

# พยาธิสภาพของโรคตับอักเสบจากเชื้อไวรัส โดยก้องจุลทรรศน์ธรรมดา

พงษ์พีระ สุวรรณกุล\*  
สรรเพชญ เบญจวงศ์กุลชัย\*

โรคตับอักเสบที่เกิดจากเชื้อไวรัส สามารถเกิดจากเชื้อไวรัสหลายชนิด อาการและอาการแสดงทางคลินิกของโรคก็แตกต่างกันตั้งแต่มีอาการไม่รุนแรง ไม่มีตาและตัวเหลือง จนกระทั่งมีอาการรุนแรงมากจนทำให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรมในระยะเวลาอันสั้น (Fulminant hepatitis) ส่วนเหตุผลที่ทำให้โรคมีความรุนแรงแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีข้อสันนิษฐานว่าอาจเนื่องจากชนิดและจำนวนเชื้อไวรัสในตับ สภาวะโภชนาการ ภูมิคุ้มกันโรค ตลอดจนพันธุกรรมของผู้ป่วยด้วย

ประมาณปี ค.ศ. 1940 ได้มีการค้นพบเชื้อไวรัส 2 ชนิดคือ virus A และ virus B ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค ในปี ค.ศ. 1947 Mac Collum แนะนำให้ใช้คำว่า virus A ทำให้เกิด infectious hepatitis และ virus B ทำให้เกิด serum hepatitis ปัจจุบันการพยายามแยกและเพาะเชื้อไวรัสทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง ตลอดจนในตัวอย่างของไก่และเซลล์มนุษย์ ยังไม่เป็นที่ผลสำเร็จอย่างแท้จริง

ในปี ค.ศ. 1965 Blumberg<sup>3</sup> และคณะค้นพบ hepatitis B antigen (HBsAg) และนับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1968 เป็นต้นมาได้มีวิธีทดสอบหา HBsAg (Australia antigen) กันหลายวิธี นอกจากนี้การค้นพบ hepatitis B surface antigen (HBsAg) และ antibody (Anti-HBs) ทำให้การศึกษาโรคตับอักเสบจากเชื้อไวรัสในปัจจุบันก้าวหน้าและแพร่หลายอย่างมาก

พยาธิสภาพของโรคนี้ทั้งที่เกิดจากไวรัส A และ B คล้ายคลึงกันและแยกชนิดไม่ได้<sup>6, 14</sup> เช่นเดียวกับอาการและอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย ความผิดปกติเกี่ยวกับหน้าที่การทำงานของตับ พยาธิสภาพที่ตับพบได้หลายแบบและมีความสัมพันธ์กับอาการแสดงของผู้ป่วยเช่นในรายที่เป็นรุนแรงที่สุด ตับมีขนาดเล็กกลึงเรียกว่า Acute yellow atrophy of liver พยาธิสภาพส่วนมากพบในตับ แต่อาจพบได้ที่ไต สมอง และอวัยวะอื่น ๆ

พยาธิสภาพของโรคแบ่งได้เป็น

\*แผนกวิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 1. การอักเสบชนิดเฉียบพลัน (Acute viral hepatitis)

### 1.1. พยาธิสภาพที่ตับ

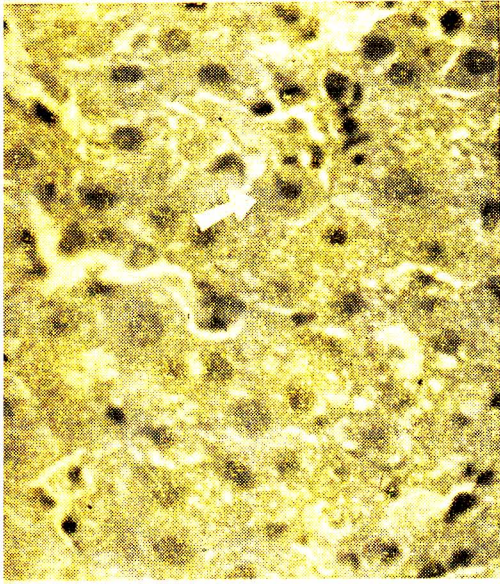
มีลักษณะแสดงการอักเสบอย่างเฉียบพลันของเซลล์ตับทั้งหมด<sup>6, 13, 14</sup> มีการตายของเซลล์ตับพร้อมกับมีเซลล์เม็ดเลือดขาว เซลล์ histiocyte แทรกอยู่รอบๆ หลอดเลือดดำ central (รูปที่ 1, 2) บริเวณ portal area จะมีเซลล์ของการอักเสบแทรกอยู่มากที่สุด (รูปที่ 3) ใน sinusoid มีการเพิ่มจำนวนของ Kupffer เซลล์ และเซลล์เม็ดเลือดขาวทั้งชนิด polymorphonuclear และ eosinophil ส่วนเซลล์ตับที่ยังไม่ตายก็ยังคงรักษารูปร่างและส่วนประกอบของ glycogen ไว้ได้ ไม่พบ fatty metamorphosis และ hemosiderosis เซลล์ตับรอบๆ หลอดเลือดดำ central อาจเปลี่ยนสภาพเป็น acidophilic body, ballooning degeneration (รูปที่ 1) giant multinucleated เซลล์และพบ mitotic figure ได้ การคั่งของน้ำดี อาจพบได้บริเวณตรงกลาง lobule ท่อน้ำดีขนาดเล็กๆ เพิ่มจำนวนมากขึ้นและมีน้ำดีคั่งอยู่ การเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพนี้อาจเกิดขึ้นก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการตาและตัวเหลืองหรืออาการอื่นๆ ของโรคและยังคงอยู่ระยะหนึ่งภายหลังผู้ป่วยหายจากโรคแล้ว

บางครั้งการตายของเซลล์ตับจะรวมกลุ่มกันมีลักษณะเป็น submassive necrosis (รูปที่ 4) ในรายที่มีอาการรุนแรงที่สุดจะมีการทำลายของเซลล์ตับทั้ง lobule หรือเกือบทั้งหมดเรียกว่า

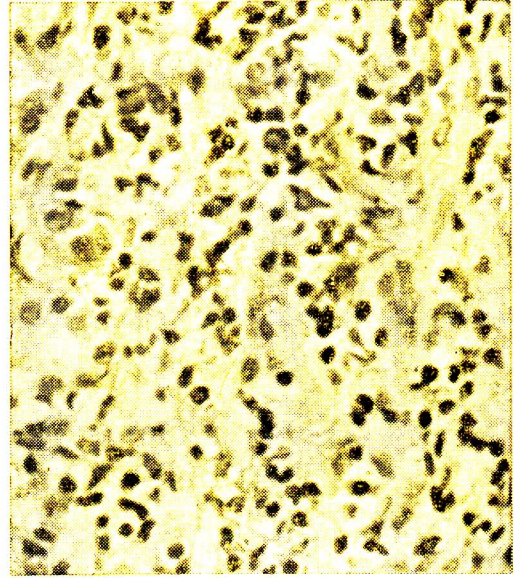
massive necrosis ในรายเช่นนี้ตับมีขนาดเล็กลงกว่าปกติมาก มีการเหี่ยวยุบของเยื่อหุ้มตับเห็นได้ชัดเจน เนื้อตับมีลักษณะนุ่มมากประมาณ 2 สัปดาห์หลังจากมีอาการแสดงและผู้ป่วยไม่ถึงแก่กรรมจะมี nodular regeneration เกิดขึ้นถ้าการทำลายของเซลล์ตับขยายจากบริเวณรอบหลอดเลือดดำส่วนหนึ่งไปยังอีกส่วนหนึ่งเรียกสภาพนี้ว่า bridging necrosis (รูปที่ 4) ซึ่งในบางครั้งเป็นผลให้เกิดการทำลายเนื้อตับทั้ง lobule และ lobule ใกล้เคียงเรียกว่า multilobular necrosis

ผลของโรคทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของตับดังนี้

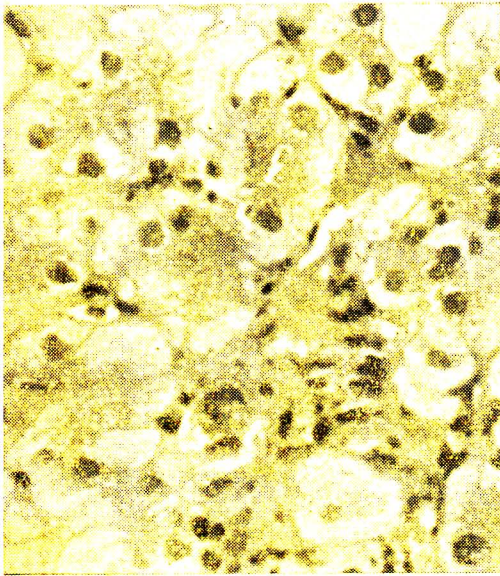
1. ประมาณร้อยละ 80-90 การอักเสบของเนื้อตับจะหายไปโดยไม่มีสิ่งผิดปกติเหลือไว้เลย
2. ในรายที่เกิดการอักเสบและมีการทำลายเซลล์ตับอย่างมากมาย แต่ผู้ป่วยหายจากโรค โครงสร้างของเซลล์ตับจะเปลี่ยนแปลงไปโดยมีเนื้อเยื่อ fibrous และ nodular regeneration เกิดขึ้นมากมายทำให้เกิดโรคตับแข็ง (Post-hepatic cirrhosis) ขึ้น ซึ่งตับจะมีลักษณะเป็นก้อนขนาดใหญ่ (Macronodule) ทั่วไป
3. ในรายที่การอักเสบยังคงมีอยู่ ซึ่งอาจใช้เวลาเป็นปีจึงจะหาย บริเวณ portal tract จะมีหลักฐานของการอักเสบเหลืออยู่ พบมีการเพิ่มจำนวนของเนื้อเยื่อ fibrous เรียกว่า chronic persistent cirrhosis (รูปที่ 6 A)



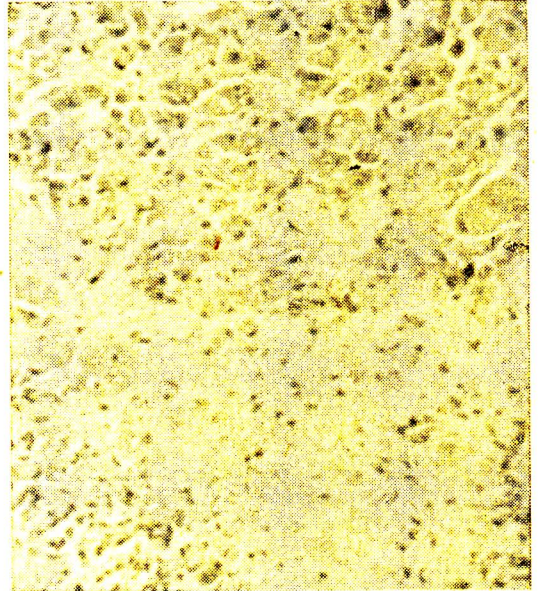
รูปที่ 1



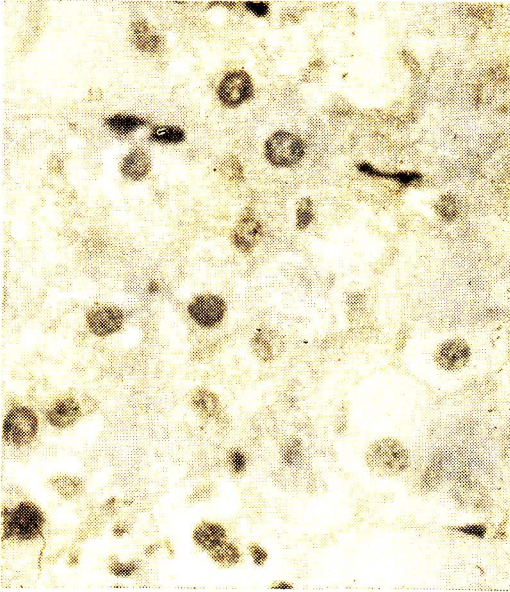
รูปที่ 3



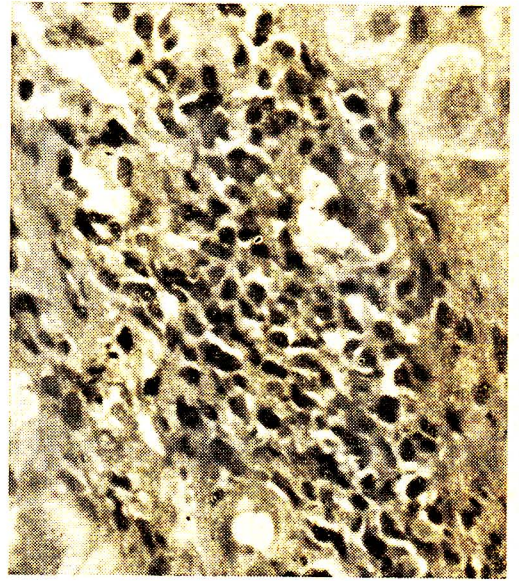
รูปที่ 2



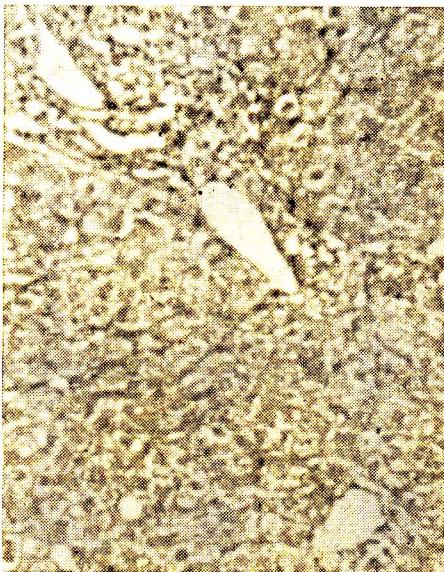
รูปที่ 4



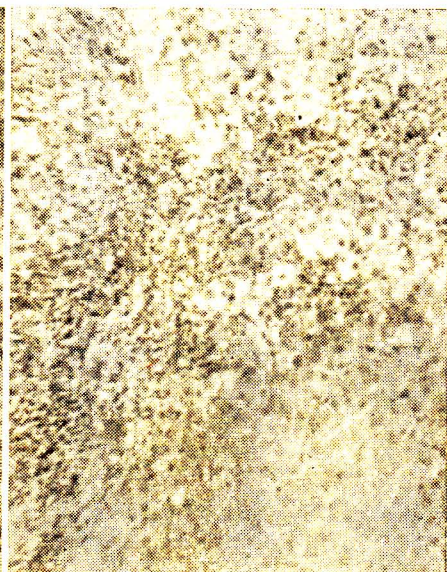
รูปที่ 6



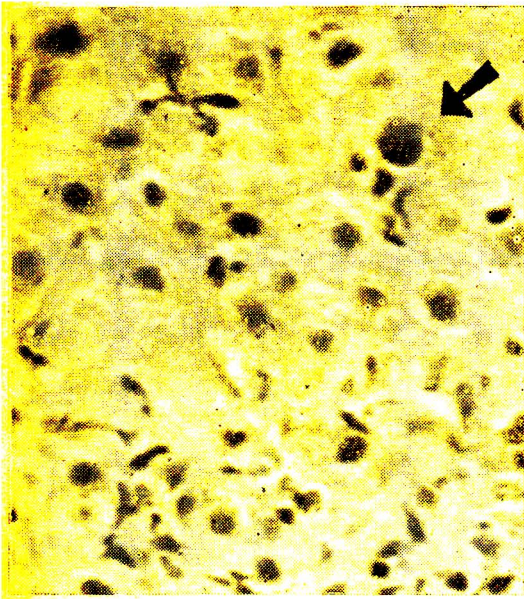
รูปที่ 7



รูปที่ 6 A



6 B



รูปที่ 8

4. ชนิดนี้พบน้อยแต่มีความสำคัญมากคือมีการเรียงตัวของเซลล์ตับผิดไปจากปกติ มีการทำลายของเซลล์ตับเป็นหย่อมๆ ระหว่าง portal tract (Piecemeal necrosis) เกิด fibrosis ระหว่าง lobule และมีพยาธิสภาพของตับอักเสบเฉียบพลันเกิดขึ้นเรียกสภาวะนี้ว่า active chronic hepatitis หรือ chronic aggressive hepatitis (รูปที่ 6 B 7 และ 8)

จากกาวย้อมสีพิเศษด้วย orcein หรือ aldehyde fuchsin อาจพบ HBs Ag ใน cytoplasm ของเซลล์ตับได้ (รูปที่ 8) โดยเฉพาะในรายผู้มีเชื้อไวรัส แต่ไม่มีอาการแสดงทางคลินิกหรือในรายเป็น chronic persistent and chronic active hepatitis แต่ในรายมีการอักเสบอย่างเฉียบพลันมักไม่พบ

## 1.2 พยาธิสภาพที่อวัยวะอื่นๆ

1.2.1. ต่อมหน้าเหลืองบริเวณตับและม้าม มีขนาดใหญ่ขึ้นเพราะมีการคั่งของเลือดและเพิ่มจำนวนเซลล์ reticuloendothelium

1.2.2 ไชกระดูก มีการลดจำนวนของเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ แต่เซลล์ยังมีการเจริญเติบโตปกติ มีรายงานว่าผู้ป่วยถึงแก่กรรมเนื่องจากไชกระดูกไม่ทำงาน

1.2.3 ระบบทางเดินอาหาร ในผู้ป่วยที่ถึงแก่กรรมอาจพบแผลในกระเพาะอาหารลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ได้

1.2.4 ไต การเปลี่ยนแปลงอาจเกิดขึ้นจากเชื้อไวรัสหรือเป็นผลจากเนื้อตับถูกทำลายยังไม่ทราบแน่ชัด พบมีการเปลี่ยนแปลงแสดงการอักเสบที่ไม่จำเพาะ<sup>5</sup> ในรายที่มีตาและตัวเหลืองมากอาจพบ bile cast ใน tubule และในระยะสุดท้ายของโรคมักเกิดภาวะ acute tubular necrosis เสมอ<sup>4</sup>

1.2.5 สมอง แสดงการเสื่อมสภาพอย่างเฉียบพลันของเซลล์ ganglion พบได้ร้อยละ 15 จากการตรวจศพผู้ป่วยมีอาการแสดงของเนื้อสมองอักเสบเหมือนกับเกิดจากไวรัสชนิดอื่นๆ ซึ่งเป็นเหตุผลอันหนึ่งแสดงว่าพยาธิสภาพในสมองเกิดขึ้นเองโดยไม่ได้เป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงในตับก่อน

## 2. การอักเสบชนิดเรื้อรัง (Chronic hepatitis)

European Association for the Study of the Liver แบ่งการอักเสบชนิดนี้เป็น chronic persistent hepatitis และ chronic active hepatitis<sup>8</sup> แต่ในทันทีแบ่งออกเป็น 5 ชนิด<sup>10</sup> คือ

### 2.1 Chronic hepatitis B antigen carrier

ผู้ที่มีเชื้อไวรัสอาจไม่แสดงอาการทางคลินิก หรือผลการตรวจหน้าที่การทำงานของตับก็ปกติ พยาธิสภาพของเนื้อตับอาจเป็นได้หลายอย่าง ได้แก่ เนื้อตับปกติ chronic persistent hepatitis, chronic active hepatitis โรคตับแข็ง หรือมะเร็งของตับ บางครั้งอาจพบลักษณะพิเศษ ground glass hepatocyte

Hadziyannis และคณะ<sup>9</sup> รายงานครั้งแรกเกี่ยวกับ ground glass hepatocyte จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนและอธิบายว่าเซลล์ชนิดนี้เกิดจากมี hypertrophy of the smooth endoplasmic reticulum ลักษณะ ground glass hepatocyte เป็นเซลล์ใหญ่กว่าปกติ cytoplasm ติดสีจางกว่าปกติโดยการย้อม H&E คล้าย frosted glass และมีการเปลี่ยนแปลงเพียงบางส่วนหรือทั้งหมดก็ได้ nucleus มีขนาดใหญ่กว่าปกติ ติดสีเข้ม อาจอยู่ตรงกลางหรือที่ขอบเซลล์ก็ได้ เซลล์ชนิดนี้มักพบในผู้ที่มีเชื้อไวรัสแต่ไม่มีอาการแสดงทางคลินิกมากกว่าพวก chronic hepatitis และมีอาการแสดงของโรค โดยการย้อมด้วยสี orcein หรือสีอื่นๆ

สามารถพบ HBAg ได้ใน ground glass hepatocyte (รูปที่ 5)

### 2.2 Chronic persistent hepatitis (CPH)

โดยทั่วไปผู้ป่วยมีอาการของโรคไม่รุนแรง ไม่มีตาและตัวเหลืองปรากฏให้เห็น ตรวจพบ HBs Ag ได้ในน้ำเหลืองผู้ป่วยเป็นเวลานานเป็นปี พยาธิสภาพที่พบขึ้นอยู่กับระยะของโรคขณะตรวจเนื้อตับ ได้แก่ในระยะโรคกลับเป็นขึ้นใหม่อีก Peters<sup>12</sup> พบลักษณะเฉพาะเป็น cobble stone pattern มีการตายของเซลล์ตับเป็นหย่อม ๆ ใน lobule บริเวณ portal area มีเซลล์หลายชนิดแทรกอยู่ เช่น plasma เซลล์ เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte, eosinophil และอาจพบ neutrophil บ้าง บริเวณรอบๆ portal area ไม่มี fibrosis มาก การอักเสบชนิดนี้แยกจาก chronic active hepatitis คือไม่พบลักษณะ piecemeal necrosis และแยกจาก acute viral hepatitis คือเซลล์ที่แทรกอยู่ใน acute viral hepatitis เป็นชนิด lymphocyte แต่ชนิดนี้เป็น plasma เซลล์

### 2.3 Chronic active hepatitis (CAH)

กลไกในการเกิดพยาธิสภาพยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีผู้อธิบายถึงปฏิกิริยา autoimmune ที่เกิดขึ้นกับ lipoprotein ที่ผิวของเซลล์ตับ<sup>7</sup> พยาธิสภาพที่พบคือมี piecemeal necrosis ของ periportal hepatocyte และมีเซลล์แทรกอยู่พร้อมทั้ง fibrosis อย่างเด่นชัดในรายที่การอักเสบมีการกำเริบขึ้นจะมีการทำลายของเซลล์ตับมาก

เรียกว่า subacute hepatitis นอกจากนี้ยังอาจพบ bridging necrosis หรือ multilobular necrosis ซึ่งมักจะทำให้เกิดโรคตับแข็งตามมา

#### 2.4 Chronic cholestatic hepatitis

ในผู้ป่วยบางรายพบว่ามีการคั่งของน้ำดีในตับมาก จนมีผู้ศึกษาและสรุปว่าโรคนี้มีส่วนเกี่ยวข้องกับ primary biliary cirrhosis<sup>15</sup> พยาธิสภาพที่พบได้แก่ periportal fibrosis มีน้ำดีอุดตันใน bile canaliculi และ periportal cholangioles มีการเปลี่ยนแปลงชนิด pseudoxanthomatous ใน hepatocyte และ Kupffer เซลล์

#### 2.5 Posthepatitis cirrhosis

พบได้ประมาณร้อยละ 1-3<sup>2</sup> ส่วนมากพยาธิสภาพเป็นลักษณะของ macronodular cirrhosis ลักษณะ ground glass hepatocyte ก็พบได้ เซลล์ของตับมีการเปลี่ยนแปลง (Dysplasia) ทั้งใน cytoplasm และ nucleus ทำให้การอักเสบแบบนี้มีส่วนสัมพันธ์กับมะเร็งของตับอย่างมาก

### วิจารณ์

มีสภาวะต่างๆ ซึ่งอาจให้พยาธิสภาพคล้ายกับโรคตับอักเสบจากไวรัส<sup>1</sup>

1. *Nonspecific hepatitis* พยาธิสภาพโดยกล้องจุลทรรศน์คล้ายกัน แต่สามารถแยกจากกันคือในโรคตับอักเสบจากไวรัสจะพบ cellular pleomorphism ballooning degeneration บริเวณ centrilobular area มีเซลล์ lymphocyte แทรกอยู่ทั่วไป โดยเฉพาะบริเวณ portal

triads จะพบมากที่สุด รวมทั้งมี ceroid และ iron pigment ด้วย

2. *Drug induced jaundice* (ทั้งชนิด Hepatic และ Cholestatic) พยาธิสภาพพบการอักเสบและการทำลายเนื้อตับแต่รุนแรงน้อยกว่าการอักเสบจากเชื้อไวรัส และยังมีพบเซลล์ eosinophil แทรกรวมอยู่กับเซลล์แสดงการอักเสบชนิดต่างๆ ด้วย

3. *Alcoholic hepatitis* มักพบ fatty metamorphosis และ Mallory's hyaline body ไม่พบมีเซลล์ของการอักเสบแทรกอยู่มากนัก

4. *Obstructive jaundice* พยาธิสภาพบางครั้งคล้ายคลึงกันมาก ต้องอาศัยพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับในบริเวณ lobule มาช่วยในการวินิจฉัย

5. *Primary biliary cirrhosis* จะมีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุท่อน้ำดีต่างจาก chronic aggressive hepatitis

ปกติการตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยา มักจะให้การวินิจฉัยและการพยากรณ์โรคได้ถูกต้องแต่อาจเกิดปัญหาในระยะเริ่มต้นหรือระยะสุดท้ายของโรค รวมทั้งในรายที่ลักษณะพยาธิสภาพไม่มีรูปแบบแน่นอน อาจคล้ายกับ nonspecific hepatitis จึงจำเป็นต้องอาศัยอาการแสดงทางคลินิกเป็นสิ่งที่ช่วยการวินิจฉัยโรค chronic aggressive hepatitis มีความสำคัญต่อผู้ป่วยมาก จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยและดูแลรักษาอย่างถูกต้องและรวดเร็วเพื่อป้องกันเกิดโรคตับแข็งตาม

มาซึ่งพบได้บ่อยกว่าการอักเสบชนิดอื่นๆ การศึกษาพยาธิสภาพของโรคตับอักเสบจากไวรัสจะมีความก้าวหน้ายิ่งขึ้นถ้าใช้ immunofluorescent และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนร่วมด้วย

## สรุป

การตายของเซลล์ตับทั้งชนิดเป็นหย่อมๆ submassive หรือ massive และการอักเสบโดยเฉพาะบริเวณ portal triads เป็นลักษณะพยาธิสภาพค่อนข้างเฉพาะในโรคตับอักเสบจากเชื้อไวรัสระยะเฉียบพลัน ในระยะซ่อมแซมอาจมีเนื้อเยื่อ fibrous เกิดขึ้นจำนวนต่างๆกัน ถ้าเกิดขึ้นมากจะกลายเป็นโรคตับแข็งได้ นอกจากนี้ในรายที่มีการอักเสบเรื้อรังก็จำเป็นต้องแยกพยาธิสภาพว่าเกิดจากไวรัสหรือมีสาเหตุต่างๆ ดังกล่าวแล้ว

ผู้เขียนขอขอบคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ สมศักดิ์ เศษโกศยะ หัวหน้าแผนกวิชาพยาธิวิทยาที่สนับสนุนและอนุญาตให้ทำการศึกษาและค้นคว้าเรื่องนี้ คุณชลอ บัวน้ำจืด และคุณโรสวิน จันทโรจวงศ์ ที่ช่วยคัดและย้อมชิ้นเนื้อตับในการศึกษาครั้งนี้เป็นอย่างมาก และผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สำรวย ช่วงโชติ ได้ให้คำแนะนำเกี่ยวกับรูปภาพ

## เอกสารอ้างอิง

1. Bianchi L, Groote JD, Desmet VJ: Morphological criteria in viral hepatitis. *Lancet* 13:333-7, 71

2. Bjorneboe M: Viral hepatitis and cirrhosis. *Clin Gastroenterol* 3:409-18, 74

3. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S: A WnewW antigen in leukemia sera. *JAMA* 191:541-6, 65

4. Boyd W: Pathology. 8th ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1970

5. Conrad ME, Schwartz FD, Young AA: Infectious hepatitis - a generalized disease. *Am J Med* 37:789-801, 64

6. Dible JH, McMichael J, Sherlock SPV: Pathology of acute hepatitis; aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy and serum jaundice. *Lancet* 2:402-8, 43

7. Eddleston ALWF, Williams R: Inadequate antibody response to HBAG or suppressor T-cell defect in development of active chronic hepatitis. *Lancet* 2:1543-5, 74

8. Groote JD, Desmet VJ, Gedigk P, et al: A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 2:626-8, 68

9. Hadziyannis S, Gerber MA, Vissoulis C, et al: Cytoplasmic hepatitis B antigen in "Ground-glass" hepatocytes of carriers. *Arch Pathol* 96:327-30, 73

10. Ishak KG: Light microscopic morphology of viral hepatitis. *Am J Clin Pathol* 65:787-827, 76

11. Mosley JW: Type a hepatitis. *Clin North Am* 59:831, 75

12. Peters RL: Hepatitis B: Antigen and chronic hepatic conditions, Australia antigen edited by D.E. Prier, H Friedmen. Baltimore, University Park Press, 1971 pp. 133-62

13. Roholm K, Iversen P: Change in the liver in acute epidemic (catarrhal jaundice) based on 38 aspiration biopsies. *Acta Pathol Microbiol Scand* 16:427, 39

14. Smetana HF: The histologic diagnosis of viral hepatitis by needle biopsy. *Gastroenterology* 26:612-25, 55

15. Watson J, Hoffbauer W: The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the chylangiolitic type and to the development of the liver. *Ann Intern Med* 25:195-277, 46