

## แนวเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาภาวะ Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) ในเด็ก

(ดัดแปลงจาก Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, 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.)

### คำนิยาม

NAFLD เป็นโรคตับเรื้อรังที่เกิดจากการมีไขมันสะสมในตับมากกว่าร้อยละ 5 โดยที่ไม่พบสาเหตุจากโรคอื่นไม่ว่าจะเป็นโรคทางเมแทบอลิก โรคติดเชื้อ ยาบางชนิด แอลกอฮอล์ หรือภาวะขาดสารอาหาร ภาวะ NAFLD ในเด็กมักสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) โรคอ้วน รวมไปถึงไขมันในเลือดผิดปกติ NAFLD สามารถแบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาได้เป็น

- Nonalcoholic fatty liver (NAFL) เป็นภาวะมีไขมันสะสมในตับแต่ไม่มีการอักเสบของตับ โดยอาจพบหรือไม่พบพังพืดในตับ (fibrosis) ร่วมด้วย
- Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) เป็นภาวะที่มีไขมันสะสมในตับร่วมกับมีการอักเสบ โดยที่อาจจะมีหรือไม่มีภาวะผิดปกติของเซลล์ตับ (ballooning injury) หรือพังพืดในตับร่วมด้วย
- NAFLD with fibrosis เป็น NAFL หรือ NASH ที่มีพังพืดในตับร่วมด้วย โดยที่ลักษณะทางพยาธิวิทยาอาจพบพังพืดบริเวณ periportal, portal หรือ sinusoids รวมไปถึง bridging fibrosis
- NAFLD with cirrhosis เป็นภาวะ NAFLD ที่มีตับแข็งร่วมด้วย

### อุบัติการณ์ ความชุก ปัจจัยเสี่ยง และการดำเนินโรค

ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับอุบัติการณ์ของภาวะ NAFLD ในเด็ก สำหรับความชุกนั้นมียารายงานค่อนข้างหลากหลายเนื่องจากใช้วิธีตรวจวินิจฉัยแตกต่างกัน ในประเทศกลุ่มอเมริกาเหนือพบความชุกร้อยละ 0.7 ในเด็กอายุ 2-4 ปี ไปจนถึงร้อยละ 29-38 ในเด็กโตที่เป็นโรคอ้วน นอกจากนี้ยังพบว่ามีความชุกเพิ่มขึ้นถึง 4 เท่าในช่วง 30 ปีที่ผ่านมา พบมากในเพศชาย ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ เชื้อชาติ Hispanic และคนผิวขาว (Caucasian) รวมไปถึงชาวเอเชีย การมีน้ำหนักมากกว่าเกณฑ์ปกติ และการที่มีโรคอื่นร่วมด้วยไม่ว่าจะเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 obstructive sleep apnea หรือ panhypopituitarism สำหรับการดำเนินโรคนั้น แม้ว่าข้อมูลจากการศึกษาในเด็กยังมีไม่มากนักแต่พบว่าความรุนแรงในเด็กจะมากกว่าผู้ใหญ่โดยพบว่าร้อยละ 15 ของเด็กที่มีภาวะ NAFLD จะตรวจพบพังพืดในตับในระยะที่ 3 ขึ้นไปตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย อย่างไรก็ตาม ภาวะ NAFLD ยังพบได้ไม่มากนักในเด็กจึงยังไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจนถึงต้องได้รับการเปลี่ยนตับ

### การตรวจคัดกรองภาวะ NAFLD

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการจึงแนะนำให้มีการตรวจคัดกรองในเด็กกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ เด็กที่มีน้ำหนักเกินหรืออ้วน อ้วนลงพุง มีความเสี่ยงของโรคหัวใจและเมแทบอลิก เช่น ภาวะดื้ออินซูลิน เบาหวาน

ชนิดที่ 2 ภาวะ prediabetes หรือไขมันในเลือดผิดปกติ พิจารณาตรวจคัดกรองในพ่อและแม่ที่มีปัจจัยเสี่ยงรวมไปถึงพี่น้องที่มีอายุ 10 ปีขึ้นไปและมีดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ตั้งแต่เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 85 ขึ้นไป

การตรวจคัดกรองแนะนำให้ใช้ alanine aminotransferase (ALT) และใช้ค่าปกติที่น้อยกว่า 22 และ 26 U/L ในเด็กผู้หญิงและเด็กผู้ชายตามลำดับ ภาวะ NASH มักพบในเด็กที่มีค่า ALT มากกว่า 80 U/L ทั้งนี้ อาจพิจารณาตรวจ aspartate aminotransferase (AST) และ gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) ร่วมด้วยได้ ซึ่งหากพบว่ามี AST หรือ GGT สูง โดยที่ ALT ปกติมักมีสาเหตุจากโรคอื่นมากกว่า NAFLD สำหรับการตรวจอัลตราซาวด์ตับนั้น พบว่ายังไม่มีความแม่นยำเพียงพอที่จะตรวจพบไขมันในตับที่มีปริมาณน้อยกว่าร้อยละ 33 ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในการตรวจคัดกรองภาวะ NAFLD ส่วนการตรวจด้วย computed tomography (CT scan) แม้ว่าจะมีความไวในการวินิจฉัยร้อยละ 46-72 และความจำเพาะร้อยละ 88-95 แต่มีความเสี่ยงต่อการได้รับรังสีจึงไม่แนะนำให้ใช้ในการตรวจคัดกรองเช่นเดียวกัน การตรวจด้วย magnetic resonance imaging (MRI) และ magnetic resonance spectroscopy (MRS) นั้นพบว่ามีค่าความแม่นยำเพียงพอที่จะตรวจพบไขมันในตับและสามารถบอกปริมาณไขมันที่อยู่ในตับได้ดีทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ แต่เนื่องจากมีราคาแพงและยังไม่แพร่หลายจึงไม่แนะนำให้ใช้ในการตรวจคัดกรอง

### การวินิจฉัยภาวะ NAFLD

ก่อนให้การวินิจฉัยภาวะ NAFLD ควรประเมินหาสาเหตุอื่นที่ทำให้มีการสะสมของไขมันในตับ ไม่ว่าจะเป็นโรคทางพันธุกรรมหรือเมแทบอลิก การใช้ยาบางชนิด ภาวะผิดปกติทางโภชนาการ รวมไปถึงการติดเชื้อ (ตารางที่ 1)

#### ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะ NAFLD ในเด็ก

โรคทางพันธุกรรมและเมแทบอลิก	ยา	ภาวะทางโภชนาการ	การติดเชื้อ
Nonalcoholic fatty liver disease	Amiodarone	Protein-energy	Hepatitis C
Fatty acid oxidation and mitochondrial disorders	Corticosteroids	malnutrition (Kwashiorkor)	(genotype 3)
Citrin deficiency	Methotrexate	Alcohol abuse	
Wilson disease	Antipsychotics	Rapid surgical weight loss	
Uncontrolled diabetes	Antidepressants	Parenteral nutrition	
Lipodystrophies	HAART		
Lysosomal acid lipase deficiency	Valproic acid		
Familial combined hyperlipidemia			
Abeta-/hypobeta-lipoproteinemia			

HAART, highly active antiretroviral therapy

### **การประเมินความรุนแรงของการสะสมไขมันในตับ (Steatosis)**

การสะสมของไขมันในตับจะถือว่าผิดปกติเมื่อพบว่ามีเซลล์ตับมากกว่าร้อยละ 5 มีไขมันสะสมอยู่ในเซลล์ การประเมินระดับของการสะสมไขมันสามารถทำได้ด้วยการตรวจ MRI/MRS หรือการใช้ NAFLD activity score (NAS) ซึ่งเป็นการใช้ผลทางพยาธิวิทยาของเซลล์ตับในการแบ่งระดับความรุนแรง (ระดับ 0-3 โดยมีการสะสมไขมันในเซลล์ตับน้อยกว่าร้อยละ 5, 5-33, 34-66 และมากกว่า 67 ตามลำดับ)

### **การวินิจฉัยและประเมินระดับความรุนแรงของ steatohepatitis (NASH)**

ในปัจจุบันยังไม่มีลักษณะทางคลินิกหรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการแยก NASH ออกจาก NAFLD อย่างไรก็ตามพบว่าหากมี ALT มากกว่าหรือเท่ากับ 80 U/L จะพบ NASH ได้บ่อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ ALT ที่น้อยกว่า 80 U/L (ร้อยละ 41 และ 21 ตามลำดับ)

การตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) เป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้ในการจำแนก NAFLD และ NASH เนื่องจากมีความแม่นยำสูงและบอกความรุนแรงของการอักเสบของตับได้ นอกจากนี้ยังช่วยวินิจฉัยโรคตับอื่น ๆ เช่น autoimmune hepatitis ได้อีกด้วย

### **การประเมินพังผืดในตับ (Liver fibrosis)**

ภาวะพังผืดในตับแบ่งตามลักษณะพยาธิวิทยาเป็น 4 ระยะตามความรุนแรง นอกจากนี้ยังมีการพัฒนา Pediatric NAFLD fibrosis index และ Pediatric NAFLD fibrosis score เพื่อใช้ประเมินการเกิดพังผืดในตับแต่พบว่ายังมีความเที่ยงตรงค่อนข้างน้อย รวมไปถึงการตรวจอื่น เช่น AST/platelet ratio, hyaluronic acid ซึ่งยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในเด็ก สำหรับการตรวจที่นำจะมีประโยชน์ได้แก่ transient elastography และ magnetic resonance elastography (MRE)

### **การรักษาภาวะ NAFLD**

การรักษาหลักของภาวะ NAFLD ยังเป็นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (lifestyle modification) และติดตามอาการเป็นระยะโดยใช้ค่า ALT ในการติดตามผลการรักษา สำหรับการใช้อาหารหรือการผ่าตัด (Bariatric surgery) นั้นยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาแรกในเด็กที่มีภาวะ NAFLD

#### **เป้าหมายของการรักษา**

เป้าหมายหลักของการรักษาได้แก่ การลดลงของการสะสมไขมันในตับ ลดการอักเสบของตับ และ/หรือพังผืดในตับ รวมไปถึงลดปริมาณไขมันในร่างกาย มีการศึกษาพบว่าคนที่ ALT ลดลงของ 10 U/L ในระยะเวลา 96 สัปดาห์สัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยาที่ดีขึ้นและภาวะ NASH ที่มีการอักเสบลดลง โดยมี odd ratio 1.28 และ 1.37 ตามลำดับ

#### **การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (Lifestyle modification)**

เน้นที่การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมโดยการควบคุมอาหารและออกกำลังกายเพื่อให้น้ำหนักลด ซึ่งมีผลช่วยให้ค่า ALT และการสะสมไขมันในตับลดลง การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่าน้ำหนักที่ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ

ร้อยละ 10 จะทำให้ NASH ดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 90 แนะนำให้ออกกำลังกายระดับปานกลางถึงมาก (moderate to high intensity exercise) อย่างต่อเนื่องจะสามารถทำให้น้ำหนักลดลงได้ดี นอกจากนี้การลดการดื่มเครื่องดื่มที่มีน้ำตาลจะช่วยลดไขมันสะสมในร่างกายรวมถึงไขมันสะสมในตับและทำให้น้ำหนักลดลง

### การรักษาด้วยยา

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่ยืนยันประโยชน์ของยาในการรักษาภาวะ NAFLD ในเด็ก จากการศึกษา TONIC trial ซึ่งเป็นการศึกษาในเด็ก 173 คน อายุตั้งแต่ 8-17 ปี พบว่าวิตามินอีช่วยทำให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้น (improvement in ballooning) และทำให้ภาวะ NASH ดีขึ้น แต่ค่า ALT ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับวิตามินอี, metformin หรือยาหลอก นอกจากนี้ยังพบว่า NAS score ไม่ต่างกันอีกด้วย สำหรับการให้ ursodeoxycholic acid รวมไปถึงวิตามินซี วิตามินดี หรือ docosahexaenoic (DHA) พบว่าไม่ได้มีผลดีกว่าการใช้การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม สำหรับการให้ probiotics ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

### การผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนัก (Bariatric or weight loss surgery)

การผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนักจะทำให้น้ำหนักลดลงอย่างชัดเจนแต่ควรพิจารณาตามข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัด โดยเฉพาะวัยรุ่นที่มี BMI ตั้งแต่ 35 kg/m<sup>2</sup> ขึ้นไปร่วมกับมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง จากการศึกษาพบว่าหลังจากการผ่าตัดผู้ป่วยจะมีน้ำหนักลดลง มีผลให้ระดับ ALT และภาวะ NASH ดีขึ้น รวมไปถึงช่วยลดภาวะแทรกซ้อนอื่นที่เกิดจากโรคอ้วนรุนแรงด้วย

### ภาวะแทรกซ้อนในภาวะ NAFLD

การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่าผู้ป่วยที่มี NAFLD จะพบโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้น 1.23-4.82 เท่า อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในเด็ก สำหรับภาวะไขมันในเลือดผิดปกตินั้นมักตรวจพบ triglyceride สูง ซึ่งแนะนำให้ใช้แนวเวชปฏิบัติที่มีในปัจจุบัน (Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report) และแนะนำให้วัดความดันโลหิตเป็นระยะด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าเด็กที่มีภาวะ NAFLD จะมีความเสี่ยงต่อภาวะ prediabetes และโรคเบาหวานมากขึ้นด้วยซึ่งควรตรวจติดตามเป็นระยะเช่นเดียวกัน

### การติดตามอาการในระยะยาว

การติดตามอาการในระยะยาวนั้นขึ้นอยู่กับระดับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย ควรแนะนำให้หลีกเลี่ยงเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ รวมไปถึงการสูบบุหรี่ แนะนำให้ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เอ ในเด็กที่มีภาวะ NAFLD ทุกราย และหากไม่เคยได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ก็ควรแนะนำให้ฉีดด้วย ถ้าจำเป็นต้องได้รับยาที่มีผลต่อตับควรตรวจระดับเอ็นไซม์ตับก่อนให้ยาและติดตามเป็นระยะหลังได้รับยา และควรระวังการใช้ยาบางชนิดที่อาจทำให้น้ำหนักเพิ่มอย่างรวดเร็ว

## เอกสารอ้างอิง

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, 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.

(ผู้เรียบเรียง พญ. อมรพรรณ แก่นสาร พญ. ระรอง เจริญเมือง พญ. อลิสรดา ดำรงมณี)