

### อภิปรายผลการวิจัย

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบี ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ตับได้ทั้งในระยะเฉียบพลันและเรื้อรัง แม้ว่าประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยจะหายขาดจากโรคนี้ได้ แต่จะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่ง (ประมาณร้อยละ 1) ที่จะเสียชีวิตเนื่องจาก fulminant hepatitis หรือ submassive hepatic necrosis และอีกประมาณร้อยละ 10 ที่จะกลายเป็นพาหะของโรคเรื้อรัง (carrier) รวมทั้งมีโอกาสเป็นตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง และ มะเร็งตับด้วย

ผลติดตามที่สำคัญจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบี อยู่ที่การทำให้เกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับ (PHC) ไวรัสตับอักเสบนิตบีเป็นสาเหตุของโรคตับแข็งเช่นเดียวกับการดื่มสุรา จากสหรัฐอเมริกา มีสถิติว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งซึ่งเกิดจากไวรัสบี เสียชีวิต 4,000 รายต่อปี ไวรัสตับอักเสบนิตบีเป็นสาเหตุสำคัญที่สุดของมะเร็งตับ แม้อาจจะไม่ใช่สาเหตุเพียงอย่างเดียวก็ตาม มะเร็งตับเป็นมะเร็งชนิดที่พบบ่อยเป็น 1 ใน 10 อันดับแรกของโลกและเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดในประเทศกำลังพัฒนา เช่น ประเทศไทย มีสถิติว่ามะเร็งตับทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตรวมกันทั่วโลกถึงปีละ 250,000 คน

เนื่องจากไวรัสเองไม่ได้ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อตับโดยตรง (non-cytopathogenic) รวมทั้งสามารถอยู่ในเซลล์ของตับได้โดยไม่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพใดๆ จึงเชื่อว่ากลไกของการเกิดโรค รวมทั้งชนิดของพยาธิสภาพที่จะเกิดขึ้นและเปลี่ยนแปลงไป ตลอดจนความรุนแรง จะต้องขึ้นกับปฏิกิริยาอิมมูนระหว่างตัวผู้ป่วยเองกับเชื้อไวรัส โดยที่อาจมีปัจจัยอื่นเข้ามามีส่วนร่วมในการทำให้เกิดพยาธิสภาพชนิดต่างๆ ขึ้นด้วย เช่น อายุ เพศ กรรมพันธุ์ เชื้อชาติ ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง รวมทั้งภาวะแวดล้อมภายนอก เช่น การใช้ยา สุรา สารพิษต่างๆ และการติดเชื้อชนิดอื่น

ในการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีแบบเรื้อรัง มีผู้ป่วยจำนวนค่อนข้างน้อย และไม่ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เป็นพาหะนำเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบี, กลุ่มตับอักเสบเรื้อรังและกลุ่มตับแข็ง โดยผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีในประเทศไทยมีจำนวนมาก คิดเป็น 10% ของประชากร การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับไวรัสบีในประเทศไทยจึงน่าจะมีศักยภาพสูง และสามารถนำมาเปรียบเทียบกับข้อมูลของต่างประเทศได้

ในการวิจัยครั้งนี้ ได้ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิตบีแบบเรื้อรังในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อยู่ในกลุ่มพาหะนำเชื้อ, ตับอักเสบ

เรื้อรังและตับแข็ง โดยมีระยะเวลาในการติดตามการศึกษาเฉลี่ย 5.2 ปี โดยจุดศึกษาอยู่ที่อุบัติการณ์และระยะเวลาในการเกิดมะเร็งตับเป็นหลัก และได้ศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์และระยะเวลาในการเกิดภาวะตับวายและการตายด้วย

ในการศึกษานี้พบอัตราการเกิดมะเร็งตับ 0.05% ในผู้ป่วย 200 คนที่เป็นพาหะนำเชื้อไวรัสบี, 3.4% ในผู้ป่วย 115 คนที่เป็นตับอักเสบเรื้อรัง, 11.1% ในผู้ป่วย 27 คนที่เป็นตับแข็ง เมื่อเทียบกับการศึกษาของต่างประเทศ (จากตารางที่ 14) พบว่า แต่ละการศึกษาที่ทำมา 11 การศึกษา มี 10 การศึกษาที่มีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ยน้อยกว่าการศึกษาครั้งนี้ และจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาของต่างประเทศทั้ง 11 การศึกษา น้อยกว่าการศึกษาครั้งนี้ด้วย

จากตารางที่ 5 ผู้ป่วยส่วนมากมีการดำเนินโรคค่อนข้างช้า โดยพบว่าผู้ที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบี จะเป็นอย่างเดิม 189 คน (94.5%), ตรวจไม่พบ HBsAg 3 คน (1.5%), กลายไปเป็นตับอักเสบเรื้อรัง 7 คน (3.5%), เป็นมะเร็งตับ 1 คน (0.5%) ในกลุ่มที่เป็นตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีอยู่อย่างเดิม 67 คน (58.2%), HBsAg หายไป 4 คน (3.4%), SGOT, SGPT กลับสู่ปกติ 32 คน (27.8%), เป็นตับแข็ง 3 คน (2.6%) กลายไปเป็นมะเร็งตับ 4 คน (3.4%), เสียชีวิต 5 คน (4.3%) ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งมีการดำเนินโรคเมื่อจบการศึกษาเป็นตับแข็งเหมือนเดิม 21 คน (77.78%), เกิด hepatic encephalopathy 3 คน (11.1%), เกิดเลือดออกจากหลอดเลือดโป่งพองในหลอดอาหาร 11 คน (40.7%) เกิดมะเร็งตับ 3 คน (11.1%) และเสียชีวิต 2 คน (7.4%) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาจากต่างประเทศจะเป็นดังตารางที่ 16,17,18

การพยากรณ์โรคสำหรับบุคคลที่เป็นพาหะเรื้อรังแต่ละคนเป็นเรื่องที่ค่อนข้างยาก เพราะแม้จะพบว่าส่วนใหญ่จะคงอยู่ในสภาพที่เป็น healthy carrier ต่อไปในระยะยาว แต่ก็มีความเสี่ยงที่จะเปลี่ยนสภาพเป็นพวกที่มีพยาธิสภาพชนิดที่รุนแรงได้ ซึ่งอาจจะเกี่ยวกับปัจจัยภายนอก หรือภายในบางอย่าง

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อติดตามผู้ป่วยไปในระยะเวลาสั้นขึ้น โดยพบว่า ที่ 3 และ 5 ปี โอกาสการเกิดมะเร็งตับ 0%, ที่ 10 ปี 4.7% และอัตราการตายที่เกี่ยวกับโรคตับ 5 คน คิดเป็น 2% ในระยะเวลาเฉลี่ยในการติดตามผู้ป่วย 5.2 ปี โดยสาเหตุการตายส่วนใหญ่เป็นจากภาวะตับวายและมะเร็งตับในการศึกษาจากต่างประเทศก่อนหน้านี้ พบว่ามีอัตราการตายจากภาวะตับวาย 0.03%, ตายจากมะเร็งตับ 0.01% และตายจากสาเหตุอื่น 0.01%

ในการศึกษาครั้งนี้ ไม่สามารถจะศึกษาข้อมูลในด้านระยะเวลาในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ เพราะเป็นการศึกษาแบบ retrospective และผู้ป่วยส่วนมากไม่ทราบว่าติดเชื้อมาจากที่ใด, ตั้งแต่เมื่อใด แต่จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าในคนไทยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาตั้งแต่การคลอด ประมาณ 30% ฉะนั้นเวลาที่ใช้ในการติดตามผู้ป่วยในการศึกษานี้ จึงเป็นเวลาเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยมารับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อไวรัสบีที่โรงพยาบาลลงกรณไม่ใช้เวลาที่เริ่มตั้งแต่ได้รับเชื้อมา แต่ในผู้ป่วยบางคนในการศึกษานี้ จะสามารถรู้ระยะเวลาที่แน่นอนในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้จากการที่เข้าในการศึกษาแบบมีการอักเสบเฉียบพลันของตับ (พบ SGOT/SGPT สูงมากกว่า 500 ไม่พบว่ามี HBsAg มาก่อน)

#### การเกิด decompensation

จากผู้ป่วย 334 คนที่ไม่เกิดมะเร็งตับ, พบว่า 58 คน (17%) เกิดภาวะตับวายอย่างน้อย 1 ครั้ง โดยมีภาวะ hepatic encephalopathy, เหลือง, ภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดโป่งพองในหลอดอาหาร ระยะเวลาตั้งแต่เข้าในการศึกษาจนถึงเกิดภาวะตับวายเป็นครั้งแรก คือ 2 ปี (ตั้งแต่ 2-9 ปี) การเกิดภาวะตับวายครั้งแรกจากภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดโป่งพองในหลอดอาหาร, hepatic encephalopathy มีจำนวน 16, 37 คน ตามลำดับ Cumulative Probability ของการเกิด decompensated cirrhosis หลังจากการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง 1.2%/ที่ 3 ปี, 6.8% ที่ 5 ปี, และ 18.4% ที่ 10 ปี มีผู้ป่วยเสียชีวิต 5 คน (1.2%), โดยเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของมะเร็งตับ เช่น ภาวะติดเชื้อ 2 คน, เกิดภาวะตับวาย 2 คน, และเสียชีวิตจากมะเร็งในลำไส้ใหญ่ 1 คน สาเหตุการตายส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับโรคตับ, ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เข้าในการศึกษาวิจัยจนถึงเวลาที่เสียชีวิตจากโรคตับ 7 ปี (ตั้งแต่ 7-10 ปี) Cumulative Probability ของการเสียชีวิต หลังจากการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง 0, 0, 2.1% ที่ 3, 5, 10 ปี ตามลำดับ ในผู้ป่วยส่วนที่เหลือ 276 คน ยังคงไม่เป็นมะเร็งตับและไม่พบภาวะตับวาย

#### ปัจจัยซึ่งเกี่ยวข้องกับธรรมชาติของโรค

มีปัจจัยทั้งภายในตัวผู้ป่วยเอง และภายนอกซึ่งอาจมีส่วนเป็นตัวแปรทำให้พยาธิสภาพและธรรมชาติของโรคแตกต่างกันในแต่ละบุคคล สิ่งเหล่านี้ได้แก่

1. ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีตัวแปร 5 ตัวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับเมื่อวิเคราะห์แบบ Univariate ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วย, ระดับ SGOT หรือ SGPT ที่ผิดปกติแต่มากกว่า 200 mg/dl, อัลบูมิน/โกลบูลิน, Prothrombin time,

ระดับ Alkaline phosphatase หลังจากทำการวิเคราะห์แบบ Bivariate โดย Cox's model พบว่า กลุ่มผู้ป่วยยังคงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ไม่ขึ้นกับตัวแปรอื่นที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับ

2. เพศ และ อายุ ผู้ที่ได้รับเชื้อขณะอายุน้อย จะมีโอกาสกำจัดเชื้อออกจากร่างกายได้น้อยกว่าคนอายุสูง ทำให้มีโอกาสเกิดเป็นพาหะของโรคได้มาก ในทางตรงกันข้ามคนสูงอายุ ถ้าเกิดตับอักเสบจากไวรัสจะมีอาการรุนแรงและมีโอกาสเสียชีวิตจาก fulminant hepatitis ได้มากกว่าเพศหญิงมีโอกาสเกิด seroconversion ได้ต่างกับชายและมีโอกาสเกิด PHC น้อยกว่ามาก จากสถิติที่ได้หวนพบว่าระหว่างชายกับหญิง มีอัตราการเป็นโรคนี้อัตรา 1.2:1, โรคตับเรื้อรัง 6.3 : 1, และมะเร็งตับ 9.8 : 1

ในการศึกษานี้ พบว่าอายุที่มากกว่า 30 ปี เป็นปัจจัยสำคัญที่นำไปสู่การเกิดมะเร็งตับ ส่วนเพศนั้นไม่พบว่าเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดมะเร็งตับ อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่เกิดมะเร็งตับมีจำนวนน้อยเกินไป

3. Spontaneous seroconversion แม้โอกาสที่จะกำจัด HBsAg ให้หายไปและเกิด anti-HBs ขึ้นนั้นมีน้อยแต่หลังจากระยะเวลาหนึ่งแล้ว active replication ของไวรัสจะหยุดลง และผู้ป่วยมีโอกาสกำจัด HBeAg รวมทั้งเกิด anti-HBe (spontaneous seroconversion) ขึ้นแทน ซึ่งพบว่ามีได้ถึงระหว่างร้อยละ 2.6-25 ต่อปี หรือภายในระยะเวลาประมาณตั้งแต่ 3 ปี ถึง 10 ปี โดยก่อนเกิด seroconversion ผู้เป็นพาหะอาจมีการเปลี่ยนแปลงคือมี transaminase เพิ่มขึ้นในเลือด ซึ่งแสดงว่าร่างกายของผู้ป่วยมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น ความแตกต่างในการเกิด seroconversion ระหว่างผู้เป็นพาหะแต่ละคนคงจะขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่นเวลาที่มีการติดเชื้อ อายุ เพศ รวมทั้งการใช้ยารักษาหลังการเปลี่ยนแปลงนี้จะพบว่าการอักเสบในตับจะลดลง และเชื่อว่าจะทำให้พยาธิสภาพซึ่งเกิดขึ้นแล้วไม่ลุกลามต่อไป โอกาสที่เชื้อไวรัสจะติดต่อไปยังผู้อื่นลดลง แม้จะไม่ได้หมดไปทีเดียว เพราะยังสามารถพบเชื้อได้แม้จะในปริมาณต่ำลงแต่สำหรับมะเร็งตับนั้นมักพบในระยะหลังจากที่มี seroconversion แล้ว ในการศึกษานี้ พบผู้ป่วยมี spontaneous seroconversion 11 คน (3%)

4. Spontaneous reactivation มีรายงานว่าผู้ป่วยบางรายสามารถเปลี่ยนจากสภาพที่มี anti-HBe กลับเป็น HBeAg ได้เองโดยไม่เกี่ยวกับการได้รับยารักษา (Chemotherapy หรือ immunosuppressant) การเกิดมักจะมีภายในเวลา 1 ปี นับจากที่ HBeAg ได้หายไป อัตราการเกิดพบได้ร้อยละ 2-32 การเกิด spontaneous reactivation นี้รู้ได้โดยการที่พบมี markers ที่แสดงถึง replication ของไวรัส (HBeAg และ DNA polymerase) เชื่อว่าการเกิด reactivation เป็นสาเหตุที่ทำให้พยาธิสภาพที่ตับลุกลามมากขึ้น ในประเทศที่มีอัตราการเกิดตับอักเสบนี้นับสูง ปัญหาเรื่อง spontaneous reactivation ในผู้เป็นพาหะเรื้อรังนี้ยังคงเป็นปัญหาในการวินิจฉัย

เพราะจะต้องแยกจาก superinfection โดยไวรัสเอ NA/NB, และ เดลต้า รวมทั้งดับอักเสบนี้นับพลันชนิดบีด้วย ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยมี spontaneous reactivation 14 คน (4%)

5. แอลกอฮอล์ มีหลักฐานทั้งจากอิตาลี และญี่ปุ่น สำหรับผู้เป็นพาหะของไวรัสบี การดื่มสุราแม้จะในปริมาณไม่มากก็จะทำให้เกิดอันตรายต่อดับได้มากกว่าคนปกติ รวมทั้งทำให้มีโอกาสเกิดตับแข็ง และมะเร็งตับเพิ่มขึ้นด้วย แต่การศึกษาทางระบาดวิทยา จากฝรั่งเศสไม่ยืนยันเรื่องนี้ รวมถึงการศึกษานี้ ก็ยังไม่ยืนยันเรื่องนี้

6. ผลจากยา การใช้ยาดับไวรัส เช่น interferon, adenine arabinoside (ARA-A และ ARA-AMP) และ acyclovir ในระยะที่มีไวรัส replication สามารถทำให้ replication หยุดอย่างถาวรได้ถึงร้อยละ 30-40 รวมทั้งทำให้เกิด seroconversion จาก HBeAg เป็น anti HBe และทำให้การอักเสบนับลดลงด้วย แม้การที่จะกำจัดไวรัสบีให้หมดไปนั้นจะมีโอกาสน้อย แต่อาจมีผลที่จะป้องกันมะเร็งตับและตับแข็งได้ในระยะยาว การตอบสนองต่อยาดับไวรัสนั้นก็ยังมี ความแตกต่างกันระหว่างบุคคลต่าง ๆ จะได้ผลน้อยในคนบางกลุ่มคือ เพศชาย, รักร่วมเพศ, ผู้เป็นพาหะที่มีความผิดปกติที่ตับน้อย และในชาวตะวันออกเช่น คนจีนซึ่งได้รับเชื้อตั้งแต่เกิด

ในการศึกษานี้พบว่า ยา Interferon ไม่ลดอัตราการเกิดมะเร็งตับแต่ลดอัตราการเกิดภาวะตับวายและการตายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ