disease ส่วนใหญ่เป็นการรักษาประคับประคอง การปลูกถ่ายไขกระดูกอาจได้ผลในบางราย ผู้ป่วย Wolman disease มักเสียชีวิตภายในอายุ 3-6 เดือน การใช้ ERT ใน Wolman disease ยังอยู่ในขั้นตอนการวิจัย

Congenital disorders of glycosylation (CDG)²⁹

ส่วนใหญ่โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เป็นโรคที่มี glycosylation ของโปรตีนผิดปกติ glycoprotein มีหน้าที่สำคัญในกระบวนการต่าง ๆ เช่น structural, transport, immunological, hormonal, cell-cell signaling และ enzymatic functions ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการสังเคราะห์ glycoprotein จึงมีอาการแสดงหลายระบบ ได้แก่ ระบบประสาท เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ตับ กล้ามเนื้อ และกระดูก

โรค CDG แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความผิดปกติของ N-glycosylation และ O-glycosylation นอกจากนี้ยังมีกลุ่มย่อยอีก คือ GPI anchor disorders ซึ่งมีความผิดปกติของ lipid-linked glycosylation และ glycoposphoinositol glycosylation กลุ่มที่มีความผิดปกติทางตับร่วมด้วย คือ N-glycosylation disorders ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ CDG I และ



CDG II โดย CDG I เกิดจากความผิดปกติของการสังเคราะห์และเคลื่อนย้ายสายคาร์โบไฮเดรตไปสู่น้ำโปรตีน ส่วน CDG II เกิดจากความผิดปกติของการ process สายคาร์โบไฮเดรต ชนิดที่พบบ่อยที่สุด คือ CDG Ia หรือ PMM2-CDG ซึ่งเกิดจากการขาดเอนไซม์ phosphomannomutase (PMM) ส่วน CDG Ib หรือ MPI-CDG เกิดจากการขาดเอนไซม์ phosphomannose isomerase (PMI)

อาการทางคลินิก ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทเป็นหลัก แต่ก็อาจมีอาการทางตับและลำไส้ได้ อาการทางระบบประสาทที่พบในผู้ป่วย PMM2-CDG ได้แก่ กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย ataxia, squint, cerebellar hypoplasia, hyporeflexia และ psychomotor retardation ในเด็กโตอาจมี stroke-like episodes, retinitis pigmentosa, areflexia, spinal deformities และ fixed flexion deformities บางรายมี facial dysmorphism (almond-shaped, upslanting palpebral fissures, high forehead, prominent maxilla) และเลี้ยงไม่โต อาการทางตับ คือ ตับโต ผู้ป่วยอาจมี pericardial effusions และโรคกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนผู้ป่วย MPI-CDG จะไม่พบอาการทางระบบประสาท อาการที่พบ ได้แก่ ปวดท้อง เลือดออกจากทางเดินอาหาร protein-losing enteropathy, recurrent thrombosis และ congenital hepatic fibrosis ในทารกมาด้วยอาการท้องร่วง อาเจียน เลี้ยงไม่โต ตับโต บวมจากอัลบูมินต่ำในเลือด และ thrombotic tendency

การวินิจฉัย ตรวจพบ aminotransferases สูง อัลบูมินและน้ำตาลต่ำในเลือด (hyperinsulinemic hypoglycemia) การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบไขมัน พังผืด และ

ตับแข็ง ส่วนลำไส้อาจพบ villous atrophy และ lymphangiectasia การยืนยันการวินิจฉัยใช้การตรวจเอนไซม์ PMM หรือ PMI ใน skin fibroblasts และการตรวจยีน

การรักษา ในโรค MPI-CDG การให้ mannose ชนิดกินช่วยให้อาการของทางเดินอาหาร ความผิดปกติของระบบเลือด และการเจริญเติบโตดีขึ้น การให้เฮพาริน (heparin) มีประโยชน์ในรายที่มี protein-losing enteropathy การปลูกถ่ายตับใช้ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อ mannose ส่วนโรค PMM2-CDG ยังไม่มีการรักษาจำเพาะ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลายอวัยวะจะมักเสียชีวิตภายในอายุ 2 ปี

Mitochondrial respiratory chain disorders^{22,30,31}

ไมโทคอนเดรียเป็น intracellular organelles ที่เป็นแหล่งของ ATP ไมโทคอนเดรียมี respiratory chain ซึ่งประกอบด้วยเอนไซม์ complexes I-V ที่ทำหน้าที่สร้าง ATP ด้วยกระบวนการ oxidative phosphorylation เอนไซม์ของ mitochondrial respiratory chain complexes นี้มีทั้งชนิดที่ถูกควบคุมการสร้างโดยดีเอ็นเอของไมโทคอนเดรีย (mtDNA) ซึ่งมีการถ่ายทอดยีนผ่านทางแม่ (maternal inheritance) และชนิดที่ถูกควบคุมการสร้างโดยดีเอ็นเอของนิวเคลียส (nuclear DNA) ซึ่งมีการถ่ายทอดแบบยีนเดี่ยว (single gene inheritance) อาจเป็นได้ทั้ง autosomal dominant และ autosomal recessive ผู้ป่วยมักมีความผิดปกติของหลายอวัยวะ โดยเฉพาะอวัยวะที่มีความต้องการใช้พลังงานสูง ได้แก่ สมอง หัวใจ กล้ามเนื้อ และตับ

อาการทางคลินิกของโรคตับไมโทคอนเดรีย (mitochondrial hepatopathies) มีความหลากหลาย ผู้ป่วยอาจแสดงอาการ hydrops fetalis, intrauterine growth retardation เลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง ตับวายเฉียบพลันในทารกแรกเกิดหรือเด็กเล็ก ท้องมาน ตัวเหลืองจากน้ำดีคั่งหรือโรคตับเรื้อรัง อาจพบอาการอื่น ๆ เช่น อาเจียน เชื่องซึม (lethargy) กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย รีเฟล็กซ์ของทารกแรกเกิดผิดปกติ ชัก หายุดหาวใจช้า โรคกล้ามเนื้อหัวใจ โรคหลอดเลือดฝอย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเสียชีวิตในช่วงวัยทารกหรือเด็กเล็ก ผู้ป่วยบางรายมีการดำเนินโรคทางตับคงที่หรือดีขึ้นได้

อาการทางคลินิกมีความแตกต่างกันตามชนิดของยีนที่ผิดปกติ เช่น

- GRACILE syndrome เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *BCS1L* ซึ่งควบคุมการสร้าง complex III chaperonin ความผิดปกติที่พบ เช่น เลี้ยงไม่โต ตัวเหลืองจากน้ำดีคั่ง เหล็กเกิน เลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง และ aminoaciduria

- mtDNA depletion syndrome เช่น Alpers syndrome เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *POLG1* และ *MPV17*-related hepatocerebral mitochondrial DNA depletion syndrome เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *MPV17* ผู้ป่วย Alpers มักแสดงอาการในช่วงอายุ 2 เดือนถึง 8 ปี โดยมีอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป ซึ่งประกอบด้วยพัฒนาการช้า สติปัญญาบกพร่อง ชักที่ควบคุมยาก เลี้ยงไม่โต อาเจียน ร่วมกับหน้าที่ตับผิดปกติ หรือตับวายเฉียบพลัน ซึ่งอาจเกิดตามหลังการได้ยากันชัก sodium valproate ส่วนผู้ป่วย *MPV17*-related hepatocerebral mtDNA depletion syndrome จะแสดงอาการตั้งแต่วัยทารก เช่น ตัว

เหลืองจากน้ำดีคั่ง ตับแข็ง มักมีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็วจนเป็นตับวายเฉียบพลัน อาจมีพัฒนาการช้า กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย ชัก เดินเซ เติบโตช้า

การวินิจฉัย^{32,33} ในโรคตับไมโทคอนเดรียมักพบแล็กเทตสูงในเลือดและน้ำไขสันหลัง ในรายที่มีตับวายเฉียบพลันพบน้ำตาลต่ำในเลือด การตรวจ organic acid ในปัสสาวะอาจพบความผิดปกติแต่ไม่จำเพาะกับโรค การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของกล้ามเนื้อพบไขมันสะสมและ ragged red fibers ส่วนของตับพบไขมันสะสม พังผืด น้ำดีคั่ง และเซลล์ตับตาย การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนอาจพบไมโทคอนเดรียรูปร่างผิดปกติเพิ่มขึ้นหรือปริมาณไมโทคอนเดรียลดลง การยืนยันการวินิจฉัยใช้การตรวจเอนไซม์ respiratory chain (complexes I-V) ในเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อ ตับ หรือการตรวจยีน การใช้เทคนิค NGS, targeted exome sequencing หรือ WES ช่วยให้สามารถวินิจฉัยโรคได้แม่นยำและรวดเร็วขึ้น

การรักษา เป็นการรักษาประคับประคอง ป้องกันภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด โดยอาจให้กินบ่อย ๆ ทุก 3-4 ชั่วโมง หรืออาจให้แบ่งข้าวโพดคั่ว 1-2 กรัม/กก./ครั้ง โดยทั่วไปไม่แนะนำให้ปลูกถ่ายตับเนื่องจากผู้ป่วยมักมีอาการทางสมองร่วมด้วย ซึ่งไม่สามารถรักษาและป้องกันได้ด้วยการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วย Alpers syndrome ส่วนใหญ่เสียชีวิตภายในอายุ 3 ปี หรือภายหลังมีอาการทางตับ 2-3 เดือน

Peroxisomal disorders³⁴

Peroxisomes เป็น intracellular organelles ซึ่งประกอบด้วยเอนไซม์หลายชนิดที่ทำหน้าที่ต่าง ๆ ได้แก่

- β -oxidation ของ very-long-chain fatty acids (VLCFAs)

- เปลี่ยน dihydroxycholestanic และ trihydroxycholestanic acids เป็น chenodeoxycholic acid และ cholic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของกรดน้ำดี

- Conjugation ของ chenodeoxycholic acid และ cholic acid กับทอรีนและไกลซีน

- การสังเคราะห์คอเลสเตอรอลและ plasmalogen

- เมแทบอลิซึมของไลซีน ไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์ และ glyoxylate

- การสลาย eicosanoid เช่น prostaglandins, leukotrienes, thromboxane และ prostacyclin

Peroxisomal disorders ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ขาดเอนไซม์หลายชนิด เช่น Zellweger syndrome, rhizomelic chondrodysplasia punctata และกลุ่มที่ขาดเอนไซม์ชนิดเดียว เช่น adrenoleukodystrophy, classical Refsum disease และ hyperoxaluria type I โรคในกลุ่ม peroxisomal disorders เกิดจากความผิดปกติของยีน PEX

อาการทางคลินิก Zellweger syndrome เป็นโรคที่มีความรุนแรงมากที่สุด มักแสดงอาการในช่วงทารกแรกเกิด โดยมี dysmorphic features (กระหม่อมหน้ากว้าง คางเล็ก เพดานปากสูง prominent forehead, broad nasal bridge, epicanthal folds, redundant neck skin folds, clinodactyly และ talipes equinovarus) มีอาการทางระบบประสาท ได้แก่ กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย ไม่มีรีเฟล็กซ์ ตูณนมไม่ดี และชัก อาจพบกระจกตาขุ่น ต้อกระจก pigmentary retinopathy, polycystic kidneys, cryptorchidism, dislocated hips และ stippled epiphyses (chondro-

dysplasia punctata) ผู้ป่วยมักมีอาการทางตับ ได้แก่ ตับโต ตัวเหลืองจากน้ำดีคั่ง บางรายเป็นตับแข็งและตับวายในช่วงอายุ 2-3 เดือนแรก บางรายมีอาการเบื่ออาหาร อาเจียน ท้องร่วง เลี้ยงไม่โต ส่วนโรค neonatal adrenoleukodystrophy และ infantile Refsum disease มีอาการทางคลินิกคล้าย Zellweger syndrome แต่รุนแรงน้อยกว่า

การวินิจฉัย กลุ่มที่ขาดเอนไซม์หลายชนิดใช้การตรวจเนื้อเยื่อตับหรือ skin fibroblasts พบ peroxisome รูปร่างผิดปกติ จำนวนลดลง หรือไม่พบ peroxisome เลย การยืนยันการวินิจฉัยใช้การตรวจเอนไซม์ในเนื้อเยื่อตับ skin fibroblasts หรือตรวจยีน

การรักษา กลุ่มที่ขาดเอนไซม์หลายชนิดมีเพียงการรักษาประคับประคอง ให้ยากันชัก ยาคลายกล้ามเนื้อ และโภชนาการเสริม (dietary supplements) ผู้ป่วย Zellweger syndrome มักเสียชีวิตภายในขวบปีแรก

Reye syndrome³⁵

เป็นโรคที่พบในเด็ก โดยมีอาการทางสมอง (encephalopathy) ร่วมกับมี fatty degeneration ในตับ โรคในกลุ่ม IEMs สามารถแสดงอาการเหมือน Reye syndrome พบอุบัติการณ์ของ classic Reye syndrome ลดลง เนื่องจากมีการใช้ salicylates ในเด็กที่ป่วยด้วยอาการที่เหมือนไขหวัดใหญ่ (influenza-like illness) หรือสุกใสลดลง

คำนิยามของ classic Reye syndrome ประกอบด้วย non-inflammatory encephalopathy ที่ไม่ทราบสาเหตุในเด็กอายุน้อยกว่า 16 ปี ร่วมกับมีลักษณะดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ข้อ

- ค่าเอนไซม์ aminotransferases ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ (upper limit of normal)

- ค่าแอมโมเนียในพลาสมามากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ

- พบ fatty infiltration ในเนื้อเยื่อตับ

อาการทางคลินิก แบ่ง Reye syndrome เป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

1. Classic หรือ idiopathic Reye syndrome มักพบในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี และมีประวัติการใช้ยา salicylates ขณะป่วยด้วยอาการที่เหมือนโรคไขหวัดใหญ่หรือโรคสกุสใส อาการแสดงมี 2 ระยะ (biphasic presentation) คือ ระยะแรกมีอาการของการติดเชื้อไวรัสที่ทางเดินหายใจส่วนบนหรือทางเดินอาหาร แล้วตามด้วยระยะที่ 2 โดยมีอาการทางสมองอย่างรวดเร็ว อาเจียนรุนแรง บุคลิกภาพเปลี่ยน และความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง ภาวะความดันสูงในกะโหลกศีรษะอาจทำให้เสียชีวิตหรือระบบประสาทผิดปกติอย่างถาวร ยังไม่ทราบสาเหตุของ classic Reye syndrome ที่แน่ชัด

2. Atypical Reye syndrome หรือ Reye-like illnesses พบในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี โดยมีอาการเหมือนกับ classic Reye syndrome มักมีสาเหตุจากโรคเมแทบอลิซึมกลุ่ม fatty acid oxidation defects เมแทบอลิซึมของกรดอินทรีย์และกรดอะมิโนผิดปกติ รวมทั้ง urea cycle defects การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมทำให้ทราบว่าผู้ป่วยบางรายที่เคยได้รับการวินิจฉัย Reye syndrome แท้ที่จริงแล้วเป็นโรคเมแทบอลิซึม

การวินิจฉัย การตรวจเลือดพบ aminotransferases สูง prothrombin time ยาว แอมโมเนียสูง น้ำตาลต่ำ

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบสมองบวม การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบเซลล์ตับบวม โกลโคเจนลดลง และ microvesicular steatosis ควรส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อแยกภาวะที่ทำให้มีอาการทางสมองร่วมกับตับผิดปกติได้ เช่น สารพิษ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ กลุ่มโรคเมแทบอลิซึม และ septicemia

การรักษา ใน classic Reye syndrome เป็นการรักษาประคับประคอง แก้ไขภาวะสมองบวม ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ไม่แนะนำการปลูกถ่ายตับในรายที่มีการทำงานของหลาย ๆ อวัยวะล้มเหลว

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมสารขึ้นกลาง (disorders of intermediary metabolism)

โรคในกลุ่มนี้เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการสลาย (catabolic pathway) ของกรดอะมิโน กรดอินทรีย์ (organic acids) วงจรยูเรีย (urea cycle) และออกซิเดชันของกรดไขมัน (fatty acid oxidation) ผู้ป่วยอาจแสดงอาการได้หลากหลายตั้งแต่มีเพียงการทำงานของตับผิดปกติเล็กน้อย Reye-like encephalopathy จนถึงมีภาวะตับวายเฉียบพลัน

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน

Tyrosinemia type I³⁶

โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เกิดจากการขาดหรือการทำงานบกพร่องของเอนไซม์ fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) ซึ่งเป็นเอนไซม์ขั้นสุดท้ายของกระบวนการกำจัด



tyrosine เอนไซม์นี้ถูกควบคุมการสร้างด้วยยีน *FAH* การขาดเอนไซม์ทำให้มีการคั่งของสาร fumaryl-acetoacetate (FA) และ maleylacetoacetate (MA) ซึ่งเป็นอันตรายต่อเซลล์ตับ หัวใจ ไต และสมอง นอกจากนี้ FA และ MA ยังมีฤทธิ์เป็น alkylating agent จึงอาจทำให้เกิดมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) ได้ ส่วนหนึ่งของสาร FA และ MA จะถูกเปลี่ยนไปเป็น succinylacetone (SA) และขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งสาร SA นี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ uroporphobilinogen synthase ทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาท คล้ายโรค porphyria

อาการทางคลินิก ตับวายเฉียบพลันเป็นอาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด มักพบในทารกอายุ 1-6 เดือน ผู้ป่วยจะมีตัวเหลือง อาการทางสมอง ท้องมาน ไล่เลือนขาหนีบ และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ พบน้ำตาลต่ำในเลือดได้บ่อยซึ่งอาจเกิดจากตับทำงานผิดปกติหรือมี pancreatic islet cell hyperplasia ทำให้มีอินซูลินสูง อาการทางคลินิกที่พบในเด็กโต เช่น เลี้ยงไม่โต ตับม้ามโต กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย กระดูกอ่อน (rickets) และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ บางรายมีอาการของโรคตับเรื้อรัง โรคกล้ามเนื้อหัวใจ ไตวาย หรืออาการคล้ายโรค porphyria มีการทำร้ายตัวเอง (self mutilation) อาการทางระบบประสาท ได้แก่ กล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยเฉพาะกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ บางรายอาจมีหลอดเลือดฝอยทำงานผิดปกติ และ hypophosphatemic rickets

การวินิจฉัย มักพบการทำงานของตับผิดปกติ โดยมีเอนไซม์สูงเล็กน้อย aminotransferases 100-200 หน่วย/ลิตร alkaline phosphatase มากกว่า 600 หน่วย/ลิตร อัลบูมินน้อยกว่า 3 กรัม/ดล. prothrombin

time มากกว่า 20 วินาที และ α -fetoprotein สูงมาก (40,000-200,000 มก./ลิตร) การตรวจพบ SA ในปัสสาวะช่วยในการวินิจฉัยโรค การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับมักพบไขมันสะสมและตับแข็ง การยืนยันการวินิจฉัยโรคใช้การตรวจเอนไซม์ *FAA* ในเม็ดเลือดขาว fibroblasts หรือการตรวจยีน

การรักษา ให้กินอาหารโปรตีนต่ำ จำกัดปริมาณ phenylalanine และ tyrosine และให้ยา nitisinone (2(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) หรือ NTBC ยาช่วยให้หลอดเลือดฝอยทำงานปกติ ป้องกันอาการคล้ายโรค porphyria ช่วยทำให้มีภาวะโภชนาการและการทำงานของตับปกติ^{37,38} ถ้าเริ่มให้ยาก่อนอายุ 6 เดือนผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 ยังเป็นปกติดีเมื่อติดตามประมาณ 10 ปี³⁹ ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับ ได้แก่ ตับวายเฉียบพลันที่แก้ไขไม่ได้หลังรักษาอย่างเต็มที่แล้ว 1 สัปดาห์ มี HCC มีโรคตับเรื้อรังที่มีความเสี่ยงต่อ HCC เช่น มี nodule ในตับ หรือมีค่า α -fetoprotein สูง

Organic acidemias¹

กรดอินทรีย์ คือ กรด carboxylic ที่เป็นเมแทบอลิต์ของกรดอะมิโน คาร์โบไฮเดรต และไขมัน โรคในกลุ่ม organic acidemias เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการสลาย branched-chain amino acids (leucine, isoleucine, valine) และ propionate โรคที่พบบ่อยในกลุ่มนี้ได้แก่ methylmalonic acidemia (MMA), propionic acidemia (PA) และ isovaleric acidemia (IVA)

อาการทางคลินิก ผู้ป่วยอาจแสดงอาการตั้งแต่แรกเกิดหรือในวัยเด็ก อาการที่พบ ได้แก่ พัฒนาการช้า

เลี้ยงไม่โต เลือดเป็นกรดในช่วงที่ป่วย หรือมีอาการ Reye-like encephalopathy (ตารางที่ 7.4) ผู้ป่วย IVA อาจมีกลิ่นตัวเหมือนถุงเท้าอับเหงื่อ

การวินิจฉัย การตรวจเลือดมักพบเลือดเป็นกรด น้ำตาลต่ำในเลือด แล็กเทตและยูริกสูงในเลือด มีคีโตนในปัสสาวะ การตรวจ organic acids ในปัสสาวะมักช่วยในการวินิจฉัยโดยไม่ต้องตรวจยีน ควรเก็บเลือด (heparinized plasma) และปัสสาวะ สำหรับส่งตรวจในช่วงที่เด็กป่วย

การรักษา ในช่วงวิกฤต (acute crisis) เริ่มให้การรักษาด้วยสารละลายกลูโคสและโซเดียมไบคาร์บอเนต ทางหลอดเลือด ร่วมกับจำกัดโปรตีน การให้ carnitine ขนาด 200 มก./กก./วัน และ metronidazole ขนาด 20 มก./กก./วัน ช่วยขจัดพิษและลดการสร้าง propionate ในรายที่มีแอมโมเนียสูงในเลือดให้รักษาด้วย sodium benzoate หรือ dialysis ผู้ป่วยโรค MMA ควรได้รับสารน้ำปริมาณมากร่วมกับวิตามินบี 12 ขนาด 1 มก./วัน ส่วนในช่วง maintenance ให้

อาหารที่มีโปรตีนต่ำและแคลอรีสูง ควรเสริม carnitine และกรดอะมิโน โดยปรับตามผลตรวจ plasma amino acid ผู้ป่วยโรค MMA ที่ตอบสนองต่อวิตามินบี 12 ควรได้รับวิตามินบี 12 ตลอดชีวิต โดยอาจไม่ต้องจำกัดโปรตีนมากเหมือนกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง ผู้ป่วยโรค IVA ให้อาหารที่มีโปรตีนต่ำและแคลอรีสูง ร่วมกับเสริม glycine การรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับใช้เฉพาะในกรณีที่ยังมีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมทั้งที่ได้รับการรักษาอย่างเต็มที่แล้ว ผู้ป่วยโรค MMA ที่มีไตวายร่วมด้วยอาจต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายทั้งตับและไต

ความผิดปกติของวงจรยูเรีย (urea cycle defects, UCD)^{22,40}

วงจรยูเรียทำหน้าที่กำจัดไนโตรเจนส่วนเกินออกจากร่างกายโดยการเปลี่ยนแอมโมเนียซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกายให้กลายเป็นยูเรียแล้วขับออกทางปัสสาวะ เอนไซม์ในวงจรนี้มี 6 ชนิด เซลล์ตับ

ตารางที่ 7.4 อาการทางคลินิกของโรคในกลุ่ม organic acidemias (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

โรค	อาการทางคลินิก	ความผิดปกติของตับ
Propionic acidemia	ทารกแรกเกิด: มีอาการทางสมอง	ตับโต แอมโมเนียสูงในเลือด ค่า
Methylmalonic acidemia	เฉียบพลัน เลือดเป็นกรด	aminotransferases สูง พบไขมันสะสมในเนื้อเยื่อตับ
Isovaleric acidemia	มีอาการเฉียบพลันเป็นพัก ๆ: อาการทางสมองกลับเป็นซ้ำ หรือ Reye-like illness ในวัยทารก มีอาการเรื้อรัง ค่อยเป็นค่อยไป: เบื่ออาหาร เลี้ยงไม่โต อาเจียน พัฒนาการช้า	ไม่พบ

เป็นเซลล์ชนิดเดียวในร่างกายที่มีเอนไซม์ของวงจรยูเรียครบทุกชนิด โรคในกลุ่มนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive ยกเว้น ornithine transcarbamylase deficiency ที่ถ่ายทอดแบบ X-linked recessive ผู้ป่วยโรค UCD มักมีแอมโมเนียสูงในเลือดในวัยทารกแรกเกิด บางรายแสดงอาการในช่วงวัยเด็กด้วยตับโตเล็กน้อย ตับอักเสบโดยไม่มีตัวเหลือง หรือ Reye-like encephalopathy โรคในกลุ่มนี้ได้แก่

1. Carbamoyl phosphate synthetase (CPS) deficiency และ ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency โรค OTC deficiency เป็น UCD ชนิดที่พบบ่อยที่สุด ทั้งสองโรคนี้มักมีอาการรุนแรง โดยเริ่มแสดงอาการตั้งแต่วัยทารก ยกเว้นผู้หญิงที่เป็นพาหะของ OTC deficiency อาจเริ่มแสดงอาการในวัยเด็กโตหรือผู้ใหญ่ โดยมีอาการซึม อาเจียน พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ตับโต และเสียชีวิตได้

2. Argininosuccinic acid synthetase deficiency (citrullinemia type I) และ argininosuccinate lyase (ASA) deficiency อาจเริ่มแสดงอาการซึม และมีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัวตั้งแต่วัยทารกหรือเด็กเล็ก แต่รุนแรงน้อยกว่า CPS และ OTC deficiency บางรายอาจไม่เคยแสดงอาการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัว แต่มีอาการเรื้อรังคือ พัฒนาการช้า สติปัญญาบกพร่อง ผอมแห้งแตก เปราะง่าย

3. Arginase deficiency มักไม่พบแอมโมเนียสูงในเลือด เนื่องจากเป็นเอนไซม์ขั้นสุดท้ายของวงจรยูเรีย มักมาพบแพทย์ด้วยปัญหาพัฒนาการช้า ตรวจพบ spastic quadriplegia

การวินิจฉัย การตรวจเลือดพบแอมโมเนียสูงในเลือด อาจพบ prothrombin time ยาว ผลตรวจ plasma amino acids แตกต่างกันในแต่ละโรคดังนี้

- Citrulline สูงในโรค citrullinemia ต่ำในโรค ASA deficiency และไม่พบเลยในโรค CPS และ OTC deficiency

- Argininosuccinic acid สูงในโรค ASA deficiency

การตรวจปัสสาวะพบ orotic acid ในโรค OTC deficiency อาจพบได้ในโรค ASA deficiency และ citrullinemia การตรวจทางชีวเคมีมักเพียงพอสำหรับการวินิจฉัยโรค ASA deficiency และ citrullinemia การยืนยันการวินิจฉัยใช้การตรวจยีนหรือตรวจเอนไซม์ในเนื้อเยื่อตับสำหรับโรค CPS และ OTC deficiency

การรักษา ในช่วงแรกที่ผู้ป่วยมีแอมโมเนียสูงมากในเลือด ต้องรักษาให้ระดับแอมโมเนียลดลงให้เร็วที่สุดเพื่อป้องกันพิษต่อประสาท (neurotoxicity) โดยการงดโปรตีน ให้สารละลายกลูโคสทางหลอดเลือดร่วมกับอินซูลินเพื่อลด catabolism ให้ยา sodium benzoate ช่วยกำจัดแอมโมเนียออกทางปัสสาวะ การให้ arginine ช่วยแก้ไขการขาด arginine ซึ่งเกิดจากความผิดปกติในวงจรยูเรีย และเป็นแหล่งของ ornithine ที่จะเข้าสู่วงจรยูเรียถ้ายังมีเอนไซม์ที่ทำงานได้บ้าง ในรายที่มีแอมโมเนียในเลือดมากกว่า 400 ไมโครโมล/ลิตร ให้รักษาด้วย continuous veno-venous hemodialysis, hemofiltration หรือ peritoneal dialysis เมื่อพ้นภาวะฉุกเฉินไปแล้วจึงค่อย ๆ เริ่มให้โปรตีน

การรักษาระยะยาว ควรจำกัดโปรตีนที่ 0.7 กรัม/กก./วัน เสริมกรดอะมิโนจำเป็น ให้แคลอรีให้

เพียงพอเพื่อให้มีการเจริญเติบโตปกติ ให้กิน sodium benzoate ขนาด 0.1-0.25 กรัม/กก./วัน ควรประเมินด้านโภชนาการ ติดตามระดับแอมโมเนียและกรดอะมิโนในเลือดเป็นระยะ ในโรค ASA deficiency และ citrullinemia อาจไม่ต้องจำกัดโปรตีนมากเหมือนโรค CPS และ OTC deficiency รวมทั้งอาจให้เพียง arginine โดยไม่ต้องให้ sodium benzoate

ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับใน UCD ได้แก่ โรครุนแรงมากและมีการพยากรณ์โรคไม่ดี หรือโรคตับรุนแรงจนเกิดตับวาย ในทารกแรกเกิดที่มีอาการโคลมาไม่ควรปลูกถ่ายตับ แต่อาจรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ตับ (hepatocyte transplantation) ซึ่งยังไม่สามารถทำได้ในประเทศไทย

ผู้ป่วยโรค UCD มีความเสี่ยงต่อการเกิดโคลมาจากแอมโมเนียสูงในเลือดโดยเฉพาะในช่วงที่เจ็บป่วยหรืออดอาหาร จึงควรแนะนำผู้ปกครองให้ทราบความเสี่ยงดังกล่าวด้วย

Fatty acid oxidation defects (FAOD)²²

กระบวนการ β -oxidation ของกรดไขมันในไมโทคอนเดรียมีบทบาทสำคัญในการสังเคราะห์พลังงาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่อดอาหาร กระบวนการนี้มีความซับซ้อนประกอบด้วยการนำเข้า (uptake) กรดไขมันสู่ภายในเซลล์ เปลี่ยนเป็น acyl-CoA แล้วขนส่งเข้าสู่ไมโทคอนเดรียซึ่งต้องใช้ carnitine และต้องใช้เอนไซม์หลายชนิดในการสังเคราะห์ acetyl-CoA ภายในไมโทคอนเดรีย โรคในกลุ่มนี้เกิดจากความผิดปกติของการสลายกรดไขมันให้กลายเป็นกลูโคสและคีโตน ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในช่วงเจ็บป่วยหรืออดอาหาร โรคในกลุ่ม FAOD ได้แก่ medium-, long-, very long-chain

acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCAD, LCAD, VLCAD), multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MAD), long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD), mitochondrial trifunctional protein deficiency (MTP) และ carnitine transporter deficiency ซึ่งมีการถ่ายทอดแบบ autosomal recessive

อาการทางคลินิก ผู้ป่วยมักแสดงอาการในช่วงเจ็บป่วยหรืออดอาหาร อาการที่พบ ได้แก่ ซึม ไม่รู้สีกตัว ตับโต ตัวเหลือง ตับวาย กล้ามเนื้อตึงตัวน้อย ชัก อาจมีอาการคล้าย Reye syndrome ซ้ำ ๆ อาจพบ rhabdomyolysis หัวใจโต (dilated หรือ hypertrophic cardiomyopathy) น้ำในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมด้วยได้

การวินิจฉัย ตรวจเลือดพบน้ำตาลต่ำในเลือดโดยไม่พบคีโตนในปัสสาวะ เลือดเป็นกรด แอมโมเนียในเลือดปกติหรือสูง 2-4 เท่า หน้าที่ตับผิดปกติ creatine kinase และแล็กติกสูงในเลือด ผลตรวจ acylcarnitine profile ในเลือดผิดปกติ ตรวจปัสสาวะพบอัตราส่วน dicarboxylic acids ต่อ 3-hydroxybutyrate สูงขึ้น การยืนยันการวินิจฉัยโรคสามารถทำได้โดยการตรวจยีน

การรักษา เป้าหมายของการรักษา คือ หลีกเลี่ยงการอดอาหารและยับยั้ง lipolysis โดยเฉพาะในช่วงอายุ 6 เดือนแรก อาจต้องให้อาหารทางสาย nasogastric หรือให้แบ่งข้าวโพดดิบในเวลา กลางคืน ในระยะวิกฤตควรให้กลูโคสขนาด 10-12 มก./กก./นาที่ ทางหลอดเลือด ควรให้ carnitine ชนิดฉีดหรือกินในขนาด 100 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง เนื่องจากมักพบมีระดับ carnitine ในเลือดต่ำด้วย



ในระยะยาว โรค long-chain fatty acid oxidation defect ต้องจำกัดไตรกลีเซอไรด์ชนิดโซ่ยาว (long-chain triglyceride, LCT) และเสริมไตรกลีเซอไรด์ชนิดโซ่กลาง (medium-chain triglyceride, MCT) ในโรค MCAD และ VLCAD อาจไม่ต้องจำกัด LCT มาก สามารถให้ LCT ประมาณร้อยละ 25-30 ของแคลอรีที่ได้รับ ในโรค LCHAD และ MTP ต้องจำกัด LCT ให้ต่ำที่สุด ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถกินนมแม่ได้ และต้องได้รับนมผสมที่มี MCT ควรให้ carnitine ในผู้ป่วยโรค carnitine transporter deficiency

โรคในกลุ่ม FAOD มีการพยากรณ์โรคไม่ดี อัตราตายในทารกแรกเกิดที่มีอาการครั้งแรกอาจสูงถึงร้อยละ 60 ผู้ป่วยโรค MCAD ที่รอดชีวิตประมาณร้อยละ 20-30 มีปัญหาด้านพัฒนาการอย่างรุนแรง

Citrin deficiency และ citrullinemia type II⁴⁰

Citrin deficiency เป็นโรคตับเมแทบอลิกที่พบได้ทั่วโลก แต่พบบ่อยในแถบเอเชียตะวันออก มีรายงานโรคนี้ในเด็กไทย⁴¹ โรคนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive สาเหตุของโรคเกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *SLC25A13* ซึ่งควบคุมการสร้างโปรตีน aspartate/glutamate carrier isoform 2 (AGC2) ที่ผนังของไมโทคอนเดรีย และทำหน้าที่ช่วยในการขนส่งแลกเปลี่ยนนำ aspartate ออกจากไมโทคอนเดรีย และนำ glutamate เข้ามาแทน ซึ่งกรดอะมิโนสองชนิดนี้มีบทบาทสำคัญในวงจรยูเรีย เมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต การสร้างกลูโคสและโปรตีนต่าง ๆ การสลายกรดไขมัน รวมทั้ง aerobic glycolysis

โรค citrin deficiency แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) ผู้ป่วยแสดง

อาการในวัยทารก ได้แก่ ตัวเหลืองจากน้ำดีคั่ง ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือด ส่วนใหญ่หายได้เองในขวบปีแรก และไม่มีอาการผิดปกติอีก แต่บางรายอาจมีปัญหาเติบโตช้าหรือกลายเป็น citrullinemia type II ในภายหลัง ทารกส่วนน้อยมีน้ำดีคั่งและเป็นโรคตับรุนแรงขึ้นจนเป็นตับวายได้

2. Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency (FTTDCD) ผู้ป่วยแสดงอาการในวัยเด็กเล็ก ได้แก่ เลี้ยงไม่โต แก้มยุ้ย ตรวจเลือดพบคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูง อาจมีน้ำตาลต่ำในเลือดเมื่อเจ็บป่วยหรือกินได้น้อย

3. Adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) ผู้ป่วยแสดงอาการในช่วงวัยเด็กโตหรือผู้ใหญ่ มักพบในช่วงอายุ 20-50 ปี อาการที่พบ ได้แก่ ความจำไม่ดี ก้าวร้าว สับสน ซึม ชัก ไม่รู้สึกตัว สมอบบวม แอมโมเนียสูงในเลือด ตับวายเฉียบพลัน มักเสียชีวิตหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยมักแสดงอาการเมื่อถูกกระตุ้นโดยการกินยาบางชนิด (เช่น acetaminophen และ rabeprazole) ตึ่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อ และการผ่าตัด

ผู้ป่วยโรค citrin deficiency มักมีประวัติไม่ชอบกินอาหารประเภทแป้งและน้ำตาล แต่ชอบอาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูง

การวินิจฉัย การตรวจเลือดพบน้ำตาลต่ำ แอมโมเนียสูง ไขมันสูง แล็กติกสูง α -fetoprotein สูง ตรวจปัสสาวะพบกาแล็กโทสหรือ reducing substance การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบไขมันสะสม พังผืด หรือตับแข็ง การยืนยันการวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจยีน

การรักษา ทารกที่เป็น NICCD ให้การรักษาประคับประคอง ให้กินอาหารและนมที่ไม่มีแล็กโทส

ให้วิตามินที่ละลายในไขมัน เมื่อหายจากตัวเหลือง แนะนำให้หลีกเลี่ยงอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง ให้กินอาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูง ในผู้ป่วย CTLN2 ที่มีตับวายเฉียบพลันต้องหลีกเลี่ยงการให้กลีเซอรอล และการให้กลูโคสขนาดสูง เนื่องจากในภาวะขาด citrin เมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตจะทำให้มีการสะสม cytosolic NADH ในเซลล์ตับ ทำให้เซลล์ตับขาดพลังงาน วงจรยูเรียทำงานผิดปกติ และยังทำให้มีแอมโมเนียสูงในเลือด อาการทางสมองจะรุนแรงมากขึ้น และเสียชีวิตได้ การให้ยา arginine hydrochloride และ sodium pyruvate ช่วยลดความรุนแรงของโรค และลดอัตราการตายลงได้

Bile acid synthesis defects²⁸

Cholic และ chenodeoxycholic acid เป็นกรดน้ำดีปฐมภูมิ (primary bile acids) ซึ่งสร้างจากคอเลสเตอรอลโดยใช้เอนไซม์ 16 ชนิด ความผิดปกติของเอนไซม์ชนิดใดชนิดหนึ่งจะทำให้มีการสะสมของกรดน้ำดีที่เป็นพิษ (toxic bile acid) ซึ่งเป็นอันตรายต่อดับและอวัยวะอื่น ๆ โรคในกลุ่มนี้ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive

อาการทางคลินิกมีความแตกต่างกันตามการขาดเอนไซม์ชนิดต่าง ๆ ได้แก่

- 3β -Hydroxy Δ^5 -C₂₇-steroid dehydrogenase (3β -HSD) deficiency เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *HSD3B7* ผู้ป่วยมีอาการแสดงหลากหลาย ในทารกแรกเกิดมีอาการตัวเหลืองจากน้ำดีคั่ง อูจาระสีซีด บางรายแสดงอาการในวัยเด็กหรือผู้ใหญ่ เช่น เลี้ยงไม่โต อูจาระมีไขมัน (steatorrhea) หรือขาดวิตามินที่ละลายในไขมันเนื่องจากมีการดูดซึมบกพร่อง⁴² โดยเฉพาะการขาดวิตามินดีจนเป็นโรค

กระดูกอ่อนพบบ่อยที่สุด บางรายมีอาการคันโดยไม่มีอาการทางตับที่ชัดเจน

- Δ^4 -3-Oxosteroid 3β -reductase deficiency เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *AKR1D1* ผู้ป่วยมีอาการแสดงหลากหลายคล้ายกับ 3β -HSD deficiency ผู้ป่วยอาจมีตับทำงานผิดปกติรุนแรงจนเสียชีวิตในวัยทารก หรือมาด้วยโรคตับเรื้อรังในวัยเด็กโต

- Sterol 27-hydroxylase deficiency (cerebrotendinous xanthomatosis, CTX) เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *CYP27A1* ผู้ป่วยมีอาการแสดงหลากหลาย ทารกอาจมีตัวเหลืองที่หายเอง หรือมีโรคตับรุนแรงจนเสียชีวิต ผู้ป่วยที่หายตัวเหลืองอาจมีอาการท้องร่วงเรื้อรัง และมีต่อกระดูก ในช่วงวัยเด็กโต ผู้ป่วยบางรายมีอาการทางสมองเนื่องจากมีคอเลสเตอรอลสะสมที่สมอง อาการทางสมองมักเกิดในวัยเด็กโตหรือผู้ใหญ่โดยอาจไม่มีอาการทางตับที่ชัดเจน⁴³ อาการทางสมองที่พบ ได้แก่ เดินเซ สมองเสื่อม ตัวเกร็ง ชาอ่อนแรง ชัก หรือ peripheral neuropathy บางรายมีคอเลสเตอรอลสะสมที่เอ็น อาจเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งก่อนวัย (premature atherosclerosis) และโรคหัวใจ

การวินิจฉัย การตรวจเลือดพบ conjugated hyperbilirubinemia, γ -glutamyltransferase ต่ำ การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบ giant cell hepatitis ในโรค Δ^4 -3-oxosteroid 3β -reductase deficiency อาจพบเหล็กและไขมันสะสมในตับ การยืนยันการวินิจฉัยใช้การตรวจปัสสาวะด้วยเครื่องมือ fast atom bombardment mass spectroscopy (FAB-MS) ไม่พบกรดน้ำดีปฐมภูมิ แต่พบสารเมแทบอลิต์ผิดปกติหรือใช้การตรวจยีน



การรักษา ให้ cholic acid และเสริมวิตามินที่ละลายในไขมัน การรักษาด้วย cholic acid ช่วยป้องกันไม่ให้เป็นโรคตับที่รุนแรง และหลีกเลี่ยงการปลูกถ่ายตับได้ นอกจากนี้ยังช่วยแก้ไขอาการทางสมองในโรค CTX ได้

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในกรณีสงสัยโรคในกลุ่ม IEMs⁴⁴

การเก็บเลือดและปัสสาวะสำหรับส่งตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคในกลุ่ม IEMs ต้องเก็บในขณะที่มีอาการและก่อนเริ่มให้การรักษา แนะนำวิธีการเก็บส่งตรวจดังต่อไปนี้

- การตรวจกรดอะมิโนในพลาสมา เก็บเลือด 3-5 มล. ใส่ในหลอดที่มีเฮปาริน ถ้าไม่สามารถส่งตรวจภายในเวลา 1 ชั่วโมง ให้ปั่นแยกพลาสมา แช่ในน้ำแข็ง และนำส่งห้องปฏิบัติการภายในเวลา 8 ชั่วโมง ถ้าต้องเก็บนานกว่านั้นให้แช่เย็นที่ -20 องศาเซลเซียส และแช่ในน้ำแข็งขณะนำส่ง

- การตรวจกรดอินทรีย์และ succinylacetone ในปัสสาวะ เก็บปัสสาวะ 5-30 มล. ใส่ในขวดปลอดเชื้อ ถ้าไม่สามารถส่งตรวจภายในเวลา 1 ชั่วโมงให้แช่ในน้ำแข็ง และนำส่งห้องปฏิบัติการภายในเวลา 8 ชั่วโมง ถ้าต้องเก็บนานกว่านั้นให้แช่เย็นที่ -20 องศาเซลเซียส และแช่ในน้ำแข็งขณะนำส่ง

- การตรวจยูนิ เก็บเลือด 3-5 มล. ใส่ในหลอดที่มี EDTA แช่เย็นที่ 4 องศาเซลเซียส

- การตรวจแอมโมเนีย เก็บเลือด 3-5 มล. ใส่ในหลอดที่มีเฮปาริน นำส่งห้องปฏิบัติการทันที และแช่ในน้ำแข็งขณะนำส่ง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคในกลุ่ม IEMs (ตารางที่ 7.5 และรูปที่ 7.5) ได้แก่

- กลูโคสในเลือด กลุ่มโรคที่มีน้ำตาลต่ำในเลือด ได้แก่ fatty acid oxidation defects และ gluconeogenesis defects ส่วนกลุ่มโรคที่มีน้ำตาลปกติในเลือด ได้แก่ urea cycle defects และ organic acidemias

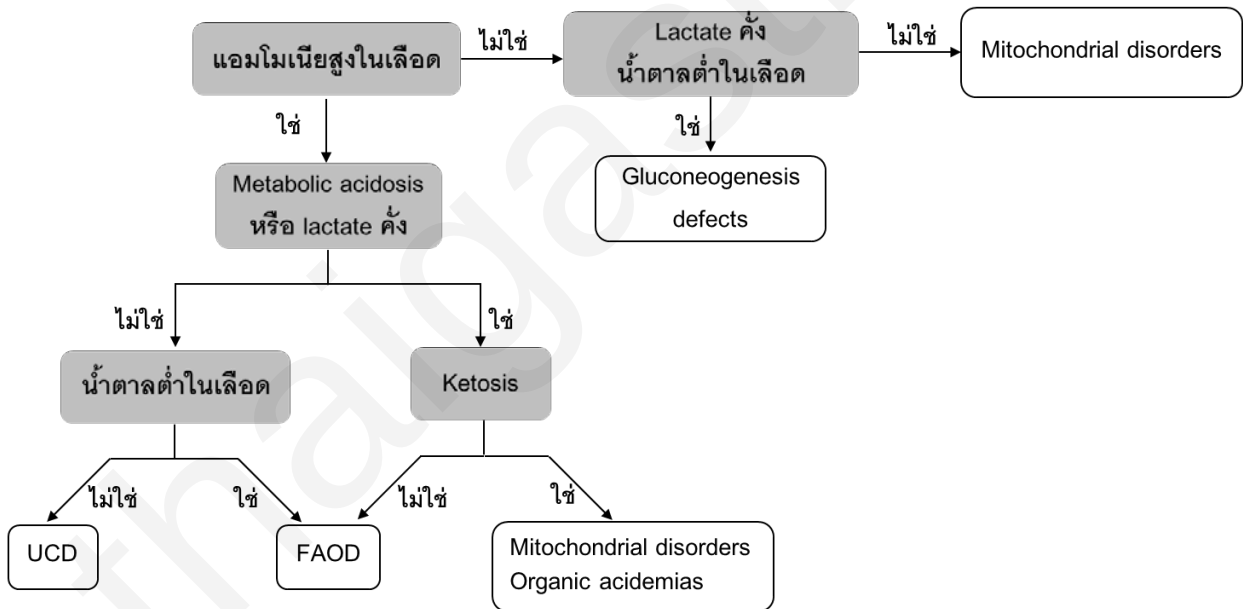
- แก๊สและแล็กเทตในเลือด กลุ่มโรคที่มีเลือดเป็นกรดร่วมกับมีแล็กเทตสูงในเลือด ได้แก่ pyruvate disorders, GSD type I และ gluconeogenesis defects ส่วนกลุ่มโรคที่มีเลือดเป็นกรดร่วมกับมีแล็กเทตปกติในเลือด ได้แก่ organic acidemias ส่วน respiratory alkalosis ที่พบในกลุ่มโรค urea cycle defects เกิดจากแอมโมเนียกระตุ้นศูนย์การหายใจ

- แอมโมเนีย ทารกแรกเกิดปกติมีค่าแอมโมเนียสูงกว่าผู้ใหญ่ อาจมีค่าสูงถึง 180 ไมโครโมล/ลิตร ในช่วงเจ็บป่วย การตรวจแอมโมเนียในเลือดมีประโยชน์ในทารกที่มาด้วยอาการทางระบบประสาท และควรตรวจไปพร้อม ๆ กับการประเมินการติดเชื้อ ควรคิดถึงโรคในกลุ่ม IEMs ในผู้ป่วยที่มีระดับแอมโมเนียในเลือดมากกว่า 200 ไมโครโมล/ลิตร โรคที่มีแอมโมเนียสูงในเลือด ได้แก่ urea cycle defects และ organic acidemias ความแตกต่าง คือ ใน organic acidemias จะพบ anion gap metabolic acidosis ร่วมด้วย แอมโมเนียเป็นพิษต่อสมองอาจทำให้เกิดความผิดปกติของสมองอย่างถาวร ดังนั้นจึงควรรีบให้การรักษาเพื่อลดระดับแอมโมเนียให้เร็วที่สุด

- ปัสสาวะ ควรตรวจปัสสาวะเพื่อแยกการติดเชื้อ ตรวจคีโตนและ reducing substance ทารกที่เป็น fatty acid oxidation defects จะมีน้ำตาลต่ำในเลือด โดยตรวจไม่พบคีโตนในปัสสาวะ ผู้ป่วยโรค galactosemia, hereditary fructose intolerance ตรวจพบ reducing substance ในปัสสาวะ

ตารางที่ 7.5 การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยโรคในกลุ่ม IEMs (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 44)

- Blood glucose
- Blood gas
- Clotting studies
- Ammonia level
- Urinalysis
- Plasma amino acids
- Urine organic acids, orotic acids, and amino acids
- Plasma free and acylcarnitines
- Urine reducing substances



รูปที่ 7.5 แผนภูมิแสดงแนวทางการวินิจฉัยโรคในกลุ่ม IEMs ด้วยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 22)

FAOD, fatty acid oxidation defects; UCD, urea cycle defects



การรักษาโรคในกลุ่ม IEMs

เป้าหมายของการรักษาประกอบด้วย

1. ให้พลังงานแก่ผู้ป่วย เพื่อลดกระบวนการ catabolism

ควรให้กลูโคสอย่างเพียงพอเพื่อเป็นพลังงานให้ร่างกายและลดกระบวนการ catabolism หากพบน้ำตาลต่ำในเลือดให้กลูโคส 0.5-1 กรัม/กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำ ในช่วงแรกงดการให้โปรตีนไว้ก่อน อาจให้อาหารหรือนมที่ไม่มีโปรตีน น้ำหวาน น้ำผลไม้ ดออาหารหรือเครื่องดื่มที่มีฟรักโทส ซูโครส ซอร์บิทอล ใน hereditary fructose intolerance และงดนมที่มีแล็กโทสใน galactosemia ไม่ควรงดโปรตีนนานเกินกว่า 2-3 วัน หลังจากแก้ไขภาวะฉุกเฉินทางเมแทบอลิกแล้ว ให้เริ่มโปรตีนปริมาณ 0.5 กรัม/กก./วัน ค่อย ๆ เพิ่มขึ้นเป็น 1-1.5 กรัม/กก./วัน เมื่อได้รับการวินิจฉัยโรคที่แน่ชัดแล้วควรส่งปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อให้คำแนะนำด้านโภชนาการในระยะยาวต่อไป

2. แก้ไขภาวะสมดุลอิเล็กโทรไลต์ และกรดต่างที่ผิดปกติ

ควรรักษาระบบการหายใจและการไหลเวียนเลือดให้เป็นปกติ ให้สารน้ำให้เพียงพอ หากพบเลือดเป็นกรด คือ pH น้อยกว่า 7.1 หรือ HCO_3^- น้อยกว่า 10 มิลลิควิวาเลนซ์/ลิตร ให้โซเดียมไบคาร์บอเนต แต่ต้องระวังไม่ให้เร็วเกินไป เพราะอาจทำให้เกิดสมองบวมหรือเลือดออกในสมอง

3. กำจัดเมแทบอลิต์ที่เป็นพิษ

ควรรีบลดระดับแอมโมเนียให้เร็วที่สุด เนื่องจาก

อันตรายต่อสมองขึ้นกับระยะเวลาที่มีแอมโมเนียสูงมากกว่าระดับแอมโมเนียเอง ให้ sodium benzoate เพื่อกำจัดแอมโมเนีย หากแอมโมเนียในเลือดมากกว่า 500 ไมโครโมล/ลิตร หรือไม่ตอบสนองต่อยาให้ทำการรักษาอื่น ๆ ที่ช่วยกำจัดแอมโมเนีย ได้แก่

- การถ่ายเปลี่ยนเลือด (exchange transfusion) ช่วยกำจัดสารพิษที่คั่งในเลือดของผู้ป่วยโรค organic acidemias ได้ดี แต่ได้ผลไม่ดีนักในโรค urea cycle defects เนื่องจากอาจกลับมามีแอมโมเนียสูงในเลือดได้อีก (rebound) หลังจากการถ่ายเปลี่ยนเลือด

- Peritoneal dialysis⁴⁵ มีประโยชน์ในทารกแรกเกิด และในสถานที่ที่ไม่มีเครื่องมือสำหรับทำ extracorporeal dialysis การทำ peritoneal dialysis ช่วยลดระดับแอมโมเนียได้ไม่ดีเท่า hemodialysis

- Hemofiltration หรือ hemodialysis/hemodiafiltration ช่วยลดระดับแอมโมเนียและสารอินทรีย์ลงได้รวดเร็ว แต่ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะ แนะนำให้ทำอย่างต่อเนื่อง (continuous hemofiltration หรือ hemodiafiltration) ในรายที่มีระบบไหลเวียนเลือดไม่คงที่ (hemodynamic instability)^{45,46}

นอกจากนี้ ต้องรักษาโรคติดเชื้อที่อาจพบร่วมด้วย โดยเฉพาะการติดเชื้อ *Escherichia coli* ที่อาจพบในผู้ป่วยโรค galactosemia ควบคุมอาการชักที่อาจพบในโรค organic acidemias โดยหลีกเลี่ยงยา sodium valproate ถ้ามีสมองบวมให้จำกัดปริมาณสารน้ำ และให้ furosemide หรือ mannitol ควรให้วิตามินและโคแฟกเตอร์ร่วมด้วย (ตารางที่ 7.6)

ตารางที่ 7.6 สารหรือยาที่ใช้ในการรักษาโรคในกลุ่ม IEMs (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 44)

สาร/ยา	ขนาด	ผลลัพธ์	กลุ่มโรคที่ใช้รักษา
Carnitine	100-300 มก./กก./วัน	- ทดแทนการสูญเสีย carnitine - ช่วยในกระบวนการ fatty acid oxidation	Organic acidemias, fatty acid oxidation defects, carnitine transport defects, mitochondrial disorders
Sodium benzoate	150-500 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง	ช่วยกำจัดแอมโมเนีย ออกทางปัสสาวะ	Organic acidemias, urea cycle defects
Arginine	100-150 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง	กำจัดแอมโมเนีย	Urea cycle defects
Biotin	10-15 มก./วัน	โคแฟกเตอร์ใน เมแทบอลิซึมของกรด อะมิโน	Organic acidemias
Riboflavin (B ₂)	150 มก./วัน	โคแฟกเตอร์ใน กระบวนการ fatty acid oxidation	Glutaric aciduria type I, II; primary hyperlactacidemia
Hydroxycobalamin (B ₁₂)	1-5 มก./วัน ฉีดเข้า กล้ามเนื้อหรือหลอดเลือด	ช่วยเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ methylmalonyl-CoA mutase	Methylmalonic acidemia
Thiamin (B ₁)	100-250 มก./วัน	โคแฟกเตอร์ใน เมแทบอลิซึมของกรด อะมิโน	Maple syrup urine disease, primary hyperlactacidemia, mitochondrial disorders
Vitamin K	ทารก 1-2 มก. เด็ก 5-10 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	แก้ไขการแข็งตัวของ เลือดผิดปกติ	Carbohydrate disorders

เอกสารอ้างอิง

1. Chakrapani A, Gissen P. Metabolic liver disease in the infant and older child. In: Kelly DA, editor. Diseases of the liver and biliary system in children. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 291-322.
2. McKiernan P. Metabolic liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:287-90.
3. Scorza M, Elce A, Zarrilli F, Liguori R, Amato F, Castaldo G. Genetic diseases that predispose to early liver cirrhosis. Int J Hepatol 2014;2014:713754.
4. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Shaw K, Phillips A, Cooper DN. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. Hum Genet 2014;133:1-9.
5. Hicks J, Wartchow E, Mierau G. Glycogen storage diseases: a brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. Ultrastruct Pathol 2011;35:183-96.
6. Bhattacharya K. Investigation and management of the hepatic glycogen storage diseases. Transl Pediatr 2015;4:240-8.
7. Burda P, Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: what have we learned in recent years? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2015;18:415-21.
8. Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase/glucose-6-phosphate transporter complexes. J Inherit Metab Dis 2015;38:511-9.
9. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, Arn P, Bali DS, Boney A, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med 2014;16:e1.
10. Nagasaka H, Hirano K, Ohtake A, Miida T, Takatani T, Murayama K, et al. Improvements of hypertriglyceridemia and hyperlacticemia in Japanese children with glycogen storage disease type Ia by medium-chain triglyceride milk. Eur J Pediatr 2007;166:1009-16.
11. Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, Mansfield BC, Chou JY. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. Blood 2014;123:2843-53.
12. Wang DQ, Carreras CT, Fiske LM, Austin S, Boree D, Kishnani PS, et al. Characterization and pathogenesis of anemia in glycogen storage disease type Ia and Ib. Genet Med 2012;14:795-9.
13. Lawrence NT, Chengsupanimit T, Brown LM, Derks TG, Smit GP, Weinstein DA. Inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:e52-e4.
14. Melis D, Pivonello R, Cozzolino M, Della Casa R, Balivo F, Del Puente A, et al. Impaired bone metabolism in glycogen storage disease type 1 is associated with poor metabolic control in type 1a and with granulocyte colony-stimulating factor therapy in type 1b. Horm Res Paediatr 2014;81:55-62.
15. Wang J, Cui H, Lee NC, Hwu WL, Chien YH, Craigen WJ, et al. Clinical application of massively parallel sequencing in the molecular diagnosis of glycogen storage diseases of genetically heterogeneous origin. Genet Med 2013;15:106-14.

16. Shah KK, O'Dell SD. Effect of dietary interventions in the maintenance of normoglycaemia in glycogen storage disease type 1a: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:329-39.
17. Bhattacharya K. Dietary dilemmas in the management of glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:621-9.
18. Wang DQ, Fiske LM, Carreras CT, Weinstein DA. Natural history of hepatocellular adenoma formation in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2011;159:442-6.
19. Beegle RD, Brown LM, Weinstein DA. Regression of hepatocellular adenomas with strict dietary therapy in patients with glycogen storage disease type I. *JIMD Rep* 2015;18:23-32.
20. Minarich LA, Kirpich A, Fiske LM, Weinstein DA. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med* 2012.
21. Boers SJ, Visser G, Smit PG, Fuchs SA. Liver transplantation in glycogen storage disease type I. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:47.
22. McKiernan PJ. The acutely ill baby. In: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 127-43.
23. Demirbas D, Brucker WJ, Berry GT. Inborn errors of metabolism with hepatopathy: metabolism defects of galactose, fructose, and tyrosine. *Pediatr Clin North Am* 2018;65:337-52.
24. Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:516-25.
25. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med* 2015;66:471-86.
26. Pastores GM, Hughes DA. Non-neuronopathic lysosomal storage disorders: disease spectrum and treatments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:173-82.
27. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012;13:307-35.
28. Hartley J. The jaundiced baby. In: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 99-126.
29. Scott K, Gadomski T, Kozicz T, Morava E. Congenital disorders of glycosylation: new defects and still counting. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:609-17.
30. Rahman S. Gastrointestinal and hepatic manifestations of mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:659-73.
31. Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:222-8.
32. Taylor RW, Pyle A, Griffin H, Blakely EL, Duff J, He L, et al. Use of whole-exome sequencing to determine the genetic basis of multiple mitochondrial respiratory chain complex deficiencies. *JAMA* 2014;312:68-77.
33. Wong LJ, Scaglia F, Graham BH, Craigen WJ. Current molecular diagnostic algorithm for mitochondrial disorders. *Mol Genet Metab* 2010;100:111-7.

34. Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE. Peroxisome biogenesis disorders: biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Dev Disabil Res Rev* 2013;17:187-96.
35. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct* 2008;26:741-6.
36. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017;19.
37. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:8.
38. Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, de Baulny HO, van Spronsen F, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:107.
39. McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child* 2015;100:738-41.
40. Bigot A, Tchan MC, Thoreau B, Blasco H, Maillot F. Liver involvement in urea cycle disorders: a review of the literature. *J Inherit Metab Dis* 2017;40:757-69.
41. Treepongkaruna S, Jitraruch S, Kodcharin P, Charoenpipop D, Suwannarat P, Pienvichit P, et al. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: prevalence and *SLC25A13* mutations among Thai infants. *BMC Gastroenterol* 2012;12:141.
42. Clayton PT. Disorders of bile acid synthesis. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:593-604.
43. Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, Sokol RJ. Mechanisms of disease: inborn errors of bile acid synthesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:456-68.
44. MacNeill EC, Walker CP. Inborn errors of metabolism in the emergency department (undiagnosed and management of the known). *Emerg Med Clin North Am* 2018;36:369-85.
45. Matoori S, Leroux JC. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;90:55-68.
46. Saito A. Current progress in blood purification methods used in critical care medicine. *Contrib Nephrol* 2010;166:100-11.

โรควิลสัน

Wilson Disease

พลิตกียา สิบธุเสก

บทนำ

โรควิลสัน (Wilson disease) เป็นโรคเมแทบอลิกของตับที่มีการค้นพบมายาวนานกว่าร้อยปี มีรายงานผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่มาด้วยอาการทางระบบประสาทเกี่ยวกับการเคลื่อนไหว คือ pseudosclerosis ซึ่งไม่ทราบสาเหตุ จนกระทั่งนายแพทย์ Samuel Alexander Kinnier Wilson ได้ทำการติดตามผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเหล่านี้ และพบว่านอกเหนือจากความผิดปกติของระบบประสาทแล้ว ผู้ป่วยยังมีความผิดปกติของตับหรือตับแข็งร่วมด้วย ต่อมาได้มีการตั้งชื่อโรคนี้ว่าโรควิลสัน เพื่อเป็นเกียรติแก่ท่านผู้ค้นพบ นอกจากนี้ท่านยังตั้งข้อสังเกตว่าสาเหตุของโรคอาจเกิดจากการสะสมของสารพิษบางอย่าง ต่อมาจึงมีการค้นพบว่าสารพิษนั้น คือ ทองแดง สำหรับยาขับทองแดงตัวแรกที่ค้นพบในการรักษาโรควิลสัน คือ 2,3-dimercaptopropanol ต่อมามีการค้นพบ D-penicillamine ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการ

รักษาดีมาก รวมทั้งสามารถป้องกันอาการทางสมองและตับในผู้ป่วยโรควิลสันที่ยังไม่มีอาการเหล่านี้ได้ด้วย แม้โรควิลสันจะเป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบไม่บ่อย แต่เนื่องจากเป็นโรคที่มีการรักษาที่ได้ประสิทธิภาพดี การพยากรณ์โรคดีมากหากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเร็วและเริ่มการรักษาด้วยยาขับทองแดง อย่างไรก็ตามความผิดปกติของโรคอื่นเนื่องมาจากการมีสารทองแดงคั่งในอวัยวะสำคัญของร่างกาย ทำให้มีอาการแสดงได้หลายรูปแบบที่ไม่จำเพาะเจาะจงจึงทำให้ยากต่อการวินิจฉัย แพทย์จึงควรมีความรู้ ใส่ใจหาสาเหตุ และทำการตรวจค้นหาโรควิลสันในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางตับ ผู้ที่มีผลตรวจทางชีวเคมีและการทำงานของตับผิดปกติที่หาสาเหตุไม่ได้ หรือผู้ที่มีอาการทางระบบประสาท โดยเฉพาะการทำงานของ motor system ที่หาสาเหตุไม่ได้ เป็นต้น

ระบาดวิทยา

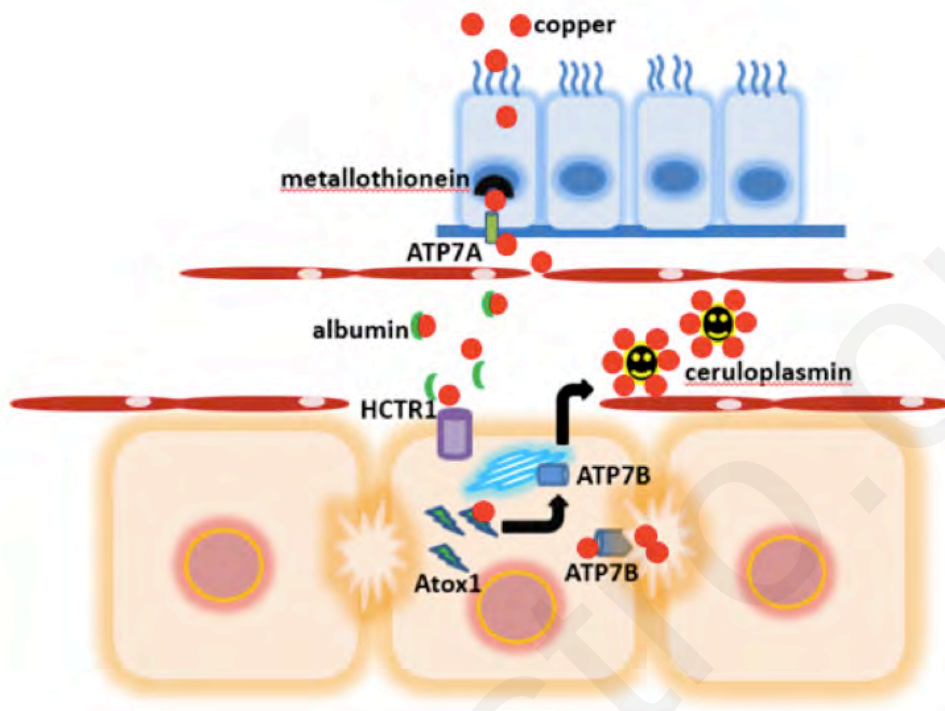
โรควิลสันเป็นโรคทางพันธุกรรมชนิดยีนด้อยอุบัติการณ์โดยเฉลี่ยทั่วโลกอยู่ที่ 1 ต่อ 30,000 คน ในเอเชียมีรายงานอุบัติการณ์ในประเทศญี่ปุ่นและไต้หวันซึ่งใกล้เคียงกัน คือ 1 ต่อ 35,000 ถึง 40,000 คน ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาอุบัติการณ์ของโรควิลสันในระดับประเทศ อย่างไรก็ตามมีรายงานการศึกษาย้อนหลังกว่า 10 ปีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบผู้ป่วยโรควิลสันในเด็กจำนวน 21 รายและในผู้ใหญ่จำนวน 39 ราย^{1,2} เชื่อว่าผู้ป่วยโรควิลสันในประเทศไทยส่วนหนึ่งไม่ได้รับการวินิจฉัยเนื่องจากมีข้อจำกัดในการตรวจสารทองแดงในตับและการตรวจหาพันธุกรรมในประเทศไทย ดังจะกล่าวต่อไป

พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา³

ทองแดงเป็นโลหะหนักที่มีความสำคัญโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการทำหน้าที่เป็นโคเอนไซม์ของโปรตีนหลายชนิด ในแต่ละวันร่างกายต้องการสารทองแดงในปริมาณ 1-2 มก. ในผู้ใหญ่ 340-440 ไมโครกรัมในเด็กอายุ 1-8 ปี และ 700-890 ไมโครกรัมในเด็กโตและวัยรุ่น (9-18 ปี) โดยร่างกายได้รับสารทองแดงจากการกินอาหาร สารทองแดงส่วนใหญ่ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัมเป็นหลัก โดยส่วนหนึ่งจับกับ metallothionein ในเซลล์เยื่อบุลำไส้ (enterocyte) และขับออกทางร่างกายผ่านการหลุดลอกของเซลล์เยื่อบุลำไส้ อีกส่วนหนึ่งจะถูกขนส่งออกจากเซลล์เยื่อบุลำไส้ โดยจับกับ copper-transporter ATPase1 (ATP7A) ไปสู่ตับทางหลอดเลือดดำพอร์ทัลโดยมีอัลบูมินเป็นตัวพาผ่านเข้าไปเซลล์ตับทาง human copper

transporter 1 (HCTR1) จากนั้น Atox1 chaperone ซึ่งเป็นโปรตีนในเซลล์ตับจะนำพาสารทองแดง 6 อะตอมไปจับกับ apoceruloplasmin 1 โมเลกุลที่ trans-Golgi (6:1) กลายเป็น ceruloplasmin ซึ่งจะนำพาสารทองแดงออกสู่กระแสเลือดไปยังอวัยวะสำคัญต่าง ๆ สารทองแดงส่วนหนึ่งถูกเก็บสะสมในเซลล์ตับโดยจับกับ metallothionein สารทองแดงส่วนเกินในตับจะจับกับโปรตีน ATP7B และขับออกทางน้ำดี ในภาวะ basal state โปรตีน ATP7B อยู่ในตำแหน่ง trans-Golgi ทำหน้าที่ช่วยขนส่งสารทองแดงไปให้ apoceruloplasmin แต่เมื่อมีสารทองแดงปริมาณมากในตับ โปรตีน ATP7B จะย้ายไปยัง cytoplasmic vesicles เพื่อขนย้ายสารทองแดงให้ขับออกทาง bile canaliculi ดังแสดงในรูปที่ 8.1

ดังนั้นเมื่อมีความผิดปกติของการทำงานของโปรตีน ATP7B จะทำให้ความสามารถในการขับทองแดงออกทางน้ำดี และการเปลี่ยนเป็น ceruloplasmin ออกสู่กระแสเลือดบกพร่องไป โปรตีน metallothionein ในตับจะเพิ่มความสามารถในการจับกับสารทองแดงที่เกินเพื่อไม่ให้เกิดเป็นพิษต่อเซลล์ตับ แต่หากปริมาณสารทองแดงมีมากเกินไปความสามารถของ metallothionein จะทำให้เป็นพิษต่อเซลล์ตับ เกิดตับอักเสบ มีพังผืด (fibrosis) และตับแข็งตามมา นอกจากนี้ทองแดงส่วนเกินยังสะสมในอวัยวะสำคัญอื่น ๆ เช่น lenticular nuclei ในสมองส่งผลให้เกิดอาการทางระบบประสาทโดยเฉพาะการเคลื่อนไหวผิดปกติ proximal tubular cell ของไตเกิดเป็น Fanconi syndrome และ Descemet's membrane ของคอร์เนียเกิดเป็น Kayser-Fleischer (KF) rings หากสารทองแดงที่คั่งอยู่มากตามอวัยวะต่าง ๆ ออกมาในกระแสเลือดจะเป็นพิษต่อเซลล์เม็ด



รูปที่ 8.1 เมแทบอลิซึมของทองแดงในร่างกายมนุษย์ (คู่มือสีหน้า 359)

เลือดแดง ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกแบบ Coombs negative hemolysis

โรควิลสันเกิดจากความผิดปกติของยีน *ATP7B* บนโครโมโซมคู่ที่ 13q14.3 ยีน *ATP7B* เป็นยีนที่มีขนาดใหญ่ประมาณ 80 กิโลเบสและประกอบด้วย 21 exons ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของโปรตีน *ATP7B* การกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนเป็นได้ทั้ง insertion, deletion, splicing และ point mutation ปัจจุบันมีการพบตำแหน่งการกลายพันธุ์ของ *ATP7B* มากกว่า 600 ตำแหน่ง ตำแหน่งการกลายพันธุ์มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ ดังแสดงในตารางที่ 8.1⁴ ข้อมูลนี้มีประโยชน์ใช้ในการตรวจคัดโรค (screening) เฉพาะตำแหน่งผิดปกติที่พบบ่อยในแต่ละเชื้อชาติ ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการตรวจ และทำให้วินิจฉัยโรคได้เร็วขึ้น ใน

ประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในการตรวจยีนวิลสันในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากยีนมีขนาดใหญ่และมีความหลากหลายของตำแหน่งการกลายพันธุ์ ทำให้ใช้เวลาในการตรวจนานและมีค่าใช้จ่ายสูง เจษฎาเขียนดวงจันทร์และคณะ⁵ ได้ทำการตรวจความผิดปกติของ *ATP7B* ในผู้ป่วยโรควิลสันจำนวน 35 คน โดยตรวจเฉพาะ exon 8 ซึ่งมีอุบัติการณ์การกลายพันธุ์สูงในเชื้อชาติเอเชีย พบว่าผู้ป่วยเพียง 5 ราย (ร้อยละ 14) ที่มีความผิดปกติของ *ATP7B* ใน exon 8 และมีเพียง 2 ราย (ร้อยละ 6) ที่พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง R778L ส่วนเบญจพร พานิชเจริญและคณะ⁶ ได้ทำการตรวจ whole exon และ splice-site junction ในผู้ป่วยโรควิลสันจำนวน 19 รายพบยีนผิดปกติจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 74) โดยพบว่าร้อยละ 11 เป็นการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง R778L

ตารางที่ 8.1 ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีน *ATP7B* ในผู้ป่วยโรคไวรัส (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

ตำแหน่งการกลายพันธุ์	ตำแหน่ง exon	เชื้อชาติของประชากร	ความถี่ (ร้อยละ)
H1069Q	14	ยุโรปเหนือ กลาง และตะวันออก	30-70
2299insC, G710S	8	ยุโรปเหนือ กลาง และตะวันออก	น้อยกว่า 10
3400delC	15	ยุโรปเหนือ กลาง และตะวันออก	น้อยกว่า 10
R969Q	13	ยุโรปเหนือ กลาง และตะวันออก	น้อยกว่า 10
-441/-427del	untranslated region '5	อิตาลี	มากกว่า 50
M645R	6	สเปน	มากกว่า 50
R778L	8	เอเชีย (จีน ญี่ปุ่น เกาหลี)	14-49

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของโรคไวรัสมีหลายรูปแบบ และมีความผิดปกติของระบบต่าง ๆ ได้แก่

อาการทางตับ

ส่วนใหญ่มักแสดงอาการในช่วงอายุ 5-40 ปี ในเด็กมักมาด้วยอาการทางตับมากกว่าระบบอื่น โดยพบได้ตั้งแต่การตรวจพบค่าเอนไซม์ตับผิดปกติโดยบังเอิญ การตรวจทางรังสีวิทยา หรือจุลพยาธิวิทยา จากการเจาะเนื้อตับพบตับคั่งไขมัน (fatty liver หรือ steatosis)

ผู้ป่วยอาจมีอาการและอาการแสดงของตับอักเสบเฉียบพลัน เช่น ตัวเหลือง กดเจ็บที่ชายโครงด้านขวา ตับโต ตับวายเฉียบพลัน หรือมีอาการและอาการแสดงของตับอักเสบเรื้อรัง เช่น อาเจียนเป็นเลือด ถ่ายดำ หรือมีม้ามโตจากความดันพอร์ทัลสูง เป็นต้น แม้ว่าผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ที่มีอาการแสดงทางตับจะได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุประมาณ 5 ปีขึ้นไป พบว่ามีรายงานผู้ป่วยโรคไวรัสที่มาด้วยอาการทาง

ตับเล็กน้อยถึงรุนแรงในเด็กที่อายุน้อย Wilson และคณะ⁷ ได้รายงานผู้ป่วยเด็กอายุ 3 ปี มาด้วยอาการเลือดจางจาก hemolytic anemia ตับม้ามโต และมีน้ำในช่องท้อง พบ incomplete KF rings ที่ตาทั้งสองข้าง และได้ยืนยันการวินิจฉัยโดยการวิเคราะห์ทางอนุพันธุศาสตร์ (molecular genetic analysis) Kim และคณะ⁸ รายงานผู้ป่วยเด็กชายอายุ 9 เดือน มีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ และทำการตรวจยืนยันพบ compound heterozygotes ที่ p.G1186S และ c.4006delA เข้าได้กับโรคไวรัส เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยเด็กที่มีอาการทางตับจำเป็นต้องแยกสาเหตุของโรคตับอื่น ๆ ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ โรคตับคั่งไขมัน และโรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis) ผู้ป่วยโรคตับไวรัสอาจมี anti-nuclear antibody (ANA) เป็นบวกได้ การตรวจทางรังสีวิทยาหรือจุลพยาธิวิทยาให้ลักษณะที่เหมือนโรคตับคั่งไขมันได้ จึงต้องพึงระวังในการแปลผลการตรวจดังกล่าว

อาการทางระบบประสาทและจิตประสาท

อาการทางระบบประสาทและจิตประสาทมักพบในผู้ใหญ่ช่วงอายุมากกว่า 30 ปีขึ้นไป และมักตรวจพบ KF rings ซึ่งบ่งบอกว่ามีการสะสมของสารทองแดงใน Descemet's membrane ของคอร์เนีย

อาการทางระบบประสาท มักเป็นการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ โดยสามารถแบ่งออกเป็น

1. Parkinsonism คือ มีการเคลื่อนไหวผิดปกติแบบ akinetic-rigid syndrome หรือกล้ามเนื้อแข็ง เคลื่อนไหวลำบาก

2. Pseudosclerosis ซึ่งพบได้ทั้งปัญหาการเดิน และการทรงตัว

3. Ataxia หรือเดินตัวเซ

4. Dystonic syndrome หรือกล้ามเนื้อบิดเกร็ง

ในปี พ.ศ. 2550 Czlankowska และคณะ⁹ ได้เสนอ scoring system หรือ the Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาผู้ป่วยโรควิลสันในผู้ใหญ่ ซึ่งมีการใช้อย่างแพร่หลายในทวีปยุโรป ในระยะเวลาใกล้เคียงกัน Aggarwal และคณะ¹⁰ ได้นำเสนอ scoring system หรือ Global Assessment Scale (GAS) เพื่อใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่สงสัยโรควิลสันที่มีอาการทางระบบประสาท อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยเด็กยังไม่มี การนำ scoring system นี้มาประยุกต์ใช้หรือศึกษาความถูกต้องแม่นยำ ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กจึงแนะนำให้ตรวจระบบประสาทโดยเฉพาะ dysarthria, salivation, gait disturbances, postural tremor เพื่อช่วยในการประเมินอาการทางระบบประสาทของโรควิลสันเป็นหลัก¹¹

ส่วนอาการทางจิตประสาทเป็นอาการที่ประเมินค่อนข้างยากและไม่จำเพาะเจาะจงเมื่อ

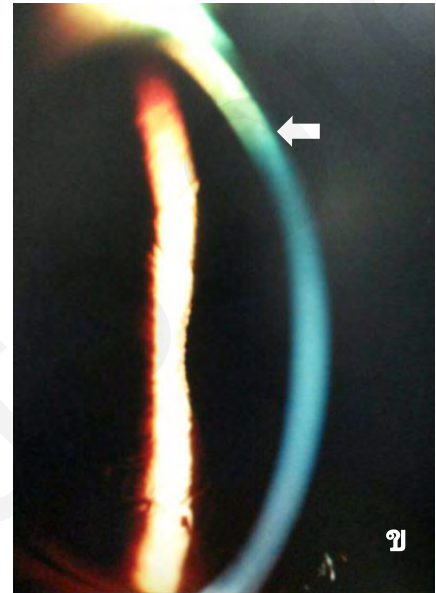
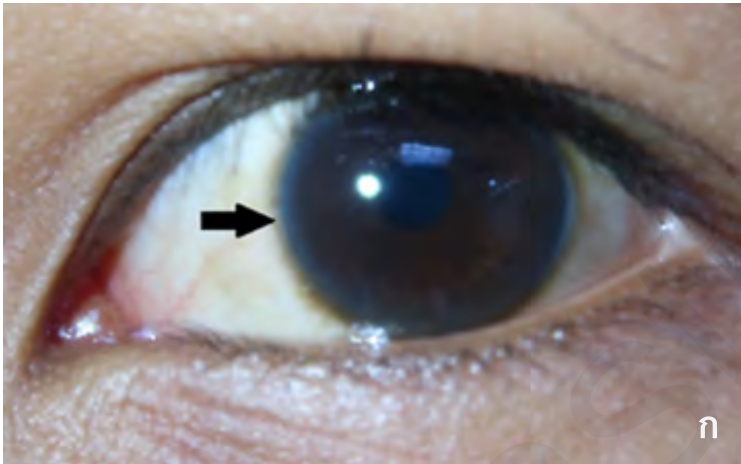
เปรียบเทียบกับอาการของระบบประสาทด้านการเคลื่อนไหวผิดปกติในโรควิลสัน อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในผู้ใหญ่พบอาการทางจิตประสาทได้ร้อยละ 20-65 และมากกว่าร้อยละ 50 ต้องได้รับการรักษา อาการทางจิตประสาทที่พบได้แก่ การเรียน และผลการทำงานตกต่ำลง หุนหันพลันแล่น วิตกกังวล ย้ำคิด ย้ำทำ ซึมเศร้า อาการอื่น ๆ ที่พบน้อยมาก ได้แก่ อาการปวดหัวแบบไมเกรน นอนไม่หลับ ชัก เป็นต้น Merle และคณะ¹² พบผู้ป่วยซึ่งมีบุคลิกเปลี่ยนแปลง การเรียนด้อยลง และอารมณ์แปรปรวนซึ่งใช้เวลานานกว่า 12 ปี จึงได้รับการวินิจฉัยโรควิลสัน สำหรับการศึกษาผู้ป่วยโรควิลสันในเด็ก พบอุบัติการณ์ของอาการทางระบบประสาทประมาณร้อยละ 4-6¹³ การศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรควิลสันที่มีอาการทางจิตพบว่าอาการร่วมทางจิตประสาทพบได้ค่อนข้างบ่อย แต่โดยมากมักไม่รุนแรง เช่น มีความบกพร่องในเรื่องความจำ การทำงาน และภาษาเพียงเล็กน้อย ดังนั้นแพทย์ควรมีความพยายามในการประเมินอาการเหล่านี้ในผู้ป่วยที่สงสัยโรควิลสันด้วยเช่นกัน

อาการทางตา

อาการแสดงที่สำคัญและช่วยในการวินิจฉัยได้มาก คือ การตรวจพบ KF rings หรือ sunflower cataract ผู้ใหญ่พบ KF rings ได้บ่อยกว่าเด็ก และมักมีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย ลักษณะของ KF rings เป็นแกรนูลเล็ก ๆ สีน้ำตาลทอง สะสมในตำแหน่ง periphery ของคอร์เนีย โดยมักพบที่ขอบทางด้านบนและล่าง (upper and lower poles) ก่อนกระจายไปทางด้านข้าง บางครั้งสามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่า แต่หากตรวจไม่พบด้วยตาเปล่า ควรส่งต่อจักษุแพทย์เพื่อทำการตรวจด้วย slit lamp เพื่อยืนยัน

การวินิจฉัย สำหรับ sunflower cataract ต้องทำการตรวจผ่าน slit lamp เท่านั้น การสะสมของทองแดงที่ตาไม่ทำให้เกิดปัญหาในการมองเห็น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับทองแดง ทั้ง KF rings และ

sunflower cataract จะหายไป รูปที่ 8.2 แสดง KF rings จากการตรวจด้วยการมองตาเปล่าและการตรวจโดยใช้ slit lamp



รูปที่ 8.2 KF ring ในผู้ป่วยโรควิลสัน (ลูกศร)

ก) จากการตรวจด้วยตาเปล่า และ ข) จากการตรวจด้วย slit lamp (ดูรูปสีหน้า 359)
(ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากอาจารย์แพทย์หญิงเกศรินทร์ ถานะภิรมย์)

อาการทางระบบเลือด

มีรายงานผู้ป่วยโรควิลสันที่มีภาวะเลือดจางชนิด Coombs negative hemolytic anemia ตั้งแต่นั้นปี พ.ศ. 2510 จากนั้นมีการศึกษาย้อนหลังพบภาวะนี้ในผู้ป่วยโรควิลสันประมาณร้อยละ 5-20 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีภาวะนี้ร่วมกับอาการแสดงของตับวายเฉียบพลัน แต่บางรายอาจมีปัญหาเลือดจางเรื้อรังแบบเม็ดเลือดแดงแตกที่หาสาเหตุไม่ได้ก่อนจะมีอาการทางระบบประสาทหรือตับตามมา Walshe และคณะ¹⁴ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยโรควิลสันแบบย้อนหลังจำนวน 22 คน ภาวะ Coombs negative

hemolytic anemia พบในผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชายประมาณ 2 เท่า อายุเฉลี่ยที่พบภาวะนี้คือ 12.6 ปี กลไกที่ทำให้เกิดเลือดจางจากเม็ดเลือดแดงแตกในโรควิลสันยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากการขับสารทองแดงจากตับออกมาในกระแสเลือดทำให้เม็ดเลือดแดงแตก ลักษณะสเมียร์เลือดพบได้ทั้ง intravascular และ extravascular hemolysis

อาการของระบบอื่น ๆ

อาการอื่น ๆ ที่พบไม่บ่อย¹³ ได้แก่ ความผิดปกติของกระดูก เช่น osteomalacia, osteoporosis, spontaneous fracture ความผิดปกติของหัวใจจาก



การมีสารทองแดงสะสมเกิดเป็น cardiomyopathy การสะสมของสารทองแดงที่เกิด Fanconi syndrome, aminoaciduria และ nephrocalcinosis พลิตินา ลินธุเสกและคณะ² ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กโรค วิลสันจำนวน 21 รายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบ อายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยคือ 13.5 ± 3.4 ปี โดยผู้ป่วย 2 รายไม่มีอาการหรืออาการแสดง แต่ตรวจพบจากมีประวัติครอบครัวเป็นโรควิลสัน ผู้ป่วย 10 รายมีอาการตัวเหลือง ตรวจพบน้ำในช่องท้อง บวม ผู้ป่วย 7 รายมีอาการทางระบบประสาท ผู้ป่วย 4 ราย ตรวจพบความผิดปกติทางไต (renal tubular dysfunction) ผู้ป่วย 3 รายพบภาวะเลือดจางแบบ Coombs negative hemolysis ผู้ป่วย 1 รายมาด้วย อาการตับวายเฉียบพลันและได้รับการปลูกถ่ายตับ ที่น่าสนใจ คือ พบผู้ป่วยจำนวนถึง 17 รายที่ตรวจพบ KF rings และอายุน้อยที่สุดที่พบ KF rings จากการตรวจ slit lamp คือ 7 ปี ดังนั้นการตรวจตาโดยละเอียดในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคตับ เลือดจาง และอาการของโรคไตที่ไม่ทราบสาเหตุจะมีประโยชน์ ช่วยในการวินิจฉัยโรควิลสันได้มาก

การวินิจฉัย

เนื่องจากอาการแสดงของผู้ป่วยมาได้หลากหลายรูปแบบดังกล่าวข้างต้น วิธีตรวจมาตรฐาน (gold standard) ที่ช่วยในการวินิจฉัยในปัจจุบัน คือ การตรวจพบความผิดปกติของยีน *ATP7B* อย่างไรก็ตามการตรวจดังกล่าวมีข้อจำกัดเนื่องจากยีนมีขนาดใหญ่ และมีมากกว่า 600 ตำแหน่งในยีนที่ก่อให้เกิดความผิดปกติได้ ทำให้การตรวจดังกล่าวมีราคาแพงและใช้เวลาในการตรวจนาน

ในปี พ.ศ. 2544 ได้มีการเสนอระบบการให้คะแนน

(scoring system) ขึ้นโดย Ferenci และคณะ¹⁵ ดังแสดงในตารางที่ 8.2 เพื่อใช้ในการวินิจฉัยโรค วิลสัน โดยระบบการให้คะแนนดังกล่าวได้นำมาใช้เพื่อ วินิจฉัยผู้ป่วยเด็กโรควิลสันแบบย้อนหลังที่ King's College Hospital โดย Koppikar และคณะ¹⁶ พบว่า ระบบการให้คะแนนดังกล่าวมีค่าความถูกต้องในการวินิจฉัยที่สูง คือ มีความไว ความจำเพาะ negative predictive value และ positive predictive value เท่ากับร้อยละ 98, 97, 98 และ 95 ตามลำดับ ใน ปัจจุบันจึงเป็นระบบการให้คะแนนที่ได้รับการยอมรับ นำมาใช้ในการวินิจฉัยโรควิลสันในผู้ป่วยเด็ก โดย หากคะแนนจากระบบการให้คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 แพทย์ก็สามารถให้การวินิจฉัยโรควิลสันได้ อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยมีข้อจำกัดในการตรวจทองแดงในเนื้อเยื่อตับ และการตรวจหาพื้นที่ผิดปกติ ทำให้การวินิจฉัยโรควิลสันในประเทศไทยอาจต่ำกว่าความเป็นจริงได้

รายละเอียดของอาการและอาการแสดงที่ แพทย์ต้องทำการตรวจผู้ป่วย ได้แก่ การตรวจทาง ระบบประสาทและจิตประสาทโดยละเอียดดังกล่าวข้างต้น หากพบความผิดปกติแนะนำให้ทำการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมโดยการทำเอ็มอาร์ไอสมอง ซึ่ง ตำแหน่งที่สารทองแดงมักไปสะสมได้แก่ basal ganglion และ thalamus การตรวจตาเพื่อหา KF rings และ sunflower cataract การตรวจหาภาวะ เลือดจางซึ่งหากพบควรทำการตรวจนับเม็ดเลือด และดู peripheral blood smear ร่วมกับการตรวจ Coombs test หากลักษณะ blood smear เข้าได้ กับภาวะ hemolysis และ Coombs test เป็นลบจะ ทำให้คิดถึงโรควิลสันมากขึ้น แต่หากผลเป็นบวกจะต้อง หาสาเหตุอื่น ๆ เช่น autoimmune hepatitis ต่อไป

ตารางที่ 8.2 ระบบการให้คะแนน (scoring system) ซึ่งใช้ในการวินิจฉัยโรควิลสันในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 15)

อาการและอาการแสดง	คะแนน
Kayser-Fleischer rings	
พบ	2
ไม่พบ	0
อาการทางจิตประสาทที่เข้าได้กับโรควิลสัน หรือเอ็มอาร์ไอสมองตรงแบบ (typical) กับโรควิลสัน	
พบ	2
ไม่พบ	0
Coombs negative hemolytic anemia (ร่วมกับมีทองแดงสูงในเลือด)	
พบ	1
ไม่พบ	0
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
ปริมาณทองแดงในปัสสาวะ (โดยไม่มีดักจับแอสเบรียบลัน)	
ปกติ	0
1-2 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ	1
มากกว่า 2 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ	2
ปกติ แต่มากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติเมื่อได้รับ D-penicillamine 0.5 กรัม จำนวน 2 ครั้ง	2
ปริมาณทองแดงในตับ	
ปกติ	-1
มากกว่าปกติ แต่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ	1
มากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ	2
เซลล์ดักจับย้อมติด rhodanine (เฉพาะในกรณีที่ไม่สามารถตรวจวัดปริมาณทองแดงในตับได้)	
ไม่พบ	0
พบ	1
ระดับ ceruloplasmin ในเลือด (ตรวจด้วยวิธี nephelometric assay)	
มากกว่า 20 มก./ดล.	0
10-20 มก./ดล.	1
น้อยกว่า 10 มก./ดล.	2
การวิเคราะห์การละลายพันธุ์	
พบการละลายพันธุ์ที่ก่อโรคทั้ง 2 โครโมโซม	4
พบการละลายพันธุ์ที่ก่อโรค 1 โครโมโซม	1
ไม่พบการละลายพันธุ์ที่ก่อโรค	0

คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 : น่าจะเป็นโรควิลสัน

คะแนน 2-3 : อาจเป็นโรควิลสัน ควรทำการตรวจค้นเพิ่มเติม

คะแนน 0-1 : ไม่น่าจะเป็นโรควิลสัน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยโรควิลสัน ได้แก่

Ceruloplasmin

เป็นโปรตีนซึ่งประกอบด้วย apoceruloplasmin จับกับทองแดง 6 โมเลกุล ในโรควิลสันซึ่งมีความบกพร่องในการขับสารทองแดงออกจากตับ ทำให้โปรตีน ceruloplasmin มีปริมาณน้อยลง พบว่าค่า ceruloplasmin ต่ำในเลือด (น้อยกว่า 20 มก./ดล.)

จะช่วยในการวินิจฉัยโรควิลสันได้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 10-20 ของผู้ที่ heterozygous carrier ของโรควิลสันพบมีค่า ceruloplasmin ต่ำได้ นอกจากนี้ ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยโรควิลสันที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันมีค่า ceruloplasmin สูง หรือปกติได้ และร้อยละ 35 ของผู้ป่วยโรควิลสันที่มีอาการทางตับพบมีค่า ceruloplasmin ปกติ¹⁷

ค่า ceruloplasmin อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้ในภาวะหรือโรคอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 8.3

ตารางที่ 8.3 ภาวะหรือโรคที่ทำให้ค่า ceruloplasmin ต่ำหรือสูงกว่าปกติ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 11, 17, 18)

Ceruloplasmin ต่ำในเลือด	Ceruloplasmin สูงในเลือด
- Hereditary aceruloplasminemia - Congenital copper deficiency (Menkes disease) - Acquired copper deficiency (Malabsorption syndrome) - Congenital disorder of glycosylation - สูญเสียโปรตีนทางไตหรือลำไส้ (กลุ่มอาการเนโฟรติก, protein-losing enteropathy, sprue) - โรคตับที่รุนแรง - ทารกปกติอายุน้อยกว่า 6 เดือน	- ภาวะมีเอสโตรเจนสูง (กินยาคุมกำเนิด ตั้งครรภ์) - กินสเตียรอยด์ - การอักเสบหรือการติดเชื้อรุนแรง - การตรวจวัดด้วยวิธีทางอิมมูโน

ปริมาณทองแดงในปัสสาวะ (urine copper)

เป็นการตรวจหา nonceruloplasmin-bound copper ในกระแสเลือดทางอ้อมวิธีการหนึ่ง โดยการเก็บปัสสาวะเพื่อหาสารทองแดงใน 24 ชั่วโมงจะมีความแม่นยำมากกว่าการเก็บปัสสาวะช่วงเวลาใด

เวลาหนึ่งเพียงครั้งเดียว โดยค่าสารทองแดงในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่มากกว่า 100 ไมโครกรัมจะให้ความถูกต้องในการวินิจฉัยโรควิลสันที่สูง อย่างไรก็ตามพบประมาณร้อยละ 16-25 ของผู้ป่วยโรควิลสันที่มีค่าสารทองแดงในปัสสาวะน้อยกว่า 100

ไมโครกรัม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กโรควิลสันที่ไม่มีอาการหรืออาการแสดง Nicastro และคณะ¹⁹ ได้เสนอให้ใช้ค่าสารทองแดงในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่มากกว่า 40 ไมโครกรัมเป็นหนึ่งในเกณฑ์การวินิจฉัยแทนในเด็กที่ไม่มีอาการตัวเหลืองร่วมด้วย ซึ่งค่า cut-off ดังกล่าวมีประโยชน์โดยเฉพาะในการวินิจฉัยโรควิลสันในเด็กที่ไม่มีอาการ แต่มีประวัติญาติเป็นโรควิลสัน นอกจากนี้มีการใช้ยา D-penicillamine กระตุ้นให้มีการขับสารทองแดงในปัสสาวะมากขึ้น โดยการให้กินยาขนาด 500 มก. ที่ 1 และ 12 ชั่วโมงของการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (post D-penicillamine challenge test หรือ PCT) หาก

พบค่าสารทองแดงในปัสสาวะสูงขึ้นกว่าค่าทองแดงที่เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนการกินยามากกว่าหรือเท่ากับ 5 เท่าก็จะใช้เป็นเกณฑ์หนึ่งในการวินิจฉัยโรควิลสัน ซึ่งมีความไวเท่ากับร้อยละ 88 และความจำเพาะประมาณร้อยละ 93-98 ในผู้ป่วยเด็กโรควิลสันที่มีอาการ อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษายืนยันความแม่นยำของเกณฑ์นี้ในการวินิจฉัยเด็กโรควิลสันที่ไม่มีอาการหรือผู้ที่เป็น heterozygous carrier

ค่าทองแดงในปัสสาวะมีการเปลี่ยนแปลงได้ในภาวะหรือโรคอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 8.4

ตารางที่ 8.4 ภาวะหรือโรคที่ทำให้ปริมาณทองแดงในปัสสาวะสูงหรือต่ำกว่าปกติ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 11, 17, 18)

ปริมาณทองแดงสูงในปัสสาวะ	ปริมาณทองแดงต่ำในปัสสาวะ
โรคตับเรื้อรังหรือรุนแรง - Primary biliary cirrhosis - Chronic active hepatitis - Fulminant hepatic failure from any origin - Cholestasis syndromes เช่น Allagile syndrome - Obstructive diseases เช่น โรคท่อน้ำดีตีบตัน - Autoimmune hepatitis - Sclerosing cholangitis การเก็บปัสสาวะ - ภาชนะที่เก็บมีการปนเปื้อนทองแดง อื่น ๆ - Heterozygote carrier ของโรควิลสัน	ภาวะ - ไตวาย (oliguric phase) การเก็บปัสสาวะ - เก็บปัสสาวะไม่ครบ อื่น ๆ - ผู้ป่วยโรควิลสันที่ไม่มีอาการ



ปริมาณทองแดงในตับ (liver copper)

เนื่องจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยโรควิลสันไม่มีความจำเพาะ โดยอาจพบมี steatosis คล้ายกับโรคตับคั่งไขมัน โรค autoimmune hepatitis หรือโรคตับเมแทบอลิกได้ ในอดีตการนำชิ้นเนื้อตับมาตรวจวัดปริมาณสารทองแดงนับเป็นวิธีตรวจมาตรฐานในการวินิจฉัยโรควิลสัน โดยหากพบปริมาณสารทองแดงมากกว่า 250 ไมโครกรัม/ตับแห้ง 1 กรัมจะสามารถวินิจฉัยโรควิลสันได้ อย่างไรก็ตามข้อจำกัดที่พบคือ การตรวจดังกล่าวเป็นการตรวจที่รุกราน และสถาบันที่สามารถตรวจวัดปริมาณสารทองแดงในตับได้ยังมีน้อยมากในประเทศไทย นอกจากนี้ ปริมาณของชิ้นเนื้อตับก็มีผลต่อการวัดปริมาณสารทองแดงในตับ เนื่องจากสารทองแดงมีการกระจายไม่สม่ำเสมอในตับ ในผู้ป่วยที่มีตับแข็งพบว่าส่วนกลางของ regenerative nodule และบริเวณพังผืดจะมีปริมาณสารทองแดงต่ำกว่าบริเวณอื่น ทำให้อาจตรวจวัดค่าสารทองแดงได้ต่ำกว่าความเป็นจริงได้ Yang และคณะทำการศึกษาปริมาณทองแดงในตับของผู้ใหญ่โรควิลสัน²⁰ พบว่าขนาดชิ้นเนื้อตับที่ยาวมากกว่า 1 ซม. และเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 1.6 มม. หรือน้ำหนักของชิ้นเนื้อตับมากกว่า 1 มก. จะให้ความถูกต้องในการตรวจวัดปริมาณของทองแดงในตับได้สูง อย่างไรก็ตาม พลิตติยา ลินธุเสก และคณะ²¹ ได้ศึกษาความแม่นยำของการตรวจสารทองแดงในตับของผู้ป่วยเด็กโรควิลสันเทียบกับผู้ป่วยเด็กโรคตับคั่งไขมัน และ autoimmune hepatitis ที่ King's College Hospital แล้วไม่พบความแตกต่างของความแม่นยำในการตรวจสารทองแดงในชิ้นเนื้อตับขนาดต่าง ๆ กัน แต่เสนอแนะว่าเทคนิค

การเจาะเนื้อตับและการเก็บชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจน่าจะ เป็นปัจจัยที่มีผลต่อความแม่นยำของการตรวจวัด

การย้อมชิ้นเนื้อตับด้วย rhodanine หรือ orcein

เป็นการย้อมโปรตีนที่จับกับสารทองแดงในตับ (copper-binding protein) อาจมีประโยชน์แต่ความไวไม่สูงมากนัก เนื่องจากการย้อมดังกล่าวจะติดเฉพาะสารทองแดงในไลโซโซม (lysosomes) ซึ่งในระยะแรกของโรควิลสัน สารทองแดงจะสะสมในไซโทพลาซึมของเซลล์ตับก่อนไปสะสมในไลโซโซมต่อไป นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังและมีตัวตาเหลืองมานาน การตรวจดังกล่าวอาจให้ผลบวกหลงได้เช่นกัน

การวิเคราะห์การกลายพันธุ์ (mutation analysis)

เป็นวิธีที่แม่นยำและเป็นวิธีตรวจมาตรฐานในปัจจุบัน แต่มีข้อจำกัดเนื่องจากมีค่าใช้จ่ายสูงและใช้เวลาพอสมควร เพราะการกลายพันธุ์ในโรควิลสันมีได้หลายตำแหน่ง หากเป็นการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นใหม่ก็จะมีปัญหาในการทำ functional study เพื่อพิสูจน์ต่อไป

การตรวจอื่น ๆ

- สารทองแดงในเลือด

มีประโยชน์น้อย และไม่สามารถใช้แยกโรควิลสันจากโรคตับเรื้อรังอื่น ๆ เนื่องจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปจะทำการวัดปริมาณทองแดงทั้งหมดซึ่งประกอบด้วยทองแดงที่ไม่จับกับโปรตีน (free copper) และ bound copper แต่ในผู้ป่วยโรควิลสัน

ค่าทองแดงที่สูงจะเป็น free copper นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไวรัสที่มาจากอาการตับวายเฉียบพลันซึ่งมักมีระดับ free copper สูงขึ้นแต่อาจไม่เสมอไป ทำให้ไม่สามารถใช้ระดับทองแดงในเลือดในการวินิจฉัยโรคไวรัส อย่างไรก็ตามระดับของทองแดงมีประโยชน์ในการติดตามการรักษา เนื่องจากระดับทองแดงที่ต่ำมากบ่งบอกว่าได้รับยาขับทองแดงในขนาดที่มากเกินไป ควรทำการปรับลดขนาดยาขับทองแดง

- ค่าเอนไซม์ตับ

ค่า aspartate aminotransferase (AST) ต่อ alanine aminotransferase (ALT) มากกว่า 2 พบในผู้ป่วยโรคไวรัสที่มาจากอาการตับวายเฉียบพลันเนื่องจากในคนไข้โรคไวรัสมักมีตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็งอยู่เดิม แต่เชื่อว่ามีสิ่งกระตุ้น เช่น การติดเชื้อ ยา ทำให้มีอาการตับวายเฉียบพลันตามมา ในระหว่างที่มีอาการตับวายเฉียบพลันค่า ALT จึงไม่สูงนัก ประกอบกับความผิดปกติของตับจากการสะสมของสารทองแดงในไซโทพลาซึมและไมโทคอนเดรีย ทำให้ค่า AST มักสูงกว่า ALT²² ตารางที่ 8.5 แสดงข้อมูลค่า AST ต่อ ALT ของผู้ป่วยโรคไวรัสที่มาจากอาการตับวายเฉียบพลันที่ King's College Hospital

ค่า alkaline phosphatase (ALP) ต่อ total bilirubin (TB) น้อยกว่า 2 การศึกษาโดย Korman และคณะ²³ พบว่า ค่า ALP ต่อ TB น้อยกว่า 2 ในผู้ป่วยโรคไวรัสที่มาจากอาการตับวายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ให้ผลขัดแย้งกันโดย Sallie และคณะ²⁴ และการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ King's College Hospital ไม่พบลักษณะดังกล่าว (ตารางที่ 8.5) ซึ่งเป็นไปได้ว่าในภาวะตับวายเฉียบพลันจากโรค

ไวรัส ผู้ป่วยอาจมีค่า ALP ที่ต่ำมาก ทำให้ ALP ต่อ TB มีค่าน้อยกว่า 2 แต่ในผู้ป่วยเด็กมักมีค่า ALP ไม่ต่ำมากเนื่องจาก ALP สามารถหลั่งมาจากกระดูก โดยเฉพาะเด็กในวัยกำลังเจริญเติบโตหรือเข้าสู่วัยรุ่น เป็นต้น จึงไม่สามารถใช้ค่า ALP ต่อ TB น้อยกว่า 2 ในการวินิจฉัยโรคไวรัสในผู้ป่วยเด็กที่มีตับวายเฉียบพลัน

- สังกะสีในเลือด

พลิตติยา ลินธุเสกและคณะ²⁵ พบว่าในผู้ป่วยโรคไวรัสที่มาจากอาการตับวายเฉียบพลันจะมีค่าสังกะสีในเลือดที่ต่ำมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยเด็กโรคไวรัสที่มาจากอาการอื่น ๆ ทางตับ และผู้ป่วยโรคตับจากสาเหตุอื่น นอกจากนี้สังกะสีที่ต่ำยังมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการทางตับในผู้ป่วยโรคไวรัสอีกด้วย ดังนั้นการตรวจพบค่าสังกะสีที่ต่ำในเลือดโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มาจากอาการตับวายเฉียบพลัน อาจเป็นตัวแปรหนึ่งที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคไวรัส อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาจากการสังเกตหรือย้อนหลัง จำเป็นต้องมีการศึกษาไปข้างหน้าในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากเพื่อยืนยันข้อสังเกตดังกล่าวต่อไป

การรักษา

หลักในการรักษาโรคไวรัส คือ การขับสารทองแดง และลดการดูดซึมทองแดงเข้าสู่ร่างกาย

1. ลดปริมาณทองแดงเข้าสู่ร่างกาย โดยการงดอาหารที่มีส่วนประกอบของทองแดงสูง เช่น หอย ถั่ว ช็อกโกแลต เห็ด และเนื้อสัตว์ ซึ่งแนะนำให้งดเฉพาะในช่วงแรกของการรักษาโรค เมื่อติดตามแล้วค่าเอนไซม์ตับกลับมาสู่ปกติ ก็ไม่มีความจำเป็นต้องงดอาหารเหล่านี้ต่อไป

ตารางที่ 8.5 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเด็กตับวายเฉียบพลันจากโรควิลสัน (WD-ALF) ตับวายเฉียบพลันที่ไม่ทราบสาเหตุ (indeterminate ALF) และตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น (ALF from others) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 22)

ลักษณะทางคลินิก	WD-ALF (จำนวน 15 คน)	Indeterminate ALF (จำนวน 9 คน)	ALF from others (จำนวน 61 คน)
อายุ (ปี)	13.2 (7.7-16.0)	7.6 (1.0-12.2)*	6 (1.1-16.6)*
เพศหญิง (ร้อยละ)	33.3	11	39
ระดับสังกะสีในเลือด (ไมโครโมล/ลิตร)	5.8 (4.1-8.3)	9.8 (7.0-12.1) [†]	-
ระดับทองแดงในเลือด (ไมโครโมล/ลิตร)	14.5 (4.5-36.3)	18.1 (11.4-36.7)	-
ระดับทองแดงอิสระในเลือด (ไมโครโมล/ลิตร)	7.9 (3.1-31.6)	6.4 (3.4-23.5)	-
ALP (ยูนิต/ลิตร)	92 (19-1120)	345 (159-758)*	255 (102-1286)*
ผู้ป่วยที่มีค่า ALP ต่ำ (จำนวน)	10	0*	2 [†]
ระดับอัลบูมินในเลือด (กรัม/ลิตร)	22 (19-35)	36 (25-41)*	34 (19-41)*
TB (ไมโครโมล/ลิตร)	57 (19-625)	282 (48-448)*	150 (6-844)
AST (ยูนิต/ลิตร)	132 (39-403)	2778 (2039-6637) [†]	1421 (34-11303) [†]
ALT (ยูนิต/ลิตร)	54 (11-190)	2744 (1816-2857)*	974 (8-7833) [†]
AST ต่อ ALT	2.8 (0.7-12.4)	1.1 (0.7-1.5) [†]	1.4 (0.2-7.3)*
ALP ต่อ TB	2.7 (0.03-33.9)	1.5 (0.5-3.7)*	1.9 (0.6-4.0)*
ผู้ป่วยที่มี AST ต่อ ALT มากกว่า 2 (จำนวน)	10	0*	19*
ผู้ป่วยที่มี AST ต่อ ALT มากกว่า 4 (จำนวน)	4	0*	7

ข้อมูลแสดงด้วยค่ามัธยฐาน (พิสัย)

*P < 0.05 vs WD-ALF, [†] P < 0.001 vs WD-ALF

ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TB, total bilirubin

2. การให้ยาเพื่อลดการดูดซึมของทองแดง การให้เกลือสังกะสี (zinc salt) เพื่อกระตุ้นให้ metallothionein ในลำไส้มีปริมาณที่มากขึ้นจึงทำการจับกับทองแดงได้มากขึ้น ซึ่งทองแดงที่ถูกจับจะถูกขับออกพร้อมกับเซลล์เยื่อบุลำไส้ที่หลุดลอกไป ทำให้ลดการดูดซึมทองแดงเข้าสู่ร่างกายได้

3. เพิ่มการขับทองแดงออกจากร่างกาย (ตารางที่ 8.6)

3.1 D-penicillamine หรือ D-3, 3-dimethyl cysteine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง และเป็นยารักษาหลักในระยะเริ่มแรก กลไกการออกฤทธิ์ คือ ภายหลังการกินยาประมาณร้อยละ 40-70 ของยา จะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด และเปลี่ยนเป็นยาในรูปแบบต่าง ๆ เช่น free reduced D-penicillamine, protein-bound D-penicillamine, disulfides โดยยาในรูปของ disulfides หรือ thiol group ทำหน้าที่ในการจับกับ free copper ในกระแสเลือด (ทองแดงจะถูกจับระหว่าง sulfhydryl และ amino acid groups) โดย 1 อะตอมของทองแดงจะจับกับ 2 โมเลกุลของ D-penicillamine หรือ D-penicillamine 1 กรัมจะสามารถจับทองแดงในเลือดออกมาทางปัสสาวะได้ประมาณ 200 มก. นอกจากนี้ยา D-penicillamine ยังมีความสามารถในการลดการจับของทองแดงกับโปรตีนต่าง ๆ ทำให้มีการขับทองแดงออกจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น สมอง ตา และตับได้ด้วย ยายังสามารถไปกระตุ้นโปรตีน metallothionein ในเซลล์ตับทำให้ metallothionein ซึ่งทำหน้าที่หลักในการจับกับโลหะหนัก สามารถจับกับทองแดงในเซลล์ตับได้มากขึ้น และทำการ neutralize intracellular copper ให้ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ตับ พบว่ายานี้สามารถป้องกันการ

เกิดอาการในผู้ป่วยโรคไวรัสที่ยังไม่มีอาการ และทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการทางตับประมาณร้อยละ 80 ดีขึ้นได้ในระยะเวลาเฉลี่ย 16 เดือน สามารถให้ยานี้รักษาผู้ป่วยโรคไวรัสที่มาด้วยอาการตับวายเฉียบพลันได้ ผลข้างเคียงของยาในระยะแรกที่พบบ่อย ได้แก่ ไข้ ผื่นแพ้ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเกล็ดเลือดต่ำ ต่อม้ำเหลืองโต มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ สำหรับผลข้างเคียงที่พบได้ตลอดระยะเวลาของการรักษา ได้แก่ อาการคล้ายโรคภูมิแพ้ คือ ปัสสาวะมีเลือดหรือโปรตีนรั่ว ปวดข้อ ผื่นผิวหนังชนิด elastosis perforans serpiginosa, cutis laxa, pemphigus, lichen planus และแผล aphthous ในปาก โดยทั่วไปผู้ป่วยจะทนต่อการรักษาด้วยยา D-penicillamine ได้ ยกเว้นกรณีที่มีอาการแพ้รุนแรง ได้แก่ มีผื่นแพ้รุนแรง บวมจากโปรตีนรั่วในปัสสาวะ เม็ดเลือดขาวหรือเกล็ดเลือดต่ำรุนแรง จำเป็นต้องเปลี่ยนยารักษา

ยังไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แน่ชัดของการขาดวิตามินบี 6 ในผู้ป่วยโรคไวรัสที่ได้รับ D-penicillamine ปัจจุบันไม่แนะนำให้วิตามินบี 6 ร่วมไปกับการกินยา D-penicillamine¹³ เพื่อลดปริมาณยาพิษ และผู้ป่วยอาจให้ความร่วมมือในการกินยาระยะยาวได้ดีขึ้น มีรายงานผู้ป่วยมีอาการของระบบประสาทที่เลวลงหลังเริ่มการใช้ยา D-penicillamine จึงแนะนำให้ค่อย ๆ เพิ่มยาในผู้ป่วยโรคไวรัสที่มาด้วยอาการตับวาย แต่หากผู้ป่วยโรคไวรัสมีอาการตับวายร่วมกับ hepatic encephalopathy การปลูกถ่ายตับจะเป็นวิธีการรักษาที่ดีที่สุด

3.2 Triethylene tetramine hydrochloride หรือ trientine เป็นยาตัวที่สองใช้กรณีที่มีข้อห้ามของการใช้ยา D-penicillamine เช่น ผู้ป่วยมีอาการ



แพ้ยา D-penicillamine อย่างรุนแรง พบว่ายา trientine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี และมีผลข้างเคียงของยาน้อยกว่า D-penicillamine ซึ่งได้แก่ อาการแพ้ยา ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และ sideroblastic anemia มีการศึกษาจำนวนน้อยมากที่ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา trientine กับ D-penicillamine ในการรักษาผู้ป่วยโรควิลสัน Weiss และคณะ²⁶ ทำการศึกษาผู้ใหญ่โรควิลสันโดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิด พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน Taylor และคณะ²⁷ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา trientine ในผู้ป่วยเด็กโรควิลสัน จำนวน 16 คนที่แพ้ยา D-penicillamine พบว่าประสิทธิภาพของยาต่ออาการและความผิดปกติของตับค่อนข้างดี อย่างไรก็ตามยา trientine ไม่ทำให้อาการของระบบประสาทหรือจิตประสาทดีขึ้น

สำหรับการบริหารยาขับทองแดงมีหลักการเหมือนกัน คือ ให้กินก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหาร 2-3 ชั่วโมงเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด ข้อเสียของยา trientine คือ ต้องเก็บไว้ในที่เย็น ยาทำหน้าที่ขับเหล็กด้วยทำให้อาจต้องให้เหล็กเสริมในผู้ป่วยที่มีหลักฐานของการขาดธาตุเหล็ก นอกจากนี้ยามีราคาแพง และยังไม่มีการนำเข้ามาใช้ในประเทศไทย

3.3 เกลือสังกะสี (zinc salt) นอกจากสังกะสีจะแย่งจับกับ metallothionein ในลำไส้ทำให้ทองแดงจับอยู่กับเซลล์เยื่อบุลำไส้ และหลุดออกมาพร้อมเซลล์เยื่อบุลำไส้ จึงลดการดูดซึมทองแดงเข้าสู่ร่างกายแล้ว สังกะสียังไปกระตุ้น metallothionein ในตับทำให้มีฤทธิ์ในการลดความเป็นพิษของทองแดงในตับด้วย มีการใช้สังกะสีอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วยโรควิลสันที่ยังไม่แสดงอาการ หรือในผู้ป่วยโรควิลสันที่ได้รับยาขับทองแดงจนค่าการทำงานของ

เอนไซม์ตับปกติดีแล้ว พบว่าได้ผลดี อย่างไรก็ตาม Weiss และคณะ²⁸ พบผู้ป่วยเด็กโรควิลสันที่ได้รับการรักษาด้วยสังกะสีภายหลังโรคสงบแล้วกลับมา มีเอนไซม์ตับที่ผิดปกติจนต้องเปลี่ยนการรักษาเป็น D-penicillamine อีกครั้ง นอกจากนี้มีรายงานอาการทางสมองเลวลงเมื่อให้การรักษาด้วยสังกะสีเพียงอย่างเดียว แม้ว่าเกลือสังกะสีจะมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่ายาขับทองแดงอื่น แต่การให้การรักษาด้วยเกลือสังกะสีเพียงอย่างเดียวในระยะยาว ต้องมีการติดตามค่าการทำงานของตับและอาการทางระบบประสาทอย่างใกล้ชิด

เกลือสังกะสีที่นำมาใช้รักษามีหลายรูปแบบ ได้แก่ zinc sulfate, zinc acetate และ zinc gluconate พบว่า zinc acetate มีผลข้างเคียงน้อยกว่ารูปแบบอื่น ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง แผลระคายเคืองในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ส่วนต้น นอกจากนี้อาจพบภาวะเลือดจางจากการที่สังกะสีแย่งจับกับธาตุเหล็กได้

4. การปลูกถ่ายตับ เป็นการรักษาในผู้ป่วยโรควิลสันที่มาด้วยอาการตับวายเฉียบพลันร่วมกับอาการ hepatic encephalopathy พบว่าได้ผลดี การศึกษาโดย United Network for Organ Sharing²⁹ ในผู้ป่วยเด็กโรควิลสันจำนวน 170 คน พบว่าโอกาสรอดชีวิตที่ 1 และ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 90 และ 89 ตามลำดับ แต่การปลูกถ่ายตับอาจได้ผลไม่ดีในผู้ป่วยที่มีอาการทางสมองร่วมด้วย สำหรับผู้ป่วยเด็กโรควิลสันที่มีอาการของตับวายเฉียบพลันโดยไม่มีอาการ hepatic encephalopathy สามารถให้ยาขับทองแดงได้ การศึกษาโดย Santos และคณะ³⁰ พบว่าค่า prothrombin time จะดีขึ้นเร็วที่สุดภายใน 1 เดือน และกลับสู่ปกติใช้เวลา 3 เดือนถึง 1 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตาม

ตารางที่ 8.6 สรุปรูปขนาดของยาและการติดตามการรักษา (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

	Zinc salts	D-penicillamine	Trientine
ขนาดยา	- อายุมากกว่า 16 ปี หรือน้ำหนักมากกว่า 50 กก.: 150 มก./วัน แบ่งให้ 3 ครั้ง/วัน - อายุ 6-16 ปี หรือน้ำหนักน้อยกว่า 50 กก.: 75 มก./วัน แบ่งให้ 3 ครั้ง/วัน - อายุน้อยกว่า 6 ปี: 50 มก./วัน แบ่งให้ 2 ครั้ง/วัน	- ขนาดเริ่มต้น: 150-300 มก./วัน ค่อย ๆ เพิ่มขนาดทุกสัปดาห์จนกระทั่งได้ขนาดยา 20 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2-3 ครั้งต่อวัน ขนาดสูงสุด 1500 มก./วัน - ขนาดยา maintenance: 10-20 มก./กก./วัน หรือ 750-1000 มก./วัน แบ่งให้ 2 ครั้ง/วัน	- ขนาดเริ่มต้น: 20 มก./กก./วัน ขนาดสูงสุด 1500 มก./วัน แบ่งให้ 2-3 ครั้ง/วัน - ขนาดยา maintenance: 900-1500 มก./วัน แบ่งให้ 2-3 ครั้ง/วัน
การบริหารยา	1 ชั่วโมงก่อนอาหาร หรือ 2 ชั่วโมงหลังอาหาร		1 ชั่วโมงก่อนอาหาร หรือ 3 ชั่วโมงหลังอาหาร
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Urine copper 24 ชั่วโมง: 30-75 ไมโครกรัม Urine zinc 24 ชั่วโมง > 2 มก. Serum zinc > 125 ไมโครกรัม/ดล.	Urine copper 24 ชั่วโมง: 200-500 ไมโครกรัม	Urine copper 24 ชั่วโมง: 200-500 ไมโครกรัม
ค่าเอนไซม์ตับ	ดีขึ้นภายใน 2-6 เดือน และกลับสู่ปกติภายใน 1 ปี	ดีขึ้นภายใน 2-6 เดือน	ดีขึ้นภายใน 2-6 เดือน
ข้อบ่งชี้ของการเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น	- ค่า ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติหรือ INR มากกว่า 1.5 - ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ เช่น อาเจียน ปวดท้อง มีแผลในกระเพาะอาหาร	- ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ เช่น แพ้ยา ไข้ เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ ต่อม้าน้ำเหลืองโต มีโปรตีนในปัสสาวะ	- ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาได้ เช่น แพ้ยา ปวดข้อ sideroblastic anemia

หลังให้ยาขับทองแดง ค่า prothrombin time อาจสูงขึ้นได้ในช่วง 1-3 เดือนแรก แต่ไม่พบภาวะแทรกซ้อน เช่น อาการเลือดออกรุนแรงเกิดขึ้น

ในปี พ.ศ. 2529 Nazer และคณะ³¹ ได้ทำการศึกษาเพื่อหา scoring system เพื่อใช้ประเมินความรุนแรง และโอกาสเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กโรควิลสันที่มาด้วยอาการทางตับ ต่อมาในปี พ.ศ. 2548 Dhawan และคณะ³² ได้เสนอ King's Wilson Index ซึ่งเป็น

scoring system ที่ดัดแปลงมาจากของ Nazer และคณะ (ตารางที่ 8.7) เพื่อใช้ทำนายโอกาสเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็กโรควิลสันที่มีอาการทางตับ โดยหากผู้ป่วยมีคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 11 คะแนน จำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายตับด่วน มิฉะนั้นจะมีโอกาสเสียชีวิตสูงมาก การใช้ค่า cut-off ที่ 11 คะแนน มีความไว ความจำเพาะ และ positive predictive value เท่ากับร้อยละ 93, 98 และ 88 ตามลำดับ

ตารางที่ 8.7 King's Wilson Index เพื่อใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรควิลสันในเด็กที่มาด้วยอาการทางตับ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 32)

คะแนน	0	1	2	3	4
บิลิรูบิน (ไมโครโมล/ลิตร)	0-100	101-150	151-200	200-300	>301
INR	0-1.29	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.5
AST (ยูนิต/ลิตร)	0-100	101-150	151-300	301-400	>401
เม็ดเลือดขาว ($\times 10^9$ /ลิตร)	0-6.7	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.4
อัลบูมิน (กรัม/ลิตร)	>45	34-44	25-33	21-24	<20

AST, aspartate aminotransferase; INR, international normalized ratio

การติดตามการรักษา

เป้าหมายการรักษา คือ ผู้ป่วยไม่มีอาการของโรค ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะค่าเอนไซม์ตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยหลังจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและได้รับยาขับทองแดงแล้ว ควรติดตามอาการทุก 1-3 เดือนเพื่อทำการปรับขนาดยา ฝ้าระวังผลข้างเคียง

ของยา เมื่อค่าเอนไซม์ตับกลับมาปกติสามารถติดตามห่างขึ้นเป็นทุก 3-6 เดือน

นอกเหนือจากการตรวจร่างกายและตรวจค่าเอนไซม์ตับ จำเป็นต้องตรวจนับเม็ดเลือด การทำงานของไต และตรวจปัสสาวะ เพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาขับทองแดง การตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงจะพบค่าทองแดงสูงมากในช่วงแรกของการรักษา เมื่อ

ค่าเอนไซม์ตับกลับมาสู่ปกติ ทองแดงในปัสสาวะมักจะคงที่อยู่ที่ประมาณ 200-500 ไมโครกรัมใน 24 ชั่วโมงหากให้การรักษาด้วย D-penicillamine สำหรับผู้ป่วยที่มี KF rings ให้ทำการตรวจตาทุกปี หากผู้ป่วยกินยาขับทองแดงสม่ำเสมอ KF rings จะจางลงและหายไปได้ในที่สุด

ภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรค

การรักษาโดยการกินยาจะต้องมีการติดตามอย่างต่อเนื่องและกินยาตลอดชีวิต การพยากรณ์โรคดีมากในผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการกินยาอย่างสม่ำเสมอ อย่างไรก็ตามในรายที่มีอาการทางระบบประสาทแล้วการให้ยาขับทองแดงมักได้ผลไม่ด้นัก

เอกสารอ้างอิง

1. Thanapirom K, Treeprasertsuk S, Komolmit P, Tangkijvanich P, Kullavanijaya P. Comparison of long-term outcome of patients with Wilson's disease presenting with acute liver failure versus acute-on-chronic liver failure. *J Med Assoc Thai* 2013;96:150-6.
2. Sintusek P, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Wilson's Disease in Thai Children between 2000 and 2012 at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2016;99:182-7.
3. Kodama H, Fujisawa C, Bhadrprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Drug Metab* 2012;13:237-50.
4. Schilsky ML, Ala A. Genetic testing for Wilson disease: availability and utility. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:57-61.
5. Keandaungjuntr J, Busabaratana M, Kositchaiwat C, Sura T, Pulkes T. Analysis of exon 8 of *ATP7B* gene in Thai patients with Wilson disease. *J Med Assoc Thai* 2011;94:1184-8.
6. Panichareon B, Taweechue K, Thongnoppakhun W, Aksornworanart M, Pithukpakorn M, Yenchitsomanus PT, et al. Six novel *ATP7B* mutations in Thai patients with Wilson disease. *Eur J Med Genet* 2011;54:103-7.
7. Wilson DC, Phillips MJ, Cox DW, Roberts EA. Severe hepatic Wilson's disease in preschool-aged children. *J Pediatr* 2000;137:719-22.
8. Kim JW, Kim JH, Seo JK, Ko JS, Chang JY, Yang HR, et al. Genetically confirmed Wilson disease in a 9-month old boy with elevations of aminotransferases. *World J Hepatol* 2013;5:156-9.
9. Czlonkowska A, Tarnacka B, Moller JC, Leinweber B, Bandmann O, Woimant F, et al. Unified Wilson's Disease Rating Scale - a proposal for the neurological scoring of Wilson's disease patients. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:1-12.
10. Aggarwal A, Aggarwal N, Nagral A, Jankharia G, Bhatt M. A novel Global Assessment Scale for Wilson's Disease (GAS for WD). *Mov Disord* 2009;24:509-18.
11. Socha P, Tanner S. Wilson's disease. In: Guandalini S, Dhawan A, Banski D, editors. *Textbook of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. A comprehensive guide to practice*. 1st ed. Cham: Springer International Publishing 2016. p. 743-52.

12. Merle U, Schaefer M, Ferenci P, Stremmel W. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of Wilson's disease: a cohort study. *Gut* 2007;56:115-20.
13. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:334-44.
14. Walshe JM. The acute haemolytic syndrome in Wilson's disease--a review of 22 patients. *QJM* 2013;106:1003-8.
15. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-42.
16. Koppikar S, Dhawan A. Evaluation of the scoring system for the diagnosis of Wilson's disease in children. *Liver Int* 2005;25:680-1.
17. Yang X, Tong DJ, Liang J, Zhang YH, Lei JH, He XE, et al. Ceruloplasmin level of patients with liver disease in China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2005;44:13-5.
18. Steindl P, Ferenci P, Dienes HP, Grimm G, Pabinger I, Madl C, et al. Wilson's disease in patients presenting with liver disease: a diagnostic challenge. *Gastroenterology* 1997;113:212-8.
19. Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R. Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. *Hepatology* 2010;52:1948-56.
20. Yang X, Tang XP, Zhang YH, Luo KZ, Jiang YF, Luo HY, et al. Prospective evaluation of the diagnostic accuracy of hepatic copper content, as determined using the entire core of a liver biopsy sample. *Hepatology* 2015;62:1731-41.
21. Sintusek P, Dhawan A. Liver copper estimation: does liver biopsy size really matter? *Hepatology* 2016;64:1381-2.
22. Sintusek P, Kyrana E, Dhawan A. Utility of serum zinc level to predict severity of Wilson disease. *Hepatology* 2016;64:276A.
23. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires RH, Jr., et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology* 2008;48:1167-74.
24. Sallie R, Katsiyiannakis L, Baldwin D, Davies S, O'Grady J, Mowat A, et al. Failure of simple biochemical indexes to reliably differentiate fulminant Wilson's disease from other causes of fulminant liver failure. *Hepatology* 1992;16:1206-11.
25. Sintusek P, Dhawan A. Aberrance of serum zinc and free copper level in Wilson disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:e46.
26. Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, Schafer M, Teufel U, Wiegand F, et al. Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1028-35.e1-2.
27. Taylor RM, Chen Y, Dhawan A. Triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) in children with Wilson disease: experience at King's College Hospital and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2009;168:1061-8.

28. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, Merle U, Ferenci-Foerster D, Schaefer M, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011;140:1189-98.e1.
29. Arnon R, Annunziato R, Schilsky M, Miloh T, Willis A, Sturdevant M, et al. Liver transplantation for children with Wilson disease: comparison of outcomes between children and adults. *Clin Transplant* 2011;25:E52-60.
30. Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medical treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr* 1996;128:285-7.
31. Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27:1377-81.
32. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441-8.

โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์

Nonalcoholic Fatty Liver Disease

วรสุม จงศรีสวัสดิ์

บทนำ

โรคอ้วนเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญทั่วโลก ปัญหาหนึ่งที่พบบ่อยในเด็กอ้วน คือ โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุดในเด็กทั้งในปัจจุบันและอนาคต แพทย์จำเป็นต้องมีความรู้ สามารถให้การวินิจฉัย NAFLD ในเด็กให้ได้โดยเร็ว และให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการเกิดโรคตับที่เรื้อรังและรุนแรงขึ้น

คำนิยาม

โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ในเด็ก (pediatric NAFLD) หมายถึง ภาวะที่มีไขมันสะสมในเซลล์ตับ (hepatic steatosis) ในเด็กอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี โดยไม่ได้มีสาเหตุจากความผิดปกติอื่น ได้แก่ พันธุกรรม เมแทบอลิก การ

ติดเชื้อ ยา แอลกอฮอล์ หรือภาวะทุพโภชนาการ¹ การจำแนกชนิดของ NAFLD ตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาแบ่งเป็น nonalcoholic fatty liver (NAFL) ซึ่งประกอบด้วยมีไขมันสะสมในเซลล์ตับ และ nonalcoholic steatohepatitis (NASH) ซึ่งนอกจากมีไขมันสะสมในเซลล์ตับแล้ว ยังประกอบด้วยมีการอักเสบ (lobular inflammation) และการบาดเจ็บของเซลล์ตับ (hepatocellular injury) คำนิยามของโรคตับคั่งไขมันแต่ละชนิดแสดงในตารางที่ 9.1¹

ระบาดวิทยา

พบความชุกของ NAFLD ในเด็กทั่วไปร้อยละ 7.6 และเพิ่มเป็นร้อยละ 34.2 ในเด็กอ้วน โดยพบในเพศชายมากกว่าหญิง และพบความชุกสูงที่สุดในแถบเอเชีย² ผู้ป่วย NAFLD มีโอกาสเกิดตับแข็งและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเซลล์ตับ

hepatocellular carcinoma, HCC) จากการรวบรวมข้อมูลเด็กอ้วนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 94 คน พบตับคั่งไขมันซึ่งยืนยันด้วยการตรวจอัลตราซาวด์

ร้อยละ 80 และพบว่ามีตับอักเสบ คือ มีค่า alanine aminotransferase (ALT) มากกว่า 40 ยูนิต/ลิตร ประมาณร้อยละ 40

ตารางที่ 9.1 ชนิดของโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

การวินิจฉัย	นิยาม
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)	- เซลล์ตับมากกว่าร้อยละ 5 มีไขมันสะสม (steatosis) โดยการตรวจทางรังสี วัดปริมาณโดยตรง หรือการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา - ไม่มีสาเหตุของไขมันสะสมจากการดื่มแอลกอฮอล์ โรคทางพันธุกรรม และเมแทบอลิก การติดเชื้อ ยา หรือภาวะทุพโภชนาการ
Nonalcoholic fatty liver (NAFL)	มีไขมันสะสมในตับ โดยไม่มีตับอักเสบ อาจมีหรือไม่มีพังผืด (fibrosis) ร่วมด้วย
Pediatric nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	มีไขมันสะสมในตับและมีตับอักเสบ โดยอาจมีหรือไม่มีพังผืดร่วมด้วย แบ่งเป็น 2 รูปแบบตามตำแหน่งของการอักเสบในตับ ดังนี้ - Zone 1 (portal predominant) centered injury pattern พบการอักเสบบริเวณ portal tract มักไม่มีเซลล์ตับที่มีขนาดใหญ่ขึ้น (hepatocyte ballooning) ชนิดนี้พบน้อยในผู้ใหญ่ - Zone 3 (venule) centered injury pattern พบการอักเสบบริเวณหลอดเลือดดำ central และมักพบเซลล์ตับที่มีขนาดใหญ่ขึ้น
NAFLD with fibrosis	NAFL หรือ NASH ที่มีพังผืดบริเวณ periportal, portal, sinusoidal หรือ bridging fibrosis
NAFLD with cirrhosis	NAFLD ร่วมกับตับแข็ง

พยาธิกำเนิด³⁻⁷

NAFLD เป็น multifactorial หรือ “multiple-hit” disease ซึ่งมีหลายปัจจัยส่งผลให้เกิดโรคและการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้น (รูปที่ 9.1) ได้แก่

- พันธุกรรม จากการศึกษา genome-wide association (GWA) พบว่ามี single-nucleotide polymorphisms (SNPs) ของยีนที่เกี่ยวข้องกับความไวของอินซูลิน เมแทบอลิซึมของไขมัน การอักเสบ

และการเกิดพังผืดในตับ ซึ่งอาจมีบทบาทต่อการเกิด NAFLD และการดำเนินโรคจากภาวะที่มีไขมันสะสมในเซลล์ตับจนกลายเป็น NASH และตับแข็ง เช่น ผู้ที่มี polymorphism I148M ของยีน patatin-like phospholipase domain-coding protein-3 (PNPLA3, adiponutrin) มีไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลสะสมในตับ เกิด steatohepatitis และพังผืดในตับ

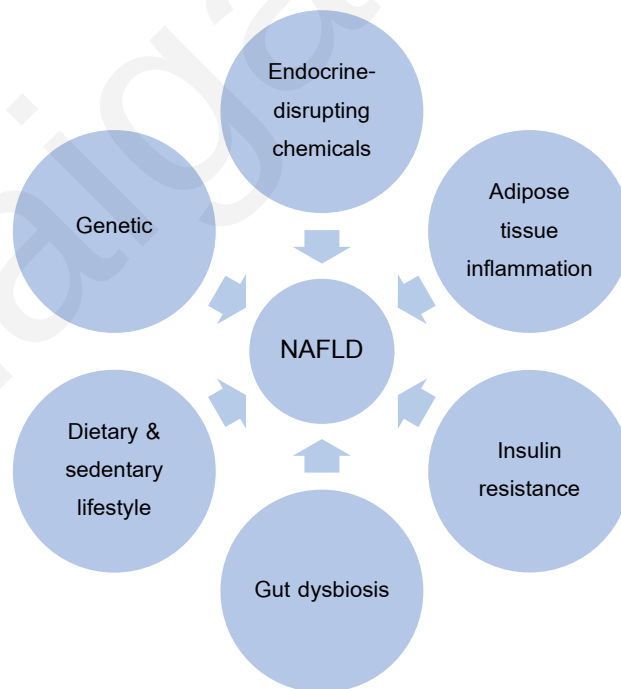
- โภชนาการและการออกกำลังกาย เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ NAFLD การบริโภคอาหารมากเกินไปและขาดการออกกำลังกาย ทำให้น้ำหนักตัวเกิน ไขมันสะสม เกิดพังผืดในตับ และตับอักเสบ การดื่มเครื่องดื่มที่มีน้ำตาลทำให้อ้วนและมีภาวะต้านอินซูลิน นอกจากนี้ยังพบว่าการมีระดับวิตามินดีต่ำในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ NAFLD

- ภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) ทำให้มีการสลายไขมัน (lipolysis) จากเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ส่งผลให้มีปริมาณกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) เพิ่มขึ้นในเลือดและในตับ ร่วมกับการหลั่ง hepatokines เพิ่ม gluconeogenesis ยับยั้ง insulin signaling และลด glycogenesis ในตับ นอกจากนี้การสะสมไขมันในตับยังมีความสัมพันธ์กับการหลั่งโทรกลีเซอไรด์ของเซลล์ตับที่ลดลง และ

fatty acids oxidation ที่ผิดปกติ การที่มีไขมันสะสมในตับมากผิดปกติจะยิ่งทำให้ภาวะต้านอินซูลินและการอักเสบรุนแรงขึ้น

- การอักเสบของเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue inflammation) เมื่อเซลล์ไขมันหลั่ง adipokines ทำให้เกิด endoplasmic reticulum stress, oxidative stress และ mitochondrial impairment ส่งผลให้เกิด steatohepatitis เซลล์ตับตาย (hepatocyte necrosis and apoptosis) ร่วมกับการกระตุ้น hepatic stellate cells (HSCs) ทำให้มีคอลลาเจนสะสมในตับเกิดพังผืด ตับแข็ง และ HCC ตามมาในที่สุด

- Endocrine disruptors หรือ endocrine-disrupting chemicals (EDCs) สารกลุ่มนี้ ได้แก่ dioxins, bisphenol A, phthalates มีการศึกษา



รูปที่ 9.1 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับพยาธิกำเนิดของ NAFLD

พบว่า EDCs มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอ้วน เบาหวานชนิดที่ 2 polycystic ovary syndrome และ NAFLD สันนิษฐานว่า EDCs มีฤทธิ์เป็นพิษต่อดับโดยตรง และ/หรือออกฤทธิ์กระตุ้นภาวะต้านอินซูลิน

- การเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut dysbiosis) การศึกษาในคนที่ เป็น NAFLD พบว่ามี small intestinal bacterial overgrowth, permeability ของลำไส้เพิ่มขึ้น และ chronic endotoxemia สันนิษฐานว่าการที่มี permeability ของลำไส้เพิ่มขึ้น ทำให้ endotoxins และกรดไขมันสายสั้น (short-chain fatty acids) ที่สังเคราะห์โดยจุลินทรีย์ในลำไส้เข้าสู่ตับมากขึ้น มีการสร้าง proinflammatory cytokine ในตับส่งผลให้เกิดการอักเสบและพังผืดในตับ

ปัจจัยต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นชักนำให้เกิด metabolic stress, oxidative stress และ endoplasmic reticulum-related stress ในเซลล์ตับที่มีไขมันสะสม ส่งผลให้เซลล์ตับตาย เซลล์ตับที่ตายจะหลั่งสารที่กระตุ้นให้มีการสะสมของเซลล์ที่ใช้ซ่อมแซมการบาด

เจ็บของตับ เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว sinusoidal endothelial cells, hepatic stellate cells และ ductal-type cells กระบวนการซ่อมแซมการบาดเจ็บของตับ ทำให้เกิดการอักเสบ พังผืด vascular remodeling และการสะสมของ immature liver epithelial cells ในตับ ตับที่มีการอักเสบเรื้อรังจะมีการสร้างพังผืดเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดตับแข็งและ HCC ตามมา

ลักษณะทางคลินิก⁸

เด็กอ้วนที่เป็น NAFLD มักไม่มีอาการหรือมีอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น อ่อนเพลีย ปวดท้องบริเวณชายโครงขวา อาจตรวจพบตับโต มักพบลักษณะของภาวะต้านอินซูลิน เช่น ผิวหนังมีลักษณะหนาขึ้นและมีสีดำ (acanthosis nigricans) มักพบบริเวณซอกคอและรักแร้ (รูปที่ 9.2) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจเลือดพบเอนไซม์ตับสูง หรือตรวจทางรังสีวิทยาด้วยข้อบ่งชี้อื่น ในรายที่มีตับแข็ง อาจมีอาการล้าเรื้อรัง (chronic fatigue) เลือดออกจากทางเดินอาหาร ตัวเหลือง ตรวจร่างกายพบตับแข็ง ม้ามโต



รูปที่ 9.2 Acanthosis nigricans ในผู้ป่วย NAFLD ที่มีภาวะต้านอินซูลิน (ดูรูปสีหน้า 360)

การวินิจฉัยโรค¹

NAFLD วินิจฉัยโดยการแยกจากโรคอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 9.2 ทารกและเด็กเล็กที่มีตับคั่งไขมันมักมีสาเหตุจากโรคทางพันธุกรรม โรคเมแทบอลิก และโรค systemic ส่วนเด็กโตต้องแยกจากโรควิลสัน (Wilson disease) ไวรัสตับ

อักเสบเรื้อรัง ยา และโรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตับตนเอง (autoimmune hepatitis) เด็กอ้วนที่เป็น NAFLD มักมีลักษณะของกลุ่มอาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome) อย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ ระดับไตรกลีเซอไรด์ หรือน้ำตาลสูงในเลือด ระดับ high density lipoprotein ต่ำในเลือด และความดันเลือดสูง

ตารางที่ 9.2 สาเหตุของตับคั่งไขมันในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

โรคพันธุกรรมและเมแทบอลิก	ยา	อาหาร	การติดเชื้อ
- โรควิลสัน	- สเตียรอยด์	- ทุพโภชนาการ (Kwashiorkor)	- ไวรัสตับอักเสบบี (จีโนไทป์ 3)
- Fatty acid oxidation และ mitochondrial disorders	- Amiodarone	- Rapid surgical weight loss	
- Citrin deficiency	- Methotrexate	- อาหารทางหลอด	
- Lysosomal acid lipase deficiency	- Valproic acid	เลือดดำ	
- Familial combined hyperlipidemia	- Highly active antiretroviral therapy (HAART)		
- Abeta-/hypobeta-lipoproteinemia			
- Uncontrolled diabetes			

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ¹

อาศัยการตรวจเลือด ปัสสาวะ และตรวจทางรังสีวิทยาดังต่อไปนี้

การตรวจเลือด

ควรตรวจการทำงานของตับเพื่อคัดกรอง NALFD ในเด็กที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วน โดยเริ่มด้วยการตรวจเอนไซม์ ALT ในเลือด เนื่องจากมีราคาถูก

ตรวจได้ในทุกโรงพยาบาล และไม่รุกราน (noninvasive) โดยใช้ค่า cut-off ที่ 22 ยูนิต/ลิตรในเด็กหญิง และ 26 ยูนิต/ลิตรในเด็กชาย⁹ การศึกษาในเด็กน้ำหนักเกินและอ้วนอายุมากกว่า 10 ปีพบว่า ถ้าใช้ค่า ALT ที่มากกว่า 44 และ 50 ยูนิต/ลิตรในเด็กหญิงและชายตามลำดับ มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัย NAFLD ร้อยละ 88 และ 26¹⁰ อย่างไรก็ดีตามค่า

ALT ในเด็กที่เป็น NAFLD มีการเปลี่ยนแปลงขึ้น ๆ ลง ๆ ได้โดยไม่สัมพันธ์กับการมีไขมันในตับ และความรุนแรงทางจุลพยาธิวิทยาของตับ เด็กที่มีค่า ALT ปกติหรือสูงเล็กน้อยอาจมีพังผืดในตับปริมาณมาก

สำหรับอายุของเด็กที่เหมาะสมในการเริ่มการตรวจคัดโรค NAFLD ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จากรายงานการตรวจศพเด็กในประเทศสหรัฐอเมริกา พบความชุกของ NAFLD เท่ากับร้อยละ 3.3 ในเด็กอายุ 5-9 ปี และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 11.3 ในเด็กอายุ 10-14 ปี¹¹ North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) แนะนำให้เริ่มตรวจคัดโรค NAFLD ที่อายุ 9-11 ปีในเด็กที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วน ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและเมแทบอลิก (cardio-metabolic risk factors) ได้แก่ อ้วนลงพุง (central adiposity) มีภาวะต้านอินซูลิน เบาหวานแฝง (pre-diabetes) หรือเบาหวาน ภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) หยุดหายใจขณะหลับ (sleep apnea) หรือมีประวัติเป็น NAFLD/NASH ในครอบครัว¹

นอกเหนือจากการตรวจ ALT ควรพิจารณาตรวจค้นเพิ่มเติมเพื่อแยกโรคอื่นที่ทำให้มีตับคั่งไขมัน และ/หรือมีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ ดังแสดงในตารางที่ 9.3

การตรวจทางรังสีวิทยา

- อัลตราซาวนด์ ตับที่มีไขมันสะสมจะมีลักษณะ hyperechoic เมื่อเปรียบเทียบกับไตและม้าม ข้อจำกัดของการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ คือ การอ่านผลขึ้นกับรังสีแพทย์ มีความไวและความจำเพาะต่ำในการวินิจฉัยตับคั่งไขมัน โดยเฉพาะในกรณีที่ปริมาณเซลล์ตับที่มีไขมันสะสมน้อยกว่าร้อยละ 33¹² นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้จากการตรวจวัด ALT

ในเลือดอาจไม่สอดคล้องกับผลการตรวจอัลตราซาวนด์ ตัวอย่างเช่น ผู้ที่ตรวจพบตับคั่งไขมันจากอัลตราซาวนด์ อาจมีค่า ALT ในเลือดน้อยกว่า 40 ยูนิต/ลิตร หรือผู้ที่มีค่า ALT ในเลือดสูงอาจตรวจไม่พบตับคั่งไขมันจากอัลตราซาวนด์¹⁰ ผู้ที่ตรวจพบไขมันสะสมในตับจากการตรวจอัลตราซาวนด์ควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุอื่น ๆ นอกเหนือจาก NAFLD ดังแสดงในตารางที่ 9.3

- เอ็มอาร์ไอ (magnetic resonance imaging) และ magnetic resonance spectroscopy (MRS) มีความแม่นยำในการวัดปริมาณไขมันในตับ^{13,14} แต่มีข้อจำกัด คือ ราคาสูงและตรวจได้เฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่

- เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 46-72 และ 88-95 ในการวินิจฉัยตับคั่งไขมัน แต่ไม่นิยมส่งตรวจในเด็ก เนื่องจากต้องสัมผัสรังสี¹⁵

- Transient elastography with controlled attenuation parameter (CAP) เป็นเครื่องมือวัดความยืดหยุ่นและประเมินพังผืดในตับ ร่วมกับวัดปริมาณไขมันในตับได้ โดยไม่ถูกรบกวนจากการอักเสบและพังผืดในตับ CAP มีความไวและความจำเพาะสูงเป็นการตรวจที่ไม่รุกราน ทำได้เร็ว ไม่เจ็บ และ reproducible วิธีนี้มีความแม่นยำสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจชิ้นเนื้อตับในเด็กที่เป็น NAFLD^{16,17} ในปี พ.ศ. 2558 ผู้เขียนและคณะได้ทำการสำรวจเด็กนักเรียนอายุ 7-12 ปีจำนวน 531 คน พบเด็กมีน้ำหนักเกินและอ้วนร้อยละ 25 และ 18 นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 7 ของเด็กน้ำหนักเกินมีค่า CAP มากกว่า 215 เดซิเบล/เมตร (ซึ่งเทียบเท่ากับเซลล์ตับมากกว่าร้อยละ 10 มีไขมันสะสมจากการตรวจ

ตารางที่ 9.3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการในเด็กที่สงสัยเป็น NAFLD (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

การตรวจเบื้องต้น	
- ตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count)	- Fasting glucose, hemoglobin A1c
- การทำงานของตับ (ALT, AST, bilirubin, alkaline phosphatase, GGT, international normalized ratio, albumin, total protein)	- Lipid profile (cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol)
การตรวจเพื่อแยกโรคอื่นที่ทำให้มีตับคั่งไขมัน และ/หรือมีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ	
ไวรัสตับอักเสบ	
- Hepatitis A IgM	- Hepatitis B surface antigen
- Hepatitis C antibody	
โรคต่อมไร้ท่อ	
- Thyroid-stimulating hormone, free T4	
โรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune)	
- Anti-nuclear antibody, anti-smooth muscle antibody, anti-liver-kidney microsomal antibody	- Total IgA, total IgG and tissue transglutaminase antibody
โรคพันธุกรรม	
- Ceruloplasmin, 24-hour urine copper	- Lysosomal acid lipase activity
การตรวจทางรังสีวิทยา	
- อัลตราซาวนด์ช่องท้องเพื่อดูความผิดปกติทางกายวิภาค และลักษณะของความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension)	- เอ็มอาร์ไอหรือ magnetic resonance spectroscopy เพื่อวัดปริมาณไขมันในตับ
การเจาะเนื้อตับ	
- ตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ประเมินปริมาณไขมัน และพังพืด	- วัดปริมาณทองแดง

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, γ -glutamyltransferase

ทางจุลพยาธิวิทยา) และความชุกของการตรวจพบค่า CAP สูงนี้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 33 ในเด็กอ้วน¹⁸

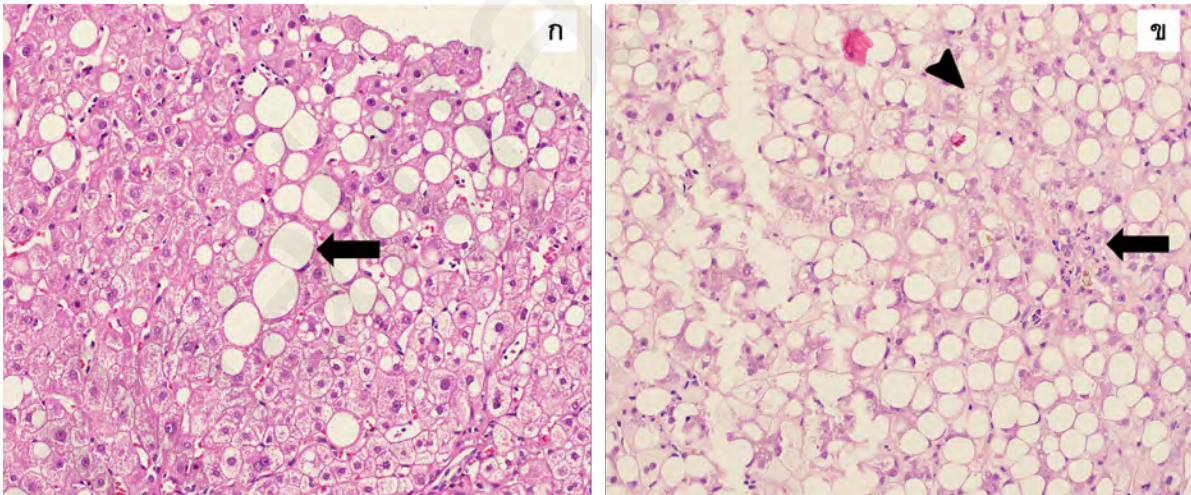
การเจาะเนื้อตับ (liver biopsy)

มีความแม่นยำสูงในการแยกภาวะตับคั่งไขมันที่ไม่มีตับอักเสบ (simple steatosis) และ NASH (รูปที่ 9.3) สามารถบอกความรุนแรงของการอักเสบพังผืด และ architecture ในตับ นอกจากนี้อาจช่วยวินิจฉัยโรคร่วม เช่น โรคภูมิต้านทานต่อตับตนเอง

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ NASH ในเด็กมี 2 รูปแบบ ดังแสดงในตารางที่ 9.1 โดยอาจพบรูปแบบใดรูปแบบหนึ่ง หรือพบทั้งสองรูปแบบในผู้ป่วยคนเดียวกัน ปัจจุบันยังไม่ทราบว่าลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่แตกต่างกันนี้จะมีผลต่อการดำเนินโรคพยาธิสรีรวิทยา การพยากรณ์โรค หรือการตอบ

สนองต่อการรักษาหรือไม่ ในผู้ใหญ่อาจใช้ NAFLD activity score (NAS) ในการประเมินความรุนแรงของโรค โดยให้คะแนนตามความรุนแรงของ steatosis, lobular inflammation และ hepatocyte ballooning แต่ไม่เหมาะที่จะนำ NAS มาใช้ประเมินความรุนแรงของโรคในเด็ก เนื่องจากลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาในผู้ป่วยเด็กที่เป็น NASH อาจไม่มี lobular inflammation และไม่มี hepatocyte ballooning¹⁹

ข้อบ่งชี้ในการเจาะเนื้อตับในเด็ก คือ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็น NASH และ/หรือมีพังผืดปริมาณมากในตับ เช่น มีค่า ALT มากกว่า 80 หน่วย/ลิตร ค่าอัตราส่วน AST/ALT มากกว่า 1 มีมวลต่อมามีภาวะ panhypopituitarism เบาหวานชนิดที่ 2 หรือเพื่อแยกสาเหตุโรคตับอื่น ๆ ออกจาก NAFLD¹ ข้อ



รูปที่ 9.3 ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ NAFLD (ดูรูปสีหน้า 360)

ก) เซลล์ตับมีไขมันสะสม เข้าได้กับ simple steatosis

ข) เซลล์ตับมีไขมันสะสมร่วมกับมีเซลล์อักเสบใน lobule (lobular inflammation, ◀) และเซลล์ตับบวมมาก (hepatocyte ballooning, ▶) เข้าได้กับ steatohepatitis

(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากอาจารย์นายแพทย์ยอนพัช สรรพาวัตตร)

จำกัดของการเจาะเนื้อตับ คือ อาจได้ชิ้นเนื้อจากบริเวณที่ไม่มีพยาธิสภาพ (sampling error) ทำให้วินิจฉัยผิดพลาดและเป็นการตรวจที่รุกราน

NASPGHAN แนะนำแนวทางปฏิบัติในการดูแลเด็กอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 8 ปีที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วน และตรวจพบค่า ALT สูงในเลือดเป็นเวลานานมากกว่า 3 เดือน¹ ดังแสดงในรูปที่ 9.4

การรักษา^{1,20}

เป้าหมายของการรักษา NAFLD คือ เพื่อป้องกันการเกิดโรคที่รุนแรงขึ้น และเพื่อให้ตับกลับมาเป็นปกติ ดังนั้นการวินิจฉัยโรคโดยเร็วตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกจึงมีความสำคัญ การรักษาประกอบด้วยการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต ยา และการผ่าตัดลดน้ำหนัก (ตารางที่ 9.4)

การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (lifestyle modification)^{20,21}

เนื่องจากมักพบโรคนี้ในเด็กอ้วน การรักษาจึงเน้นที่การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต เพื่อลดน้ำหนักและเพิ่มการออกกำลังกาย การลดน้ำหนักช่วยให้ผู้ป่วยมีค่า aminotransferases ในเลือดและไขมันในตับลดลง ควรให้ผู้ป่วยกินอาหารที่มีแคลอรีต่ำ และเป็นอาหารสมส่วน (balanced diet) คือ มีสัดส่วนของพลังงานที่ได้จากไขมันไม่เกินร้อยละ 20 คาร์โบไฮเดรตร้อยละ 50-55 และโปรตีนร้อยละ 15-30 ของพลังงานที่ได้จากอาหารในแต่ละวัน ควรลดการบริโภคน้ำตาลฟรุกโทส และลดการบริโภคอาหารลงวันละ 500-1,000 กิโลแคลอรี แนะนำให้ออกกำลังกายปานกลาง (ออกกำลังกายจนรู้สึกเหนื่อยและหัวใจเต้นเร็วขึ้น) ทุกวัน ๆ ละ 1 ชั่วโมง และออกกำลังกายอย่างหนัก เช่น การแข่งกีฬา

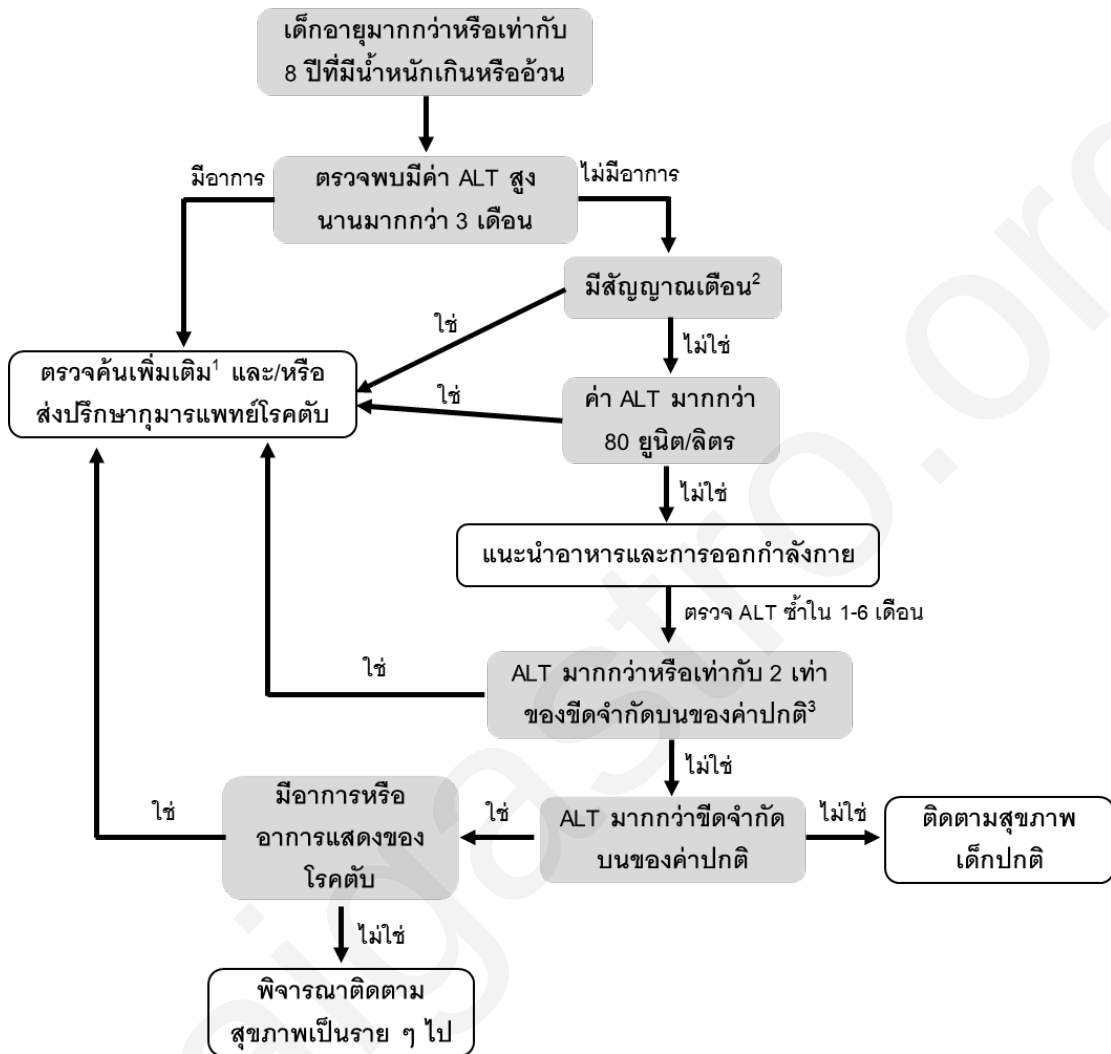
สัปดาห์ละ 3 ครั้ง รวมทั้งใช้เวลาอยู่หน้าจอ (screen time) น้อยกว่าวันละ 2 ชั่วโมง การลดน้ำหนักลงประมาณร้อยละ 3-5 ช่วยลดปริมาณไขมันในตับ และถ้าลดน้ำหนักลงได้ถึงร้อยละ 10 ช่วยลดการอักเสบและการตายของเซลล์ตับ

ยาและอาหารเสริม (medications and supplements)¹

เนื่องจากการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตทำได้ยาก และมักไม่สามารถปฏิบัติได้อย่างต่อเนื่อง อาจจำเป็นต้องใช้ยาหรืออาหารเสริม เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคตับเรื้อรังที่รุนแรง ยาและอาหารเสริมที่มีข้อมูลจากการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) หรือการวิเคราะห์อภิมาน (meta-analysis) เกี่ยวกับการรักษา NAFLD ในเด็ก ได้แก่

1. สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants)²² เช่น วิตามินอี ซีลีเนียม (selenium) การศึกษาประสิทธิภาพของวิตามินอี ซีลีเนียมในเด็กอ้วนพบว่า เด็กกลุ่มที่ได้สารต้านอนุมูลอิสระมี marker ของ oxidative stress และค่า ALT ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อประเมินผลการรักษาที่ 4 เดือน แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ inflammatory markers และค่า γ -glutamyltransferase (GGT) ในเลือด ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าวิตามินอีไม่มีประโยชน์ในการทำค่า ALT กลับเป็นปกติในเด็กที่เป็น NAFLD²³

2. Insulin sensitizer เช่น metformin การศึกษาในเด็กที่เป็น NAFLD จำนวน 173 คน สุ่มแบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับวิตามินอี metformin และยาหลอก พบว่าค่า ALT ในเลือด และผลการเจาะ



รูปที่ 9.4 แนวทางปฏิบัติในการดูแลเด็กอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 8 ปีที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วน และตรวจพบค่า ALT สูงในเลือดเป็นเวลานานมากกว่า 3 เดือน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

¹การตรวจค้นเพิ่มเติมแสดงในตารางที่ 9.3

²สัญญาณเตือนของโรคตับที่รุนแรง ได้แก่ อาการลำไส้เรื้อรัง เลือดออกจากทางเดินอาหาร ตัวเหลือง ม้ามโต เนื้อตับ firm คลำพบตับกลีบซ้าย เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ ค่า direct bilirubin สูง ค่า international normalized ratio ยาว และมีค่าเอนไซม์ตับสูงกว่าปกติมานานมากกว่า 2 ปี

³ขีดจำกัดบนของค่าปกติของ ALT คือ 22 หน่วย/ลิตรในเด็กหญิง และ 26 หน่วย/ลิตรในเด็กชาย

ALT, alanine aminotransferase

เนื้อตับประเมินด้วย NAS score ในกลุ่มที่ได้รับ metformin ไม่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอกเมื่อประเมินผลการรักษาที่ 96 สัปดาห์²⁴

3. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (omega-3 PUFAs) การศึกษาประสิทธิภาพของ omega-3 PUFAs ในเด็กอ้วนที่เป็น NAFLD จำนวน 108 คน พบว่ากลุ่มที่ได้ PUFAs มีผลอัลตราซาวด์กลับเป็นปกติมากถึงร้อยละ 67 และจำนวนผู้ป่วยที่ยังคงมีค่า ALT และ AST สูงลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อประเมินหลังการรักษา 12 เดือน²⁵ การศึกษาประสิทธิภาพของ docosahexaenoic acid (DHA) ในเด็กที่เป็น NAFLD จำนวน 58 คน พบว่ากลุ่มที่ได้ DHA มีปริมาณไขมันในตับและในช่องท้องลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ 6 เดือน²⁶ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในเด็กที่เป็น NAFLD พบว่า omega-3 PUFAs ไม่ช่วยลดค่า ALT

และไขมันในตับ แต่ช่วยลดค่า AST และ GGT เมื่อประเมินหลังการรักษา 6 เดือน²⁷

4. โพรไบโอติกส์ (probiotics) สันนิษฐานว่า โพรไบโอติกส์มีประโยชน์ในการรักษา NAFLD ด้วยกลไกต่าง ๆ ได้แก่

- ทำให้ intestinal barrier integrity มีความคงทน จึงช่วยยับยั้งการเคลื่อนย้าย (translocation) และการรุกราน (invasion) ของจุลินทรีย์ก่อโรค
- สังเคราะห์ antimicrobial peptides ต่อต้านจุลินทรีย์ก่อโรค

- ปรับระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ลดการอักเสบ

การศึกษาในเด็กอ้วนที่เป็น NAFLD จำนวน 64 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้โพรไบโอติกส์ซึ่งประกอบด้วย *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus rhamnosus* และกลุ่มยาหลอก พบว่า

ตารางที่ 9.4 การรักษาเด็กที่เป็น NAFLD (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (lifestyle modification)
• ลดการบริโภคเครื่องดื่มรสหวาน • กินอาหารที่มีประโยชน์และสมดุล • ออกกำลังกายระดับปานกลางถึงมาก (moderate-to high-intensity exercise) ทุกวัน • ใช้เวลาอยู่บนหน้าจอ (screen time) น้อยกว่าวันละ 2 ชั่วโมง
ยาและอาหารเสริม
• ยังไม่มียาหรืออาหารเสริมที่มีหลักฐานยืนยันประโยชน์ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กอย่างชัดเจน
การผ่าตัดลดน้ำหนัก (bariatric surgery)
• พิจารณาในวัยรุ่นที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 35 กก./ตร.ม. ไม่มีตับแข็ง และมีโรคร่วมที่รุนแรง ได้แก่ เบาหวานชนิดที่ 2 หยุดหายใจขณะหลับอย่างรุนแรง (severe sleep apnea) หรือความดันในกะโหลกศีรษะสูงโดยไม่รู้สาเหตุ (idiopathic intracranial hypertension)

กลุ่มที่ได้โพรไบโอติกส์มีค่า ALT และ AST ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อประเมินที่ 12 สัปดาห์ นอกจากนี้กลุ่มที่ได้โพรไบโอติกส์มีผู้ป่วยที่ผลอัลตราซาวนด์กลับเป็นปกติมากถึงร้อยละ 53 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกพบเพียงร้อยละ 16²⁸ อีกการศึกษาหนึ่งในเด็กอ้วนที่เป็น NAFLD จำนวน 44 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้ VSL#3 ซึ่งประกอบด้วย *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophiles* และกลุ่มยาหลอกพบว่า กลุ่มที่ได้ VSL#3 มีความรุนแรงของตับคั่งไขมันจากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อประเมินที่ 4 เดือน²⁹

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่ยืนยันประโยชน์ในระยะยาวของยาและอาหารเสริมที่ใช้ในการรักษา NAFLD ในเด็ก เช่น การลดโอกาสเป็นโรคตับแข็ง มะเร็งตับ หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด

การผ่าตัดลดน้ำหนัก (bariatric surgery)

การศึกษาในวัยรุ่น 242 คนที่ได้รับการผ่าตัดลดน้ำหนักด้วยวิธี Roux-en-Y gastric bypass หรือ sleeve gastrectomy³⁰ พบว่า เมื่อติดตามที่ 3 ปีหลังผ่าตัด ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงเฉลี่ยร้อยละ 27 หายจากโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร้อยละ 95 หายจากความดันเลือดสูงร้อยละ 74 และหายจากไขมันในเลือดผิดปกติร้อยละ 66 อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วยที่มี hypoferritinemia ร้อยละ 57 การทบทวนผลงานวิจัยอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณในเด็ก

และวัยรุ่นอ้วนจำนวน 637 คน³¹ พบว่า เมื่อติดตามที่หลังผ่าตัด 1 ปี ผู้ป่วยมีดัชนีมวลกายลดลงเฉลี่ย 13.5 กก./ตร.ม. ถึงแม้ว่าการผ่าตัดจะช่วยลดน้ำหนักได้ แต่ยังคงต้องศึกษาเพิ่มเติมในเด็กและวัยรุ่นในด้านผลการรักษาและผลข้างเคียงในระยะยาว รวมทั้งประสิทธิภาพของการผ่าตัดในการลดปริมาณไขมัน necroinflammation และพังผืดในตับ

การพยากรณ์โรค

ยังไม่ทราบการพยากรณ์โรคของ NAFLD อย่างชัดเจน เนื่องจากการศึกษาที่ติดตามในระยะยาวยังมีน้อย มีการศึกษาพบว่าเด็กที่เป็น NAFLD ประมาณร้อยละ 10-25 มีพังผืดในตับรุนแรงตั้งแต่แรกวินิจฉัย³² เด็กที่เป็น NAFLD มีความเสี่ยงต่อภาวะตับแข็งและมะเร็งเซลล์ตับเช่นเดียวกับผู้ใหญ่ สาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยเด็กอ้วนที่เป็น NAFLD ยังคงเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าภาวะแทรกซ้อนของโรคตับ

สรุป

โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ในเด็กเป็นปัญหาที่พบบ่อยในเด็กอ้วน จึงควรตรวจคัดกรอง NAFLD ในเด็กอ้วนเพื่อให้การวินิจฉัยได้ในระยะแรกเริ่ม เนื่องจากยังไม่มียาที่มีหลักฐานยืนยันประโยชน์ในการรักษา NAFLD ในเด็กอย่างชัดเจน การรักษาหลักจึงมุ่งที่การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตเพื่อลดน้ำหนักและเพิ่มการออกกำลังกาย ส่วนการผ่าตัดลดน้ำหนักจะพิจารณาเฉพาะในผู้ป่วยวัยรุ่นที่อ้วนมากและมีโรคร่วมที่รุนแรง

เอกสารอ้างอิง

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:319-34.
2. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0140908.
3. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063-72.
4. Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Kountouras J, Katsinelos P. Non-alcoholic fatty liver disease: an update with special focus on the role of gut microbiota. *Metabolism* 2017;71:182-97.
5. Maersk M, Belza A, Stodkilde-Jorgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:283-9.
6. Goyal NP, Schwimmer JB. The genetics of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2018;22:59-71.
7. Della Corte C, Mosca A, Lucidi V, Alterio A, Nobili V. Non-alcoholic steatohepatitis in childhood. In: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 227-40.
8. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol* 2016;22:8078-93.
9. Schwimmer JB. Clinical advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016;63:1718-25.
10. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1267-77.
11. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
12. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:765-73.
13. Schwimmer JB, Middleton MS, Behling C, Newton KP, Awai HI, Paiz MN, et al. Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2015;61:1887-95.
14. Middleton MS, Van Natta ML, Heba ER, Alazraki A, Trout AT. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018;67:858-72.



15. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:87-97.
16. Doycheva I, Watt KD, Alkhouri N. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: the next frontier in the epidemic. *Hepatology* 2017;65:2100-9.
17. Desai NK, Harney S, Raza R, Al-Ibraheemi A, Shillingford N, Mitchell PD, et al. Comparison of controlled attenuation parameter and liver biopsy to assess hepatic steatosis in pediatric patients. *J Pediatr* 2016;173:160-4.e1.
18. Chongsrisawat V, Swangsak P, Treeprasertsuk S. Controlled attenuation parameter values in healthy Thai children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63 Suppl 2:S60.
19. Nobili V, Alisi A, Newton KP, Schwimmer JB. Comparison of the phenotype and approach to pediatric vs adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2016;150:1798-810.
20. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
21. Africa JA, Newton KP, Schwimmer JB. Lifestyle interventions including nutrition, exercise, and supplements for nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci* 2016;61:1375-86.
22. Murer SB, Aeberli I, Braegger CP, Gittermann M, Hersberger M, Leonard SW, et al. Antioxidant supplements reduced oxidative stress and stabilized liver function tests but did not reduce inflammation in a randomized controlled trial in obese children and adolescents. *J Nutr* 2014;144:193-201.
23. Sarkhy AA, Al-Hussaini AA, Nobili V. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2014;20:143-53.
24. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-68.
25. Boyraz M, Pirgon O, Dundar B, Cekmez F, Hatipoglu N. Long-term treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids as a monotherapy in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7:121-7.
26. Pacifico L, Bonci E, Di Martino M, Versacci P, Andreoli G, Silvestri LM, et al. A double-blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy of docosahexaenoic acid supplementation on hepatic fat and associated cardiovascular risk factors in overweight children with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:734-41.
27. Janczyk W, Lebensztejn D, Wierzbicka-Rucinska A, Mazur A, Neuhoﬀ-Murawska J, Matusik P, et al. Omega-3 fatty acids therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2015;166:1358-63.e1-3.

28. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:413-7.
29. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, et al. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1276-85.
30. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med* 2016;374:113-23.
31. Black JA, White B, Viner RM, Simmons RK. Bariatric surgery for obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:634-44.
32. Goyal NP, Schwimmer JB. The progression and natural history of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2016;20:325-38.

pthagastro.org

ไวรัสตับอักเสบ

Viral Hepatitis

วรสุม จงศรีสวัสดิ์

บทนำ

ตับอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสอาจแสดงอาการได้ทั้งแบบเฉียบพลัน เรื้อรัง หรือรุนแรงจนเป็นตับวายเฉียบพลัน อาการทางคลินิกขึ้นกับชนิดของไวรัส ความผิดปกติของอวัยวะอื่นที่อาจเกิดร่วมด้วย และสภาพภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย (host immune status) การตรวจเลือดมักพบค่าเอนไซม์ aminotransferases สูงโดยอาจพบบิลิรูบินสูงหรือปกติก็ได้ ซึ่งผลเลือดดังกล่าวอาจเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น ยา ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันต้านทานตนเอง (autoimmune hepatitis) หรือโรควิลสัน (Wilson disease) ดังนั้นแพทย์จึงควรวินิจฉัยแยกโรคให้ถูกต้อง ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะไวรัสตับอักเสบบีถึงอี (viral hepatitis A-E) เท่านั้น

ไวรัสตับอักเสบแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ไวรัสที่ติดต่อทางทางเดินอาหาร (enterically transmitted viral hepatitis) เช่น ไวรัสตับอักเสบบีและอี
2. ไวรัสที่ติดต่อทางเลือด (parenterally transmitted viral hepatitis) เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ซี ดี และจี

ไวรัสตับอักเสบบี^{1,2}

ไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus, HBV) อยู่ในตระกูล (family) Picornaviridae ลักษณะของ HBV แสดงในตารางที่ 10.1 ไวรัสมี 6 จีโนไทป์โดยจีโนไทป์ที่พบการติดเชื้อในคน คือ I-III ส่วน IV-VI พบในลิง (simian) HBV มีเพียงซีโรไทป์เดียว ทำให้ง่ายต่อการตรวจวินิจฉัยและการผลิตวัคซีนที่มีประสิทธิภาพดี

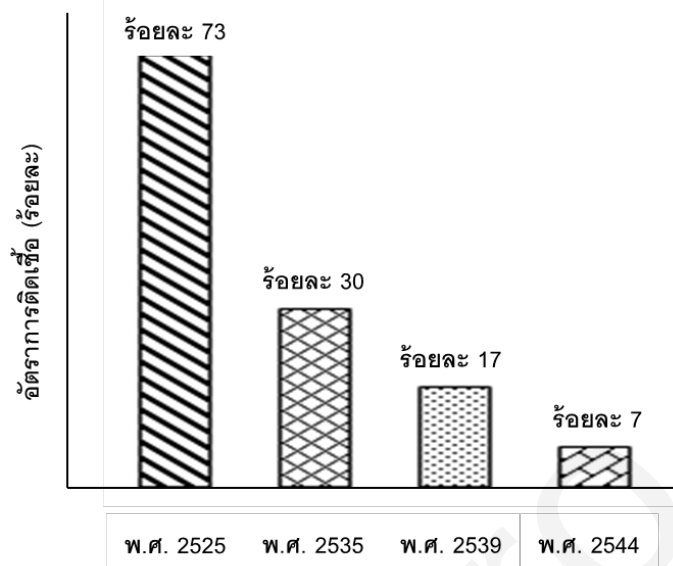
ตารางที่ 10.1 ลักษณะของไวรัสตับอักเสบชนิดต่าง ๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

ชนิดของไวรัส ตับอักเสบ	ตระกูล (family)	กรดนิวคลีอิก (nucleic acid)	การติดต่อ	ระยะฟักตัว (วัน)	การดำเนินโรค
เอ	Picornaviridae	Single-stranded RNA Nonenveloped	Fecal-oral	15-50	ไม่พบการติดเชื้อเรื้อรัง อาจพบการกลับมาของการ ตับอักเสบ (recurrent cholestatic hepatitis)
บี	Hepadnavirus	Partially double- stranded DNA Enveloped	Parenteral เพศสัมพันธ์	30-180	พบการติดเชื้อเรื้อรัง มากกว่าร้อยละ 90 ใน ทารก และน้อยกว่าร้อยละ 10 ในผู้ใหญ่ เพิ่มความ เสี่ยงของ HCC
ซี	Flaviviridae	Single-stranded RNA Enveloped	Parenteral	14-180	พบตับแข็งร้อยละ 20-30 เพิ่มความเสี่ยงของ HCC
ดี	Deltavirus	Circular RNA Enveloped	Parenteral เพศสัมพันธ์	42-180	พบตับแข็ง เพิ่มความ เสี่ยงของ HCC
อี	Hepeviridae	Single-stranded Nonenveloped	Fecal-oral (พบการ ติดต่อแบบ vertical และ perinatal transmission รวมทั้ง blood transfusion)	21-56	พบการติดเชื้อเรื้อรัง เฉพาะในผู้ป่วยปลูกถ่าย อวัยวะ หรือผู้ที่มีภูมิคุ้มกัน บกพร่อง

ระบาดวิทยา

การสำรวจความชุกของ HAV ในประเทศไทย มีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากมีการ สุขาภิบาลและสุขอนามัยส่วนบุคคลดีขึ้น จากการ ศึกษาของศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยา คลินิก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ศูนย์เชี่ยวชาญฯ) โดย การนำของ ศ.นพ. ยง ภู่วรวรรณ พบอัตราการติดเชื้อ HAV (seropositivity rate) ในนักศึกษา/นิสิตแพทย์ ในกรุงเทพมหานครลดลงอย่างต่อเนื่อง³⁻⁵ (รูปที่ 10.1)

ศูนย์เชี่ยวชาญฯ ยังพบอัตราการติดเชื้อ HAV ใน นักเรียนประถมศึกษาในกรุงเทพมหานครลดลงจาก ร้อยละ 31 เป็นร้อยละ 9 ในปี พ.ศ. 2531 และ 2539 ตามลำดับ⁶ นอกจากนี้การศึกษาประชากรในภูมิภาค ต่าง ๆ ในประเทศไทยโดยศูนย์เชี่ยวชาญฯ ยังพบว่า อัตราการติดเชื้อในเด็กอายุ 2-18 ปีก็ลดลงจากต่ำ กว่าร้อยละ 15.3 เป็นต่ำกว่าร้อยละ 10.6 ในปี พ.ศ. 2547 และพ.ศ. 2557 ตามลำดับ^{7,8} วรณัฐ จงศรีสวัสดิ์ และคณะทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน จำนวน 77 คนในปี พ.ศ. 2545-2548 พบอัตราการ



รูปที่ 10.1 อัตราการติดเชื้อ HAV (seropositivity rate) ในนักศึกษา/นิตแพทย์ในกรุงเทพมหานคร (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3-5)³⁻⁵

ติดเชื้อ HAV เท่ากับร้อยละ 13 และ 25 ในเด็กอายุน้อยกว่า และมากกว่าหรือเท่ากับ 10 ปีตามลำดับ⁹ พบการติดเชื้อ HAV ประปรายซึ่งเกิดจากการติดต่อจากคนสู่คน พบการระบาดจากอาหารที่ปนเปื้อนเชื้อได้ในสถานที่ที่มีคนอยู่ร่วมกันมาก ๆ เช่น โรงเรียน สถานสงเคราะห์เด็ก ยง ภู่วรรณ รายงานการศึกษาในสถานสงเคราะห์เด็กที่พบการระบาดของ HAV ในปี พ.ศ. 2539 พบอัตราการติดเชื้อในเด็กสูงถึงร้อยละ 92.5¹⁰

พยาธิกำเนิด

เชื้อ HAV มีการเพิ่มจำนวนขึ้น (replication) ในตับเป็นส่วนใหญ่ เชื้อ HAV ไม่มีฤทธิ์ cytopathic ต่อเซลล์ตับโดยตรง การทำลายเซลล์ตับเกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immune response) ของผู้ติดเชื้อ หลังการติดเชื้อผู้ป่วยส่วนใหญ่จะหายเป็นปกติและมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัส อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วย

ส่วนน้อยมากที่เกิดตับวายเฉียบพลันได้ เชื้อ HAV ไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อเรื้อรัง

อาการทางคลินิก

อาการของการติดเชื้อ HAV พบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงขั้นตับวายเฉียบพลัน ความรุนแรงของโรคขึ้นกับอายุของผู้ติดเชื้อ การติดเชื้อในเด็กส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ ตรงข้ามกับผู้ใหญ่ซึ่งจะพบตัวเหลืองร่วมกับมีค่า aminotransferases สูงมากกว่าร้อยละ 70 ของผู้ติดเชื้อ ยง ภู่วรรณ และคณะ รายงานการศึกษาเด็กอายุ 1-6 ปีในศูนย์เลี้ยงเด็กช่วงที่มีการระบาดของ HAV ระหว่างปีพ.ศ. 2545-2546 พบการติดเชื้อร้อยละ 62.5 ในกลุ่มเด็กที่ติดเชื้อพบมีอาการเพียงร้อยละ 7¹¹

โดยทั่วไปอาการทางคลินิกของการติดเชื้อ HAV มีลักษณะดังนี้ คือ มีอาการนำ (prodromal symptoms) เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ รู้สึกไม่สบาย

(malaise) และไข้ ในเด็กอาจพบอาเจียนและท้องร่วง หลังจากนั้น 2-3 วันจึงมีตัวเหลือง ปัสสาวะสีเข้มและอุจจาระสีซีด ตรวจร่างกายมักพบตับโต กดเจ็บ อาจพบม้ามและต่อมน้ำเหลืองบริเวณคอ ด้านหลังโต การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบค่า aminotransferases สูงขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงมีอาการนำ ส่วนค่าบิลิรูบินจะสูงขึ้นตามมาและลดลงช้ากว่า aminotransferases ความรุนแรงของโรคไม่ขึ้นกับระดับบิลิรูบินและ aminotransferases ค่า prothrombin time (PT) มักปกติ ถ้าพบค่า PT ยาว บ่งชี้ภาวะตับวายเฉียบพลัน ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักมีตัวเหลืองไม่เกิน 2 สัปดาห์ อาการทางคลินิกและค่าการทำงานของตับจะกลับเป็นปกติภายใน 2 เดือน หลังจากเริ่มมีอาการ

อาการที่ไม่ตรงแบบ (atypical clinical manifestations) ที่อาจพบ ได้แก่

- ตัวเหลืองยืดเยื้อ (prolonged cholestasis) ผู้ป่วยจะมีตัวเหลืองร่วมกับอาการคัน อุจจาระเหลวเหนียวล้า (fatigue) และน้ำหนักลด ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบ intralobular cholestasis, portal tract infiltrates และท่อน้ำดีลดจำนวนลง

- ตับวายเฉียบพลัน พบประมาณร้อยละ 0.015-0.5 ผู้ป่วยมักมีค่าบิลิรูบินสูงและ HAV RNA ต่ำ สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่มากเกินไป

- การกลับมีอาการตับอักเสบ (relapsing hepatitis) ผู้ป่วยจะกลับมีค่า aminotransferases สูงขึ้นหลังจากลดลงไปแล้ว (biphasic) ผู้ป่วยที่มีภาวะนี้จะหายเป็นปกติในที่สุด

- น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) และท้องมาน ซึ่งหายเองได้

ส่วนอาการแสดงนอกเหนืออาการทางตับ (extrahepatic manifestations) พบน้อยมาก ได้แก่ ไขกระดูกไม่ทำงาน (aplastic anemia), autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ถุงน้ำดีอักเสบชนิดไม่มีก้อนนิ่ว (acalculous cholecystitis), Guillain-Barre syndrome, mesangioproliferative glomerulonephritis ไตวายเฉียบพลัน ข้ออักเสบ และหลอดเลือดอักเสบ

การวินิจฉัย

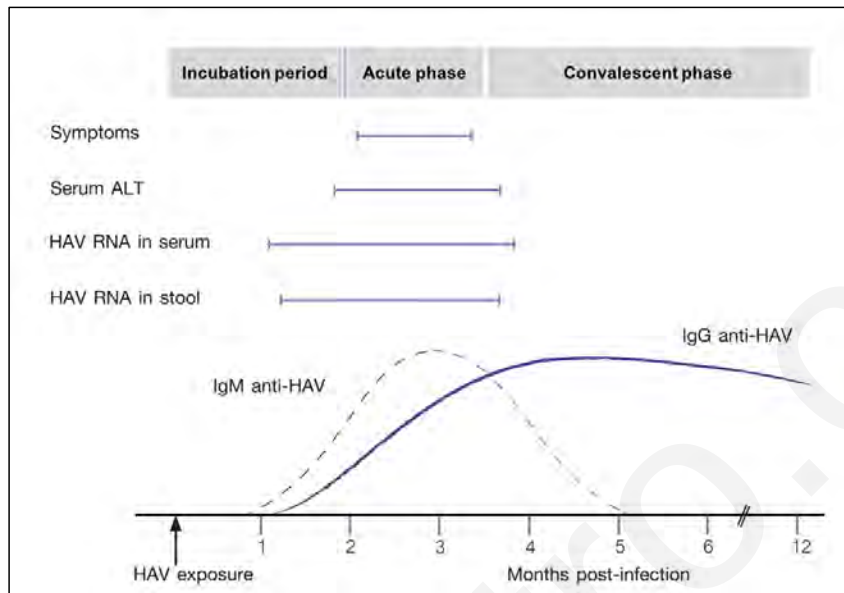
ใช้การตรวจเลือดพบ anti-HAV immunoglobulin M (IgM) และ anti-HAV IgG ซึ่ง anti-HAV IgM จะมีไตเตอร์สูงที่สุดในช่วงแรกที่มีอาการ และพบได้นานประมาณ 4-6 เดือน (รูปที่ 10.2) การตรวจพบ anti-HAV IgG แต่ไม่พบ anti-HAV IgM บ่งบอกว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อในอดีตหรือจากการได้รับวัคซีน การตรวจ HAV RNA มีประโยชน์ในการศึกษาด้านระบาดวิทยา

การรักษา

ส่วนใหญ่เป็นการรักษาประคับประคอง เช่น นอนพัก ให้สารน้ำ และอาหารให้เพียงพอ ร่วมกับการรักษาตามอาการ เช่น ให้ยาแก้อาเจียน และยาลดไข้ ในรายที่มีตับวายเฉียบพลันให้ส่งต่อผู้ป่วยไปสถาบันที่สามารถทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้ ในรายที่มีตัวเหลืองจากน้ำดีคั่งเป็นเวลานานให้ยาแก้คัน และเสริมวิตามินที่ละลายในไขมัน

การป้องกัน

แบ่งเป็น active immunization ด้วยการให้วัคซีนในเด็กอายุมากกว่า 1 ปี และ passive immunization วัคซีนป้องกัน HAV มีสองชนิด คือ inactivated และ live-attenuated วัคซีนชนิด inactivated สามารถ



รูปที่ 10.2 การเปลี่ยนแปลงทางไวรัสวิทยาและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเอ
(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากศาสตราจารย์นายแพทย์ฟิลิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

กระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันภายใน 14 วันหลังฉีดแอนติบอดีที่สามารถป้องกันการติดเชื้อ (protective antibody level) คงอยู่นานไม่น้อยกว่า 1 ปีหลังฉีดวัคซีนครั้งแรก แนะนำให้ฉีดวัคซีนครั้งที่สองห่างจากครั้งแรก 6-12 เดือน ส่วนวัคซีนชนิด live-attenuated ซึ่งฉีดเพียงครั้งเดียวสามารถกระตุ้นให้มีแอนติบอดีที่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้นานกว่า 5 ปี เด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรังควรได้รับวัคซีนป้องกัน HAV เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิดตับวายเฉียบพลันและเสียชีวิตหากติดเชื้อ HAV

ส่วนการให้ passive immunization ด้วย human normal immunoglobulin (HNIG) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อภายใน 14 วันหลังสัมผัสเชื้อมีที่ใช้บ่อย เนื่องจากการให้วัคซีนป้องกัน HAV หลังสัมผัสเชื้อเพียงอย่างเดียวก็สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ไม่แตกต่างกับการให้ HNIG

ไวรัสตับอักเสบอี^{1,2}

ไวรัสตับอักเสบอี (hepatitis E virus, HEV) อยู่ในตระกูล Hepeviridae ลักษณะของ HEV แสดงในตารางที่ 10.1 ไวรัสมี 8 จีโนไทป์ โดยจีโนไทป์ที่พบการติดเชื้อในคน คือ 1-4¹² จีโนไทป์ 1 และ 2 (HEV-1, HEV-2) ติดเชื้อเฉพาะในคน HEV-3 และ HEV-4 พบในหมูและเป็นสาเหตุของการติดเชื้อจากสัตว์สู่คน

ระบาดวิทยา

เชื้อ HEV เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของตับอักเสบเฉียบพลันจากไวรัสในประเทศที่เป็น highly endemic areas พบการติดเชื้อจีโนไทป์ 1 และ 2 ได้บ่อยในประเทศกำลังพัฒนา มักพบการระบาดในช่วงหลังฤดูฝน การติดเชื้อในประเทศที่พัฒนาแล้วมักเกิดจากจีโนไทป์ 3 ซึ่งเกิดจากการกินอาหารที่ปนเปื้อนเชื้อ การติดเชื้อ HEV ในหญิงตั้งครรภ์มีความรุนแรงมากมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 20

พยาธิกำเนิด¹³

การติดเชื้อ HEV มักเกิดจากการดื่มน้ำหรือกินอาหารที่ปนเปื้อนเชื้อ เช่น เนื้อหมูหรือหอยดิบ เมื่อเชื้อเข้าสู่ทางเดินอาหารจะมีการเพิ่มจำนวนขึ้น แล้วจึงผ่านเข้าสู่ตับ เชื้อ HEV ไม่มีฤทธิ์ cytopathic ต่อเซลล์ตับโดยตรง การทำลายเซลล์ตับอาจเกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดย cytotoxic T cells และ natural killer (NK) cells

อาการทางคลินิก

อาการของการติดเชื้อ HEV พบได้ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงขั้นตับวายเฉียบพลัน การติดเชื้อในเด็กส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ การติดเชื้อแบบแสดงอาการพบได้ร้อยละ 20 ซึ่งมักพบในผู้ใหญ่ ผู้ป่วยอาจมีอาการอยู่เป็นเวลานานถึง 4 สัปดาห์ อาการที่พบ ได้แก่ ไข้ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ เบื่ออาหาร อาเจียน ปวดท้อง บางรายมีตัวเหลือง ตับโต โดยส่วนใหญ่ตับอักเสบจากเชื้อ HEV หายได้เองในเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ ตับอักเสบเรื้อรังจากเชื้อ HEV พบในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยเด็กหลังปลูกถ่ายตับ ซึ่งอาจทำให้เกิดพังผืดในตับ ตับแข็ง และต้องปลูกถ่ายตับซ้ำ¹⁴

อาการแสดงนอกเหนือจากตับที่พบ ได้แก่ ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน สมออักเสบ เม็ดเลือดแดงแตก ตัวเหลืองยืดเยื้อ Guillain-Barre syndrome, bilateral brachial neuritis และ proximal myopathy

การวินิจฉัย

ใช้การตรวจเลือดพบ anti-HEV IgM และ anti-HEV IgG ซึ่ง anti-HEV IgM จะมีไต่อะดับสูงสุดในช่วง 4 สัปดาห์แรกของการติดเชื้อ และพบได้นาน 4-5 เดือน ส่วน anti-HEV IgG จะมีไต่อะ

ดับสูงสุดระหว่างสัปดาห์ที่ 2-4 และพบได้นานหลายปี การตรวจ HEV RNA มีประโยชน์ในรายที่มีผลตรวจเลือดไม่แน่ชัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงแรกของการติดเชื้อ หรือในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องซึ่งไม่สามารถสร้างแอนติบอดีได้

การรักษา

ตับอักเสบจากเชื้อ HEV เป็นโรคที่หายได้เอง ส่วนใหญ่เป็นการรักษาประคับประคอง การรักษาลำดับแรกในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะที่มีการติดเชื้อ HEV คือ ลดยา calcineurin inhibitors ซึ่งช่วยให้ร่างกายกำจัดเชื้อ HEV ได้เอง (spontaneous clearance) แต่อาจมีความเสี่ยงต่อปฏิกิริยาการปฏิเสธตับ มีรายงานการให้ ribavirin หรือ pegylated interferon- α -2a (PEG-IFN- α -2a) ช่วยลดปริมาณไวรัสในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับได้¹⁵

การป้องกัน¹⁶

วัคซีนป้องกัน HEV มีใช้เฉพาะในประเทศจีน เป็นวัคซีนชนิด recombinant สามารถป้องกันได้ทั้ง 4 จีโนไทป์ที่ติดเชื้อในคน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 3 ครั้งโดยฉีดครั้งที่ 2 และ 3 ห่างจากครั้งแรก 1 และ 6 เดือน วัคซีนมีประสิทธิภาพดี ใช้ได้อย่างปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์ และทารก

ไวรัสตับอักเสบบี^{1,2,17}

ไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus, HBV) อยู่ในตระกูล Hepadnaviridae ลักษณะของ HBV แสดงในตารางที่ 10.1 พบมี HBV มากกว่า 10 จีโนไทป์ (เอ-เจ) การศึกษาในคนไทยที่มี hepatitis B surface antigen (HBsAg) เป็นบวกจำนวน 86 คนจากภูมิภาคต่าง ๆ พบเป็นจีโนไทป์เอร้อยละ 87.5 และซีร้อยละ 10.5¹⁸

ระบาดวิทยา

ในอดีตประเทศไทยเป็น endemic area สำหรับ HBV ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก (vertical transmission) อาจเกิดการติดเชื้อจากการฉีกขาดของรก การบาดเจ็บระหว่างคลอด หรือการสัมผัสสารคัดหลั่งของแม่ พบ intrauterine transmission น้อยมาก ทารกมีโอกาสติดเชื้อสูงถึงร้อยละ 70-90 ถ้าแม่มี HBeAg เป็นบวกและทารกไม่ได้รับการป้องกัน ส่วนแม่ที่มี anti-HBe เป็นบวกจะทำให้ทารกมีโอกาสติดเชื้อไม่มาก แต่ถ้าทารกติดเชื้ออาจเกิดตับวายเฉียบพลันจากไวรัสที่มีการกลายพันธุ์นี้ ประเทศไทยได้บรรจุวัคซีน HBV เข้าในแผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคหรือ Expanded Program on Immunization (EPI) ในปี พ.ศ. 2535 โดยให้วัคซีนป้องกัน HBV ในทารกแรกเกิดทุกคน ทำให้พบความชุกของการติดเชื้อลดลงอย่างต่อเนื่อง

วรรณข จงศรีสวัสดิ์และคณะได้รายงานการสำรวจความชุกของการติดเชื้อ HBV ในประชากรไทยตามภูมิภาคต่าง ๆ จำนวน 6,208 คนในปี พ.ศ. 2547 (หลังจากวัคซีนอยู่ใน EPI 12 ปี) พบอัตราการติดเชื้อประมาณร้อยละ 4^{19,20} ในการสำรวจนี้มีเด็กอายุระหว่าง 6 เดือนถึง 18 ปีจำนวน 2,887 คนพบว่าความชุกของการติดเชื้อ HBV ในเด็กที่เกิดหลังวัคซีนอยู่ใน EPI ต่ำกว่าเด็กที่เกิดก่อนวัคซีนอยู่ใน EPI คือ เท่ากับร้อยละ 0.7 และ 4.3 ตามลำดับ ต่อมาในปี พ.ศ. 2557 ศูนย์เชี่ยวชาญฯ ได้ทำการสำรวจประชากรจำนวน 5,964 คน พบความชุกของการติดเชื้อ HBV ในประชากรอายุ 6 เดือนถึง 5 ปี 5-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50 และมากกว่า 50 ปี เท่ากับประมาณร้อยละ 0.1, 0.3, 0.7, 3.1, 3.8, 4.7 และ 6 ตามลำดับ²¹ ส่วนความชุกของการติดเชื้อ

HBV ในเด็กที่เกิดหลังและเกิดก่อนวัคซีนอยู่ใน EPI เท่ากับร้อยละ 0.6 และ 4.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการสำรวจในปี พ.ศ. 2547

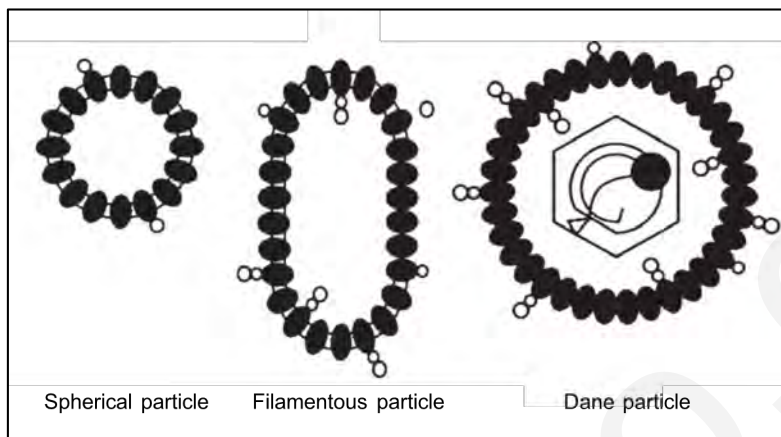
ผู้ที่ติดเชื้อจะมีเชื้อ HBV ปริมาณมากในเลือดและสิ่งคัดหลั่งต่าง ๆ ดังนั้นจึงเกิด horizontal transmission ได้ เช่นการติดต่อทางเลือดหรือเพศสัมพันธ์ พบเชื้อ HBV ปริมาณเล็กน้อยในอุจจาระ น้ำลาย²² และนมแม่ แต่มีโอกาสติดต่อดีน้อยมาก ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ได้แก่ ผู้ที่ได้รับเลือดบ่อย มีพฤติกรรมเสี่ยงทางเพศสัมพันธ์ ฉีดยาเสพติดเข้าหลอดเลือด และบุคลากรสาธารณสุข

พยาธิกำเนิด²³

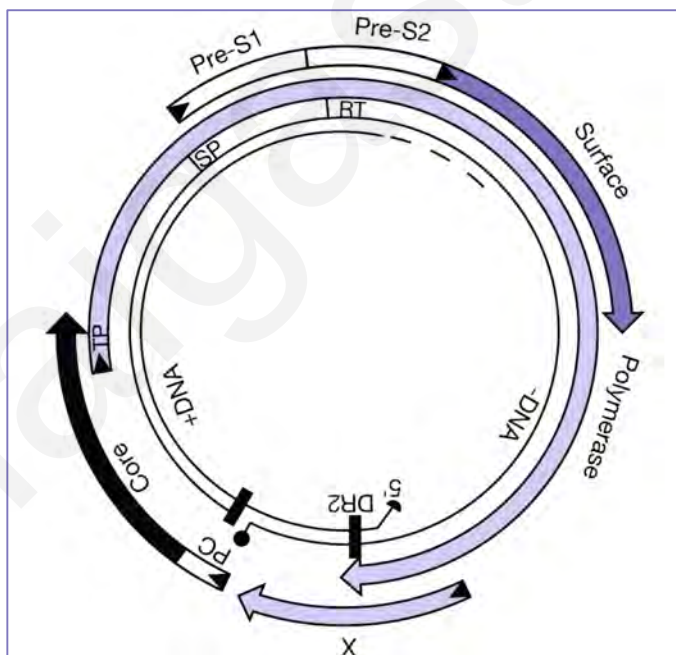
ไวรัสที่มีส่วนประกอบครบสมบูรณ์ (virion) ของเชื้อ HBV เรียกว่า Dane particle (รูปที่ 10.3) ซึ่งประกอบด้วย hepatitis B surface antigen (HBsAg) ที่อยู่ด้านนอก และ hepatitis B core antigen (HBcAg) ที่อยู่ด้านใน นอกจากนี้ยังมีอนุภาคของไวรัสที่เรียกว่า subviral particles ซึ่งประกอบด้วย surface antigen แต่ไม่มีสารพันธุกรรม (genome) และ core antigen จึงไม่สามารถแพร่เชื้อได้ ซึ่ง subviral particles มี 2 ชนิด คือ spherical และ filamentous particles

ไวรัสตับอักเสบบีมีสารพันธุกรรมเป็น partially double-stranded DNA คือ มีสายดีเอ็นเอสองเส้นที่ยาวไม่เท่ากัน ประกอบด้วยสายบวกที่มีความยาวไม่ครบวง และสายลบที่มีความยาวครบวง ดีเอ็นเอสายลบประกอบด้วย 4 open reading frames (ORFs) ซึ่งทำหน้าที่เป็นรหัสพันธุกรรมในการสร้างโปรตีนต่าง ๆ ของไวรัส (รูปที่ 10.4) ได้แก่

- ORF-C ทำหน้าที่สร้าง hepatitis B core antigen (HBcAg) และ hepatitis B e antigen



รูปที่ 10.3 อนุภาคแบบต่าง ๆ ของไวรัสตับอักเสบบีที่พบในเลือด
(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

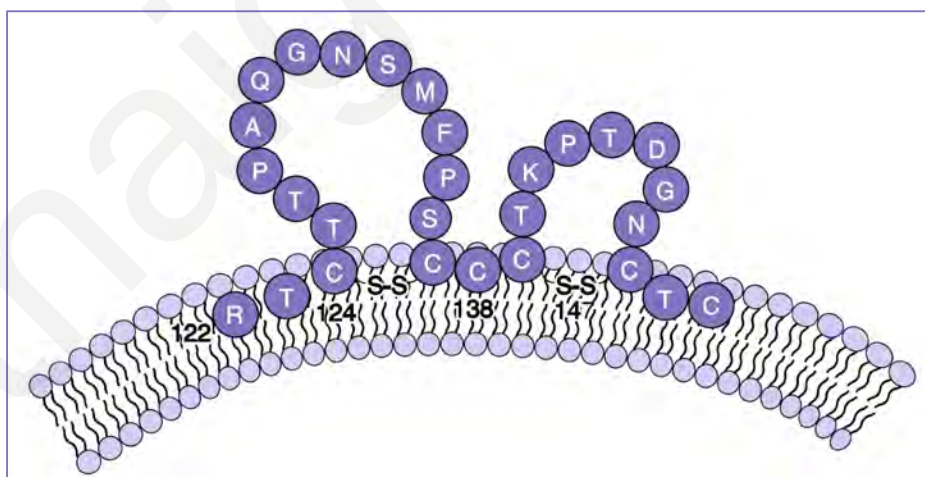


รูปที่ 10.4 ลักษณะโครงสร้างทางพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบบี
(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

(HBeAg) หน้าที่ของ HBcAg คือ ป้องกันสารพันธุกรรมของไวรัสจากการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ exogenous nuclease นอกจากนี้ HBcAg ยังมีบทบาทในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันด้านเซลล์ (cell-mediated immune response) ส่วน HBeAg เป็นโปรตีนส่วนที่ไม่ใช่โครงสร้าง (non-structural protein) และไม่มีบทบาทในการเพิ่มจำนวนของไวรัส ยังไม่ทราบหน้าที่ของ HBeAg ที่แน่ชัด แต่สันนิษฐานว่ามีบทบาททำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสลดต่ำลง (immune tolerance) ซึ่งมักพบในทารกที่ expose กับ HBeAg ของแม่ขณะอยู่ในครรภ์ การตรวจพบ HBeAg ในเลือดของผู้ติดเชื้อเรื้อรังมักสัมพันธ์กับการมี HBV DNA viral load สูง ดังนั้นจึงสามารถใช้ HBeAg เป็นตัวแทน (surrogate marker) ในการบ่งบอกว่ามีเชื้อไวรัสปริมาณมากในเลือด (active viral replication)

การกลายพันธุ์ของบริเวณ precore ที่ตำแหน่ง 1896 โดยเปลี่ยนจาก G เป็น A ทำให้หยุดการสร้าง HBeAg จึงทำให้เกิด seroconversion (จากตรวจพบ HBeAg กลายเป็นพบ anti-HBe) ทั้ง ๆ ที่ไวรัสยังมีการเพิ่มจำนวนขึ้น การกลายพันธุ์ของบริเวณ basal core promoter (BCP) ก็ทำให้เกิด HBeAg seroconversion ได้เช่นเดียวกัน

- ORF-S ทำหน้าที่สร้าง HBsAg ซึ่งประกอบด้วย pre-S1, pre-S2 และ S บริเวณ surface antigen มี epitope เรียกว่า “a” determinant (กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 124-147) ซึ่งเป็นส่วนที่พบในเชื้อ HBV ทุกจีโนไทป์ (รูปที่ 10.5) ดังนั้นถ้ามีแอนติบอดีต่อส่วน “a” determinant ก็จะมีภูมิคุ้มกันโรค (hepatitis B surface antibody, anti-HBs) ต่อการติดเชื้อทุกจีโนไทป์ ดังนั้นส่วน “a” determinant จึงเป็นส่วนสำคัญที่ใช้ในการผลิตวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HBV



รูปที่ 10.5 ส่วน “a” determinant ของไวรัสตับอักเสบบี อักษรย่อในวงกลมหมายถึง กรดอะมิโนในตำแหน่งนั้น ๆ เช่น C ที่ตำแหน่ง 124 และ 137 หมายถึงซิสเทอีน

(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

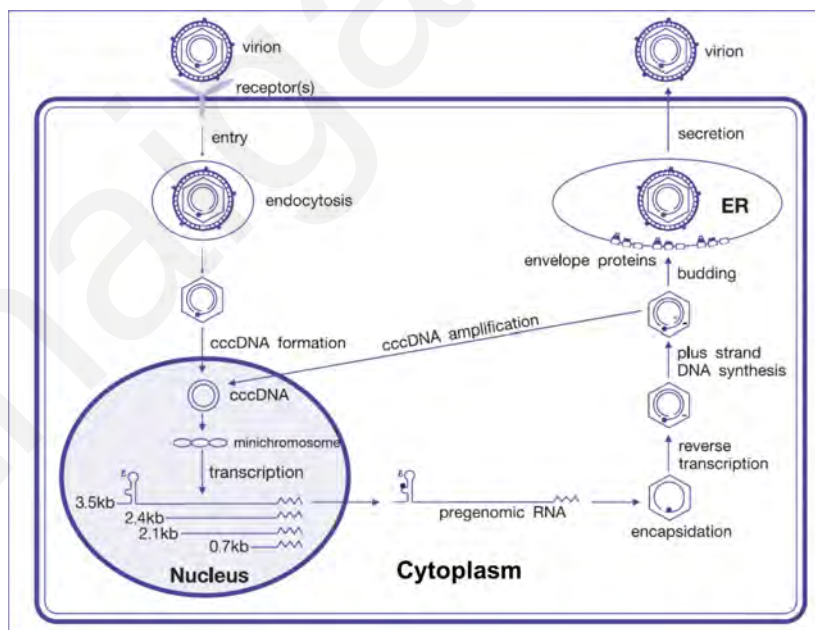
- ORF-P (viral polymerase) ทำหน้าที่สร้าง เอนไซม์ DNA polymerase/reverse transcriptase เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส

- ORF-X ทำหน้าที่สร้าง hepatitis B X antigen (HBxAg) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีหน้าที่หลายอย่างเกี่ยวกับการส่งผ่านสัญญาณของเซลล์ (signal transduction) การถอดรหัสของยีน (transcriptional activation) ซ่อมแซมดีเอ็นเอ และยับยั้งการสลายโปรตีน

เซลล์ตับมีตัวรับ (receptor) เชื้อ HBV คือ transmembrane transporter protein sodium taurocholate co-transporting polypeptide บนผิวเซลล์ สันนิษฐานว่าส่วน pre-S1 domain ของ surface antigen เป็นส่วนที่จับกับตัวรับ ทำให้ไวรัสสามารถเข้าไปในเซลล์ตับโดยวิธี endocytosis หลัง

จากนั้นไวรัสมีการ uncoat แล้วจะเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์ตับ เอนไซม์ polymerase ของไวรัสทำให้สายดีเอ็นเอกลายเป็น covalent closed circular DNA (cccDNA) (รูปที่ 10.6) ซึ่ง cccDNA ทำหน้าที่เป็น mini-chromosome และเป็นต้นแบบสำหรับการสร้าง mRNA และโปรตีนต่าง ๆ ของไวรัส

การเพิ่มจำนวนของเชื้อ HBV มีขั้นตอนการเปลี่ยนจากดีเอ็นเอให้เป็นอาร์เอ็นเอที่เป็นตัวกลาง (RNA intermediate) ก่อน เรียกว่า pregenomic RNA (pgRNA) เพื่อนำไปสร้างดีเอ็นเอสายลบ โดยอาศัยเอนไซม์ reverse transcriptase เมื่อได้ ดีเอ็นเอสายลบที่สมบูรณ์แล้วจึงมีการสร้างดีเอ็นเอสายบวกต่อไป สารพันธุกรรมที่ถูกห่อหุ้มด้วย core protein (nucleocapsid) ที่ถูกสร้างขึ้นใหม่จะถูกส่งต่อไปพร้อมกับ surface antigen ที่ endoplasmic



รูปที่ 10.6 กลไกการเพิ่มจำนวนของไวรัสตับอักเสบบีในเซลล์ตับ

(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

reticulum (ER) เป็น Dane particle ก่อนถูกส่งออกนอกเซลล์ด้วยวิธี exocytosis นอกจากนี้ nucleocapsid ที่ถูกสร้างขึ้นใหม่ส่วนหนึ่งที่ยังไม่ได้รวมกับ surface antigen จะถูกนำกลับเข้าไปสู่นิวเคลียสของเซลล์อีกครั้งเพื่อนำไปสร้าง cccDNA ขึ้นมาใหม่ เป็นการควบคุมปริมาณ cccDNA ในเซลล์ (cccDNA pool) ให้คงที่ เซลล์ที่มี cccDNA จะมีการสร้างไวรัสเพิ่มขึ้น และทำให้เกิดการติดเชื้อเรื้อรัง ในผู้ที่ติดเชื้อเรื้อรังพบว่าเชื้อ HBV มีการ integrate เข้าไปในโครโมโซมของเซลล์ และอาจมีส่วนทำให้เกิดมะเร็งตับ

อาการทางคลินิก

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน

ส่วนใหญ่เด็กที่ติดเชื้อ HBV แบบ horizontal transmission และเกิดตับอักเสบเฉียบพลันมักไม่มีอาการหรือมีอาการน้อย อาจมีอาการทั่วไป (constitutional symptoms) เช่น เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน นำมาก่อนมีตัวเหลือง การตรวจเลือดในระยะนี้พบค่า alanine aminotransferase (ALT) สูง ระดับ HBsAg สูง และตรวจพบ HBV DNA (ตารางที่ 10.2) ระดับไวรัสจะลดลงในช่วงที่มีตัวเหลือง ในระยะฟื้นจากโรค (convalescence) ผู้ป่วยจะหายตัวเหลือง แต่ยังอาจมีอาการทั่วไปได้นานหลายสัปดาห์ หรือหลายเดือน การตรวจเลือดในระยะนี้จะตรวจไม่พบ HBsAg ก่อนแล้วจึงตรวจไม่พบ HBV DNA การติดเชื้อ HBV เฉียบพลันอาจทำให้เกิดตับวายเฉียบพลันได้ประมาณร้อยละ 1 ซึ่งต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ เด็กโตที่ติดเชื้อแบบ horizontal transmission มักหายเป็นปกติ หรือกลายเป็น occult infection โดยไม่เกิดตับอักเสบเรื้อรัง ส่วนทารกที่ติดเชื้อจากแม่ มักไม่มีอาการ และส่วนใหญ่กลายเป็นการติดเชื้อเรื้อรัง

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic hepatitis B virus infection)

การติดเชื้อ HBV เรื้อรัง คือ ภาวะที่ตรวจพบ HBsAg เป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือน ซึ่งขึ้นกับอายุขณะที่มีการติดเชื้อ เช่น ถ้าติดเชื้อในช่วงทารกแรกเกิด อายุ 1-5 ปี และช่วงวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่จะมีโอกาสเกิดการติดเชื้อ HBV เรื้อรัง ร้อยละ 90, 25-50 และน้อยกว่า 5 ตามลำดับ เด็กที่มีการติดเชื้อ HBV เรื้อรัง ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ

การติดเชื้อ HBV เรื้อรังเป็นกระบวนการซึ่งขึ้นกับปฏิสัมพันธ์ (interaction) ระหว่างการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อและการเพิ่มจำนวนของไวรัส การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มากเกินไปเป็นสาเหตุทำให้เกิดตับวายหรือตับอักเสบรุนแรงขึ้นเป็นพัก ๆ (flares) การติดเชื้อ HBV เรื้อรังมีความสัมพันธ์กับมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma, HCC) ถึงแม้ภาวะตับแข็งจะเป็นปัจจัยหลักในการเกิด HCC แต่สามารถพบผู้ที่ เป็น HCC โดยไม่มีตับแข็งได้

ระยะของการติดเชื้อเรื้อรังแบ่งเป็น 5 ระยะ ซึ่งไม่จำเป็นต้องเรียงกัน²⁴ โดยแบ่งตามสถานะของการตรวจพบ HBeAg และการติดเชื้อที่มีหรือไม่มีตับอักเสบ ดังแสดงในตารางที่ 10.3 โดยระยะที่ 1 (HBeAg-positive chronic HBV infection) มักพบในทารกที่ติดเชื้อจากแม่ระหว่างคลอด พบอัตราการติดเชื้อเรื้อรังสูงในเด็กที่แม่มี HBeAg เป็นบวกสันนิษฐานว่า HBeAg ของแม่ผ่านรกไปทำให้ทารกเกิด T-cell tolerance และไม่สร้างภูมิคุ้มกันในการกำจัดเชื้อไวรัส ผู้ป่วยในระยะนี้จึงมีค่า alanine aminotransferase (ALT) อยู่ในเกณฑ์ปกติและมี HBV DNA ปริมาณมาก

ตารางที่ 10.2 การแปลผลการตรวจเลือดทางภูมิคุ้มกันวิทยาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

HBsAg	Anti-HBs (>10 ไอยู/ลิตร)	Anti-HBc IgG	Anti-HBc IgM	HBeAg	Anti-HBe	HBV DNA*	ภาวะ
+	-	+	++	+	-	+++	ติดเชื้อเฉียบพลัน
-	-	+	+	-	-	+	Seroconversion window หลังติดเชื้อเฉียบพลัน
-	+/-	+	-	-	+/-	-	หายจากการติดเชื้อ
-	+	-	-	-	-	-	มีภูมิคุ้มกันจากวัคซีน
+	-	+	+/-	+	-	++++	HBeAg-positive chronic HBV infection หรือ HBeAg-positive chronic hepatitis B
+	-	+	+/-	-	+	++/+++	HBeAg-negative chronic hepatitis B
+	-	+	-	-	+	+	HBeAg-negative chronic HBV infection
-	-	+	-	-	+/-	+	Occult HBV infection

*ระดับ HBV DNA : - ตรวจไม่พบ คือ น้อยกว่า 20 ไอยู/มล.; + คือ น้อยกว่า 2,000 ไอยู/มล.; ++ คือ 2,000-20,000 ไอยู/มล.; +++ คือ มากกว่า 20,000 ไอยู/มล.; ++++ คือ มากกว่า 200,000 ไอยู/มล.

ผู้ป่วยอาจเข้าสู่ระยะที่ 2 (HBeAg-positive chronic hepatitis B) หลังจากอยู่ในระยะที่ 1 เป็นเวลานานหลายปีซึ่งมักพบในการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก ถ้าติดเชื้อตอนเป็นผู้ใหญ่จะเข้าสู่ระยะนี้ได้เร็ว ในระยะที่ 2 ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันกำจัดไวรัสที่อยู่ในเซลล์ตับ (immune reconstitution) ผู้ป่วยจึงมีตับอักเสบบี หลังจากระยะที่ 2 ผู้ป่วยอาจเกิด HBeAg seroconversion (คือ ตรวจพบ anti-HBe) ร่วมกับมีปริมาณ HBV DNA น้อยลง คือ เข้าสู่ระยะที่ 3 (HBeAg-negative chronic HBV infection) แต่บางรายอาจเข้าสู่ระยะที่ 4 (HBeAg-negative chronic hepatitis B) ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิด

ตับแข็งน้อยถ้ายังอยู่ในระยะที่ 3 อาจเกิด HBsAg loss และ/หรือ seroconversion (คือ ตรวจพบ anti-HBs) ได้เองประมาณร้อยละ 1-3 ต่อปี ซึ่งมักพบในผู้ที่มี HBsAg ในเลือดน้อยกว่า 1,000 ไอยู/มล.

ผู้ที่อยู่ในระยะที่ 4 ส่วนใหญ่มักพบเชื้อที่มีการกลายพันธุ์ของยีนบริเวณ precore และ/หรือ basal core promoter ทำให้ไม่มีการสร้าง HBeAg ซึ่งระยะนี้ร่างกายอาจสร้างภูมิคุ้มกันมากำจัดไวรัสเป็นระยะๆ จึงเกิดตับอักเสบบี โดยตรวจพบค่า ALT สูงหรือขึ้น ๆ ลง ๆ ผู้ที่อยู่ในระยะที่ 4 มีโอกาสเกิด HBsAg loss และ/หรือ seroconversion ได้เองน้อย ซึ่งต่างจากในระยะที่ 3 ส่วนผู้ที่อยู่ในระยะที่ 5 (occult HBV

infection) ถ้ามี HBsAg loss ก่อนที่จะเกิดตับแข็ง จะมีโอกาสเกิดตับแข็งและ HCC ในภายหลังน้อย แต่ถ้าเกิดตับแข็งก่อนมี HBsAg loss จะยังคงมี โอกาสเสี่ยงที่จะเกิด HCC ได้

อาการแสดงนอกเหนืออาการทางตับที่พบได้ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HBV ประมาณร้อยละ 1-10 ได้แก่

- Serum sickness like syndrome และ reactive arthritis พบในการติดเชื้อเฉียบพลัน อาการที่พบ ได้แก่ ไข้ ผื่น และ polyarteritis อาการ เหล่านี้จะหายไปหลังจากผู้ป่วยเริ่มมีตัวเหลือง และ หายไปอย่างรวดเร็วเมื่อร่างกายกำจัดไวรัสได้

- หลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) พบ polyarteritis nodosa เป็นส่วนใหญ่ พบการอักเสบ ที่หลอดเลือดได้ทุกขนาด ทำให้มีอวัยวะผิดปกติ หลายระบบ เช่น ข้ออักเสบ โรคไต (proteinuria, hematuria) โรคหัวใจ (pericarditis, congestive heart failure) ความดันเลือดสูง โรคทางเดินอาหาร (ปวดท้องเฉียบพลัน เลือดออก) และหลอดเลือด อักเสบที่ผิวหนัง

- Membranous glomerulonephritis เป็น ความผิดปกติทางไตที่พบบ่อยที่สุดในผู้ติดเชื้อ HBV พบโรคสงบได้เอง (spontaneous remission) ร้อยละ 30-60

- Papular acrodermatitis of childhood (Gianotti-Crosti syndrome) พบผื่นที่ใบหน้าและ แขนขา ลักษณะผื่นเป็น maculopapular, erythematous ไม่คัน ผื่นอาจเป็นอยู่นาน 15-20 วัน ผื่นอาจขึ้นก่อน หรือตามหลังอาการตัวเหลืองในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HBV เฉียบพลัน อาจพบตับโตและต่อมน้ำเหลืองโต ทั่วไป (generalized lymphadenopathy)

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยผู้ติดเชื้อ HBV ประกอบด้วยการ ถามประวัติ ตรวจร่างกาย การประเมินความรุนแรง ของโรคตับ และระยะของการติดเชื้อโดยการตรวจเลือด (ตารางที่ 10.2 และ 10.3)

HBsAg และ HBeAg เป็น markers แรกที่ ตรวจพบขณะมีการติดเชื้อเฉียบพลัน ซึ่งอาจตรวจ พบก่อนที่จะมีอาการ เมื่อเริ่มมีอาการจะตรวจพบ anti-HBc IgM และพบอยู่นานไม่เกิน 6 เดือน ยกเว้นในผู้ป่วยติดเชื้อเรื้อรังที่มี flares อาจตรวจพบ anti-HBc IgM ได้ นอกจากนี้ถ้าใช้วิธีการตรวจที่มีความไวสูง อาจตรวจพบ anti-HBc IgM ในระดับต่ำๆ ได้ในรายที่มีการติดเชื้อเรื้อรัง หลังการติดเชื้อ เฉียบพลันจะตรวจไม่พบ HBsAg และ HBeAg แต่ ตรวจพบ anti-HBs และ anti-HBe (seroconversion phase) โดยมีช่วง window period ซึ่งตรวจไม่พบ HBsAg, HBeAg, anti-HBs และ anti-HBe แต่ ตรวจพบเพียง anti-HBc IgM, IgG และ HBV DNA เท่านั้น

การวัด HBV DNA เชิงปริมาณ (viral load) ใช้เป็นตัวบ่งชี้การเพิ่มจำนวนของเชื้อ มีประโยชน์ ช่วยในการวินิจฉัย occult HBV infection ใช้ในการ ติดตามผลของการรักษา และใช้ในการพิจารณาให้ ยาต้านไวรัสในหญิงตั้งครรภ์ที่มีปริมาณ HBV DNA สูงเพื่อลดโอกาสการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก

การตรวจ cccDNA ในเนื้อเยื่อตับ ช่วยวินิจฉัย occult HBV infection ซึ่งตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือด แต่สามารถแพร่เชื้อได้ ในภาวะที่มีภูมิคุ้มกัน บกพร่อง เช่น ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน สเตียรอยด์ เคมีบำบัด cccDNA ในเซลล์ตับจะมีการแบ่งตัวเพิ่ม

ตารางที่ 10.3 ระยะของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 24)

ระยะ (phase)		HBeAg	Anti-HBe	HBV DNA	Alanine aminotransferase	ลักษณะทาง จุลพยาธิวิทยาของตับ
1	HBeAg-positive chronic HBV infection (เดิมเรียกว่า immune tolerant)	พบ	ไม่พบ	ปริมาณมาก	ปกติ*	ไม่พบพังผืด/ necroinflammation หรือ พบแต่มีความรุนแรงน้อย
2	HBeAg-positive chronic hepatitis B (เดิมเรียกว่า immune reactive)	พบ	ไม่พบ	ปริมาณมาก	สูง	พบพังผืด/ necroinflammation ความรุนแรงปานกลาง หรือมาก
3	HBeAg-negative chronic HBV infection (เดิมเรียกว่า inactive carrier)	ไม่พบ	พบ	- ไม่พบ หรือมีปริมาณน้อย (น้อยกว่า 2,000 ไอยู/มล.) - บางรายอาจมีปริมาณ มากกว่า 2,000 ไอยู/มล. (ส่วนใหญ่น้อยกว่า 20,000 ไอยู/มล.)	ปกติ*	พบพังผืด/ necroinflammation ความรุนแรงน้อย
4	HBeAg-negative chronic hepatitis B	ไม่พบ	พบ	มีปริมาณปานกลางถึง มากอย่างต่อเนื่อง หรือ ขึ้น ๆ ลง ๆ (มักมีปริมาณ น้อยกว่าผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวก)	สูงอย่างต่อเนื่อง หรือขึ้น ๆ ลง ๆ	พบพังผืด/ necroinflammation
5	Occult HBV infection**	ไม่พบ	ไม่พบ	ส่วนใหญ่ไม่พบ	ปกติ*	มักพบ HBV DNA (cccDNA)

* ต่ำกว่า 40 ยูนิต/ลิตร

** HBsAg เป็นลบ anti-HBc เป็นบวก โดยอาจพบ หรือไม่พบ anti-HBs

จำนวน ทำให้เกิดตับอักเสบดี ส่วนการวัด HBsAg
เชิงปริมาณเป็นตัวแทน (surrogate marker) ของ
ปริมาณ cccDNA ในเซลล์ตับซึ่งบ่งบอก transcription
activity จึงใช้ในการติดตามผลของการรักษาด้วย
interferon ใช้ในการบ่งบอกว่ายังมีการติดเชื้อในราย

ที่ตรวจไม่พบ HBeAg และใช้ในการพิจารณาให้ยา
ต้านไวรัสในหญิงตั้งครรภ์เพื่อลดโอกาสการติดเชื้อ
จากแม่สู่ลูก

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบการ
อักเสบเล็กน้อยจนถึง piecemeal necrosis พบ

พังผืดเล็กน้อยจนถึงตับแข็ง อาจพบเซลล์ตับมีลักษณะ ground glass เนื่องจากมี HBsAg ปริมาณมากใน endoplasmic reticulum (รูปที่ 4.10) โดยทั่วไปไม่จำเป็นต้องเจาะเนื้อตับในการวินิจฉัย ยกเว้นในกรณีตรวจก่อนให้การรักษา

การรักษา^{2,25}

การตรวจในช่วงติดตามอาการประกอบด้วย การทำงานของตับ (LFTs), α -fetoprotein (AFP), HBV serology, HBV DNA ควรส่งตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องปีละ 1 ครั้งเพื่อเฝ้าระวัง HCC การใช้ transient elastography อาจมีประโยชน์ในการวินิจฉัยพังผืดในตับหรือตับแข็ง แต่ยังไม่มีความถูกต้อง (validate) ของ transient elastography ในเด็ก

เป้าหมายของการรักษาประกอบด้วยป้องกันไม่ให้โรครุนแรงขึ้น ลดโอกาสเกิดตับแข็งและ HCC โดยการกด (suppress) การเพิ่มจำนวนของไวรัส ลดการอักเสบของตับ และควบคุมให้มี HBeAg seroconversion (HBeAg เป็นลบ anti-HBe เป็นบวก) อย่างต่อเนื่อง ผลของการรักษาที่ดีที่สุด คือ ผู้ป่วยมี HBsAg เป็นลบ (HBsAg loss) แต่มีโอกาสได้ผลเช่นนี้น้อยมากด้วยการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน

เนื่องจากการดำเนินโรคของการติดเชื้อ HBV เรื้อรังในเด็กมักไม่รุนแรง การตัดสินใจให้การรักษาจึงขึ้นกับปัจจัยหลายประการ เช่น อายุ เพศ ระดับ ALT และ HBV DNA ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับ ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาที่มีอยู่ในปัจจุบัน โรคที่เกิดขึ้นร่วมกัน (co-morbidity) และการมีคนในครอบครัวเป็น HCC สิ่งที่ทำนายการได้ผลการรักษา คือ มีค่า ALT สูง ระดับ HBV DNA ต่ำ และการติดเชื้อแบบ horizontal transmission

ควรให้การรักษาถ้าเด็กมีค่า ALT สูงมากกว่า 1.5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติอย่างต่อเนื่อง และมีระดับ HBV DNA สูง (มักใช้ค่าที่มากกว่า 2,000 ไอยู/มล. เหมือนผู้ใหญ่) ก่อนให้การรักษาควรเจาะเนื้อตับเพื่อประเมินความรุนแรงของการอักเสบและพังผืด โดยอาจใช้ Ishak staging ถ้าพบความรุนแรงปานกลางหรือมากเป็นสิ่งที่ทำนายการได้ผลการรักษาดี อย่างไรก็ตามควรให้การรักษาถ้ามีคนในครอบครัวเป็น HCC ถึงแม้จะพบการอักเสบและพังผืดเพียงเล็กน้อย แนวทางการดูแลรักษาเด็กที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังซึ่งแนะนำโดย European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)²⁶ แสดงในรูปที่ 10.7

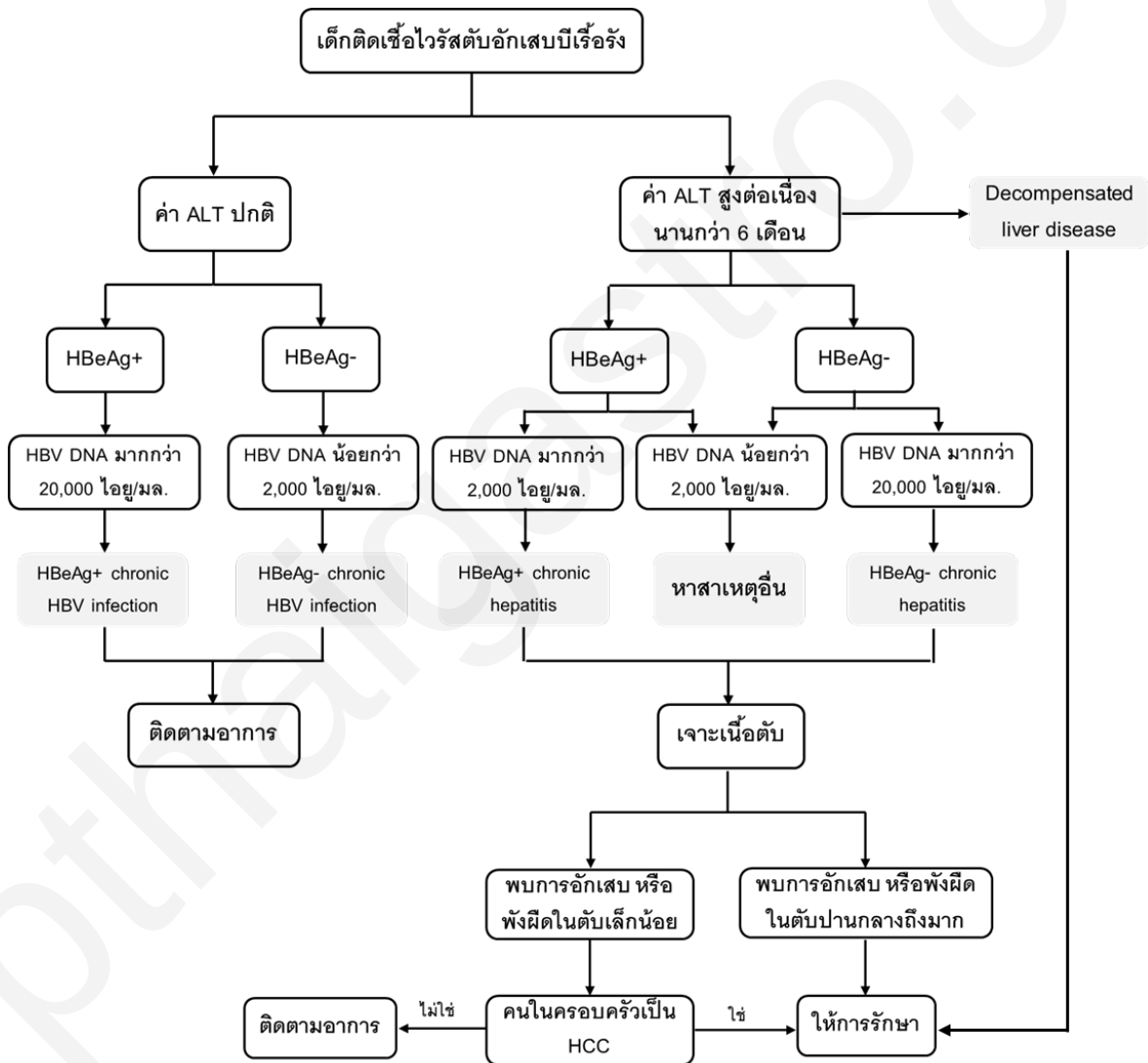
ยา^{1,27,28}

ยาที่ใช้รักษามี 2 กลุ่ม คือ interferon- α (IFN- α) และ nucleos(t)ide analogues (NAs) ดังแสดงในตารางที่ 10.4 ส่วน PEG-IFN- α ถึงแม้จะยังไม่ได้การรับรองให้ใช้รักษาการติดเชื้อ HBV ในเด็ก แต่มีข้อดี คือ ใช้ฉีดเพียงสัปดาห์ละ 1 ครั้งรวมทั้งมีการศึกษาในเด็กอายุ 3-18 ปีพบว่า PEG-IFN- α -2a มีประสิทธิภาพดี ช่วยทำให้ผู้ป่วยมี HBsAg กลายเป็นลบได้ประมาณร้อยละ 9²⁹ ในอนาคตมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้แทน IFN- α ในเด็ก ส่วนข้อดีของยากกลุ่ม NAs คือ เป็นยากิน มีผลข้างเคียงน้อย แต่ข้อด้อย คือ ไม่มีระยะเวลาในการรักษาที่แน่นอน และอาจทำให้เกิดเชื้อดื้อยาเมื่อใช้เป็นเวลานาน ตัวอย่างเช่น พบการกลายพันธุ์บริเวณ YMDD motif ของ HBV polymerase ร้อยละ 15-20 เมื่อรักษาด้วย lamivudine เป็นเวลา 1 ปี และเพิ่มเป็นร้อยละ 80 หลังรักษานาน 4 ปี นอกจากนี้ยังพบ relapse

หลังหยุดยาได้ พบเชื้อดื้อยาประมาณร้อยละ 30 หลังรักษาด้วย adefovir ไปนาน 5 ปี

ในปัจจุบันมียากลุ่ม NAs ที่มี high genetic barrier ต่อการดื้อยาได้รับการรับรองให้ใช้ในเด็ก และอาจใช้เป็นการรักษาลำดับแรก ระหว่างการรักษาด้วยยากลุ่ม NAs ต้องเฝ้าระวังการเกิด virological

breakthrough (ระดับ HBV DNA เพิ่มขึ้นมากกว่า 1 log10 ไอยู/มล.) ทุก 3 เดือน และปรับเปลี่ยนยาในกรณีที่เกิด virological breakthrough แนะนำให้กินยากลุ่ม NAs ไปจนกว่าจะมี HBe seroconversion และตรวจไม่พบ HBV DNA อย่างน้อย 12 เดือน จึงอาจพิจารณาหยุดยา



รูปที่ 10.7 แนวทางการดูแลรักษาเด็กที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 26)
HCC, hepatocellular carcinoma

การปลูกถ่ายตับ

ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในเด็กที่ติดเชื้อ HBV ได้แก่ ตับวายเฉียบพลันและตับแข็ง พบการกลับมามีอาการโรค (recurrence) หลังปลูกถ่ายตับได้บ่อยในรายที่เป็นตับแข็ง เนื่องจากมี HBV อยู่ในอวัยวะอื่นนอกตับด้วย จึงต้องให้ lamivudine และ HBIG เพื่อป้องกันการกลับมามีอาการโรคในตับที่ปลูกถ่าย

การรักษาในกลุ่มภูมิคุ้มกันบกพร่องจากยา

ควรตรวจคัดกรอง HBV ก่อนเริ่มการรักษาในเด็กที่จำเป็นต้องได้รับยาเคมีบำบัด สเตียรอยด์ rituximab หรือ monoclonal antibodies รายที่มีผลเลือดเป็นลบควรฉีดวัคซีนป้องกัน ส่วนรายที่เป็น CHB หรือตรวจไม่พบ HBsAg แต่ตรวจพบ anti-HBc และ HBV DNA ควรได้รับยากลุ่ม NAs ในช่วงที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันดังกล่าวมาแล้ว โดยให้ต่อเนื่องไปจนอย่างน้อย 6 เดือนหลังหยุดยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกัน HBV reactivation ยา lamivudine มีประสิทธิภาพดีในรายที่มีระดับ HBV DNA ต่ำ (น้อยกว่า 2,000 ไอยู่/มล.) และได้รับยากดภูมิคุ้มกันระยะสั้น ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับ HBV DNA สูง หรือต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็นเวลานาน ควรได้รับยา NAs ที่มี high genetic barrier ต่อการดื้อยา ได้แก่ entecavir หรือ tenofovir

การป้องกัน

วัคซีนป้องกัน HBV มีประสิทธิภาพดี ช่วยลดความชุกของการติดเชื้อทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย ดังกล่าวมาแล้ว นอกจากนี้ยังเป็นวัคซีนชนิดแรกที่สามารถป้องกันการเป็นมะเร็ง ข้อมูลจากประเทศไต้หวันพบว่าหลังจากมีการฉีดวัคซีนให้ทารกทุกคน

(universal immunization) อุบัติการณ์ของมะเร็งตับชนิด HCC ในเด็กและวัยรุ่นลดลงร้อยละ 70³⁰ ตารางการฉีดวัคซีนมาตรฐาน คือ แรกเกิด (ภายใน 12-24 ชั่วโมงหลังเกิด) อายุ 1-2 และ 6 เดือน ในประเทศไทยใช้วัคซีนรวมคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน ตับอักเสบบี (combined DTP-HB) ดังนั้นตารางการฉีดวัคซีนจึงเป็นวัคซีนป้องกัน HBV (monovalent) ตอนแรกเกิด วัคซีนรวม (combined DTP-HB) ที่อายุ 2, 4 และ 6 เดือน ส่วนทารกที่มีแม่เป็นพาหะ HBV นอกเหนือจากวัคซีนดังกล่าวมาแล้ว ควรได้รับ hepatitis B immune globulin (HBIG) ภายใน 12 ชั่วโมงหลังเกิด และต้องได้รับวัคซีน monovalent เพิ่มอีก 1 ครั้งที่อายุ 1 เดือน ในทารกที่มีแม่เป็นพาหะ HBV ควรตรวจ HBsAg และ anti-HBs ในช่วงอายุ 9-12 เดือน เพื่อประเมินการติดเชื้อหรือการมีภูมิคุ้มกัน การศึกษาของศูนย์เชี่ยวชาญฯ ในทารกที่แม่ไม่เป็นพาหะ HBV พบว่าวัคซีนรวมมีประสิทธิภาพดีเท่ากับวัคซีนชนิด monovalent³¹

ระดับ anti-HBs ที่มากกว่า 10 ไอยู่/ลิตร เป็นระดับที่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ (protective level) โดยทั่วไปวัคซีนป้องกัน HBV สามารถกระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันได้ดี ยกเว้นในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือทำ dialysis ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นอยู่นาน ยังเป็นที่ถกเถียงกันในเรื่องความจำเป็นในการฉีดวัคซีนกระตุ้น เนื่องจากในเด็กโตหรือวัยรุ่นมักตรวจไม่พบ anti-HBs ยง ภู่วรรณและคณะ รายงานประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกัน HBV ในระยะยาว โดยติดตามอาสาสมัครที่มีแม่เป็นพาหะ HBV และมี HBeAg เป็นบวก^{32,33} พบว่าเมื่อติดตามอาสาสมัครไปประมาณ 20 ปี ร้อยละ 64 ยังคงมี anti-HBs ในระดับที่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้

ตารางที่ 10.4 ยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1, 27, 28)

ยา	ข้อบ่งชี้	การบริหารยา	ข้อดี/ข้อด้อย
Interferon- α^*	อายุมากกว่า 1 ปี	5-10 ล้านยูนิต/ตร.ม. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้งเป็นเวลา นาน 24 สัปดาห์	- ระยะเวลาการรักษาแน่นอน ไม่ทำให้เกิดเชื้อดื้อยา - พบผลข้างเคียงน้อย (เช่น ไข้ อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ กดไขกระดูก โรคต่อมไทรอยด์ ซึมเศร้า) - ประสิทธิภาพ** ร้อยละ 20-40
Lamivudine	อายุมากกว่า 2 ปี	3 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 100 มก./วัน) กินวันละ 1 ครั้ง	- Low genetic barrier (พบเชื้อดื้อยาบ่อย) - พบผลข้างเคียงน้อย - ประสิทธิภาพ** ร้อยละ 23 หลังรักษานาน 52 สัปดาห์
Adefovir dipivoxil	อายุมากกว่า 12 ปี	10 มก. กินวันละ 1 ครั้ง	- พบผลข้างเคียงน้อย - ประสิทธิภาพ** ร้อยละ 16 หลังรักษานาน 48 สัปดาห์
Telbivudine	อายุมากกว่า 16 ปี	600 มก. กินวันละ 1 ครั้ง	- พบผลข้างเคียงน้อย - การศึกษาในผู้ใหญ่พบ HBeAg seroconversion ร้อยละ 48 หลังรักษานาน 5 ปี
Tenofovir disoproxil fumarate	อายุมากกว่า 12 ปี	300 มก. กินวันละ 1 ครั้ง	- High genetic barrier (พบเชื้อดื้อยาน้อย) - พบผลข้างเคียงน้อย - ประสิทธิภาพ** ร้อยละ 21 หลังรักษานาน 72 สัปดาห์
Entecavir	อายุมากกว่า 2 ปี	น้ำหนัก 10-11 กก. : 0.15 มก. 11-14 กก. : 0.2 มก. 14-17 กก. : 0.25 มก. 17-20 กก. : 0.3 มก. 20-23 กก. : 0.35 มก. 23-26 กก. : 0.4 มก. 26-30 กก. : 0.45 มก. มากกว่า 30 กก. : 0.5 มก. กินวันละ 1 ครั้ง	- High genetic barrier (พบเชื้อดื้อยาน้อย) - พบผลข้างเคียงน้อย - ประสิทธิภาพ** ร้อยละ 24 หลังรักษานาน 48 สัปดาห์

*ห้ามใช้ในโรคตับรุนแรง (decompensated liver disease) เม็ดเลือดหรือเกล็ดเลือดต่ำ ไตหรือหัวใจผิดปกติอย่างรุนแรง และโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease)

** มี HBeAg seroconversion และตรวจไม่พบ HBV DNA



และเมื่อฉีดวัคซีนกระตุ้น 1 เข็ม ประมาณร้อยละ 97 มีระดับ anti-HBs สูงขึ้น (anamnestic response) วรณข จงศรีสวัสดิ์และคณะรายงานการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกัน HBV ในเด็กที่ได้รับวัคซีนชุดแรกครบแต่ตรวจไม่พบ anti-HBs จำนวน 90 คน³⁴ พบว่าเด็กร้อยละ 95 มี anti-HBs เป็นบวกหลังฉีดวัคซีนกระตุ้น 1 เข็ม ดังนั้นโดยทั่วไปยังไม่จำเป็นต้องฉีดวัคซีนกระตุ้นในเด็กสุขภาพดี เนื่องจากวัคซีนที่ได้รับในชุดแรกยังสามารถป้องกันการติดเชื้อได้ถึงแม้ว่าจะตรวจไม่พบ anti-HBs ยกเว้นในกลุ่มเสี่ยง เช่น มีสมาชิกในครอบครัวเป็นพาหะ HBV หรือเด็กที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง การศึกษาในเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 50 คน โดยทุกคนได้รับวัคซีนป้องกัน HBV ชุดแรกครบ และมีผลตรวจ anti-HBs ก่อนปลูกถ่ายตับในระดับที่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ (ค่าเฉลี่ย 584.41 ± 415.45 ใยู/ลิตร)³⁵ ผลการศึกษาพบว่าเด็กมี anti-HBs น้อยกว่า 10 ใยู/ลิตร ร้อยละ 46, 57 และ 82 เมื่อติดตามที่ 1, 2 และมากกว่า 3 ปีหลังปลูกถ่ายตับ นอกจากนี้ยังพบเด็ก 1 คนที่เกิดตับอักเสบจากการติดเชื้อ HBV ทั้ง ๆ ที่มี anti-HBs ก่อนปลูกถ่ายตับสูงมากกว่า 1,000 ใยู/ลิตร และรับตับจากพ่อซึ่งมี anti-HBc เป็นลบ จะเห็นได้ว่ามีความจำเป็นต้องฉีดวัคซีนกระตุ้นในเด็กที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ความล้มเหลวของการป้องกันการติดเชื้อด้วยวัคซีน (vaccine failure)

ถึงแม้ว่าวัคซีนป้องกัน HBV จะมีประสิทธิภาพดี แต่ยังพบทารกติดเชื้อจากแม่ได้ ยง ภู่วรรณและคณะรายงานการติดตามอาสาสมัครที่มีแม่เป็นพาหะ HBV และมี HBeAg เป็นบวกเป็นเวลา 20 ปี พบ

การติดเชื้อโดยไม่มีอาการ (subclinical breakthrough infection) คือ ตรวจพบ anti-HBc หรือ HBsAg ประมาณร้อยละ 26³⁶ แต่ไม่มีอาสาสมัครที่มีอาการของโรคตับเรื้อรัง สาเหตุที่ทำให้วัคซีนไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อในทารก (vaccine failure) ได้แก่

- การติดเชื้อในครรภ์ (intrauterine transmission) มีรายงานการพบเชื้อ HBV ในรกและในสายสะดือ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบเชื้อ HBV ในเนื้อเยื่อตับของทารกที่เสียชีวิตในครรภ์ของแม่ที่เป็นพาหะ HBV อย่างไรก็ตามการติดเชื้อในครรภ์ไม่ได้เป็นสาเหตุหลักของ vaccine failure ยง ภู่วรรณและคณะได้ศึกษาทารกที่เกิดจากแม่ที่เป็นพาหะ HBV จำนวน 32 คน (HBsAg เป็นบวก 13 คน HBsAg และ HBeAg เป็นบวก 19 คน)³⁷ ผลการศึกษาพบว่า ที่อายุ 24-72 ชั่วโมงไม่มีทารกที่ตรวจพบ HBV DNA ใน peripheral blood mononuclear cells (PBMC) ในขณะที่พบ HBV DNA ใน PBMC ประมาณร้อยละ 69 และ 95 ในแม่ที่ HBsAg เป็นบวก และ HBsAg, HBeAg เป็นบวกตามลำดับ

- การติดเชื้อในระยะก่อนคลอดหรือแรกเกิด (perinatal transmission) สามารถพบเชื้อ HBV ได้ในน้ำคร่ำ และน้ำจากช่องคลอดของแม่ที่เป็นพาหะ HBV พบการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกในช่วงนี้เป็นส่วนใหญ่ ทารกของแม่ที่มี HBeAg เป็นบวก ระดับ HBsAg หรือ HBV DNA สูงมีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะเกิด vaccine failure

- การติดเชื้อในระยะหลังเกิด (postnatal transmission) ถึงแม้พบเชื้อ HBV ได้ในน้ำลายและน้ำนมแม่ ทารกก็ยังสามารถกินนมแม่ได้ แต่ทารกอาจติดเชื้อได้ถ้าแม่มีเลือดออกจากบาดแผลที่หัวนม การติดเชื้อในระยะนี้ไม่ได้เป็นสาเหตุหลักของ vaccine failure

failure ควรแนะนำให้ตรวจคัดกรองสมาชิกในครอบครัว เพื่อระวัง horizontal transmission ส่วนสมาชิกที่ไม่มีภูมิคุ้มกันโรคควรแนะนำให้ฉีดวัคซีน

- การติดเชื้อ HBV ชนิดที่มีการกลายพันธุ์ (mutation) ในตำแหน่ง “a” determinant (escape mutant) ภูมิคุ้มกันโรคที่สร้างขึ้นหลังได้รับวัคซีน และ HBIG ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อชนิด escape mutant ยง ภู่วรรณและคณะรายงานเด็กที่ติดเชื้อ HBV จากแม่ที่มี HBeAg เป็นบวกจำนวน 11 คน พบมีการติดเชื้อชนิด escape mutant 2 คน³⁸

นอกเหนือจากการให้ HBIG และวัคซีนแก่ทารกแล้ว การให้ยาต้านไวรัสแก่แม่ที่มีปริมาณเชื้อ HBV ในเลือดสูงระหว่างตั้งครรภ์ช่วยลดการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกได้เพิ่มขึ้น ในปี พ.ศ. 2560 European Association for the Study of the Liver (EASL) แนะนำให้ตรวจ HBV DNA หรือ HBsAg ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ถ้ามีระดับ HBV DNA มากกว่า 200,000 ไอยู/มล. หรือระดับ HBsAg มากกว่า 4 log₁₀ ไอยู/มล. ให้รักษาด้วย tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ตั้งแต่อายุครรภ์ 24-28 สัปดาห์ จนถึง 12 สัปดาห์หลังคลอด เพื่อลดปริมาณเชื้อ HBV ในเลือด²⁴ ทารกยังสามารถกินนมแม่ได้ถ้าแม่กินยา TDF อย่างไรก็ดีตามประเทศไทยมีการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่มีปริมาณ HBV DNA สูงจำนวน 294 คนโดยให้กิน TDF หรือยาหลอกตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์จนถึง 2 เดือนหลังคลอด ทารกได้รับ HBIG เมื่อแรกเกิด และวัคซีน 5 ครั้งแรกที่แรกเกิด อายุ 1, 2, 4 และ 6 เดือน ผลการศึกษาพบว่า ทารกในกลุ่มที่แม่ได้รับยาหลอกมีการติดเชื้อ (ยืนยันด้วยการตรวจพบ HBV DNA เมื่อทารกอายุ 6 เดือน) ร้อยละ 2 แต่ไม่พบการติดเชื้อในทารกที่แม่ได้รับ TDF³⁹ ผลการ

ศึกษานี้ยืนยันประสิทธิภาพที่ดีของ HBIG และวัคซีน ในการลดการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก ซึ่งไม่แตกต่างจากการให้แม่กินยา TDF ร่วมด้วย

ไวรัสตับอักเสบดี¹

ไวรัสตับอักเสบดี (hepatitis D virus, HDV) หรือ delta virus เป็นไวรัสที่ไม่สมบูรณ์ ต้องอาศัย HBsAg ในการติดเชื้อ จึงมีการติดต่อเหมือน HBV แต่พบ vertical transmission น้อยมาก มีการศึกษาแม่ที่ติดเชื้อ HBV ร่วมกับ HDV จำนวน 22 คน และทารกจำนวน 36 คนพบว่าไม่มีเด็กที่ติดเชื้อ HDV จากแม่ แต่พบเด็กติดเชื้อ HBV จำนวน 1 คน⁴⁰ พบความชุกของ HDV สูงในประเทศแถบตะวันออกกลาง รอบ ๆ ทะเลเมดิเตอร์เรเนียน เอเชียกลาง หมู่เกาะแปซิฟิก และอเมริกาใต้⁴¹ ศูนย์เชี่ยวชาญฯ ได้ทำการศึกษาในผู้ใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous drug users) ที่มี HBsAg เป็นบวกจำนวน 55 คน พบ anti-HDV เป็นบวกจำนวน 12 คน (ร้อยละ 21.8) และพบ HDV RNA เป็นบวกจำนวน 8 คน โดยทั้งหมดเป็นจีโนไทป์ 1⁴²

การติดเชื้อ HDV เกิดได้ 2 รูปแบบ คือ ติดเชื้อพร้อมกับ HBV เรียกว่า coinfection หรือติดเชื้อซ้ำเติม (superimpose infection) ในรายที่ติดเชื้อ HBV เรื้อรัง เรียกว่า super-infection⁴³ ในรายที่ติดเชื้อแบบ coinfection มีระยะฟักตัวของโรคประมาณ 3-7 สัปดาห์ ผู้ป่วยมักมีอาการทางตับอย่างเฉียบพลันคล้ายการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอื่น ๆ และหายเองได้ ส่วนผู้ที่ติดเชื้อแบบ super-infection มักมีอาการรุนแรง และกลายเป็นตับอักเสบเรื้อรังถึงร้อยละ 70-90⁴¹ ผู้ที่ติดเชื้อ HDV เรื้อรังมีโอกาสเกิดตับแข็งสูงถึงร้อยละ 70 และมีความเสี่ยงต่อการเป็น HCC

การยืนยันการติดเชื้อใช้การตรวจพบ anti-HDV IgG ส่วนการตรวจพบ HDV antigen และ anti-HDV IgM บ่งบอกว่าไวรัสมีการเพิ่มปริมาณ บางสถาบันอาจใช้การตรวจ HDV RNA⁴¹ การติดเชื้อ HDV มักสัมพันธ์กับการลดปริมาณของ HBV ทำให้ตรวจพบ HBV viral load ในระดับต่ำ ๆ โดยยังมีการทำลายตับ²

การรักษาใช้ interferon- α ส่วนการป้องกันการติดเชื้อ HDV ทำได้โดยป้องกันการติดเชื้อ HBV ด้วยวัคซีน

ไวรัสตับอักเสบซี¹

ไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus, HCV) อยู่ในตระกูล Flaviviridae ลักษณะของ HCV แสดงในตารางที่ 10.1 ไวรัสมี 7 จีโนไทป์ซึ่งพบแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคของโลก โดยจีโนไทป์ที่พบในแถบเอเชีย ได้แก่ 2, 3 และ 6 ลักษณะเด่นของ HCV คือมีความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic diversity) สูง พบมีประมาณ 67 subtypes ในผู้ที่ติดเชื้อแต่ละคนอาจพบไวรัสหลาย subtypes ในขณะเดียวกันเรียกว่า quasi-species

ระบาดวิทยา

กลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HCV ในผู้ใหญ่ ได้แก่ ผู้ชายเสพติดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ชายรักชาย (men who have sex with men) ในอดีตเด็กที่ต้องรับเลือดบ่อยเป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น เด็กที่เป็นธาลัสซีเมีย มะเร็งเม็ดเลือดขาว และ hemophilia แต่ในปัจจุบันมีการคัดกรองเลือดบริจาคด้วยวิธี nucleic acid amplification test (NAT) เพื่อตรวจหาเชื้อ HIV, HCV และ HBV ทำให้ลดโอกาสติดเชื้อ HCV จากเลือดบริจาคลงไปได้มาก ดังนั้นส่วนใหญ่เด็กจึงติดเชื้อ HCV ทาง vertical transmission ซึ่งมีโอกาสจะติดเชื้อ

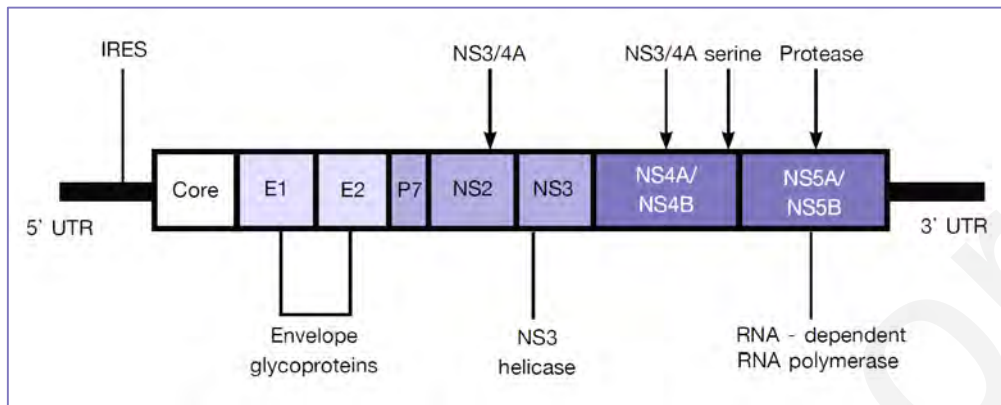
จากแม่ประมาณร้อยละ 5-10 แม่ที่ติดเชื้อ HIV หรือมี HCV RNA viral load สูงมีโอกาสแพร่เชื้อสู่ลูกได้เพิ่มขึ้น

พบผู้ติดเชื้อ HCV ทั่วโลกประมาณ 150 ล้านคน² การสำรวจความชุกของการติดเชื้อ HCV ในประชากรไทยพบว่าลดลงจากประมาณร้อยละ 2 ในปี พ.ศ. 2547 เหลือร้อยละ 1 ในปี พ.ศ. 2557^{44,45} การสำรวจดังกล่าวยังพบมีความเปลี่ยนแปลงสัดส่วนความชุกของจีโนไทป์ 3a, 1b และ 6 ซึ่งเป็นจีโนไทป์ที่พบบ่อยที่สุด 3 ลำดับแรก กล่าวคือ จีโนไทป์ 3a ลดจากร้อยละ 51 เป็น 36 จีโนไทป์ 1b ลดจากร้อยละ 27 เป็น 13 และจีโนไทป์ 6 เพิ่มจากร้อยละ 9 เป็น 35

พยาธิกำเนิด

โครงสร้างทางพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบซีประกอบด้วย 5' untranslated region (UTR), 3'UTR และจีโนมซึ่งทำหน้าที่สร้างโปรตีนต่าง ๆ ของไวรัส (รูปที่ 10.8) หน้าที่ของโปรตีนเหล่านี้แสดงในตารางที่ 10.5

ไวรัสตับอักเสบซีเข้าสู่เซลล์โดย E2 glycoprotein ทำปฏิกิริยากับโปรตีนของเซลล์ซึ่งส่วนใหญ่คือเซลล์ตับ HCV สามารถเข้าสู่ลิมโฟไซต์ (lymphocytes) โดยทำปฏิกิริยากับ CD81 จึงทำให้เกิดอาการแสดงนอกเหนืออาการทางตับและ immune dysregulation ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HCV เรื้อรัง หลังจาก HCV เข้าสู่เซลล์ตับจะเริ่มสร้างโปรตีนโดยใช้ internal ribosomal entry site (IRES) ที่อยู่ใน 5' UTR จับกับ ribosomes ของเซลล์ตับ จากนั้นเอนไซม์ NS5B polymerase ทำหน้าที่เพิ่มปริมาณ RNA genome โดยสร้าง positive- และ negative-sense RNA strands ในอัตราส่วน 10:1 ก่อนที่ HCV จะถูกปล่อยออกจาก



รูปที่ 10.8 ลักษณะโครงสร้างทางพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบซี

IRES, internal ribosomal entry site

(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากศาสตราจารย์นายแพทย์ฟิลิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

เซลล์ตับ positive sense RNA strands จะถูกหุ้มด้วย core protein, E1 และ E2 glycoproteins

ปริมาณไวรัสในเลือดไม่สัมพันธ์กับความผิดปกติของตับ และไม่พบหลักฐานว่า HCV มี cytopathic effect ต่อเซลล์ตับ จึงสันนิษฐานว่าการทำลายตับเกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ในการติดเชื้อ HCV เฉียบพลันถ้ามีการตอบสนองของ virus-specific CD8 T-cell อย่างมากจะทำให้มีการกำจัดเชื้อ HCV ได้ดี ส่วนผู้ที่มีการตอบสนองของ oligo/mono-specific CD4 และ CD8 T-cell ไม่มากจะทำให้เกิดการติดเชื้อ HCV เรื้อรัง ผู้ที่มี single nucleotide polymorphism (SNP) บริเวณยีน *IL-28B* (*IFNλ*) บนโครโมโซมคู่ที่ 19 มีโอกาสสูงที่จะกำจัดเชื้อ HCV ได้เอง และจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย interferon โดยเฉพาะในผู้ที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 1 ซึ่งเป็นชนิดที่รักษายาก

อาการทางคลินิก

การติดเชื้อเฉียบพลัน

การติดเชื้อ HCV เฉียบพลัน คือ การพบมีตับอักเสบภายใน 6 เดือนหลังได้รับเชื้อร่วมกับตรวจพบ HCV RNA ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ส่วนอาการ

ตัวเหลืองร่วมกับตรวจเลือดพบค่า ALT สูงพบเพียงร้อยละ 15-30 ทารกที่ติดเชื้อจากแม่และเกิดตับอักเสบจะตรวจพบ HCV RNA ในเลือดได้ไม่นานกว่า 6 เดือน ซึ่งส่วนใหญ่จะหายได้เองในวัยทารก

การติดเชื้อเรื้อรัง

การติดเชื้อ HCV เรื้อรัง คือ การตรวจพบ HCV RNA เป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือน การติดเชื้อ HCV เรื้อรังทำให้เกิดตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง และ HCC ในผู้ใหญ่ แต่ยังมีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับการดำเนินโรคของการติดเชื้อ HCV เรื้อรังในเด็ก ทารกที่ติดเชื้อจากแม่ในระยะก่อนคลอดหรือแรกเกิดจะเกิดการติดเชื้อเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 80⁴⁶ การศึกษาของ European Paediatric HCV Network ในเด็กที่ติดเชื้อ HCV จากแม่จำนวน 266 คนพบว่าเด็กสามารถกำจัดเชื้อได้เอง (spontaneous clearance) ประมาณร้อยละ 21-25⁴⁷ การศึกษาที่ติดตามเด็กที่ติดเชื้อ HCV จากแม่ไปเป็นเวลา 10-20 ปี พบว่าร้อยละ 5-12 มีพังผืดในตับ และร้อยละ 5 เป็นตับแข็ง^{48,49} ยังไม่มีรายงานทารกที่เป็นตับวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อ HCV

ตารางที่ 10.5 หน้าที่ของโปรตีนที่สร้างโดยจีโนมของไวรัสตับอักเสบซี (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

Genome region	โปรตีน	หน้าที่
5' untranslated region	-	ประกอบด้วย internal ribosomal entry site (IRES) สำหรับเริ่มต้นการสร้างโปรตีน
Core	Nucleocapsid protein	Structural protein, packaging function
E1	Envelope glycoprotein	Viral envelope proteins สำหรับ cell attachment และ entry
E2	Envelope glycoprotein	Viral envelope proteins สำหรับ cell attachment และ entry
P7	Viroporin	Ion channel
NS2	Membrane-anchored cysteine protease	Cleaves NS2 และ NS3
NS3	Serine protease-helicase	Cleaves non-structural proteins ส่วนใหญ่
NS4A	NS3 protease cofactor	Cofactor สำหรับ NS3
NS4B	Membrane remodeling protein	สร้าง replication complex
NS5A	Phosphoprotein	Interaction กับโปรตีนของคน และสร้างเป็น polymerase complex
NS5B	RNA-dependent RNA polymerase	Replication of RNA genome
3' untranslated region	-	มีความสำคัญต่อ RNA replication

ทารกและเด็กที่ติดเชื้อเรื้อรังมักไม่แสดงอาการ บางรายมีอาการที่ไม่จำเพาะ หรืออาจตรวจพบตับโตเล็กน้อย ความผิดปกตินอกเหนืออาการทางตับที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ HCV ที่พบได้ คือ โรคภูมิคุ้มกันตนเอง ตัวอย่างเช่น membranoproliferative glomerulonephritis, autoimmune thyroiditis, cryoglobulinemia และ porphyria cutanea tarda

การวินิจฉัย

การตรวจการทำงานของตับอาจพบค่า amino-transferases สูงเล็กน้อย ส่วนใหญ่ทารกที่ติดเชื้อจากแม่มีค่า aminotransferases สูงในช่วงอายุ 2-3 ขวบปีแรกโดยที่ผลเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อ HCV ควรเริ่มการตรวจคัดโรคด้วยการตรวจแอนติบอดีต่อ HCV (anti-HCV) ซึ่งข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่

1. ผล anti-HCV อาจเป็นลบได้ในช่วงแรกของการติดเชื้อ (รูปที่ 10.9)
2. อาจตรวจพบ anti-HCV ได้เป็นเวลานานหลายปีหลังหายจากการติดเชื้อแล้ว
3. อาจตรวจไม่พบ anti-HCV ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง
4. อาจตรวจพบแอนติบอดีของแม่ที่ผ่านรกมาในทารกได้นานถึง 18 เดือน จึงแนะนำให้ตรวจ anti-HCV ในเด็กที่แม่ติดเชื้อ HCV ทุกวัยหลังอายุ 18 เดือน

การยืนยันการติดเชื้อใช้การตรวจ HCV RNA ซึ่งตรวจพบได้ก่อนที่จะตรวจพบ anti-HCV เนื่องจากระยะฟักตัวของ HCV อาจนานถึง 3 เดือน จึงควรทิ้งช่วงภายหลังสัมผัสเชื้อก่อนส่งตรวจ HCV RNA

ทาง American Association for the Study of Liver Diseases และ Infectious Diseases Society of America แนะนำให้ตรวจ HCV RNA หลังอายุ 3 ปีเพื่อยืนยันการติดเชื้อเรื้อรังในเด็กที่ตรวจพบ anti-HCV หลังอายุ 18 เดือน

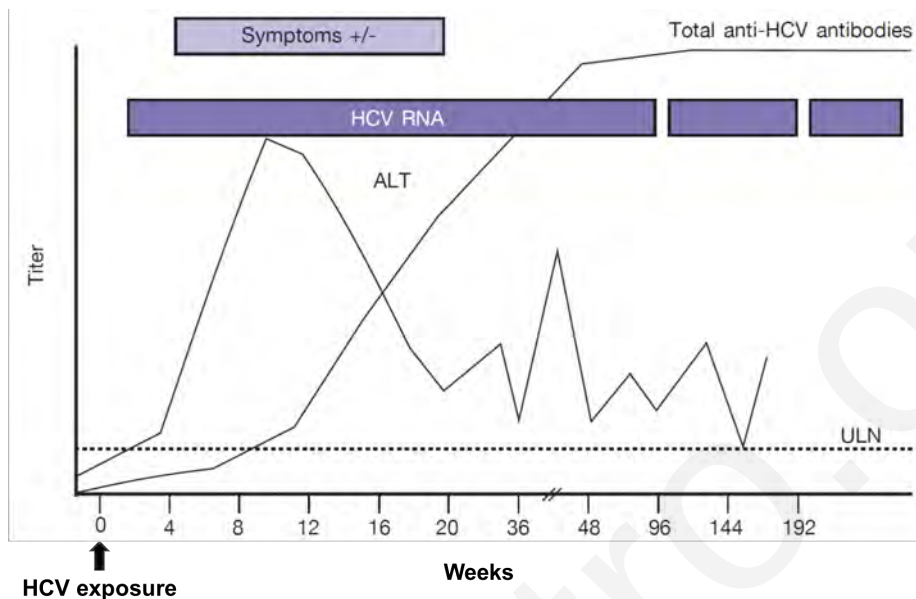
การตรวจวัด HCV RNA เชิงปริมาณ (viral load) มีประโยชน์ในการติดตามหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ส่วนการเจาะเนื้อตับ (liver biopsy) จะทำในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของโรคตับที่รุนแรงขึ้น และก่อนให้การรักษาด้วยยา

การรักษา²

ผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ HCV เรื้อรังควรได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีและซี ควรติดตามผู้ป่วยอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง โดยประเมินด้านต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

- อาการทางคลินิก
- การดำเนินโรค โดยตรวจค่าการทำงานของตับ HCV RNA, α -fetoprotein (AFP) และอัลตราซาวนด์ตับ
- โรคที่เกิดขึ้นร่วมกัน (co-morbidity)
- ระยะเวลาที่ควรเริ่มให้การรักษาและชนิดของยา
- แนะนำสมาชิกในครอบครัวเกี่ยวกับการติดต่อของโรค

เป้าหมายของการรักษาด้วยยา คือ ป้องกันการเกิดโรคตับเรื้อรังและ HCC ในเด็กที่ติดเชื้อจากแม่ไม่ควรให้ยารักษาในช่วงอายุ 3 ปีแรก เนื่องจากเด็กอาจหายจากการติดเชื้อได้เอง ในปัจจุบันมียารักษา HCV ที่มีประสิทธิภาพดี ESPGHAN จึงแนะนำให้ยารักษาในเด็กที่ติดเชื้อ HCV เรื้อรังทุกราย ควรเริ่มการรักษาโดยเร็วในผู้ป่วยที่พบมีพังผืดในตับมาก มีตับแข็ง มีความผิดปกตินอกเหนืออาการทางตับ หรือ



รูปที่ 10.9 การเปลี่ยนแปลงทางไวรัสวิทยา และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี
(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากศาสตราจารย์นายแพทย์ฟิลิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

มีโรคร่วมที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับรุนแรง เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกหรืออวัยวะ รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน⁵⁰ การเจาะเลือดตับก่อนให้การรักษาด้วยยาให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PEG-IFN- α และ ribavirin ได้แก่

- จีโนไทป์ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 2 และ 3 มีการตอบสนองต่อการรักษาดี
- Viral load ก่อนให้การรักษา ผู้ป่วยที่มี viral load สูงมากกว่า 500,000 ไอยู/มล. ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี
- ประเภทของการติดเชื้อ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อจากแม่ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี
- SNP บริเวณยีน *IL28B* ผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ C/C ของ SNP rs12979860 หรือ จีโนไทป์ T/T SNP rs8099917 มีการตอบสนองต่อการรักษาดี

ยารักษา

Pegylated interferon- α (PEG-IFN- α) และ ribavirin

แนะนำให้ใช้ได้ ในเด็กอายุมากกว่า 3 ปี ขนาดยาที่ใช้ คือ PEG-IFN- α -2b 1.5 ไมโครกรัม/กก. หรือ PEG-IFN- α -2a 100 ไมโครกรัม/ตร.ม. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ส่วนขนาดยา ribavirin คือ 15 มก./กก./วัน แบ่งให้กินวันละ 2 ครั้ง ระยะเวลาของการรักษา คือ 48 สัปดาห์ในรายที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 1 หรือ 4 และ 24 สัปดาห์ในรายที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 2 หรือ 3 การรักษาด้วย IFN ร่วมกับ ribavirin ทำให้เกิด sustained virologic response (SVR) คือ ตรวจไม่พบเชื้อหลังการรักษาครบไปแล้ว 24 สัปดาห์ ประมาณร้อยละ 46-76 การตอบสนองต่อการรักษาขึ้นกับจีโนไทป์ โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 2 และ 3 จะเกิด SVR ได้มากกว่าร้อยละ 90 ส่วนการมีดัชนีนี

มวลกายสูงหรือมีไขมันสะสมในตับเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองที่ไม่ดี

ผลข้างเคียงของ interferon แสดงในตารางที่ 10.4 ส่วนผลข้างเคียงของ ribavirin ได้แก่ เม็ดเลือดแดงแตก ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ คลื่นไส้ ไข้ นอนไม่หลับ ซึมเศร้า ล้า (fatigue) นอกจากนี้มีรายงานติดตามผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ PEG-IFN และ ribavirin พบมีการเจริญเติบโตผิดปกติโดยมี z scores ของความสูงลดลงเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา⁵¹

Direct-acting antiviral drugs (DAAs)⁵²

ปัจจุบันยากลุ่มนี้เป็นยามาตรฐานในการรักษาการติดเชื้อ HCV ในผู้ใหญ่ เนื่องจากเป็นยากิน มีผลข้างเคียงน้อย และมีประสิทธิภาพดีในการกำจัดเชื้อ HCV โดยทำให้เกิด SVR 12 คือ ตรวจไม่พบเชื้อ

หลังการรักษาครบไปแล้ว 12 สัปดาห์ได้สูงมากกว่าร้อยละ 95 ชนิดของยา DAAs แสดงในตารางที่ 10.6 แต่มียาในกลุ่มนี้เพียง 2 ชนิดที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยเด็ก^{50,53} (ตารางที่ 10.7)

การปลูกถ่ายตับ

พบผู้ป่วยเด็กที่ต้องรับการปลูกถ่ายตับเนื่องจากเป็นโรคตับระยะสุดท้ายจากการติดเชื้อ HCV ได้น้อย รายงานผู้ป่วยเด็กที่รับการปลูกถ่ายตับจากการติดเชื้อ HCV จำนวน 67 คนพบอัตราการรอด (survival rate) ของผู้ป่วยและ allograft ที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 72 และ 55⁵⁵ พบการกลับมีอาการโรค (recurrence) ของการติดเชื้อ HCV หลังปลูกถ่ายตับได้บ่อย ซึ่งสามารถป้องกันได้ด้วยยากลุ่ม DAAs

ตารางที่ 10.6 ยา direct-acting antiviral drugs (DAAs) ที่ใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบซี (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 52)

ชนิดของยา DAAs	ชื่อยา (จีโนไทป์ที่ตอบสนองต่อการรักษา)
NS3/4A protease inhibitors	● Glecaprevir (1-6) ● Paritaprevir (1, 4) ● Simeprevir (1, 4) ● Grazoprevir (1, 4)
Nucleotide NS5B polymerase inhibitors	Sofosbuvir (1-4)
NS5A inhibitors	● Ombitasvir (1, 4) ● Daclatasvir (1, 2, 3) ● Elbasvir (1, 4) ● Ledipasvir (1, 4) ● Velpatasvir (1-6)
Non-nucleoside NS5B polymerase inhibitors	● Dasabuvir (1)

ตารางที่ 10.7 การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในเด็กที่ประกอบด้วย direct-acting antiviral drugs (DAAs) ซึ่งได้รับการรับรองในยุโรปและสหรัฐอเมริกา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 50, 53)

ยา	อายุ	ขนาดยา	จีโนไทป์	ระยะเวลาของการรักษา
Sofosbuvir + ribavirin	มากกว่า 12 ปี	400 มก./วัน	2	12 สัปดาห์ ¹
		(ขนาดยา ribavirin แสดงในตารางที่ 10.8)	3	24 สัปดาห์ ¹
Ledipasvir/sofosbuvir	มากกว่า 12 ปี	90/400 มก./วัน	1	12 สัปดาห์ ² หรือ 24 สัปดาห์ ³
			4-6	12 สัปดาห์ ¹

¹ ในรายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (treatment-naive) หรือไม่ตอบสนองต่อ interferon ± ribavirin ร่วมกับไม่มีตับแข็ง หรือมีตับแข็งระยะ compensated (Child-Pugh A)

² ในรายที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ร่วมกับไม่มีตับแข็ง หรือมีตับแข็งระยะ compensated

³ ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อ interferon ± ribavirin ร่วมกับมีตับแข็งระยะ compensated

ตารางที่ 10.8 ขนาดยา ribavirin ที่ให้ร่วมกับ sofosbuvir ในเด็กอายุมากกว่า 12 ปี (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 54)

น้ำหนักตัว (กก.)	ขนาดยา ribavirin (แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)
น้อยกว่า 47	15 มก./กก./วัน
47-49	600 มก./วัน
50-65	800 มก./วัน
66-80	1000 มก./วัน
มากกว่า 80	1200 มก./วัน

การป้องกัน

ยังไม่มีข้อมูลยืนยันประโยชน์อย่างชัดเจนของการผ่าท้องทำคลอด (cesarean section) ในการลด vertical transmission แม่ที่ติดเชื้อ HCV ยังสามารถ

ให้นมแม่ได้ตามปกติ ในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HCV เนื่องจากเชื้อมีหลายจีโนไทป์ มี quasi-species และไม่มีแอนติเจนที่กระตุ้นให้สร้าง neutralizing antibodies

สรุป

โดยทั่วไปการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและอีอาจทำให้มีอาการอย่างเฉียบพลันที่ไม่รุนแรงและมักหายได้เอง การรักษาจึงเป็นเพียงการประคับประคอง ส่วนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีอาจทำให้เกิดตับอักเสบริื้อรัง ตับแข็ง หรือมะเร็งเซลล์ตับได้ การให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีแก่ทารกแรกเกิดทุกคน

และการคัดกรองเลือดบริจาคช่วยลดความชุกของการติดเชื้อลงไปได้มาก มีความพยายามอย่างต่อเนื่องในการวิจัยและพัฒนายาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดตับแข็งหรือมะเร็งเซลล์ตับ ยาเหล่านี้มีประสิทธิภาพในการรักษาดีในผู้ใหญ่จึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กด้วยเช่นกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Chugh A, Maximov M, Perlman M, Gonzalez-Peralta RP. Viral hepatitis in children: A through E. *Pediatr Ann* 2016;45:e420-e6.
2. Abdel-Hady M, Tong CYW. Viral hepatitis. In: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 191-210.
3. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chumdermpadetsuk S. Changing seroepidemiology of hepatitis A virus infection in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993;24:250-4.
4. Viranuvatti V, Hemindra P, Chainuvati T. Anti-HAV in Thai population. *J Med Assoc Thai* 1982;65:379-82.
5. Chatchatee P, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Declining hepatitis A seroprevalence among medical students in Bangkok, Thailand, 1981-2001. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002;20:53-6.
6. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Vimolkeij T, Chongsrisawat V. Prevalence of infection with hepatitis A virus among primary-school children in Bangkok, Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 1997;91:119-20.
7. Chatproedprai S, Chongsrisawat V, Chatchatee P, Theamboonlers A, Yoocharoen P, Warinsathien P, et al. Declining trend in the seroprevalence of infection with hepatitis A virus in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol* 2007;101:61-8.
8. Sa-nguanmoo P, Posuwan N, Vichaiwattana P, Vuthitanachot V, Saelao S, Foonoi M, et al. Declining trend of hepatitis A seroepidemiology in association with improved public health and economic status of Thailand. *PLoS One* 2016;11:e0151304.
9. Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Prevalence of hepatitis A virus infection in children with biliary atresia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35:959-61.
10. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Vimolkeij T, Nantasook J. High prevalence of antibody against hepatitis A virus in an institution for the mentally handicapped. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1997;15:89-92.
11. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Jantaradsamee P, Chutsirimongkol S, Tangkijvanich P. Clinical features and molecular characterization of hepatitis A virus outbreak in a child care center in Thailand. *J Clin Virol* 2005;32:24-8.

12. Sridhar S, Teng JLL, Chiu TH, Lau SKP, Woo PCY. Hepatitis E virus genotypes and evolution: emergence of camel hepatitis E variants. *Int J Mol Sci* 2017;18.
13. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E pathogenesis. *Viruses* 2016;8.
14. Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med* 2014;6:45-59.
15. Unzueta A, Rakela J. Hepatitis E infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2014;20:15-24.
16. Melgaco JG, Gardinali NR, de Mello VDM, Leal M, Lewis-Ximenez LL, Pinto MA. Hepatitis E: update on prevention and control. *Biomed Res Int* 2018;2018:5769201.
17. Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Management of chronic hepatitis B and C virus infections. *Indian J Pediatr* 2002;69:149-54.
18. Louisirirochanakul S, Olinger CM, Arunkaewchaemsri P, Poovorawan Y, Kanoksinsombat C, Thongme C, et al. The distribution of hepatitis B virus genotypes in Thailand. *J Med Virol* 2012;84:1541-7.
19. Chongsrisawat V, Thawornsuk N, Theamboonlers A, Louisirirochanakul S, Poovorawan Y. Hepatitis B virus DNA in unusual serological profiles of hepatitis B surface antigen-positive sera. *Viral Immunol* 2006;19:623-9.
20. Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Theamboonlers A, Tharmaphornpilas P, Warinsathien P, Sinlaparatsamee S, et al. Hepatitis B seroprevalence in Thailand: 12 years after hepatitis B vaccine integration into the national expanded programme on immunization. *Trop Med Int Health* 2006;11:1496-502.
21. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-Nguanmoo P, Wasitthankasem R, Vichaiwattana P, Klinfueng S, et al. The success of a universal hepatitis B immunization program as part of Thailand's EPI after 22 years' implementation. *PLoS One* 2016;11:e0150499.
22. Noppornpanth S, Sathirapongsasuti N, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Detection of HBsAg and HBV DNA in serum and saliva of HBV carriers. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31:419-21.
23. Coppola N, Onorato L, Minichini C, Di Caprio G, Starace M, Sagnelli C, et al. Clinical significance of hepatitis B surface antigen mutants. *World J Hepatol* 2015;7:2729-39.
24. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
25. Defresne F, Sokal E. Chronic hepatitis B in children: therapeutic challenges and perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:368-71.
26. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013;59:814-29.
27. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Ann Transl Med* 2017;5:37.
28. Jonas MM, Kelly D, Pollack H, Mizerski J, Sorbel J, Frederick D, et al. Efficacy and safety of long-term adefovir dipivoxil therapy in children with chronic hepatitis B infection. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:578-82.

29. Wirth S, Zhang H, Hardikar W, Schwarz KB, Sokal E, Yang W, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) in children with chronic hepatitis B: The PEG-B-ACTIVE Study. *Hepatology* 2018.
30. Chien YC, Jan CF, Chiang CJ, Kuo HS, You SL, Chen CJ. Incomplete hepatitis B immunization, maternal carrier status, and increased risk of liver diseases: a 20-year cohort study of 3.8 million vaccinees. *Hepatology* 2014;60:125-32.
31. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Sanpavat S, Chongsrisawat V, Willems P, Safary A. Comparison study of combined DTPw-HB vaccines and separate administration of DTPw and HB vaccines in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999;17:113-20.
32. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Crasta PD, Messier M, Hardt K. Long-term anti-HBs antibody persistence following infant vaccination against hepatitis B and evaluation of anamnestic response: a 20-year follow-up study in Thailand. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1679-84.
33. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Bock HL, Leyssen M, Jacquet JM. Persistence of antibodies and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after infant vaccination in Thailand. *Vaccine* 2010;28:730-6.
34. Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Khwanjaipanich S, Owatanapanich S, Sinlaparatsamee S, Poovorawan Y. Humoral immune response following hepatitis B vaccine booster dose in children with and without prior immunization. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31:623-6.
35. Sintusek P, Posuwan N, Wanawongsawad P, Jitraruch S, Poovorawan Y, Chongsrisawat V. High prevalence of hepatitis B-antibody loss and a case report of de novo hepatitis B virus infection in a child after living-donor liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2018;24:752-62.
36. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Leroux-Roels G, Kuriyakose S, Leyssen M, et al. Evidence of protection against clinical and chronic hepatitis B infection 20 years after infant vaccination in a high endemicity region. *J Viral Hepat* 2011;18:369-75.
37. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Vimalkeji L, Yano M. Is there evidence for intrauterine HBV infection in newborns of hepatitis B carrier mothers? *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28:365-9.
38. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Sanpavat S. Molecular analysis of the a determinant of HBsAg in children of HBeAg-positive mothers upon failure of postexposure prophylaxis. *Int J Infect Dis* 1998;2:216-20.
39. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med* 2018;378:911-23.
40. Sellier PO, Maylin S, Brichler S, Bercot B, Lopes A, Chopin D, et al. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country. *Liver Int* 2018;38:611-8.
41. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:271-81.

42. Theamboonlers A, Hansurabhanon T, Verachai V, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Hepatitis D virus infection in Thailand: HDV genotyping by RT-PCR, RFLP and direct sequencing. *Infection* 2002;30:140-4.
43. Nouredin M, Gish R. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:365.
44. Wasitthanasem R, Posuwan N, Vichaiwattana P, Theamboonlers A, Klinfueng S, Vuthitanachot V, et al. Decreasing hepatitis C virus infection in Thailand in the past decade: evidence from the 2014 National Survey. *PLoS One* 2016;11:e0149362.
45. Sunanchaikarn S, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Tharmaphornpilas P, Warinsathien P, et al. Seroepidemiology and genotypes of hepatitis C virus in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007;25:175-82.
46. Yeung CY, Lee HC, Chan WT, Jiang CB, Chang SW, Chuang CK. Vertical transmission of hepatitis C virus: current knowledge and perspectives. *World J Hepatol* 2014;6:643-51.
47. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:45-51.
48. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol* 2003;98:660-3.
49. Mohan P, Colvin C, Glymph C, Chandra RR, Kleiner DE, Patel KM, et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J Pediatr* 2007;150:168-74, 74.e1.
50. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnle J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:505-15.
51. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lacaille F, et al. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:89-94.
52. Ponziani FR, Mangiola F, Binda C, Zocco MA, Siciliano M, Grieco A, et al. Future of liver disease in the era of direct acting antivirals for the treatment of hepatitis C. *World J Hepatol* 2017;9:352-67.
53. Indolfi G, Serranti D, Resti M. Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:298-304.
54. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102-10.
55. Barshes NR, Udell IW, Lee TC, O'Mahony CA, Karpen SJ, Carter BA, et al. The natural history of hepatitis C virus in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1119-23.

โรคภูมิต้านทานต่อตับตนเอง

Autoimmune Liver Disease

วรสุม จงศรีสวัสดิ์

บทนำ¹

โรคภูมิต้านทานต่อตับตนเอง (autoimmune liver disease, AILD) คือ โรคตับที่ประกอบด้วย การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบ mononuclear cell จำนวนมากที่บริเวณ portal tract เรียกว่า interface hepatitis ร่วมกับการตรวจเลือดพบค่าเอนไซม์ aminotransferases, immunoglobulin G (IgG) สูง และตรวจพบ autoantibodies โดยไม่ทราบสาเหตุ โรคภูมิต้านทานต่อตับตนเองในเด็กแบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่ โรคตับอักเสบจากภูมิต้านทานตนเอง (autoimmune hepatitis, AIH) โรคท่อน้ำดีอักเสบจากภูมิต้านทานตนเอง (autoimmune sclerosing cholangitis, ASC) หรือ AIH/sclerosing cholangitis overlap syndrome และ AIH ที่เกิดขึ้นหลังปลูกถ่ายตับ (de novo AIH after liver transplantation, d-AIH)

ระบาดวิทยา²

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบความชุกของโรค AIH ประมาณ 1 ต่อประชากร 200,000 คน ส่วนการศึกษาผู้ป่วยเด็กในคลินิกโรคตับที่โรงพยาบาล King's College พบความชุกของโรค AIH เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 2.3 ในช่วงทศวรรษที่ 90 เป็นร้อยละ 12 ในช่วงต้นคริสต์ศตวรรษที่ 21 พบโรค AIH ในเพศหญิงมากกว่าชายประมาณ 3 เท่า ส่วนโรค ASC พบในเพศชายเท่ากับหญิง การศึกษาในเด็กที่เป็น AILD จำนวน 55 คน พบเป็น ASC ประมาณร้อยละ 50³

พยาธิกำเนิด²

โรคภูมิต้านทานต่อตับตนเองเกิดจาก uncontrolled cellular (T-cell) และ humoral (B-cell) autoimmune response ต่อเซลล์ตับและ

ท่อน้ำดี ยังไม่ทราบสาเหตุที่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการนี้ มีหลักฐานสนับสนุนบทบาทของปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมต่อพยาธิกำเนิดของโรค

ปัจจัยทางพันธุกรรม^{1,2}

ยีนที่ทำให้มีโอกาสดเกิดโรค AIH ได้ เช่น ยีน human leukocyte antigen (HLA) *DRB1*03*, *DRB1*0301*, *DRB1*0701* ซึ่งอยู่ในกลุ่ม major histocompatibility complex (MHC) class II ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนต่อ CD4 T cells และกระตุ้นให้เกิดการอักเสบตามมา โดยผู้ป่วยที่เป็น AIH ชนิดที่ 1 มีความสัมพันธ์กับการมี *HLA-DRB1*03* และ *DRB1*1301* ส่วนผู้ป่วยที่เป็น AIH ชนิดที่ 2 มีความสัมพันธ์กับการมี *HLA-DRB1*0301*, *DRB1*0701* และ *DRB1*15* นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี *DRB1*0701* จะมีการดำเนินโรคที่รุนแรง และผู้ที่มี homozygous HLA DR3 มีโอกาสเป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองเพิ่มขึ้น⁴ ยีนอื่นที่อาจเกี่ยวข้องกับโรค AIH ได้แก่ ยีนใน HLA class III ซึ่งทำหน้าที่สร้าง complement ชนิด C4 และยีน tumor necrosis factor-alpha ผู้ป่วยโรค autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) ซึ่งมีการกลายพันธุ์ของยีน *AIRE1* ประมาณร้อยละ 20 มี AIH ชนิดที่ 2 ร่วมด้วย⁵ ส่วนยีนที่ทำให้มีโอกาสดเกิดโรค ASC ได้ คือ *HLA-DRB1*1301*

ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม^{2,6}

ไวรัสหรือยาบางชนิดมีความเหมือนทางโมเลกุล (molecular mimicry) กับเซลล์ตับ อาจชักนำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันทำให้เกิด AILD ในผู้ที่มี

พันธุกรรมที่มีแนวโน้มเป็นโรค

อาการทางคลินิก¹

โรค AIH

โรค AIH แบ่งเป็น 2 ชนิดตามชนิดของ autoantibodies คือ ชนิดที่ 1 มี anti-nuclear antibody (ANA) และ/หรือ anti-smooth muscle antibody (SMA) เป็นบวก และชนิดที่ 2 มี anti-liver/kidney microsomal type 1 (anti-LKM1) และ/หรือ anti-liver cytosol type 1 (anti-LC-1) เป็นบวก โดยชนิดที่ 1 พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ส่วนชนิดที่ 2 พบในเด็กเป็นส่วนใหญ่ AIH 2 ชนิดนี้มีความรุนแรงของโรคและผลการรักษาไม่แตกต่างกัน ลักษณะทางคลินิกของ AIH 2 ชนิดนี้แสดงในตารางที่ 11.1

ผู้ป่วยโรค AIH มีอาการทางคลินิกหลากหลาย ไม่จำเพาะเจาะจง บางรายมีอาการของตับอักเสบเฉียบพลัน ได้แก่ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้องก่อนจะมีอาการตัวเหลือง ปัสสาวะเหลืองเข้ม และอุจจาระสีซีด บางรายมีอาการของตับวายเฉียบพลันโดยอาจมีอาการทางสมอง (hepatic encephalopathy) ประมาณ 2 สัปดาห์ถึง 2 เดือน หลังจากมีอาการทางตับ ผู้ป่วยบางรายเกิดอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป (insidious onset) โดยมีอาการอ่อนเพลีย ตัวเหลืองกลับเป็นซ้ำ (relapsing jaundice) ปวดศีรษะ เบื่ออาหาร และน้ำหนักลดเป็นเวลานาน ประมาณ 6 เดือนถึง 2 ปีก่อนได้รับการวินิจฉัยโรค ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีตัวเหลือง แต่มีอาการของภาวะตับแข็งและความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) ได้แก่ อาเจียนเป็นเลือดจากหลอดเลือดดำชดในหลอดอาหาร เลือดออกง่าย ท้องรุ่ม

ตารางที่ 11.1 ลักษณะทางคลินิกของ autoimmune hepatitis (AIH) ชนิดที่ 1, 2 และ autoimmune sclerosing cholangitis (ASC) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

	Type 1 AIH	Type 2 AIH	ASC
อายุมัธยฐาน (ปี)	11	7	12
เพศหญิง (ร้อยละ)	75	75	55
อาการแสดง (ร้อยละ)			
- ตับอักเสบเฉียบพลัน	47	40	37
- ตับวายเฉียบพลัน	3	25	0
- เกิดอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป (insidious onset)	38	25	37
- ภาวะแทรกซ้อนของความดันพอร์ทัลสูง	12	10	26
พบร่วมกับ inflammatory bowel disease (ร้อยละ)	20	12	44
ประวัติโรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตนเอง (autoimmune disease) ในครอบครัว (ร้อยละ)	43	40	37
HLA alleles ที่พบเพิ่มขึ้น			
- HLA-DR*0301	✓	-	-
- HLA-DR*0701	-	✓	-
- HLA-DR*1301	-	-	✓
Autoantibody ที่พบ (ร้อยละ)			
- ANA/SMA	100	25	96
- Anti-LKM-1	0	100	4
- pANCA	45	11	74
- Anti-SLA	58	58	41
ผลตรวจเลือด (ร้อยละ)			
- ระดับ IgG สูง	84	75	89
- Partial IgA deficiency	9	45	5
- ระดับ C4 ต่ำ	89	83	70
ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับ (ร้อยละ)			
- Interface hepatitis	92	94	60
- ท่อน้ำดีผิดปกติ	28	6	31
- ตับแข็ง	69	38	15
โรคสงบหลังรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน (ร้อยละ)	97	87	89

ANA, anti-nuclear antibody; C4, C4 component of complement; HLA, human leukocyte antigen; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; anti-LKM-1, anti-liver kidney microsomal antibody type 1; pANCA, perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody; anti-SLA, anti-soluble liver antigen antibody; SMA, anti-smooth muscle antibody

เรื้อรัง หรือน้ำหนักลด บางรายอาจพบโดยบังเอิญจากการตรวจเลือดพบค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ การตรวจร่างกายมักพบลักษณะของโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ spider nevi, palmar erythema, leukonychia หรือ striae ตับค่อนข้างแข็ง และม้ามโต การดำเนินโรคของ AIH มีความผันแปร (fluctuating) ผู้ป่วยอาจมีอาการตับอักเสบกำเริบขึ้น (flare) สลับกับโรคสงบที่เกิดขึ้นได้เอง (spontaneous remission) ทำให้ผู้ป่วยมักได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้องล่าช้า

โรค ASC

ผู้ป่วยโรค ASC มีลักษณะทางคลินิกเหมือน AIH (ตารางที่ 11.1) คือ อาจมีอาการปวดท้อง น้ำหนักลด และตัวเหลืองเป็น ๆ หาย ๆ (intermittent jaundice) ตรวจพบ autoantibodies โดยเฉพาะ ANA และ SMA, hypergammaglobulinemia และ interface hepatitis ในช่วงแรกผู้ป่วยมักมีค่า alkaline phosphatase (ALP) หรือ γ -glutamyltransferase (GGT) อยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงต้องตรวจเพิ่มเติมด้วยการถ่ายภาพรังสีท่อน้ำดี (cholangiography) จึงจะ

วินิจฉัยโรค ASC ได้ ผู้ป่วยโรค AIH อาจมีการดำเนินโรคกลายเป็น ASC ในภายหลังซึ่งอาจเป็นเพราะทั้งสองโรคนี้มีพยาธิกำเนิดเหมือนกัน

ลักษณะของโรค ASC ประกอบด้วยอาการอักเสบเรื้อรัง ร่วมกับมีพังผืดที่ท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับ ทำให้ท่อน้ำดีตีบและขยายขนาดเป็นบางตำแหน่ง ส่งผลให้เกิดโรคตับเรื้อรังและ biliary cirrhosis ในกรณีที่ท่อน้ำดีมีความผิดปกติจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยา แต่ไม่พบความผิดปกติจากการถ่ายภาพรังสีท่อน้ำดี เรียกภาวะนี้ว่า small duct disease ซึ่งมักพบในระยะแรก ๆ ของโรค อาจพบ ASC ร่วมกับโรคอื่น ๆ ดังแสดงในตารางที่ 11.2 โดยโรค ASC มักพบ IBD ร่วมด้วยบ่อยกว่าโรค AIH ผู้ป่วยที่มี IBD อาจไม่มีอาการทางลำไส้ ดังนั้นควรส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารในผู้ป่วยโรค ASC ทุกราย

ความผิดปกติที่พบร่วม

ผู้ป่วยโรค AILD อย่างน้อยร้อยละ 20 พบมีโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง (autoimmune disease) ร่วมด้วย^{1,7} ดังแสดงในตารางที่ 11.2

ตารางที่ 11.2 โรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองที่อาจพบร่วมกับโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1, 7)

โรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองที่อาจพบร่วม

- | | |
|--|-------------------------------|
| - Graves disease | - Celiac disease |
| - Insulin-dependent diabetes | - Inflammatory bowel disease |
| - Sjogren syndrome | - Behcet disease |
| - Glomerulonephritis | - Hemolytic anemia |
| - Urticaria pigmentosa ใน AIH ชนิดที่ 1 | - Idiopathic thrombocytopenia |
| - Thyroiditis, vitiligo, hypoparathyroidism และ Addison disease ใน AIH ชนิดที่ 2 | |

การวินิจฉัย

อาศัยลักษณะอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังต่อไปนี้

การตรวจเลือด⁸

ผลการตรวจเลือดในโรค AIH ไม่มีความจำเพาะ มักพบเอนไซม์ aminotransferases สูงขึ้น ส่วน ALP และ GGT มักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูงเล็กน้อย ค่าบิลิรูบินไม่แน่นอน (variable) ระดับอัลบูมินมักจะต่ำ ในกรณีเป็นโรคตับเรื้อรังหรือตับวาย อาจพบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ผู้ป่วย AIH ชนิดที่ 1 พบมีอัลบูมินต่ำในเลือดและ prothrombin time ยาวนานประมาณร้อยละ 53 ในขณะที่พบความผิดปกตินี้ในผู้ป่วย AIH ชนิดที่ 2 ประมาณร้อยละ 30¹ ผู้ป่วย AIH ประมาณร้อยละ 80 พบมี IgG สูง ดังนั้นผู้ป่วยที่มี IgG อยู่ในเกณฑ์ปกติก็ยังคงอาจเป็นโรค AIH ได้

ส่วนการตรวจการทำงานของตับในโรค ASC ไม่ช่วยในการแยกโรค AIH ผู้ป่วยโรค ASC ในระยะแรกอาจมีค่าบิลิรูบิน ALP และ GGT อยู่ในเกณฑ์ปกติ มักพบเอนไซม์ aminotransferases สูงขึ้น

ผู้ป่วย AILD ส่วนใหญ่ตรวจพบ autoantibodies เช่น ANA, SMA, anti-LKM-1, anti-LC-1 และ/หรือ anti-SLA ขึ้นกับชนิดของ AILD (ตารางที่ 11.1) โดยโรค ASC มักพบมี ANA และ SMA เหมือนกับโรค AIH ชนิดที่ 1

การตรวจด้วยอัลตราซาวนด์

ในโรค ASC อาจพบท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับขยายขนาดขึ้น ตับมี heterogeneous หรือ nodular echotexture เข้าได้กับตับแข็ง หรืออาจ

พบลักษณะของความดันพอร์ทัลสูง เช่น ม้ามโต ท้องมาน และหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหาร หรือกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามผู้ป่วยโรค ASC อาจไม่พบความผิดปกติจากการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ โดยเฉพาะในระยะแรกของโรค

การถ่ายภาพรังสีท่อน้ำดี

เป็นการตรวจที่ช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรค ASC โดยอาจพบความผิดปกติดังต่อไปนี้

- Irregularity ของท่อน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับ
- ท่อน้ำดีขยายขนาดเป็นหย่อม ๆ (focal saccular dilation)
- ท่อน้ำดีตีบเป็นช่วง ๆ ทำให้มีลักษณะเหมือนลูกปัด (beaded appearance)
- ถุงน้ำดีมีขนาดใหญ่ผิดปกติ
- ท่อน้ำดีร่วม (common bile duct) ขยายขนาด

การถ่ายภาพรังสีท่อน้ำดีอาจใช้วิธี endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) หรือ magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) ซึ่งเป็นการตรวจที่ไม่รุกราน (noninvasive) และไม่ต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญในการทำ ERCP

การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับ¹

การเจาะเนื้อตับเป็นการตรวจที่จำเป็นในการยืนยันการวินิจฉัยโรค AIH ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่จำเพาะต่อโรค ได้แก่ พบ mononuclear และ plasma cell ปริมาณมากสะสมที่บริเวณพอร์ทัลและกระจายเข้าไปใน liver lobule ร่วมกับพบเซลล์ตับตายที่รอบ ๆ lobule และมี erosion ของ limiting plate เรียกความผิดปกตินี้ว่า “interface hepatitis”

(รูปที่ 4.9) อาจพบโครงสร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพันผิดปกติ (connective tissue collapse) ซึ่งเกิดจากมีเซลล์ตาย ถ้าความผิดปกตินี้ลุกลามจากบริเวณพอร์ทัลเข้าไปใน lobule เรียกว่า “bridging collapse” นอกจากนี้ยังอาจพบเซลล์ตับมี regeneration ร่วมกับ “rosette” formation พบตับแข็งประมาณร้อยละ 69 ในผู้ป่วย AIH ชนิดที่ 1 และร้อยละ 38 ในชนิดที่ 2 ผู้ป่วยที่มีอาการตับวายเฉียบพลันอาจพบลักษณะ multi-acinar หรือ pan-acinar collapse ซึ่งเกิดจากมีเซลล์ตับตายปริมาณมาก

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่จำเพาะต่อโรค ASC ได้แก่ fibrous obliterative cholangitis with

periductular fibrosis แต่ในระยะแรกของโรคอาจพบความผิดปกติคล้ายกับโรค AIH

International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัยโรค AIH⁹ ดังแสดงในตารางที่ 11.3 อย่างไรก็ตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคนี้อาจไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในผู้ป่วยเด็กซึ่งมักมี autoantibodies titer ต่ำกว่าค่า cut-off ในผู้ใหญ่ อีกทั้งเกณฑ์นี้ยังไม่สามารถแยกโรค AIH และ ASC ได้ ต้องตรวจเพิ่มเติมด้วยการถ่ายภาพรังสีท่อน้ำดี ดังนั้นในเด็กอาจใช้ค่า cut-off ต่ำลง เช่น 1/20 สำหรับ ANA, SMA และ 1/10 สำหรับ anti-LKM-1, anti-liver cytosol type 1 antibody (anti-LC-1)¹⁰

ตารางที่ 11.3 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

	ค่า cut-off	คะแนน
ANA หรือ SMA	มากกว่าหรือเท่ากับ 1:40	1
ANA หรือ SMA หรือ anti-LKM-1 หรือ SLA	มากกว่าหรือเท่ากับ 1:80 มากกว่าหรือเท่ากับ 1:40 ผลบวก	2
Immunoglobulin G	มากกว่าขีดจำกัดบนของค่าปกติ (upper limit of normal)	1
	มากกว่า 1.1 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ	2
จุลพยาธิวิทยาของตับ*	เข้าได้กับ AIH	1
	ตรงแบบของ AIH	2
ไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ	ใช่	2

คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 6: probable AIH; มากกว่าหรือเท่ากับ 7: definite AIH

*เข้าได้กับ (compatible with) AIH คือ พบ lymphocytic infiltrate, chronic hepatitis ส่วนตรงแบบ (typical) ของ AIH ต้องประกอบด้วยความผิดปกติทั้ง 3 ชนิด คือ interface hepatitis, rosette formation และ emperipolesis (lymphocytes สะสมในเซลล์ตับ)

ANA, anti-nuclear antibody; SMA, anti-smooth muscle antibody; anti-LKM-1, anti-liver kidney microsomal antibody type 1; anti-SLA, anti-soluble liver antigen antibody; IgG, immunoglobulin G; AIH, autoimmune hepatitis

การวินิจฉัยแยกโรค

ในโรค AIH ต้องให้การวินิจฉัยแยกจากโรคที่ทำให้เกิดตับอักเสบในเด็กโต ได้แก่ sclerosing cholangitis ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส ตับอักเสบเฉียบพลันจากการติดเชื้อ การบาดเจ็บของตับจากยา (drug-induced liver injury) โรคตับ

เมแทบอลิก เช่น โรควิลสัน (Wilson disease) และโรคตับคั่งไขมัน (nonalcoholic fatty liver disease) ส่วนโรค ASC ต้องให้การวินิจฉัยแยกจากโรค AIH และโรคอื่น ๆ ที่พบ sclerosing cholangitis¹¹ ดังแสดงในตารางที่ 11.4

ตารางที่ 11.4 โรคหรือภาวะที่พบ sclerosing cholangitis ในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 11)

โรคหรือภาวะ	
Primary sclerosing cholangitis	
สัมพันธ์กับ IBD	Ulcerative colitis, Crohn disease, indeterminate colitis
สัมพันธ์กับโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง	Autoimmune sclerosing cholangitis, autoimmune pancreatitis, celiac disease, thyroiditis, lupus, psoriasis เบาหวาน
ไม่ทราบสาเหตุ	Neonatal sclerosing cholangitis, Kabuki syndrome
Secondary sclerosing cholangitis	
นิวในท่อน้ำดี	Sickle cell anemia, parenteral nutrition-associated
ภูมิคุ้มกันบกพร่อง (มักสัมพันธ์กับ infectious cholangitis)	X-linked hyper-IgM, agammaglobulinemia, combined immunodeficiency, Wiskott-Aldrich syndrome เอดส์
การติดเชื้อ	Recurrent acute bacterial cholangitis, <i>E. coli</i> O157:H7 enterocolitis, Cryptosporidium, septic shock
เนื้องอก	Langerhans cell histiocytosis, Hodgkin disease
การบาดเจ็บ	Caustic injury ท่อน้ำดีตีบภายหลังผ่าตัด
อื่น ๆ	Cystic fibrosis, MDR3 deficiency

การรักษา¹⁰

เป้าหมายของการรักษา คือ ทำให้อาการทางคลินิกดีขึ้น ทำให้โรคสงบ (remission) และช่วยให้มีชีวิตรอดยืนยาวขึ้น (prolong survival) การประเมิน

โรคสงบประกอบด้วย 3 ประการดังต่อไปนี้

- อาการทางคลินิก (clinical remission)
 - ผลตรวจเลือด (biochemical remission)
- คือ ค่าเอนไซม์ aminotransferases และ IgG อยู่ใน



เกณฑ์ปกติ autoantibodies titer เป็นลบหรือต่ำ (ANA และ SMA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1:20, anti-LKM-1 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1:10)

- ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับ (histological remission) คือ ไม่พบการอักเสบ

ผู้ป่วยอาจมีโรคสงบเมื่อพิจารณาจากอาการทางคลินิกและผลตรวจเลือด แต่ยังคงมีตับอักเสบเมื่อตรวจทางจุลพยาธิวิทยา

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ขึ้นกับความรุนแรงของโรคขณะที่มารับการรักษา ถึงแม้ผู้ป่วย AIH ร้อยละ 40-80 พบมีตับแข็งตั้งแต่วินิจฉัย แต่ผู้ป่วยมักมีการตอบสนองต่อการรักษาดี ยกเว้นในรายที่มีตับวายเฉียบพลันและมีอาการทางสมอง มักต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยโรค AIH มากกว่าร้อยละ 80 จะอยู่ในระยะโรคสงบหลังการรักษา¹² มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรค AIH ร้อยละ 95 มี portal inflammation และปริมาณพังผืดลดลงภายหลังการรักษานานประมาณ 4 ปี¹³

การเป็นโรคกลับ (relapse) ระหว่างการรักษา คือ มีค่าเอนไซม์ aminotransferases เพิ่มขึ้นหลังจากเข้าสู่ระยะโรคสงบแล้ว พบได้ประมาณร้อยละ 40 สาเหตุของการเป็นโรคกลับที่พบบ่อย คือ การกินยาไม่สม่ำเสมอ (non-adherence) ซึ่งมักพบในวัยรุ่น การรักษา คือ เพิ่มขนาดของยากดภูมิคุ้มกัน อาจต้องให้สเตียรอยด์ขนาดสูง (steroid pulses)

การรักษาโรค AIH

การรักษาลำดับแรก คือ เพรดนิโซโลนขนาดเริ่มต้น 2 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 60 มก./วัน) เมื่อค่าเอนไซม์ aminotransferases ลดลงจึงค่อย ๆ ลดขนาดยาลงภายใน 6-8 สัปดาห์จนเหลือประมาณ

2.5-5 มก./วัน ในช่วง 6-8 สัปดาห์แรกของการรักษา ควรตรวจติดตามค่าเอนไซม์ aminotransferases ทุกสัปดาห์เพื่อพิจารณาปรับลดขนาดยา ซึ่งจะช่วยลดผลข้างเคียงของสเตียรอยด์ ค่าเอนไซม์ aminotransferases มักกลับเป็นปกติหลังรักษาแล้วหลายเดือน การศึกษาที่โรงพยาบาล King's College พบว่าใช้เวลาประมาณ 6 เดือนในผู้ป่วย AIH ชนิดที่ 1 และ 9 เดือนในผู้ป่วย AIH ชนิดที่ 2¹

มักใช้ยา azathioprine ร่วมด้วยเพื่อหลีกเลี่ยงการใช้สเตียรอยด์ขนาดสูงเป็นเวลานาน (steroid sparing) โดยเริ่มให้เมื่อค่าเอนไซม์ aminotransferases ไม่ลดลงหลังจากได้สเตียรอยด์เพียงอย่างเดียวประมาณ 8 สัปดาห์ ขนาดยา azathioprine เริ่มที่ 0.5 มก./กก./วันแล้วเพิ่มขึ้นได้ถึง 2-2.5 มก./กก./วัน ในบางสถาบันเริ่มให้ azathioprine หลังให้สเตียรอยด์ประมาณ 2-3 สัปดาห์ หรือให้ร่วมกับสเตียรอยด์ตั้งแต่แรก ยา azathioprine มีฤทธิ์เป็นพิษต่อดับ (hepatotoxic) จึงควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีตัวเหลืองมาก ผลข้างเคียง คือ กดไขกระดูก ทำให้มีเม็ดเลือดขาวต่ำ เลือดจาง หรือเกล็ดเลือดต่ำ บางรายอาจเกิด pancytopenia หรือ aplastic anemia ผู้ที่เสี่ยงต่อการกดไขกระดูกจากยา ได้แก่ ผู้ที่มีเอนไซม์ thiopurine methyltransferase (TPMT) ลดลง มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่อง การตรวจวัดระดับเอนไซม์ TPMT ช่วยในการพิจารณาปรับขนาดของยาให้เหมาะสม โดยแนะนำให้ตรวจในรายที่มี cytopenia ตั้งแต่แรกวินิจฉัยหรือระหว่างการรักษา หรือในรายที่ต้องใช้ azathioprine ขนาดสูง บางสถาบันให้ยา azathioprine เพียงชนิดเดียวหลังจากผู้ป่วยเข้าสู่ระยะโรคสงบแล้ว แต่ยังไม่ทราบชัดเจนในแง่ของประสิทธิภาพการรักษา และผลข้าง

เคียงเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้สเตียรอยด์ขนาดต่ำ ร่วมกับ azathioprine ในระยะการรักษาต่อเนื่อง (maintenance)

ในระหว่างการรักษาควรติดตามค่าเอนไซม์ aminotransferases, autoantibody titers และ ระดับ IgG เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

การรักษาทางเลือก (alternative treatment)

เป้าหมายของการรักษาทางเลือก คือ ทำให้โรคสงบโดยมีผลข้างเคียงของสเตียรอยด์น้อย หรือ ใช้รักษาผู้ป่วยที่ดื้อการรักษา (refractory disease) ไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันมาตรฐาน

ยาที่ใช้ทำให้โรคสงบโดยมีผลข้างเคียงของ สเตียรอยด์น้อย ได้แก่

- Budesonide เป็นสเตียรอยด์ที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าเพรดนิโซโลน แต่ผลการรักษาเมื่อให้ร่วมกับ azathioprine ไม่แตกต่างจากการใช้เพรดนิโซโลนร่วมกับ azathioprine ยานี้ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีตับแข็ง

- Cyclosporine-A (CsA) มีการศึกษาให้ CsA ในการรักษาผู้ป่วย AIH ชนิดที่ 1 เป็นเวลา 6 เดือน แล้วตามด้วยเพรดนิโซโลนและ azathioprine แต่ผลการรักษาไม่ดี

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ดื้อการรักษา (refractory disease) ได้แก่

- Mycophenolate mofetil (MMF) มีข้อดี คือ เมแทบอลิซึมของยาไม่ขึ้นกับระดับเอนไซม์ TPMT ผลข้างเคียง ได้แก่ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ท้องร่วง ผื่น และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ใช้รักษาพร้อมกับเพรดนิโซโลนในรายที่ดื้อต่อการรักษา มาตรฐาน หรือรายที่ไม่สามารถใช้ azathioprine

- ยาที่ยังมีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับผลการรักษาในเด็ก ได้แก่ calcineurin inhibitors (cyclosporine และ tacrolimus), rituximab, infliximab, sirolimus

การรักษาโรค ASC³

ผู้ป่วยโรค ASC ตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้รักษาโรค AIH ได้ดีถ้าได้รับการรักษาตั้งแต่ในระยะแรก ๆ ของโรค ค่าการทำงานของตับจากการตรวจเลือดมักกลับเป็นปกติภายใน 2-3 เดือนหลังการรักษา ถึงแม้สเตียรอยด์และ azathioprine จะลดการอักเสบของตับได้ดี แต่มีประสิทธิภาพในการรักษาความผิดปกติของท่อน้ำดีน้อย อาจให้ ursodeoxycholic acid ขนาดไม่เกิน 15 มก./กก./วัน ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ควรให้วิตามินที่ละลายในไขมันถ้าผู้ป่วยมีภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) ในระหว่างการรักษาควรติดตามค่าเอนไซม์ aminotransferases, autoantibody titers และระดับ IgG เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษา

ความผิดปกติของท่อน้ำดีที่รุนแรงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการอักเสบของลำไส้อย่างต่อเนื่อง ในระหว่างการรักษาอาจมีโรคตับรุนแรงขึ้นซึ่งมักเกิดขึ้นตามหลังการกำเริบ (exacerbation) ของ IBD จึงมีความจำเป็นต้องควบคุมให้ IBD อยู่ในระยะสงบ เพื่อป้องกันการเกิดโรคตับที่รุนแรงขึ้น

ระยะเวลาของการรักษา

ยังไม่ทราบระยะเวลาของการรักษาโรค AILD ที่เหมาะสม สามารถหยุดยาได้ในผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ตับ และระดับ IgG อยู่ในเกณฑ์ปกติ autoantibodies เป็นลบหรือ titer ต่ำมากเป็นเวลา 2-3 ปี ร่วมกับ ไม่พบการอักเสบจากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับแล้วเท่านั้น



การหยุดการรักษา (withdrawal of treatment)

ควรให้ยารักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 2-3 ปีก่อนพิจารณาหยุดยา ข้อบ่งชี้ของการหยุดยาประกอบด้วย การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับไม่พบการอักเสบร่วมกับมีลักษณะดังต่อไปนี้เป็นเวลานานอย่างน้อย 12 เดือน คือ ค่าเอนไซม์ตับและ IgG ปกติ autoantibodies เป็นลบหรือ titer ต่ำมาก (ANA/SMA น้อยกว่า 1:10 หรือ anti-LKM-1 เป็นลบ) อย่างไรก็ตามไม่ควรหยุดยาช่วงที่ผู้ป่วยเริ่มเข้าสู่วัยรุ่นซึ่งเป็นวัยที่มักมีโรคกลับ การศึกษาที่โรงพยาบาล King's College พบว่าผู้ป่วย AIH ชนิดที่ 1 สามารถหยุดยาได้ร้อยละ 20 แต่ไม่สามารถหยุดยาได้ในผู้ป่วย AIH ชนิดที่ 2

ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับ¹⁰

ผู้ป่วยบางรายอาจตอบสนองต่อการรักษาในระยะแรก แต่อาจมีการดำเนินโรครุนแรงขึ้นได้ โดยเฉพาะในรายที่มีตับแข็งตั้งแต่แรกวินิจฉัย หรือในรายที่มีอาการมาเป็นเวลานานก่อนได้รับการรักษา ผู้ป่วยโรค AIH ประมาณร้อยละ 10 และโรค ASC ประมาณร้อยละ 30 จำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับด้วยข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้¹⁴

- ตับวายเฉียบพลัน
- ภาวะแทรกซ้อนของตับแข็ง
- ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา

พบการกลับมามีอาการโรค (recurrence) หลังปลูกถ่ายตับประมาณร้อยละ 30 ในโรค AIH และร้อยละ 50 ในโรค ASC¹⁴ การวินิจฉัยการกลับมามีอาการโรคประกอบด้วยผู้ป่วยกลับมามีอาการและ

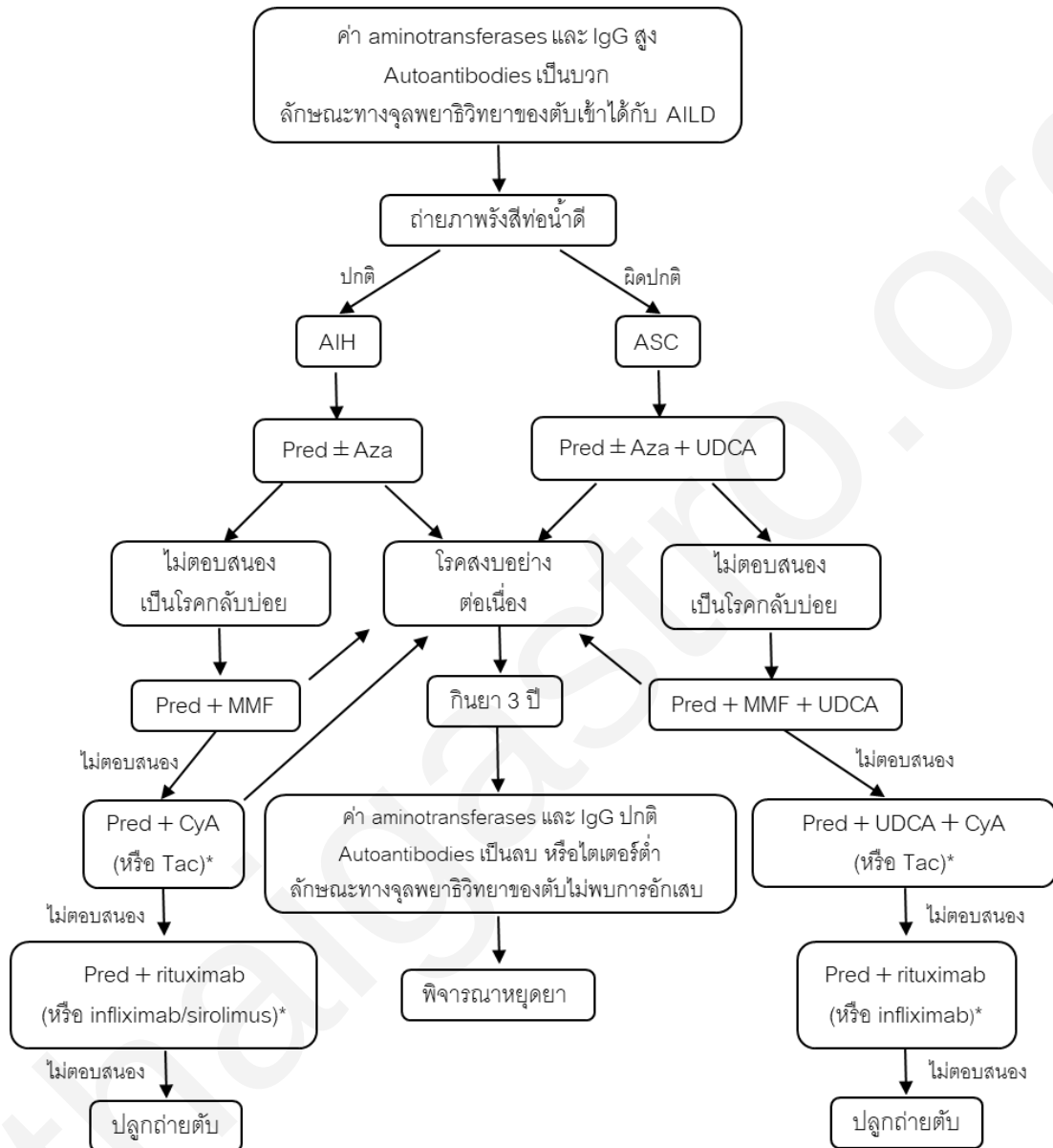
อาการแสดงของโรค AIH ซึ่งตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์และ azathioprine ตรวจเลือดพบค่าเอนไซม์ aminotransferases และ IgG สูง autoantibodies เป็นบวก และพบ interface hepatitis จากการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของตับสำหรับโรค ASC การวินิจฉัยการกลับมามีอาการโรค นอกจากมีลักษณะดังกล่าวมาแล้วต้องพบความผิดปกติของท่อน้ำดี (cholangiopathy) ร่วมด้วย การกลับมามีอาการโรคหลังปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยโรค ASC พบบ่อยกว่า และมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าในผู้ป่วยโรค AIH จึงมักต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับซ้ำ (retransplantation)

การกลับมามีอาการโรคหลังปลูกถ่ายตับของ ASC มักสัมพันธ์กับ IBD ที่รุนแรง (active IBD) ผู้ป่วยที่มี IBD ร่วมกับ AIH หรือ ASC อาจมีอาการของ IBD กำเริบหลังปลูกถ่ายตับ และมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าก่อนปลูกถ่ายตับ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ไม่มี IBD ร่วมด้วยยังอาจเป็น IBD ภายหลังปลูกถ่ายตับได้ (de novo IBD)

อาจพบการกลับมามีอาการโรค AILD หลังปลูกถ่ายตับแล้วหลายปี ดังนั้นควรให้สเตียรอยด์ระยะยาวในขนาดยาสูงกว่าผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับด้วยโรคอื่น การกลับมามีอาการโรคอาจทำให้ graft survival ลดลง และอาจต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับซ้ำ สรุปแนวทางการรักษา AILD¹⁵ ดังแสดงในรูปที่ 11.1

การพยากรณ์โรค

ผู้ป่วยโรค AIH ที่ตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกันดี มักมีพยากรณ์โรคและมีคุณภาพชีวิตดีโดยกินยาขนาดต่ำ ๆ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอาจมีการดำเนินโรครุนแรงขึ้นเป็นโรคตับระยะสุดท้าย (end-stage liver



รูปที่ 11.1 แนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กที่เป็น autoimmune liver disease (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 15)

* ควรทำการรักษาโดยกุมารแพทย์โรคตับ

AIH, autoimmune hepatitis; AILD, autoimmune liver disease; ASC, autoimmune sclerosing cholangitis; AZA, azathioprine; CyA, cyclosporine A; MMF, mycophenolate mofetil; Pred, prednisolone; Tac, tacrolimus; UDCA, ursodeoxycholic acid



disease) และต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ⁷ ในระยะยาวผู้ป่วยโรค ASC มักมีพยากรณ์โรคไม่ดีเท่าโรค AIH เนื่องจากผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 ยังมีท่อน้ำดีผิดปกติรุนแรงขึ้นหลังการรักษา และต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ³

สรุปข้อแนะนำของ European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition ในการวินิจฉัยและรักษาโรคภูมิคุ้มกันตนเองในเด็ก พ.ศ. 2561¹⁵

- การวินิจฉัยโรคภูมิคุ้มกันตนเองอาศัยการตรวจเลือดพบ autoantibodies, IgG สูง มีลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับเข้าได้กับโรค มีประวัติโรคภูมิคุ้มกันตนเองในครอบครัว และไม่ป็นโรคตับเรื้อรังจากสาเหตุอื่น ๆ

- การเจาะเนื้อตับเป็นการตรวจที่สำคัญที่สุด และควรตรวจก่อนเริ่มให้การรักษา โดยมีภาวะที่ต้องได้รับการแก้ไขก่อนการเจาะชิ้นเนื้อตับ ได้แก่ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เกล็ดเลือดต่ำมาก และท้องมาน

- ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับที่ตรงแบบ (typical) กับโรค ประกอบด้วยพบการอักเสบบริเวณพอร์ทัลชนิดเรื้อรัง โดยมี mononuclear และ plasma cells สะสม พบ interface activity พังผืดหรือตับแข็ง อาจพบท่อน้ำดีผิดปกติและเซลล์ตับตาย

- การรักษาลำดับแรก คือ เพรดนิโซโลนขนาด 2 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 60 มก./วัน) จากนั้นค่อย ๆ ลดขนาดยาลงในระยะเวลา 6-8 สัปดาห์จนเหลือ 2.5-5 มก./วัน โดยติดตามค่า alanine aminotransferase และ aspartate aminotransferase เพื่อดูการ

ตอบสนองต่อการรักษา

- ในกรณีที่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์ไม่ดีหลังให้ยานาน 4-6 สัปดาห์ ควรให้ azathioprine ขนาด 0.5 มก./กก./วัน และค่อย ๆ เพิ่มขนาดเป็น 2-2.5 มก./กก./วัน ทั้งนี้ไม่แนะนำให้ตรวจวัดระดับเอนไซม์ TPMT และ 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์ของ azathioprine ในผู้ป่วยทุกราย

- การรักษาหลังจากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ azathioprine หรือมีผลข้างเคียงจากยารุนแรง อาจให้ยาอื่น เช่น mycophenolate, cyclosporine และ tacrolimus

- การวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเองอาศัยการตรวจ magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) หากสงสัยมีท่อน้ำดีส่วนปลายตีบให้ตรวจด้วย endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)

- การอักเสบในตับมักลดลงหลังให้การรักษาด้วยเพรดนิโซโลนและ azathioprine ในโรค AIH และ ASC อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรค ASC ประมาณร้อยละ 50 ยังมีท่อน้ำดีผิดปกติรุนแรงขึ้นหลังการรักษาและต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

- ควรตรวจ calprotectin ในอุจจาระเป็นการตรวจคัดโรค inflammatory bowel disease (IBD) ซึ่งเป็นโรคร่วมที่พบบ่อย ถึงแม้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการของ IBD

- ควรส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ถ้าผู้ป่วยมีอาการของ IBD หรือมีระดับ calprotectin สูงในอุจจาระ

- ควรให้ยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่องนานอย่างน้อย 2-3 ปี ผู้ที่มีโอกาสหยุดยาได้ คือ ผู้ที่มีผลการตรวจทางชีวเคมีและทางอิมมูโนปกติ ร่วมกับการตรวจทาง

จุลพยาธิวิทยาของตับไม่พบการอักเสบ ควรหยุดยาสเตรอยด์ก่อนแล้วจึงค่อย ๆ ลดและหยุดยา azathioprine โอกาสในการหยุดยาได้สำเร็จประมาณร้อยละ 20-40

- หลังหยุดยากดภูมิคุ้มกัน ควรตรวจติดตามค่า AST, ALT, IgG และ autoantibodies ทุก 3 เดือนเป็นเวลานานอย่างน้อย 5 ปี

- การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันหรือไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตาม พบอัตราการกลับมีอาการโรคหลังปลูกถ่ายตับสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรค ASC ดังนั้นเพื่อลดอัตราการกลับมีอาการโรคควรให้ azathioprine หรือ MMF ร่วมกับสเตรอยด์ขนาดต่ำ (ขนาดสูงสุด 5 มก./วัน) หลังปลูกถ่ายตับ

โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเองที่เกิดขึ้นหลังปลูกถ่ายตับ (de novo AIH after liver transplantation, d-AIH)¹⁰

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ AILD อาจเกิด d-AIH ได้ภายหลังการปลูกถ่ายตับ¹⁶ โดยพบในผู้ป่วยที่ไม่ได้สเตรอยด์บ่อยกว่าผู้ป่วยที่กินยากดภูมิคุ้มกันสูตรที่มีสเตรอยด์ในการป้องกันการปฏิเสธตับ (rejection)^{17,18}

ลักษณะของโรค d-AIH คล้ายกับ AIH คือ

การตรวจจุลพยาธิวิทยาของตับพบ interface hepatitis และ multilobular collapse ร่วมกับการตรวจเลือดพบค่าเอนไซม์ aminotransferases, IgG สูง และตรวจพบ autoantibodies อาจพบการย้อมติด atypical anti-LKM-1 ที่หลอดไตฝอย (renal tubule) แต่ไม่พบที่ตับ

การรักษา คือ ให้เพรดนิโซโลนและ azathioprine ในขนาดยาเหมือนกับการรักษา classical AIH ร่วมกับลดขนาดยา calcineurin inhibitor (CNI) เนื่องจากยา CNI อาจทำให้ maturation ของ T-cells และการทำงานของ regulatory T-cells (T-regs) ผิดปกติ มีการกระตุ้น auto-aggressive T-cell clones ส่งผลให้เกิดตับอักเสบ

สรุป

ควรนึกถึงโรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตับตนเองด้วยเสมอในเด็กโตที่มีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ การรักษาอย่างเหมาะสมด้วยยากดภูมิคุ้มกันช่วยให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสุขภาพดีและมีชีวิตยืนยาว ควรเน้นย้ำผู้ป่วยถึงความสำคัญของการกินยากดภูมิคุ้มกันตามคำแนะนำของแพทย์ การพยากรณ์โรคของ ASC ไม่ดี ผู้ป่วยมักต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ รวมทั้งมีโอกาสเป็นโรคเดิมอีก (recurrence) ภายหลังการปลูกถ่ายตับ

เอกสารอ้างอิง

1. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune liver disease. In: Kelly DA, editor. Diseases of the liver and biliary system in children. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 155-68.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8:320-9.
3. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology 2001;33:544-53.

4. Wang P, Su H, Underhill J, Blackmore LJ, Longhi MS, Grammatikopoulos T, et al. Autoantibody and human leukocyte antigen profiles in children with autoimmune liver disease and their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:457-62.
5. Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, Husebye ES, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1114-24.
6. Della Corte C, Sartorelli MR, Sindoni CD, Girolami E, Giovannelli L, Comparcola D, et al. Autoimmune hepatitis in children: an overview of the disease focusing on current therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:739-46.
7. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M, et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology* 1997;25:541-7.
8. Liberal R, Grant CR, Longhi MS, Mieli-Vergani G, Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* 2014;13:435-40.
9. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-76.
10. Mieli-Vergani G, Vergani D. Paediatric autoimmune liver disease. *Arch Dis Child* 2013;98:1012-7.
11. Miethke AG, Balistreri WF. Sclerosing cholangitis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 322-40.
12. Vergani D, Mieli-Vergani G. Pharmacological management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:607-13.
13. Ferreira AR, Roquete ML, Toppa NH, de Castro LP, Fagundes ED, Penna FJ. Effect of treatment of hepatic histopathology in children and adolescents with autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:65-70.
14. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Recurrence of autoimmune liver disease and inflammatory bowel disease after pediatric liver transplantation. *Liver Transpl* 2016;22:1275-83.
15. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:345-60.
16. Cho JM, Kim KM, Oh SH, Lee YJ, Rhee KW, Yu E. De novo autoimmune hepatitis in Korean children after liver transplantation: a single institution's experience. *Transplant Proc* 2011;43:2394-6.
17. Venick RS, McDiarmid SV, Farmer DG, Gornbein J, Martin MG, Vargas JH, et al. Rejection and steroid dependence: unique risk factors in the development of pediatric posttransplant de novo autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2007;7:955-63.
18. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hubscher S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:1109-17.

การบาดเจ็บของตับจากยา Drug-Induced Liver Injury

เชมชนัท กับเจริญ
วรรณ จงศรีสวัสดิ์

บทนำ

ในปัจจุบันพบการบาดเจ็บของตับจากยา (drug-induced liver injury, DILI) เพิ่มขึ้น เนื่องจากการบริโภคยาที่เข้าถึงสะดวกง่ายดายขึ้น รวมทั้งมีความตระหนักมากขึ้น รายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า DILI เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะตับวายเฉียบพลันที่ทราบสาเหตุในเด็กอายุ 3-18 ปี¹

นิยาม

ยังไม่มีคำนิยามของ DILI ที่ชัดเจน Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) ในประเทศสหรัฐอเมริกาได้ทำการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่มี DILI โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยดังนี้² คือ มีประวัติได้รับยาที่สงสัย ร่วมกับมีผลการตรวจเลือดผิดปกติข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ ได้แก่

1. มีค่า aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) มากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ (upper limit of normal) หรือค่าพื้นฐานก่อนได้รับยา จากการตรวจเลือด 2 ครั้ง

2. มีค่า alkaline phosphatase (ALP) มากกว่า 2 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ หรือค่าพื้นฐานก่อนได้รับยา จากการตรวจเลือด 2 ครั้ง

3. มีค่าบิลิรูบินมากกว่า 2.5 มก./ดล. ร่วมกับมีค่า AST, ALT หรือ ALP สูงขึ้นเท่าใดก็ได้

4. มีค่า international normalized ratio (INR) มากกว่า 1.5 ร่วมกับมีค่า AST, ALT หรือ ALP สูงขึ้นเท่าใดก็ได้

ในการศึกษาของ DILIN ไม่รวมเด็กที่ทราบแล้วว่า มี acetaminophen toxicity และ/หรือมีโรคตับอยู่ก่อนแล้ว



เมแทบอลิซึมของยา (drug metabolism)

กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาเมื่อเข้าสู่ร่างกาย ประกอบด้วย การดูดซึม (absorption) การกระจาย (distribution), metabolize และการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย (excretion) โดยตับมีบทบาทสำคัญในเมแทบอลิซึมของยาเกือบทุกชนิด ยาส่วนใหญ่จะละลายในไขมันจึงจำเป็นต้องผ่านกระบวนการขจัดพิษ (detoxification) เปลี่ยนให้เป็นรูปแบบที่ละลายน้ำ และถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางน้ำดีหรือทางปัสสาวะ

เมแทบอลิซึมของยาแบ่งได้เป็น 3 phase (รูปที่ 12.1) ดังต่อไปนี้³

1. Phase 1 ประกอบด้วยปฏิกิริยาต่าง ๆ ได้แก่ oxidation, reduction, hydrolysis, dealkylation และ dehalogenation การเปลี่ยนแปลงของยาใน phase นี้อาจทำให้ได้ unstable reactive metabolite (toxic intermediate) หากมีการสะสมของสารเหล่านี้ ปริมาณมากภายในตับจะทำให้เกิดการบาดเจ็บของตับ ปฏิกิริยาต่าง ๆ ใน phase นี้ส่วนใหญ่อาศัย cytochrome P450 (CYP450) isoenzymes ซึ่งประกอบด้วย โปรตีนและ heme เอนไซม์ CYP450 ถูกแบ่งเป็น family และ subfamily ต่าง ๆ โดยอาศัยความเหมือนของลำดับกรดอะมิโน (amino acid sequence) และด้วยความหลากหลายดังกล่าวทำให้แต่ละบุคคลมีการตอบสนองต่อยาหรือเกิดผลข้างเคียงจากยาแตกต่างกัน

2. Phase 2 ระยะนี้ยาถูกเปลี่ยนแปลงในไฮโดรฟิลาซึมของเซลล์ตับ โดยการควบคู่ (conjugation) กับกลูตาไทโอน (glutathione) กลุ่มเมทิล หรืออะเซทิล (methyl or acetyl groups) โดยการทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ ได้แก่ glutathione S-transferases,

glucuronosyltransferases, epoxide hydrolase, sulfotransferases, N-acetyltransferases การเปลี่ยนแปลงใน phase นี้ทำให้ยาเปลี่ยนจากรูปแบบที่ไม่ละลายน้ำกลายเป็นรูปแบบที่ละลายน้ำได้ ซึ่งลดความเป็นพิษและถูกขับถ่ายออกจากร่างกายต่อไป

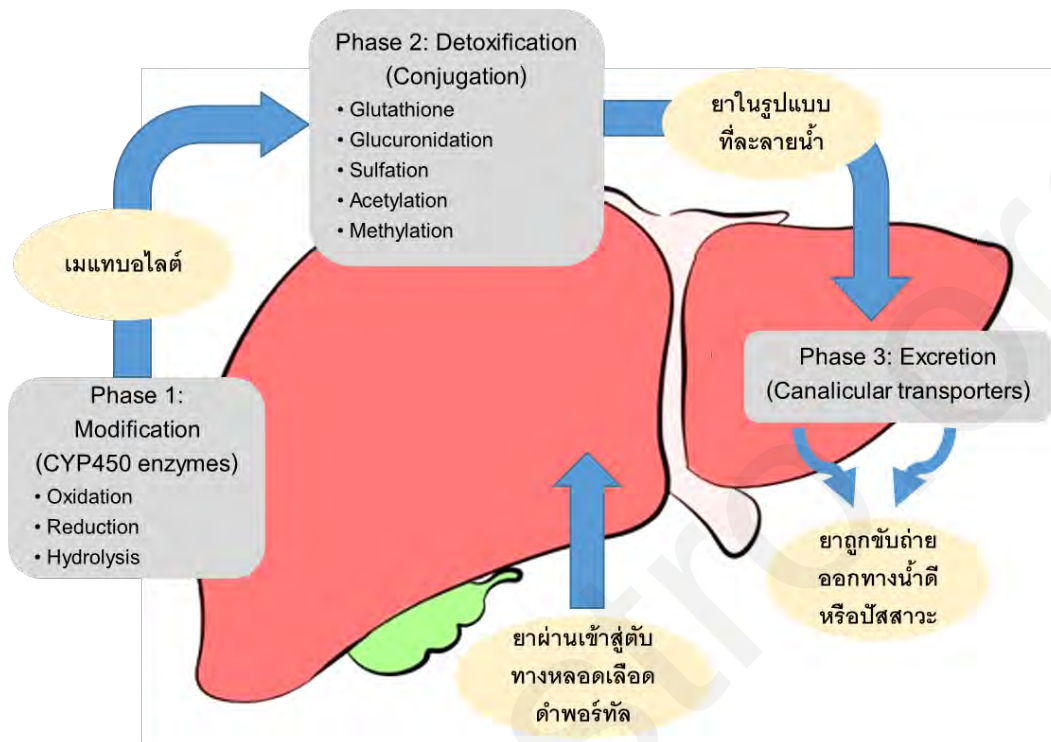
3. Phase 3 เป็นระยะที่ยาถูกขับถ่ายออกทางน้ำดีหรือปัสสาวะ

ระบาดวิทยา

การศึกษาของ DILIN รายงานผู้ป่วย DILI อายุ 2-18 ปี จำนวน 30 ราย พบเป็นเพศหญิงร้อยละ 70 ยาที่เป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 50 คือ ยาปฏิชีวนะ (minocycline ซึ่งใช้ในการรักษาลิวพบ่อยที่สุด)² ยากันชักร้อยละ 20 ยารักษา attention deficit hyperactivity disorder ร้อยละ 13 ยาแก้ซึมเศร้า ร้อยละ 7 และสมุนไพรร้อยละ 3

Kumar และคณะรายงานผู้ป่วย DILI อายุ น้อยกว่า 18 ปี ในประเทศอินเดียจำนวน 36 รายพบว่ายาที่เป็นสาเหตุบ่อย คือ ยาที่ใช้ในการแพทย์แบบผสมผสานหรือทางเลือก (complementary and alternative medicines, CAMS) ร้อยละ 39 และ ยารักษาวัณโรคร้อยละ 33 พบมีการดำเนินโรคเป็น DILI เรื้อรังร้อยละ 14 และเสียชีวิตร้อยละ 11⁴

Shi และคณะรวบรวมรายงาน DILI ในเด็ก จากประเทศสหรัฐอเมริกา จีน อินเดีย และ VigiBase ขององค์การอนามัยโลก ซึ่งประกอบด้วย 95 ประเทศ ที่รายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reactions) เข้ามาที่ VigiBase⁵⁻⁸ พบ DILI ในเด็กประมาณร้อยละ 1 ของรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาจากทุกกลุ่มอายุ และเป็นสาเหตุของตับวายเฉียบพลันในเด็กประมาณร้อยละ 20 อัตราตายของ DILI ในเด็กประมาณร้อยละ 4-31



รูปที่ 12.1 เมแทบอลิซึมของยาในตับ (ดูรูปสีหน้า 361)

CYP450, cytochrome P450

พยาธิกำเนิด^{1,2}

กลไกการเกิดตับบาดเจ็บจากยาจำแนกออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. ความเป็นพิษต่อดับโดยตรงของยา (direct หรือ intrinsic hepatotoxicity) การบาดเจ็บของตับเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาเกินขนาด (dose-dependent) หรือได้รับยาเป็นเวลานาน ยาในกลุ่ม dose-dependent ได้แก่ acetaminophen, tetracycline, minocycline, oxypenicillin, ureidopenicillin, amiodarone, methotrexate และ cyclosporine เป็นต้น

2. ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction) การบาดเจ็บของตับไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ (idiosyncratic) แต่สัมพันธ์กับ

ความแตกต่างของเมแทบอลิซึมยาของแต่ละบุคคล เช่น ความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic polymorphisms) ของ CYP450 และระดับเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาที่เพิ่มขึ้นตามอายุ ยาในกลุ่ม idiosyncratic ได้แก่ ยากันชัก ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น

เซลล์ตับเป็นเซลล์ที่เกิดการบาดเจ็บจาก DILI มากที่สุด อย่างไรก็ตามเซลล์อื่น ๆ ก็อาจเกิดการบาดเจ็บได้ เช่น เซลล์ท่อน้ำดี Ito cells และ sinusoidal endothelium ยาหรือ intermediate metabolite อาจทำให้เกิดความผิดปกติต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

- โครงสร้างของเซลล์ผิดปกติ
- ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์
- มีการใช้กลูตาไทโอนมากเกินไป



- เกิด dysfunctional protein adducts (ยาจับกับโปรตีน) หรือ adducts ที่ส่งเสริมให้เกิดการบาดเจ็บจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

- การขนส่งน้ำดีผิดปกติ ทำให้มีการบาดเจ็บของเยื่อบุท่อน้ำดีและเซลล์ตับ

- กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา hypersensitivity type IV

ปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของ DILI ส่วนใหญ่คือ host factors ซึ่งได้แก่

1. อายุ

เด็กในช่วงอายุต่าง ๆ ตั้งแต่วัยแรกเกิด ทารก เด็ก และวัยรุ่นมีความแตกต่างกันหลายประการ เช่น การจับของยากับโปรตีน (อัลบูมิน α -acid glycoprotein และ lipoproteins) ปริมาณน้ำในร่างกาย (total body water) ซึ่งมีผลต่อการกระจายของยาที่ละลายน้ำ และการทำงานของ CYP450 isoenzyme ซึ่งจะสมบูรณ์เท่าผู้ใหญ่ที่อายุประมาณ 10 ปี เด็กอายุน้อยมีความเสี่ยงต่อการเกิด DILI จากยาบางชนิด เช่น valproic acid ซึ่งมักทำให้ตับบาดเจ็บในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ในทางตรงกันข้าม ทารกมีโอกาสเกิด DILI จาก acetaminophen (APAP) น้อยกว่าผู้ใหญ่ เนื่องจากเอนไซม์ cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) ยังมีระดับต่ำ ทำให้ทารกมีการสังเคราะห์ *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) ซึ่งเป็นเมแทบอลิটที่เป็นพิษต่อตับน้อยกว่าผู้ใหญ่ ระดับเอนไซม์ CYP2E1 จะใกล้เคียงกับผู้ใหญ่หลังอายุ 1 ปี⁹

2. เพศ

พบ DILI ในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะการบาดเจ็บชนิดตับอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรังโดยยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด

3. พันธุกรรม

พันธุกรรมมีผลทำให้มีความแตกต่างของระบบเอนไซม์และ transporter protein เช่น เอนไซม์ thiopurine methyltransferase (TPMT) ซึ่งใช้ในการ metabolize ยากลุ่ม thiopurines ในประชากรทั่วไปพบผู้ที่มีระดับเอนไซม์ปกติประมาณร้อยละ 89 ผู้ที่มี heterozygous mutation มีระดับเอนไซม์ปานกลางพบประมาณร้อยละ 11 และผู้ที่มี homozygous mutation จะไม่มีเอนไซม์หรือระดับเอนไซม์ต่ำมากซึ่งพบร้อยละ 0.3¹⁰ ในคนที่พร่องเอนไซม์ TPMT ยา thiopurines จะถูก metabolize โดยเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase ทำให้ได้ 6-thioguanine metabolites เพิ่มขึ้นจึงทำให้มีผลข้างเคียงกดการทำงานของไขกระดูก

เอนไซม์ในระบบ CYP450 ถูกควบคุมการสร้างโดยยีนประมาณ 300 ยีน ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนเหล่านี้มีผลต่อเมแทบอลิซึมยาและทำให้เสี่ยงต่อการเกิด DILI จากการสร้างเมแทบอลิটที่เป็นพิษมากเกินไป หรือขาดสารตั้งต้นในกระบวนการเมแทบอลิซึม

4. ยาที่ใช้ร่วม

ยาที่ใช้ร่วมอาจมีผลกระตุ้น (enzyme inducer) หรือยับยั้ง (enzyme inhibitor) ทำให้ยาที่มีพิษต่อตับถูกจัดได้ยากขึ้น เช่น phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, isoniazid (INH), omeprazole เป็น enzyme inducer อาจทำให้เพิ่มการสร้างเมแทบอลิটที่เป็นพิษและเพิ่มความเสี่ยงต่อ DILI ส่วน fluconazole เป็น enzyme inhibitor การให้ร่วมกับยาอื่น อาจจะทำให้ระดับยาเกินขนาดได้

5. ปัจจัยอื่น ๆ

แอลกอฮอล์และการอดอาหารมีผลทำให้ขาด

กลูตาไทโอน ซึ่งมีฤทธิ์ cytoprotection จึงทำให้เพิ่ม APAP toxicity

การแบ่งประเภทของการบาดเจ็บของตับจากยาตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับ¹

การบาดเจ็บของตับจากยามีความรุนแรงหลากหลาย มักแบ่งประเภทของ DILI ตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับ (ตารางที่ 12.1) ได้ดังนี้

1. เซลล์ตับอักเสบ (inflammatory hepatocellular injury)

เป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุด ผู้ป่วยอาจมีอาการทางคลินิกคล้ายกับตับอักเสบเฉียบพลันจากไวรัส คือ มีไข้ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ร่วมกับกดเจ็บบริเวณใต้ชายโครงด้านขวา บางรายมีอาการของตับอักเสบแพ้อาหารจากปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกัน (allergic hepatitis) คือ มีไข้ ผื่น ต่อม้ำเหลืองโต ตรวจเลือดพบเม็ดเลือดขาว eosinophil สูง หากเป็นรุนแรงร่วมกับมีอาการหลายระบบ เช่น ปัสสาวะออกน้อยลง แขนงหน้าอก เหนื่อยหอบ ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยน มีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อตาหรือปาก ให้คิดถึงกลุ่มอาการ Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS) หรือ Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยอาการของตับวายเฉียบพลัน ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบมีเซลล์อักเสบสะสมและเซลล์ตาย

2. น้ำดีคั่ง (cholestasis)

ผู้ป่วยที่มีน้ำดีคั่งเฉียบพลันจะเกิดอาการตัวเหลืองและคันขึ้นอย่างรวดเร็ว อาจพบน้ำดีคั่งร่วมกับตับอักเสบ โดยหากมีตับอักเสบร่วมด้วยผู้ป่วยจะ

มีอาการเป็นเวลานานกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีตับอักเสบร่วม ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบมี inspissated bile ใน canaliculi มี bile pigment ในเซลล์ตับและ Kupffer cells ในรายที่มีการบาดเจ็บของท่อน้ำดีมาก อาจมีอาการรุนแรงและเรื้อรังคล้ายโรค sclerosing cholangitis อาจมีท่อน้ำดีหายไป (vanishing bile duct syndrome) หรือพบเซลล์ตับตายร่วมด้วย

3. Granulomatous hepatitis

ผู้ป่วยมีอาการไข้ รู้สึกไม่สบาย (malaise) อาจมีน้ำดีคั่งร่วมด้วย ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบมี non-necrotizing granuloma ในเนื้อแท้ตับ (parenchyma) หรือบริเวณ periportal ยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ carbamazepine

4. ตับอักเสบเรื้อรัง

พบน้อย ผู้ป่วยอาจมีอาการตับอักเสบเฉียบพลันหรือเกิดอาการแบบค่อยเป็นค่อยไป (insidious onset) เช่น เหนื่อยล้า (fatigue) เชื่องซึม (lethargy) เบื่ออาหาร น้ำหนักลด และปวดท้อง ยาที่เป็นสาเหตุได้แก่ nitrofurantoin, minocycline และการได้รับยา APAP เป็นระยะเวลานาน

5. การบาดเจ็บของหลอดเลือด (vascular injury)

พบได้ตั้งแต่ sinusoidal dilation จากยาเอสโทรเจน ไปจนถึง sinusoidal obstruction syndrome (SOS) ซึ่งมักมีสาเหตุจากยาเคมีบำบัดและ immunomodulatory drugs ได้แก่ busulfan, cyclophosphamide, cisplatin และ carboplatin ผู้ป่วยที่เป็น SOS อาจมีอาการปวดหรือแน่นท้อง ท้องโต ร่วมกับความดันพอร์ทัลสูงขึ้น ต่อมามักตรวจพบค่าบิลิรูบินสูงขึ้น ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับพบ peliosis hepatitis มีการทำลาย sinusoids จนมีลักษณะ blood-filled lakes หรือ lacunae

6. ตับคั่งไขมัน (fatty liver หรือ hepatic steatosis)
ยา valproic acid และ tetracycline ทำให้เกิด microvesicular steatosis ส่วน amiodarone อาจทำให้เกิด macrovesicular steatosis และอาจมีการดำเนินโรครุนแรงเป็นตับแข็งได้

7. พังผืดในตับ

วิตามินเอ methotrexate และ actinomycin D

อาจทำให้เกิดพังผืดในตับโดยไม่มีอาการทางคลินิก

8. เซลล์ตับตาย

พบในผู้ป่วยที่เกิดตับวายเฉียบพลัน แต่ไม่สามารถแยกกับตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นได้

9. Hepatic tumors

ยาคุมกำเนิดมีความสัมพันธ์กับการเกิด hepatocellular adenoma

ตารางที่ 12.1 ชนิดของยาที่ทำให้เกิด drug-induced liver injury แบ่งตามลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของตับ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

เซลล์ตับอักเสบ (hepatocellular inflammation)	น้ำดีคั่ง (cholestasis)	ท่อน้ำดีหายไป (vanishing bile duct syndrome)
Acetaminophen	Amoxicillin-clavulanic acid	Flucloxacillin
Cephalosporins	Erythromycin	Amoxicillin-clavulanic acid
Erythromycin	Sulfonamides	Ampicillin/amoxicillin
Isoniazid	Ketoconazole	Tetracycline
Ketoconazole	Carbamazepine	Doxycycline
Carbamazepine		
Phenytoin		

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการ แต่ตรวจเลือดพบค่าการทำงานของตับผิดปกติ บางรายอาจมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ ตัวเหลือง คัน และปัสสาวะสีเข้ม^{2,11}

การวินิจฉัย

DILI เป็นภาวะที่วินิจฉัยโดยการแยกโรคอื่นออก ถึงแม้ว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือการเจาะเนื้อตับอาจไม่จำเพาะกับ DILI แต่มี

ประโยชน์ช่วยแยกโรคอื่นออก หรือช่วยประเมินความรุนแรงของการบาดเจ็บของตับได้ ดังแสดงในตารางที่ 12.2

ประวัติ

ควรสงสัย DILI ในผู้ที่มีอาการทางคลินิกของ hepatotoxicity ร่วมกับการได้รับยาโดยที่อาการทางตับไม่ได้เกิดจากโรคอื่น ผู้ป่วยบางรายอาจแสดงอาการทางคลินิกหลังจากหยุดยาไปแล้ว

ประวัติสำคัญที่ควรถาม ได้แก่

- ชนิดของยาที่ได้รับภายใน 3 เดือนก่อนจะมีอาการทางตับ
- ปริมาณของยาที่ได้รับ ระยะเวลาที่มีอาการ (เช่น ไข้ ผื่น) และการได้รับยา
- ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด DILI เช่น ผู้ป่วยหรือสมาชิกในครอบครัวเคยมี DILI มาก่อน ยาที่ได้รับร่วมด้วย และมีโรคตับที่เป็นอยู่เดิม
- ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับอื่น ๆ เช่น ไวรัสตับอักเสบ โรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตนเอง (autoimmune disease)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจเลือดเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย DILI ประกอบด้วย การตรวจบิลิรูบิน AST, ALT, ALP, INR พบความผิดปกติดังกล่าวข้างต้นในคำนิยาม อาจพบ eosinophilia ในสเมียร์เลือด นอกจากนี้มีรายงานในผู้ป่วยเด็กที่มี DILI พบว่า ร้อยละ 64 มี autoantibodies อาทิเช่น anti-nuclear antibody และ/หรือ anti-smooth muscle antibody เป็นบวก² ยาที่ทำให้ตรวจพบ autoantibodies ได้แก่ minocycline, lamotrigine, azithromycin และ amoxicillin เนื่องจากเมแทบอลิต์ของยาจับกับโปรตีนในเซลล์ตับ และกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

ในบางกรณีการตรวจพบค่าเอนไซม์ตับสูง อาจเกิดจาก enzyme induction โดยไม่มีความผิดปกติของตับ เช่น ผู้ที่ได้รับยา phenytoin หรือ phenobarbital อาจตรวจพบ γ -glutamyltransferase (GGT) สูงกว่าปกติได้

ผลตรวจทางจุลพยาธิวิทยา มีความแตกต่างกันไปตามชนิดของยา ดังแสดงในตารางที่ 12.1

การรักษา

การรักษาเริ่มต้นโดยหยุดยาที่สงสัยทันที และตรวจติดตามค่าการทำงานของตับ หากเกิดจาก DILI จริงค่าการทำงานของตับมักดีขึ้นตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่มีโรครุนแรงจนกลายเป็นโรคตับเรื้อรัง หรือตับวายเฉียบพลันแล้วอาจไม่พบการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นหลังหยุดยาดังกล่าว ควรพิจารณาการวินิจฉัยโรคอื่นนอกจาก DILI ในกรณีที่อาการทางคลินิกหรือผลตรวจทางชีวเคมีไม่ดีขึ้นหลังหยุดยา อาจรักษาด้วย ursodeoxycholic acid ในรายที่มีน้ำดีค้างยืดเยื้อ (prolonged drug-induced cholestasis) มีรายงานพบว่าช่วยทำให้อาการตัวเหลือง คัน และค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติดีขึ้น^{11,12}

ผู้ป่วยที่เกิด DILI โดยมีปฏิกิริยา hypersensitivity (DHS/DRESS) มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบปฏิกิริยานี้⁷ ซึ่งอาจเป็นเพราะมีอาการแสดงที่ชัดเจนกว่า เช่น มีไข้ ผื่น ต่อม้ำเหลืองโต หรือพบ eosinophilia ทำให้ได้รับการวินิจฉัยและหยุดยาได้เร็ว แนวทางการปฏิบัติมาตรฐาน (clinical practice guideline) ที่จัดทำโดยชมรมแพทย์ผิวหนังเด็กแห่งประเทศไทย DHS/DRESS แนะนำให้รักษา DHS/DRESS ด้วยเพรดนิโซโลนขนาด 1-2 มก./กก./วัน ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองตามอาการไปจนกว่า internal organ involvement จะเริ่มดีขึ้น เช่น ระดับ aminotransferase ลดลง จึงค่อย ๆ ปรับลดยาในระยะเวลาเฉลี่ย 2-4 สัปดาห์¹³ นอกจากนี้ สเตียรอยด์อาจมีประโยชน์ในรายที่มีโรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันต้านทานตนเอง (drug-induced autoimmune hepatitis) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากยา minocycline^{2,11}



การพยากรณ์โรค

นอกจากการให้การวินิจฉัยและหยุดยาที่เป็นสาเหตุโดยเร็ว การพยากรณ์โรคมักขึ้นกับชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ มีการศึกษาในเด็กที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันพบว่าในรายที่มีสาเหตุจากยา APAP มีอัตราการหายได้เองโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับร้อยละ 96 ซึ่งสูงกว่าร้อยละ 41 ในรายที่มีสาเหตุจากยาอื่น¹⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิดตับวายเฉียบพลันจากยากันชักมีอัตราตายหลังการปลูกถ่ายตับสูงกว่ากลุ่มที่เกิดจากยา APAP ถึงประมาณ 4 เท่า¹⁵ เด็กที่มีภาวะ DILI อาจเกิดโรคตับเรื้อรังได้หลังหยุดยาไปแล้ว²

ในบทความนี้จะกล่าวถึง DILI จากยา APAP และยารักษาโรคเท่านั้น

Acetaminophen (APAP)

การได้รับ APAP ในขนาดยาเกิน (overdose) อาจเกิดจากตั้งใจกินเพื่อฆ่าตัวตายซึ่งมักพบในวัยรุ่นหรือกินโดยบังเอิญ (accidental ingestion) ในเด็กอายุประมาณ 1-4 ปี ในคนปกติร้อยละ 90 ของยา APAP ที่กินจะถูกควบคู่ (conjugate) กับ glucuronide หรือ sulfate ได้สารที่ไม่เป็นพิษ ยาร้อยละ 2-5 ถูกขับออกทางไตโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง และอีกร้อยละ 5-9 ถูก metabolize โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (ส่วนใหญ่ คือ CYP2E1) ได้เป็น NAPQI¹⁶ ซึ่งจะถูกควบคู่กับกลูตาไทโอนได้ mercapturic acid ซึ่งไม่เป็นพิษ (รูปที่ 12.2) แต่เมื่อได้รับ APAP ในขนาดยาเกิน กลูตาไทโอนจะถูกใช้ไปจนหมด จึงเกิดพิษต่อตับจาก NAPQI นอกจากนี้ NAPQI ยังเป็นพิษต่อไตโดยตรงด้วย¹⁷

ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะทางคลินิกของการเป็นพิษจากยา APAP แบ่งตามระยะเวลาหลังได้รับยา ดังนี้^{1,16}

- 24 ชั่วโมงแรก อาการไม่จำเพาะ เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน รู้สึกไม่สบาย (malaise) ง่วงงุน (lethargy) หลังเหงื่อมาก (diaphoresis) การตรวจเลือดมักพบค่า aminotransferases อยู่ในเกณฑ์ปกติ

- 24-72 ชั่วโมง อาการที่พบในช่วงแรกลดลงหรือหายไป จึงเรียกระยะนี้ว่าระยะแฝง (latent period) การตรวจเลือดพบค่า aminotransferases สูง ในรายที่รุนแรงอาจพบตับโต กดเจ็บบริเวณชายโครงขวา ตัวเหลือง น้ำตาลดำในเลือด การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ประมาณร้อยละ 1-2 พบมีไตวายจาก acute tubular necrosis

- 72-96 ชั่วโมง เป็นระยะที่มีการบาดเจ็บของตับมากที่สุด ผู้ป่วยกลับมามีอาการเหมือนช่วง 24 ชั่วโมงแรกมีอาการตัวเหลือง อาการทางสมอง (encephalopathy) ร่วมกับการตรวจเลือดพบค่า aminotransferases สูงมาก (อาจมากกว่า 3,000 อนุ/ลิตร) การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และเลือดเป็นกรดจากแล็กติกคั่ง (lactic acidosis) อาจพบไตวายและตับอ่อนอักเสบ ระยะนี้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงที่สุดจากภาวะการทำงานของอวัยวะหลายชนิดล้มเหลว

- หลัง 96 ชั่วโมง เป็นระยะฟื้นตัว (recovery) ใช้เวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์

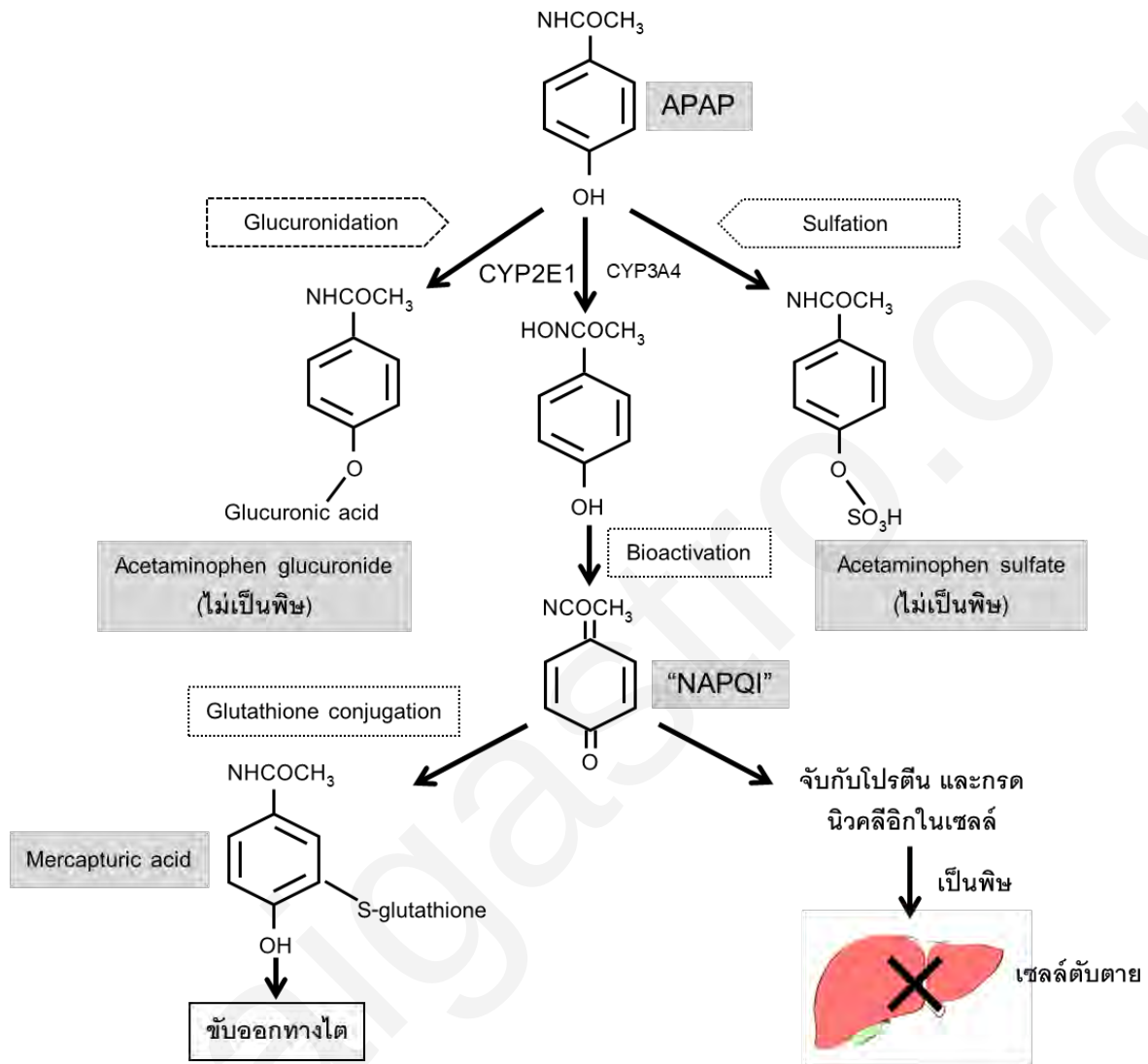
การวินิจฉัย

ควรถามประวัติเรื่องยาอย่างละเอียด ได้แก่ ปริมาณยาที่ได้รับ เวลาที่กินยา รวมทั้งปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นพิษต่อตับ เช่น การดื่ม

ตารางที่ 12.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยแยกโรคที่ทำให้การทำงานของตับผิดปกติ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

	การวินิจฉัย	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ค่า aminotransferases สูง	Acetaminophen หรือ aspirin overdose	Acetaminophen หรือ salicylate level
	ไวรัสตับอักเสบ	HAV IgM, HBsAg, anti HCV, CMV IgG/IgM, EBV IgG/IgM, Adenovirus, Varicella, HSV PCRs
	โรควิลสัน (Wilson disease)	Serum ceruloplasmin, 24-h urine copper
	โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis)	ANA, total IgG, anti-LKM IgG, anti-smooth muscle, liver biopsy
	Hemochromatosis	Iron panel หรือตรวจยีน HFE
น้ำดีคั่ง (cholestasis)	Primary sclerosing cholangitis	Cholangiography (MRCP/ERCP)
	ถุงน้ำดีอักเสบ/ทางเดินน้ำดีอุดตัน	อัลตราซาวนด์ทางเดินน้ำดี
	Allagille syndrome	ตรวจตาพบ posterior embryotoxon เอกซเรย์กระดูกสันหลังพบ butterfly vertebrae ตรวจยีน JAG1 หรือ NOTCH2
	โรคตับเมแทบอลิก (metabolic liver disease)	Plasma amino acids, urine organic acids
	ภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์ (hypothyroidism)	TSH, free T4
Hepatic decompensation	ตับวายเฉียบพลัน	Coagulogram, albumin, plasma glucose, ammonia

ANA, anti-nuclear antibody; anti-LKM, anti-liver kidney microsomal antibody; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; HFE, hemochromatosis; HSV, herpes simplex virus; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; TSH, thyroid stimulating hormone



รูปที่ 12.2 เมแทบอลิซึมของ acetaminophen

APAP, *N*-acetyl-*p*-aminophenol; NAPQI, *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine

แอลกอฮอล์ การได้รับสารพิษ หรือยาอื่นร่วมด้วย อาจให้การวินิจฉัยการเป็นพิษจากยา APAP ได้ ถ้ามีประวัติกินยาในปริมาณมากกว่า 140 มก./กก. ในเวลา 24 ชั่วโมง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย

- ระดับยา APAP โดยเจาะเลือดหลังกินยามา

นานมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ชั่วโมง ในผู้ที่ได้รับขนาดยาเกินเพียงครั้งเดียว (single acute overdose) มักใช้ Rumack-Matthew nomogram ในการทำนายความเสี่ยงของการเป็นพิษต่อตับ โดยประเมินจากระดับยาในช่วง 4-24 ชั่วโมงหลังกินยา ระดับยาที่อาจเป็นพิษ คือ มากกว่า 150 ไมโครกรัม/มล. ที่ 4 ชั่วโมง

- ค่าการทำงานของตับ เช่น total bilirubin, direct bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase, albumin, prothrombin time, INR

- Blood urea nitrogen (BUN) ครีเอตินิน
อิเล็กโทรไลต์ กลูโคส

การรักษา

ควรลดการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกาย ในรายที่กินยามาไม่เกิน 1 ชั่วโมง ให้ทำ gastric lavage แล้วตามด้วยการให้ activated charcoal ส่วนในรายที่กินยามาไม่เกิน 4 ชั่วโมง ให้ activated charcoal โดยไม่ต้องทำ gastric lavage¹⁸ ขนาดยา activated charcoal คือ

- 1 กรัม/กก. ในทารก
- 25 กรัม ในเด็กอายุ 1-12 ปี
- 50 กรัม ในเด็กอายุมากกว่า 12 ปี

การรักษาหลัก คือ การให้ *N*-acetylcysteine (NAC) ซึ่งมีฤทธิ์ช่วยเพิ่มกลูตาไทโอน ลดการจับของ NAPQI กับโปรตีน และ scavenging NAPQI ภายหลังที่มีการใช้ยาน้อย่างแพร่หลายทำให้อัตราตายลดลงจากร้อยละ 5 เหลือเพียงร้อยละ 0.4¹⁸ ควรเริ่มให้ NAC ภายใน 8 ชั่วโมงหลังกินยา APAP ถึงแม้ในรายที่กินยามานานกว่า 24 ชั่วโมง¹⁹ พบว่าการให้ NAC ก็ยังคงมีประโยชน์ NAC ขนาดยาที่ให้ คือ

- ชนิดกิน เริ่มที่ 140 มก./กก. ตามด้วย 70 มก./กก. ทุก 4 ชั่วโมงจนครบ 72 ชั่วโมง (รวมได้ยาทั้งหมด 18 ครั้ง)

- ชนิดฉีด เริ่มที่ 150 มก./กก. หยดเข้าหลอดเลือดในเวลาไม่ต่ำกว่า 15 นาที ตามด้วย 50 มก./กก. ในเวลาไม่ต่ำกว่า 4 ชั่วโมง และ 100 มก./กก.

ในเวลาไม่ต่ำกว่า 16 ชั่วโมง ข้อบ่งชี้ของการให้ NAC ชนิดฉีด คือ ผู้ที่ไม่สามารถกินยาได้และผู้ที่มีตับวายเฉียบพลัน

ข้อควรระวังของการให้ NAC²⁰ ได้แก่

1. ควรให้ activated charcoal ห่างจาก NAC ชนิดกินอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

2. NAC ชนิดกินอาจทำให้มีอาการอาเจียน การให้ยาทางสาย nasogastric ร่วมกับให้ยาแก้อาเจียนช่วยทำให้ผู้ป่วยรับยาได้ดีขึ้น

3. การให้ NAC ชนิดฉีด อาจทำให้เกิดน้ำเกิน โซเดียมต่ำในเลือด และชักได้ ควรเจือจาง 20% NAC ให้ได้ความเข้มข้น 40 มก./มล. และผสม 5% dextrose in water (D5W) เพื่อให้ได้สารละลายที่มีปริมาณเหมาะสมตามน้ำหนักตัวของเด็กดังแสดงในตารางที่ 12.3

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา NAC ชนิดกิน ได้แก่ อาเจียน ท้องร่วง ส่วนชนิดฉีด ได้แก่ ผื่น คัน หลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) และ anaphylaxis โดยร้อยละ 95 พบอาการดังกล่าวภายใน 5 ชั่วโมงแรกที่เริ่มให้ยา²¹ ซึ่งมักตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ สารต้านฮิสตามีน inhaled β -agonists และลดอัตราการหยุดสารละลาย NAC โดยไม่ต้องหยุดยา NAC

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยา NAC ขึ้นกับความรุนแรงของการบาดเจ็บของตับ¹⁶ ควรให้ NAC ต่อหากผู้ป่วยยังมีระดับยา APAP ในเลือดมากกว่า 10 ไมโครกรัม/มล. และ/หรือมีค่า AST/ALT ผิดปกติ ตรวจติดตามผลเลือดทุก 12 ชั่วโมงสามารถหยุดยาได้ถ้าระดับยา APAP ในเลือดน้อยกว่า 10 ไมโครกรัม/มล. และมีค่า AST/ALT ลดลงร่วมกับการแข็งตัวของเลือดปกติ

ตารางที่ 12.3 ขนาดยา *N*-acetylcysteine ชนิดฉีดและปริมาณสารละลายที่ใช้ในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 20)

น้ำหนักตัว (กก.)	ขนาดยาครั้งแรก		ขนาดยาครั้งที่ 2		ขนาดยาครั้งที่ 3	
	150 มก./กก. ใน 15 นาที		50 มก./กก. ใน 4 ชั่วโมง		100 มก./กก. ใน 16 ชั่วโมง	
	NAC 20% (มล.)	D5W (มล.)	NAC 20% (มล.)	D5W (มล.)	NAC 20% (มล.)	D5W (มล.)
30	22.5	90	7.5	30	15	60
25	18.75	75	6.25	25	12.5	50
20	15	60	5	20	10	40
15	11.25	45	3.75	15	7.5	30
10	7.5	30	2.5	10	5	20

ผู้ป่วยที่มีตัวเหลือง เลือดเป็นกรดจาก แล็กติกคั้ง ไตวาย ครีเอตินินสูงในเลือด การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ หรือมีอาการทางสมอง มีการพยากรณ์โรคไม่ดี ควรประเมินการรักษาต่อด้วยการปลูกถ่ายตับ

การได้รับ APAP ในขนาดยาเกินซ้ำ ๆ¹⁶

ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับ APAP ในขนาดยาเกินซ้ำ ๆ เป็นเวลาหลายวันโดยไม่ตั้งใจ ผู้ป่วยอาจมีอาการของพิษต่อตับตั้งแต่แรกพบแพทย์ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ตัวเหลือง ตับโต ปวดท้องบริเวณชายโครงขวา และอาการทางสมอง ให้เริ่มการรักษาด้วย NAC หากตรวจพบระดับยา APAP มากกว่า 20 ไมโครกรัม/มล. โดยไม่ขึ้นกับค่า ALT นอกจากนี้ควรให้ NAC ในผู้ที่มีประวัติกิน APAP ในขนาดยาเกินซ้ำ ๆ ที่มีค่า ALT สูงถึงแม้ว่าจะตรวจไม่พบ APAP ในเลือด

ยารักษาวัณโรค

มีการศึกษาพบภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคในเด็กประมาณร้อยละ 8 ซึ่งมักพบในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีและได้รับยา pyrazinamide²²

Isoniazid (INH)

ยา INH ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านกระบวนการ acetylation ในตับโดยเอนไซม์ *N*-acetyltransferase 2 (NAT-2) และมีการสังเคราะห์ monoacetyl hydrazine (MAH) ซึ่งทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (free radicals) ส่งผลให้มีการบาดเจ็บของตับ²³ ความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยา INH ขึ้นกับอายุ และยาที่ได้รับร่วมซึ่งออกฤทธิ์เพิ่มการทำงานของระบบ CYP450 เช่น pyrazinamide พันธุกรรมอาจมีบทบาทต่อความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ ผู้ที่เป็น “rapid acetylators” จะมีการสังเคราะห์ MAH ได้เร็วขึ้นทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ อย่างไรก็ตามผู้ที่

“slow acetylators” ก็มีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นได้ เนื่องจากมีการสัมผัสกับ MAH เป็นเวลานานก่อนจะ ถูกขจัดพิษ หรือมีการสังเคราะห์เมแทบอลิต์อื่นที่เป็นพิษต่อตับ

ยา INH ทำให้เกิดตับอักเสบโดยวินิจฉัยจากการตรวจเลือดประมาณร้อยละ 6.8-13.6 แต่ทำให้มีอาการทางตับ เช่น ตัวเหลือง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนเพียงร้อยละ 1-2¹ ประมาณร้อยละ 50 จะเกิดอาการภายใน 2 เดือนแรกหลังได้รับยา แต่ก็อาจเกิดภายหลังนานถึง 14 เดือนหลังได้รับยา¹² ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาอาจพบตับอักเสบเฉียบพลัน granulomatous hepatitis หรือเซลล์ตับตาย²³

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะหายจากตับอักเสบในเวลา 1-4 สัปดาห์หลังหยุดยา แต่ในรายที่เกิดตับอักเสบช้า (ภายหลังได้รับยานานกว่า 2 เดือน) มีการพยากรณ์โรคไม่ดีโดยมีอัตราตายประมาณร้อยละ 10 มีการศึกษาในเด็กที่เกิดตับวายเฉียบพลันจากยา INH จำนวน 20 คนพบว่า ร้อยละ 20 หายได้เองหลังหยุดยา ร้อยละ 50 ต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ และร้อยละ 30 เสียชีวิตระหว่างรอการปลูกถ่ายตับ²⁴

Rifampicin

เป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อยหากใช้เพียงชนิดเดียว พบทำให้เกิดตับอักเสบที่มีอาการเพียงร้อยละ 0.6-2.7¹ rifampicin ถูกกำจัดออกทางน้ำดี ผ่านเข้าสู่ระบบไหลเวียนลำไส้-ตับ (enterohepatic circulation) และกระบวนการ deacetylation ในตับ rifampicin ทำให้การนำเข้าไปสู่ตับเกิดเซลล์ตับผิดปกติ จึงเกิด conjugated hyperbilirubinemia ในรายที่มีการบาดเจ็บต่อเซลล์ตับ (hepatocellular injury) มักเกิดจากการแพ้ยา ซึ่งพบในเดือนแรกของการได้รับยา²³

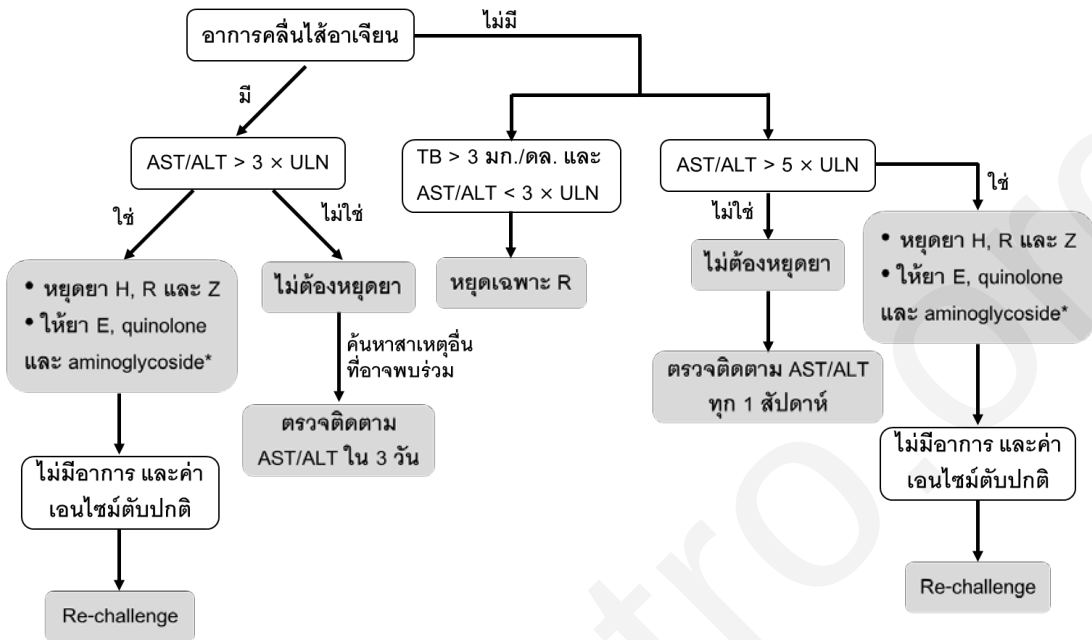
ในกรณีที่ได้รับยารักษาวัณโรคหลายขนาน rifampicin มีฤทธิ์ชักนำ (induce) cytochromes และ uridine diphosphate glucuronosyl transferases²³ ดังนั้นการให้ rifampicin อาจเพิ่มความเป็นพิษต่อตับของ INH หากใช้ร่วมกัน อาการของตับบาดเจ็บจากยา rifampicin คล้ายกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ผู้ป่วยที่มีค่า aminotransferases สูงโดยไม่มีอาการส่วนใหญ่ตับจะกลับมาเป็นปกติหลังหยุดยา

Pyrazinamide

ยา pyrazinamide ถูก metabolize ในตับ กลายเป็น 5-hydroxy pyrazinoic acid การเกิดพิษต่อตับเป็นได้ทั้ง dose dependent และ idiosyncratic ซึ่งสัมพันธ์กับการสังเคราะห์อนุมูลอิสระ พบการแพ้ยา (hypersensitivity features) ในผู้ที่ได้รับยา pyrazinamide ได้²³ เด็กที่ได้รับยา pyrazinamide ร่วมกับ INH และ rifampicin มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้น ดังนั้นควรตรวจติดตามค่าการทำงานของตับบ่อย ๆ ในเด็กที่ได้รับยารักษาวัณโรคหลายขนาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี

แนวทางปฏิบัติในกรณีตรวจพบค่าการทำงานของตับผิดปกติระหว่างรักษาวัณโรค

คำแนะนำของ American Thoracic Society คือ ควรหยุดยารักษาวัณโรคหากตรวจพบค่า ALT สูงมากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ หรือค่า ALT สูงมากกว่า 3 เท่าร่วมกับมีอาการ เช่น ตัวเหลืองหรือตับอักเสบ²³ ส่วนคำแนะนำตามแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561 ซึ่งจัดทำโดยสำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข แสดงในรูปที่ 12.3²⁵



รูปที่ 12.3 แนวทางปฏิบัติในกรณีตรวจพบค่าการทำงานของตับผิดปกติระหว่างรักษารวัณโรค (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 25)

*อาจใช้ amikacin หรือ streptomycin

E, ethambutol; H, isoniazid; R, rifampicin; Z, pyrazinamide; ULN, upper limit of normal

ในการ re-challenge ยารวัณโรค มีคำแนะนำดังต่อไปนี้²⁵

- ในกรณีที่เกิดตับวาย ไม่ควรกลับไปใช้ยาที่เป็นสาเหตุอีก

- เริ่ม re-challenge เมื่อ AST/ALT ลดลงจนน้อยกว่า 2 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ และ total bilirubin ลดลงจนน้อยกว่า 1.5 มก./ดล.

- เริ่มให้ยาในขนาดปกติโดยเรียงจาก isoniazid, rifampicin และ pyrazinamide ตามลำดับ และเว้นระยะห่างของการให้ยาแต่ละชนิด 1 สัปดาห์

- หลังการให้ยาแต่ละชนิด ควรตรวจติดตามค่า AST/ALT และ total bilirubin ภายใน 1 สัปดาห์ ถ้าไม่พบความผิดปกติจึงเริ่มยาตัวต่อไปได้

- ระหว่าง re-challenge ถ้าค่า AST/ALT หรือ

total bilirubin กลับสูงขึ้นตามรูปที่ 12.3 ให้หยุดยาด่วนและห้ามใช้ยาตัวนั้นอีก

สรุป

การบาดเจ็บของตับจากยาเป็นภาวะสำคัญที่สามารถให้การป้องกันและรักษาได้ โดยการเลือกใช้ยาอย่างรอบคอบ ประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนใช้ยา เช่น ประวัติแพ้ยาในครอบครัว ประวัติเคยแพ้ยามาก่อน รวมถึงพิจารณาอายุและยาที่จะให้ร่วม นอกจากนี้ควรแนะนำผู้ปกครองถึงวิธีการบริหารยาให้ถูกต้อง ในการวินิจฉัยการบาดเจ็บของตับจากยาต้องแยกโรคอื่นที่เป็นสาเหตุทำให้ค่าการทำงานของตับผิดปกติออกไปก่อน การหยุดยาที่เป็นสาเหตุได้เร็วช่วยป้องกันการเกิดพิษต่อตับที่รุนแรงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ebel NH, Murray KF. Drug-induced liver disease. In: Kelly DA, editor. Diseases of the liver and biliary system in children. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 169-90.
2. Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, Kleiner DE, Gu J, Chalasani N. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:182-9.
3. Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr* 2015;27:625-33.
4. Kumar A, Sood V, Khanna R, Verma SK, Mehra N, Rawat D, et al. Clinical spectrum and outcome of pediatric drug induced liver injury. *Indian J Pediatr* 2017 Dec 16.
5. Shi Q, Yang X, Greenhaw JJ, Salminen AT, Russotti GM, Salminen WF. Drug-induced liver injury in children: clinical observations, animal models, and regulatory status. *Int J Toxicol* 2017;36:365-79.
6. Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KM, Schuemie M, Rossi F, Stricker BH, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in Vigibase. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:721-8.
7. Devarbhavi H, Karanth D, Prasanna KS, Adarsh CK, Patil M. Drug-induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. *Hepatology* 2011;54:1344-50.
8. Zhu Y, Li YG, Wang JB, Liu SH, Wang LF, Zhao YL, et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China. *Gut Liver* 2015;9:525-33.
9. Hines RN. The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacol Ther* 2008;118:250-67.
10. Kopylov U, Amre D, Theoret Y, Deslandres C, Seidman EG. Thiopurine metabolite ratios for monitoring therapy in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:511-5.
11. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2010;52:730-42.
12. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:395-405.
13. ศิริศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช, จรูญ เจตศรีสุภาพ, จุฬารณ พฤษชาติคุณากร, ชมนาด นวลปลอด, เทอดพงศ์ เต็มภาคย์, ปาจริย์ นิยมกุล, มนตรี อุดมเพทยกุล, รัตนาวัลย์ จันท, วณิดา ลิ้มพวงคานูรักษ์, วาณี วิสุทธิ์เสริวงศ์, ศิริวรรณ วนานุกูล, สุชีรา ฉัตรเพรดพราย, อมรศรี ชุณหะรัศมี. แนวทางการดูแลรักษากลุ่มอาการ drug hypersensitivity syndrome 2559. Available from: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20161130141430.pdf>
14. Squires RH, Jr., Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.

15. Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl* 2009;15:719-29.
16. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pyrsopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4:131-42.
17. Ogilvie JD, Rieder MJ, Lim R. Acetaminophen overdose in children. *CMAJ* 2012;184:1492-6.
18. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Feb 23;2:CD003328.
19. Mehrpour O, Shadnia S, Sanaei-Zadeh H. Late extensive intravenous administration of N-acetylcysteine can reverse hepatic failure in acetaminophen overdose. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:51-4.
20. Marzullo L. An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:239-45.
21. Yarema M, Chopra P, Sivilotti MLA, Johnson D, Nettel-Aguirre A, Bailey B, et al. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine during treatment for acetaminophen poisoning. *J Med Toxicol* 2018.
22. Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, Kiuchi C, Takahashi S, Kondo S, et al. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:220-6.
23. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935-52.
24. Wu SS, Chao CS, Vargas JH, Sharp HL, Martin MG, McDiarmid SV, et al. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers. *Transplantation* 2007;84:173-9.
25. แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนด์ดีไซน์; 2561.

เนื้องอกตับปฐมภูมิ

Primary Liver Tumors

ณัฐรักษ์ ชัยจิตราธิ์

เนื้องอกตับในเด็กอาจเป็นเนื้องอกที่มีต้นกำเนิดจากที่ตับเอง เรียกว่า เนื้องอกตับปฐมภูมิ (primary liver tumors) หรือเป็นเนื้องอกที่ลุกลามมาที่ตับ (metastatic liver tumors) ดังแสดงในตารางที่ 13.1¹ ในบทความนี้จะกล่าวถึงเนื้องอกตับปฐมภูมิต่างๆ

เนื้องอกตับปฐมภูมิเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย คือ พบประมาณร้อยละ 1- 4 ของเนื้องอกทั้งหมดในเด็ก มากกว่าสองในสามของเนื้องอกตับในเด็กจะเป็นเนื้องอกร้ายหรือมะเร็ง โดย hepatoblastoma เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 37 ลำดับรองลงมา ได้แก่ มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma, HCC) ร้อยละ 21 และเนื้องอกไม่ร้ายของหลอดเลือด (benign vascular tumors) ร้อยละ 15 ที่เหลือเป็นเนื้องอกชนิดอื่น อุบัติการณ์ของเนื้องอกตับในเด็กอยู่ที่ประมาณ 0.5-2.5 ต่อประชากรล้านคนต่อปี พบในเพศชายมากกว่าหญิงในอัตราส่วน 1.8 ต่อ 1 ผู้ป่วย hepatoblastoma ส่วนใหญ่ได้รับ

การวินิจฉัยก่อนอายุ 4 ปี ในขณะที่ HCC มักพบในเด็กอายุมากกว่า 10 ปี²⁻⁴ เช่นเดียวกับกับรายงานในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของเนื้องอกตับในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี อยู่ที่ 2.35 ต่อประชากรล้านคนต่อปี พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 1.9 เท่า และส่วนใหญ่ (ร้อยละ 73) พบในเด็กอายุน้อยกว่า 4 ปี⁵ ส่วนเนื้องอกไม่ร้ายร้อยละ 50 พบก่อนอายุ 2 ปี⁶ ในปัจจุบันมีวิวัฒนาการในการวินิจฉัย การรักษาที่ดีขึ้นทั้งยาเคมีบำบัด การผ่าตัด และการปลูกถ่ายตับ ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้นโดยเฉพาะใน hepatoblastoma

พยาธิกำเนิด

สาเหตุที่แท้จริงของการเกิดเนื้องอกตับยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่าปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องได้แก่ พันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และโรคตับที่พบร่วมด้วย ทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นเนื้องอกร้ายได้สูงขึ้น



ตัวอย่างของโรคทางพันธุกรรมและเมแทบอลิกที่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดเนื้องอกตับแสดงไว้ในตารางที่ 13.2^{4,7} ในเด็กที่เป็นโรค Beckwith-Wiedemann syndrome ซึ่งเป็นโรคที่มีการเจริญเติบโตมากกว่าปกติแต่กำเนิด มีตับโต ลิ้นใหญ่ ตัวโต (macrosomia หรือ hemihypertrophy) พบว่ามีโอกาสเสี่ยงเป็น hepatoblastoma สูงกว่าประชากรทั่วไปมาก สาเหตุอาจเกิดจากการสูญเสียการทำงาน

ของ tumor-suppression gene ที่อยู่บริเวณโครโมโซม 11p15.5 โดยเฉพาะอย่างในกลุ่มที่มีความผิดปกติแบบ loss of methylation on the maternal chromosome at imprinting center 2 (IC2) และ paternal uniparental isodisomy of chromosome 11 (pUPD)⁸ เช่นเดียวกันกับโรค Simpson-Golabi-Behmel syndrome ที่มีการเจริญเติบโตมากผิดปกติ ก็พบว่ามีความเสี่ยงของการเกิดโรค hepatoblastoma เพิ่มขึ้น⁹

ตารางที่ 13.1 ชนิดของเนื้องอกตับที่พบได้บ่อยในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

อายุ	เนื้องอกตับปฐมภูมิ (primary liver tumors)		เนื้องอกที่ลุกลามมาที่ตับ (metastatic tumors)
	เนื้องอกไม่ร้าย (benign tumors)	เนื้องอกร้าย (malignant tumors)	
ทารก และเด็กเล็ก	- Infantile hepatic hemangioma - Mesenchymal hamartoma	- Hepatoblastoma - Malignant rhabdoid tumor - Undifferentiated embryonal sarcoma - Angiosarcoma	- Neuroblastoma - Wilms tumor
เด็กโต	- Focal nodular hyperplasia - Adenoma - Nodular regenerative hyperplasia	- Hepatocellular carcinoma - Fibrolamellar carcinoma - Epithelioid hemangioendothelioma	- Hodgkin lymphoma

การเกิดเนื้องอกตับโดยเฉพาะในกรณีของ hepatoblastoma พบว่าอาจมีความผิดปกติในระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับ Wnt/ β -catenin pathway เมื่อมีการกลายพันธุ์ β -catenin จะไม่ถูกทำลายและสะสมในนิวเคลียส จึงกระตุ้นการเกิดเซลล์ใหม่จนไม่สามารถควบคุมได้ ทำให้เกิดเนื้อร้ายตามมา hepatocyte growth factor (HGF) และ adenomatous polyposis

coli (APC) มีส่วนควบคุมการทำงานของ β -catenin เช่นกัน โดยเมื่อ HGF จับกับ c-met ซึ่งเป็น proto-oncogene product ทำให้มีการสะสมของ β -catenin ส่วน APC มีบทบาทในการสลาย β -catenin คือ APC เมื่อรวมกับ APC และ axins 1 และ 2 จะทำให้ β -catenin สลายตัว จากรายงานการศึกษาตรวจพบความผิดปกติของยีน APC ร้อยละ 10-17 ในเด็กที่เป็น hepatoblastoma^{10,11}

ซึ่งหมายถึงเด็กที่เป็น hepatoblastoma มีโอกาสเกิดเป็น familial adenomatous polyposis และมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามมาได้ ปัญหาที่ยังไม่มีข้อสรุปคือ เด็กที่เป็น hepatoblastoma ควรได้รับการตรวจ

คัดกรองเพื่อหาความผิดปกติของยีน APC หรือไม่ และในทางกลับกันเด็กที่เป็น familial adenomatous polyposis ควรได้รับการตรวจคัดกรอง hepatoblastoma หรือไม่²

ตารางที่ 13.2 โรคทางพันธุกรรมและเมแทบอลิกที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดเนื้องอกตับ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4, 7)

โรคหรือกลุ่มอาการ	ยีน	ชนิดของเนื้องอก
Beckwith-Wiedemann syndrome	<i>IGF2, H19, CDKN1C, KCNQ10T1, KCNQ1</i>	HB, hemangioendothelioma
Familial adenomatous polyposis	<i>APC</i>	HB, HCC, adenoma, biliary adenoma
Simpson-Golabi-Behmel syndrome	<i>GPC3</i>	HB, Wilms tumor
Trisomy 18	-	HB
Glycogen storage diseases types I, III, IV	<i>G6PC, G6PT (type I) AGL (type III) GBE1 (type IV)</i>	HB, HCC, adenoma
Hereditary tyrosinemia type 1	<i>FAH</i>	HCC
PFIC-2	<i>ABCB11 (BSEP)</i>	HCC, cholangiocarcinoma
Neurofibromatosis	<i>NF1</i>	HCC, angiosarcoma
Ataxia telangiectasia	<i>ATM</i>	HCC
Alagille syndrome	<i>JAG1</i>	HCC, cholangiocarcinoma
Transaldolase deficiency	<i>TALDO1</i>	HCC
Mitochondrial electron transport chain disorder	Multiple	HCC
Alpha-1-antitrypsin deficiency	<i>SERPINA1</i>	HCC, cholangiocarcinoma

ABCB11, ATP-binding cassette, subfamily B, member 11; AGL, amylo-1,6-glucosidase; APC, adenomatous polyposis coli; ATM, ataxia telangiectasia mutated; BSEP, bile salt export pump; FAH, fumarylacetoacetate hydrolase; G6PC, glucose-6-phosphatase, catalytic subunit; G6PT, glucose-6-phosphatase transporter; GPC, glypican; HB, hepatoblastoma; HCC, hepatocellular carcinoma; PFIC-2, progressive familial intrahepatic cholestasis type 2; SERPINA, serine protease inhibitor

นอกจากนี้ยังพบว่าทารกที่เกิดก่อนกำหนด และมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัมมีอุบัติการณ์ของ hepatoblastoma ที่เพิ่มสูงขึ้นมากกว่าทารกที่เกิดครบกำหนด สันนิษฐานว่าอาจมีผลมาจากการที่เซลล์ hepatoblasts ต้องสัมผัสกับสารหรือฮอร์โมนต่าง ๆ ของร่างกายเร็วเกินไป โดยที่เซลล์ยังไม่มีประสิทธิภาพที่ดีพอในการขจัดพิษ (immature detoxification) และยังอยู่ในช่วงที่เซลล์กำลังแบ่งตัวอย่างรวดเร็วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนในระดับพันธุกรรม (somatic mutations) และการแสดงออกของยีนที่เกิดจากกระบวนการอื่นนอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ (epigenetic) เช่น มีการเติมหมู่เมทิล (DNA methylation) เป็นต้น ทำให้มีความผิดปกติเกิดเป็นเนื้องอกตามมาได้⁶

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งเซลล์ตับโดยพบความเสี่ยงของการเกิดโรค HCC เพิ่มขึ้น 100 เท่าเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป¹² ถึงแม้ว่าไวรัสจะเข้าไปรวมอยู่ในเซลล์ตับและตรวจพบในเซลล์ที่เป็นมะเร็ง แต่กลไกที่ทำให้เกิด HCC ยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากตัวไวรัสเองไม่ได้ก่อมะเร็งโดยตรง สันนิษฐานว่าอาจมีปัจจัยส่งเสริม (secondary promoter) อื่น ๆ เช่น สิ่งแวดล้อมหรือพันธุกรรมร่วมด้วย อุบัติการณ์ของ HCC ในเด็กลดลงหลังจากมีวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ส่วนไวรัสตับอักเสบบีที่สัมพันธ์กับ HCC ในเด็กนั้นมีเพียงเป็นรายงานผู้ป่วยเท่านั้นซึ่งแตกต่างจากในผู้ใหญ่ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรค HCC ความสัมพันธ์ของภาวะตับแข็งกับการเกิด HCC ในเด็กยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด โดยพบว่าในเด็กที่เป็น HCC มีเพียงร้อยละ 30 เท่านั้นที่พบภาวะตับแข็งร่วมด้วย ในขณะที่ในผู้ใหญ่ที่เป็น HCC พบภาวะตับแข็ง

ร่วมด้วยร้อยละ 70-90 ดังนั้นการเกิด HCC ในเด็กจึงอาจมีปัจจัยอื่นร่วมด้วยดังกล่าวมาข้างต้น¹³

อาการและอาการแสดง^{2,4,14}

เด็กที่มีเนื้องอกตับส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ประเมินสองในสามของผู้ป่วยมาด้วยท้องโตขึ้นจากการสังเกตของพ่อแม่หรือคลำได้ก่อนโดยบังเอิญ อาจพบอาการร่วมอื่น ๆ เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลด ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการรุนแรง เช่น หอบเหนื่อยจากภาวะหัวใจวาย (high output heart failure) ในกรณีที่มี hemangioma ขนาดใหญ่ ปวดท้องมากและซีดลงอย่างรวดเร็วจากการที่มีเลือดออกในก้อนเนื้องอก เป็นต้น อาการตัวเหลืองพบไม่บ่อย คือ ประมาณร้อยละ 7 ใน hepatoblastoma และร้อยละ 10 ใน HCC ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อที่อาจพบร่วมด้วย ได้แก่ ภาวะเริ่มเจริญพันธุ์ก่อนวัย (precocious puberty) ในเด็กที่เป็น hepatoblastoma เนื่องจากมีการสร้าง human β chorionic gonadotropin และอาจพบกระดูกพรุนจนทำให้มีกระดูกหักหรือกระดูกสันหลังยุบตัวร่วมด้วยได้ ภาวะขาดไทรอยด์ในเด็กที่เป็น hemangioma เนื่องจากเนื้องอกชนิดนี้มีการ express ของ iodothyronine deiodinase type 3 ซึ่งจะเปลี่ยนฮอร์โมนไทรอยด์ให้อยู่ในรูปไร้ฤทธิ์ (inactive form)¹⁵ นอกจากนี้อาจตรวจพบลักษณะจำเพาะของโรคทางพันธุกรรมต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับเนื้องอกตับได้ เช่น ตัวโตผิดปกติทั้งที่เป็นแบบสมดุลงทั้งสองด้านหรือโตเพียงด้านเดียว ลิ้นโต ไส้เลื่อนสะดือ (omphalocele/umbilical hernia) ใน Beckwith-Wiedemann syndrome หรือ การตรวจพบลักษณะของโรคตับเรื้อรังใน tyrosinemia type 1 เป็นต้น

แนวทางการตรวจวินิจฉัย

แนวทางตรวจวินิจฉัยเนื้องอกตับในเด็กนั้นมีวัตถุประสงค์หลัก คือ ประเมินลักษณะ ขอบเขต และการกระจายของก้อนเนื้องอก เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แม่นยำและนำไปสู่การวางแผนการรักษาที่เหมาะสม โดยพิจารณาเลือกการตรวจให้สอดคล้องกับสาเหตุของเนื้องอกซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุดังแสดงในตารางที่ 13.1

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ^{2,4}

1. การตรวจนับเม็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วย hepatoblastoma ตรวจพบภาวะเลือดจางแบบ normocytic, normochromic anemia และร้อยละ 30 พบมีเกล็ดเลือดสูง ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของ thrombopoietin⁶ แต่มักไม่พบใน HCC อาจพบการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติได้ โดยเฉพาะในกลุ่มของ vascular malformation หรือ kaposiform hemangioendothelioma (Kasabach-Meritt phenomenon) ที่จะพบเป็น consumptive coagulopathy

2. การตรวจการทำงานของตับ โดยทั่วไปมักอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือเพิ่มสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย โดยพบค่าการทำงานของตับผิดปกติได้ใน HCC บ่อยกว่าเนื้องอกตับชนิดอื่น ๆ ซึ่งอาจสัมพันธ์กับโรคเดิมที่พบร่วมด้วย เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ภาวะตับแข็ง หรืออาจมีภาวะเหลืองจากท่อน้ำดีถูกกดเบียดจากก้อนเนื้องอก

3. ระดับ α -fetoprotein (AFP) ในเลือดจัดเป็นสารสื่อมะเร็ง (tumor marker) ที่มีประโยชน์มาก ช่วยในการวินิจฉัยและใช้ติดตามการรักษา ในทารกแรกเกิดค่าปกติของ AFP อาจสูงถึง 100,000 นาโนกรัม/มล.

หลังจากนั้นค่อย ๆ ลดทุก 5-7 วันโดยเฉพาะในช่วงเดือนแรก ๆ จนเท่ากับในผู้ใหญ่ คือ น้อยกว่า 10 นาโนกรัม/มล. ที่อายุประมาณ 1 ปี (ตารางที่ 13.3) ในกรณีที่พบว่ามีค่าสูงกว่าปกติตามอายุควรสงสัย hepatoblastoma, HCC หรือโรคเมแทบอลิกที่มีความเสี่ยงในการเกิด HCC ได้แก่ tyrosinemia type 1 และ ataxia telangiectasia นอกจากนี้ยังอาจพบได้ใน infantile hemangioendothelioma, mesenchymal hamartoma โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 90 ของ hepatoblastoma และร้อยละ 60-70 ของ HCC จะตรวจพบระดับ AFP ที่สูงผิดปกติ แต่ถ้าเป็น hepatoblastoma ชนิด undifferentiated small cell และ HCC ชนิด fibrolamellar อาจตรวจพบค่า AFP น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มล. ค่า AFP ใช้ในการประเมินและติดตามการรักษาได้ คือ ถ้าหลังการรักษาหรือการผ่าตัดแล้วยังมีค่าสูงกว่า 100 นาโนกรัม/มล. แสดงว่าตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี มีเนื้องอกที่ตัดออกไม่หมด หรือการเป็นโรครีแลป (relapse) ส่วนการตรวจอื่น ๆ เช่น transcobalamin I100 ซึ่งเป็น vitamin B12-binding protein มีประโยชน์ในการติดตามการรักษาใน HCC ชนิด fibrolamellar

การตรวจทางรังสีวิทยา^{1,14}

การตรวจทางรังสีวิทยาในเด็กที่สงสัยเนื้องอกตับมักเริ่มด้วยการตรวจอัลตราซาวนด์ หลังจากนั้นจึงตรวจเพิ่มเติมด้วยเอ็มอาร์ไอ (MRI scan) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) อาจพิจารณาใช้ ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจด้วยเอ็มอาร์ไอได้ เพื่อประเมินลักษณะและการกระจายของก้อนเนื้องอก หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนเนื้องอก ช่วยแยกชนิดว่าเป็นเนื้องอกร้ายหรือเนื้องอกไม่ร้าย หากลักษณะเข้าได้

ตารางที่ 13.3 ค่าปกติของ α -fetoprotein (AFP) ในเลือดตามอายุ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

อายุ	ระดับ α -fetoprotein (นาโนกรัม/มล.) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
ทารกเกิดก่อนกำหนด	134,734 $\pm$ 41,444
ทารกแรกเกิด	48,406 $\pm$ 34,718
ทารกแรกเกิด - 2 สัปดาห์	33,113 $\pm$ 32,503
ทารกแรกเกิด - 1 เดือน	9,452 $\pm$ 12,610
2 เดือน	323 $\pm$ 278
3 เดือน	88 $\pm$ 87
4 เดือน	74 $\pm$ 56
5 เดือน	46.5 $\pm$ 19
6 เดือน	12.5 $\pm$ 9.8
7 เดือน	9.7 $\pm$ 7.1
8 เดือน	8.5 $\pm$ 5.5

กับเนื้องอกไม่ร้าย อาจใช้เพียงการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ในการติดตามการรักษา แต่ถ้ามีลักษณะที่เป็นเนื้องอกร้ายควรต้องทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกเพื่อดูว่ามีการกระจายลุกลามไปที่ปอดหรือไม่ การตรวจทางรังสีวิทยาสามารถให้การวินิจฉัยโรคได้ประมาณร้อยละ 58 ของผู้ป่วย ส่วนที่เหลือต้องทำการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อดูลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

1. การตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ เป็นเครื่องมือชนิดแรกที่ถูกเลือกใช้ เนื่องจากเป็นการตรวจที่ไม่รุกราน (noninvasive) ไม่เสี่ยงต่อรังสี สามารถทำได้ในเกือบทุกโรงพยาบาล นอกจากนี้การตรวจด้วยคัลเลอร์ดอปเพลอร์อัลตราซาวนด์ (color Doppler ultrasound) ยังให้รายละเอียดการไหลเวียนและการเปิด (patency) ของหลอดเลือด รวมทั้งช่วย

ในการวินิจฉัย hepatic hemangiomas หรือ hemangioendothelioma ได้ (รูปที่ 13.1) ในปัจจุบันมีการใช้สารทึบแสงเข้ามาช่วยในการตรวจ (contrast enhanced ultrasonography, CEUS) ทำให้สามารถเห็นลักษณะของเนื้องอกได้ดียิ่งขึ้น ช่วยลดความจำเป็นในการทำเอ็มอาร์ไอหรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ลงได้¹⁶

2. การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ มีประโยชน์ในการดูลักษณะของเนื้องอก การลุกลาม เพื่อวางแผนในการผ่าตัดรักษา แต่มีข้อจำกัดเกี่ยวกับปริมาณรังสี ปัจจุบันจึงพิจารณาตรวจเฉพาะในกรณีที่ไม่สามารถทำเอ็มอาร์ไอได้ และกรณีที่จะตรวจดูการลุกลามของเนื้องอกไปที่ปอด การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ต้องฉีดสารเพิ่มความชัดภาพ (contrast medium) เพื่อประเมินลักษณะของหลอดเลือดที่ไป

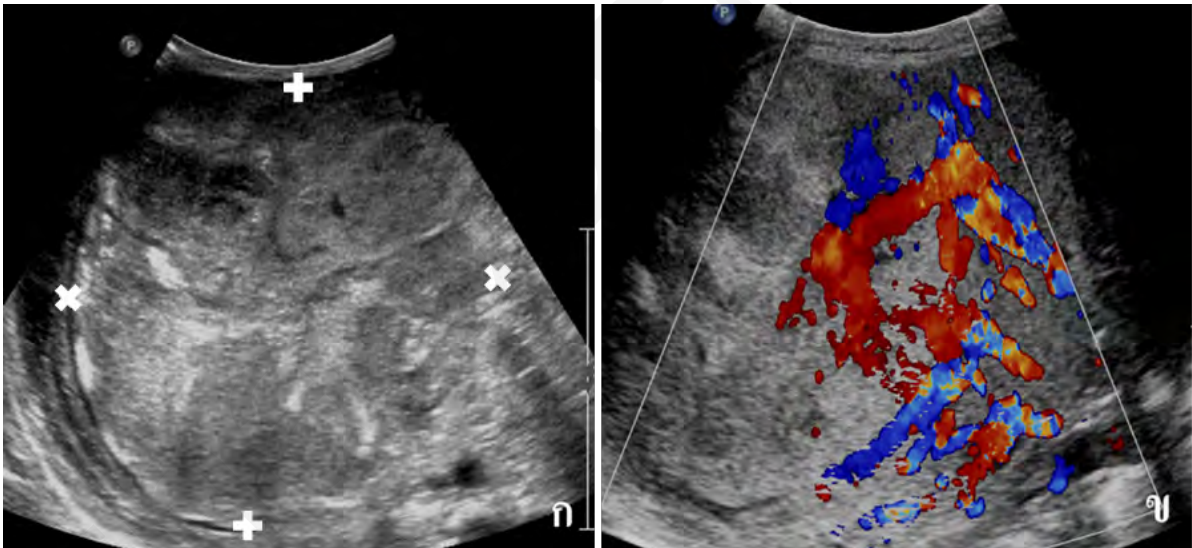
เลี้ยงที่ก้อนเนื้อออกและหลอดเลือดของตัวเอง (รูปที่ 13.2) ส่วน positron-emission tomography เป็นการตรวจที่มีความไวสูงในการประเมินว่ามีเนื้อออกเหลืออยู่หลังผ่าตัดหรือมีการเป็นโรคลกลับ

3. การตรวจเอ็มอาร์ไอ ปัจจุบันนับเป็นเครื่องมือสำคัญในการตรวจเนื้องอกตับในเด็ก ใช้ประเมินลักษณะของเนื้องอก ขอบเขตการลุกลาม และระยะของโรคได้เป็นอย่างดี ใช้เป็นแนวทางในการวางแผนรักษาได้อย่างถูกต้องและเหมาะสม หลักเลี่ยงการใช้รังสี แต่อย่างไรก็ตามการตรวจในเด็กที่อายุน้อยอาจมีความจำเป็นต้องดมยาสลบ ในปัจจุบันการทำเอ็มอาร์ไอโดยใช้สารแกโดลิเนียม

(gadolinium-based contrast agent) ที่จำเพาะต่อเซลล์ตับ ช่วยเพิ่มความคมชัดของภาพ จึงเพิ่มความไวในการวินิจฉัยเนื้องอกขนาดเล็กที่มีหลายตำแหน่งได้ดียิ่งขึ้น

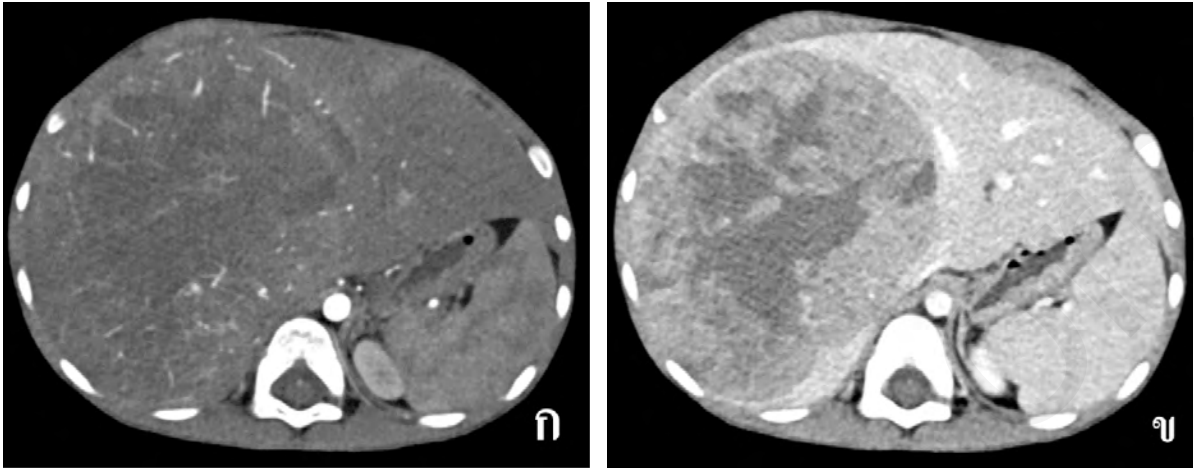
การตัดเนื้อออกตรวจ (biopsy)^{2,13}

ถึงแม้ว่าจากอาการ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และรังสีวิทยาจะสามารถบอกการวินิจฉัยได้ แต่อย่างไรก็ตามมีความจำเป็นต้องยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตัดเนื้อออกตรวจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกทั้งหมด ต้องรักษาด้วยเคมีบำบัด วัตถุประสงค์หลักของการตัด



รูปที่ 13.1 การตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น infantile hemangioendothelioma (ดูรูปสีหน้า 361)

- ก) แสดงก้อนที่ตับกลีบขวา ลักษณะของก้อนเป็น heterogeneous hyperechogenic mass with ill-defined border (ระหว่าง ++ และ xx)
- ข) ภาพการตรวจด้วยอัลตราซาวนด์พบว่ามีลักษณะ hypervascularity มาก (* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากอาจารย์นายแพทย์ธีรศักดิ์ ผิวปลั่ง)



รูปที่ 13.2 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น hepatoblastoma

ก) ภาพตัดขวางในช่วง arterial phase พบก้อนอยู่ที่ตับกลีบขวามีลักษณะเป็น hypervascular tumor โดยเห็นว่ามีหลอดเลือดแดงเข้าไปเลี้ยงในก้อนเป็นจำนวนมาก

ข) ภาพตัดขวางในช่วง venous phase พบมีการติดสีเพิ่มมากขึ้นในแบบที่เรียกว่า incomplete centripetal enhancement

(* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากอาจารย์นายแพทย์ธีรศักดิ์ ผิวปลั่ง)

เนื้อออกตรวจ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน โดยไม่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกหรือการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง ดังนั้นการทำภายใต้การตรวจทางรังสี (image-guide needle biopsy) จึงเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพและรุกรานน้อยกว่าการผ่าตัดเพื่อตัดเนื้อ (open biopsy) แต่ในบางกรณี เช่น เนื้องอกของหลอดเลือดซึ่งมีโอกาสเลือดออกสูง อาจต้องพิจารณาทำเป็น open biopsy ซึ่งสามารถทำให้เลือดหยุดได้ง่ายกว่า

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา

การตรวจลักษณะทางจุลพยาธิวิทยามีความสำคัญในการวินิจฉัยและบอกพยากรณ์ของโรคได้ แนวทางการตรวจชิ้นเนื้อที่กำหนดขึ้นโดย College of American Pathologist ในปี พ.ศ. 2550 จึงเน้น

ถึงความจำเป็นในการเก็บชิ้นเนื้อ (fresh frozen sample) จากก้อนเนื้องอกและเนื้อตับของผู้ป่วย ทั้งก่อนและหลังการรักษาด้วยเคมีบำบัด ซึ่งนอกจากจะช่วยในการวินิจฉัยที่แน่นอนแล้วยังสามารถนำมาตรวจในระดับโมเลกุลต่อไปเพื่อช่วยในการวางแผนการรักษาใหม่ ๆ ได้¹⁷ ในปี พ.ศ. 2557 Lopez-Terrada และคณะซึ่งประกอบด้วยพยาธิแพทย์ที่เชี่ยวชาญด้านเนื้องอกตับในเด็กรวม 22 คนได้ทำปรับปรุงการจำแนกลักษณะของ hepatoblastoma เพื่อใช้ประกอบในการวางแผนการรักษาของ Children's Oncology Group (COG) ของประเทศสหรัฐอเมริกา โดยถ้าเป็นชนิด well-differentiated fetal hepatoblastoma (หรือที่เรียกว่า pure fetal histology and low mitotic index) จะมีพยากรณ์โรคที่ดี ดังนั้นจึงไม่มีความจำเป็นต้องรักษาด้วยเคมีบำบัดถ้าตัดก้อน

เนื้องอกออกได้หมด แต่ถ้าเป็นเซลล์ชนิด small-cell undifferentiated hepatoblastoma จะมีพยากรณ์โรคไม่ดี มีอัตราการตายสูงสุด¹⁸

สำหรับ HCC จะพบลักษณะเซลล์ที่มีขนาดใหญ่กว่าเซลล์ตับปกติ นิวเคลียสใหญ่ มี broad cellular trabeculae และไม่พบการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) ในบางครั้งลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา อาจมีความคล้ายคลึงกันระหว่าง hepatoblastoma กับ HCC โดยเฉพาะในกรณีที่เป็น HCC ที่ไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย ส่วนเซลล์ที่พบใน fibrolamellar HCC ซึ่งมักพบในวัยรุ่นและไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วยนั้น จะมีลักษณะที่จำเพาะ คือ เป็นเซลล์ที่มีขนาดใหญ่ ไซโทพลาซึมติดสีคล้าย eosinophil และมีนิวคลีโอลัสขนาดใหญ่

การแบ่งระยะของโรค^{19,20}

การแบ่งระยะของ hepatoblastoma โดยอาศัยการตรวจทางรังสีวิทยาตามระบบของ Liver Tumor Strategy Group of the International Society of Pediatric Oncology (SIOPEL) ซึ่งแบ่งระยะของโรคก่อนการผ่าตัด (pretreatment extent of disease, PRETEXT) ออกเป็น 4 กลุ่มตามขอบเขตของเนื้องอกสัมพันธ์กับขอบเขตของตับที่ถูกแบ่งออกเป็น 4 ส่วน (section) ประกอบด้วย section 1 (left lateral; Couinaud 2,3), section 2 (left medial; Couinaud 4), section 3 (right anterior; Couinaud 5,8) และ section 4 (right posterior; Couinaud 6,7) ทำให้แบ่งระยะของโรคออกเป็น PRETEXT I-IV ดังนี้ (รูปที่ 13.3)

- PRETEXT I คือ เนื้องอกจำกัดอยู่เพียงส่วนเดียวของตับ

- PRETEXT II คือ เนื้องอกอยู่ในสองส่วนของตับ แต่อีกสองส่วนที่ติดกันไม่พบเนื้องอก

- PRETEXT III คือ เนื้องอกอยู่ในสองหรือสามส่วนของตับ แต่ไม่มีตับสองส่วนอยู่ติดกันที่ไม่พบเนื้องอก

- PRETEXT IV คือ เนื้องอกอยู่ในทั้งสี่ส่วนของตับโดยไม่มีส่วนที่ไม่มีเนื้องอกเลย

และมีการใช้อักษรที่บ่งบอกถึงการลุกลามของเนื้องอก ได้แก่ เนื้องอกลุกลามเข้าไปใน vena cava หรือหลอดเลือดดำเฮพาติก (hepatic veins) ทั้ง 3 เส้น (V) ลุกลามเข้าไปในหลอดเลือดดำพอร์ทัล (P) ลุกลามออกนอกตับแต่ยังอยู่ในท้อง (E) เนื้องอกมีหลายก้อน (F) มีการแตกของก้อนเนื้องอก (R) ลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลือง (N) ลุกลามไปที่ตับกลีบ caudate (C) ลุกลามออกไปอวัยวะอื่นนอกช่องท้อง (M) โดยถ้าผู้ป่วยเป็น PRETEXT I-III จะจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่ำ (low risk/standard risk) แต่ถ้ามีการลุกลามไปยังหลอดเลือด ออกนอกตับ มีหลายก้อน มีการแตกของเนื้องอก หรือ AFP น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มล. จะถูกจัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) ในขณะที่ยังคงตามระบบ COG จะนำลักษณะทางจุลพยาธิวิทยามาช่วยในการจำแนกผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มได้แก่

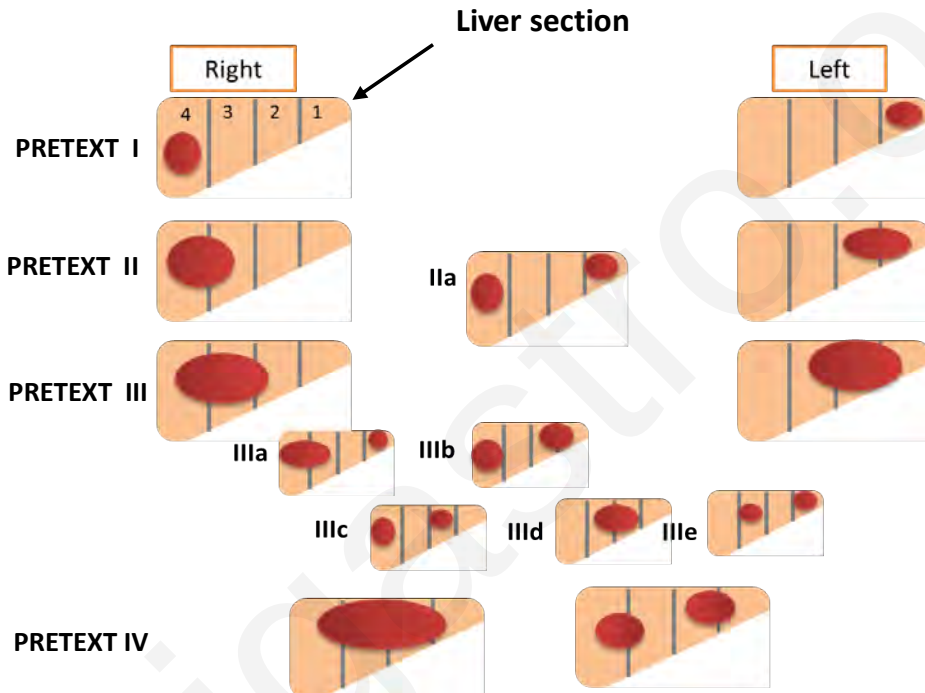
1. ความเสี่ยงต่ำมาก (very low risk) คือ PRETEXT I หรือ II ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเป็น pure fetal และตัดเนื้องอกออกได้หมดในการผ่าตัดครั้งแรก

2. ความเสี่ยงต่ำ (low risk) คือ PRETEXT I หรือ II ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาเป็นชนิดใดก็ได้ และตัดเนื้องอกออกได้หมดในการผ่าตัดครั้งแรก

3. ความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk) คือ PRETEXT II, III หรือ IV ไม่สามารถผ่าตัดได้ ขณะที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก มีการลุกลามเข้า หลอดเลือดหรือออกนอกตับภายในช่องท้อง ลักษณะ

ทางจุลพยาธิวิทยาเป็นชนิด small cell undifferentiated

4. ความเสี่ยงสูง (high risk) คือ PRETEXT ได้ก็ตามที่มีการลุกลามไปนอกช่องท้องหรือ AFP น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มล.



รูปที่ 13.3 การแบ่งระยะของ hepatoblastoma ตามระบบ pre-treatment extent of disease (PRETEXT) ซึ่งแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม คือ PRETEXT I-IV (ดูรูปสีหน้า 362)

ในประเทศไทยใช้ระบบ ThaiPOG จัดทำโดย ชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทยในปี พ.ศ. 2559 ซึ่งเป็นการปรับใช้ของทั้งระบบ SIOPEL และ COG โดยพิจารณาให้ผ่าตัดเอาเนื้องอกออกถ้าสามารถ ผ่าตัดได้แล้วมาดูลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาร่วมกับ PRETEXT และค่า AFP ซึ่งสามารถจำแนกผู้ป่วย ออกเป็น 5 กลุ่ม²¹ ได้แก่

1. ความเสี่ยงต่ำมาก คือ PRETEXT I, II หรือ III ตัดเนื้องอกออกได้หมด และเป็นเซลล์ชนิด pure fetal

2. ความเสี่ยงต่ำ คือ มีเนื้องอกเหลือแบบไม่ เห็นด้วยตาเปล่าและเป็นเซลล์ชนิด pure fetal หรือ ตัดเนื้องอกออกได้หมดแต่เป็นเซลล์ชนิดอื่นที่ไม่ใช่ pure fetal และ small cell undifferentiated

3. ความเสี่ยงปานกลาง คือ PRETEXT I, II หรือ III และเป็นเซลล์ชนิด small cell undifferentiated เห็นว่าตัดเนื้องอกออกได้ไม่หมดหรือไม่สามารถผ่าตัดได้

4. ความเสี่ยงสูง คือ PRETEXT IV ที่มีการลุกลามเข้าหลอดเลือดหรือออกนอกตับ

5. ความเสี่ยงสูงมาก คือ ผู้ป่วยกลุ่มที่ 3 หรือ 4 ที่มี AFP น้อยกว่า 100 นาโนกรัม/มล.

การรักษา

หลักการในการรักษาเนื้องอกร้ายที่ตับ คือ การผ่าตัดเอาเนื้องอกออกพร้อมกับการให้เคมีบำบัด ซึ่งถ้าสามารถตัดเอาเนื้องอกออกได้หมดก็มีโอกาสที่จะหายขาดสูง ในบางกรณีอาจต้องพิจารณาให้เคมีบำบัดเพื่อให้เนื้องอกมีขนาดเล็กลงก่อนจึงสามารถทำการผ่าตัดได้ (neoadjuvant chemotherapy)

Hepatoblastoma

การรักษาในปัจจุบันแนะนำให้ผ่าตัดนำก้อนเนื้องอกตั้งแต่ครั้งแรกเมื่อได้รับการวินิจฉัยและมั่นใจว่าสามารถนำก้อนออกมาได้หมด ซึ่งได้แก่ PRETEXT I และ II ที่มีขอบเขตของก้อนห่างจากหลอดเลือดหลัก ซึ่งในกรณีนี้ไม่มีความจำเป็นต้องให้เคมีบำบัดหลังการผ่าตัด ส่วนใน PRETEXT III แนะนำให้เคมีบำบัดก่อนเพื่อทำให้ก้อนมีขนาดเล็กลงแล้วจึงพิจารณาทำการผ่าตัด และตามด้วยการให้เคมีบำบัดต่อ ส่วนกรณีที่เป็น multifocal PRETEXT IV หรือ PRETEXT II, III ที่มีการลุกลามเข้าไปในหลอดเลือดจนไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกได้ ควรพิจารณาการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับตั้งแต่แรกที่ได้รับการวินิจฉัย (primary liver transplantation)

ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นหลัก คือ cisplatin และอาจพิจารณาใช้ยาเคมีตัวอื่น เช่น carboplatin, doxorubicin, vincristine หรือ irinotecan ในกรณีที่เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ก่อนเนื้องอกจะมีขนาดเล็กลงถ้าผู้ป่วยตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดและสามารถทำการผ่าตัดได้ แต่อย่างไรก็ตามในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา และไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกมาได้ อาจพิจารณาส่งต่อเพื่อทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ (rescue liver transplantation) การพยากรณ์โรคในกลุ่มที่เป็นความเสี่ยงต่ำ (low risk/standard risk) มีอัตราการรอดชีวิตหลังรับการรักษาแล้ว 3 ปีอยู่ที่ร้อยละ 95 ส่วนในกลุ่มความเสี่ยงสูงอยู่ที่ประมาณร้อยละ 65-69²² ส่วนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับตั้งแต่แรกได้รับการวินิจฉัยจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปีหลังปลูกถ่ายตับร้อยละ 85 แต่ถ้าทำหลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดแล้วจะมีอัตราการรอดชีวิตลดลงเหลือเพียงร้อยละ 40²³

Hepatocellular carcinoma (HCC)

แนวทางการรักษาลักษณะคล้ายกับ hepatoblastoma คือ เป้าหมายหลักในการรักษาให้หายขาดโดยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกให้หมดถ้าสามารถผ่าตัดได้โดยมีขอบเขตที่ไม่มีเนื้องอกอย่างน้อย 1 ซม. ซึ่งจะมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าร้อยละ 50 อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยจำนวนน้อยที่สามารถผ่าตัดได้หมด การรักษาด้วยเคมีบำบัดด้วยยา cisplatin และ doxorubicin (PLADO) ทำให้เนื้องอกเล็กลงจนสามารถผ่าตัดได้เพียงหนึ่งในสาม และมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 5 ปีเพียงร้อยละ 24 เท่านั้น²⁴ จากการศึกษาในผู้ใหญ่พบว่า sorafenib ซึ่งออกฤทธิ์



ยับยั้ง tyrosine kinase และยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (anti-angiogenic effect) เมื่อใช้ร่วมกับ doxorubicin จะทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษา HCC ได้ดีมากยิ่งขึ้น ขณะนี้กำลังมีการศึกษาการใช้ sorafenib ในเด็กโดย Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT)² ข้อมูลการรักษา HCC ด้วยการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในเด็กมีค่อนข้างจำกัดและมีความแตกต่างกันมาก ในอดีตผลการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 29-35 แต่จากการศึกษาล่าสุดโดย Pham และคณะทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในเด็กที่เป็น HCC จำนวน 10 รายพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี หลังการปลูกถ่ายตับค่อนข้างดีอยู่ที่ร้อยละ 78²⁵ ดังนั้นการผ่าตัดปลูกถ่ายตับจึงควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป ส่วนข้อห้ามในการปลูกถ่ายตับ คือ มีการลุกลามของเนื้องอกออกนอกตับและเป็นเนื้องอกชนิด fibrolamellar ส่วนการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การทำ ablative therapies (radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection, chemoembolization) ยังมีการศึกษาน้อยในเด็ก และยังไม่สามารถสรุปผลการรักษาได้แน่ชัด¹³

ในกรณีที่เนื้องอกร้ายชนิดอื่น การรักษาขึ้นอยู่กับผลทางจุลพยาธิวิทยาว่าจะพิจารณาเลือกให้เคมีบำบัดชนิดใด ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หมด

เนื้องอกไม่ร้าย (benign liver tumors)^{2,14,26}

Hepatic hemangioma

Hepatic hemangioma เป็นเนื้องอกไม่ร้ายของตับที่พบบ่อยที่สุดในวัยทารก ซึ่งเป็นเนื้องอกของเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cells) Christison-Lagay และคณะ ได้แบ่ง hepatic hemangioma

ออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่ มีเพียงก้อนเดียว (focal) หลายก้อน (multifocal) และแบบกระจายทั่วตับ (diffuse) เพื่อใช้เป็นแนวทางในการวางแผนการรักษา²⁷ เนื้องอกของหลอดเลือดที่ตับเหล่านี้มีลักษณะการดำเนินโรคที่คล้ายคลึงกับที่ผิวหนัง ซึ่งแบ่งเป็น infantile hemangioma (IH) และ Rapidly Involuting Congenital Hemangioma (RICH) โดย focal hepatic hemangioma มีความคล้ายคลึงกับ RICH คือ เป็นเนื้องอกที่เจริญเติบโตเต็มที่แล้วตั้งแต่แรกเกิดและขนาดจะไม่โตขึ้นอีก มักพบในช่วงอายุ 12-18 เดือน ในขณะที่ multifocal และ diffuse hepatic hemangioma มีลักษณะเหมือนกับ IH คือ ก้อนจะโตมากขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงขวบปีแรก และจะค่อย ๆ เล็กลงภายในอายุ 5 ปี ในกรณีที่ก้อนเนื้องอกมีขนาดใหญ่และไม่มีอาการ แนะนำให้ติดตามขนาดของก้อนโดยใช้การตรวจด้วยอัลตราซาวนด์ แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการผิดปกติ เช่น ภาวะหัวใจวาย ไทรอยด์ต่ำ ควรเลือกให้การรักษาด้วยยา propranolol เป็นยาตัวแรก²⁸ ส่วนยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์หรือ vincristine อาจพิจารณาใช้ในบางกรณี นอกจากนี้ยังมีวิธีการรักษาอื่นๆ เช่น การผูกหลอดเลือดแดงเฮพาทิค การผ่าตัด หรือการปลูกถ่ายตับ เป็นต้น

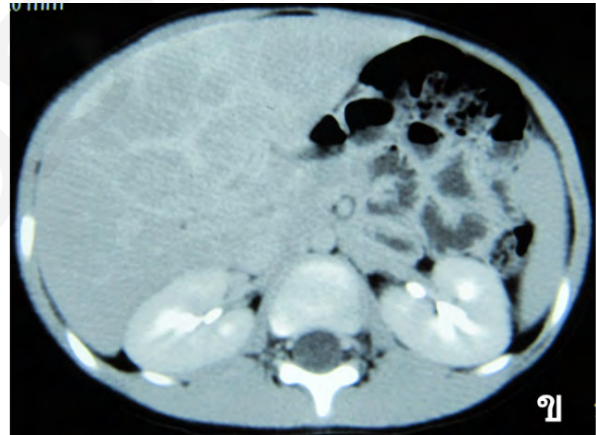
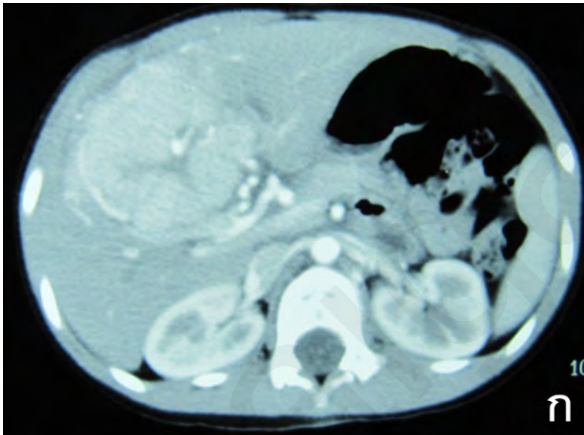
Focal nodular hyperplasia (FNH)^{26,29}

FNH พบได้น้อยในเด็ก พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และมักพบโดยบังเอิญ สาเหตุของการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัดแต่สันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจากความผิดปกติของการไหลเวียนของเลือดในบริเวณนั้นทำให้เกิดภาวะขาดเลือด และเกิดการตอบ

สนองแบบ hyperplastic response ของเซลล์ตับ ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาพบเป็นกลุ่มของเซลล์ตับที่มีการเพิ่มจำนวนขึ้น (liver cell hyperplasia) อยู่ล้อมรอบ central fibrovascular scar และมี radiating septa แผ่ออกโดยรอบ ซึ่งถ้าดูจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเอ็มอาร์ไอจะพบลักษณะเป็น central scar บริเวณกลางก้อน (รูปที่ 13.4) ถึงแม้ว่า FNH จะเป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้าย และการรักษาเป็นแบบอนุรักษ์ (conservative treatment) แต่ในเด็กโดยเฉพาะที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี มักต้องได้รับการตรวจชิ้นเนื้อหรือผ่าตัดนำก้อนออกมาเพื่อวินิจฉัยแยกจากเนื้องอกร้าย

สรุป

ถึงแม้ว่าจะพบเนื้องอกตับปฐมภูมิได้ไม่บ่อยในเด็กเมื่อเทียบกับเนื้องอกชนิดอื่น ๆ แต่ก็มีความสำคัญ โดยเฉพาะ hepatoblastoma ซึ่งเป็นเนื้องอกร้ายของตับที่พบบ่อยที่สุด ในปัจจุบันมีผลการรักษาที่ดีขึ้นเนื่องจากมียาเคมีบำบัดที่ดี และนำเอาการปลูกถ่ายตับเข้ามาร่วมอยู่ในแนวทางการรักษา แต่อย่างไรก็ตามยังคงมีความจำเป็นต้องพัฒนาเทคนิคการตรวจทางรังสีวิทยาและการตรวจในระดับโมเลกุล เพื่อจะได้นำมาช่วยในการวินิจฉัย และวางแผนการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพเหมาะสมกับผู้ป่วยต่อไป



รูปที่ 13.4 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น focal nodular hyperplasia (FNH)

- ก) ภาพตัดขวางในช่วง arterial phase พบว่าก้อนอยู่ที่ตับกลีบขวาพบมีลักษณะ enhancement และมีหลอดเลือดวิ่งเข้าไปบริเวณกลางก้อน (fibrovascular scar)
 - ข) ภาพตัดขวางในช่วง delayed phase แสดงให้เห็นลักษณะ enhancement ที่ค่อยๆ จางลงจนใกล้เคียงกับเนื้อตับ และพบว่า central scar ซึ่งมี enhancement ขึ้น
- (* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวรรณุช จงศรีสวัสดิ์)

เอกสารอ้างอิง

1. Yikilmaz A, George M, Lee EY. Pediatric hepatobiliary neoplasms: an overview and update. *Radiol Clin North Am* 2017;55:741-66.
2. Morland B, Sharif K. Primary hepatic tumor. In: Kelly DA, editor. *Disease of the liver and biliary system in children*. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 459-78.
3. Mann JR, Kasthuri N, Raafat F, Pincott JR, Parkes SE, Muir KR, et al. Malignant hepatic tumours in children: incidence, clinical features and aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990;4:276-89.
4. Lopez-Terrada D, Finegold MJ. Tumors of the liver. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 728-59.
5. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, Seksarn P, Hongeng S, Krutvecho T, et al. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: study from the Thai Pediatric Oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:2215-20.
6. Hadzic N, Finegold MJ. Liver neoplasia in children. *Clin Liver Dis* 2011;15:443-62.
7. Schady DA, Roy A, Finegold MJ. Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr* 2015;4:290-303.
8. Duffy KA, Deardorff MA, Kalish JM. The utility of alpha-fetoprotein screening in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A* 2017;173:581-4.
9. Toretsky JA, Zitomersky NL, Eskenazi AE, Voigt RW, Strauch ED, Sun CC, et al. Glypican-3 expression in Wilms tumor and hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:496-9.
10. Aretz S, Koch A, Uhlhaas S, Friedl W, Propping P, von Schweinitz D, et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:811-8.
11. Yang A, Sisson R, Gupta A, Tiao G, Geller JI. Germline APC mutations in hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65.
12. Hall AJ, Winter PD, Wright R. Mortality of hepatitis B positive blood donors in England and Wales. *Lancet* 1985;1:91-3.
13. Kelly D, Sharif K, Brown RM, Morland B. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis* 2015;19:433-47.
14. Dezsofi A, McLin V, Hadzic N. Hepatic neoplasms in children: a focus on differential diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:399-402.
15. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000;343:185-9.
16. Jacob J, Deganello A, Sellars ME, Hadzic N, Sidhu PS. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) characterization of grey-scale sonographic indeterminate focal liver lesions in pediatric practice. *Ultraschall Med* 2013;34:529-40.

17. Finegold MJ, Lopez-Terrada DH, Bowen J, Washington MK, Qualman SJ. Protocol for the examination of specimens from pediatric patients with hepatoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:520-9.
18. Lopez-Terrada D, Alaggio R, de Davila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol* 2014;27:472-91.
19. Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J, Superina R, Aronson DC. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2014;26:29-36.
20. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007;37:123-32.
21. ชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2559. กรุงเทพฯ: เอ็ม พรินต์ คอร์ปอเรชั่น; 2559.
22. Zsiros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010;28:2584-90.
23. Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:74-83.
24. Allan BJ, Wang B, Davis JS, Parikh PP, Perez EA, Neville HL, et al. A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma. *J Pediatr Surg* 2014;49:166-71.
25. Pham TA, Gallo AM, Concepcion W, Esquivel CO, Bonham CA. Effect of liver transplant on long-term disease-free survival in children with hepatoblastoma and hepatocellular cancer. *JAMA Surg* 2015;150:1150-8.
26. Fernandez-Pineda I, Cabello-Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* 2014;6:486-95.
27. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007;42:62-7.
28. Avagyan S, Klein M, Kerkar N, Demattia A, Blei F, Lee S, et al. Propranolol as a first-line treatment for diffuse infantile hepatic hemangioendothelioma. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:e17-20.
29. Ma IT, Rojas Y, Masand PM, Castro EC, Himes RW, Kim ES, et al. Focal nodular hyperplasia in children: an institutional experience with review of the literature. *J Pediatr Surg* 2015;50:382-7.

ตับวายเฉียบพลัน Acute Liver Failure

วรสุม จงศรีสวัสดิ์

บทนำ

ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) ในเด็กมีสาเหตุหลากหลายแตกต่างกันไปตามช่วงอายุของผู้ป่วยและภูมิประเทศ (geography) เป็นภาวะที่พบน้อย แต่มีความซับซ้อนและการดำเนินโรครวดเร็ว จึงเป็นภาวะฉุกเฉินที่จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยและดูแลรักษาอย่างเหมาะสมโดยเร็วที่สุด

คำนิยาม

จากการศึกษาของ Pediatric Acute Liver Failure (PALF) study group ภาวะตับวายเฉียบพลันในเด็กประกอบด้วยลักษณะดังต่อไปนี้¹

1. เด็กต้องไม่มีลักษณะของโรคตับเรื้อรัง (no known evidence of chronic liver disease)
2. มีผลตรวจทางชีวเคมีที่บ่งบอกถึงการบาดเจ็บของตับอย่างเฉียบพลัน (biochemical evidence

of acute liver injury)

3. มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) ซึ่งหมายถึง prothrombin time (PT) มากกว่าหรือเท่ากับ 15 วินาที หรือ international normalized ratio (INR) มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 โดยที่การแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกตินั้นมีสาเหตุจากโรคตับและไม่สามารถแก้ไขด้วยการฉีดวิตามินเค ร่วมกับมีอาการทางสมอง (encephalopathy) ในกรณีผู้ป่วยมี PT มากกว่าหรือเท่ากับ 20 วินาที หรือ INR มากกว่าหรือเท่ากับ 2 อาจมีหรือไม่มีอาการทางสมองก็ได้

อย่างไรก็ตาม มีข้อยกเว้นในทารกแรกเกิด กล่าวคือ สามารถให้การวินิจฉัยตับวายเฉียบพลัน (neonatal acute liver failure) ได้แม้พบว่าทารกมีตับแข็งแล้ว เนื่องจากการดำเนินโรคเริ่มตั้งแต่วัยในครรภ์มารดา²

ระบาดวิทยา

ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบตับวายเฉียบพลันในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุประมาณ 17 ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ส่วนอุบัติการณ์ในเด็กยังไม่ทราบแน่ชัด การปลูกถ่ายตับในเด็กประมาณร้อยละ 10-15 มีข้อบ่งชี้จากภาวะตับวายเฉียบพลัน¹

พยาธิสรีรวิทยา³⁻⁵

ในภาวะตับวายเฉียบพลัน มีเซลล์ตับตายจำนวนมากร่วมกับการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immune system) ผ่าน Kupffer cells และ monocytes ในกระแสเลือด (circulating monocytes) ทำให้มีการสังเคราะห์ inflammatory mediators ซึ่งสารเหล่านี้ทำให้เกิด systemic inflammatory response syndrome (SIRS) และการทำงานของอวัยวะหลายระบบ นอกจากนี้ cytotoxic T cells ไม่สามารถยับยั้ง inflammatory responses ทำให้มีเซลล์ตับตายและไม่มีกระบวนการ regeneration ในขณะเดียวกันก็มีการสังเคราะห์ anti-inflammatory mediators เพื่อมาหยุดยั้ง SIRS และการตายของเซลล์ตับ รวมทั้งช่วยให้มี liver regeneration แต่การที่มี anti-inflammatory mediators เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ กล่าวคือ monocytes ในกระแสเลือด จะมีการทำงานบกพร่องและตอบสนองต่อจุลชีพก่อโรคลดลง เรียกภาวะนี้ว่า immune paresis ผลเสียที่ตามมา คือ เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดและการทำงานของอวัยวะหลายระบบ ซึ่งเป็นสาเหตุการตายหลักในภาวะตับวายเฉียบพลัน ลักษณะทางคลินิกและพยาธิสรีรวิทยาของอวัยวะทำงานล้มเหลวในภาวะตับวายเฉียบพลันแสดงในตารางที่ 14.1

สาเหตุ

สาเหตุของภาวะตับวายเฉียบพลันในเด็ก ประกอบด้วย การติดเชื้อ ช็อก ความผิดปกติทางภูมิคุ้มกัน (immune dysregulation) สารพิษ ยา โรคเมแทบอลิก perfusion ผิดปกติ มะเร็ง และไม่รู้สาเหตุ⁶ ในประเทศกำลังพัฒนาพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและอีเป็นสาเหตุหลัก สาเหตุของภาวะตับวายเฉียบพลันแตกต่างกันตามอายุ⁴ (ตารางที่ 14.2) ในทารกแรกเกิดและทารกมักเกิดตับวายเฉียบพลันจากโรคเมแทบอลิกและการติดเชื้อไวรัส เช่น herpes simplex virus⁷ โรค gestational alloimmune liver disease (GALD) เป็นสาเหตุของตับวายเฉียบพลันที่พบบ่อยที่สุดในทารกแรกเกิด² ทำให้เกิด neonatal hemochromatosis (NH) เรียกว่า GALD-NH ส่วนในเด็กโตมักเกิดตับวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อไวรัส ยา โรคตับอักเสบบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis) และโรคที่ควรคิดถึงด้วย คือ โรควิลสัน (Wilson disease)

จากข้อมูลของ PALF study group ที่รายงานผู้ป่วยเด็กตับวายเฉียบพลันจำนวน 703 ราย ส่วนใหญ่ คือ ร้อยละ 47 ไม่รู้สาเหตุของตับวายเฉียบพลัน^{1,6} ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี พ.ศ. 2545-2549 พบผู้ป่วยเด็กตับวายเฉียบพลันจำนวน 11 ราย ไม่รู้สาเหตุถึงร้อยละ 45⁸ และการศึกษาที่รวบรวมจาก 14 โรงพยาบาลในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2543-2544 พบผู้ป่วยเด็กตับวายเฉียบพลันจำนวน 35 ราย โดยสาเหตุที่พบบ่อย 2 อันดับแรก คือ ไม่รู้สาเหตุร้อยละ 37 และการติดเชื้อเดงกีร้อยละ 34⁹ (รูปที่ 14.1)



ตารางที่ 14.1 ลักษณะทางคลินิกและพยาธิสรีรวิทยาของอวัยวะทำงานล้มเหลวในภาวะตับวายเฉียบพลัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3, 5)

อวัยวะที่มีการทำงานล้มเหลว (organ failure)	ลักษณะทางคลินิกและพยาธิสรีรวิทยา
ตับ	- แลคเตทและแอมโมเนียสูงในเลือด เนื่องจากลดการกำจัดโดยตับ - การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เนื่องจากลดการสังเคราะห์ procoagulant และ anticoagulant factors - น้ำตาลต่ำในเลือด เนื่องจาก gluconeogenesis และไกลโคเจนสะสมในตับลดลง - ภาวะความดันพอร์ทัลสูง
สมอง	- อาการทางสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy, HE) เกิดจากมี circulating inflammatory mediators และ neurotoxins เช่น แอมโมเนีย glutamine, mercaptans, octopamine และ γ-aminobutyric acid (GABA) - สมองบวม (cerebral edema) เนื่องจากมี inflammatory mediators ที่หลั่งจาก microglial cells และมี glutamine สะสมใน astrocytes
หัวใจและหลอดเลือด	- ความดันเลือดต่ำหรือช็อก โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้ามีติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis)
ปอด	- Acute lung injury หรือ acute respiratory distress syndrome (ARDS) เนื่องจาก systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ติดเชื้อในกระแสเลือดและ/หรือได้รับสารน้ำเกิน
ไต	- Acute kidney injury เนื่องจาก SIRS ติดเชื้อในกระแสเลือดและ/หรือ hypovolemia - Hepatorenal syndrome
ตับอ่อน	- ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน เนื่องจาก SIRS และ/หรือพิษของยา เช่น acetaminophen
หลายอวัยวะ (multi-organ)	- SIRS หรือติดเชื้อในกระแสเลือด เนื่องจากภูมิคุ้มกันทำงานบกพร่อง (immune paresis)

ตารางที่ 14.2 สาเหตุของภาวะตับวายเฉียบพลันในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

สาเหตุ	อายุต่ำกว่า 7 เดือน (จำนวน 149 คน)	อายุ 7 เดือนขึ้นไป (จำนวน 554 คน)	รวม (จำนวน 703 คน)
เมแทบอลิก			
- Fatty acid oxidation defect	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
- Tyrosinemia	5 (3.4%)	3 (0.5%)	8 (1.1%)
- Wilson disease	0	23 (4.2%)	23 (3.3%)
- อื่น ๆ	22 (14.7%)	13 (2.3%)	35 (5.0%)
การติดเชื้อ			
- ไวรัสตับอักเสบบี	0	5 (0.9%)	5 (0.7%)
- ไวรัสตับอักเสบบี	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
- Epstein-Barr	0	8 (1.4%)	8 (1.1%)
- อื่น ๆ	20 (13.4%)	10 (1.8%)	30 (4.3%)
ไม่รู้สาเหตุ	61 (41%)	268 (48%)	329 (47%)
ยา			
- Acetaminophen	2 (1.3%)	86 (15.5%)	88 (12.5%)
- ยาอื่น ๆ	1 (0.7%)	22 (4.0%)	23 (3.3%)
ภูมิคุ้มกันผิดปกติ			
- โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง	0	48 (8.7%)	48 (6.8%)
อื่น ๆ	38 (25%)	64 (12%)	102 (14%)

การวินิจฉัย

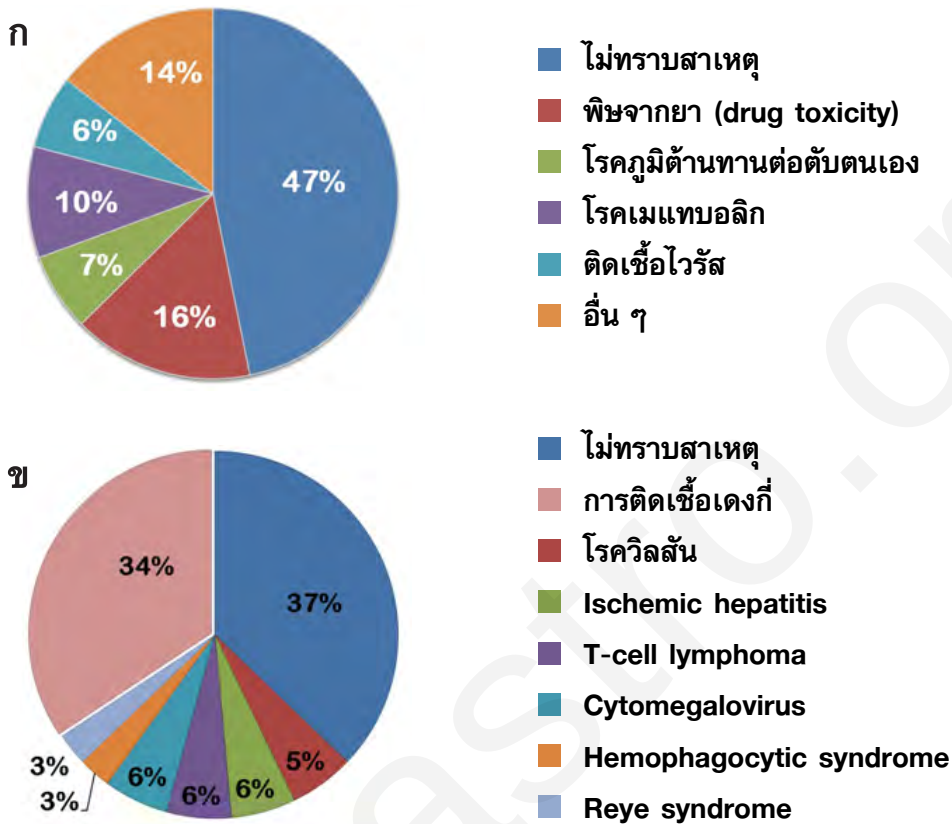
การวินิจฉัยภาวะตับวายเฉียบพลันอาศัยประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้

อาการทางคลินิก

อาการทางคลินิกแตกต่างกันไปตามสาเหตุ และอายุของผู้ป่วย ในทารกแรกเกิดมักไม่มีอาการจำเพาะ อาจมีเพียงอาการดูดนมไม่ดี อาเจียน หรือเลี้ยงไม่โต ส่วนในทารกหรือเด็กโตมักมีอาการนำ

(prodromic phase) คือ มีอาการอ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียนก่อนจะมีอาการตัวเหลือง ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการตัวเหลืองเลย เช่น ภาวะตับวายเฉียบพลันที่มีสาเหตุจากโรคเมแทบอลิกหรือสารพิษ อาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้ เช่น เลือดออกง่าย ซึ่งที่พบบ่อย คือ เลือดออกจากทางเดินอาหารและอาการช้ำจากน้ำตาลต่ำในเลือด

อาการทางสมองจากโรคตับอาจเกิดตามหลังอาการทางตับภายใน 2-3 ชั่วโมง หรือหลายสัปดาห์ อาการทางสมองในทารกแรกเกิดอาจมีเพียงพฤติกรรม



รูปที่ 14.1 สาเหตุของภาวะตับวายเฉียบพลันในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1, 9)

ก) ข้อมูลของ PALF study group ระหว่างปี พ.ศ. 2542-2547 ข) ข้อมูลของประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2543-2544 (ดูรูปสีหน้า 362)

เปลี่ยนแปลงก่อนจะรู้สึกตัว ส่วนในเด็กโตจะมีอาการ คล้ายกับผู้ใหญ่ แต่มักไม่มีอาการแสดงจำเพาะ ได้แก่ อาการลั่นกระพือ (asterixis) อาการสั่น (tremors), fetor hepaticus ดังที่พบในผู้ใหญ่ มักแบ่งอาการทางสมอง จากโรคตับในเด็กดังแสดงในตารางที่ 14.3 และ 14.4^{1,10}

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จุดประสงค์การตรวจเพื่อประเมินความรุนแรง ภาวะแทรกซ้อนและหาสาเหตุของตับวายเฉียบพลัน ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood

count) ยูเรีย ครีเอตินิน อิเล็กโทรไลต์ การแข็งตัวของเลือด (coagulogram) ระดับน้ำตาลและ แอมโมเนียในเลือด การทำงานของตับ ผลตรวจ aminotransferases ที่สูงมากบ่งบอกภาวะที่มีเซลล์ ตับตายซึ่งอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัส สารพิษ หรือ ภาวะขาดเลือด จากการศึกษาของวรรณุช จงศรีสวัสดิ์ และคณะ¹¹ พบเด็กที่มีตับวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อเดงกีที่มีค่า total bilirubin (TB) และ INR ต่ำกว่า เด็กที่มีตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น กล่าวคือ ค่าเฉลี่ย TB เท่ากับ 8.9 และ 20.3 มก./ดล. ส่วนค่าเฉลี่ย

ตารางที่ 14.3 อาการทางสมองจากโรคตับในเด็กอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ปี (ดัดแปลงจากเอกสารที่ 1)

Grade	ลักษณะทางคลินิก	อาการแสดงทางระบบประสาท/รีเฟล็กซ์
I และ II	ร้องไห้มาก (inconsolable crying) เวลาการนอนเปลี่ยนแปลง (reversed sleep cycle)	รีเฟล็กซ์ปกติหรือไว
III	ง่วงซึม (somnolence) ลับสน (stupor) combativeness	รีเฟล็กซ์ไว
IV	ไม่รู้สึกตัว IVa ตอบสนองต่อความเจ็บปวด IVb ไม่ตอบสนองต่อความเจ็บปวด	ไม่มีรีเฟล็กซ์ พบ decerebrate หรือ decorticate posturing

ตารางที่ 14.4 อาการทางสมองจากโรคตับในเด็กอายุมากกว่า 3 ปี โดยใช้เกณฑ์ West Haven criteria เหมือนผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารที่ 10)

Grade	ลักษณะทางคลินิก	Asterixis
0 (minimal HE)	ไม่มีอาการ ตรวจพบความผิดปกติจากการทดสอบทางจิตประสาท (neuropsychiatric testing) เช่น ความจำ ความสนใจ (attention) และทักษะทางด้านมิติสัมพันธ์ (visuospatial skill) ผิดปกติ	ตรวจไม่พบ
I	ลึบสนเล็กน้อย วิดกกังวล สมาธิสั้น ความสามารถในการคำนวณด้อยลง เวลาการนอนเปลี่ยนแปลง (reversed sleep cycle), euphoria	อาจตรวจพบหรือไม่พบ
II	เซื่องซึม (lethargy) ลึบสนในเวลา บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง พฤติกรรมไม่เหมาะสม apathy, dyspraxia	ตรวจพบ
III	ง่วงซึม (somnolence) ลึบสน (stupor) พฤติกรรมไม่เหมาะสม combativeness	ตรวจพบถ้าผู้ป่วยร่วมมือ
IV	ไม่รู้สึกตัว	ตรวจไม่พบ



INR เท่ากับ 4.5 และ 7.5 ตามลำดับ นอกจากนี้กลุ่มที่ติดเชื้อเดงกีมีค่าเอนไซม์ aspartate aminotransferase (7,524 ยูนิต/ลิตร) สูงกว่า alanine aminotransferase (3,049 ยูนิต/ลิตร) อย่างมีนัยสำคัญ

การตรวจจำเพาะเพื่อหาสาเหตุของตับวายเฉียบพลันแสดงในตารางที่ 14.5 ควรเลือกส่งตรวจโดยพิจารณาตามโรคที่พบบ่อยตามอายุของผู้ป่วย ส่วนลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการของโรคที่เป็นสาเหตุของตับวายเฉียบพลันในทารกแรกเกิดแสดงในตารางที่ 14.6 ควรทำการตรวจหาสาเหตุของตับวายเฉียบพลันให้เร็วที่สุด เนื่องจากการรักษาจำเพาะในบางโรคอาจช่วยชีวิตผู้ป่วยได้หรือช่วยในการตัดสินใจรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

ในปัจจุบันมีการก้าวหน้าของการตรวจค้นเพื่อพยายามให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องในผู้ป่วยที่ไม่รู้สาเหตุของตับวายเฉียบพลัน เทคนิค metagenomic next-generation sequencing (mNGS) ร่วมกับการวิเคราะห์ bioinformatics เช่น sequence-based ultrarapid pathogen identification มีประโยชน์ช่วยในการตรวจวินิจฉัยชนิดของไวรัส การตรวจด้วย mNGS ในผู้ใหญ่ที่มีตับวายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุจำนวน 187 คน พบการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยจำนวน 8 คนโดยพบเป็น herpes simplex virus type 1 ไวรัสตับอักเสบบี parvovirus B19, cytomegalovirus และ human herpesvirus 7¹² ส่วนการตรวจด้วย NGS ในเด็กที่มีตับวายเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุจำนวน 14 คน พบการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยจำนวน 3 คนโดยพบเป็น torque teno virus, adeno-associated virus และ stealth virus¹³ อย่างไรก็ตามไวรัสที่ตรวจพบอาจไม่ได้เป็นสาเหตุทำให้เกิดตับวายเฉียบพลัน เทคนิค whole-

genome และ whole-exome sequencing มีประโยชน์ช่วยวินิจฉัยความผิดปกติของยีนที่อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดตับวายเฉียบพลัน แต่ยังมีค่าใช้จ่ายสูงและตรวจได้ในเฉพาะบางสถาบัน

การเจาะเนื้อตับ (liver biopsy) ไม่มีความจำเป็นและเสี่ยงต่อเลือดออกรุนแรง เนื่องจากผู้ป่วยมักมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ การทำ transjugular biopsy อาจช่วยลดโอกาสเลือดออกจึงอาจตรวจในรายที่สงสัยโรคที่มีการรักษาจำเพาะ เช่น โรควิลสันหรือภูมิคุ้มกันต้านต่อตับตนเอง

ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะตับวายเฉียบพลันทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในร่างกายหลายระบบ ดังแสดงในตารางที่ 14.7

การรักษา

การรักษาทั่วไป

ถึงแม้ว่าภาวะตับวายเฉียบพลันในเด็กมีสาเหตุหลากหลาย แต่มีพยาธิสรีรวิทยาและการรักษาทั่วไปคล้ายคลึงกัน การรักษาอาศัยการดูแลโดยทีมสหวิชาชีพและติดตามอาการอย่างใกล้ชิด ซึ่งประกอบด้วยกุมารแพทย์สาขาต่าง ๆ เช่น โรคตับโต เมแทบอลิก ระบบประสาท เวชบำบัดวิกฤต และ ศัลยแพทย์ปลูกถ่ายอวัยวะ โดยมีจุดประสงค์เพื่อป้องกันหรือรักษาภาวะแทรกซ้อนรุนแรงต่าง ๆ ดังกล่าวมาแล้ว (ตารางที่ 14.7) ในระหว่างที่รอให้ตับฟื้นกลับมาปกติได้เองหรือรอการปลูกถ่ายตับ ดังนั้นควรดูแลผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางสมอง หรือตรวจพบ cofactor V activity ต่ำกว่าร้อยละ 50 ของค่าปกติ prothrombin time activity ต่ำกว่าร้อยละ 50 ของค่าปกติ INR มากกว่า 1.5

ตารางที่ 14.5 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุของภาวะตับวายเฉียบพลันในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4,14)

กลุ่มอายุ	ภาวะ/กลุ่มโรค	โรค	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ทารกแรกเกิด	การติดเชื้อ	HSV, enterovirus, adenovirus ไวรัสตับอักเสบบี	HSV PCR, enterovirus PCR, hepatitis B serology ของมารดา
	โรคเมแทบอลิก	Galactosemia, tyrosinemia, hereditary fructose intolerance, mitochondrial disease, glycosylation defect, urea cycle defect	Lactate, pyruvate, amino acids ในเลือด organic acids ในปัสสาวะ
	Perfusion ผิดปกติ	โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ขาดออกซิเจนอย่างรุนแรง ความผิดปกติของ หลอดเลือดและกายวิภาค	Echocardiogram, abdominal ultrasound with Doppler
	ภูมิคุ้มกันผิดปกติ	Gestational alloimmune liver disease	Ferritin, MRI หรือตัดชิ้นเนื้อริมฝีปาก (lip biopsy) เพื่อย้อมเหล็ก
ทารก	การติดเชื้อ	ไวรัสตับอักเสบบี เอ บี HSV	HAV IgM, HBsAg, HSV PCR
	ยาและสารพิษ	Acetaminophen, valproate	ระดับยาในเลือด
	โรคเมแทบอลิก	Hereditary fructose intolerance	Lactate, pyruvate, amino acids ในเลือด organic acids ในปัสสาวะ
	ภูมิคุ้มกันผิดปกติ	โรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตับตนเอง macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome	Autoimmune markers (ANA, ASMA, ALKM, IgG), ferritin ไทรอกซีนโรด์ fibrinogen ตัดชิ้นเนื้อไขกระดูก (bone marrow biopsy)
	Perfusion ผิดปกติ	โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ขาดออกซิเจนอย่างรุนแรง (severe asphyxia) ความผิดปกติของหลอดเลือดและกายวิภาค	Echocardiogram, abdominal ultrasound with Doppler
เด็ก	การติดเชื้อ	ไวรัสตับอักเสบบี เอ บี EBV	HAV IgM, HBsAg, HSV PCR, EBV
	ยาและสารพิษ	Acetaminophen, valproate	ระดับยาในเลือด
	ภูมิคุ้มกันผิดปกติ	โรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตับตนเอง macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome	Autoimmune markers (ANA, ASMA, ALKM, IgG), ferritin ไทรอกซีนโรด์ fibrinogen ตัดชิ้นเนื้อไขกระดูก
	Perfusion ผิดปกติ	Budd-Chiari syndrome โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ขาดออกซิเจนอย่างรุนแรง ความผิดปกติของ หลอดเลือดและกายวิภาค	Echocardiogram, abdominal ultrasound with Doppler
	โรคเมแทบอลิก	Wilson disease	Serum ceruloplasmin, 24-hour urine copper ตรวจดู Kayser-Fleisher ring

ALKM, anti-liver-kidney microsomal antibody; ANA, anti-nuclear antibody; ASMA, anti-smooth muscle antibody; EBV, Epstein-Barr virus; HAV, hepatitis A virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HSV, herpes simplex virus; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; MRI, magnetic resonance imaging; PCR, polymerase chain reaction

ตารางที่ 14.6 ลักษณะทางคลินิกของโรคที่เป็นสาเหตุของตับวายเฉียบพลันในทารกแรกเกิด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

	GALD-NH	ติดเชื้อไวรัส	HLH	Mitochondrial hepatopathy
อายุที่เริ่มมีอาการ	ส่วนใหญ่น้อยกว่า 3 วัน	ส่วนใหญ่ 5-14 วัน	ไม่แน่นอน บางราย ตั้งแต่แรกเกิด	ไม่แน่นอน ส่วนใหญ่ ภายใน 2-3 เดือน
เกิดก่อนกำหนด	ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70-90)	เหมือนอุบัติการณ์ในประชากรทั่วไป	พบน้อย	พบน้อย
ประวัติพี่น้องของมารดา เสียชีวิต	พบน้อย	ไม่พบ	พบน้อย	พบได้ (ความเสี่ยง ร้อยละ 25)
น้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios)	พบน้อย (ร้อยละ 70-90)	พบน้อยมาก	พบน้อยมาก	พบน้อย อาจพบ น้ำคร่ำมาก (polyhydramnios)
การเจริญเติบโตล่าช้าของทารกในครรภ์ (intrauterine growth restriction)	พบน้อย (ร้อยละ 70-90)	พบน้อยมาก	พบน้อยมาก	พบได้ (ร้อยละ 20-30)
มีความผิดปกติของหลาย ๆ อวัยวะ	Renal tubular dysplasia	พบน้อยใน herpes simplex โดยเฉพาะสมอง	ไขกระดูก	ระบบประสาทส่วนกลางและหัวใจ
ท้องมาน	พบน้อย (ร้อยละ 40-60)	พบน้อยมาก	พบน้อย	พบน้อย
Patent ductus venosus	พบน้อย (ร้อยละ 70-90)	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ
ตับโต	พบน้อย (ร้อยละ 10-20)	พบน้อย	พบน้อย	พบน้อย
ม้ามโต	พบน้อย (ร้อยละ 10-20)	พบน้อย มักโตเล็กน้อย	พบน้อย	พบไม่บ่อย
น้ำตาลต่ำในเลือด	พบได้	พบน้อย	พบน้อย	พบได้
การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ	รุนแรงมาก (INR 4-10)	รุนแรงปานกลาง ถึงมาก	รุนแรงปานกลาง ถึงมาก	รุนแรงปานกลาง ถึงมาก
Metabolic acidosis	ไม่พบ	ไม่พบ	ไม่พบ	พบ
Cholestasis	ไม่เหลืองช่วงแรกเกิด แต่ค่อย ๆ เหลืองขึ้น	เล็กน้อย	ปานกลางถึงมาก	ปานกลาง
Alanine aminotransferase	ส่วนใหญ่ปกติ (น้อยกว่า 100 ยูนิต/ลิตร)	สูง (มากกว่า 1,000 ยูนิต/ลิตร)	สูง (มากกว่า 1,000 ยูนิต/ลิตร)	สูง (100-500 ยูนิต/ลิตร)
Ferritin	สูง (800-7,000 นาโนกรัม/มล.)	สูงมาก (มากกว่า 20,000 นาโนกรัม/มล.)	สูงมาก (มากกว่า 20,000 นาโนกรัม/มล.)	ไม่แน่นอน
Alpha-fetoprotein	สูง (มากกว่า 80,000 นาโนกรัม/มล. ในทารกเกิดครบกำหนด ส่วนใหญ่มากกว่า 300,000 นาโนกรัม/มล.)	ปกติ (น้อยกว่า 80,000 นาโนกรัม/มล. ในทารกเกิดครบกำหนด)	ปกติ (น้อยกว่า 80,000 นาโนกรัม/มล. ในทารกเกิดครบกำหนด)	ไม่แน่นอน
Lactate:pyruvate ratio และ ketone body ratios	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ผิดปกติ

GALD-NH, gestational alloimmune liver disease associated with neonatal hemochromatosis; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis

ตารางที่ 14.7 ภาวะแทรกซ้อนของตับวายเฉียบพลัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 14)

ระบบ	ภาวะแทรกซ้อน
เมแทบอลิก	น้ำตาลต่ำในเลือด โพแทสเซียมต่ำในเลือด ภาวะไม่สมดุลของกรด-ด่าง ฟอสเฟตต่ำในเลือด
ประสาท	Encephalopathy สมองบวม
ทางเดินอาหาร	ท้องมาน (ascites) เลือดออก ตับอ่อนอักเสบ
เลือด	การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ Aplastic anemia
หัวใจและหลอดเลือด	Hemodynamic derangement ความดันเลือดต่ำ
ปอด	Defective ventilation Acute respiratory distress syndrome Pulmonary edema
ไต	Azotemia ปัสสาวะน้อย Hepatorenal syndrome Interstitial nephritis
ติดเชื้อ	แบคทีเรีย รา

หรือมีการทำงานของอวัยวะอื่นผิดปกติร่วมด้วย⁴ ถ้าผู้ป่วยมีอาการทางสมองระดับ III ขึ้นไปและ/หรือมีภาวะความดันสูงในกะโหลกศีรษะ จำเป็นต้องใส่ท่อช่วยหายใจและรักษาภาวะหายใจล้มเหลว

ไม่แนะนำให้ใช้ N-acetylcysteine (NAC) ในผู้ป่วยเด็กตับวายเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากยา acetaminophen เนื่องจากข้อมูลจากงานวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized



controlled trial) พบว่ากลุ่มที่ได้ NAC มีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับต่ำกว่า โดยเฉพาะในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี¹⁴

การรักษาสมดุลของสารน้ำ⁵

ผู้ป่วยที่มีตับวายเฉียบพลันมีแนวโน้มจะเกิดสมองบวมและปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) จึงควรให้สารน้ำอย่างระมัดระวัง ในช่วงแรกอาจต้องให้สารน้ำจนมี tissue perfusion เพียงพอ สารน้ำที่ให้ในช่วง maintenance ควรเป็น 10% dextrose ใน 0.45 หรือ 0.90% NaCl โดยให้ปริมาณร้อยละ 80 ของความต้องการปกติ ควรตรวจติดตาม serum osmolality การให้สารน้ำเพื่อให้มีโซเดียมสูงในเลือด (ประมาณ 145-150 mEq/ลิตร) อาจมีประโยชน์ช่วยป้องกันสมองบวม ผู้ป่วยอาจมีความต้องการโพแทสเซียมสูงถึง 3-6 มิลลิโมล/กก./วัน ร่วมกับอาจมีฟอสเฟตต่ำในเลือดจึงควรให้ potassium phosphate ทางหลอดเลือด

ในรายที่มีปัสสาวะออกน้อย ควรให้ยาขับปัสสาวะ เช่น furosemide 1-3 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง และสารละลาย colloid หรือ fresh frozen plasma (FFP) เพื่อให้มี renal perfusion อย่างเพียงพอ ส่วนในรายที่มีปัสสาวะออกน้อยมากหรือไม่ปัสสาวะควรรักษาด้วย hemofiltration หรือ dialysis

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม^{5,15}

ควรให้สารละลายกลูโคสที่มีความเข้มข้นสูง (10-50% dextrose) ในปริมาณ 4-6 มก./กก./นาที่ ผู้ป่วยบางรายอาจต้องการกลูโคสสูงถึง 12-15 มก./กก./นาที่ ซึ่งมักต้องให้สารละลายกลูโคสผ่านหลอดเลือดดำใหญ่เพื่อป้องกันภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด ควร

ติดตามตรวจระดับน้ำตาลในเลือดทุก 2-4 ชั่วโมง ไม่ควรงดอาหาร โดยอาจให้อาหารทางสายให้อาหารผ่านกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็ก ควรให้โปรตีนขนาด 1-2 กรัม/กก./วัน

อาการทางสมองและสมองบวม^{5,16,17}

อาการทางสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy, HE) และสมองบวม (cerebral edema) นำไปสู่ภาวะความดันสูงในกะโหลกศีรษะ (intracranial hypertension) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายหลักในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองมีประโยชน์ในการประเมินความผิดปกติของสมอง การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์อาจช่วยวินิจฉัยสมองบวม เลือดออกในสมอง หรือการทำลายสมองอย่างถาวร การประเมินการทำงานของสมองและตรวจวัดแอมโมเนียในเลือดเป็นระยะ ๆ มีความจำเป็นในการติดตามอาการทางสมองจากโรคตับ การใส่ intracranial pressure monitoring ยังไม่เป็นมาตรฐานในการรักษา เนื่องจากอาจทำให้เกิดเลือดออกถ้าผู้ป่วยมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติมาก

- อาการทางสมองจากโรคตับ ถึงแม้ว่ามี neurotoxins หลายชนิดที่มีความสัมพันธ์กับ HE การรักษา HE ยังมุ่งเน้นเพื่อลดระดับแอมโมเนีย ได้แก่ จำกัดโปรตีนไม่เกิน 1-2 กรัม/กก./วัน อาจให้ยาระบาย lactulose และหากเกิดผลข้างเคียงท้องร่วงอาจพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่ดูดซึม เช่น rifaximin นอกจากนี้ต้องป้องกันและรักษาภาวะที่ทำให้ HE รุนแรงขึ้น เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด เลือดออกในทางเดินอาหาร อีเล็กโทรไลต์ผิดปกติ และหลีกเลี่ยงการใช้ยาทำให้สงบ (sedation) โดยเฉพาะยากกลุ่ม benzodiazepine



- สมองบวม การรักษาประกอบด้วยการหลีกเลี่ยงการกระตุ้นผู้ป่วย จัดศีรษะให้อยู่ใน neutral position และยกศีรษะสูง 30 องศา แก้ไขภาวะที่ทำให้เกิดสมองบวม เช่น โซเดียมต่ำในเลือด น้ำเกินขาดออกซิเจน (hypoxia) ชัก รวมทั้งควบคุมอุณหภูมิร่างกายและการหายใจอย่างเหมาะสม

- ภาวะความดันสูงในกะโหลกศีรษะ การรักษาที่ช่วยลดความดันในกะโหลกศีรษะ ได้แก่

- 3% sodium chloride ขนาด 1-1.5 มล./กก./ชั่วโมง ให้ทางหลอดเลือดดำ เพื่อให้ได้ระดับโซเดียมในเลือดประมาณ 150-155 mEq/ลิตร

- 20% mannitol ขนาด 0.5-1 กรัม/กก. ให้ทางหลอดเลือดดำทุก 6-8 ชั่วโมง เพื่อให้ได้ออสโมลาริตีในเลือดประมาณ 300-320 มิลลิออสโมล/ลิตร

- Hyperventilation ควบคุม PaCO_2 ให้ได้ประมาณ 30-35 มม.ปรอท แต่ไม่ควรใช้นานเกิน 24 ชั่วโมง เนื่องจากทำให้เกิด vasoconstriction และสมองขาดออกซิเจน

- Continuous veno-venous hemofiltration ช่วยป้องกันและรักษาภาวะน้ำเกิน

- ทำให้สงบด้วยยา propofol เนื่องจากมีฤทธิ์กันชักและช่วยลด cerebral blood flow

การแข็งตัวของเลือดผิดปกติและเลือดออก⁵

ควรให้วิตามินเคทุกรายและแก้ไขภาวะเลือดจาง (anemia) รักษาระดับฮีโมโกลบินให้มากกว่า 10 กรัม/ดล. เพื่อให้มีออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่าง ๆ อย่างเพียงพอ ผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน

ส่วนใหญ่มีสมดุลของปริมาณ procoagulant และ anticoagulant factors ทำให้ไม่มีเลือดออกเอง (spontaneous bleeding) ผู้ป่วยมักมีเลือดออกเฉพาะในกรณีที่ prothrombin time นานกว่า 40 วินาที จึงไม่ควรให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อแก้ไขค่าการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ เนื่องจากทำให้ไม่สามารถประเมินการทำงานของตับอย่างถูกต้อง และอาจทำให้เกิดภาวะน้ำเกิน รวมทั้งเพิ่มความเสี่ยงต่อสมองบวม

ในกรณีที่มีเลือดออกมากหรือต้องทำหัตถการที่รุกราน (invasive) ต้องให้เกล็ดเลือดและ fresh frozen plasma (FFP) ถ้าให้ส่วนประกอบของเลือดแล้วยังมีเลือดออกมากอาจให้ recombinant activated factor VII การทำ double-volume exchange transfusion หรือ plasmapheresis ช่วยแก้ไขการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ disseminated intravascular coagulation และควบคุมเลือดออก ส่วน hemofiltration อาจมีประโยชน์ช่วยแก้ไขภาวะน้ำเกินในรายที่จำเป็นต้องได้รับส่วนประกอบของเลือดปริมาณมาก

การให้ sucralfate ทางสาย nasogastric หรือ ยายับยั้งการหลั่งกรด เช่น H_2 receptor antagonists, proton pump inhibitors ทางหลอดเลือดดำช่วยป้องกันและรักษาเลือดออกจากกระเพาะอาหาร

ท้องมาน⁵

ผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันอาจมีท้องมาน ซึ่งอาจเกิดจากภาวะความดันพอร์ทัลสูงเฉียบพลัน เซลล์ตับตายจำนวนมากจนเกิด lobular collapse หลอดเลือดขยายตัว vascular integrity ผิดปกติ และ



oncotic pressure ลดลง การรักษาต้องมาประกอบด้วยการให้อัลบูมินทางหลอดเลือดและรักษาสสมดุลน้ำในร่างกาย น้ำในช่องท้องอาจเป็นแหล่งของการติดเชื้อแบคทีเรียหรือรา ดังนั้นจึงควรทำ abdominal paracentesis ถ้าผู้ป่วยมีลักษณะของการติดเชื้อโดยไม่พบอวัยวะที่ติดเชื้ออย่างชัดเจน

ตับอ่อนอักเสบ⁵

พบลักษณะของตับอ่อนอักเสบจากการตรวจศพผู้ใหญ่ที่มีตับวายเฉียบพลัน โดยที่ไม่มีอาการทางคลินิก เด็กที่มีตับวายเฉียบพลันจากยา valproic acid อาจมีตับอ่อนอักเสบ ปวดท้อง ความดันเลือดต่ำ และ homeostasis ของแคลเซียมผิดปกติ ควรให้สารน้ำและกลูโคสอย่างเหมาะสม

การทำงานของหัวใจและปอดล้มเหลว⁵

ผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันจะมี cardiac output เพิ่มขึ้นเนื่องจากความต้านทานหลอดเลือด (vascular resistance) ลดลง และมี arteriovenous shunting ผู้ป่วยอาจมีความดันเลือดต่ำซึ่งมีสาเหตุจากภาวะเลือดออก ติดเชื้อในกระแสเลือด หรือ capillary permeability เพิ่มขึ้น

ควรให้สารน้ำอย่างระมัดระวังเนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะน้ำเกิน โดยเฉพาะถ้ามีไตวายร่วมด้วย ส่วนภาวะปอดบวมน้ำอาจเกิดจากระบบประสาทส่วนกลางร่วมกับภาวะน้ำเกิน ซึ่งมีสาเหตุจาก syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) และแอลโดสเตอโรนสูง ผู้ป่วยอาจมีการหายใจล้มเหลว โดยเกิดจาก ventilation-perfusion mismatch

ภาวะไตวาย^{3,5,15}

ภาวะไตวายอาจมีสาเหตุจาก prerenal, acute tubular necrosis หรือ functional renal failure (hepatorenal syndrome, HRS) การให้สารน้ำอย่างพอเพียงจนมีปัสสาวะออกมากกว่า 0.5 มล./กก./ชั่วโมง และหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลต่อไตช่วยป้องกันภาวะไตวายได้ ควรให้ยาขับปัสสาวะ เช่น furosemide ในรายที่มีปัสสาวะออกน้อย การปลูกถ่ายตับช่วยแก้ไขภาวะไตวายจาก HRS ได้ ควรเริ่มทำการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT) ในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ดังต่อไปนี้

- เลือดเป็นกรดอย่างรุนแรง
- โพแทสเซียมสูงในเลือด
- ไม่มีปัสสาวะ (anuria) และ/หรือน้ำเกิน
- กำจัดสารพิษ เช่น acetaminophen แอมโมเนีย
- โซเดียมต่ำในเลือดที่แก้ไขไม่ได้
- อุณหภูมิกายสูงมาก

ควรทำการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous CRRT) เนื่องจากการทำแบบไม่ต่อเนื่องมีความสัมพันธ์กับ hemodynamic instability และสมองบวม

การติดเชื้อ^{5,15}

ผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันมีระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติทั้ง cellular และ humoral ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ โดยเชื้อที่พบบ่อย คือ แบคทีเรียแกรมบวกที่ผิวหนัง เช่น *S. aureus*, *S. epidermidis* และ streptococci ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อบ่อยได้แก่ ทางเดินปัสสาวะในรายที่ใส่สายสวนปัสสาวะ และปอดในรายที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ดังนั้นควร

เพาะเชื้อจากเลือด ปัสสาวะ และสายสวนต่าง ๆ (indwelling catheters) ทุกวัน ควรให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ หากผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเปลี่ยนแปลง เช่น ชีพจรเร็วขึ้น มีความแตกต่างของอุณหภูมิแกนกลางของร่างกายและที่หัวแม่เท้า (core/toe temperature) ความดันเลือดต่ำลง ปัสสาวะออกน้อยลง มีน้ำตาลต่ำในเลือดอย่างรวดเร็ว อุณหภูมิร่างกายต่ำ หรืออาการทางสมองเลวลง

การรักษาด้วย extracorporeal liver support systems

มีการใช้ extracorporeal liver support systems (ELS) ในการรักษาผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันมานานกว่า 40 ปี โดยมีเป้าหมายที่จะกำจัดสารพิษในเลือดซึ่งโดยปกติผลิตจากตับหรือตับไม่สามารถกำจัดได้ เพื่อประคับประคองผู้ป่วยระหว่างรอให้ตับกลับมาปกติหรือได้รับการปลูกถ่ายตับ

ELS มีหลายชนิด ได้แก่

1. **Nonbioartificial liver support** เช่น hemoadsorption with charcoal column, sequential hemodialysis การถ่ายเปลี่ยนเลือด (exchange blood transfusion) หรือ plasmapheresis แต่การรักษาเหล่านี้มักไม่ช่วยเพิ่มการรอดชีวิตหรือลดอาการทางสมอง การทำ high volume continuous venovenous hemo (dia) filtration อาจช่วยรักษาอาการทางสมอง และทำให้ hemodynamics อยู่ในภาวะปกติ⁴

2. **ระบบขจัดสารพิษ (detoxification systems)** เช่น albumin dialysis (the Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS®),

fractionated plasma separation and adsorption (FPSA) system (Prometheus®) และ continuous venovenous single pass albumin hemodiafiltration (SPAD) มีการศึกษาในเด็กตับวายเฉียบพลันพบว่า MARS ไม่ช่วยลดอัตราการตาย¹⁸

3. **Bioartificial liver support** เช่น extracorporeal liver assist device (ELAD), bioartificial liver (BAL) ซึ่งใช้การ dialysis พลาสมาของผู้ป่วยผ่าน human hepatoblastoma cell line และ porcine hepatocytes ตามลำดับ มีรายงานพบว่า ELAD และ BAL ช่วยลดความรุนแรงของอาการทางสมอง¹⁹

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มี ELS ชนิดใดที่สามารถลดอัตราการตายลงได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ การรักษาประคับประคอง ทาง American Gastroenterology Association (AGA) จึงแนะนำให้ใช้ ELS เฉพาะในการวิจัยทางคลินิก²⁰

การรักษาจำเพาะ

โรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุของตับวายเฉียบพลันที่มีการรักษาจำเพาะ อาจทำให้หลีกเลี่ยงการปลูกถ่ายตับได้ ได้แก่

Galactosemia, hereditary fructose intolerance²

Galactosemia เกิดจากขาดเอนไซม์ galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) ผู้ป่วยเริ่มมีอาการต่าง ๆ ในช่วง 1 เดือนแรกหลังเกิด ได้แก่ ตัวเหลือง ตูมไม่โต ต้อกระจก และติดเชื้อ *Escherichia coli* ในกระแสเลือด ส่วน hereditary fructose intolerance เกิดจากขาดเอนไซม์ fructose-1-phosphate



aldolase ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการเมื่อได้รับฟรักโทสในอาหาร ซูโครส หรือซอร์บิทอลในยา การงดอาหารที่มีแล็กโทส กาแล็กโทส หรือฟรักโทส ทำให้หายจากตับวายภายใน 1 สัปดาห์

Hereditary tyrosinemia type 1²

เป็นโรคที่ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive เกิดจากขาดเอนไซม์ fumarylacetoacetate hydrolase ซึ่งเป็นเอนไซม์ใน tyrosine catabolic pathway ผู้ป่วยจึงมีการสะสมของ fumaryl acetoacetate, maleylacetoacetate และสารพิษที่เกิดขึ้น เช่น succinylacetone และ succinylacetoacetate ทำให้มีการทำลายตับ การทำงานของ proximal renal tubule ผิดปกติ และ porphyria-like crises ผู้ป่วยจะมีตับวายเฉียบพลันในวัยทารก ถึงแม้จะงดอาหารที่มี phenylalanine และ tyrosine แล้วก็ตาม อัตรารอดชีวิตที่อายุ 1 ปียังต่ำกว่าร้อยละ 20 การรักษาด้วยยา 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (nitisinone) ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase ช่วยลดการสร้างและสะสมสารขั้นกลาง (intermediate) ดังกล่าวข้างต้น ผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 10 จะไม่ตอบสนองต่อ nitisinone และต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

Inborn error of bile acid synthesis²

มีเอนไซม์หลายชนิดที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลง steroid nucleus และ side chain ของคอเลสเตอรอล เพื่อสร้าง primary bile acid ซึ่งได้แก่ cholic และ chenodeoxycholic acids การขาดเอนไซม์ Δ^4 -3-oxosteroid 5 β -reductase เป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มนี้ และทำให้เกิดภาวะตับวายเฉียบพลันใน

ทารกได้ การตรวจการทำงานของตับจะพบ gamma glutamyltransferase ปกติ การรักษาด้วย cholic acid อาจช่วยให้ไม่ต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

โรควิลสัน (Wilson disease)²¹

เป็นโรคเมแทบอลิกที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิดตับวายเฉียบพลันในเด็กและวัยรุ่น การตรวจตาอาจพบ Kayser-Fleischer rings การตรวจเลือดอาจพบการแตกของเม็ดเลือดแดงชนิดการทดสอบ Coombs ได้ผลลบ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ aminotransferases สูงปานกลาง บิลิรูบินสูงมากในเลือด alkaline phosphatase ปกติหรือต่ำ ceruloplasmin น้อยกว่า 20 มก./ดล. และปริมาณทองแดงในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมากกว่า 100 ไมโครกรัม ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ renal tubules จะตรวจพบกรดอะมิโน กลูโคส ฟอสเฟต และกรดยูริกในปัสสาวะ อาจพบลักษณะของ renal tubular acidosis ผู้ป่วยโรคนี้ที่มามีอาการตับวายเฉียบพลันและอาการทางสมองจะมีอัตราตายสูงถ้าไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ แต่ถ้าเริ่มรักษาด้วย chelating agents ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการทางสมองอาจช่วยให้ผู้ป่วยดีขึ้นได้โดยไม่ต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ การศึกษารวบรวมผู้ป่วยเด็กโรควิลสันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 21 คนพบว่า 1 รายที่มีตับวายเฉียบพลัน และต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับฉุกเฉิน²²

ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis)¹⁵

โรคนี้เกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนของเซลล์ตับ ผู้ป่วยจะมีอาการตัวเหลือง อาการทางสมอง และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ตรวจเลือด

พบ autoimmune markers เช่น anti-liver/kidney microsomal type 1 antibody, anti-nuclear antibody และ anti-smooth muscle antibody ควรตรวจยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับก่อนเริ่มให้ยารักษา ถ้าเริ่มรักษาด้วยคอร์ติโคสเตียรอยด์ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการทางสมองอาจช่วยให้ผู้ป่วยดีขึ้นโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับ

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

เป็นกลุ่มอาการที่มีการอักเสบมากเกินไป (hyper-inflammatory disorder) ซึ่งเกิดจากการกระตุ้น macrophages และ T cells มากเกินไป อาจทำให้เกิดภาวะตับวายเฉียบพลันตั้งแต่แรกเกิด แบ่งเป็น 2 ประเภท^{2,23} ได้แก่

- ปฐมภูมิ เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนต่าง ๆ เช่น ยีน *PRF1* ที่สร้าง perforin ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีผลต่อ cytotoxic function ของ NK cells และ T cells

- ทุติยภูมิ อาจเกิดตามหลังการติดเชื้อไวรัส แบคทีเรีย รา มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งเม็ดเลือดขาว หรือโรคในกลุ่มอาการ macrophage activation syndrome เช่น systemic lupus erythematosus, Kawasaki disease

การวินิจฉัยอาจใช้การตรวจการกลายพันธุ์ของยีน (molecular testing) หรือใช้เกณฑ์การวินิจฉัยซึ่งต้องประกอบด้วยลักษณะดังต่อไปนี้อย่างน้อย 5 ข้อจากเกณฑ์ 8 ข้อ²⁴

1. ไข้

2. Cytopenia (อย่างน้อย 2 ชนิด) จากการตรวจ peripheral blood โดยค่าฮีโมโกลบิน

น้อยกว่า 90 กรัม/ลิตร (น้อยกว่า 100 กรัม/ลิตรในทารกอายุน้อยกว่า 4 สัปดาห์) เกล็ดเลือดน้อยกว่า 100×10^9 /ลิตร หรือ neutrophils น้อยกว่า 1.0×10^9 /ลิตร

3. ไทรอกซีนไคโรสูงในเลือด (มากกว่าหรือเท่ากับ 265 มก./ดล.) และ/หรือ fibrinogen ต่ำในเลือด (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.5 กรัม/ลิตร)

4. Ferritin สูงในเลือด (มากกว่าหรือเท่ากับ 500 ไมโครกรัม/ลิตร)

5. มี hemophagocytosis ในไขกระดูกต่อมน้ำเหลืองหรือม้าม

6. Soluble IL-2 receptor (CD25) มากกว่าหรือเท่ากับ 2,400 ยูนิต/มล.

7. Natural killer cell activity ลดลงหรือไม่มี activity

8. ม้ามโต

การรักษาใช้ยาเคมีบำบัด ยาควบคุมภูมิคุ้มกัน และยาปฏิชีวนะหรือยาด้านไวรัสในกรณีที่เกิดจากการติดเชื้อ แต่ในระยะยาวต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก โรคนี้เป็นข้อห้ามของการปลูกถ่ายตับ เพราะจะเกิดโรคซ้ำที่ตับใหม่อีก

Gestational alloimmune liver disease associated with neonatal hemochromatosis (GALD-NH)²

Neonatal hemochromatosis (NH) มักเกิดจาก gestational alloimmunity จึงเรียกว่า GALD-NH เป็นสาเหตุของตับวายเฉียบพลันในทารกแรกเกิด (neonatal acute liver failure) ที่พบบ่อยที่สุด โรคนี้เกิดจาก expression ของ hepcidin ในตับทารกลดลง ส่งผลให้ feedback control ของ maternofetal iron flux ผิดปกติ ทำให้มีเหล็กสะสมในเนื้อเยื่อต่าง ๆ



มากเกิน โดยอวัยวะที่พบการสะสมของเหล็ก ได้แก่ ตับอ่อน หัวใจ ต่อมไทรอยด์ ต่อมหมวกไต ทางเดินหายใจ ต่อมบริเวณเยื่อช่องปาก และ nasopharynx แต่ไม่พบการสะสมของเหล็กใน reticuloendothelial cells เช่น Kupffer cells และในม้าม การวินิจฉัยอาศัยประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อแยกโรคอื่นที่เป็นสาเหตุของตับวายเฉียบพลันในทารกแรกเกิด เช่น การติดเชื้อไวรัส HLH และ mitochondrial hepatopathy (ตารางที่ 14.6) การตรวจพบการสะสมเหล็กในอวัยวะที่ไม่ใช่ตับ (extrahepatic siderosis) ด้วยเอ็มอาร์ไอและ/หรือชิ้นเนื้อริมฝีปากช่วยในการวินิจฉัยโรค GALD-NH การรักษาใช้การถ่ายเปลี่ยนเลือดร่วมกับ intravenous immunoglobulin (IVIG) ขนาดสูง

การติดเชื้อ herpes simplex virus ในทารกแรกเกิด^{2,4}

Herpes simplex virus (HSV) เป็นไวรัสที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้เกิดตับวายเฉียบพลันในทารกแรกเกิด ผู้ป่วยมักเริ่มมีอาการหลังอายุ 5 วัน ได้แก่ ไข้ ตัวเหลือง ไม่ดูดนม ชี้น หรือชัก ในบางรายอาจพบโรคแพร่กระจาย (disseminated disease) ไปที่อวัยวะต่างๆ เช่น ผิวหนัง ตา เยื่อ (mucus membrane) สมอง และปอด แต่ทารกส่วนใหญ่มักไม่มีตุ่มน้ำที่ผิวหนัง มารดาอาจไม่มีประวัติการติดเชื้อเริ่มหรือไม่มีตุ่มน้ำที่อวัยวะเพศ การตรวจ Tzanck smear จากตุ่มน้ำพบ multinucleated giant cells หรือ intranuclear inclusion bodies แต่มีความไวต่ำประมาณร้อยละ 60 วิธีตรวจมาตรฐาน (gold standard) คือ การเพาะเชื้อจากน้ำในตุ่มน้ำ (vesicular fluid) สิ่งคัดหลั่งจากตา nasopharynx และทวารหนัก

ปัสสาวะ เลือด หรือน้ำไขสันหลัง ในสถานที่ที่ทำการเพาะเชื้อไม่ได้ อาจใช้การตรวจ HSV DNA ด้วย polymerase chain reaction (PCR) เนื่องจากโรคนี้มีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 80 จึงควรพิจารณาให้การรักษาด้วย acyclovir ทางหลอดเลือดดำไปก่อนในทารกแรกเกิดที่มีตับวายเฉียบพลันระหว่างรอผลตรวจเพื่อยืนยันการติดเชื้อ ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วย acyclovir ผู้ป่วยมักมีพยากรณ์โรคไม่ดี และต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

สาเหตุอื่น

ถ้าสงสัยตับวายจากยา acetaminophen ควรรับให้การรักษาด้วย N-acetylcysteine (NAC) ทันที และพิจารณาให้การรักษาแม้มีประวัติกินยามาแล้ว นานกว่า 48 ชั่วโมง โดยให้ NAC 6.25 มก./กก./ชม. จนกระทั่งผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายตับ หรือดับทำงานดีขึ้นร่วมกับตรวจไม่พบ acetaminophen ในเลือด²⁵ ในรายที่สงสัยตับวายเฉียบพลันจากการกินเห็ดระโงกหิน (*Amanita phalloides*) ซึ่งช่วงแรกจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ต่อมามีตัวเหลือง ไตวาย และชักได้ ควรทำการล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage) และให้ activated charcoal ถ้ายังกินมาไม่นาน ยาที่ใช้รักษา คือ benzylpenicillin, silibinin และ NAC ร่วมกับ ELS เพื่อกำจัด amatoxins^{5,26}

การปลูกถ่ายตับฉุกเฉิน

ถึงแม้ว่าการปลูกถ่ายตับฉุกเฉินในเด็กตับวายเฉียบพลันโดยเฉพาะการใช้ตับจากผู้บริจาคที่ยังมีชีวิต (living donor) จะได้ผลดี คือ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีประมาณร้อยละ 75 ซึ่งไม่แตกต่างกับเด็ก

โรคท่อน้ำดีตีตัน²⁷ แพทย์ควรพิจารณาอย่างถี่ถ้วนระหว่างการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาแบบประคับประคองเพื่อให้ตับฟื้นกลับมาเอง หรือรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ ซึ่งการพิจารณาวิธีการรักษาขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น สาเหตุและความรุนแรงของภาวะตับวายเฉียบพลัน ความเป็นไปได้ที่ตับฟื้นกลับมาปกติเอง การรักษาจำเพาะของโรคที่ทำให้เกิดตับวายเฉียบพลันและความเสี่ยงของความพิการทางสมองอย่างถาวร ผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงที่ตับจะกลับมาทำงานได้เองหรือเป็นโรคที่มีการรักษาจำเพาะก็ไม่ควรพิจารณาปลูกถ่ายตับฉุกเฉินเร็วเกินไป โรควิลสันและตับวายเฉียบพลันที่ไม่รู้สาเหตุมีพยากรณ์โรคไม่ดี จึงควรรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ ส่วนตับวายจากไวรัสตับอักเสบบี และ acetaminophen มีพยากรณ์โรคดี เซลล์ตับมักสามารถเจริญทดแทนเซลล์ตับที่ตาย (liver cell regeneration) ได้ จึงมีโอกาสรอดชีวิตสูงโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับ

การใช้ split liver grafts (ตับจากผู้บริจาคสมองตาย 1 คนแบ่งให้ผู้ป่วย 2 คน) หรือ living related donors (ตับจากผู้บริจาคที่ยังมีชีวิตและเป็นญาติกับผู้ป่วย) ช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยเด็กที่เป็นตับวายเฉียบพลันได้อย่างมาก การทำ auxiliary transplantation (ใส่ตับจากผู้บริจาคให้ผู้ป่วยโดยไม่ตัดตับของผู้ป่วยออก) มีประโยชน์ในกลุ่มโรคทางเมแทบอลิซึมบางชนิดที่ไม่มีตับแข็ง⁵

ข้อห้ามของการปลูกถ่ายตับ ได้แก่ โรคมะเร็ง เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว lymphohistiocytosis เป็นต้น โรค Reye syndrome และ mitochondrial respiratory chain disorders ที่มีความผิดปกติของระบบประสาท ผู้ป่วยที่มีความดันสูงในกะโหลกศีรษะรุนแรง หรืออวัยวะล้มเหลวหลายระบบอย่างรุนแรง

ก็ไม่ควรทำการปลูกถ่ายตับ เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีการทำงานของสมองผิดปกติอย่างถาวร หรือการทำงานของอวัยวะอื่น ๆ ผิดปกติอย่างรุนแรงหลังการปลูกถ่ายตับ²

การปลูกถ่ายเซลล์ตับ (hepatocyte transplantation)

อาจมีประโยชน์ระหว่างรอการปลูกถ่ายตับ ช่วยรักษาประคับประคองทางด้านเมแทบอลิซึม และอาจทดแทนการปลูกถ่ายตับได้ในโรคทางเมแทบอลิซึมบางชนิด แต่ยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ปัจจุบันทำได้เพียงบางแห่งในต่างประเทศเท่านั้น

การพยากรณ์โรค

เกณฑ์ที่นำมาใช้พยากรณ์โรคควรช่วยในการตัดสินใจเลือกการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับตั้งแต่ในระยะแรก ๆ ในผู้ป่วยที่มีโอกาสเสียชีวิตสูง หรือเลือกการรักษาด้วยการประคับประคองในผู้ป่วยที่มีโอกาสรอดชีวิตสูง มีความพยายามใช้เกณฑ์ในการพยากรณ์โรคเพื่อช่วยในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษา เช่น King's College Hospital Criteria (KCH criteria), Clichy-Villejuif Criteria ในผู้ใหญ่ และ Liver Injury Unit (LIU) score ในเด็ก^{28,29} (ตารางที่ 14.8) แต่การใช้เกณฑ์พยากรณ์โรคของผู้ใหญ่มักไม่เหมาะสมในเด็ก เนื่องจากการวินิจฉัยอาการทางสมองโดยเฉพาะในเด็กเล็ก รวมทั้งสาเหตุ การดำเนินโรค และผลการรักษาตับวายเฉียบพลันในเด็กมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่

การศึกษาของ PALF study group ในกลุ่มเด็กตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ acetaminophen พบว่าผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์เสียชีวิตจากการประเมินด้วย KCH criteria เสียชีวิตจริง



เพียงร้อยละ 33³⁰ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ KCH criteria รอดชีวิตถึงร้อยละ 88 แสดงให้เห็นว่า KCH criteria ทำนายการเสียชีวิตได้ไม่ดี แต่สามารถทำนายการรอดชีวิตได้ดีในผู้ป่วยเด็กที่ไม่เข้าเกณฑ์ ส่วนการศึกษาของ PALF study group ที่ใช้เกณฑ์ LIU score ในการประเมินพบว่า LIU score สามารถทำนายว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องรับการปลูกถ่ายตับได้ดีกว่าการทำนายการเสียชีวิต²⁹ แต่มีการนำมาใช้ในทางคลินิกน้อย

เกณฑ์อื่น ๆ ที่อาจเป็นข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับฉุกเฉินได้แก่ ขนาดตับเล็กลงอย่างรวดเร็ว ชัก ท้องมาน hepatorenal syndrome ระดับ fibrinogen ต่ำกว่า 1 กรัม/ลิตร ค่าบิลิรูบินในเลือดมากกว่า 400 ไมโครโมล/ลิตร lactic acidosis ที่แก้ไขไม่ได้ และ แอมโมเนียในเลือดมากกว่า 150 มิลลิโมล/ลิตร⁴ รายงานจาก PALF study group เสนอว่าค่าบิลิรูบินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./ดล. INR มากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 และอาการทางสมองเป็นปัจจัยที่ทำนายการเสียชีวิตหรือความจำเป็นต้องรับการปลูกถ่ายตับ¹ ในโรควิลสันอาจใช้ Revised King's Wilson's Index (ตารางที่ 14.9) ในการพยากรณ์โรคโดยพบว่าคะแนนที่มากกว่าหรือเท่ากับ 11 บ่งชี้โอกาสเสียชีวิตสูง จึงควรรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ³¹

จากการศึกษาของวรรณุช จงศรีสวัสดิ์ และคณะ¹¹ พบว่าอัตราการตายในเด็กที่มีตับวายเฉียบพลันจากการติดเชื้อเดงกีต่ำกว่ากลุ่มที่เกิดจากสาเหตุอื่น

(ร้อยละ 50 และ 73 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้ คือ เด็กที่เสียชีวิตในกลุ่มที่มีตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นมีระยะห่างระหว่างมีอาการเหลืองและอาการทางสมองนานกว่าเด็กที่รอดชีวิต (ประมาณ 5.7 และ 1.6 วัน ตามลำดับ) รวมทั้งมีค่า INR สูงกว่าเด็กที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (8.7 และ 4.3 ตามลำดับ) แต่ไม่พบความแตกต่างดังกล่าวระหว่างเด็กที่เสียชีวิตและรอดชีวิตในกลุ่มที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อเดงกี

โดยสรุป ในปัจจุบันยังไม่มีระบบการให้คะแนน (scoring system) ที่มีความแม่นยำสูงในการประเมินความรุนแรงของภาวะตับวายเฉียบพลันในเด็ก ยังต้องมีการพัฒนาเกณฑ์ให้มีความแม่นยำมากขึ้นซึ่งอาจต้องมีความจำเพาะต่ออายุและสาเหตุของตับวายเฉียบพลัน

สรุป

การวินิจฉัยภาวะตับวายเฉียบพลันในเด็กให้ได้ตั้งแต่ในระยะแรกเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้การรักษาในระดับประคอง หรือให้การรักษาจำเพาะโรคได้โดยไม่ล่าช้า ควรพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่สามารถทำการปลูกถ่ายตับได้ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยในรายที่ไม่สามารถให้การรักษาจำเพาะได้ การดูแลรักษาต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของทีมสหวิชาชีพ และการดูแลอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยวิกฤตระหว่างรอให้ตับฟื้นกลับมาปกติหรือรอการปลูกถ่ายตับ

ตารางที่ 14.8 เกณฑ์ที่ใช้ในการพยากรณ์โรคตับวายเฉียบพลัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 28, 29)

King's College Hospital (KCH) Criteria	
ตับวายเฉียบพลันจาก acetaminophen	pH ในเลือดแดงน้อยกว่า 7.30 (โดยไม่ขึ้นกับระดับของ encephalopathy) หรือ มีลักษณะต่อไปนี้ทุกข้อ - Prothrombin time มากกว่า 100 วินาที (INR มากกว่า 6.5) - ครีเอตินินในเลือดมากกว่า 300 ไมโครโมล/ลิตร - Hepatic encephalopathy ระดับ III หรือ IV
ตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น	Prothrombin time มากกว่า 100 วินาที (INR มากกว่า 6.5) โดยไม่ขึ้นกับระดับของ encephalopathy หรือ มีลักษณะต่อไปนี้ อย่างน้อย 3 ข้อ - อายุน้อยกว่า 10 ปี หรือมากกว่า 40 ปี - สาเหตุเกิดจากตับอักเสบชนิด non-A/non-B หรือเกิดจากยา - อาการ encephalopathy เกิดขึ้นหลังจากมีตัวเหลืองนาน มากกว่า 7 วัน - Prothrombin time มากกว่า 50 วินาที (INR มากกว่า 3.5) - ค่าบิลิรูบินในเลือดมากกว่า 300 ไมโครโมล/ลิตร
Clichy Criteria	
	มี hepatic encephalopathy และ Factor V น้อยกว่าร้อยละ 20 ถ้าอายุน้อยกว่า 30 ปี หรือน้อยกว่าร้อยละ 30 ถ้าอายุมากกว่า หรือเท่ากับ 30 ปี
Liver Injury Unit (LIU) score	
	$LIU = [3.507 \times \text{ค่าบิลิรูบินสูงสุด (มก./ดล.)}] + [45.51 \times \text{ค่า INR สูงสุด}] + [0.254 \times \text{ค่าแอมโมเนียสูงสุด (ไมโครโมล/ลิตร)}]$

ตารางที่ 14.9 Revised King's Wilson's Index (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 31)

คะแนน	บิลิรูบิน (ไมโครโมล/ลิตร)	INR	AST (ยูนิต/ลิตร)	เม็ดเลือดขาว ($\times 10^9$ /ลิตร)	อัลบูมิน (กรัม/ลิตร)
0	0-100	0-1.29	0-100	0-6.7	>45
1	101-150	1.3-1.6	101-150	6.8-8.3	34-44
2	151-200	1.7-1.9	151-300	8.4-10.3	25-33
3	201-300	2.0-2.4	301-400	10.4-15.3	21-24
4	>301	>2.5	>401	>15.4	<20

INR, international normalized ratio; AST, aspartate aminotransferase

เอกสารอ้างอิง

1. Squires RH, Jr., Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
2. Taylor SA, Whittington PF. Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl* 2016;22:677-85.
3. Cardoso FS, Marcelino P, Bagulho L, Karvellas CJ. Acute liver failure: an up-to-date approach. *J Crit Care* 2017;39:25-30.
4. Devictor D, Tissieres P, Durand P, Chevret L, Debray D. Acute liver failure in neonates, infants and children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:717-29.
5. Alonso EM, Squires RH. Acute liver failure. In: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 271-87.
6. Dhawan A. Etiology and prognosis of acute liver failure in children. *Liver Transpl* 2008;14 Suppl 2:S80-4.
7. Bitar R, Thwaites R, Davison S, Rajwal S, McClean P. Liver failure in early infancy: aetiology, presentation, and outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:70-5.
8. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Shafi F, Boudville I, Liu Y, Hutagalung Y, et al. Acute hepatic failure among hospitalized Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013;44:50-3.
9. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock HL. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:17-23.
10. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.

11. Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Poovorawan Y. Liver function test results and outcomes in children with acute liver failure due to dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009;40:47-53.
12. Somasekar S, Lee D, Rule J, Naccache SN, Stone M, Busch MP, et al. Viral surveillance in serum samples from patients with acute liver failure by metagenomic next-generation sequencing. *Clin Infect Dis* 2017;65:1477-85.
13. Suzuki T, Kawada JI, Okuno Y, Hayano S, Horiba K, Torii Y, et al. Comprehensive detection of viruses in pediatric patients with acute liver failure using next-generation sequencing. *J Clin Virol* 2017;96:67-72.
14. Squires RH, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz MR, Shneider BL, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 2013;57:1542-9.
15. Newland CD. Acute Liver Failure. *Pediatr Ann* 2016;45:e433-e8.
16. Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5:s96-s103.
17. Kok B, Karvellas CJ. Management of cerebral edema in acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:821-9.
18. Lexmond WS, Van Dael CM, Scheenstra R, Goorhuis JF, Sieders E, Verkade HJ, et al. Experience with molecular adsorbent recirculating system treatment in 20 children listed for high-urgency liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21:369-80.
19. Cochran JB, Losek JD. Acute liver failure in children. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:129-35.
20. Flamm SL, Yang YX, Singh S, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure. *Gastroenterology* 2017;152:644-7.
21. Socha P, Janczyk W, Dhawan A, Baumann U, D'Antiga L, Tanner S, et al. Wilson's disease in children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:334-44.
22. Sintusek P, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Wilson's disease in Thai children between 2000 and 2012 at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2016;99:182-7.
23. Brisse E, Matthys P, Wouters CH. Understanding the spectrum of haemophagocytic lymphohistiocytosis: update on diagnostic challenges and therapeutic options. *Br J Haematol* 2016;174:175-87.
24. Henter JL, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
25. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Pyrsopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4:131-42.
26. Kieslichova E, Frankova S, Protus M, Merta D, Uchytlova E, Froncek J, et al. Acute liver failure due to *Amanita phalloides* poisoning: therapeutic approach and outcome. *Transplant Proc* 2018;50:192-7.



27. Eboli L, Tannuri AC, Gibelli N, Silva T, Braga P, Tannuri U. Comparison of the results of living donor liver transplantation due to acute liver failure and biliary atresia in a quaternary center. *Transplant Proc* 2017;49:832-5.
28. Rela M, Kaliamoorthy I, Reddy MS. Current status of auxiliary partial orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl* 2016;22:1265-74.
29. Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, Belle SH, Squires RH, Sokol RJ. Evaluation of the liver injury unit scoring system to predict survival in a multinational study of pediatric acute liver failure. *J Pediatr* 2013;162:1010-6.e1-4.
30. Sundaram V, Shneider BL, Dhawan A, Ng VL, Im K, Belle S, et al. King's College Hospital Criteria for non-acetaminophen induced acute liver failure in an international cohort of children. *J Pediatr* 2013;162:319-23.e1.
31. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441-8.

โรคตับเรื้อรังและความดันพอร์ทัลสูง

Chronic Liver Disease and Portal Hypertension

วรสุม จงศรีสวัสดิ์

บทนำ

โรคตับเรื้อรังเป็นโรคที่มีการทำลายเนื้อเยื่อตับอย่างต่อเนื่อง ทำให้มีเนื้อเยื่อแผลเป็น (scar tissue) มาแทนที่เนื้อแท้ตับ (liver parenchyma) ปกติ ส่งผลกระทบต่อเมแทบอลิซึมของตับ และทำให้ความสามารถในการสังเคราะห์ของตับลดลง ภาวะแทรกซ้อนในโรคตับเรื้อรังอาจเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้ เช่น การติดเชื้อ อากาทางสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy) การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) เลือดออกจากหลอดเลือดดำชดแตก (variceal bleeding) และ hepatorenal syndrome การรักษาโรคตับเรื้อรังจึงจำเป็นต้องรักษาทั้งสาเหตุและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ดังกล่าว

คำนิยาม

โรคตับเรื้อรัง คือ โรคที่มีการอักเสบของตับเป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือน และอาจมีการดำเนินโรคต่อไปเกิดเป็นตับแข็ง (cirrhosis) หรือโรคตับระยะสุดท้าย (end-stage liver disease) ได้¹

สาเหตุ

สาเหตุของโรคตับเรื้อรังมีหลากหลายดังแสดงในตารางที่ 15.1 กลุ่มโรคตับที่มีน้ำดีคั่ง เช่น โรคท่อน้ำดีตีบตัน และ progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) ทำให้เกิดตับแข็งและเป็นข้อบ่งชี้หลักของการปลูกถ่ายตับในเด็ก ในกลุ่มโรคนี้จะมีระดับกรดน้ำดี (bile acids) สูงในเลือด ทำให้เซลล์ตับบวมและตาย² เซลล์ตับที่มีการบาดเจ็บจะหลัง

ไซโตไคน์ที่ทำให้เกิดการอักเสบนำไปสู่การเกิดพังผืดและตับแข็งในที่สุด ส่วนการบาดเจ็บของตับในกลุ่มโรคที่มีกรดน้ำดีในเลือดไม่สูงมากสันนิษฐานว่าเกิดจาก apoptosis เป็นหลัก กลุ่มโรคพันธุกรรม/เมแทบอลิก เช่น tyrosinemia, fatty acid oxidation defects, mitochondrial disorders และโรควิลสัน (Wilson disease) มักมีไขมันในตับ (hepatic steatosis) ซึ่งกลไกที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บของตับจากไขมันในกลุ่มโรคนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะตับแข็ง³

ตับแข็งเกิดจากความผิดปกติของ 3 กระบวนการหลัก ได้แก่ การบาดเจ็บและการตายของเซลล์ตับ (hepatocyte injury and necrosis) การเกิดพังผืด (fibrosis) และการเกิด regeneration ของเซลล์ตับ ดังแสดงในรูปที่ 15.1

Myofibroblast เป็นเซลล์ที่สร้าง extracellular matrix (ECM) proteins และมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดพังผืดในตับ ตัวอย่างของ ECM protein เช่น collagen, proteoglycans, laminin และ fibronectin มีเซลล์หลายชนิดที่สามารถเปลี่ยนเป็น myofibroblast ได้แก่ hepatic stellate cell, endothelial cell, portal fibroblast, Kupffer cell และ bone marrow-derived myofibroblast

ลักษณะทางคลินิกของโรคตับเรื้อรัง

ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรืออาการแสดงผิดปกติ บางรายมีอาการที่ไม่จำเพาะ เช่น เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย หรือปวดท้อง ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับชนิดที่มีน้ำดีคั่ง (cholestatic liver disease) อาจมีอาการตัวเหลือง คัน ปัสสาวะสีเข้ม และอุจจาระ

สีซีด อาการทางสมองจากโรคตับมักไม่ชัดเจน (subtle) ในเด็ก ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการอาเจียนเป็นเลือดจากหลอดเลือดดำชด (varices) แตก

การตรวจร่างกายอาจพบตัวเหลือง ท้องมาน ตับม้ามโต ตับมีขนาดเล็ก แข็ง และผิวเป็นตุ่ม (shrunken hard nodular) เลี้ยงไม้โต เขียว spider nevi, palmar erythema, xanthomas หรือนิ้วปุ่ม

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบเลือดจาง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยที่มี hypersplenism อาจพบค่าบิลิรูบิน แอมโมเนีย aminotransferases และ γ -glutamyltransferase (GGT) สูงในเลือด ในรายที่เป็นโรคตับระยะสุดท้าย มักพบอัลบูมินต่ำในเลือดและค่า international normalized ratio (INR) ยาว พบครีเอตินินสูงในเลือดในผู้ป่วยที่มี hepatorenal syndrome (HRS)

การตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องอาจพบม้ามโตหรือท้องมาน และช่วยในการวินิจฉัยสาเหตุของโรคตับเรื้อรังได้ เช่น พบท่อน้ำดีนอกตับโป่งพองในโรค choledochal cyst (รูปที่ 3.2) หรือพบท่อน้ำดีในตับโป่งพองร่วมกับถุงน้ำในไตในโรค Caroli disease (รูปที่ 15.2) ส่วนการตรวจด้วยคลื่นเลอร์ดอปเพลอร์ อัลตราซาวนด์สามารถประเมิน patency และทิศทาง การไหลของเลือดในหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein), portosystemic collaterals รวมทั้งช่วยวินิจฉัยโรค เช่น พบ cavernous transformation ในโรค portal vein thrombosis (รูปที่ 3.4) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเอ็มอาร์ไอช่วยในการวินิจฉัย portal vein thrombosis หรือ Budd-Chiari syndrome ส่วน magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) ช่วยวินิจฉัยความผิดปกติของทางเดินน้ำดีได้ การบันทึกภาพหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

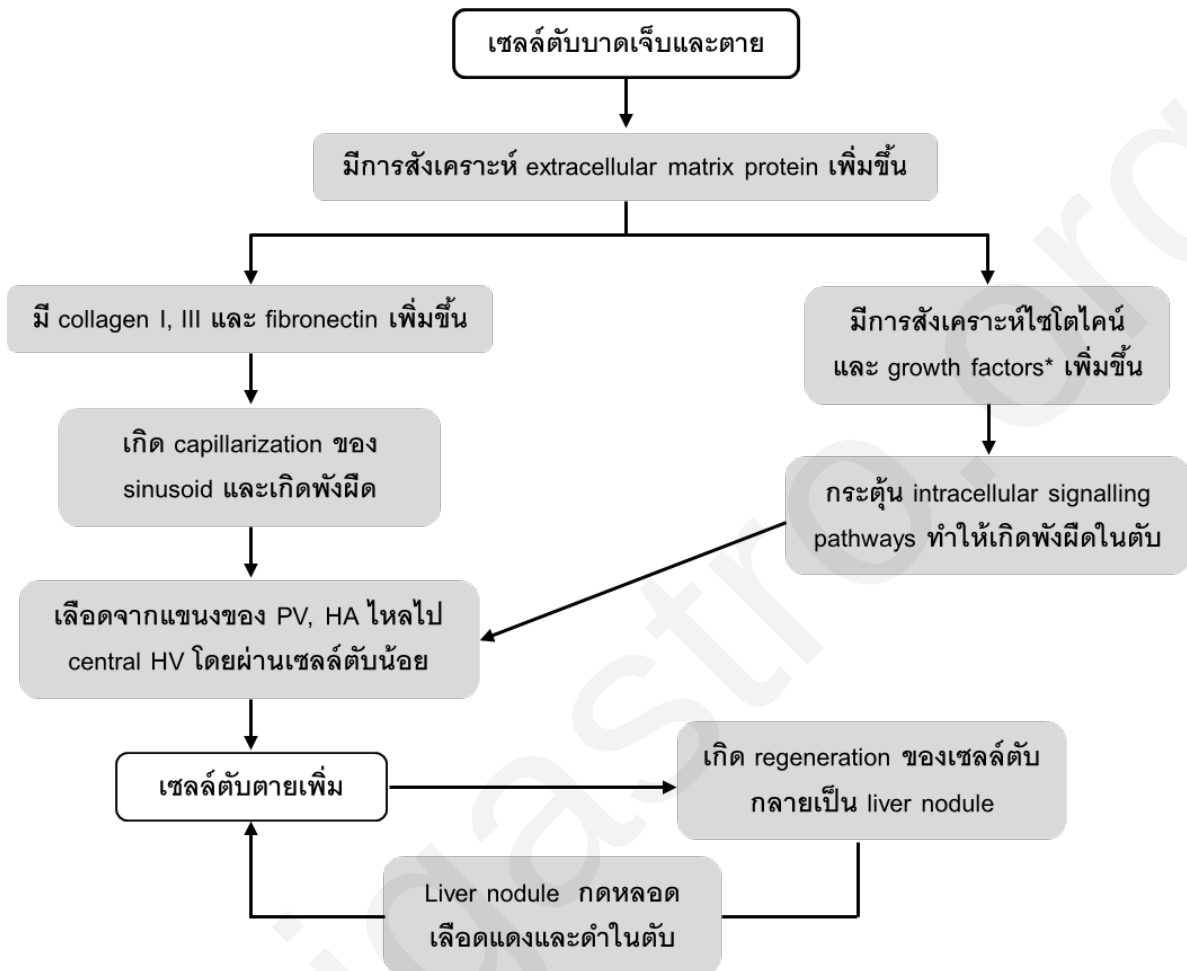
ตารางที่ 15.1 สาเหตุของโรคตับเรื้อรังและตับแข็งในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1, 3)

ความผิดปกติของทางเดินน้ำดี (biliary)	ความผิดปกติของตับ	ความผิดปกติของ หลอดเลือด
• โรคท่อน้ำดีตีบตัน	• การติดเชื้อ: Neonatal hepatitis ไวรัสตับอักเสบ	• โรคหัวใจ: Congestive heart failure, congenital cardiomyopathy, constrictive pericarditis
• ทางเดินน้ำดีอุดตัน: Choledochal cyst เนื้องอก	• อิมมูน: Autoimmune hepatitis, autoimmune sclerosing cholangitis	• Sinusoidal obstruction syndrome
• Alagille syndrome	• โภชนาการ: Nonalcoholic fatty liver disease, total parenteral nutrition-induced cholestasis	• Budd-Chiari syndrome
• Primary sclerosing cholangitis	• ยา/สารพิษ	
• Graft-versus-host disease	• พันธุกรรม/เมแทบอลิก : - Progressive familial intrahepatic cholestasis - α-1-antitrypsin deficiency - ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต* โปรตีน** โลหะ*** - Lipid storage diseases เช่น Gaucher disease, Niemann-Pick disease type C	
• Caroli disease และ fibropolycystic disease		
• Histiocytosis X		
• ยา		

* Galactosemia, hereditary fructose intolerance, glycogen storage disease types III และ IV

** Tyrosinemia type 1

*** โรควิลสัน (Wilson disease), primary hemochromatosis



รูปที่ 15.1 พยาธิสรีรวิทยาของภาวะตับแข็ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

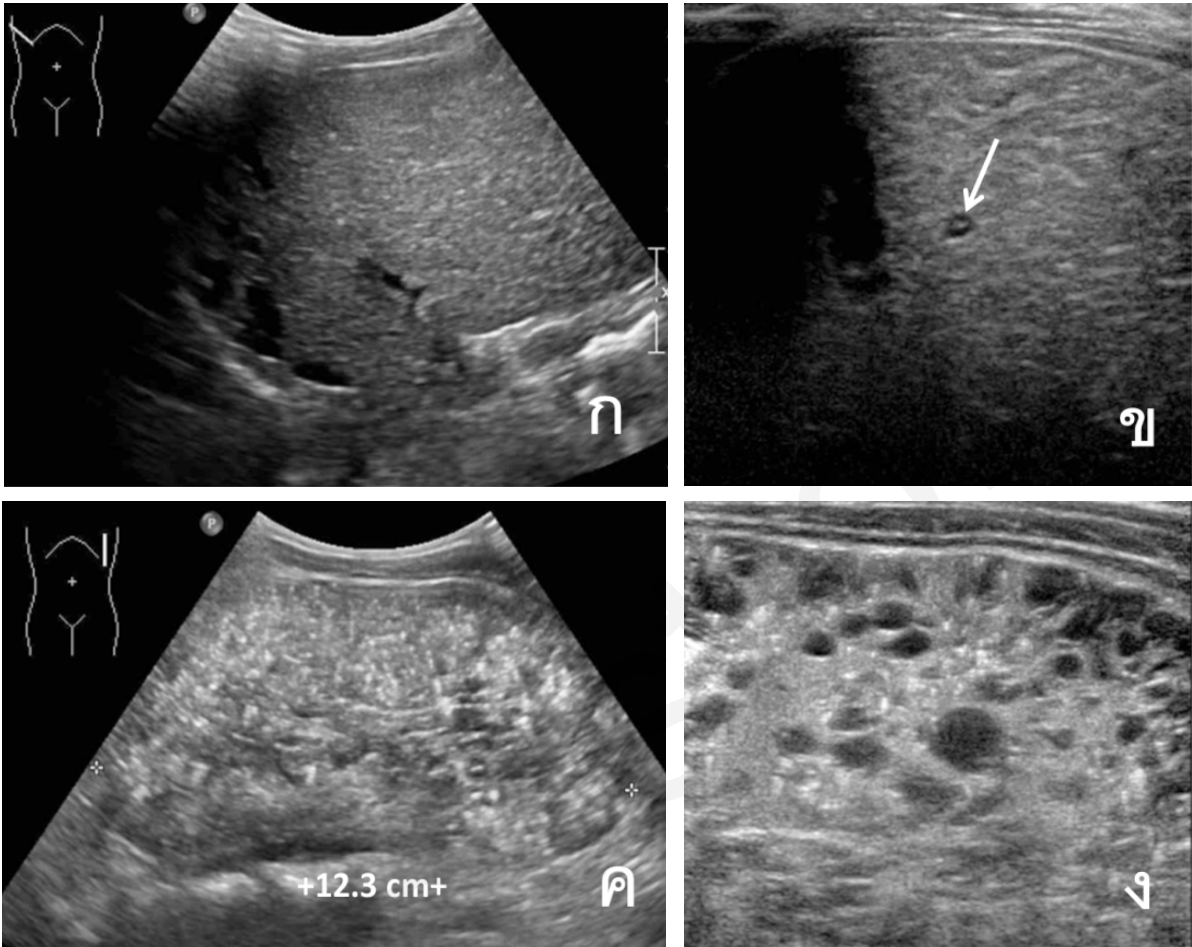
*ตัวอย่างของไซโตไคน์ และ growth factor เช่น interleukin-2, transforming growth factor- β , tumor necrosis factor- α , hepatocyte growth factor และ platelet-derived growth factor
HA, hepatic artery; HV, hepatic vein; PV, portal vein

(echocardiogram) ช่วยวินิจฉัยความผิดปกติของหัวใจที่เป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรัง

การเจาะเนื้อตับมีประโยชน์ช่วยยืนยันการมีพังผืดในตับหรือตับแข็ง รวมทั้งอาจช่วยวินิจฉัยโรคได้ แต่การเจาะเนื้อตับมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ เป็นการตรวจที่รุกราน มีความเสี่ยงต่อเลือดออกใน

ช่องท้อง และอาจมีความผิดพลาดในการสุ่มตรวจ (sampling error) โดยเฉพาะถ้าได้ชิ้นเนื้อขนาดเล็กทำให้เกิดผลลบลงได้

ในปัจจุบันมีการนำ transient elastography มาใช้ประเมินเพื่อหลีกเลี่ยงการเจาะเนื้อตับ (รูปที่ 15.3) วิธีการตรวจนี้ใช้หลักการของอัลตราซาวนด์ที่

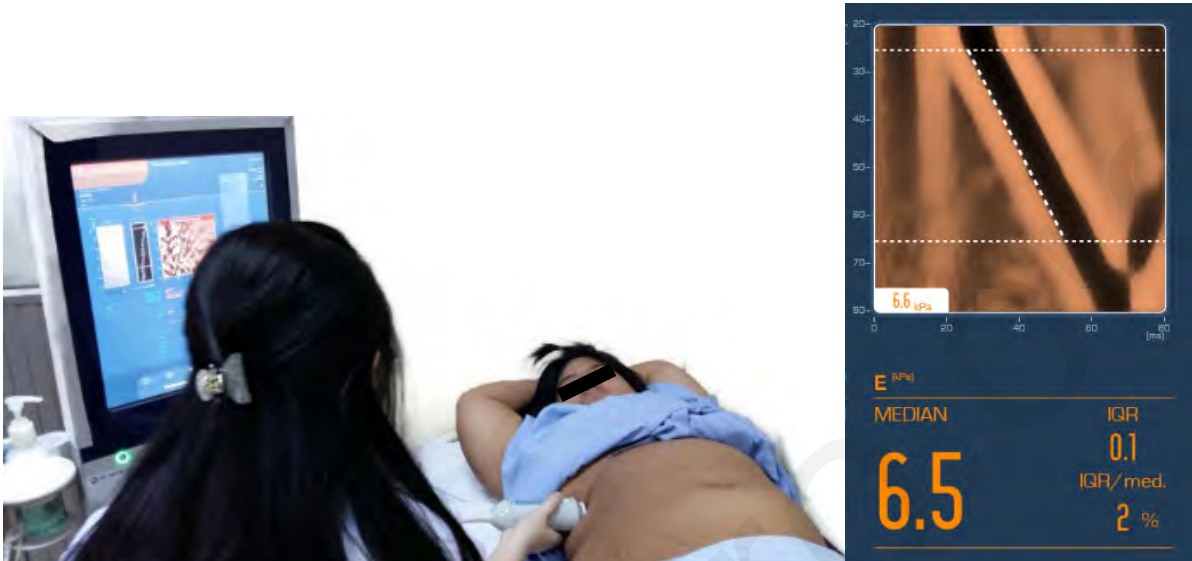


รูปที่ 15.2 อัลตราซาวนด์ช่องท้องของผู้ป่วยโรค Caroli disease with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)

- ก) ท่อน้ำดีในตับโป่งพองเป็นลักษณะของถุงน้ำเรียงต่อ ๆ กัน (focal saccular intrahepatic bile duct dilatation)
 - ข) Hyperechoic focus อยู่ตรงกลางของถุงน้ำในตับเรียกว่า central dot sign (ลูกครัสสีขาว)
 - ค) และ ง) ตับด้านซ้ายซึ่งมีขนาดใหญ่กว่าปกติ มีลักษณะ diffuse hyperechogenicity และมีกลุ่มของถุงน้ำขนาดเล็กกระจายอยู่ทั่ว ๆ ในไต
- (* ได้รับความอนุเคราะห์รูปจากอาจารย์นายแพทย์ธีรศักดิ์ ผิวปลั่ง)

มีสัญญาณสำหรับวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับ (liver stiffness measurement) โดยวาง transducer probe อยู่ระหว่างช่องซี่โครงที่ตรงกับบริเวณตับ

กลีบขวาของผู้ป่วย probe จะส่งสัญญาณความถี่ซึ่งถูกเปลี่ยนโดย transducer เป็น elastic shear wave ผ่านเข้าไปในเนื้อตับ ผลการตรวจวัดออกมาในรูป



รูปที่ 15.3 การตรวจ transient elastography

ของความเร็วคลื่น (velocity) ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับความยืดหยุ่นของเนื้อตับ (elastic modulus) หน่วยเป็นกิโลพาสคาล (kilopascals, kPa) เนื้อที่มีความยืดหยุ่นน้อย (มีพังผืดมาก) จะมีความเร็วของ shear wave มากทำให้ค่า liver stiffness สูง ข้อดีของการตรวจ transient elastography คือ ปริมาณเนื้อตับในการตรวจวัดความยืดหยุ่นมากกว่าปริมาณเนื้อตับจากการเจาะเนื้อตับถึง 100 เท่า แต่การตรวจ transient elastography ก็มีข้อจำกัด คือ ในผู้ป่วยที่อ้วนมากหรือมีท้องมานรุนแรงอาจตรวจไม่ได้หรือได้ค่าที่ไม่ตรงกับความเป็นจริง

อาจแบ่งภาวะตับแข็งตามอาการทางคลินิกเป็น compensated และ decompensated cirrhosis³ โดย compensated cirrhosis คือ ภาวะตับแข็งที่หน้าที่ในการสังเคราะห์ของตับ (synthetic function) อยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วน decompensated cirrhosis คือ ภาวะตับแข็งที่สูญเสียหน้าที่ในการสังเคราะห์

ของตับ ซึ่งผู้ป่วยมักมีอาการตัวเหลืองหรือมีภาวะแทรกซ้อนของความดันพอร์ทัลสูง ได้แก่ ท้องมาน เลือดออกจากหลอดเลือดดำขด หรืออาการทางสมองจากโรคตับ ในผู้ใหญ่ที่มีภาวะตับแข็งมักแบ่งความรุนแรงตาม Child-Pugh classification⁴ (ตารางที่ 15.2) เพื่อช่วยในการพิจารณาการรักษาและการพยากรณ์โรค โดยผู้ป่วยที่อยู่ใน Child-Pugh grade C มีการพยากรณ์โรคเลวที่สุด

โดยส่วนใหญ่ในโรคตับเรื้อรังไม่มีการรักษาจำเพาะที่ช่วยยับยั้งการดำเนินโรคและป้องกันการเกิด decompensated cirrhosis ยกเว้นโรคไวรัสตับอักเสบบี ซี และตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune hepatitis) ที่มีการรักษาจำเพาะ ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจึงมุ่งที่การป้องกันการวินิจฉัย และการรักษาภาวะแทรกซ้อนของโรคตับเรื้อรัง (ตารางที่ 15.3) อย่างเหมาะสม

ตารางที่ 15.2 การแบ่งความรุนแรงของภาวะตับแข็งตาม Child-Pugh classification (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4)

คะแนน	1	2	3
อาการทางสมอง (encephalopathy)	ไม่มี	เล็กน้อย	มาก (โคม่า)
ท้องมาน	ไม่มี	ควบคุมได้ (controlled)	ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory)
บิลิรูบิน (ไมโครโมล/ลิตร)	น้อยกว่า 34	34-51	มากกว่า 51
อัลบูมิน (กรัม/ลิตร)	มากกว่า 35	28-35	น้อยกว่า 28
Prothrombin time ที่นานกว่าค่าปกติ (วินาที)*	น้อยกว่า 4	4-6	มากกว่า 6

Child-Pugh grades A (5-6 คะแนน), B (7-9 คะแนน) และ C (10-15 คะแนน)

*Prothrombin time ที่ 4 และ 6 วินาทีเทียบกับ prothrombin index ประมาณร้อยละ 50 และ 40 ของค่าปกติ

ตารางที่ 15.3 ภาวะแทรกซ้อนของโรคตับเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

● ความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) - เลือดออกจากหลอดเลือดดำชดในทางเดินอาหาร - Portal hypertensive enteropathy - ท้องมาน ● อาการทางสมองจากโรคตับ ● ติดเชื้อ - Spontaneous bacterial peritonitis ● Hepatorenal syndrome ● Hepatopulmonary syndrome ● Portopulmonary hypertension	● Cirrhotic cardiomyopathy ● ความผิดปกติทางผิวหนัง - คัน - Xanthomas - Palmar erythema - Spider nevi ● การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ● ทุพโภชนาการ - เลี้ยงไม่โต - ขาดวิตามินที่ละลายในไขมัน ● มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)
--	--



ความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension)

ระบบพอร์ทัล (portal system) ระบายเลือดจากลำไส้และม้ามไปสิ้นสุดที่ hepatic sinusoids หลอดเลือดดำพอร์ทัลนำเลือดที่มีสารอาหารจากลำไส้และมีออกซิเจนน้อยไปยังตับ โดยเลือดที่เข้าสู่ตับมาจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลประมาณร้อยละ 75 ส่วนอีกร้อยละ 25 ตั้รับเลือดจากหลอดเลือดแดงเฮพาติก (hepatic artery) ซึ่งเป็นเลือดที่มีออกซิเจนสูง ตับมี compliance สูงแต่มีความต้านทานต่ำจึงสามารถปรับให้รับเลือดปริมาณมากได้ เลือดที่ไปสู่ตับมี autoregulation ระหว่างหลอดเลือดแดงเฮพาติกและหลอดเลือดดำพอร์ทัล ดังนั้นถ้ามีความผิดปกติของหลอดเลือดเส้นหนึ่ง หลอดเลือดอีกเส้นหนึ่งสามารถทดแทนโดยเพิ่มเลือดไปสู่ตับได้ เรียกว่า “hepatic arterial buffer response” เลือดจากหลอดเลือดทั้งสองเส้นนี้จะไปรวมกันที่ hepatic sinusoids

ความดันพอร์ทัล (portal pressure) ปกติอยู่ที่ประมาณ 5-10 มม.ปรอท และ hepatic venous pressure gradients (HVPG) ปกติอยู่ที่ประมาณ 1-4 มม.ปรอท⁵ ค่านิยามของความดันพอร์ทัลสูง คือ ความดันพอร์ทัลที่สูงกว่า 10 มม.ปรอท หรือ HVPG ที่สูงกว่า 5 มม.ปรอท ความดันพอร์ทัลสูงอาจมีสาเหตุจากการมีปริมาณเลือดไหลเข้าไปในระบบพอร์ทัล (portal blood flow) เพิ่มขึ้น มีความต้านทานในระบบพอร์ทัล (portal resistance) เพิ่มขึ้น หรือทั้งสองประการร่วมกัน

ในภาวะตับแข็งความต้านทานต่อการไหลเวียนเลือด (resistance to blood flow) นี้เกิดจากพังผืดและ regenerative nodules ทำให้โครงสร้างของ

ตับผิดปกติ (architectural distortion) ร่วมกับมี intrahepatic vasoconstriction⁶ เนื่องจากความต้านทานต่อการไหลเวียนเลือดจะแปรผกผันกับความยาวรัศมี (radius) ของหลอดเลือดในลักษณะเอกซ์โพเนนเชียล ดังนั้นรัศมีที่ลดลงเพียงเล็กน้อยก็ทำให้มีความต้านทานเพิ่มสูงมากได้

Vasoactive substances หลายชนิดมีบทบาทในการควบคุมความต้านทานในตับ ผู้ป่วยโรคตับมีความผิดปกติของการหลั่งและการตอบสนองต่อ vasodilators เช่น ไนตริกออกไซด์ ร่วมกับการแสดงออกของ vasoconstrictors เช่น endothelin-1 สูงขึ้น สารอื่น ๆ ที่อาจมีบทบาทร่วมด้วย ได้แก่ carbon monoxide, norepinephrine, angiotensin, prostaglandins, thromboxane, leukotrienes และ hydrogen sulfide

สาเหตุของความดันพอร์ทัลสูงแบ่งเป็น 3 กลุ่มตามตำแหน่งของรอยโรค (รูปที่ 15.4 และ ตารางที่ 15.4) ซึ่งประกอบด้วย

- Pre-hepatic

สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มนี้ คือ extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO) ซึ่งมักไม่รู้อาเหตุ (idiopathic) ผู้ป่วยบางรายอาจมีประวัติการใส่สายสวนหลอดเลือดดำ umbilical สะดืออักเสบ (omphalitis) หรือการติดเชื้อในช่องท้องในช่วงแรกเกิด โรคเลือดที่มีการกลายพันธุ์ของยีน JAK2 และ factor V Leiden

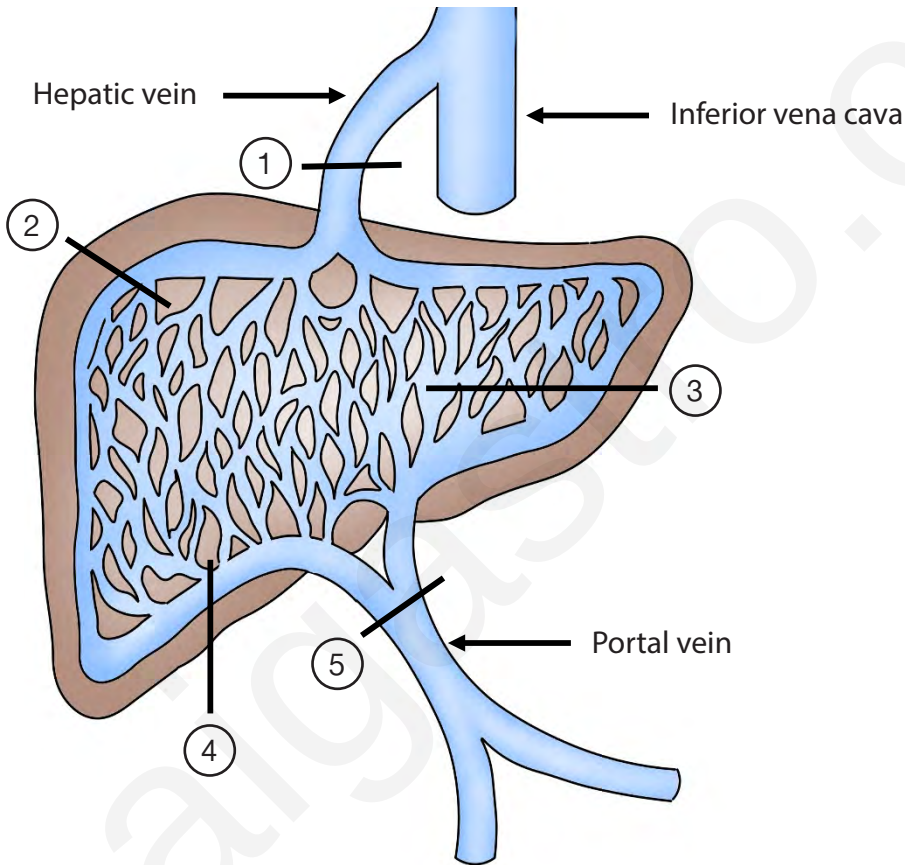
- Intra-hepatic

สาเหตุในกลุ่มนี้ยังแบ่งประเภทตามตำแหน่งของรอยโรคเป็น pre-sinusoidal, sinusoidal หรือ post-sinusoidal

• Post-hepatic

สาเหตุในกลุ่มนี้ ได้แก่ การอุดตันของหลอดเลือดดำเฮพาทิค ซึ่งอาจเกิดจากการมีลิ่มเลือด มีความผิดปกติทางกายวิภาค หรือถูกกดทับจาก

vascular congestion จากโรคหัวใจชนิดต่าง ๆ เช่น ภาวะหัวใจด้านขวา (right-sided heart failure), pulmonary hypertension หรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบรัดตึง (constrictive pericarditis)



รูปที่ 15.4 สาเหตุของความดันพอร์ทัลสูงแบ่งเป็น 3 กลุ่มตามตำแหน่งของรอยโรค (ดูรูป/สีหน้า 363)

1) post-hepatic, 2) post-sinusoidal, 3) sinusoidal, 4) pre-sinusoidal และ 5) pre-hepatic

การวัดความดันในระบบพอร์ทัลทำได้โดยใส่สายสวนหลอดเลือดดำ jugular หรือ femoral ไปจนถึงหลอดเลือดดำเฮพาทิค ทำการวัด free hepatic vein pressure (FHVP) และ wedge hepatic vein pressure (WHVP) แล้วนำมาคำนวณ HVPG ตามสมการต่อไปนี้

$$\text{HVPG} = \text{WHVP} - \text{FHVP}$$

ผู้ป่วยที่มี HVPG มากกว่า 10 มม.ปรอท มักมีอาการทางคลินิก เช่น ท้องมาน ม้ามโต และมี portosystemic collaterals ซึ่งสามารถตรวจพบโดยคัลเลอร์ดอปเพลอร์อัลตราซาวด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์



ตารางที่ 15.4 สาเหตุของความดันพอร์ทัลสูงแบ่งตามตำแหน่งของรอยโรค (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

Pre-hepatic	Intra-hepatic	Post-hepatic
Extrahepatic - Extrahepatic portal vein obstruction หรือ portal vein thrombosis - Arteriportal fistula	Presinusoidal Portal tract fibrosis เช่น congenital hepatic fibrosis, schistosomiasis	Budd-Chiari syndrome
Intrahepatic - Thrombosis of the intra-hepatic branches of the portal vein - Arteriportal fistula - Complex vascular malformation with arteriportal fistula	Sinusoidal ตับแข็ง เช่น โรคท่อน้ำดีตีบตัน ตับอักเสบจากไวรัส Alagille syndrome, autoimmune hepatitis, glycogen storage disease type IV	Inferior vena cava obstruction
	Postsinusoidal Fibrosis หรือการอุดตันของ sub-hepatic venules (veno-occlusive disease)	หัวใจด้านขวาขยาย

เนื่องจากการวินิจฉัยความดันพอร์ทัลสูงด้วยการวัด HVPG เป็นการตรวจที่รุกราน จึงมีการศึกษาการใช้สารตัวกลาง (mediator) ต่าง ๆ ในเลือด เช่น endothelin-1, hyaluronan เป็นต้น ในการวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของภาวะความดันพอร์ทัลสูง วรณช จงศรีสวัสดิ์และคณะได้ศึกษาระดับ endothelin-1 ซึ่งเป็น vasoconstrictor ชนิดหนึ่งที่ควบคุม vascular resistance ภายในตับ^๖ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังการ

ผ่าตัด portoenterostomy มีระดับ endothelin-1 ในเลือดสูงกว่าเด็กปกติอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดดำขอดในหลอดเลือดอาหาร มีระดับ endothelin-1 ในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีหลอดเลือดดำขอด ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า endothelin-1 อาจมีบทบาทต่อพยาธิกำเนิดของภาวะความดันพอร์ทัลสูง วรณช จงศรีสวัสดิ์และคณะยังได้ทำการศึกษาบทบาทของ hyaluronan ต่อความรุนแรงของโรคตับและการเกิดภาวะแทรกซ้อน

ของความดันพอร์ทัลสูงในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน หลังการผ่าตัด portoenterostomy จำนวน 54 คน⁹ พบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม Child-Pugh grade C มีระดับ hyaluronan ในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยใน grade อื่นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนของความดันพอร์ทัลสูง เช่น ท้องมาน เลือดออกจากหลอดเลือดดำชดในหลอดอาหารมีระดับ hyaluronan ในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าระดับ hyaluronan ในเลือดอาจมีประโยชน์ใช้ติดตามการดำเนินโรคในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังได้

ภาวะแทรกซ้อนของความดันพอร์ทัลสูง เลือดออกจากหลอดเลือดดำชด (variceal bleeding)

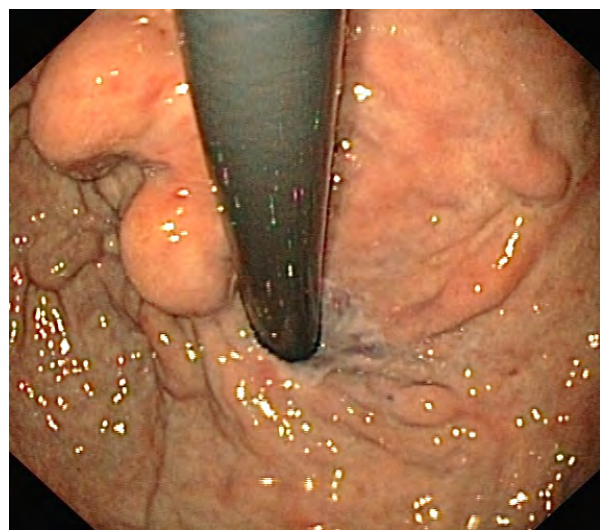
เด็กที่เป็นตับแข็งและมี HVPG มากกว่า 12 มม.ปรอทมักมีเลือดออกจากหลอดเลือดดำชดในหลอดอาหาร (esophageal varice, EV) หรือในกระเพาะอาหาร (gastric varice, GV) ดังแสดงใน

รูปที่ 15.5 อัตราตายจากภาวะนี้ในเด็กประมาณร้อยละ 0-8 ซึ่งต่ำกว่าร้อยละ 14 ในผู้ใหญ่¹⁰ สาเหตุของความดันพอร์ทัลสูงในเด็กมักเกิดจาก extrahepatic portal vein obstruction และมีการทำงานของตับปกติ ซึ่งต่างจากผู้ใหญ่ที่มักเกิดจากตับแข็งและมักมีโรคร่วม (comorbidities)

อาจแบ่งความรุนแรงของหลอดเลือดดำชดในหลอดอาหารได้ดังต่อไปนี้¹¹

- Grade 0: ไม่มี EV
- Grade 1: EV ขนาดเล็กและไม่คดเคี้ยว (non-tortuous EV)
- Grade 2: EV มีลักษณะคดเคี้ยว (tortuous EV) แต่กินเนื้อที่น้อยกว่า 1/3 ของรัศมีของหลอดอาหารส่วนปลาย
- Grade 3: EV ขนาดใหญ่ มีลักษณะคดเคี้ยว และกินเนื้อที่มากกว่า 1/3 ของรัศมีของหลอดอาหารส่วนปลาย

การวินิจฉัยหลอดเลือดดำชดในทางเดินอาหารมักใช้วิธีส่องกล้องทางเดินอาหาร (endoscopy) ซึ่ง



รูปที่ 15.5 หลอดเลือดดำชดใน ก) หลอดอาหาร และ ข) กระเพาะอาหาร (ดูรูปสีหน้า 363)

เป็นการตรวจที่รุกราน จึงมีความพยายามคิดค้นวิธีการตรวจที่ไม่รุกรานเพื่อช่วยทำนายการมีหลอดเลือดดำขอดในทางเดินอาหาร และช่วยให้แพทย์ตัดสินใจพิจารณาส่งกล้องทางเดินอาหารเฉพาะในเด็กโรคตับเรื้อรังที่มีความเสี่ยงที่จะมีหลอดเลือดดำขอด การตรวจเพื่อคัดกรองเด็กที่มีความเสี่ยงดังกล่าว ได้แก่ ปริมาณเกล็ดเลือด ขนาดม้าม อัตราส่วนของปริมาณเกล็ดเลือดต่อขนาดม้าม และ transient elastography ของตับหรือม้าม¹² ถ้าพบว่ามีความเสี่ยงจึงพิจารณาส่งกล้องตรวจต่อไป

วรณัฐ จงศรีสวัสดิ์และคณะได้ทำการศึกษาการตรวจ transient elastography ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตันหลังการผ่าตัด portoenterostomy จำนวน 73 คนเปรียบเทียบกับเด็กปกติจำนวน 50 คน¹³ พบว่าเด็กโรคท่อน้ำดีตันมีค่า liver stiffness สูงกว่าเด็กปกติอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อศึกษาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย ผู้ที่มี EV หรือ GV ก็มีค่า liver stiffness สูงกว่าผู้ที่ไม่ใช่ EV หรือ GV อย่างมีนัยสำคัญ การใช้ transient elastography ในการวินิจฉัย EV หรือ GV มี areas under the receiver operating characteristic curve เท่ากับ 0.89 (95% confidence interval เท่ากับ 0.80-0.98) ถ้าใช้ค่า liver stiffness ที่ 12.7 kPa เป็นค่า cut-off จะมีความไวและความจำเพาะในการทำนายการมี EV หรือ GV เท่ากับร้อยละ 84 และ 77 จะเห็นได้ว่า transient elastography อาจเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการทำนายการมี EV หรือ GV ได้

การป้องกันเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอด (prophylaxis)

แบ่งเป็น preprimary, primary และ secondary prophylaxis

● Preprimary prophylaxis

มีเป้าหมายเพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำขอดในผู้ป่วยที่มีความดันพอร์ทัลสูง ในผู้ใหญ่มักใช้ nonselective β -blocker (NSBB) ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้านทั้งตัวรับ β_1 และ β_2 ช่วยลด cardiac output และทำให้มี splanchnic vasoconstriction ตามลำดับ ผลลัพธ์ คือ ทำให้ปริมาณเลือดไหลเข้าสู่ระบบพอร์ทัลลดลง Baveno VI consensus เสนอว่าในเด็กยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้ NSBB สำหรับ preprimary prophylaxis¹⁴

สำหรับผู้ป่วยโรค extrahepatic portal vein obstruction นั้น Baveno VI consensus แนะนำให้ทำผ่าตัด meso-Rex shunt เป็น preprimary prophylaxis การทำผ่าตัดนี้ต้องมีกุมารศัลยแพทย์ที่มีประสบการณ์ ผู้ป่วยมีลักษณะทางกายวิภาคที่สามารถทำ meso-Rex shunt ได้ และมีทีมแพทย์สหสาขาวิชาชีพที่สามารถแก้ไขถ้า shunt ตีบหรือมีลิ่มเลือดอุดตัน¹⁴ โดยลักษณะทางคลินิกและกายวิภาคที่สามารถทำ meso-Rex shunt ได้ และประสบความสำเร็จมากกว่าร้อยละ 90 ประกอบด้วย

- น้ำหนักตัวมากกว่า 8 กก.
- ไม่มี prothrombotic condition
- ไม่พบความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งไม่พบ pulmonary hypertension จากการตรวจ echocardiography
- ระบบหลอดเลือดดำพอร์ทัลภายในตับปกติทุกส่วน (ทั้งส่วน Rex recessus และ segment II-VIII) จากการตรวจ wedged two dimensional portography (retrograde internal jugular venogram)

- Hepatic venous pressure gradient ปกติ (จากการตรวจ wedged portography) และ/หรือ ไม่พบพังผืดในตับหรือโรคตับจากการเจาะเนื้อตับ

- หลอดเลือดดำ superior mesenteric และ splenic ปกติ ไม่มีลิ้นเลือดอุดตัน จากการตรวจ computed tomographic angiography (CTA) หรือ magnetic resonance angiography

- หลอดเลือดดำ internal jugular ปกติทั้ง 2 เส้น จากการตรวจอัลตราซาวนด์หรือ CTA

- Primary prophylaxis

มีเป้าหมายเพื่อป้องกันเลือดออกจาก หลอดเลือดดำชอดในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีเลือดออก มาก่อน อาจพิจารณาส่องกล้องตรวจ (surveillance endoscopy) ในรายที่มีความเสี่ยงจะเสียชีวิตถ้ามี เลือดออกจากหลอดเลือดดำชอดแตกครั้งแรก เช่น ผู้ที่พำนักอยู่ไกลจากโรงพยาบาลที่สามารถทำการรักษา ผ่านกล้องส่องตรวจ (therapeutic endoscopy)⁵ ควรเริ่มให้ primary prophylaxis ถ้าผลตรวจจาก

surveillance endoscopy พบรอยโรคที่มีความเสี่ยง สูงที่จะเกิดเลือดออก (high risk varices)^{6,14} ได้แก่

- พบหลอดเลือดดำชอดในกระเพาะอาหารที่ cardia

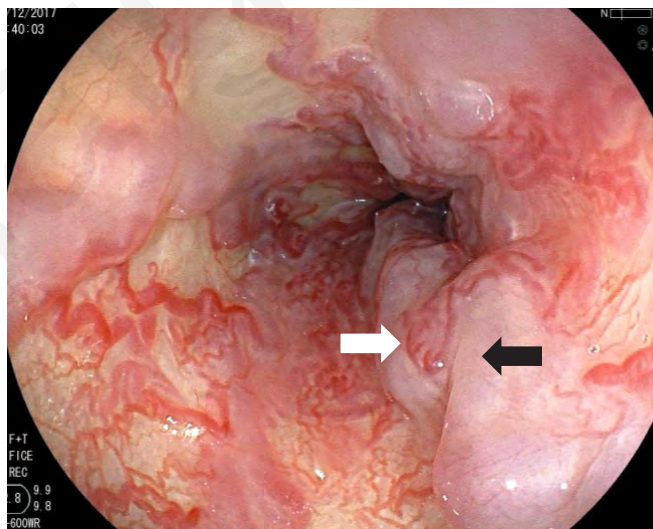
- หลอดเลือดดำชอดในหลอดอาหาร grade 3

- หลอดเลือดดำชอดในหลอดอาหาร grade 2 ร่วมกับมี red wale markings

- มีหลอดเลือดดำชอดเส้นเล็ก ๆ บนหลอดเลือดดำชอดเส้นใหญ่ (varices on varices) ดังแสดงในรูปที่ 15.6

การให้ primary prophylaxis ประกอบด้วย

- ยา เช่น propranolol ขนาด 0.6-0.8 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง ช่วยลดความดันในระบบพอร์ทัล โดยทำให้เกิด vasoconstriction ของ หลอดเลือด splanchnic และลด portal blood flow ควรปรับขนาดยาจนทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ ลดลงร้อยละ 25



รูปที่ 15.6 หลอดเลือดดำชอดเส้นเล็ก ๆ (ลูกศรสีขาว) บนหลอดเลือดดำชอดเส้นใหญ่ (ลูกศรสีดำ) ในหลอดอาหาร ซึ่งเป็นลักษณะของรอยโรคที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดเลือดออก (ดูรูปสีหน้า 364)



- Endoscopic variceal ligation (EVL) ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ primary prophylaxis เฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงจะเสียชีวิตถ้ามีเลือดออกจากหลอดเลือดดำชดแตก และควรรักษาด้วย EVL¹⁴ แต่ผู้ป่วยยังอาจมีเลือดออกจากหลอดเลือดดำชดที่เหลืออยู่และจาก portal hypertensive gastropathy ไม่แนะนำให้รักษาด้วย endoscopic variceal sclerotherapy (EVS) สำหรับ primary prophylaxis เนื่องจากอาจมีภาวะแทรกซ้อน เช่น หลอดอาหารมีแผล ติบ (stricture formation) และ portal hypertensive gastropathy

- Meso-Rex shunt Baveno VI consensus แนะนำให้ทำ shunt นี้เป็น primary prophylaxis ในผู้ป่วยโรค EHPVO¹⁴

เนื่องจากยังมีข้อมูลจำกัดในเด็กในแง่ของ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ primary prophylaxis ด้วยยา NSBB หรือรักษาโดยวิธีส่องกล้อง (endoscopic therapy) จึงยังไม่มีคำแนะนำ แนวทางการให้ primary prophylaxis ในเด็ก¹⁴ มีความจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับประโยชน์ของ primary prophylaxis ในการลดโอกาสเลือดออกจากหลอดเลือดดำชด ความเสี่ยงของการใช้ยา NSBB และการรักษาโดยวิธีส่องกล้อง ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการดมยาสลบในเด็กอีกด้วย¹⁵

• Secondary prophylaxis

มีเป้าหมายเพื่อป้องกันเลือดออกจากหลอดเลือดดำชดในผู้ป่วยที่เคยมีเลือดออกมาก่อนแล้ว โดยทำ EVL ทุก 2-4 สัปดาห์จนหลอดเลือดดำชดหายไป (obliterate) และทำ surveillance endoscopy ทุก 3 เดือนในช่วง 6 เดือนแรก หลังจากนั้นทุก 6 เดือน และให้ทำ EVL ซ้ำถ้าพบมีหลอดเลือดดำชด

ถ้าไม่พบหลอดเลือดดำชดเป็นเวลา 1 ปี ให้ทำ surveillance endoscopy ปีละครั้ง GV หรือ portal hypertensive gastropathy อาจรุนแรงขึ้นหลังทำ EVL ผู้ป่วยอายุน้อยที่ไม่สามารถใช้อุปกรณ์สำหรับ EVL ได้ให้ทำ EVS การทำ EVL สำหรับ secondary prophylaxis มีข้อดีกว่า EVS หลายประการ เช่น สามารถทำให้หลอดเลือดดำชดหายไปได้ดีกว่า อัตราการมีเลือดออกซ้ำต่ำกว่า และมีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า

ผู้ป่วยที่มีความดันพอร์ทัลสูงจากสาเหตุภายในตับและยังมีเลือดออกจาก EV หรือ GV ทั้ง ๆ ที่ได้รับ endoscopic therapy แล้ว อาจพิจารณาทำ portosystemic shunt ด้วยการทำผ่าตัดหรือ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) แต่ถ้ามีภาวะตับแข็ง ควรรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

ในผู้ป่วยที่เป็น EHPVO นั้น Baveno VI consensus แนะนำให้ทำผ่าตัด meso-Rex shunt เป็น secondary prophylaxis¹⁴ ในกรณีที่ไม่สามารถทำ meso-Rex shunt สำหรับ secondary prophylaxis ได้ อาจรักษาด้วย EVL/EVS หรือ distal splenorenal shunt

การรักษาเลือดออกจากหลอดเลือดดำชด¹

ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกครั้งแรก ควรทำ EVL/EVS เร็วที่สุดหลังจากผู้ป่วยมีการไหลเวียนเลือดคงที่ (hemodynamically stable) และควรทำภายใน 24 ชั่วโมงหลังรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล การรักษาอื่น ๆ ในระยะที่มีเลือดออก ประกอบด้วย

• Hemodynamic resuscitation โดยรักษา ระดับฮีโมโกลบินให้ได้ประมาณ 7-8 กรัม/ดล. การให้เลือดมากเกินไป จะทำให้ความดันในหลอดเลือด

ดำซอดเพิ่มสูงขึ้นและทำให้มีเลือดออกซ้ำ ควรแก้ไขการขาดวิตามินเคด้วย ถ้าต้องทำหัตถการอาจพิจารณาให้เกล็ดเลือด พลาสมา และส่วนประกอบของเลือดทดแทน

- ยา

- Octreotide ออกฤทธิ์ทำให้ splanchnic blood flow ลดลง ขนาดยาเริ่มต้นที่ 1-2 ไมโครกรัม/กก. ฉีดเข้าหลอดเลือด ตามด้วยหยดต่อเนื่องในขนาด 1-2 ไมโครกรัม/กก./ชม. โดยให้ยาก่อนไปทำ therapeutic endoscopy ไม่ควรให้ยานานเกิน 5 วัน ให้เริ่มลดยาหลังจากไม่มีเลือดออกเป็นเวลานาน 24 ชั่วโมง โดยลดขนาดยาลงร้อยละ 50 ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และหยุดยาลงหลังจากนั้น

- Proton-pump inhibitor เช่น omeprazole ในขนาด 1 มก./กก./วัน ฉีดเข้าหลอดเลือด อาจช่วยลดขนาดและโอกาสเลือดออกจากแผลที่เกิดหลังจากทำ EVL (post-banding ulcers)

- ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อหลายชนิด (broad-spectrum antibiotics) ผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อแบคทีเรีย ยาที่แนะนำให้ใช้ คือ piperacillin-tazobactam พิจารณาหยุดยาเมื่อการเพาะเชื้อจากเลือดไม่พบเชื้อเป็นเวลานาน 48 ชั่วโมง

- Transjugular intra-hepatic portosystemic shunt (TIPS) พิจารณาทำในผู้ป่วยตับแข็งที่มี GV และยังไม่สามารถทำการปลูกถ่ายตับได้เร็ว

การรักษาฉุกเฉิน

ระหว่างรอการรักษาเพื่อหยุดเลือดออกด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การส่องกล้อง interventional radiology หรือการผ่าตัด อาจใช้ balloon tamponade ด้วย

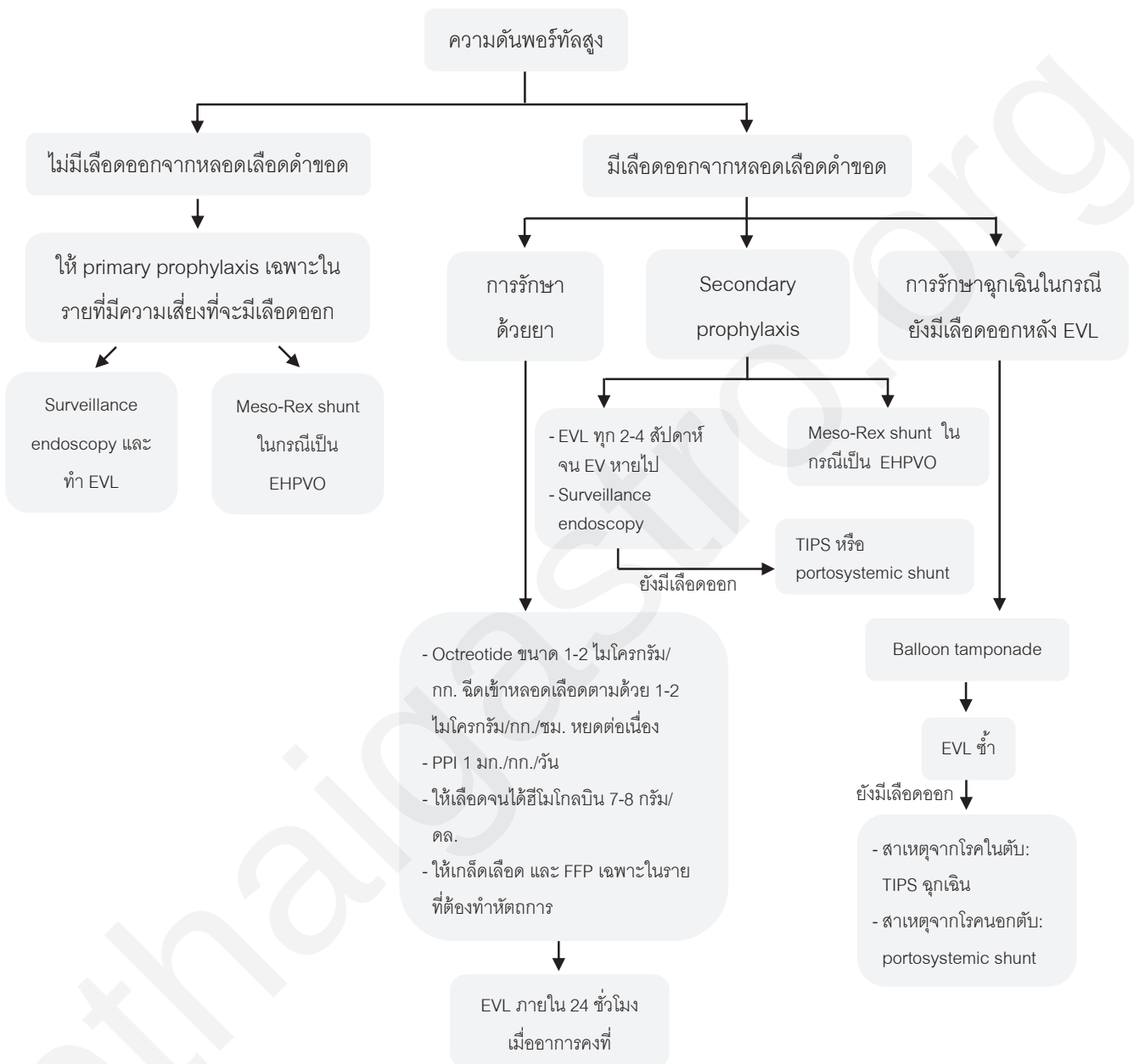
Sengstaken-Blakemore tube ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการอุดตันลำไส้เข้าปอด จึงควรใส่ท่อช่วยหายใจด้วย ไม่ควรใส่อุปกรณ์นี้นานมากกว่า 24 ชั่วโมง เนื่องจากอาจเกิดหลอดอาหารทะลุได้

ผู้ป่วยที่มีความดันพอร์ทัลสูงจากสาเหตุภายในตับ และมีเลือดออกจากหลอดเลือดดำซอดที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการส่องกล้องรักษา ควรรักษาด้วยการทำ TIPS ซึ่งช่วยระบายเลือดจากหลอดเลือดดำพอร์ทัลภายในตับสู่หลอดเลือดดำเฮพาติค ภาวะแทรกซ้อนของ TIPS ได้แก่ encephalopathy, shunt ตีบ หรือมีลิ่มเลือดอุดตัน ส่วนผู้ป่วยที่เป็น EHPVO และมีเลือดออกจากหลอดเลือดดำซอดที่ไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการส่องกล้องรักษา ควรรักษาด้วยการทำผ่าตัด portosystemic shunt ฉุกเฉิน ผู้ป่วยที่มีเลือดออกไม่หยุด ร่วมกับมีภาวะตับวาย hepatorenal syndrome หรือ hepatopulmonary syndrome ควรรักษาด้วยการทำผ่าตัดปลูกถ่ายตับฉุกเฉิน¹⁶

แนวทางการป้องกันและรักษาเลือดออกจากหลอดเลือดดำซอด (variceal bleeding) แสดงในรูปที่ 15.7

Portal hypertensive enteropathy

ผู้ป่วยที่มีความดันพอร์ทัลสูงพบมี portal hypertensive gastropathy (PHG) ร้อยละ 40-64 และ portal duodenopathy ร้อยละ 9¹ ลักษณะของ PHG จากการส่องกล้องพบเป็น mosaic mucosal pattern หรือ snake skin appearance ในระยะแรก (รูปที่ 15.8) ส่วนในรายที่รุนแรงพบเป็น cherry-red spots, black-brown spots และ gastric antral vascular ectasia



รูปที่ 15.7 แนวทางการป้องกันและรักษาเลือดออกจากหลอดเลือดดำขด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

EHPVO, extrahepatic portal vein obstruction; EVL, endoscopic variceal ligation; FFP, fresh frozen plasma; PPI, proton-pump inhibitor; TIPS, transjugular intra-hepatic portosystemic shunt



รูปที่ 15.8 Mosaic mucosal pattern หรือ snake skin appearance ใน portal hypertensive gastropathy (ดูรูปสีหน้า 364)

ผู้ป่วยที่มี portal hypertensive enteropathy อาจมาด้วยอาการเลือดออกเฉียบพลัน เลือดจางเรื้อรัง การดูดซึมบกพร่อง (malabsorption), protein-losing enteropathy นอกจากนี้ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด bacterial translocation จึงอาจมาด้วย spontaneous bacterial peritonitis (SBP) และติดเชื้อในกระแสเลือด

Hypersplenism

ภาวะความดันพอร์ทัลสูงทำให้มีเลือดคั่งในม้าม (splenic congestion) และการกัก (sequestration) ส่วนประกอบของเลือดไหลเวียน ส่งผลให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำ เลือดจาง และเม็ดเลือดขาวต่ำ อาจพิจารณาทำ meso-Rex shunt ในกรณีที่เกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000/ลบ.มม. ไม่แนะนำให้ตัดม้ามเนื่องจากอาจทำให้เกิด portal vein thrombosis

ท้องมาน (ascites)

ในคนปกติน้ำเหลืองในตับถูกสร้างจากเลือดใน sinusoid เนื่องจากเซลล์บุหลอดเลือดของ sinusoid มีรู (fenestration) ขนาดใหญ่ ทำให้ออกของเหลวและโปรตีนในเลือดผ่านเข้าสู่ space of Disse (ช่องว่างที่อยู่ระหว่างเซลล์บุหลอดเลือดและเซลล์ตับ) ได้อย่างอิสระ สร้างเป็นน้ำเหลืองและไหลเข้าสู่ thoracic duct ในผู้ป่วยที่มีความดันพอร์ทัลสูงสันนิษฐานว่ามีการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์เพิ่มขึ้น ทำให้หลอดเลือด splanchnic ขยายตัวและมี arterial under filling ส่งผลให้ baroreceptors ในไตตอบสนองเหมือนกับภาวะที่มี effective circulating volume ลดลง คือ มีการกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system ทำให้มีการสะสมของโซเดียมและน้ำในร่างกาย



กลไกของการเกิดท้องมานในภาวะตับแข็งแตกต่างจากโรคอื่น ๆ กล่าวคือ ในภาวะตับแข็งซึ่งมี hydrostatic pressure ในตับสูงขึ้น ทำให้มีการสร้างน้ำเหลืองในตับเพิ่มขึ้นจนเกินความสามารถในการระบายน้ำเหลืองสู่ thoracic duct จึงมีน้ำในช่องท้องเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ในภาวะตับแข็งที่มีอัลบูมินต่ำในเลือดทำให้มี oncotic pressure ลดลง ส่งผลให้มีน้ำใน interstitial space เพิ่มขึ้นและมีการสร้างน้ำเหลืองจากลำไส้เพิ่มขึ้น ส่วนในภาวะอื่นที่ไม่ใช่ตับแข็ง เช่น Budd-Chiari syndrome และภาวะหัวใจด้านขวาวาย จะมีเลือดคั่งในตับ (hepatic congestion) ทำให้มี hydrostatic pressure ใน sinusoid และหลอดเลือด splanchnic เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการสร้างน้ำเหลืองจากตับและลำไส้เพิ่มขึ้นจนเกินความสามารถในการระบายน้ำเหลืองสู่ thoracic duct

การวินิจฉัย ผู้ป่วยอาจมาด้วยน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น การตรวจร่างกายที่ไวที่สุดในการวินิจฉัยท้องมาน คือ การตรวจ puddle sign (shifting dullness) โดยเคาะหน้าท้องบริเวณสะดือขณะที่ผู้ป่วยนอนหงายจะได้ยินเสียงโปร่ง (resonant) แต่ได้ยินเสียงทึบ (dull) เมื่อให้ผู้ป่วยนอนคว่ำ เนื่องจากน้ำจะไหลไปที่ dependent area ส่วนขนาดรอบท้องที่ได้จากการวัดซ้ำ ๆ ไม่สามารถนำมาใช้ติดตามความรุนแรงของท้องมานได้ในรายที่มีปริมาณน้ำในท้องมากผู้ป่วยจะมีท้องโตอย่างชัดเจน (รูปที่ 15.9)

การตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องมีความไวต่ำในการวินิจฉัยท้องมาน ลักษณะที่บ่งบอกการมีน้ำในช่องท้อง คือ มีน้ำอยู่รอบ ๆ ลำไส้ซึ่งอยู่กลางช่องท้อง ส่วนการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์และเอ็มอาร์ไอมีที่ใช้น้อย การเจาะท้อง (paracentesis) จะทำในกรณีสงสัย SBP



รูปที่ 15.9 ท้องมานร่วมกับมีหลอดเลือดที่พองหน้าท้องขยายตัว (caput medusae) ในผู้ป่วยที่มีความดันพอร์ทัลสูงจาก Budd-Chiari syndrome (ดูรูปสีหน้า 365)

ภาวะแทรกซ้อนของท้องมาน ได้แก่

- ระบบหายใจผิดปกติ โดยพบปริมาตรปอดลดลงหรือภาวะปอดแฟบ (atelectasis)
 - การติดเชื้อ เช่น SBP
 - Abdominal compartment syndrome
- พบในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องปริมาณมาก (massive ascites) และป่วยหนัก อาการทางคลินิก ได้แก่ ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย (hypoxemia), renal perfusion ลดลง ปัสสาวะน้อย (oliguria), bowel perfusion ลดลง ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด bacterial translocation และติดเชื้อในกระแสเลือด

เป้าหมายการรักษา คือ ช่วยทำให้ผู้ป่วยสบายขึ้นและลดการติดเชื้อ โดยรักษาให้ผู้ป่วยมี negative sodium balance ด้วยวิธีต่าง ๆ (รูปที่ 15.10) ดังต่อไปนี้

- อาหาร ควรจำกัดการบริโภคโซเดียมให้ไม่เกิน 2 มิลลิโมล/กก./วัน

- ยาขับปัสสาวะ

ยาที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด คือ spironolactone ออกฤทธิ์ต้านอัลโดสเตอโรนที่หลอดไตฝอยส่วนปลาย (distal renal tubules) ทำให้ลดการดูดซึมกลับของโซเดียมและน้ำ ขนาดยาเริ่มต้น คือ 2-3 มก./กก./วัน วันละครั้งตอนเช้า หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 100 มก./วัน) อาจเพิ่มขนาดยาครั้งละ 2 มก./กก./วัน ทุก 5-7 วัน (ขนาดยาสูงสุดที่เพิ่มเท่ากับ 100 มก./วัน) จนถึง 4-6 มก./กก./วัน (ขนาดยาสูงสุด 400 มก./วัน)¹⁷ อาการข้างเคียงที่พบ เช่น โพแทสเซียมสูงในเลือดและ renal insufficiency

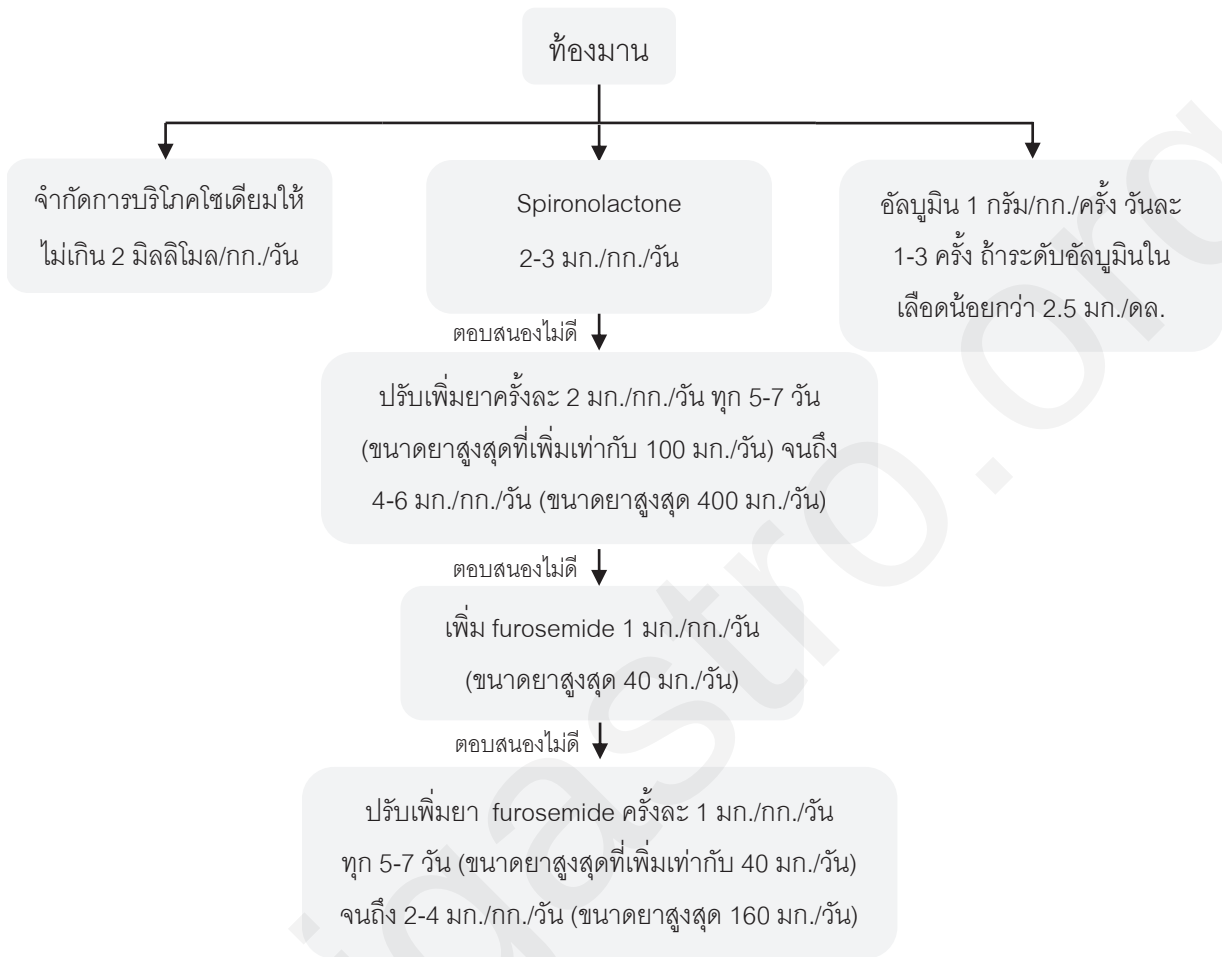
Furosemide ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อ spironolactone ไม่ดี ขนาดยาเริ่มต้น คือ 1 มก./กก./วัน (ขนาดยาสูงสุด 40 มก./วัน) อาจเพิ่มขนาดยาครั้งละ 1 มก./กก./วัน ทุก 5-7 วัน (ขนาดยาสูงสุด

ที่เพิ่มเท่ากับ 40 มก./วัน) จนถึง 2-4 มก./กก./วัน (ขนาดยาสูงสุด 160 มก./วัน) อาการข้างเคียงที่พบ เช่น โพแทสเซียม แมกนีเซียม และแคลเซียมต่ำในเลือด ไม่ควรใช้ furosemide เพียงอย่างเดียว เนื่องจากยาทำให้ effective circulating volume ลดลงและอาจกระตุ้นให้เกิดไตวาย

ควรตรวจติดตามระดับโซเดียมในปัสสาวะ โดยปรับขนาดยาเพื่อให้มีโซเดียมในปัสสาวะมากกว่า 50 มิลลิโมล/ลิตร และน้ำหนักตัวผู้ป่วยลดลงประมาณร้อยละ 0.5-1 ต่อวันจนกระทั่งท้องมานหายไป

- สารละลายอัลบูมินทางหลอดเลือด (albumin infusion) ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม oncotic pressure ทำให้ interstitial fluid กลับเข้าสู่ intravascular space และขับน้ำออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้อัลบูมินยังเป็น volume expander ช่วยเพิ่ม effective circulating volume ด้วย พิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีท้องมานและมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 2.5 กรัม/ดล. ขนาดของอัลบูมิน คือ 1 กรัม/กก. หยดทางหลอดเลือด อาจให้ได้ถึงวันละ 3 ครั้งจนกระทั่งมีระดับอัลบูมินในเลือดมากกว่า 2.5 กรัม/ดล. ควรให้ furosemide ขนาด 0.5-1 มก./กก. ร่วมด้วยเพื่อป้องกันภาวะน้ำเกิน

- การเจาะท้อง (paracentesis) ควรเจาะท้องเฉพาะในรายที่มีน้ำในช่องท้องเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว จนมีปัญหาการหายใจ หรือรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะขนาดสูง ควรให้สารละลายอัลบูมินขนาด 1 กรัม/กก. ทางหลอดเลือดระหว่างหรือหลังการเจาะท้องทันทีเพื่อรักษา circulating volume ให้คงที่ การระบายน้ำในช่องท้องออกอย่างต่อเนื่องทำให้เกิดการขาด complement ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด และโปรตีนอื่น ๆ ท้องมานที่รักษาได้ยาก (intractable ascites) เป็นข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับ



รูปที่ 15.10 แนวทางการรักษาท่อน้ำ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

อาการทางสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy, HE)

ยังไม่ทราบพยาธิสรีรวิทยาของอาการทางสมองจากโรคตับที่แน่ชัด ภาวะแอมโมเนียสูงในเลือดมีบทบาทสำคัญต่อการเกิด HE แอมโมเนียในเลือดสามารถผ่าน blood-brain barrier ไปกระตุ้น glutamate/glutamine pathways ใน astrocytes ทำให้มีการสร้าง glutamine เพิ่มขึ้น ซึ่ง glutamine เป็นสาร osmotic ส่งผลให้ astrocytes และสมองบวม

HE อาจถูกกระตุ้นให้เกิดอาการได้จากปัจจัยต่างๆ ได้แก่ การติดเชื้อ เลือดออกในทางเดินอาหาร ได้รับยาขับปัสสาวะเกินขนาด อิเล็กโทรไลต์ผิดปกติ และท้องผูก มักแบ่งความรุนแรงของ HE ในเด็ก^{18,19} ตามตารางที่ 14.3 และ 14.4 อาจแบ่งความรุนแรงของ HE เป็น 2 ประเภท คือ มีอาการทางสมองเล็กน้อย (covert HE) และมีอาการทางสมองชัดเจน (overt HE) โดย covert HE คือ HE grade 0 และ I ส่วน overt HE คือ HE grade II, III และ IV ตาม

West Haven criteria เด็กที่มี covert HE อาจมีอาการแสดงเพียงมีการเรียนด้อยลง

การวินิจฉัย HE จำเป็นต้องแยกโรคหรือภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้มีอาการทางสมองได้ เช่น เลือดออกในสมอง ความผิดปกติทางเมแทบอลิก โรคทางจิตเวช uremia หรือได้ยากกลุ่ม benzodiazepines, opioids

ระดับแอมโมเนียในเลือดไม่สัมพันธ์กับอาการทางสมอง โดยอาจมีระดับสูงขึ้นในภาวะที่มีเม็ดเลือดแดงแตก และมีระดับสูงขึ้นได้เองจาก deamination ของกรดอะมิโนในเลือด²⁰ นอกจากนี้ระดับแอมโมเนียยังเปลี่ยนแปลงตามอุณหภูมิ และระยะเวลาที่ตัวอย่างเลือดจะได้รับการตรวจ โดยแอมโมเนียมีความคงตัวที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส เป็นเวลานานไม่เกิน 15 นาที ดังนั้นในการส่งตรวจแอมโมเนียจึงควรส่งตัวอย่างเลือดไปห้องปฏิบัติการทันทีหลังเจาะโดยใส่ในภาชนะที่มีน้ำแข็ง

การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram) อาจพบ slow waves ในผู้ป่วยที่มี HE grade II หรือ III

การแก้ไขรักษาปัจจัยที่กระตุ้นให้เกิด HE ดังกล่าวมาแล้วมีความสำคัญในการรักษา HE²¹ การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่มี HE มีอาการดีขึ้นหลังได้รับการแก้ไขรักษาปัจจัยกระตุ้น โดยไม่ต้องให้การรักษา HE โดยตรง¹⁹ โดยทั่วไปยังไม่แนะนำให้การรักษาเพื่อป้องกันการเกิด HE (primary prophylaxis) หรือเพื่อรักษา minimal HE อาจพิจารณาให้การรักษาในรายที่มีปัญหาด้าน cognitive หรือในผู้ป่วยที่มีระดับแข็งซึ่งมีโอกาสูงที่จะเกิด overt HE

การรักษาผู้ป่วยที่มี overt HE ประกอบด้วย lactulose ซึ่งออกฤทธิ์ทำให้ลำไส้ใหญ่มีสภาวะเป็นกรด

ลดการสร้างแอมโมเนียโดยลดปริมาณแบคทีเรียที่สร้างเอนไซม์ urease รวมทั้งเปลี่ยนแอมโมเนียให้เป็นรูปแบบที่ไม่ดูดซึมและขับออกกับอุจจาระ ขนาดยา lactulose คือ 0.3-0.4 มล./กก. วันละ 2-3 ครั้ง ปรับยาจนผู้ป่วยถ่ายอุจจาระที่มี pH น้อยกว่า 6 วันละ 2-3 ครั้ง²¹ ควรระวังไม่ให้อุจจาระเหลวหรือบ่อยเกินไป เนื่องจากอาจทำให้ขาดน้ำ และอิเล็กโทรไลต์ในเลือดผิดปกติซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิด HE หลังจากผู้ป่วยหายจาก HE ครั้งแรก ควรให้ lactulose ต่อไปเป็น secondary prophylaxis

ในผู้ป่วยที่มี HE กลับเป็นซ้ำ (recurrent) ทั้งที่ได้รับ lactulose แล้ว แนะนำให้ rifaximin ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่ช่วยลดปริมาณแบคทีเรียที่สร้างแอมโมเนีย ขนาดยา rifaximin คือ 10-30 มก./กก./วัน²¹ แต่ยังไม่มียานี้จำหน่ายในประเทศไทย

ผู้ป่วยที่มีระดับแข็งมักมีภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วย โดยทั่วไปแนะนำให้บริโภคน้ำโปรตีน 1.5 กรัม/กก./วัน ในรายที่มี overt HE อาจจำเป็นต้องจำกัดโปรตีนในช่วง 2-3 วันแรกเท่านั้น เพราะหากจำกัดโปรตีนมากเกินไปอาจทำให้เกิดแคแทบอลิซึมและ protein breakdown ซึ่งทำให้อาการทางสมองกำเริบได้

การใส่ท่อช่วยหายใจมีความจำเป็นในผู้ป่วยที่มี HE grade III, IV ส่วนผู้ป่วยที่มี HE กลับเป็นซ้ำและมีตับวายควรรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

การติดเชื้อ

สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังมีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ ได้แก่ ภูมิคุ้มกันบกพร่อง แบคทีเรียในลำไส้เล็กมีปริมาณมากเกินไป (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) และแบคทีเรียในลำไส้



เคลื่อนย้ายผ่านผนังลำไส้ไปสู่อวัยวะอื่น ๆ (bacterial translocation, BT) ทำให้เกิด SBP และภาวะเลือดมีแบคทีเรีย (bacteremia)

ตับทำหน้าที่สร้าง complement ซึ่งมีความจำเป็นในขบวนการ opsonization ของแบคทีเรียก่อนไปสู่ phagocytosis โดยเม็ดเลือดขาว มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังที่เป็น SBP พบว่าประมาณร้อยละ 90 มีระดับ C3 และ C4 ต่ำกว่าปกติ²² ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังยังมีการทำงานของ neutrophil, monocyte และ T-cell ผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถกำจัดแบคทีเรียที่เคลื่อนย้ายผ่านผนังลำไส้ นอกจากนี้ยังมี phagocytosis ของ reticuloendothelial system ผิดปกติเนื่องจากมี intra-hepatic shunting

ภาวะ SIBO ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังเกิดจาก intestinal transit ช้าและมีกรดน้ำดีในลำไส้เล็กลดลง ผู้ป่วยตับแข็งมีจุลชีพในลำไส้ (gut microbiota) แตกต่างจากคนปกติ คือ พบแบคทีเรียแกรมลบ (Enterobacteriaceae และ Bacteroidaceae) มากกว่าปกติ

ความชุกของภาวะ BT ในผู้ป่วยตับแข็งขึ้นกับความรุนแรงของโรค มีการศึกษาพบภาวะ BT ในผู้ป่วย Child-Pugh A, B และ C เท่ากับร้อยละ 3, 8 และ 30 ตามลำดับ ซึ่งบ่งบอกว่า ผู้ป่วยที่มีโรครุนแรงจะยังมีภูมิคุ้มกันบกพร่องรุนแรงขึ้นด้วยสาเหตุของ BT สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากภาวะความดันพอร์ทัลสูง มีการอักเสบเรื้อรัง และ oxidative stress เป็นปัจจัยร่วมกันทำให้มีความผิดปกติของ intestinal barrier function

ผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังควรได้รับวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อที่นอกเหนือจากวัคซีนพื้นฐานด้วย เช่น วัคซีนป้องกันสุกใส ไวรัสตับอักเสบบี เนื่องจาก

ผู้ป่วยอาจต้องรับการปลูกถ่ายตับและกินยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสุกใสรุนแรง ส่วนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจทำให้โรคตับที่เป็นอยู่เดิมรุนแรงขึ้นได้ การศึกษาผลของการให้วัคซีนป้องกันสุกใสในเด็กโรคตับเรื้อรังในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 29 คนพบว่าผู้ป่วยทุกรายสามารถสร้างภูมิคุ้มกันโรคได้หลังได้รับวัคซีน 8 สัปดาห์²³ นอกจากนี้ วรนุช จงศรีสวัสดิ์และคณะได้ทำการศึกษาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังการผ่าตัด portoenterostomy จำนวน 77 คน อายุ 0.2-19 ปี²⁴ ผลการศึกษาพบอัตราการติดเชื้อเพียงร้อยละ 13.1 และ 25 ในเด็กอายุน้อยกว่าและมากกว่า 10 ปี จึงควรให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังด้วย

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP)

SBP คือ การติดเชื้อของน้ำในช่องท้องโดยไม่ได้มีสาเหตุจากโรคในช่องท้อง เช่น ลำไส้ทะลุ กลไกที่ทำให้เกิด SBP สันนิษฐานว่าเกิดจากภาวะ BT ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง SBP เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียเพียงชนิดเดียว เชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*²⁵ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนป้องกัน pneumococcus พบเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*²⁶

ผู้ป่วยที่มี SBP อาจไม่มีอาการที่ชัดเจน จึงควรสงสัย SBP เสมอในผู้ป่วยที่มีท้องมานและมีไข้ ผู้ที่มีน้ำในช่องท้องเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว กดเจ็บที่ท้อง หรือมี rebound tenderness ผู้ที่มีค่า aminotransferases

สูงขึ้น ตัวเหลืองมากขึ้น มีค่าการทำงานของตับผิดปกติมากขึ้น มีอาการทางสมอง ไตทำงานบกพร่อง หรือไตวาย การวินิจฉัย SBP ให้ได้ตั้งแต่ในระยะแรกมีความจำเป็นเนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตสูงถ้าได้รับการรักษาช้า พบอัตราการตายประมาณร้อยละ 10-50 และ 31-93 ในผู้ใหญ่ที่มี SBP ครั้งแรกและครั้งถัด ๆ ไปตามลำดับ²⁷

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย

- การตรวจนับเม็ดเลือด (complete blood count)

- Conjugated และ unconjugated serum bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl-transferase (GGT) และอัลบูมิน

- Prothrombin time, INR

- Blood urea nitrogen (BUN) ครีเอตินิน และแอมโมเนีย

- เพาะเชื้อจากเลือด

- อัลตราซาวนด์ช่องท้อง เพื่อดู patency และทิศทางการไหลของเลือดในหลอดเลือดของระบบพอร์ทัล

- การเจาะท้อง ในกรณีที่ผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 50,000/ลบ.มม. หรือ prothrombin time นานกว่าปกติมากกว่า 5 วินาที ควรให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อแก้ไขการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ ก่อนเจาะท้อง

ควรส่งน้ำในช่องท้องตรวจนับเม็ดเลือดขาว ย้อมแกรม และเพาะเชื้อ ควรใส่น้ำในช่องท้องลงในขวดเพาะเชื้อทันทีหลังเจาะเพราะช่วยเพิ่มความไวในการวินิจฉัย SBP จากร้อยละ 43 เป็น 93 เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี agar plating¹⁷ อาจส่งตรวจวัด

อัลบูมินเทียบกับในเลือด ค่า serum ascites albumin gradient (SAAG) ซึ่งคำนวณจากค่าอัลบูมินในเลือดลบด้วยค่าอัลบูมินในน้ำในช่องท้อง ถ้าค่ามากกว่า 1.1 กรัม/ดล. บ่งบอกว่ามีภาวะความดันพอร์ทัลสูง

การวินิจฉัย SBP อาศัยการตรวจน้ำในช่องท้องพบมีเซลล์ polymorphonuclear (PMN) มากกว่า 250 เซลล์/ลบ.มม. โดยไม่จำเป็นต้องมีผลการย้อมแกรมหรือผลเพาะเชื้อเป็นบวก²⁶ การพบ bacterial ascites คือ มีผลเพาะเชื้อเป็นบวกโดยมีเซลล์ PMN น้อยกว่า 250 เซลล์/ลบ.มม. อาจเกิดจากการปนเปื้อน ในกรณีที่การตรวจน้ำในช่องท้องพบมีเซลล์ PMN น้อยกว่า 250 เซลล์/ลบ.มม. ร่วมกับผลเพาะเชื้อเป็นลบแสดงว่า ไม่มีการติดเชื้อ

ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษา คือ third-generation cephalosporin เป็นเวลา 5-7 วัน²⁶ ในกรณีที่ผลเพาะเชื้อจากน้ำในช่องท้องเป็นบวก ให้ปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามผลการทดสอบความไวของเชื้อ ในผู้ใหญ่มีการแนะนำให้เจาะท้องซ้ำหลังรักษาไปแล้ว 48 ชั่วโมง ถ้าจำนวนเซลล์ PMN ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 25 ให้เปลี่ยนยาเป็น piperacillin-tazobactam อาจพิจารณาให้ piperacillin-tazobactam เป็นยาชนิดแรกในแหล่งที่พบเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน

ผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังควรได้รับวัคซีนป้องกัน การติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้เกิด SBP ที่พบบ่อย²² ในรายที่เคยเป็น SBP แล้วควรได้รับยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อซ้ำ ในเด็กนิยมให้ trimethoprim-sulfamethoxazole มากกว่า fluoroquinolones แต่ในแหล่งที่พบเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน อาจต้องปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมเป็นราย ๆ ไป



Hepatorenal syndrome (HRS)

ผู้ป่วยที่มีความดันพอร์ทัลสูง พบมีหลอดเลือด splanchnic ขยายตัวจากฤทธิ์ของไนตริกออกไซด์ ทำให้ไตตอบสนองเหมือนในภาวะที่มี effective circulating volume ลดลง จึงมีการกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system ทำให้เกิดหลอดเลือดในไตหดตัว (renal vasoconstriction) เลือดไปเลี้ยงไตลดลง และการทำงานของไตบกพร่อง²⁸

ภาวะ cardiac output ต่ำซึ่งอาจเกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cirrhotic cardiomyopathy) มีบทบาทต่อการเกิด HRS ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจึงต้องมีการทำให้มี hyperdynamic circulatory state เพื่อคง renal perfusion ไว้ ภาวะอื่น ๆ ที่ทำให้มี effective circulating volume ลดลง ได้แก่ เลือดออกจากทางเดินอาหารและการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง SBP ทำให้กระตุ้นการเกิด HRS ได้²⁸ พบไตวายเฉียบพลันจาก HRS ประมาณร้อยละ 20 ในผู้ใหญ่ที่มีตับแข็งและร้อยละ 5 ในผู้ป่วยเด็ก^{28,29}

การวินิจฉัยแยกโรคของภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่มีตับแข็ง ได้แก่

- Pre-renal พบประมาณร้อยละ 45 การรักษา คือ การให้สารน้ำให้เพียงพอ

- Intra-renal เช่น acute tubular necrosis และ glomerulonephritis อาการทางคลินิก คือ มีโปรตีนในปัสสาวะ microhematuria และ/หรือพบไตผิดปกติจากการตรวจอัลตราซาวนด์

- Post-renal เช่น ภาวะที่มีการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ

- HRS ยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัย HRS ในเด็ก Yousef และคณะได้เสนอเกณฑ์ในการวินิจฉัย HRS

(ตารางที่ 15.5)^{29,30} โดยมีการปรับเกณฑ์เกี่ยวกับค่าครีเอตินินในเลือด เนื่องจากเด็กมีค่าครีเอตินินในเลือดต่ำกว่าผู้ใหญ่ ดังนั้นถ้าใช้ค่า cut-off ของครีเอตินินในเลือดเท่ากับผู้ใหญ่ คือ 1.5 มก./ดล. อาจทำให้วินิจฉัย HRS ต่ำกว่าความเป็นจริง

มักแบ่ง HRS เป็น 2 ชนิด²⁸ ดังต่อไปนี้

- ชนิดที่ 1 คือ มีไตทำงานบกพร่องเฉียบพลัน มีค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า และมากกว่า 2.5 มก./ดล. ภายใน 2 สัปดาห์ ภาวะที่กระตุ้นให้เกิด HRS ชนิดนี้ได้แก่ เลือดออกจากทางเดินอาหาร ติดเชื้อในกระแสเลือด และ SBP

- ชนิดที่ 2 คือ มีค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นช้า ๆ จนมากกว่า 1.5 มก./ดล. สันนิษฐานว่าเป็นผลมาจากโรคตับระยะสุดท้ายและท้องมานที่รักษายาก (refractory ascites)

การรักษา HRS ควรหยุดยาขับปัสสาวะเสมอ ในกรณีที่สงสัย HRS และเริ่มการรักษา HRS ให้เร็วที่สุด ซึ่งการรักษา HRS แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันดังนี้

● HRS ชนิดที่ 1

ในผู้ใหญ่ให้ terlipressin ขนาด 1 มก. ทางหลอดเลือด วันละ 4-6 ครั้ง อาจเพิ่มขึ้นได้ถึง 2 มก. วันละ 4-6 ครั้ง ร่วมกับให้อัลบูมินขนาด 1 กรัม/กก. ในวันแรก และวันละ 20-40 กรัมในวันถัดไป²⁸ terlipressin เป็น analogue ของ vasopressin ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือด splanchnic หดตัว เพิ่มเลือดไปที่ไต และทำให้ความดันเลือดแดงดีขึ้น²⁸ ควรให้อัลบูมินและ terlipressin จนกระทั่งค่าครีเอตินินในเลือดน้อยกว่า 1.5 มก./ดล. หรือให้นานไม่เกิน 14 วัน ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาจะมีค่าครีเอตินินในเลือดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 ภายใน 3 วันของการรักษา

ตารางที่ 15.5 เกณฑ์ในการวินิจฉัย HRS (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 29, 30)

เกณฑ์หลัก (major criteria)
• มีตับแข็งร่วมกับท้องมาน • มีหลักฐานของไตบวมเฉียบพลัน คือ ค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 เท่า (ในผู้ใหญ่ใช้ค่าครีเอตินินในเลือดมากกว่า 1.5 มก./ดล.) • ค่าครีเอตินินในเลือดไม่ลดลงหลังจากหยุดยาขับปัสสาวะร่วมกับให้สารละลายอัลบูมินนานกว่า 48 ชั่วโมง • ไม่มีภาวะช็อก • ไม่มีประวัติการใช้ยาที่มีพิษต่อไต • ไม่มีลักษณะของโรคไตอยู่ก่อน เช่น โปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มก./วัน microhematuria (เม็ดเลือดแดงมากกว่า 50/HPF) และ/หรือไตผิดปกติจากการตรวจอัลตราซาวนด์
เกณฑ์รอง (additional criteria)
• โซเดียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 130 มิลลิโมล/ลิตร • ปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงน้อยกว่า 1 มล./กก./ชม.

ผลข้างเคียงของ terlipressin พบได้ร้อยละ 30 ได้แก่ ปวดท้อง ท้องร่วง นิ้วมือนิ้วเท้าชาลดเลือด การลดขนาดยาเป็นการรักษาผลข้างเคียงเหล่านี้ ผลข้างเคียงที่รุนแรงและทำให้ต้องหยุดยา terlipressin ได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะอย่างต่อเนื่อง (persistent arrhythmias) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ลำไส้ตายจากการขาดเลือด (intestinal ischemic necrosis) พบได้ร้อยละ 5-7

ข้อมูลการใช้ terlipressin ในการรักษา HRS ในเด็กมีเพียงรายงานในผู้ป่วย 4 ราย โดยให้ยาในขนาด 30 ไมโครกรัม/กก./วัน หยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือด และไม่พบอาการข้างเคียง³⁰ ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ terlipressin อาจใช้ norepinephrine

หรือ octreotide ร่วมกับ midodrine โดยต้องให้สารละลายอัลบูมินร่วมด้วย¹ octreotide มีฤทธิ์ทำให้ splanchnic blood flow ลดลง ส่วน midodrine เป็น α 1-adrenergic agonist มีฤทธิ์ทำให้เกิด systemic vasoconstriction เพิ่ม effective circulating volume และเลือดไปเลี้ยงไต¹

- HRS ชนิดที่ 2

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะแนะนำให้ยาในการรักษา HRS ชนิดที่ 2²⁸

- HRS ชนิดที่ 1 ร่วมกับชนิดที่ 2

อาจพิจารณาทำ TIPS การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาที่ดีที่สุดในผู้ป่วยที่มี HRS ชนิดที่ 1 ร่วมกับชนิดที่ 2 ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา

การพยากรณ์โรค HRS ในผู้ใหญ่ที่ไม่ได้รับการรักษา มีระยะเวลารอดชีวิตเพียง 2-3 สัปดาห์ และ 6 เดือนในผู้ป่วยที่มี HRS ชนิดที่ 1 และ 2 ตามลำดับ²⁸ แต่ยังไม่มียาในเด็ก การรักษาด้วย terlipressin ร่วมกับอัลบูมินในผู้ใหญ่ที่มี HRS ชนิดที่ 1 ช่วยทำให้ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 มีการทำงานของไตดีขึ้น และมีอัตราการตายลดลง ผู้ป่วยเด็กที่มี HRS ประมาณร้อยละ 6 ต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy, RRT) ระหว่างรอการปลูกถ่ายตับ การทำงานของไตมักดีขึ้นหลังการปลูกถ่ายตับ

Hepatopulmonary syndrome (HPS)

ผู้ป่วยที่มี HPS พบมีหลอดเลือดในปอดขยายตัว (intrapulmonary vascular dilatation, IPVD) จากการสร้างไนตริกออกไซด์ในปอดเพิ่มขึ้นโดยไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด³¹ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การบาดเจ็บของตับทำให้มีการหลั่ง endothelin 1

(ET-1) และการแสดงออก (expression) ของ endothelin receptor type B (ET-B) เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มี upregulation ของเอนไซม์ nitric oxide synthase และเซลล์บุผนังหลอดเลือดในปอดสร้างไนตริกออกไซด์เพิ่มขึ้น ภาวะที่มี IPVD ทำให้เกิดภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย เนื่องจากมีความผิดปกติต่าง ๆ ได้แก่ arteriovenous shunting, ventilation perfusion mismatch และ diffusion perfusion defects พยาธิสรีรวิทยาของ HPS ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคตับ เช่น EHPVO ยังมีการศึกษาน้อย ผู้ป่วยเด็กตบะแข็งแรงร้อยละ 40 และ EHPVO ร้อยละ 13 พบมี HPS

ผู้ป่วยที่มี HPS อาจไม่มีอาการหรือมาด้วยอาการเหนื่อย ผู้ป่วยเด็กตบะแข็งแรงที่มี HPS มักมีอาการทางคลินิกหลายอย่าง ได้แก่ นิ้วปวม (รูปที่ 15.11) ตัวเขียว (cyanosis) และหายใจลำบาก (dyspnea) แต่ผู้ป่วยเด็กที่เป็น EHPVO และมี HPS มักมีนิ้วปวมเพียงอย่างเดียว³¹



รูปที่ 15.11 นิ้วปวม (digital clubbing) ในผู้ป่วยที่มี hepatopulmonary syndrome (ดูรูปสีหน้า 365)

การวินิจฉัย HPS ประกอบด้วยมี IPVD ร่วมกับภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย โดยไม่มีโรคปอดชนิด restrictive ภาวะ IPVD วินิจฉัยโดยการตรวจ transthoracic contrast-enhanced echocardiography (CEE) และฉีดน้ำเกลือที่เขย่าแล้ว พบฟองอากาศในห้องหัวใจด้านซ้าย (left heart chamber) ระหว่างการบีบตัวของหัวใจรอบที่ 3-8 หลังจากเห็นฟองอากาศครั้งแรกในห้องหัวใจห้องบนขวา (right atrium) เนื่องจากมี intrapulmonary shunting³¹

การตรวจแก๊สในเลือดแดง (arterial blood gas) เป็นการตรวจหาภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อยได้แม่นยำ โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย คือ PaO_2 (arterial partial pressure of oxygen) น้อยกว่า 80 มม.ปรอท และ/หรือ alveolar-arterial oxygen gradient ($PAaO_2$) มากกว่า 15 มม.ปรอท แบ่งความรุนแรงของ HPS เป็น 3 ระดับดังนี้³¹

- รุนแรงน้อย คือ PaO_2 มากกว่าหรือเท่ากับ 80 มม.ปรอท และ $PAaO_2$ มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มม.ปรอท ผู้ป่วยที่มี IPVD โดยไม่มีการขาดออกซิเจนในเลือด เรียกว่า subclinical HPS ซึ่งพบในผู้ใหญ่ที่เป็นตับแข็งร้อยละ 6-10 และพบในเด็กที่มี EHPVO ร้อยละ 2-20

- รุนแรงปานกลาง คือ PaO_2 อยู่ระหว่าง 60-80 มม.ปรอท และ $PAaO_2$ มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มม.ปรอท

- รุนแรงมาก คือ PaO_2 น้อยกว่า 60 มม.ปรอท และ $PAaO_2$ มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มม.ปรอท

การตรวจ pulse oximetry ไม่มีความแม่นยำในการตรวจคัดกรองภาวะ HPS เนื่องจากเด็กที่มี HPS รุนแรงน้อยถึงปานกลางจะมีค่า pulse oximetry ปกติ คือ มากกว่าร้อยละ 98 ส่วนภาวะเลือดมี

ออกซิเจนน้อยเพียงอย่างเดียวก็ไม่เพียงพอที่จะวินิจฉัย HPS เนื่องจากผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งอาจมีภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อยจากสาเหตุอื่น เช่น ท้องมานรุนแรง น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) และปอดบวมน้ำ (pulmonary edema)

วรณัฐ จงศรีสวัสดิ์และคณะ ได้รายงานความชุกของ IPVD ในผู้ป่วยเด็กโรคตับจำนวน 42 คน แบ่งเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน 34 คน ตับแข็งไม่ทราบสาเหตุ 4 คน paucity of intrahepatic bile duct, autoimmune hepatitis, portal vein thrombosis และ noncirrhotic portal fibrosis โรคละ 1 คน ผลการศึกษาพบ IPVD จากการตรวจ CEE ในผู้ป่วย 14 คน (ร้อยละ 33)³² แต่มีเพียงรายเดียวที่มีอาการของภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อยและมีตัวชี้วัด นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ vasoactive intestinal peptide (VIP) ในเลือดของผู้ป่วยโรคตับสูงกว่าในเด็กปกติอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ VIP ในเลือดเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มี IPVD ผลการศึกษาสนับสนุนว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มี IPVD ไม่มีอาการ และ VIP ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดชนิดหนึ่ง ไม่ได้เป็นสารที่มีบทบาทหลักในพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด IPVD

ในผู้ป่วยที่เป็น EHPVO และมี HPS แนะนำให้รักษาด้วยการทำ meso-Rex shunt หรือ portosystemic shunt อื่น¹⁴ ส่วนผู้ป่วยที่มีตับแข็งควรวินิจฉัย HPS ให้ได้โดยเร็วและรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ เนื่องจากถ้ามี HPS แล้ว ผู้ป่วยมีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 25-46³³ ภาวะ HPS จะค่อย ๆ ดีขึ้นหลังการปลูกถ่ายตับ บางรายอาจใช้เวลานานกว่า 1 ปี



Portopulmonary hypertension (PPH)

เป็นภาวะที่พบน้อย คือ ประมาณร้อยละ 0.9 ของผู้ป่วยที่มีความดันพอร์ทัลสูง³⁴ สันนิษฐานว่า ปริมาตรเลือดส่งออกจากหัวใจ (cardiac output) ที่เพิ่มขึ้นทำให้เพิ่ม shear stress ต่อหลอดเลือดในปอด ส่งผลให้เกิด vasoconstriction, pulmonary vascular resistance เพิ่มขึ้น remodeling ของ เซลล์บุหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ การตรวจทางจุลพยาธิวิทยาพบ plexogenic arteriopathy

การวินิจฉัยอาศัยอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาการทางคลินิก ได้แก่ หัวใจมีเสียงฟู่โดยไม่เคยมีมาก่อน (new heart murmur) หายใจลำบาก เลือดมีออกซิเจนน้อย และ syncope

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย

- ถ่ายภาพเอกซเรย์ปอด อาจพบหัวใจโตหรือ prominent pulmonary artery

- Doppler echocardiography อาจพบ pulmonary artery systolic pressure (PASP) มากกว่าหรือเท่ากับ 40 มม.ปรอท ร่วมกับ right ventricular hypertrophy หรือ interventricular wall flattening

- Right-heart catheterization ตรวจในกรณี ที่พบ PASP สูงจากการตรวจ echocardiography เกณฑ์การวินิจฉัย PPH ประกอบด้วย mean pulmonary artery pressure มากกว่า 25 มม.ปรอท pulmonary vascular resistance index มากกว่า 3 Wood units • m^2 และ pulmonary capillary wedge pressure น้อยกว่า 15 มม.ปรอท

การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาที่ดีที่สุดในการรักษาผู้ป่วยที่มีตับแข็งและ PPH ผู้ป่วยที่มี mean pulmonary artery pressures ก่อนการปลูกถ่ายตับสูงมาก มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจด้านขวา และมีอัตราการสูงในช่วงระหว่างและหลังการปลูกถ่ายตับ ในผู้ใหญ่ mean pulmonary artery pressure ที่มากกว่า 45 มม.ปรอทเป็นข้อห้ามของการปลูกถ่ายตับ ในบางรายอาจต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายทั้งตับและหัวใจ ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาขยายหลอดเลือดจนสามารถควบคุม mean pulmonary artery pressures ให้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35 มม.ปรอทในช่วงก่อนปลูกถ่ายตับ จะมีโอกาสรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับสูง ยาขยายหลอดเลือดที่ใช้รักษา ได้แก่ prostacyclin, sildenafil³⁴

ส่วนการรักษา PPH ที่พบในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็ง ได้แก่ ยาขยายหลอดเลือด การทำผ่าตัด congenital portosystemic shunt closure หรือ meso-Rex shunt

เด็กที่มี PPH และไม่ได้รับการรักษา จะเกิดภาวะหัวใจด้านขวาและเสียชีวิตภายในเวลาประมาณ 3 เดือน³⁴ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 80 ซึ่งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด congenital portosystemic shunt closure และ/หรือยาขยายหลอดเลือดในปอด

Cirrhotic cardiomyopathy

เป็นภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจที่พบในผู้ป่วยที่มีตับแข็ง ความผิดปกติที่พบ ได้แก่ การนำสัญญาณไฟฟ้าผิดปกติ (conduction abnormalities), diastolic dysfunction และ/หรือ systolic

dysfunction โดยที่ผู้ป่วยไม่มีโรคหัวใจมาก่อน³⁵ ยังไม่ทราบพยาธิสรีรวิทยาของ cirrhotic cardiomyopathy ที่แน่ชัด มีข้อมูลระบุว่า หน้าที่และ density ของ β -adrenergic receptor ที่ลดลง ร่วมกับไนตริกออกไซด์ที่เพิ่มขึ้นในเลือดมีส่วนทำให้เกิดการบีบตัวของหัวใจลดลง พบความชุกของ cirrhotic cardiomyopathy ที่ไม่แสดงอาการ (latent) ในเด็กที่ความดันพอร์ทัลสูงประมาณร้อยละ

18 แต่ที่แสดงอาการพบเพียงร้อยละ 2³⁵ เด็กที่มี cirrhotic cardiomyopathy อาจไม่มีอาการหรือมีอาการหายใจลำบากหลังออกกำลังกาย ผู้ป่วยที่มีท้องมานและมีคะแนน Child-Pugh สูงมีโอกาสเกิด cirrhotic cardiomyopathy สูง

Celtik และคณะได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัย cirrhotic cardiomyopathy ในเด็กโดยปรับจากเกณฑ์ที่ใช้ในผู้ใหญ่³⁵ ดังแสดงในตารางที่ 15.6

ตารางที่ 15.6 เกณฑ์ในการวินิจฉัย cirrhotic cardiomyopathy ในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 35)

เกณฑ์หลัก (major criteria)
• Corrected QT interval มากกว่าหรือเท่ากับ 0.45 วินาที โดยไม่ได้เป็นผลจากยาหรือความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ • มี systolic dysfunction คือ resting left ventricular ejection fraction น้อยกว่าร้อยละ 55 • มี diastolic dysfunction คือ E/A ratio น้อยกว่า 1.0 หรือมากกว่า 2.0 (restrictive pattern) • Deceleration time มากกว่า 200 มิลลิวินาที หรือ isovolumetric relaxation time มากกว่า 80 มิลลิวินาที
เกณฑ์รอง (additional criteria)
• หัวใจเต้นเร็วกว่าอัตราปกติตามอายุ • Left atrium มีขนาดใหญ่ • Myocardial mass เพิ่มขึ้น • มี electromechanical uncoupling • Chronotropic response ผิดปกติ

E, mitral valve velocity; A, mitral valve A velocity

การวินิจฉัย latent cirrhotic cardiomyopathy ในเด็กประกอบด้วย corrected QT interval ยาวนาน ร่วมกับเกณฑ์รองอย่างน้อย 1 ข้อ ส่วนการวินิจฉัย ในเด็กที่มีอาการประกอบด้วยเกณฑ์หลัก 2 ข้อ

ผู้ป่วยตับแข็งมักมี diastolic dysfunction ก่อนที่จะ มี systolic dysfunction

มีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับการรักษาภาวะนี้ด้วยยา ในเด็ก ยาที่ใช้รักษา เช่น ยาขับปัสสาวะ angiotensin-



converting enzyme inhibitors และ β -blockers อาจทำให้เกิดผลเสียในผู้ป่วยตับแข็ง การรักษา cirrhotic cardiomyopathy ที่ดีที่สุด คือ การปลูกถ่ายตับ ข้อมูลในผู้ใหญ่พบว่าผู้ป่วยที่มี hemodynamic response ผิดปกติระหว่างผ่าตัดมีความเสี่ยงต่อ graft ทำงานไม่ดีและเสียชีวิต แต่ก็มีรายงานพบการทำงานของหัวใจกลับมาเป็นปกติได้หลังปลูกถ่ายตับ

อาการคัน (pruritus)

เป็นอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคตับ โดยเฉพาะในกลุ่ม intra-hepatic cholestatic liver disease เช่น Alagille syndrome และ progressive familial intrahepatic cholestasis บางรายอาจมีอาการคันรุนแรงจนมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต

ยังไม่ทราบพยาธิสรีรวิทยาของอาการคันที่แน่ชัด สันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการกระตุ้น neural pathway โดยสารที่ทำให้เกิดอาการคัน (pruritogenic substance) ได้แก่ กรดน้ำดี opioids, serotonin และ lysophosphatidic acid³⁶

การรักษาอาการคันประกอบด้วย

- การรักษาไม่จำเพาะ ควรหลีกเลี่ยงสิ่งที่ทำให้ผิวแห้ง เช่น ใช้ครีมช่วยเพิ่มความชุ่มชื้น อาบน้ำให้เร็วด้วยน้ำที่ไม่ร้อนมาก ปรับอุณหภูมิห้องให้พอเหมาะ ตัดเล็บสั้น และหลีกเลี่ยงเสื้อผ้าที่ทำจากขนสัตว์ อาจให้ยา ursodeoxycholic acid เป็นกรดน้ำดีที่ละลายน้ำ จึงไม่เป็นพิษ ช่วยเพิ่มการหลั่งน้ำดี (choleretic) โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกรดน้ำดีที่ไม่ละลายน้ำ (hydrophobic bile acids) ในลำไส้ ขนาดยา คือ 10-15 มก./กก./วัน วันละครั้ง หรือ แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ ท้องร่วง

- การรักษาจำเพาะ คือ การให้ยา แนะนำให้ใช้ rifampicin เป็นลำดับแรก ยาลำดับถัดไป ได้แก่ cholestyramine, sertraline (serotonin reuptake inhibitors), naloxone (opioid antagonists) และ ileal apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) inhibitors ซึ่งเป็นยาที่กำลังอยู่ในงานวิจัย

- Rifampicin เป็น pregnane X receptor agonist มีฤทธิ์เป็น potent CYP3A4 inducer กลไกที่ช่วยลดอาการคัน ได้แก่ เพิ่มเมแทบอลิซึมของ pruritogenic substances ทำให้ถูกขับออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้ฤทธิ์ที่เป็นยาปฏิชีวนะ ยังอาจมีผลต่อเมแทบอลิซึมในลำไส้ของ pruritogenic substances ขนาดยาเริ่มต้น คือ 5 มก./กก. วันละ 1-2 ครั้ง ถ้าอาการไม่ดีขึ้นอาจเพิ่มขนาดยาครั้งละ 2 มก./กก. ได้ถึง 20 มก./กก./วัน (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 600 มก./วัน) ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ปัสสาวะสีแดง ลม ไตวาย hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura และอาจทำให้เกิดเชื้อดื้อยา

- Cholestyramine เป็นเรซินที่ช่วยจับกรดน้ำดี ขนาดยาเริ่มต้น คือ 240 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง อาจเพิ่มขนาดยาได้ถึง 4 กรัม/วัน ในเด็กอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 ปี และ 8 กรัม/วัน ในเด็กอายุมากกว่า 10 ปี ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ท้องผูก ดูดซึมไขมันบกพร่อง

ส่วนการรักษาอื่นในรายที่มีอาการคันรุนแรง และไม่ตอบสนองกับยา เช่น biliary diversion หรือ การปลูกถ่ายตับ

Xanthoma

ผู้ป่วย Alagille syndrome มักมีภาวะคอเลสเตอรอลสูงในเลือด คือ ผู้ป่วยประมาณร้อยละ

80 และ 24 มีคอเลสเตอรอลในเลือดมากกว่า 200 และ 800 มก./ดล. ตามลำดับ¹ ผู้ป่วย Alagille syndrome ที่มีคอเลสเตอรอลในเลือดมากกว่า 500 มก./ดล. จะเริ่มมี xanthoma โดยตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ คอ ขาหนีบ ก้น ด้าน extensor ของนิ้ว palmar creases, popliteal fossae บริเวณข้อศอก และเข่า มักพบ xanthoma อยู่รวมกัน (รูปที่ 15.12)

การรักษาใช้ยากคล้ายกับการรักษาอาการคัน ได้แก่ ursodeoxycholic acid, cholestyramine ผู้ป่วย Alagille syndrome ที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ พบมีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดกลับเป็นปกติ ภายใน 14 วันหลังผ่าตัด และ xanthoma จะค่อย ๆ หายไป ความเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerotic vascular disease ในผู้ป่วย Alagille syndrome ยังไม่ทราบชัดเจน ดังนั้นภาวะคอเลสเตอรอลสูงในเลือดจึงไม่เป็นข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในเด็กที่เป็น Alagille syndrome

การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy)

ตับมีบทบาทสำคัญในกระบวนการ hemostasis ทั้งการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด สารยับยั้งการแข็งตัวของเลือด การทำลาย fibrin degradation products และปัจจัยการแข็งตัวของเลือด สาเหตุที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง ได้แก่ ขาดวิตามินเค สร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและสารยับยั้งการแข็งตัวของเลือดลดลง เกล็ดเลือดต่ำจาก hypersplenism หรือจาก intravascular coagulopathy

การรักษามุ่งที่การป้องกันและแก้ไขการขาดวิตามินเค ผู้ป่วยที่มี prothrombin time ยาวนาน ควรได้รับวิตามินเคชนิดกินหรือฉีด ส่วน fresh

frozen plasma, cryoglobulin และ/หรือเกล็ดเลือด ควรให้เฉพาะในรายที่มีเลือดออกหรือต้องทำหัตถการที่รุกราน เช่น การเจาะเนื้อตับ วรรณช จงศรีสวัสดิ์และคณะทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะความดันพอร์ทัลสูงที่ได้รับการตรวจ elective upper endoscopy เพื่อเฝ้าระวัง (surveillance) หลอดเลือดดำชอดในหลอดอาหารและกระเพาะอาหารจำนวน 41 คน³⁷ พบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณเกล็ดเลือดมากกว่า 40,000 ต่อไมโครลิตรไม่จำเป็นต้องได้รับเกล็ดเลือดก่อนการรักษาด้วย EVL ในการป้องกันเลือดออกหลังทำหัตถการ

ทุพโภชนาการ (malnutrition)

สาเหตุที่ทำให้เกิดทุพโภชนาการในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังมีหลายประการ ได้แก่ กินอาหารน้อย การดูดซึมบกพร่อง และมีความต้องการพลังงานเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยอาจกินอาหารน้อยจากมีท้องมานหรือตับม้ามโต การดูดซึมบกพร่องพบในเด็กที่มีน้ำดีไหลลงสู่ลำไส้ลดลง vascular congestion ที่พบในภาวะความดันพอร์ทัลสูง ทำให้มี enteropathy และการดูดซึมอาหารบกพร่อง นอกจากนี้เด็กที่เป็นโรคตับระยะสุดท้ายยังมี resting energy expenditure สูงกว่าเด็กปกติประมาณร้อยละ 30

การประเมินภาวะโภชนาการ ควรถามประวัติ ลักษณะและปริมาณอาหาร รวมทั้งความถี่ในการกินอาหาร น้ำหนักตัวอาจไม่บ่งบอกภาวะโภชนาการได้ถูกต้อง เนื่องจากผู้ป่วยอาจมีท้องมาน บวม และตับม้ามโต การวัดความหนาของไขมันใต้ผิวหนังบริเวณกล้ามเนื้อ triceps (triceps skinfold thickness) และเส้นรอบวงของจุดกึ่งกลางแขนท่อนบน (mid-upper arm circumference) ติดตามเป็นระยะ ใช้ประเมินภาวะโภชนาการได้ดีกว่าน้ำหนักตัว



รูปที่ 15.12 Xanthoma ในผู้ป่วย Alagille syndrome (ดูรูปสีหน้า 365)

เนื่องจากเด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรังมี resting energy expenditure สูงและมีการดูดซึมไขมันบกพร่อง จึงควรให้แคลอรีเพิ่มเป็นร้อยละ 130-180 ของข้อกำหนดสารอาหารที่ควรได้รับประจำวัน (recommended daily allowance) กรณีที่อาจต้องให้อาหารทางสาย nasogastric ได้แก่ ผู้ป่วยกินอาหารเองไม่เพียงพอ ผู้ป่วยที่มีค่า z-scores ของความหนาของไขมันใต้ผิวหนังบริเวณกล้ามเนื้อ triceps และของเส้นรอบวงของจุดกึ่งกลางแขนท่อนบนน้อยกว่า -2 standard deviation หรือผู้ป่วยที่มีค่าดังกล่าวลดลงถึงแม้จะได้รับแคลอรีและปริมาณอาหารเพิ่มขึ้นแล้ว³⁸ ผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับอาจพิจารณาให้อาหารทางหลอดเลือด ถ้าผู้ป่วยมีเลือดออกจากหลอดเลือดดำข้อขั้วๆ หรือมีภาวะโภชนาการไม่ดีถึงแม้จะได้รับอาหารทางสาย nasogastric อย่างเต็มที่แล้ว

เด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรังมี gluconeogenesis และไกลโคเจนสะสมลดลง จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดน้ำตาลต่ำในเลือดในช่วงอดอาหารโดยเฉพาะในทารกและเด็กเล็ก ผู้ป่วยจะใช้กรดอะมิโนเป็นพลังงานแทน จึงเกิด negative nitrogen balance ดังนั้นผู้ป่วยควรได้รับโปรตีนประมาณ 2-4 กรัม/กก./วัน ส่วนผู้ป่วยที่มี overt HE ควรได้รับโปรตีนประมาณ 1.5 กรัม/กก./วันโดยแบ่งอาหารเป็นมื้อเล็ก ๆ

ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำดีคั่งจะมีกรดน้ำดีในลำไส้ลดลง กรดน้ำดีช่วยในขบวนการ emulsification และดูดซึมกรดไขมันโซ่ยาว (long-chain fatty acids) ผู้ป่วยจึงควรได้รับกรดไขมันชนิด medium-chain triglycerides (MCT) ซึ่งละลายน้ำ และไม่ต้องอาศัย micellar emulsification จึงดูดซึมได้ง่าย ควรให้ MCT ประมาณร้อยละ 30-60 และกรดไขมันโซ่ยาว

อย่างน้อยร้อยละ 40 ของปริมาณไขมันที่ได้รับต่อวัน เพื่อป้องกันการขาดกรดไขมันจำเป็น (essential fatty acids)

เด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรังและมีการดูดซึมไขมันบกพร่องมักขาดวิตามินที่ละลายในไขมัน ได้แก่ วิตามินเอ ดี อี และเค วรณช จงศรีสวัสดิ์และคณะ ได้ทำการศึกษา bone mineral density และระดับ 25-hydroxy vitamin D ในเลือดในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังการผ่าตัด portoenterostomy ที่ยังมีและไม่มีตัวเหลืองจำนวน 20 และ 22 คน³⁹ ผลการศึกษพบภาวะ osteoporosis ในผู้ป่วยที่ยังมีตัวเหลืองสูงถึงร้อยละ 80 และในผู้ป่วยไม่มีตัวเหลืองร้อยละ 13.6 ผู้ป่วยที่มีภาวะ osteoporosis มีระดับ 25-hydroxy vitamin D ในเลือดต่ำมากเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 9 นาโนกรัม/มล.

การตรวจวัดระดับ retinol ในเลือดเป็นการตรวจกรองภาวะขาดวิตามินเอที่ดี ค่า retinol ในเลือดที่ต่ำกว่า 20 ไมโครกรัม/ดล. มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยภาวะขาดวิตามินเอประมาณร้อยละ 90 และ 78 ตามลำดับ¹ การขาดวิตามินดีวินิจฉัยจากการตรวจพบค่า 25-hydroxy vitamin D น้อยกว่า 20 นาโนกรัม/มล. การขาดวิตามินอีวินิจฉัยจากการตรวจพบค่าอัตราส่วนระหว่างวิตามินอีต่อไขมันในเลือดน้อยกว่า 0.6 และ 0.8 มก./กรัมในเด็กอายุน้อยกว่าและมากกว่า 1 ปี ตามลำดับ ส่วนการขาดวิตามินเควินิจฉัยจากการตรวจพบ INR ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.3 (หรือ prothrombin time มากกว่าค่าควบคุมเกิน 3 วินาที) เป้าหมายของการรักษาจากการตรวจเลือดและขนาดของวิตามินที่ละลายในไขมันแสดงในตารางที่ 5.6



ภาวะทุพโภชนาการเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายตับ เช่น พัฒนาการล่าช้า มีอุบัติการณ์การติดเชื้อ ภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม และอัตราตายเพิ่มขึ้น เด็กโรคตับเรื้อรังมักมี osteopenia, rickets และ pathologic fractures ทั้งในช่วงก่อนและ 3-6 เดือนหลังการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยเด็กมักกลับมาที่มีความสูงอยู่ในเกณฑ์ตามวัย (catch-up growth for height) ในช่วง 6-24 เดือนหลังการปลูกถ่ายตับ อย่างไรก็ตามความสูงสุดท้ายเมื่อเป็นผู้ใหญ่ (final adult height) ก็ยังขึ้นกับภาวะเจริญเติบโตซ้ำก่อนการปลูกถ่ายตับ ดังนั้นจึงควรป้องกันและรักษาแก้ไขภาวะทุพโภชนาการตั้งแต่ก่อนการปลูกถ่ายตับ

มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma, HCC)

โรคตับที่มีโอกาสเกิด HCC ได้แก่ ตับอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี โรควิลสัน Alagille syndrome, α -1-antitrypsin deficiency, PFIC2, tyrosinemia และ glycogen storage disease ส่วนผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ได้รับการผ่าตัด hepatoportoenterostomy พบเป็น HCC น้อยมาก

ผู้ป่วย HCC อาจไม่มีอาการหรือมีเพียงอาการท้องอืด อืดอืดท้อง แนะนำให้ตรวจคัดโรค

(screening) ผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังด้วย α -fetoprotein (AFP) และอัลตราซาวนด์ตับทุก 6-12 เดือน โดยเฉพาะผู้ป่วย PFIC2 และ hereditary tyrosinemia type 1 ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเป็น HCC³⁸ ควรส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเอ็มอาร์ไอถ้าผู้ป่วยมีค่า AFP สูงกว่าปกติ

HCC ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดี อัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 24 การผ่าตัด complete tumor resection เป็นการรักษาให้หายขาด ในรายที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาก่อนออกได้ ควรรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ ข้อห้ามของการปลูกถ่ายตับ คือ มะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่น มะเร็งลุกลามเข้าหลอดเลือด หรือโรครุนแรงขึ้นเร็วทั้งที่ได้รับยาเคมีบำบัด อัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีของเด็กที่เป็น HCC และได้รับการผ่าตัดเอาก่อนออกหรือปลูกถ่ายตับเท่ากับร้อยละ 59 ในขณะที่เด็กที่ไม่ได้รับการผ่าตัดมีอัตราอดชีวิตเพียงร้อยละ 7

สรุป

โรคตับเรื้อรังมีสาเหตุหลากหลาย ซึ่งอาจมีการดำเนินโรคไปสู่ภาวะตับแข็งและความดันพอร์ทัลสูง การป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อน การดูแลให้ผู้ป่วยมีภาวะโภชนาการที่เหมาะสม รวมทั้งการพิจารณาการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับตั้งแต่ในระยะแรกของโรคเป็นปัจจัยที่ทำให้มีผลการรักษาที่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Ebel NH, Horslen SP. Complications and management of chronic liver disease. In: Kelly DA, editor. Diseases of the liver and biliary system in children. 4th ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2017. p. 343-65.
2. Sokol RJ, Devereaux M, Dahl R, Gumprecht E. “Let there be bile”--understanding hepatic injury in cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43 Suppl 1:S4-9.
3. Hsu EK, Murray KF. Cirrhosis and chronic liver failure. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 51-67.
4. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
5. Gugig R, Rosenthal P. Management of portal hypertension in children. *World J Gastroenterol* 2012;18:1176-84.
6. Duche M, Ducot B, Ackermann O, Guerin F, Jacquemin E, Bernard O. Portal hypertension in children: high-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J Hepatol* 2017;66:320-7.
7. Shneider BL. Portal hypertension. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. Liver disease in children. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2014. p. 68-87.
8. Chongsrisawat V, Chatchatee P, Samransamruajkit R, Vanapongtipagorn P, Chottivittayatarakorn P, Poovorawan Y. Plasma endothelin-1 levels in patients with biliary atresia: possible role in development of portal hypertension. *Pediatr Surg Int* 2003;19:478-81.
9. Chongsrisawat V, Kongtawelert P, Tongsoongnoen W, Tangkijvanich P, Vejchapipat P, Poovorawan Y. Serum hyaluronan as a marker reflecting the severity of cirrhosis and portal hypertension in postoperative biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2004;20:773-7.
10. Molleston JP. Variceal bleeding in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:538-45.
11. D’Antiga L, Betalli P, De Angelis P, Davenport M, Di Giorgio A, McKiernan PJ, et al. Interobserver agreement on endoscopic classification of oesophageal varices in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:176-81.
12. Adami MR, Ferreira CT, Kielling CO, Hirakata V, Vieira SM. Noninvasive methods for prediction of esophageal varices in pediatric patients with portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013;19:2053-9.
13. Chongsrisawat V, Vejapipat P, Siripon N, Poovorawan Y. Transient elastography for predicting esophageal/gastric varices in children with biliary atresia. *BMC Gastroenterol* 2011;11:41.
14. Shneider BL, de Ville de Goyet J, Leung DH, Srivastava A, Ling SC, Duche M, et al. Primary prophylaxis of variceal bleeding in children and the role of MesoRex Bypass: summary of the Baveno VI Pediatric Satellite Symposium. *Hepatology* 2016;63:1368-80.



15. Grammatikopoulos T, McKiernan PJ, Dhawan A. Portal hypertension and its management in children. *Arch Dis Child* 2018;103:186-91.
16. Shneider BL, Bosch J, de Franchis R, Emre SH, Groszmann RJ, Ling SC, et al. Portal hypertension in children: expert pediatric opinion on the report of the Baveno V Consensus Workshop on Methodology of Diagnosis and Therapy in Portal Hypertension. *Pediatr Transplant* 2012;16:426-37.
17. Giefer MJ, Murray KF, Colletti RB. Pathophysiology, diagnosis, and management of pediatric ascites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:503-13.
18. Squires RH, Jr., Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
19. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60:715-35.
20. Maranda B, Cousineau J, Allard P, Lambert M. False positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clin Biochem* 2007;40:531-5.
21. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Medical management of chronic liver diseases (CLD) in children (part II): focus on the complications of CLD, and CLD that require special considerations. *Paediatr Drugs* 2011;13:371-83.
22. Leonis MA, Balistreri WF. Evaluation and management of end-stage liver disease in children. *Gastroenterology* 2008;134:1741-51.
23. Nithichaiyo C, Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Bock HL, Poovorawa Y. Immunogenicity and adverse effects of live attenuated varicella vaccine (Oka-strain) in children with chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001;19:101-5.
24. Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Prevalence of hepatitis A virus infection in children with biliary atresia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004;35:959-61.
25. Preto-Zamperlini M, Farhat SC, Perondi MB, Pestana AP, Cunha PS, Pugliese RP, et al. Elevated C-reactive protein and spontaneous bacterial peritonitis in children with chronic liver disease and ascites. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:96-8.
26. Vieira SM, Matte U, Kieling CO, Barth AL, Ferreira CT, Souza AF, et al. Infected and noninfected ascites in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:289-94.
27. Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: a literature review. *World J Hepatol* 2018;10:254-66.
28. Egerod Israelsen M, Gluud LL, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:236-43.

29. Angeli P, Sanyal A, Moller S, Alessandria C, Gadano A, Kim R, et al. Current limits and future challenges in the management of renal dysfunction in patients with cirrhosis: report from the International Club of Ascites. *Liver Int* 2013;33:16-23.
30. Yousef N, Habes D, Ackermann O, Durand P, Bernard O, Jacquemin E. Hepatorenal syndrome: diagnosis and effect of terlipressin therapy in 4 pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:100-2.
31. Borkar VV, Poddar U, Kapoor A, Ns S, Srivastava A, Yachha SK. Hepatopulmonary syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension. *Liver Int* 2015;35:1665-72.
32. Chongsrisawat V, Ampai S, Chotivitayatarakorn P, Sirisopikul T, Poovorawan Y. Relationship between vasoactive intestinal peptide and intrapulmonary vascular dilatation in children with various liver diseases. *Acta Paediatr* 2003;92:1411-4.
33. Hoerning A, Raub S, Neudorf U, Muntjes C, Kathemann S, Lainka E, et al. Pulse oximetry is insufficient for timely diagnosis of hepatopulmonary syndrome in children with liver cirrhosis. *J Pediatr* 2014;164:546-52.
34. Ecochard-Dugelay E, Lambert V, Schleich JM, Duche M, Jacquemin E, Bernard O. Portopulmonary hypertension in liver disease presenting in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:346-54.
35. Celtik C, Durmaz O, Oner N, Yavuz T, Gokce S, Aydogan A, et al. Investigation of cardiomyopathy in children with cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:177-81.
36. Thebaut A, Debray D, Gonzales E. An update on the physiopathology and therapeutic management of cholestatic pruritus in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018;42:103-9.
37. Chongsrisawat V, Suprajitporn V, Kittikalayawong Y, Poovorawan Y. Platelet count in predicting bleeding complication after elective endoscopy in children with portal hypertension and thrombocytopenia. *Asian Biomedicine* 2009;3:731-4.
38. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:112-31.
39. Chongsrisawat V, Ruttanamongkol P, Chaiwatanarat T, Chandrakamol B, Poovorawan Y. Bone density and 25-hydroxyvitamin D level in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2001;17:604-8.

การปลูกถ่ายตับในเด็ก

Pediatric Liver Transplantation

ณฐรักษ์ ชัยจิตรารัตน์

การปลูกถ่ายตับเริ่มต้นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2506 โดย Professor Thomas Starzl และคณะได้ทำการผ่าตัดผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia, BA) แต่ผลการรักษาไม่ดีเนื่องจากผู้ป่วยเสียชีวิต 23 วันหลังผ่าตัด ในปี พ.ศ. 2509 ทางคณะได้ปรับเทคนิคการผ่าตัดร่วมกับใช้ยากดภูมิคุ้มกัน 3 ชนิด ได้แก่ เพรดนิโซโลน azathioprine และ anti-lymphocyte globulin แต่ผู้ป่วยก็ยังมีอัตราการรอดชีวิตหลังปลูกถ่ายตับที่ 2 ปีเพียงร้อยละ 30 เท่านั้น จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2522 Sir Roy Calne ได้ริเริ่มนำ cyclosporine มาใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันหลักหลังการปลูกถ่ายตับ ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวที่ดีขึ้น¹ หลังจากนั้นยังมีการพัฒนาทั้งในด้านของเทคนิคการผ่าตัด และยากดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องจนทำให้การปลูกถ่ายตับเป็นวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังระยะสุดท้าย ตับวายเฉียบพลัน และมะเร็งตับที่ไม่

สามารถผ่าตัดได้ ทำให้เด็กมีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับในอดีต ในปัจจุบันโดยทั่วไปเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีอัตราการรอดชีวิตหลังผ่าตัดที่ 1 ปีมากกว่าร้อยละ 90 และมากกว่าร้อยละ 70 ในเด็กที่ปลูกถ่ายตับเนื่องจากภาวะตับวายเฉียบพลัน รวมทั้งมีผลการรักษาในระยะยาวที่ดีกล่าวคือ มากกว่าร้อยละ 80 ของเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจะเจริญเติบโตเป็นผู้ใหญ่ที่มีคุณภาพชีวิตที่ดี²⁻⁵ ในประเทศไทยมีการผ่าตัดปลูกถ่ายตับให้กับผู้ป่วยเด็กครั้งแรกในปี พ.ศ. 2531 โดยทีมแพทย์ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เนื่องจากการขาดแคลนอวัยวะจากผู้บริจาคสมองตายทำให้มีผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวนมากระหว่างรอรับการปลูกถ่ายตับเช่นเดียวกับประเทศอื่น ๆ ในแถบทวีปเอเชีย ในปัจจุบันผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่จึงได้รับการปลูกถ่ายตับจากพ่อหรือแม่อีกยังมีชีวิตอยู่เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว

การปลูกถ่ายตับจะประสบความสำเร็จได้ต้องเกิดจากการทำงานร่วมกันของทีมสหวิชาชีพซึ่งประกอบไปด้วย ศัลยแพทย์ กุมารแพทย์ วิสัญญีแพทย์ รังสีแพทย์ จิตแพทย์ พยาบาล นักโภชนาการ และนักสังคมสงเคราะห์ นอกจากนี้สิ่งที่สำคัญและท้าทายในปัจจุบัน คือ การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับในระยะยาวเพื่อให้เด็กเหล่านี้มีการเจริญเติบโตปกติและมีคุณภาพชีวิตที่ดีต่อไป ดังนั้นในบทนี้จะกล่าวถึงหลักการทั่วไปของการปลูกถ่ายตับในเด็ก การดูแลผู้ป่วยก่อนและหลังการปลูกถ่ายตับทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับ^{6,7}

ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายตับในเด็กแตกต่างจากผู้ใหญ่ โดยสามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ (ตารางที่ 16.1) ได้แก่

1. โรคที่เกิดจากภาวะน้ำดีคั่ง (cholestatic liver diseases)
2. โรคทางเมแทบอลิกและโรคทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องตับ (hepatic-based metabolic/genetic conditions)
3. ภาวะตับแข็งหรือโรคตับเรื้อรังระยะสุดท้าย (cirrhosis/end-stage liver disease)
4. ตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure)
5. เนื้องอกที่ตับที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีการผ่าตัด (unresectable liver tumors)
6. สาเหตุอื่น ๆ

จากข้อมูลของ United States Organ Procurement and Transplantation Network ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2556 พบว่าข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในเด็ก ได้แก่ โรคตับจากภาวะน้ำดีคั่งร้อยละ

32 โดยเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันมากที่สุด โรคทางเมแทบอลิกและโรคทางพันธุกรรมประมาณร้อยละ 22 ตับวายเฉียบพลันร้อยละ 11 ภาวะตับแข็งร้อยละ 9 เนื้องอกร้อยละ 9 โรคภูมิคุ้มกันต้านทานต่อตับและท่อน้ำดีตนเอง (autoimmune hepatitis and sclerosing cholangitis) ร้อยละ 4 และสาเหตุอื่น ๆ ร้อยละ 13⁵ Kasahara และคณะรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยเด็กญี่ปุ่นที่ปลูกถ่ายตับจากตับผู้บริจาคที่ยังมีชีวิตจำนวน 2,224 ราย พบว่าท่อน้ำดีตีบตันเป็นข้อบ่งชี้ที่พบบ่อยที่สุด คือ ร้อยละ 66 โรคทางเมแทบอลิกร้อยละ 9 และตับวายเฉียบพลันร้อยละ 9⁸ ในประเทศไทยนั้นก็เช่นเดียวกัน จากข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าเด็กที่ต้องรับการปลูกถ่ายตับเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันสูงถึงร้อยละ 80 ในส่วนของอายุที่ได้รับการปลูกถ่ายตับนั้นจากข้อมูลของต่างประเทศพบว่าเด็กส่วนใหญ่ (ร้อยละ 65-75) ได้รับการปลูกถ่ายตับตั้งแต่วัยอายุ 5 ปีแรก^{7,9} ในบทนี้จะกล่าวถึงโรคที่เป็นข้อบ่งชี้สำคัญและพบได้ในประเทศไทย

โรคตับที่เกิดจากภาวะน้ำดีคั่ง

โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia) เป็นข้อบ่งชี้ที่พบบ่อยที่สุดของการปลูกถ่ายตับในเด็กซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 40-80 ดังกล่าวมาแล้ว โรคท่อน้ำดีตีบตันทำให้เกิดภาวะน้ำดีคั่งตั้งแต่วัยทารก สาเหตุของโรคยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีสมมติฐานว่าอาจเกิดจากการติดเชื้อไวรัส ได้รับสารพิษ หรือมีความผิดปกติของยีนมาาก่อน ตามมาด้วยการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในร่างกายที่ผิดปกติแล้วกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของเยื่อท่อน้ำดีที่อยู่นอกตับที่เพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ จนเกิดการตีบตันในที่สุด¹⁰ การรักษาทำได้โดยการผ่าตัด portoenterostomy หรือ Kasai procedure เป็นการผ่าตัดนำลำไส้ส่วนเจริญเติบโต

ตารางที่ 16.1 ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6, 7)

โรคที่เกิดจากภาวะน้ำดีคั่ง		
- Biliary atresia	- Parenteral nutrition-induced cholestasis	- Idiopathic neonatal hepatitis
- Sclerosing cholangitis		
โรคทางเมแทบอลิซึมและพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับตับ		
กลุ่มโรคที่มีตับแข็ง		
- Wilson disease	- Tyrosinemia type I	- GSD type III,IV
- Progressive familial intrahepatic cholestasis	- Alagille syndrome	- Bile acid synthesis defect
กลุ่มโรคที่ไม่มีตับแข็ง		
- Crigler-Najjar syndrome type I	- Glycogen storage disease type Ia, Ib	- Urea cycle defects*
- Familial hypercholesterolemia	- Factor VII deficiency	- Organic acidemia**
- Primary hyperoxaluria type I		
ภาวะตับวายเฉียบพลัน		
โรคติดเชื้อ		
- Viral hepatitis A-E	- Seronegative hepatitis	- Adenovirus, HSV, CMV, EBV, dengue virus
โรคทางเมแทบอลิซึมและพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับตับ		
- Neonatal hemochromatosis	- Tyrosinemia type I	- Galactosemia
- Fatty acid oxidation defect	- Wilson disease	
ยาและสารพิษ		
- Acetaminophen overdose	- Non-acetaminophen drug-induced hepatitis	- Mushroom poisoning
ภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง		
- Autoimmune hepatitis		
ไม่ทราบสาเหตุ		
ภาวะตับแข็งหรือโรคตับเรื้อรังระยะสุดท้าย		
- Autoimmune liver disease	- Hepatitis B, C	- Cryptogenic cirrhosis
เนื้องอกที่ตับที่ไม่สามารถรักษาได้ด้วยการผ่าตัด		
- Hemangioendothelioma	- Hepatoblastoma	- Hepatocellular carcinoma
- Fibrolamellar carcinoma		
สาเหตุอื่น ๆ		
- Budd-Chiari syndrome	- Fibropolycystic liver disease	- Non-cirrhotic portal hypertension

* Urea cycle defects ได้แก่ ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency, carbamoylphosphate synthetase (CPS1) deficiency, arginosuccinate lyase (ALS) deficiency และ citrullinemia

** Organic acidemia ได้แก่ maple syrup urine disease (MSUD), propionic acidemia (PA) และ methylmalonic acidemia (MMA)

กับเนื้อเยื่อชั่วคราวเพื่อระบายน้ำดีจากท่อน้ำดีขนาดเล็กในตับลงสู่ลำไส้ การผ่าตัดจะได้ผลดีถ้าทารกได้รับการผ่าตัดเร็ว โดยจะมีโอกาสประสบความสำเร็จประมาณร้อยละ 80 ถ้าได้รับการผ่าตัดก่อนอายุ 2 เดือน แต่จะเหลือน้อยกว่าร้อยละ 12-20 ถ้าผ่าตัดหลังอายุ 4 เดือน ดังนั้นเมื่อทารกได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันควรทำการผ่าตัด Kasai ยกเว้นในกรณีที่ตรวจชิ้นเนื้อตับพบลักษณะตับแข็งหรือทารกที่ได้รับการวินิจฉัยช้าอายุมากกว่า 4 เดือน เนื่องจากท่อน้ำดีในตับถูกทำลายไปมากแล้ว และไม่สามารถแก้ไขให้กลับคืนมาเป็นปกติได้ การดำเนินโรคของเด็กที่ไม่ได้รับการผ่าตัด Kasai และในกลุ่มเด็กที่การผ่าตัดได้ผลไม่ดี (ยังไม่หายเหลืองหลังผ่าตัดไปแล้ว 3 เดือน) จะเหมือนกัน คือ ส่วนใหญ่จะเสียชีวิตภายใน 2-3 ปี ถ้าหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ เด็กส่วนใหญ่เหล่านี้มักต้องได้รับการปลูกถ่ายตับในช่วงอายุตั้งแต่ 6 เดือน ถึง 2 ปี นอกจากนี้มากกว่าร้อยละ 70 ของเด็กที่หายเหลืองหลังการผ่าตัด Kasai (successful Kasai operation) และเติบโตจนเข้าวัยรุ่น ยังมีการดำเนินของโรคอย่างต่อเนื่องจนเกิดพังผืดในตับ ทำให้มีภาวะความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) และตับแข็งตามมาทำให้ต้องได้รับการปลูกถ่ายตับในที่สุด โดยสรุปข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในโรคท่อน้ำดีตีบตัน^{11,12} ได้แก่

1. การผ่าตัด Kasai ได้ผลไม่ดี
2. ได้รับการวินิจฉัยช้าจนไม่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัด Kasai เนื่องจากมีภาวะตับแข็งแล้ว
3. มีการทำงานของตับที่เลวลง (deterioration of hepatic synthetic functions)
4. มีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะความดันพอร์ทัลสูง เช่น เลือดออกจากหลอดเลือดชดที่หลอดเลือดอาหาร

อย่างรุนแรง ท้องมาน เป็นต้น

5. มีการติดเชื้อในระบบทางเดินน้ำดีกลับซ้ำหรือรุนแรง (recurrent bacterial cholangitis)

โรคเมแทบอลิกและโรคทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับตับ^{7,13}

โรคเมแทบอลิกเป็นข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในเด็กในสัดส่วนรองลงมาจากภาวะน้ำดีคั่ง ซึ่งโรคในกลุ่มนี้เกิดจากการขาดเอนไซม์ที่ผลิตที่ตับหรือมีความผิดปกติของยีน ทำให้มีการคั่งสะสมของสาร substrate หรือ intermediate มากเกินไปจนเป็นอันตรายต่อร่างกาย สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มได้แก่

1. กลุ่มโรคที่มีตับแข็ง (cirrhotic group) ในปัจจุบันการรักษาด้วยยาในโรคเมแทบอลิกบางโรคมีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นมาก สามารถใช้เป็นการรักษาเบื้องต้นและลดความจำเป็นในการปลูกถ่ายตับลงได้ เช่น ใน tyrosinemia type I สามารถให้การรักษาได้ด้วยยานitisinone [2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione; NTBC] ซึ่งออกฤทธิ์โดยขัดขวางการทำงานของ เอนไซม์ 4-hydroxyphenyl-pyruvate dioxygenase ที่ใช้ในการสลาย tyrosine ส่งผลให้ลดการสะสมของสารที่เป็นพิษต่อตับและไต¹⁴ การให้ cholic acid ในโรค bile acid synthesis defects เพื่อป้องกันการสะสมของกรดน้ำดีชนิดที่เป็นพิษต่อตับ¹⁵ นอกจากนี้โรควิลสันซึ่งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของยีนที่ควบคุมเมแทบอลิซึมของสารทองแดง ทำให้เกิดการสะสมของทองแดงในร่างกายนั้น ส่วนใหญ่มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาด้วยยา D-penicillamine มีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่มามีด้วยอาการของโรคตับที่รุนแรงหรือภาวะตับวาย

เฉียบพลันจึงจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ¹⁶ ส่วนโรคทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดภาวะน้ำดีคั่งในทารก เช่น Alagille syndrome (AGS), non-syndromic paucity of intrahepatic bile ducts และ progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) พบในสัดส่วนที่น้อยเมื่อเทียบกับโรคท่อน้ำดีตีบตัน โดยโรคเหล่านี้ทำให้เกิดภาวะตับแข็ง และมีการทำงานของตับที่เลวลง มีภาวะความดันพอร์ทัลสูง หรืออาการคันรุนแรงที่ไม่ตอบสนองต่อยาจนเป็นข้อบ่งชี้สำหรับการปลูกถ่ายตับ⁶

2. กลุ่มโรคที่ไม่มีตับแข็ง (non-cirrhotic group) แต่ก่อให้เกิดความผิดปกติที่รุนแรงที่ระบบอื่น ๆ ในร่างกาย ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของยีนทำให้เกิดการบกพร่องหรือขาดเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของโปรตีน คาร์โบไฮเดรต ไขมัน หรือเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนบิลิรูบินให้เป็นชนิดที่ละลายน้ำได้ เป็นต้น โดยถ้าเอนไซม์ที่ผิดปกตินั้นผลิตที่ตับเพียงอย่างเดียว การปลูกถ่ายตับจะทำให้ผู้ป่วยหายจากโรค เช่น Crigler-Najjar syndrome type I, ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency, glycogen storage disease type Ia และ Ib แต่ถ้าเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของเอนไซม์ที่สร้างจากหลายส่วนของร่างกายรวมทั้งตับนั้น การปลูกถ่ายตับจะเป็นเพียงการบรรเทาความรุนแรงของโรคเท่านั้น เช่น maple syrup urine disease (MSUD), propionic acidemia (PA) และ methylmalonic acidemia (MMA)

ภาวะตับวายเฉียบพลัน

ภาวะตับวายเฉียบพลันเป็นภาวะฉุกเฉินที่มีอันตรายรุนแรงในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับเรื้อรังมาก่อน

หรือมีโรคตับเรื้อรังที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน โดยกลไกของโรคเกิดจากการสูญเสียการทำงานของเซลล์ตับ ส่งผลให้การทำงานของระบบต่าง ๆ ในร่างกายล้มเหลว (multiorgan failure) ภาวะตับวายเฉียบพลันเกิดได้จากหลายสาเหตุดังแสดงในตารางที่ 16.1 โดยสาเหตุมีความแตกต่างกันตามอายุและภูมิประเทศ ในประเทศไทยสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสแดงที่ที่รุนแรง ส่วนอีกประมาณมากกว่าร้อยละ 30 ไม่สามารถหาสาเหตุของตับวายเฉียบพลันได้ (indeterminate cause)¹⁷ ในปัจจุบันเนื่องจากมีความเข้าใจในพยาธิสรีรวิทยาของโรคเพิ่มมากขึ้น และมีการพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะวิกฤตได้อย่างเหมาะสม ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มสูงขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางส่วนก็ยังมีอาการจำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับแบบกรณีฉุกเฉิน^{18,19}

ข้อบ่งชี้อื่น ๆ

Hepatoblastoma เป็นข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มมะเร็งตับในเด็ก โดยทั่วไปการรักษา hepatoblastoma จะทำการประเมินด้วย Pretreatment Extension (PRETEXT) staging system ซึ่งดูขอบเขตของการกระจายของมะเร็งแล้วนำมาใช้ในการวางแผนการรักษา การรักษาหลัก คือ การให้เคมีบำบัดและผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกออก แต่ในกรณีที่ก้อนเนื้องอกยังมีขนาดใหญ่ หรือกระจายเข้าไปในหลอดเลือดจนไม่สามารถผ่าตัดเอาก่อนเนื้องอกออกได้ (PRETEXT 4 หรือ PRETEXT 2/PRETEXT 3 with major vascular involvement) มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีการกระจาย

ของมะเร็งไปที่ปอด แต่หลังให้เคมีบำบัดแล้วก้อนมะเร็งที่ปอดนั้นหายไป หรือเหลืออยู่ในบริเวณที่สามารถตัดออกได้หมดก็ยังสามารถรักษาได้ด้วยการปลูกถ่ายตับเช่นกัน ส่วนมะเร็งตับชนิดอื่น ๆ เช่น hepatocellular carcinoma พบได้น้อยในเด็ก^{20,21}

ข้อห้ามของการปลูกถ่ายตับ²²

เนื่องจากการปลูกถ่ายตับเป็นการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง และมีความขาดแคลนอวัยวะจากผู้บริจาค การพิจารณาว่าผู้ป่วยรายใดเหมาะสมหรือไม่ที่จะรับการปลูกถ่ายตับจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง วัตถุประสงค์ที่สำคัญในการปลูกถ่ายตับ คือ ทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตและมีคุณภาพของชีวิตที่ดีหลังการผ่าตัด ดังนั้นในกรณีที่พิจารณาแล้วพบว่า ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงที่จะเสียชีวิตไม่ว่าจะในขณะหรือหลังผ่าตัด อาการของโรคยังมีความรุนแรงมาก รวมทั้งมีคุณภาพชีวิตที่ไม่ดีหลังผ่าตัด ก็ไม่ควรทำการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

โรคหรือภาวะที่เป็นข้อห้ามที่แน่นอน (absolute contraindications) คือ โรคมะเร็งที่มีการแพร่กระจายออกนอกตับแล้ว (ยกเว้น hepatoblastoma ที่มีการกระจายไปที่ปอด) ภาวะติดเชื้อที่รุนแรงและควบคุมไม่ได้ โรคทางเมแทบอลิกที่มีความผิดปกติที่รุนแรงของระบบอื่น ๆ ในร่างกายร่วมด้วย ภาวะตับวายจากยา valproate และภาวะความดันเลือดปอดสูงเนื่องจากโรคตับเรื้อรัง (portopulmonary hypertension) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา นอกจากนี้ยังมีโรคหรือภาวะที่การปลูกถ่ายตับอาจทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตและดีขึ้นจากโรคได้บ้าง แต่ผลลัพธ์ในการรักษาโดยรวมอาจไม่ดี จึงจัดเป็นภาวะหรือโรคที่ไม่ควรได้รับการปลูกถ่ายตับ (relative contraindications) ดังแสดงในตารางที่ 16.2

การพิจารณาส่งต่อผู้ป่วยมาปลูกถ่ายตับ²²

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการส่งต่อผู้ป่วยมารับการปลูกถ่ายตับมีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพทั้งในระยะสั้นและระยะยาว เพื่อทำการประเมิน และเตรียมผู้ป่วยรวมทั้งผู้ให้อวัยวะในกรณีปลูกถ่ายตับจากพ่อหรือแม่ผู้ปลูกให้พร้อมสำหรับการผ่าตัด อย่างไรก็ตามช่วงเวลาที่เหมาะสมในการส่งตัวมานั้นมีความแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับข้อบ่งชี้ของผู้ป่วยแต่ละรายว่าเป็นภาวะที่มีความเร่งด่วนหรือไม่ กล่าวคือ

1. ในกรณีตับวายเฉียบพลันหรือโรคตับเรื้อรังที่การทำงานของตับล้มเหลวเฉียบพลัน (acute decompensation of established liver disease) ควรทำการติดต่อส่งตัวไปยังโรงพยาบาลที่เป็นศูนย์ปลูกถ่ายตับทันที เพื่อจะได้รับการประเมินและผ่าตัดปลูกถ่ายตับแบบฉุกเฉินได้

2. ในกลุ่มที่เป็นโรคทางเมแทบอลิกที่เกี่ยวข้องกับตับที่มีอาการรุนแรง และไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วยยา หรือเป็นมะเร็งที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ ควรส่งต่อมารับการประเมินแบบเร่งด่วน

3. ผู้ป่วยท่อน้ำดีตีบตันและยังไม่หายเหลือง โดยมีค่าบิลิรูบินรวม (total bilirubin) อยู่ระหว่าง 2-6 มก./ดล. หลังได้รับการผ่าตัด Kasai แล้วมากกว่า 3 เดือน ควรพิจารณาส่งต่อมาเพื่อประเมิน แต่ถ้าค่าบิลิรูบินรวมสูงกว่า 6 มก./ดล. ควรรีบส่งตัวมาเพื่อประเมินโดยเร็ว

4. ควรพิจารณาและเตรียมการส่งต่อผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังและการทำงานของตับที่เลวลง เพื่อมาประเมินการปลูกถ่ายตับ ลักษณะอาการดังกล่าวได้แก่ น้ำหนักไม่ขึ้น การเติบโตล้มเหลว (growth failure) เลือดออกจากหลอดเลือดชดที่หลอดเลือดอาหาร

ตารางที่ 16.2 ข้อห้ามของการปลูกถ่ายตับในเด็ก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 22)

ภาวะหรือโรคที่เป็นข้อห้ามที่แน่นอน

- Hepatocellular carcinoma ที่มีการลุกลามของมะเร็งออกนอกตับและลุกลามอย่างรวดเร็ว
- Generalized extrahepatic malignancy (ยกเว้น hepatoblastoma ที่มีการลุกลามไปที่ปอดเพียงอย่างเดียว)
- การติดเชื้อที่รุนแรงและไม่สามารถควบคุมได้ (uncontrolled systemic infection)
- Severe multisystem mitochondrial disease
- ภาวะตับวายจากยา valproate (valproate-induced liver failure)
- Niemann-Pick disease type C
- ภาวะความดันเลือดปอดสูงจากโรคตับเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อยา (severe portopulmonary hypertension not responsive to medical therapy)

ภาวะหรือโรคที่ไม่ควรได้รับการปลูกถ่ายตับ

- Hepatocellular carcinoma ที่มีการกระจายเข้าในหลอดเลือดดำและไม่ตอบสนองต่อเคมีบำบัด
- Hemophagocytic lymphohistiocytosis
- มีแนวโน้มสูงว่าจะมีปัญหาในการกินยาที่สม่ำเสมอ ถึงแม้ว่าจะได้รับการดูแลและให้คำปรึกษาจากทีมสหวิชาชีพแล้ว
- มีปัญหาทางจิตใจและสังคมอย่างรุนแรงที่ไม่สามารถรักษาได้ (critical circumstances not amenable to psychosocial intervention)

หรือกระเพาะอาหาร (variceal hemorrhage) ท้องมานที่รักษาไม่หาย (intractable ascites) มีการติดเชื้อในช่องน้ำดีแบบกลับซ้ำ หรือติดเชื้อแบคทีเรียในช่องท้องแบบประทุมูมิหลายครั้ง (recurrent cholangitis or episodes of spontaneous bacterial peritonitis) คันจากโรคตับ (pruritus) มีความผิดปกติของสมอง (advancing encephalopathy) หรือมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติที่ไม่สามารถแก้ไขได้ (uncorrectable coagulopathy)

การประเมินก่อนการผ่าตัดและระบบการจัดสรรอวัยวะให้แกผู้ป่วย⁷

การประเมินผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายตับควรทำโดยสหวิชาชีพ ซึ่งประกอบไปด้วย กุมารแพทย์ ระบบทางเดินอาหารและตับ ศัลยแพทย์ วิศวแพทย์ รังสีแพทย์ จิตแพทย์ พยาบาล นักโภชนาการ และนักสังคมสงเคราะห์ เพื่อร่วมกันประเมินความรุนแรงของโรค ภาวะแทรกซ้อน และโรคร่วมอื่น ๆ ด้วย รวมทั้งการตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และ

รังสีวิทยา ซึ่งเมื่อพบปัญหาหรือปัจจัยเสี่ยงต่อการผ่าตัดก็สามารถให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับเรื้อรัง ภาวะทุพโภชนาการ และวัชชีน นอกจากนี้การประเมินสภาพทางจิตใจ รวมทั้งสถานภาพทางสังคมของผู้ป่วยและครอบครัวก็มีความสำคัญมากเช่นเดียวกัน เนื่องจากความสำเร็จในระยะยาวต้องได้รับความร่วมมือที่ดีจากครอบครัว เมื่อผู้ป่วยขึ้นทะเบียนว่าเป็นผู้ป่วยที่รอรับการปลูกถ่ายตับแล้วจะต้องมีการติดตามกับศูนย์ปลูกถ่ายตับอย่างใกล้ชิด มีการประเมินผู้ป่วยเป็นระยะอย่างต่อเนื่องเพื่อพิจารณาทำการปลูกถ่ายตับในเวลาที่เหมาะสมต่อไป

โดยทั่วไปการจัดสรรตับจากผู้บริจาคสมองตายให้แก่ผู้ป่วยเด็กจะอิงตามหลักเกณฑ์เดียวกัน คือ จัดสรรให้กับผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคมากที่สุดก่อน อย่างไรก็ตามนโยบายนี้มีความแตกต่างกันในแต่ละทวีปและยังมีการปรับเปลี่ยนอยู่เสมอ เนื่องจากความขาดแคลนของอวัยวะบริจาค ในปัจจุบันมีการใช้ pediatric end-stage liver disease (PELD) score ซึ่งประกอบด้วยค่าบิลิรูบิน international normalized ratio (INR) อัลบูมิน อายุ และการเติบโตในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปี และใช้ model of end-stage liver disease (MELD) score ซึ่งประกอบด้วยค่าบิลิรูบิน INR และครีเอตินินในเด็กที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ปี มาช่วยในการจัดลำดับผู้ป่วยในกลุ่มโรคเดียวกัน โดยถ้ามีคะแนนที่สูงกว่าควรได้รับการปลูกถ่ายตับก่อน PELD/MELD score ยังมีข้อจำกัดในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังระยะสุดท้ายเนื่องจากตัวแปรในสมการไม่ได้นำเอาภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคตับมาคำนวณด้วย และไม่เหมาะที่จะใช้ในภาวะตับวายเฉียบพลัน มะเร็งตับ หรือโรคเมแทบอลิก

โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันจะถูกจัดเป็นลำดับแรกที่จะได้รับการจัดสรรตับบริจาคทันที ในประเทศไทยการปลูกถ่ายตับในเด็กส่วนใหญ่เป็นจากพ่อหรือแม่สู่ลูก การจัดลำดับว่าผู้ป่วยรายใดควรได้รับการผ่าตัดก่อนนั้นมิได้ขึ้นอยู่กับ PELD/MELD score เพียงอย่างเดียว แต่ใช้การพิจารณาร่วมกันของทีมสหวิชาชีพเป็นหลักเนื่องจากต้องดูความพร้อมของทั้งตัวผู้ป่วยและครอบครัว

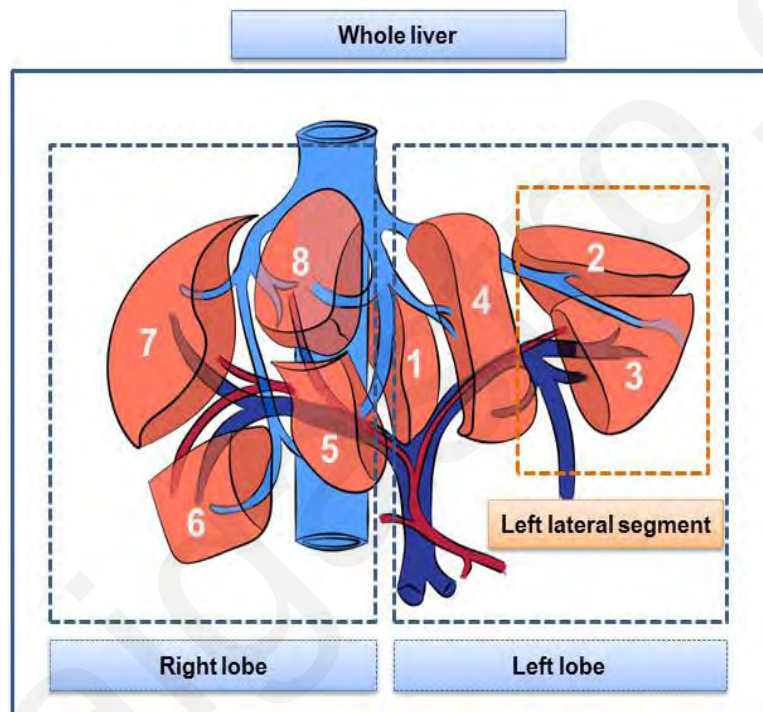
การปลูกถ่ายตับ^{7,23}

ในการผ่าตัดปลูกถ่ายตับต้องพิจารณาเลือกผู้รับบริจาคและตับจากผู้บริจาคให้เหมาะสมกันโดยมีหมู่เลือดที่ตรงกัน (ABO compatible blood group) และขนาดของตับที่เหมาะสม (size matching) โดยทั่วไปมักเลือกผู้ให้ที่มีน้ำหนักตัวใกล้เคียงกับผู้รับและนำตับใหม่ทั้งหมดปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วย (whole liver graft) แต่ตับบริจาคจากผู้ป่วยสมองตายที่เป็นเด็กมีจำนวนน้อยมาก จึงต้องใช้ตับจากผู้ใหญ่แล้วใช้เทคนิคการลดขนาดของตับบริจาคให้เหมาะสมกับผู้รับบริจาคที่เป็นเด็ก (reduced-size liver graft) โดยส่วนใหญ่จะใช้เพียงด้านซ้ายส่วน lateral segment (segment 2,3) ในกรณีที่ตับบริจาคมีคุณภาพที่ดีจะสามารถแบ่งตับเป็น 2 ส่วน (split liver graft) ปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยได้ 2 คน กล่าวคือ ตับข้างขวาซึ่งมีขนาดใหญ่ให้กับผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ และ left lateral segment ให้กับผู้ป่วยเด็ก ลักษณะของ liver graft แสดงไว้ดังรูปที่ 16.1

ปัญหาหลักของการปลูกถ่ายตับ คือ การขาดแคลนอวัยวะจากผู้บริจาคสมองตายโดยเฉพาะประเทศในแถบทวีปเอเชียรวมถึงประเทศไทยซึ่งอาจเนื่องมาจากวัฒนธรรมและความเชื่อทางศาสนา การใช้ตับ

จากผู้บริจาคที่ยังมีชีวิต (living donor) จากพ่อแม่ หรือญาติใกล้ชิด (living-related donor) ทำให้ผู้ป่วย เด็กได้รับการปลูกถ่ายตับได้อย่างรวดเร็วมากขึ้น และ ลดอัตราการเสียชีวิตระหว่างรออวัยวะจากผู้บริจาค สมองตาย ดังนั้นการประเมินความพร้อมก่อนการ ผ่าตัดของผู้บริจาคและผู้รับบริจาคจึงมีความสำคัญ

อย่างยิ่ง โดยการผ่าตัดจะนำเอาตับเพียงส่วน left lateral segment ออกมาให้กับผู้ป่วยเด็ก การผ่าตัด นี้ผู้บริจาคตับมีความปลอดภัยสูง และอัตราการตายต่ำอยู่ที่เพียงร้อยละ 0.2 เท่านั้น ปัจจุบันการปลูกถ่ายตับ แบบ living-related ประสบความสำเร็จมาก มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีหลังปลูกถ่ายมากกว่าร้อยละ 90



รูปที่ 16.1 ชนิด liver graft ตามลักษณะทางกายวิภาคของตับ (whole liver) ที่ถูกแบ่งแบบ Couinaud classification ออกเป็น 8 ส่วน โดยแบ่งเป็น right lobe (segment 5-8), left lobe (segment 1-4), left lateral segment (segment 2-3) ส่วน split liver graft นั้นจะแบ่งออกเป็น extended right lobe (segment 4-8) และ left lateral segment (ดูรูปสีหน้า 366)

ยากกดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression)^{13,24}

การให้ยากกดภูมิคุ้มกันที่เหมาะสมในการปลูกถ่ายตับในเด็กนั้นมีความสำคัญอย่างยิ่ง เนื่องจาก เด็กต้องได้รับยาในระยะยาวตลอดชีวิต (มีเพียงส่วนน้อยที่สามารถหยุดยาได้) ย่อมมีโอกาสที่จะเกิดผล

ข้างเคียงของยาได้มากขึ้นตามไปด้วย เช่น การติดเชื้อ การเกิดมะเร็ง รวมถึงส่งผลกระทบต่อการทำงานของไต และคุณภาพชีวิตในระยะยาว ดังนั้นการใช้ยาต้องมีความสมดุลโดยใช้ขนาดยาต่ำที่สุดที่ยังเพียงพอในการรักษา graft ให้ทำงานได้ดี และทำให้เกิดผล

ข้างเคียงของยาน้อยที่สุด การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายตับมีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบัน ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้บ่อยและสำคัญมีดังต่อไปนี้

1. Tacrolimus เป็นยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor (CNI) ปัจจุบันเป็นยาหลักทั้งในช่วง induction และ maintenance เนื่องจากมีประสิทธิภาพที่สูงกว่า cyclosporine เกือบ 100 เท่า และไม่มีผลข้างเคียงด้านความสวยงาม เช่น gingival hyperplasia และ hirsutism แต่มีผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ ความดันเลือดสูง nephrotoxicity, neurotoxicity, cardiomyopathy, posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจระดับยาในเลือดเพื่อปรับยาให้ได้ระดับที่เหมาะสม โดยต้องการระดับยาสูง 10-12 นาโนกรัม/มล. (trough level) ในช่วง 3 เดือนแรกของการผ่าตัด หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดระดับยาลงจนเหลือประมาณ 3-5 นาโนกรัม/มล. หลังผ่าตัดมานานมากกว่า 1 ปี

2. สเตียรอยด์ เป็นยาสำคัญที่ใช้ในการ induction ร่วมกับ tacrolimus โดยใช้ขนาดสูงในช่วงแรกของการผ่าตัด และค่อย ๆ ลดขนาดลงในช่วง 2 สัปดาห์แรกจนสามารถหยุดยาได้ที่ประมาณ 3-6 เดือน อย่างไรก็ตามเนื่องจากสเตียรอยด์มีผลข้างเคียงมากทั้งในระยะสั้นและระยะยาว จึงมีบางสถาบันที่ใช้ anti-interleukin (IL)-2 receptor antibody (basiliximab) ร่วมกับ tacrolimus ในช่วง induction เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้สเตียรอยด์ (steroid-free immunosuppressive protocol)

3. Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นยากดภูมิคุ้มกัน antiproliferative agent กลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับ azathioprine นำมาใช้เพื่อลดขนาดการใช้ CNI

(CNI-sparing agent) เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่รุนแรงของ CNI โดยเฉพาะในรายที่มีปัญหาเรื่องไต และใช้ในผู้ป่วยที่มี chronic rejection ผลข้างเคียงที่สำคัญของ MMF คือ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร กดการทำงานของไขกระดูก (bone marrow suppression) และไม่แนะนำให้ใช้ในสตรีมีครรภ์ เพราะมีรายงานที่อันตรายต่อทารกในครรภ์ขนาดของยาที่ใช้และระดับยามีความแตกต่างในแต่ละบุคคล (10-40 มก./กก./วัน) ถึงแม้ว่าจะสามารถวัดระดับ mycophenolic acid (MPA) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ MMF ได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงระดับยาที่เหมาะสม

4. Sirolimus (rapamycin) เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide ที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน มักนำมาใช้เพื่อลดผลข้างเคียงของ CNI เช่น ผลต่อไตหรือใช้ในกรณีที่มี chronic rejection นอกจากนี้ sirolimus ยังมีฤทธิ์ antineoplastic effect และถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยเด็กที่ปลูกถ่ายตับจาก hepatoblastoma หรือมะเร็งชนิดอื่น เช่น angiosarcoma ผลข้างเคียงของ sirolimus ที่สำคัญคือ ทำให้แผลผ่าตัดหายช้า พบอุบัติการณ์ของ hepatic artery thrombosis เพิ่มขึ้น และไขมันในเลือดสูง ดังนั้นจึงไม่ควรให้ทันทีหลังผ่าตัด

การดูแลหลังการผ่าตัด^{7,13,23}

การดูแลหลังการผ่าตัดมีความสำคัญต่อผลการรักษา ผู้ป่วยต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยกุมารเวชบำบัดวิกฤต เพื่อป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้อย่างทันท่วงที โดยส่วนใหญ่ถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ จะ

สามารถถอดเครื่องช่วยหายใจได้ภายใน 1-4 วันหลังผ่าตัด เริ่มให้กินได้ภายใน 2-3 วันหลังผ่าตัด การทำงานของตับมักกลับมาสู่ระดับปกติประมาณวันที่ 7 หลังผ่าตัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสภาพของ graft ที่ได้รับภาวะแทรกซ้อนที่ต้องระมัดระวังในการปลูกถ่ายตับสามารถแบ่งออกได้เป็นภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม (surgical complications) และที่ไม่เกี่ยวกับศัลยกรรม (medical complications)

ภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม

1. Primary graft failure (primary non-function) หมายถึงภาวะที่ graft ไม่สามารถทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ มักเกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังผ่าตัด ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ คุณภาพของ graft ซึ่งมักสัมพันธ์กับระยะเวลาการขาดเลือดที่นาน (prolonged ischemic time) ผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงของตับวาย เช่น การแข็งตัวของเลือดผิดปกติมาก มีเลือดออก hepatic encephalopathy เลือดเป็นกรด ค่าการทำงานของตับผิดปกติมาก และช็อก การรักษาทำได้โดยรีบทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับใหม่ทันที อย่างไรก็ตามภาวะนี้พบได้น้อยเพียงร้อยละ 1-2 เท่านั้น

2. การอุดตันของหลอดเลือด อาจเป็นสาเหตุทำให้สูญเสีย graft ได้ มักพบภายใน 30 วันหลังผ่าตัด ในปัจจุบันภาวะแทรกซ้อนจากการอุดตันของหลอดเลือดลดลงเนื่องจากการปรับเทคนิคการผ่าตัดที่ดีขึ้น โดยอุบัติการณ์ของ hepatic artery thrombosis อยู่ที่ประมาณร้อยละ 4-8 และมักพบในเด็กที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 5 กิโลกรัม การรักษาทำได้ด้วยการผ่าตัด thrombectomy หรือให้ยา

ละลายลิ่มเลือด (thrombolysis) ในกรณีที่อุดตันมานานจนเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น biliary stricture, biloma หรือ ติดเชื้อในตับ/กระแสเลือด จำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับใหม่ ส่วน portal vein thrombosis อาจเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกของการผ่าตัด พบได้ประมาณร้อยละ 2-12²⁵ โดยเฉพาะในเด็กที่เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันเนื่องจากอาจมี portal vein hypoplasia อยู่เดิม

3. ภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับทางเดินน้ำดี (biliary complications) ได้แก่ การรั่ว การตีบ หรือ ตันของท่อน้ำดี ซึ่งมักเป็นผลมาจากเทคนิคการผ่าตัด เช่น ในกรณีที่ใช้ reduced-size หรือ split liver graft ทำให้ท่อน้ำดีในตับผู้บริจาคมีโอกาสได้รับอันตรายจากการผ่าตัดหรือจากการขาดเลือดมากขึ้น การรั่วของน้ำดีส่วนใหญ่มักจะหายได้เองด้วยการรักษาแบบประคับประคอง (conservative treatment) แต่ในกรณีที่การรั่วมากเกิดการอักเสบในช่องท้อง (bile peritonitis) พิในท่อน้ำดี (biliary abscess) หรือติดเชื้อในกระแสเลือดจำเป็นต้องทำการผ่าตัดเพื่อแก้ไข การตีบของท่อน้ำดีอาจเกิดได้หลังผ่าตัดมาแล้วเป็นปี ซึ่งผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการติดเชื้อของท่อน้ำดีกลับซ้ำ ค่าการทำงานของตับผิดปกติหรือมีการโป่งพองของท่อน้ำดี (bile duct dilatation) สามารถทำการรักษาโดยการขยายด้วย balloon หรือ biliary stent และถ้าไม่สำเร็จอาจมีความจำเป็นต้องผ่าตัดแก้ไข

4. ลำไส้ทะลุ (bowel perforation) โดยทั่วไปพบได้ไม่บ่อย ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ได้รับการผ่าตัด Kasai มาแล้ว อุบัติการณ์จะเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 15²⁶



ภาวะแทรกซ้อนที่ไม่ใช่ทางศัลยกรรม^{27,28}

1. การติดเชื้อ (infection) เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตหลังการผ่าตัด เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) และเชื้อฉวยโอกาสต่าง ๆ (opportunistic infection) การติดเชื้อแบคทีเรีย (gram-negative enteric organisms, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) เกิดขึ้นได้ทันทีหลังการผ่าตัดเช่นเดียวกับเชื้อรา (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) โดยถ้าติดเชื้อในกระแสเลือดก็จะมีโอกาสเสียชีวิตที่เพิ่มสูงขึ้น ควรสงสัยการติดเชื้อราในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีไข้ เม็ดเลือดขาวสูงถึงแม้ว่าจะได้รับ broad-spectrum antibiotics แล้วก็ตาม ส่วนเชื้อไวรัส Epstein-Barr virus (EBV) และ cytomegalovirus (CMV) มักพบหลังผ่าตัดไปแล้วเป็นสัปดาห์ขึ้นไป ทั้งนี้ความเสี่ยงของการติดเชื้อขึ้นอยู่กับสภาวะการติดเชื้อของทั้งผู้บริจาคตับและผู้รับ เช่น ถ้าผู้ให้เคยมีการติดเชื้อมาก่อนในขณะที่ผู้รับบริจาคไม่เคยมีการติดเชื้อจะมีโอกาสสูงที่ติดเชื้อหลังการผ่าตัด เป็นต้น การรักษาสามารถทำได้ตั้งแต่เริ่มให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อทั้งแบคทีเรีย ไวรัส และเชื้อรา การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะมักขึ้นอยู่กับลักษณะของเชื้อและการดื้อยาในแต่ละโรงพยาบาล ส่วนใหญ่ยาป้องกันมักประกอบด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam, acyclovir, nystatin (หรือ fluconazole) และ trimethoprim-sulfamethoxazole ส่วนการให้ยาป้องกันสำหรับ EBV และ CMV นั้นยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน แต่จำเป็นต้องมีการติดตามเฝ้าระวังการติดเชื้อเป็นระยะ เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมได้อย่างทันเวลาที่โดยพิจารณาให้ยาที่ตรงกับเชื้อนั้น ๆ

2. ปฏิกริยาการปฏิเสธตับ (rejection) การปฏิเสธตับแบบเฉียบพลัน (acute cellular rejection, ACR) พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 30-60 และมักเกิดขึ้นในช่วงเดือนแรก ๆ หลังการผ่าตัด อุบัติการณ์ขึ้นอยู่กับยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ สามารถพบได้หลังการผ่าตัดแล้วเป็นปี (late acute rejection) โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ แต่ตรวจพบจากการการทำงานของตับที่ผิดปกติ บางรายอาจมีอาการไข้ ตัวเหลือง การวินิจฉัยทำได้ด้วยการตรวจชิ้นเนื้อตับ พบลักษณะของการอักเสบของหลอดเลือดและท่อน้ำดี (รูปที่ 4.18) การรักษาด้วยสเตียรอยด์ขนาดสูงระยะเวลาล้น ๆ (ประมาณ 3 วัน) และปรับยากดภูมิคุ้มกันให้เหมาะสมใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยประมาณร้อยละ 80 ส่วนกลุ่มที่ไม่ตอบสนองอาจจำเป็นต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพสูงมากขึ้น เช่น anti-thymocyte globulin

การปฏิเสธตับแบบเรื้อรัง (chronic rejection) พบได้ร้อยละ 8-32 เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้สูญเสีย graft มักสัมพันธ์กับระดับยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่เหมาะสม ซึ่งอาจเกิดจากการกินยาที่ไม่สม่ำเสมอ ผู้ป่วยมีอาการเหลืองมากขึ้น คัน ตรวจพบการทำงานของตับผิดปกติ ตรวจชิ้นเนื้อตับอาจพบว่ามี bile duct loss และ arteriopathy การรักษาโดยการปรับเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันอาจใช้ได้ผลในบางราย แต่ส่วนใหญ่ไม่ตอบสนองและจำเป็นต้องปลูกถ่ายตับใหม่

3. Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) การเกิดโรคโดยส่วนใหญ่มีความสัมพันธ์กับเชื้อไวรัส EBV เป็นกลุ่มโรคที่มีความรุนแรงได้หลากหลายตั้งแต่ benign lymphoid hyperplasia จนถึง malignant lymphoma ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้นถ้าหากได้รับยากด

ภูมิคุ้มกันระดับสูง เคยได้รับยา anti-thymocyte globulin หลายครั้ง และไม่เคยติดเชื้อ EBV มาก่อน การปลูกถ่ายตับ (primary infection) PTLD มักเกิดที่ reticuloendothelial system และ liver graft ดังนั้นจึงต้องตรวจร่างกายอย่างละเอียดเพื่อดูว่ามีต่อมน้ำเหลือง ต่อมนทอนซิล และต่อมอะดีนอยด์โตหรือไม่ ร่วมกับการตรวจระดับ EBV ในเลือดเป็นระยะ การตรวจทางรังสีวิทยา (เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือเอ็มอาร์ไอ) ในตำแหน่งที่สงสัยรอยโรค บางสถาบันอาจตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทั้งร่างกาย (total body CT scan: head to pelvis) เพื่อดูการกระจายของโรค และการเปลี่ยนแปลงของขนาดรอยโรคที่สามารถตรวจชิ้นเนื้อ (tissue biopsy) ได้ การวินิจฉัยโดยดูจากลักษณะของเซลล์ การย้อมติด EBV-encoded RNA (EBER) (รูปที่ 4.16) และการย้อม immunohistochemical staining การรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค โดยทั่วไปการรักษาแรก คือ ลดระดับยากดภูมิคุ้มกันให้ต่ำที่สุดเท่าที่ทำได้หรือหยุดยาในบางราย แต่ถ้าไม่ตอบสนองควรพิจารณารักษาด้วย anti-CD 20 monoclonal antibody (rituximab) หรือเคมีบำบัด (cyclophosphamide และเพรดนิโซโลน)

4. โรคที่เป็นกลับซ้ำหลังปลูกถ่ายตับ ในเด็กพบได้ไม่บ่อยเนื่องจากข้อบ่งชี้ส่วนใหญ่ คือ โรคท่อน้ำดีตีตัน แต่สามารถพบได้ประมาณร้อยละ 25-40 ในกลุ่มที่ปลูกถ่ายตับเนื่องจากภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเองและร้อยละ 10 ใน primary sclerosing cholangitis นอกจากนี้ยังมีรายงานการเป็นกลับซ้ำหลังปลูกถ่ายตับในผู้ป่วย progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 และ giant cell hepatitis in association with autoimmune

anemia และในมะเร็งตับ (hepatoblastoma และ hepatocellular carcinoma)

5. De novo autoimmune hepatitis ภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเองเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเองต่อตับตนเอง (autoimmune liver disease) มาก่อนการปลูกถ่ายตับ จึงไม่นับเป็นการเป็นกลับซ้ำ แต่ถือเป็นโรคที่เกิดขึ้นใหม่ โดยผู้ป่วยมีลักษณะของตับอักเสบร่วมกับการตรวจพบ autoantibodies ได้แก่ anti-nuclear antibody (ANA), anti-smooth muscle antibody (SMA), anti-liver kidney microsomal antibodies (LKM) ในเลือด พบได้ประมาณร้อยละ 2-3 ถึงแม้ว่ายังไม่ทราบสาเหตุของการเกิดที่ชัดเจน แต่ผู้ป่วยมักตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์หรือ azathioprine เช่นเดียวกับการรักษาภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเองทั่วไป

6. การอักเสบและการเกิดพังผืดของตับ (graft hepatitis and fibrosis) จากการศึกษาโดยการตรวจชิ้นเนื้อตับที่ 5 และ 10 ปี หลังปลูกถ่ายตับ พบว่ามี graft hepatitis ร้อยละ 43 และเพิ่มเป็นร้อยละ 60 ตามลำดับ graft fibrosis ก็เช่นเดียวกัน คือ ยิ่งพบมากขึ้นตามระยะเวลาที่นานขึ้น เมื่อทำการวิเคราะห์ตัวแปรพหุ (multivariate analysis) พบว่าการตรวจพบ autoantibody เป็นเพียงปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับการเกิดตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งสาเหตุของการอักเสบและการเกิดพังผืดของตับนี้ยังไม่ทราบชัดเจน แต่เนื่องจากความผิดปกตินี้ตอบสนองต่อการเพิ่มระดับยากดภูมิคุ้มกัน จึงสันนิษฐานว่าอาจเป็นรูปแบบหนึ่งของการปฏิเสธตับแบบเรื้อรังหรือ de novo autoimmune hepatitis²⁹



7. ภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจสัมพันธ์กับการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น อาการชัก (พบได้ร้อยละ 10) มักเกิดจาก posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) พบบ่อยในช่วงสัปดาห์แรก ๆ หลังผ่าตัด มักสัมพันธ์กับการได้รับ CNI ขนาดสูง และระดับแมกนีเซียมต่ำ ส่วนใหญ่มักหายได้ด้วยการรักษาด้วยยากันชักช่วงสั้น ๆ และมักไม่ก่อให้เกิดอาการชักเรื้อรัง ภาวะแทรกซ้อนอื่นที่อาจพบในระยะยาว ได้แก่ ไตทำงานเลวลง โรคเบาหวาน โรคความดันเลือดสูง ไขมันสูงในเลือด โรคอ้วน กลุ่มอาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome) การแพ้อาหาร แพ้ทางผิวหนัง หรือ eosinophilic gastrointestinal disease และการเจริญเติบโตช้า เป็นต้น ดังนั้นจึงมีความสำคัญในการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดที่น้อยที่สุดที่สามารถรักษาได้แต่ลดผลข้างเคียงของยาให้ได้มากที่สุด มีการติดตามเฝ้าระวังร่วมกับปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (lifestyle modification) เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

ประสิทธิภาพของการปลูกถ่ายตับและคุณภาพชีวิต^{4,13,28,30}

ปัจจุบันอัตราการรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับในเด็กดีขึ้นมากเมื่อเทียบกับในอดีต โดยในกรณีที่เป็นการผ่าตัดที่ไม่ฉุกเฉินมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี มากกว่าร้อยละ 90 และในกลุ่มนี้จะมีอัตราการรอดชีวิตต่อไปที่ 5 ปี ร้อยละ 86 ที่ 10 ปี ร้อยละ 82 และที่ 20 ปี ร้อยละ 66 ส่วนในกลุ่มที่ต้องผ่าตัดแบบเร่งด่วนเนื่องจากตับวายเฉียบพลันจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าคือ ประมาณร้อยละ 75 หลังผ่าตัด 1 ปี ซึ่งสาเหตุของการเสียชีวิตในระยะหลังมักมาจากการเป็นกลับซ้ำของโรคมาเร็งระดับ PTLD และไม่กินยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่อง (noncompliance)

ปัญหาที่เกี่ยวกับเทคนิคการผ่าตัดและยากดภูมิคุ้มกันได้รับการแก้ไขและมีการพัฒนาที่ดีขึ้น ทำให้อัตราการรอดชีวิตในช่วงแรกดีขึ้นมาก ปัญหาที่สำคัญในขณะนี้ คือ ภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ นอกจากปัญหาที่เกี่ยวกับสุขภาพทางร่างกายดังที่ได้กล่าวมาแล้วนั้น คุณภาพชีวิตสภาพจิตใจ และสังคมก็เป็นประเด็นที่สำคัญอย่างยิ่งจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ (health-related quality of life, HRQoL) ที่ด้อยกว่าเด็กปกติทั่วไปเล็กน้อย แต่ดีกว่าหรือเทียบเท่ากับเด็กโรคเรื้อรังอื่น ๆ เช่น โรคตับเรื้อรัง เบาหวาน โรคหัวใจ และยังพบว่าเด็กที่ได้รับการผ่าตัดตั้งแต่อายุน้อยที่มาติดตามการรักษาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานและมีความภูมิใจในตนเองสูง (high self-esteem) นั้นจะมี HRQoL ที่ดี ส่วนในด้านจิตใจและสังคมเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจะด้อยกว่าเด็กปกติทั่วไป โดยเฉพาะที่เกี่ยวกับการเรียน (school functioning) ซึ่งอาจเป็นผลสืบเนื่องจากตัวโรคและสภาพร่างกายตั้งแต่มานาน ผ่าตัด เช่น โรคเมแทบอลิกที่มีผลต่อสมอง ภาวะทุพโภชนาการ encephalopathy และการที่ต้องหยุดเรียนบ่อย ๆ อย่างไรก็ตามพบว่า หลังผ่าตัดไปแล้ว 20 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 90 จบมัธยมปลายและร้อยละ 50 เรียนระดับอุดมศึกษาได้ ซึ่งหมายถึงมีการพัฒนาที่ดีขึ้น ซึ่งปัจจัยหลักที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย คือ การดูแลเอาใจใส่ในครอบครัว การวางแผนการดูแลที่ต่อเนื่องจากเด็กสู่ผู้ใหญ่มีความสำคัญ และควรเริ่มตั้งแต่อายุประมาณ 10-11 ปี เพื่อให้สอดคล้องกับพัฒนาการของเด็ก รวมทั้งสร้างความพร้อมความเข้าใจเกี่ยวกับเกี่ยวกับตัวโรคและการรับผิดชอบตนเองให้แก่ผู้ป่วยต่อไป

สรุป

การปลูกถ่ายตับในเด็กเป็นการรักษาที่ดีที่สุดที่ทำให้ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง ตับวายเฉียบพลัน และโรคเมแทบอลิกอื่น ๆ มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้นมาก อย่างไรก็ตามในปัจจุบันการปลูกถ่ายตับยังมีภาวะแทรกซ้อนที่ตามมาได้มากมายในด้านสุขภาพทาง

ร่างกายและจิตใจ จึงมีความจำเป็นต้องวางแผนเตรียมความพร้อมสำหรับผู้ป่วย ครอบครัว ร่วมกันกับทีมสหวิชาชีพในการดูแลต่อเนื่องเพื่อให้มีคุณภาพชีวิตที่ดี การวิจัยในอนาคตมุ่งเน้นการพัฒนายากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพดี ผลข้างเคียงน้อย และจนถึงสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันได้ในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Starzl TE. The long reach of liver transplantation. *Nat Med* 2012;18:1489-92.
2. Berg CL, Steffick DE, Edwards EB, Heimbach JK, Magee JC, Washburn WK, et al. Liver and intestine transplantation in the United States 1998-2007. *Am J Transplant* 2009;9:907-31.
3. Dommergues JP, Letierce A, Gravereau L, Plainguet F, Bernard O, Debray D. Current lifestyle of young adults after liver transplantation during childhood. *Am J Transplant* 2010;10:1634-42.
4. Duffy JP, Kao K, Ko CY, Farmer DG, McDiarmid SV, Hong JC, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation: analysis of 20-year survivors. *Ann Surg* 2010;252:652-61.
5. Kim WR, Stock PG, Smith JM, Heimbach JK, Skeans MA, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 1:73-102.
6. Jensen KM, Alonso MH, Nathan JD, Ryckman FC, Tiao GM, Balistreri WF. Liver transplantation in children: indications and surgical aspects. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press;2014. p.760-72.
7. Devictor D, Tissieres P; Bicêtre Hospital Pediatric Transplant Group. Pediatric liver transplantation: where do we stand? Where we are going to? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:629-41.
8. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant* 2013;13:1830-9.
9. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2017;17 Suppl 1:174-251.
10. Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:342-52.
11. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009;374:1704-13.
12. Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ. Biliary atresia: indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care. *Liver Transpl* 2017;23:96-109.
13. Kelly DA, Muiesan P. Liver transplantation. In: Kelly DA, editor. *Disease of the liver and biliary system in children*. 4th ed. West Sussex: Blackwell Publishing Ltd; 2017.p.512-36.

14. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992;340:813-7.
15. Heubi JE, Bove KE, Setchell KDR. Oral cholic acid is efficacious and well tolerated in patients with bile acid synthesis and Zellweger spectrum disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:321-6.
16. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441-8.
17. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock H. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:17-23.
18. Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: a curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015;62 (1 Suppl):S112-20.
19. Kulkarni S, Perez C, Pichardo C, Castillo L, Gagnon M, Beck-Sague C, et al. Use of Pediatric Health Information System database to study the trends in the incidence, management, etiology, and outcomes due to pediatric acute liver failure in the United States from 2008 to 2013. *Pediatr Transplant* 2015;19:888-95.
20. Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR, Weverling GJ, Plaschkes J, Perilongo G, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 2005;23:1245-52.
21. Khan AS, Brecklin B, Vachharajani N, Subramanian V, Nadler M, Stoll J, et al. Liver transplantation for malignant primary pediatric hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 2017;225:103-13.
22. Squires RH, Ng V, Romero R, Ekong U, Hardikar W, Emre S, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014;60:362-98.
23. Kohli R, Cortes M, Heaton ND, Dhawan A. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child* 2018;103:192-8.
24. Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: unique aspects. *Liver Transpl* 2017;23:244-56.
25. Jensen MK, Campbell KM, Alonso MH, Nathan JD, Ryckman FC, Tiao GM. Management and long-term consequences of portal vein thrombosis after liver transplantation in children. *Liver Transpl* 2013;19:315-21.
26. Vilca-Melendez H, Heaton N. Paediatric liver transplantation: the surgical view. *Postgrad Med J* 2004;80:571-6.
27. Miloh T. Medical management of children after liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:474-9.
28. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:798-825.
29. Evans HM, Kelly DA, McKiernan PJ, Hübscher S. Progressive histological damage in liver allografts following pediatric liver transplantation. *Hepatology* 2006;43:1109-17.
30. Alonso EM, Limbers CA, Neighbors K, Martz K, Bucuvalas JC, Webb T, et al. Cross-sectional analysis of health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr* 2010;156:270-6.

ดัชนี

ก

กรดกลูคูโรนิค	16, 30
กรดไขมัน	15
กรดน้ำดี	8, 21, 305
ทุติยภูมิ	13
ปฐมภูมิ	13, 134
กระดุกอ่อน	129, 134
กล้ามเนื้อดิ่งตัวน้อย	113, 126, 132
กล้ามเนื้อสลาย	118
กลุ่มอาการเมแทบอลิก	166, 326
กลูตาไทโอน	13, 16, 226
การแข็งตัวของเลือด	110, 219, 229, 255, 282
กาแล็กโทส	118, 267
เกล็ดเลือดต่ำ	86, 157, 171
ไกลโคเจน	117, 128

ค

ความดันพอร์ทัลสูง	104, 123, 255, 282
ความดันเลือดปอดสูง	318
คอรัติซอล	90
คอเลสเทอรอล	13, 21, 87, 115

จ

เจาะท้อง	86, 294
เจาะเนื้อตับ	82, 279

ข

ซ็อก	254, 300
ซัก	87, 120, 126, 134, 264

ช

ซิฟิลิส	77, 81, 87
---------	------------

ด

ต่อกระຈก	86, 127, 266
ตับแข็ง	126, 164, 193, 210, 276
ตับคั่งไขมัน	145, 162, 167, 227
ตับโต	22, 120, 182
ตับวายเฉียบพลัน	22, 75, 110, 193, 217, 230, 253, 314
ตับอ่อนอักเสบ	89, 255, 262
ตับอักเสบ	
จากภูมิต้านทานตนเอง	25, 177, 183, 208, 267
เฉียบพลัน	210, 225
เรื้อรัง	226
ตัวเหลือง	84, 96, 120, 182, 266
ติดเชื้อ	77, 166, 181, 214, 256, 296, 324
ไตวาย	27, 113, 151, 269, 299

ถ

ถ่ายเปลี่ยนเลือด	137, 266
------------------	----------

ท

ท้องมาน	17, 79, 118, 261, 292
ท้องร่วง	77, 112, 180, 232, 305
ท่อน้ำดีตีบตัน	27, 75, 96, 276, 325
ท่อน้ำดีโป่งพอง	37, 77, 84
ท่อน้ำดีอักเสบ	84
ท่อน้ำดีอุดตัน	79, 86
ทุพโภชนาการ	28, 104, 166, 306, 326
ไทรกลีเซอไรด์	21, 87, 115, 260
ไทรอยด์	90

ธ

ธาลัสซีเมีย	45
-------------	----

น

น้ำดีคั่ง	21, 74, 111, 316
นิ้วม้าม	22, 277, 301
เนื้องอกตับ	238

บ

บิลิรูบิน	30, 74, 158, 273, 277
เบาหวาน	27, 167, 214, 326

ป

ปอดบวมน้ำ	263, 302
ปอดอักเสบ	87
ปลูกถ่ายตับ	107, 156, 193, 269, 314

พ

พังผืด	126, 133, 165, 219
--------	--------------------

ฟ

ฟรักโทส	12, 117, 120
---------	--------------

ภ

ภาวะขาดไทรอยด์	77
ภาวะต้านอินซูลิน	16, 164, 169
ภาวะเลือดเป็นกรด	112

ม

มะเร็งเซลล์ตับ	89, 187, 238, 282, 309
มะเร็งท่อน้ำดี	89
ม้ามโต	22
เม็ดเลือดแดงแตก	22, 182, 202

ย

ยูเรีย	130, 257
เยื่อช่องท้องอักเสบ	35

ร

ระบบไหลเวียนลำไส้-ตับ	5, 13
โรคตับเมแทบอลิก	75, 81, 109, 230
โรคตับเรื้อรัง	151, 276, 326

โรคมุมนิทันทานต่อตบตนเอง	22, 166, 208, 256
โรคเมแทบอลิก	22, 86, 128, 254, 316
โรควิลสัน	66, 142, 166, 254, 277

ล

เลือดจาง	86, 113, 148, 215, 292
----------	------------------------

ว

วิตามิน	25, 92, 104, 178, 308
เวชศาสตร์นิวเคลียร์	82
ไวรัสตับอักเสบบี	
ซี	25, 68, 170, 197, 281
ดี	178, 196
บี	68, 155, 178, 182, 260
อี	178, 181
เอ	81, 91, 177

ส

สติปัญญาบกพร่อง	86, 119, 122, 131
สแตียรอยด์	27, 123, 166, 193, 322
สมองบวม	133, 255, 262, 264
ไส้เลื่อนสะดือ	79, 90, 241

ห

หลอดเลือดดำขอด	277
หลอดเลือดดำพอร์ทัล	2, 4, 6
หลอดเลือดดำเฮพาทิค	7, 39
หลอดเลือดแดงเฮพาทิค	6
หูหนวก	86, 89, 122

อ

อัลตราซาวนด์	36, 83, 167
อัลบูมิน	28, 115, 154, 225, 282
อ้วน	22
อาการทางสมองจากโรคตับ	255, 276, 282, 295
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์	42, 167, 242, 277
เอ็มอาร์ไอ	43, 167, 244
แอมโมเนีย	21, 135, 255, 265, 277

Index

A

Abdominal paracentesis 86, 265, 294
Acanthosis nigricans 165, 170
Acetaminophen 133, 222, 255, 315
Acidemia
 isovaleric 129
 methylmalonic 129, 315, 317
 propionic 129, 315, 317
Acidosis 110, 135, 229, 261, 271
Acute liver failure 253, 314
Acute respiratory distress syndrome 255
Acylcarnitine 111, 136
Addison disease 211
Adrenal insufficiency 90
Alagille syndrome 49, 76, 278, 317
 α -Fetoprotein 4, 111, 191, 200, 242, 309
Alkaline phosphatase 23, 80, 129, 154, 267
Amanita phalloides 269
Aminotransferase
 alanine 4, 24, 80, 153, 219
 aspartate 21, 80, 222, 298
Ammonia 81, 111, 230
Anti-nuclear antibody 32, 168, 213, 228, 260
Anti-smooth muscle antibody 32, 210, 228, 260, 325
Anti-soluble liver antigen antibody 210, 213
Anti-thymocyte globulin 324
Apoceruloplasmin 143, 150
Apoptosis 53, 164, 277

Arrhythmia 113, 300
Ascites 17, 86, 105, 262, 298
Asplenia 80
Asterixis 257
Ataxia 121, 125, 242
Atelectasis 294
Autoimmune
 hepatitis 32, 166, 177, 208, 254
 liver disease 22, 208, 325
 sclerosing cholangitis 210

B

Bacterial translocation 292, 297
Ballooning degeneration 55
Behcet disease 211
Benzodiazepine 263
Bile acid
 primary 13, 134, 267, 287
 secondary 11, 241, 287, 296
Bile canaliculi 3, 30, 54, 101, 143
Bile salt export pump 14, 89, 240
Bile sludge 80
Biliary ascites 86
Biliary atresia 39, 61, 79, 96, 314
Bilirubin glucuronide 15
Biliverdin 15, 30
Budd-Chiari syndrome 25, 260, 285, 293, 315
Butterfly vertebrae 87, 230

C

Calcineurin inhibitor 322

Canals of Hering 3, 17, 54, 64

Caput medusae 293

Cardiomyopathy 110, 132, 278

 cirrhotic 282, 303

Caroli disease 3, 85, 278

Cataract 79

 sunflower 146, 148

Cavernous transformation 39, 277

Celiac disease 211

Central vein 2, 51, 60, 70

Cerebral edema 255, 263

Ceruloplasmin 12, 32, 149, 260

Chenodeoxycholic acid 13, 127, 134

Cherry-red spot 79, 121

Child-Pugh classification 282

Cholangiography

 intraoperative 82, 99, 101

 percutaneous transhepatic 85, 94

Cholangiopancreatography

 endoscopic retrograde 44, 82, 101, 212, 230

 magnetic resonance 35, 82, 167, 212, 277

Cholangitis 27, 76, 84, 102, 278

Choledochal cyst 31, 76, 84, 277

Choledocholithiasis 76

Cholestasis

 benign recurrent intrahepatic 15

 extrahepatic 23

 intrahepatic 31

 neonatal 74, 98, 123

 physiologic 31

 progressive familial intrahepatic 14, 65, 77, 240,

305

Cholesteryl ester storage disease 120, 124

Cholic acid 13, 127, 267, 316

Chorioretinitis 79, 86

Cirrhosis

 biliary 27, 55, 60, 151, 211

 compensated 22, 281

 cryptogenic 315

 decompensated 16, 281

 macronodular 67

 micronodular 64, 116

 primary biliary 27, 151

Citrullinemia 110, 131, 315

Coagulopathy 29, 242, 276, 306, 319

Complement 12, 209, 294

Computed tomography 35

Congenital disorder of glycosylation 110, 124

Congenital hepatic fibrosis 3, 125

Constrictive pericarditis 278, 284

Continuous veno-venous hemodialysis 131

Continuous veno-venous hemofiltration 131, 264

Controlled attenuation parameter 167

Coombs test 148

Copper 3, 143

C-reactive protein 12

Creatine phosphokinase 22

Crigler-Najjar syndrome 15, 315

Crohn disease 45, 114, 214

Cystic fibrosis 76, 214

Cytochrome 4, 16, 32, 223, 229

Cytomegalovirus 67, 86, 97, 230, 324

D

Deoxycholic acid 13

Detoxification 11, 223, 241, 266

Disseminated intravascular coagulation	29, 264
Doll-like facies	112
D-penicillamine	142, 316
Drug Hypersensitivity Syndrome	226
Drug-induced liver injury	222
Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms	226
Dubin-Johnson syndrome	15, 31
Ductal plate	3
Ductopenia	60
Dysostosis multiplex	120

E

Echocardiography	81
Endoscopic variceal ligation	289
sclerotherapy	289
End-stage liver disease	217, 276, 314
Enterohepatic circulation	5, 13, 30, 74, 234
Enzyme replacement therapy	121
Epstein-Barr virus	68, 230, 260, 324
Exchange transfusion	137, 264
Extrahepatic portal vein obstruction	283, 291

F

Fanconi-Bickel syndrome	110
Fanconi syndrome	113, 143
Fatty acid	
very-long-chain	111, 127
Fatty acid oxidation defect	109, 135, 277
Fatty degeneration	127

Fatty liver	22, 77, 110, 162, 278
Ferritin	111, 260
Fetor hepaticus	257
Fibrinolysis	12
Fibrosis	43, 56, 99, 116, 163, 277
Focal nodular hyperplasia	249

G

γ -Glutamyltransferase	5, 27, 89, 211, 277
Galactitol	118
Galactosemia	77, 91, 119, 137, 266
Gallstone	76
Gaucher disease	56, 116, 278
Gestational alloimmune liver disease	77, 260
Gilbert syndrome	15
Glomerulonephritis	211
Gluconeogenesis	12, 116, 164, 255, 308
Glutathione	13, 30, 223
Glycogenolysis	12, 112
Glycogen storage disease	22, 117, 278, 315
Gout	113
Graves disease	211
Growth hormone	16

H

Hemangioendothelioma	239
Hemangioma	43, 239, 249
Hemodialysis	131, 266
Hemofiltration	137, 263
Hemolysis	21, 119, 148
Hemolytic anemia	145, 180, 305
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	261
Hemostasis	29, 306

Hepatic adenoma 46, 115, 123
Hepatic encephalopathy 17, 155, 255, 295, 323
Hepatitis
 autoimmune 166, 177, 208
 chronic 67, 187, 213
 ischemic 22
 neonatal 3, 76, 90, 99, 315
Hepatoblastoma 36, 69, 240, 317
Hepatocellular carcinoma 56, 89, 163, 187, 318
Hepatopulmonary syndrome 104, 282, 290,
 301
Hepatorenal syndrome 255, 271, 299,
Hepatotoxicity 224
Hereditary fructose intolerance 22, 77, 110, 137,
 278
Herpes simplex virus 56, 86, 230, 254, 269
Hunter syndrome 122
Hurler syndrome 122
Hydrocephalus 86
Hydrops fetalis 110, 122
Hyperbilirubinemia
 conjugated/direct 74, 134, 234
 unconjugated/indirect 14, 31, 74, 90, 298
Hypersplenism 29, 104, 123, 277, 306
Hyperventilation 264
Hypoglycemia 125
Hypoparathyroidism 211
Hypothyroidism 25, 77, 114, 230
Hypotonia 90, 113, 118
Hypoxia 114, 264

I

Idiopathic thrombocytopenia 211

Immunoglobulin 210, 260, 269
Inborn errors of bile acid synthesis 80, 110
Inborn errors of metabolism 76
Inflammatory bowel disease 114, 210
Inspissated bile plug syndrome 76
Insulin-like growth factor 16
Insulin resistance 16, 164
Interface hepatitis 53, 70, 208
International normalized ratio 80, 158, 253, 320
Intracranial calcification 86
Intracranial hypertension 172, 263
Intrauterine growth retardation 86, 126

J

Jaundice
 breast milk 74
 cholestatic 74, 96

K

Kasai operation 76, 83, 106, 316
Kayser-Fleischer rings 143
Ketogenesis 11
Kyphoscoliosis 121

L

Lactic acidosis 110, 229, 271
Lipogenesis 11
Lipoprotein
 high-density 115, 166
 low-density 115
 very-low-density 12

Lithocholic acid	13
Liver stiffness	280
Liver transplantation	208, 248, 314
Liver tumor	238, 314
Lymphoma	239, 257, 324
Lysosomal acid lipase deficiency	124
Lysosomal storage disorder	110, 116

M

Magnetic resonance imaging	35, 167, 260
Magnetic resonance spectroscopy	167
Malabsorption	28, 292
Malnutrition	306
Mesenchymal hamartoma	242
Meso-Rex shunt	287, 292, 303
Metabolic liver disease	109, 230
Metabolic syndrome	166, 326
Metallothionein	143, 156
Micropenis	79, 90
Mitochondrial disorder	77, 109, 277
Mitochondrial respiratory chain disorder	125
Mucopolidoses	121
Mucopolysaccharidoses	122
Multinucleated giant cell	63, 82, 269
Mutation analysis	83, 111, 152
Myopathy	21, 113, 182

N

N-acetylcysteine	232, 262
Necrotizing enterocolitis	90

Neonatal hemochromatosis	111, 254, 268, 315
Neonatal intrahepatic cholestasis	80, 133
caused by citrin deficiency	
Nephrocalcinosis	115, 148
Nephrotic syndrome	28
Neutropenia	112, 118
Next-generation sequencing	111, 259
Niemann-Pick disease	56, 79, 110, 123, 319
Nonalcoholic fatty liver disease	22, 162, 214
Nonalcoholic steatohepatitis	32, 162, 167
Nosocomial infection	324

O

Omphalitis	283
Opportunistic infection	324
Organic acidemia	109, 130, 137
Osteopenia	113
Osteoporosis	115, 147, 308

P

Palmar erythema	211, 277
Panhypopituitarism	76, 79, 169
Parenteral nutrition	76, 315
Patent ductus arteriosus	86
Paucity of interlobular bile duct	87
Pericardial effusion	125
Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody	210
Peritoneal dialysis	131, 137
Peritonitis	35, 292, 323
biliary	85
spontaneous bacterial	282, 297, 319
Phospholipid	14, 29

Piecemeal necrosis 53, 190
 Plasmapheresis 264
 Pleural effusion 302
 Pneumoperitoneum 35
 Polycystic kidney disease 280
 Polysplenia 6, 80, 98
 Porta hepatis 5, 62, 102
 Portal hypertension 39, 98, 168, 283, 316
 Portal system 30, 283
 Portal tract 2, 11, 54, 64, 99
 Portal vein 4, 39, 70, 102, 286
 Portal vein thrombosis 40, 277, 292
 Portopulmonary hypertension 282, 303, 318
 Portosystemic shunt 39, 291, 303
 Posterior embryotoxon 79, 87, 230
 Posttransplant lymphoproliferative disorder 40, 322
 Protein-losing enteropathy 125
 Prothrombin time 29, 80, 128, 212, 259, 308
 Pruritus 305, 319
 Pulmonary artery stenosis 86
 Pulmonary edema 263, 302
 Pulmonary hypertension 123, 284

R

Reducing substance 119, 135
 Rejection
 acute cellular 69, 71, 324
 chronic 324
 Respiratory chain disorder 110, 270
 Retinitis pigmentosa 125
 Reye syndrome 28, 127, 257, 270
 Rhabdomyolysis 22, 118, 132
 Rickets 113, 129, 309

Rubella 77, 86

S

Scintigraphy 47, 82, 100
 Sclerosing cholangitis
 autoimmune 210
 primary 27, 55, 63, 214, 230
 Sepsis 60, 77, 80, 255
 Septicemia 80, 128
 Septo-optic dysplasia 77, 90
 Short bowel syndrome 90
 Sinusoidal obstruction syndrome 226
 Sjogren syndrome 211
 Small intestinal bacterial overgrowth 29, 165, 296
 Small for gestational age 77
 Snuffle 87
 Space of Disse 10, 16, 30, 292
 Spherocytosis 77
 Sphincter of Oddi 8
 Spider nevi 22, 211, 277
 Splenorenal shunt 40, 289
 Steatorrhea 98, 121, 134
 Steatosis
 macrovesicular 59, 67, 227
 microvesicular 12, 59, 128, 227
 Stellate cell 10
 Stercobilin 15, 30
 Succinylacetone 81, 111, 129, 135, 267
 Syndrome of inappropriate
 antidiuretic hormone 265
 Systemic inflammatory
 response syndrome 255



T

Thyroxine	16, 80
Tight-junction protein	77, 79
Toxoplasmosis	77, 79, 86
Transient elastography	167, 191, 281
Transjugular intra-hepatic portosystemic shunt	290
Tremor	257
Triangular cord sign	39, 81, 99
Trisomy	86
Tyrosinemia	91, 109, 240, 267, 309

U

Ultrasound	35, 243, 260
Umbilical hernia	79, 90
Urea cycle defect	22, 260
Urobilinogen	15, 30
Ursodeoxycholic acid	13, 85, 104, 216, 305

V

Vanishing bile duct	227
Varice	
esophageal	40, 286
gastric	286
Variceal hemorrhage	319
Ventilation-perfusion mismatch	265

W

Whole exome sequencing	83, 111
------------------------	---------

Wilson disease	22, 66, 142, 166, 254, 315
Wolman disease	120, 124

X

Xanthelasma	124
Xanthoma	87, 112, 277, 306

Z

Zellweger syndrome	86, 127
Zinc	155