

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

Agreement between Results of Shear Wave Elastography of the Liver and Serological Findings for Direct Acting Antivirals in Chronic Hepatic C Infection Treatment Guideline

Rujiluck Rojthamrong

Department of Radiology, Pranangkla Hospital Ministry of Public Health, Thailand

Received: July 21, 2023 | Revised: February 09, 2024 | Accepted: February 09, 2024

Abstract

Hepatitis C infection has the potential to trigger liver fibrosis progression, significantly impacting patient management decisions. However, the traditional gold standard for diagnosis, liver biopsy, is limited by inherent constraints. Consequently, alternative methods, such as serology-based assessments and ultrasound, have been proposed. The serology methods encompass Aspartate aminotransferase (AST) to platelet index (APRI) and the Fibrosis index based on the four factors (Fibrosis-4 index; FIB-4), while ultrasound offers an accurate measurement of liver stiffness.

On August 5, 2022, the Thai government gazette introduced new guidelines for the initiation of direct-acting antiviral drugs (DAA regimens) in the treatment of chronic hepatitis C infection, which includes specific criteria. Despite this, limited research exists comparing 2D-SWE and serology methods, especially in the context of applying the new guidelines. Consequently, the relationship between these diagnostic approaches remains unexplored, necessitating further investigation to optimize diagnostic and treatment decisions for patients with hepatitis C-related liver fibrosis. The purpose of this study is to assess the agreement between the results obtained from 2D-SWE and serology methods concerning the application of the new guideline criteria. A cross-sectional study of patients with hepatitis C infection in Pranangkla Hospital who were sent to 2D-SWE for liver stiffness evaluation in December 2022– May 2023. Ultrasound findings and serology data were recorded and analyzed for agreement of three methods. In this study, 91.8% of the 49 examined patients met the liver stiffness criteria as per the new guidelines. The agreement between 2D-SWE and FIB-4 (75.51%) was notably higher than that between 2D-SWE and APRI (57.14%). Visual appearance of cirrhosis, splenic size, gender, and BMI were identified as significant factors contributing to discordant results between 2D-SWE and FIB-4. Regarding the new guideline criteria, a significant level of agreement has been observed between 2D-SWE and FIB-4, surpassing that seen between 2D-SWE and APRI. Notably, certain factors are associated with false-negative outcomes in both serology methods, such as the visual appearance of cirrhosis and splenic size. Additionally, FIB-4 shows correlations with false-negative results based on specific factors, including female gender and body mass index.

Correspondence: Rujiluck Rojthamrong

E-mail: ruji.pnk@gmail.com

ความสอดคล้องของค่าความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจอัลตราซาวนด์กับความรุนแรง ของพังผืดตับจากการตรวจเลือดเพื่อใช้ประกอบแนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรค ไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

รุจิลักษณ์ โรจน์ธำรงค์

กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า กระทรวงสาธารณสุข

วันรับ: 21 กรกฎาคม 2566 | วันแก้ไข: 09 กุมภาพันธ์ 2567 | วันตอบรับ : 09 กุมภาพันธ์ 2567

บทคัดย่อ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำให้เกิดภาวะพังผืดตับซึ่งส่งผลต่อการพยากรณ์โรค การพิจารณาการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะพังผืดตับ การตรวจผลทางชิ้นเนื้อมีข้อจำกัดจึงมีการพัฒนาการตรวจวิธีอื่นขึ้นมาได้แก่ การใช้ค่าจากผลตรวจเลือดและการใช้อัลตราซาวนด์ การใช้ค่าจากผลตรวจเลือดที่มีการศึกษายอมรับอย่างกว้างขวางและเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน ได้แก่ Aspartate aminotransferase (AST) to platelet index (APRI) และ Fibrosis index based on the four factors (Fibrosis-4 index; FIB-4) ส่วนการใช้อัลตราซาวนด์ตรวจจะใช้หลักการของการวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับเพื่อประเมินภาวะพังผืดตับซึ่งมีหลายเทคนิค จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า 2D-SWE มีความแม่นยำสูงในการประเมินพังผืดตับ เนื่องด้วยราชกิจจานุเบกษา ประกาศเมื่อวันที่ 5 สิงหาคม พ.ศ.2565 มีแนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมีแนวทางที่อ้างอิงการประกาศดังกล่าวระบุ การตรวจภาวะพังผืดตับด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งดังต่อไปนี้ อาทิเช่น shear wave elastography (2D-SWE) $>4.9\text{kPa}$ หรือ Fibrosis-4 score >1.45 หรือ APRI >0.5 ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเปรียบเทียบว่าการตรวจทั้ง 3 อย่างนี้ มีความแม่นยำสอดคล้องกันอย่างไรเมื่อใช้เกณฑ์ตามแนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และมีปัจจัยที่บ่งชี้การตรวจที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีลักษณะปัจจัยต่าง ๆ กันหรือไม่ อย่างไร โดยเป็นการวิจัยแบบภาคตัดขวางในประชากรผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีใหม่ในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าที่ส่งมาตรวจความยืดหยุ่นของตับโดย 2D-SWE ในช่วงธันวาคม 2565 ถึง พฤษภาคม 2566 ที่กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า เก็บค่าความยืดหยุ่นของตับ ผลเลือดมาคำนวณหาค่า APRI และ FIB-4 การวิเคราะห์ข้อมูลหาค่าความสอดคล้องของการตรวจทั้ง 3 อย่างโดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 พบว่า ค่าความสอดคล้อง (agreement) ระหว่างการตรวจ 2D-SWE กับค่า APRI และการตรวจ 2D-SWE กับค่า FIB-4 เป็น 57.14% และ 75.51% ตามลำดับ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลบของทั้งในค่า APRI และ ค่า FIB-4 คือ ลักษณะตับแข็งจากอัลตราซาวนด์และขนาดม้าม ในส่วนค่า FIB-4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลบลงได้แก่ เพศหญิงและค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ที่สูงกว่ากลุ่มที่ผลออกมาตรงกัน

ติดต่อผู้พิมพ์: รุจิลักษณ์ โรจน์ธำรงค์

อีเมล: ruji.pnk@gmail.com

Keywords

Hepatitis C

Liver Stiffness

Shear Wave Elastography

คำสำคัญ

ไวรัสตับอักเสบบี

พังผืดตับ

อัลตราซาวนด์อีลาสโตกราฟี

บทนำ

ภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังรวมถึงโรคตับที่เกี่ยวข้องเป็นปัญหาระดับโลกและส่งผลทางด้านเศรษฐกิจ⁽¹⁾ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำให้เกิดภาวะพังผืดตับ(liver fibrosis)ซึ่งส่งผลต่อการพยากรณ์โรค ดังนั้นการพิจารณารักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะพังผืดตับ⁽²⁾ การวินิจฉัยอ้างอิงความรุนแรงของภาวะพังผืดตับคือการตรวจผลทางชิ้นเนื้อ โดยมีการแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะพังผืดตับโดยใช้ระบบ METAVIR scoring system⁽³⁾ จะแบ่งเป็น 5 ระดับดังนี้ F0, no fibrosis; F1, portal fibrosis without septa; F2, portal fibrosis with few septa; F3, bridging septa between central and portal veins; และ F4, cirrhosis. ตั้งแต่ F2 ขึ้นไปจะถือว่าเป็น significant fibrosis

อย่างไรก็ตามการตรวจผลทางชิ้นเนื้อมีความจำกัด ได้แก่ เป็นการตรวจที่รุกรานเข้าไปในร่างกาย (invasive procedure) ทำให้มีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากการเจาะเอาชิ้นเนื้อและชิ้นเนื้อที่เจาะมาได้ไม่เพียงพอต่อการแปลผล⁽⁴⁾ จึงมีการพัฒนาการตรวจวิธีอื่นขึ้นมาได้แก่ การใช้ค่าจากผลตรวจเลือดและการใช้อัลตราซาวนด์ การใช้ค่าจากผลตรวจเลือดที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางและเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน ได้แก่ Aspartate aminotransferase (AST) to platelet index (APRI) และ Fibrosis index based on the four factors (Fibrosis-4 index; FIB-4) โดย APRI และ FIB-4 มีสูตรการคำนวณดังนี้^(5, 6)

$$APRI = \frac{\frac{AST\ level(IU/L)}{AST\ upper\ limit\ of\ normal(IU/L)}}{Platelet\ count\ (\times 10^9/L)} \times 100$$

$$FIB - 4 = \frac{age(years) \times AST(IU/L)}{Platelet\ count\ (\times 10^9/L) \times \sqrt{ALT(IU/L)}}$$

ผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ทั้งสองมีค่าความแม่นยำต่ำในการวินิจฉัยภาวะF2หรือมากกว่า แต่ทั้งสองจะมีความแม่นยำขึ้นในการวินิจฉัยภาวะF3หรือมากกว่า⁽⁷⁾ ข้อจำกัดของการตรวจทั้งสองที่มีความไวต่ำในการวินิจฉัยภาวะพังผืดตับระยะต้นซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะกลายเป็นภาวะพังผืดตับระยะท้ายหรือตับแข็ง โดยถ้าเปรียบเทียบระหว่าง APRI กับ FIB-4 พบว่า FIB-4 สามารถทำนายการเกิดภาวะพังผืดตับได้ดีกว่า APRI ในทุกระยะ⁽⁸⁾

การใช้อัลตราซาวนด์ตรวจจะใช้หลักการของการวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับเพื่อประเมินภาวะพังผืดตับ โดยปัจจุบันเทคนิคที่ใช้ในทางคลินิกคือ Shear Wave Imaging โดยวิธีการใช้แรง Dynamic Stress กระทำต่อเนื้อเยื่อ จึงเกิด Shear wave ในแนวนอนและตั้งฉากกับแรงที่ให้ออกจากแหล่งกระตุ้นสามารถแบ่งได้อีกเป็น 3 เทคนิคย่อยได้แก่

1D Transient Elastography (TE) ชื่อการค้าคือ ไฟโบรสแกน (Fibroscan™) เป็นเทคนิคแรกที่น่าสนใจ⁽⁹⁾ ที่ไม่ได้รุกรานเข้าไปในร่างกาย (non-invasive technique) ใช้เวลาสั้น แหล่งกระตุ้นคือ Mechanical Vibrating Device แต่มีข้อจำกัดในผู้ป่วยที่อ้วนและมีชั้นไขมันหนา (Obese patient) หรือมีน้ำในช่องท้องปริมาณมาก (ascites)^(10, 11) และยังไม่สามารถเห็นภาพของอวัยวะที่ทำการตรวจในขณะวัดความความแข็งได้

Point Shear Wave Elastography(pSWE) ใช้แหล่งกระตุ้นต่างจากชนิดแรกคือ Acoustic Radiation Force impulse (ARFI) ซึ่งนำมาเสริมในเครื่องตรวจคลื่นความถี่สูงทั่วไป ข้อดีคือสามารถเห็นอวัยวะที่ต้องการตรวจได้ และลดข้อจำกัดในการแปลผลจากภาวะอ้วนและมีน้ำในช่องท้อง⁽¹²⁻¹⁴⁾

Two-dimensional (2D) Shear Wave Elastography (2D-SWE) เป็นเทคนิคล่าสุดที่เพิ่มจุดโฟกัสหลายตำแหน่ง มีข้อดีกว่าคือตรวจความแข็งแบบ Real-time ส่งผลให้สามารถเห็นข้อมูลทางกายวิภาคและความแข็งของเนื้อเยื่อในระหว่างการตรวจ⁽¹²⁻¹⁵⁾ ซึ่งใช้ในงานวิจัยนี้

จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า 2D-SWE และ pSWE มีความแม่นยำที่ดีกว่า TE ในการประเมินพังผืดตับ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ โดย 2D-SWE ความแม่นยำที่ดีมากในการวินิจฉัยภาวะ F2 หรือมากกว่า ที่ค่าความยืดหยุ่นของตับมากกว่า 5.8 kPa⁽¹⁹⁾

จากราชกิจจานุเบกษาเล่ม 139 ตอนพิเศษ 182 ง ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2565 ประกาศเมื่อวันที่ 5 สิงหาคม พ.ศ.2565 นั้น มีการกำหนดแนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมีแนวทางที่อ้างอิงการประกาศดังกล่าวระบุการตรวจภาวะพังผืดตับด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งดังต่อไปนี้ อาทิเช่น shear wave elastography(2D-SWE) >4.9kPa หรือ Fibrosis-4 score >1.45 หรือ APRI >0.5⁽²⁰⁾

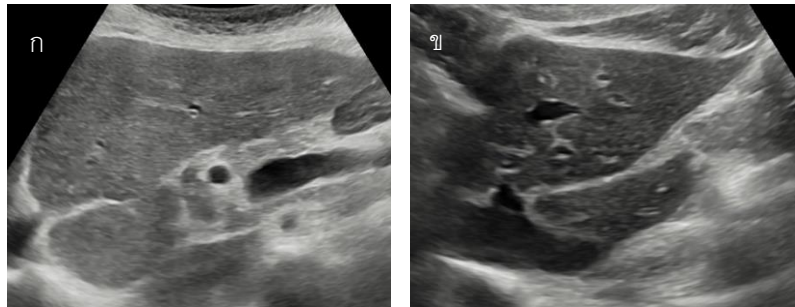
จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะ F2 หรือมากกว่า ของ 2D-SWE, APRI และ FIB-4 แตกต่างกัน การศึกษาที่เผยแพร่อยู่ปัจจุบันส่วนมากมุ่งเน้นในการหาค่าเกณฑ์แบ่งกลุ่มเพื่อวินิจฉัย โดยไม่ได้จำแนกตามโรคของผู้ป่วย จากประสบการณ์ของผู้ทวิจยพบว่าผู้ป่วยบางรายที่ผลการตรวจ 2D-SWE, APRI และ FIB-4 ได้ผลลัพธ์ที่ไม่ตรงกันตามเกณฑ์แนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความสอดคล้องของการตรวจทั้ง 3 อย่างนี้ มีความแม่นยำแตกต่างกันอย่างไรเมื่อใช้เกณฑ์ตามแนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และมีปัจจัยที่บ่งชี้การตรวจที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีลักษณะปัจจัยต่างๆกันหรือไม่อย่างไร

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยแบบภาคตัดขวาง(cross-sectional study) ในประชากรผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีใหม่ในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าที่ถูกส่งมาตรวจความยืดหยุ่นของตับโดย 2D-SWE ในช่วงธันวาคม 2565 ถึง พฤษภาคม 2566 มีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาแล้ว ผู้ป่วยที่ผ่านการปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้อง(ascites) ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนมาก จนไม่สามารถตรวจค่าความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจอัลตราซาวนด์ได้ ผู้ป่วยที่มีก้อนเนื้ออกที่ตับหรือท่อน้ำดี สตรีมีครรภ์ และ ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมงานวิจัย โดยงานวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า หมายเลข EC49/2565

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการตรวจด้วยเครื่องตรวจคลื่นความถี่สูง Samsung Medison, RS85 ultrasound system and a CA1-7A convex probe ที่กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า โดยจะตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องส่วนบน ได้แก่ ตับ, ถุงน้ำดี, ไต และ 2D-SWE ของตับ โดยรังสีแพทย์ที่มีประสบการณ์การตรวจอัลตราซาวนด์ช่องท้องส่วนบน 5 ปี และ การตรวจ 2D-SWE มา 3 ปี การ

ตรวจ 2D-SWE จะมีการเตรียมตัวผู้ป่วยและทำการตรวจตามแนวทางของ Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement⁽²¹⁾ เก็บข้อมูล ได้แก่ ค่าความยืดหยุ่นของตับ ลักษณะตับแข็งในอัลตราซาวนด์นิยามโดยพิจารณาผิวตับที่ขรุขระหรือเป็นปุ่มและขอบตับมนซึ่งเป็นลักษณะจำเพาะที่สุดของภาวะตับแข็งในการตรวจอัลตราซาวนด์ทั่วไป⁽²²⁾ ขนาดม้ามวัดจากเส้นความกว้างที่ยาวที่สุด



ภาพที่ 1

ก. ภาวะตับแข็งแสดงภาพผิวตับที่ขรุขระหรือเป็นปุ่ม

ข. ผิวตับเรียบในตับปกติ

ส่วนค่าผลเลือดที่ใช้ได้แก่ AST, ALT และ platelet count มาคำนวณหาค่า APRI และ FIB-4 จากระบบเวระเบียน การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปและปัจจัยที่มีผลต่อผลบ่งชี้ในการประเมินความรุนแรงของพังผืดตับจากการตรวจเลือดจะใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดงผลในรูปแบบจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานตามชนิดข้อมูล หาค่าความสอดคล้องของการตรวจทั้ง 3 อย่าง และ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ไม่สอดคล้องกันของค่าความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจอัลตราซาวนด์กับความรุนแรงของพังผืดตับจากการตรวจเลือดในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ด้วย independent t-test, Mann-Whitney test หรือ Chi-square test ตามชนิดข้อมูล กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป STATA version 17

ผลการศึกษา

กลุ่มประชากรจำนวน 49 คนเป็นเพศชาย 40 คน คิดเป็นร้อยละ 81.6% ประชากรมีอายุเฉลี่ย 50.16 ปี SD=10.56 น้ำหนักเฉลี่ย 63.81 กิโลกรัม SD=11.53 ค่าดัชนีมวลกาย(BMI)เฉลี่ย 23.5 กก./ม² SD=4.2 มีผู้ติดเชื้อ HIV 16 คน คิดเป็นร้อยละ 32.7 จำนวนวันระหว่างวันที่เจาะเลือดกับวันที่ตรวจ 2D-SWE ค่ามัธยฐาน 11 วัน (IQR 4, 31) ค่าความยืดหยุ่นของตับการตรวจอัลตราซาวนด์ถึงตามเกณฑ์แนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (Liver stiffness >4.9kPa) จำนวน 45 คน คิดเป็นร้อยละ 91.8% ความรุนแรงของพังผืดตับจากการตรวจเลือดถึงตามเกณฑ์แนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง FIB-4 positive (>1.45) จำนวน 33 คน คิดเป็นร้อยละ 67.3% และ APRI positive (>0.5) จำนวน 24 คน คิดเป็นร้อยละ 49%

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ทำการศึกษา (n = 49)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน(ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD (IQR)
อายุ (ปี)	50.16 $\pm$ 10.56
เพศชาย(คน)	40 (81%)
ค่าดัชนีมวลกาย(BMI) (กก./ม ²)	23.5 $\pm$ 4.2
ติดเชื้อHIVร่วมด้วย(คน)	16 (32.7%)
จำนวนวันระหว่างวันที่เจาะเลือดกับวันที่ ตรวจอัลตราซาวด์ 2D-SWE (วัน)	11 (IQR 4, 31)
Liver stiffness >4.9kPa	45 (91.8%)
FIB-4 positive (>1.45)	33 (67.3%)
APRI positive (>0.5)	24 (49%)

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่มีผลความรุนแรงของพังผืดตับจากการตรวจเลือดเทียบกับผลค่าความยืดหยุ่นของตับการตรวจ2D-SWEตามเกณฑ์แนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

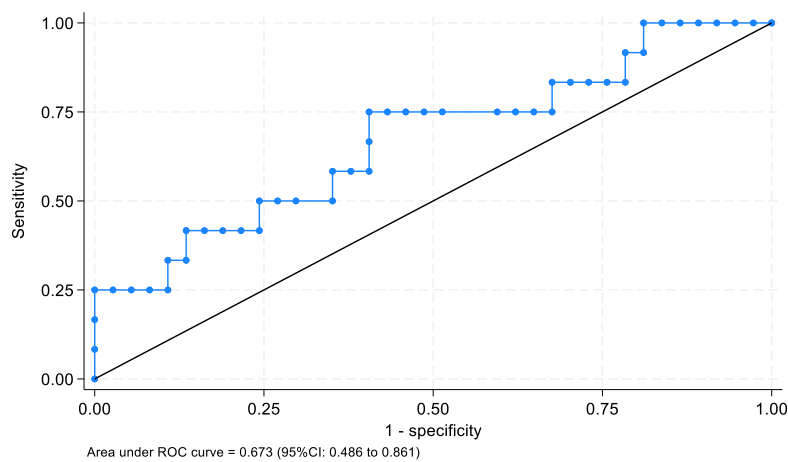
		APRI		FIB-4	
		>0.5 (positive)	$\leq$ 0.5 (negative)	>1.45 (positive)	$\leq$ 1.45 (negative)
Liver stiffness	>4.9 positive	24	21	33	12
(kPa)	$\leq$ 4.9 negative	0	4	0	4

จำนวนผู้ป่วยที่ถึงเกณฑ์ข้อบ่งชี้ในการให้ยาจากการตรวจ2D-SWEกับค่าAPRI และจากการตรวจ2D-SWE กับค่าFIB-4 เป็น 24 คน และ 33 คนตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยถึงเกณฑ์ข้อบ่งชี้ในการให้ยาจากการตรวจอัลตราซาวด์แต่ไม่ถึงเกณฑ์ค่าAPRI และจากการตรวจ2D-SWE แต่ไม่ถึงเกณฑ์ค่าFIB-4 เป็น 21 คน และ 12 คนตามลำดับ โดยไม่มีผู้ป่วยที่ถึงเกณฑ์จากการตรวจเลือดแต่ไม่ถึงเกณฑ์การตรวจ2D-SWE เมื่อเทียบกับผลความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจ2D-SWE แล้ว จะพบว่าค่าความไว (sensitivity) ทั้งของค่า APRI และ ค่าFIB-4 เท่ากับ 100% และค่าความจำเพาะ (specificity) ของค่า APRI และ ค่าFIB-4 มีค่า 16% และ 25% ตามลำดับ ผลการวินิจฉัยความรุนแรงของพังผืดตับจากการตรวจเลือดเทียบกับผลค่าความยืดหยุ่นของตับการตรวจอัลตราซาวด์ตามเกณฑ์แนวทางข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง พบว่าค่าความสอดคล้อง (agreement) ระหว่างการตรวจ2D-SWEกับค่าAPRI และการตรวจ2D-SWEกับค่าFIB-4 เป็น 57.14% และ 75.51% ตามลำดับ

เมื่อเทียบกับผล2D-SWE มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ถึงเกณฑ์ค่าAPRI หรือ ค่าFIB-4 แต่ถึงเกณฑ์ข้อบ่งชี้ในการให้ยาจากการตรวจ2D-SWE นั้น ถือเป็นผู้ป่วยที่มีค่าการวินิจฉัยจากการตรวจเลือดเป็นผลลบลง (False negative) แต่ไม่มีผู้ป่วยที่ถึงเกณฑ์ค่าAPRI หรือ ค่าFIB-4 แต่ไม่ถึงเกณฑ์ข้อบ่งชี้ในการให้

ยาจากการตรวจ2D-SWE ซึ่งเป็นผลบวกложง(False positive) ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าการวินิจฉัยเป็นผลลบложงจึงมีผลต่อค่าความสอดคล้องในการวินิจฉัยของงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยจึงได้หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลบложงได้ดังตารางที่ 3 พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลบложงของทั้งในค่าAPRI และ ค่าFIB-4 คือ ลักษณะตับแข็งจากอัลตราซาวด์และขนาดม้าม ในส่วนค่า FIB-4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลบложงได้แก่ เพศหญิงและค่าดัชนีมวลกาย(BMI)ในกลุ่มผลลบложงมีค่าเฉลี่ยที่ 26.1 ± 5.44 (กก./ม²) ในขณะที่กลุ่มบวกจริงมีค่าเฉลี่ยที่ 22.59 ± 3.56 (กก./ม²)

ค่า Area under receiver operating characteristic curve(AUROC)ของค่าBMIในการเกิดผลลบложงของFIB-4 เท่ากับ 0.673 โดยค่าBMIที่ 23.4 มีค่าความแม่นยำ(accuracy)ที่ 63.3% ค่าความไว 75% และ ค่าความจำเพาะ59.5%



ภาพที่ 2 Receiver operating characteristic (ROC) curveของค่าBMIในการเกิดผลลบложงของFIB-4 AUROC 0.673(95%CI 0.486 to 0.861)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อผลลบложงจากการประเมินความรุนแรงของพังผืดตับจากการตรวจเลือดในกลุ่มที่ค่าความยืดหยุ่นของตับการตรวจ2D-SWE>4.9kPa

ค่าการตรวจ ปัจจัย	APRI			FIB-4		
	APRI ≤0.5 (n=21)	APRI >0.5 (n=24)	p-value	FIB-4 ≤1.45 (n=12)	FIB-4 >1.45 (n=33)	p-value
เพศหญิง	5 (23.8%)	4 (16.7%)	0.55	5 (41.7%)	4 (12.1%)	0.028*
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) (กก./ม ²)	24.21 ± 4.7	22.93 ± 4.06	0.334	26.1 ± 5.44	22.59 ± 3.56	0.015*
มีลักษณะตับแข็ง						
จากอัลตราซาวด์	6 (28.6%)	14 (58.3%)	0.045*	2 (16.7%)	18 (54.5%)	0.024*
ขนาดม้าม (cm)	9.36 ± 1.1	10.97 ± 2.21	0.003*	9.27 ± 0.73	10.57 ± 2.12	0.004*

วิจารณ์

ความสอดคล้องในการวินิจฉัย จากผลการศึกษาพบว่าค่าความยืดหยุ่นของตับการตรวจ2D-SWE ถึงตามเกณฑ์แนวทางข้อบ่งชี้ในการให้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง (Liver stiffness >4.9kPa) จำนวน 45 คน คิดเป็นร้อยละ 91.8% จำนวนผู้ป่วยถึงเกณฑ์ข้อบ่งชี้ในการให้ยาจากการตรวจ2D-SWE แต่ไม่ถึงเกณฑ์ค่าAPRI มีมากกว่าจากการตรวจ2D-SWE แต่ไม่ถึงเกณฑ์ค่าFIB-4 เป็น 21 คน และ 12 คนตามลำดับ ถือเป็นผู้ป่วยที่มีค่าการวินิจฉัยจากการตรวจเลือดเป็นผลลบลง (False negative) เกณฑ์ค่า APRI จึงมีผลลบลงมากกว่าค่าFIB-4 ร่วมกับการที่ไม่มีผู้ป่วยถึงเกณฑ์ค่าAPRI หรือ ค่าFIB-4 แต่ไม่ถึง เกณฑ์ข้อบ่งชี้ในการให้ยาจากการตรวจ2D-SWEซึ่งเป็นผลบวกลง (False positive) เลย ดังนั้นจำนวน ผู้ป่วยที่มีค่าการวินิจฉัยเป็นผลลบลงจึงมีผลต่อค่าความสอดคล้องในการวินิจฉัยของงานวิจัยนี้ อธิบาย ด้วยผลการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าทั้งการตรวจค่าAPRIและค่าFIB-4มีความไวต่ำในการวินิจฉัยภาวะ พังผืดตับระยะต้น⁽⁸⁾ ค่าความสอดคล้องระหว่างการตรวจอัลตราซาวนด์กับค่าFIB-4 75.51% มากกว่า การใช้ค่าAPRI คิดเป็น 57.14% ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกับผลการศึกษาของ Udompap P. และคณะ⁽⁷⁾ ที่ พบว่า APRI มีความแม่นยำต่ำกว่า FIB-4 และ FIB-4 มีความแม่นยำใกล้เคียงกับ 2D-SWE เช่นเดียวกับ Liaqat M และคณะ⁽⁸⁾ พบว่า APRI มีความแม่นยำต่ำกว่า FIB-4 Papadopoulos N และ คณะ⁽²³⁾ ซึ่งพบว่าค่าAPRI ที่ 0.64 และค่าFIB-4ที่ 1.46 เหมาะสมในการใช้แยกผู้ป่วยที่มีพังผืดตับอย่าง มีนัยสำคัญ(F3/F4) โดยมีค่าความไว 72% และ 81.5% ความจำเพาะ 83% และ 79% ตามลำดับ และ ได้สรุปว่าFIB-4 เหมาะที่จะใช้คัดผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็งออก การศึกษาก่อนหน้านี้ Ferraioli, G. และ คณะ⁽²⁴⁾ พบว่า 2D-SWE ความแม่นยำดีกว่าTEในการวินิจฉัยภาวะพังผืดตับ โดยเทียบกับผลขึ้นเนื้อ METAVIR scoring system

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลบลงของทั้งในค่าAPRI และ ค่าFIB-4 ที่มีนัยสำคัญ มีรายงานค่า ความแม่นยำ ความไว และความจำเพาะของอัลตราซาวนด์ทั่วไปในการวินิจฉัยภาวะตับแข็งมีค่าเป็น 64–79%, 52–69% และ 74–89%, ตามลำดับ^(25–27) โดยผิวดตับที่ขรุขระหรือเป็นปุ่มและขอบตับมนเป็น ลักษณะจำเพาะที่สุดของภาวะตับแข็งในการตรวจอัลตราซาวนด์ทั่วไป⁽²²⁾ เข้าได้กับผลการศึกษาที่พบว่า ลักษณะตับแข็งจึงบ่งบอกถึงภาวะพังผืดตับอย่างมีนัยสำคัญ ขนาดม้ามมีขนาดได้หลากหลายในผู้ป่วยตับ แข็ง ในกรณีผู้ป่วยจากไวรัสตับอักเสบบีจะพบว่ามีม้ามขนาดใหญ่กว่าอย่างมีนัยสำคัญผู้ป่วยจากโรคตับ จากพิษสุรา⁽²⁸⁾ สอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าขนาดม้ามจึงบ่งบอกถึงภาวะพังผืดตับอย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษาพบว่าขนาดม้ามในกลุ่มผลลบลงมีขนาดเล็กกว่ากลุ่มบวกจริงทั้งกลุ่มFIB-4 และ APRI ในส่วนค่า FIB-4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลบลงได้แก่ เพศหญิง ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)ในกลุ่มผลลบลงมีค่าเฉลี่ยเกินค่าปกติที่ 26.1 ± 5.44 (กก./ม²) สูงกว่าของกลุ่มบวกจริงค่าเฉลี่ย ที่ 22.59 ± 3.56 (กก./ม²) ค่า AUROC ของค่าBMIในการเกิดผลลบลงของFIB-4 เท่ากับ 0.673 โดย ค่าBMIที่ 23.4 มีค่าความแม่นยำ (accuracy) ที่ 63.3% ค่าความไว 75% และ ค่าความจำเพาะ 59.5% ผู้ป่วยที่มีค่าBMIมากกว่าหรือเท่ากับ 23.4 จึงเป็นกลุ่มที่ควรพิจารณาเพื่อส่งตรวจ2D-SWEเพิ่มเติม

การนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิก ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ไม่ได้รับการรักษาพบว่า ประมาณ 75% จะกลายเป็นตับอักเสบริ้รังกายใน 10 ปี และตับอักเสบริ้รังกายประมาณ 50% จะกลายเป็นตับแข็งภายใน 10 ปี หลังจากเป็นตับแข็งแล้วก็จะกลายเป็นมะเร็งตับโดยเฉลี่ยประมาณ 2-7% ต่อปี⁽²⁹⁾ ซึ่งหากเกิดภาวะตับแข็งแล้วจะไม่สามารถหยุดยั้งการการกลายเป็นมะเร็งตับและตับวายได้ถึงแม้จะรักษาไวรัสตับอักเสบบีให้หายไปจากเลือดแล้วก็ตาม⁽³⁰⁾ ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ยังไม่เป็นตับแข็งสามารถรักษาให้หายขาดได้ผลมากกว่า 95%⁽³¹⁾ ดังนั้นการรักษาไวรัสตับอักเสบบีอย่างทันท่วงที นอกจากจะเป็นการป้องกันการเกิดตับแข็ง ตับวาย และมะเร็งตับแล้ว ยังเป็นการลดการแพร่กระจายเชื้อลดอาการต่างๆที่เกิดร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี เช่น การเกิดภาวะต่ออิมมูนและเบาหวาน ภาวะไตอักเสบ ภาวะความจำเสื่อม เป็นต้น ส่งผลให้เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย แต่เนื่องจากการรักษาไวรัสตับอักเสบบีมีราคาค่อนข้างสูงและการตอบสนองต่อการรักษาในปัจจุบันยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง จึงจำเป็นต้องกำหนดเกณฑ์ให้การรักษอย่างชัดเจน ผลจากงานวิจัยนี้เป็นข้อมูลในการพิจารณาส่งตรวจอัลตราซาวด์ 2D-SWE ในกลุ่มที่ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลบลงจากค่า FIB-4 และ APRI ซึ่งได้แก่ เพศหญิง และ ค่า BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 23.4 เพื่อคนไข้กลุ่มดังกล่าวมีโอกาสได้รับการรักษาจากการเข้าเกณฑ์ค่าความยืดหยุ่นของตับจากอัลตราซาวด์ 2D-SWE อีกทั้งเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาผลการส่งตรวจอัลตราซาวด์ 2D-SWE ที่ไม่จำเป็นในกลุ่มที่เหลือได้ จากเกณฑ์แนวทางข้อบ่งชี้ในการให้ยารักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ค่าความสอดคล้องระหว่างผลการตรวจอัลตราซาวด์ 2D-SWE กับค่า FIB-4 สูงซึ่งมากกว่าการใช้ค่า APRI ที่ค่าความสอดคล้องปานกลาง จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าการวินิจฉัยเป็นผลลบลงมีผลต่อค่าความสอดคล้องในการวินิจฉัยของงานวิจัยนี้ เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยถึงเกณฑ์ค่า APRI หรือค่า FIB-4 แต่ไม่ถึงเกณฑ์ข้อบ่งชี้ในการให้ยาจากการตรวจ 2D-SWE ซึ่งเป็นผลบวกลงเลย ส่วนปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลบลงของทั้งในค่า APRI และ ค่า FIB-4 คือ ลักษณะตับแข็งจากอัลตราซาวด์และขนาดม้าม ในส่วนของค่า FIB-4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลลบลงได้แก่ เพศหญิงและค่าดัชนีมวลกาย (BMI) ในกลุ่มผลลบลงมีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่าค่าเฉลี่ยของกลุ่มบวกจริง

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/2550162017>.
2. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 23(6): 1334-40.
3. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994; 20(1): 15-20.
4. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009; 49(3): 1017-44.
5. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015; 61(1): 292-302.

6. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38(2): 518–26.
7. Udompap P, Sukonrut K, Suvannarerg V, Pongpaibul A, Charatcharoenwithaya P. Prospective comparison of transient elastography, point shear wave elastography, APRI and FIB-4 for staging liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2020; 27(4): 437–48.
8. Liaqat M, Siddique K, Yousaf I, Bacha R, Farooq SMY, Gilani SA. Comparison between shear wave elastography and serological findings for the evaluation of fibrosis in chronic liver disease. *J Ultrason*. 2021; 21(86): e186–e93.
9. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152(6): 1544–77.
10. Puigvehi M, Broquetas T, Coll S, Garcia-Retortillo M, Canete N, Fernandez R, et al. Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan((R)) (M and XL) in overweight/obese patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(10): 1746–53.
11. Wong GL, Wong VW, Chim AM, Yiu KK, Chu SH, Li MK, et al. Factors associated with unreliable liver stiffness measurement and its failure with transient elastography in the Chinese population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26(2): 300–5.
12. Hong EK, Choi YH, Cheon JE, Kim WS, Kim IO, Kang SY. Accurate measurements of liver stiffness using shear wave elastography in children and young adults and the role of the stability index. *Ultrasonography*. 2018; 37(3): 226–32.
13. Ryu H, Ahn SJ, Yoon JH, Lee JM. Inter-platform reproducibility of liver stiffness measured with two different point shear wave elastography techniques and 2-dimensional shear wave elastography using the comb-push technique. *Ultrasonography*. 2019; 38(4): 345–54.
14. Ryu H, Ahn SJ, Yoon JH, Lee JM. Reproducibility of liver stiffness measurements made with two different 2-dimensional shear wave elastography systems using the comb-push technique. *Ultrasonography*. 2019; 38(3): 246–54.
15. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammass MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017; 7(5): 1303–29.
16. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int*. 2013; 33(8): 1138–47.
17. Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of

- shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology*. 2013; 269(3): 910–8.
18. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13(7): 402–11.
19. Yoo HW, Kim SG, Jang JY, Yoo JJ, Jeong SW, Kim YS, et al. Two-dimensional shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic liver disease: a prospective cohort study. *Korean J Intern Med*. 2022; 37(2): 285–93.
20. Announcement of the national drug system developemental committee, National List of Essential Drugs 2022 AD in Thailand, 139. Sect. Part 182๓ (2022, August 5).
21. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*. 2020; 296(2): 263–74.
22. Chen LD, Xu HX, Xie XY, Xie XH, Xu ZF, Liu GJ, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: differential diagnosis with contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol*. 2010; 20(3): 743–53.
23. Papadopoulos N, Vasileiadi S, Papavdi M, Sveroni E, Antonakaki P, Dellaporta E, et al. Liver fibrosis staging with combination of APRI and FIB-4 scoring systems in chronic hepatitis C as an alternative to transient elastography. *Ann Gastroenterol*. 2019; 32(5): 498–503.
24. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*. 2012; 56(6): 2125–33.
25. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology*. 1989; 172(2): 389–92.
26. Cardi M, Mutillo IA, Amadori L, Petroni R, Mingazzini P, Barillari P, et al. Superiority of laparoscopy compared to ultrasonography in diagnosis of widespread liver diseases. *Dig Dis Sci*. 1997; 42(3): 546–8.
27. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirol*. 2008; 51 Suppl 1:17–26.
28. Kashani A, Salehi B, Anghesom D, Kawayeh AM, Rouse GA, Runyon BA. Spleen size in cirrhosis of different etiologies. *J Ultrasound Med*. 2015; 34(2): 233–8.
29. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000; 284(4): 450–6.

30. van der Meer AJ VB, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012; 308(24): 2584–93.
31. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V, Panel A-IHG. Hepatitis C Guidance 2023 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Clin Infect Dis. 2023.