

การปลูกถ่ายตับ

เจษฎา แสงสุพรรณ* วรวิทย์ ศรีวัฒนาวงษา*
วิศิษฐ์ ชูติวัฒน์* ทวีสิน ต้นประยูร*
บรรเทอง รัชตะปิติ* วิรัช บรรักษ์จรรยาวัตร**

Sangsubhan C, Sriwatanawongsa V, Dhitavat V, Tangrayoon T, Rajatapiti B, Borirakchanyawat V. Liver transplantation. Chula Med J 1988 May; 32(5): 469-479

Liver transplantation is one of the most dangerous operations and has a short history. It involves enormous disturbances of physiology in a patient who is always unwell or very ill. This operation offers a hope in the treatment of a patient in the terminal stage of liver disease.

It consists of many phases such as the selection of the recipient and donor, the pre-operative care, operative technique, post-operative care and the administration of immunosuppressive agents.

This article review the evolution of liver transplantation; the result after the cyclosporin era has been satisfactory.

Reprint requests : Sangsubhan C, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. February 25, 1988.

* ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation)

วิวัฒนาการของการปลูกถ่ายตับเริ่มมาประมาณ 30 ปี โดยในปี ค.ศ. 1955 Goodrich และ Welch⁽¹⁾ ได้เริ่มทำการทดลองในสุนัขโดยทำผ่าตัด Auxillary liver transplantation เป็นผลสำเร็จ ต่อมาในปี ค.ศ. 1960 Moore⁽²⁾ และ Starzl⁽³⁾ ได้ทำ orthotopic liver transplantation ในสุนัขสำเร็จเป็นครั้งแรกและนำมาสู่การผ่าตัดในคนเป็นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1963⁽⁴⁾ แม้ว่าผู้ป่วยจะเสียชีวิตภายในเวลาไม่นานแต่ก็ถือว่าเป็นการก้าวเข้าสู่มิติใหม่ของการรักษาโรคตับในระยะสุดท้ายที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีอื่นอีกแล้ว ผลการผ่าตัดในระยะแรกไม่เป็นที่น่าพอใจ จนกระทั่งปี ค.ศ. 1967 จึงมีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดมีชีวิตยืนยาว⁽⁵⁾

ความก้าวหน้าอย่างจริงจังเริ่มมาประมาณ 10 ปี ด้วยเหตุผลหลายประการ ได้แก่ การพัฒนาทางด้านเทคนิค การผ่าตัด การเก็บรักษาตับได้ดีการดูแลผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังผ่าตัดผู้ป่วย และสิ่งสำคัญที่สุดคือการค้นพบยากดภูมิคุ้มกันตัวใหม่ ในปี ค.ศ. 1976 ชื่อ Cyclosporin โดย Borel และคณะ⁽⁶⁾ และได้มีการนำเข้าใช้กับคนในการปลูกถ่ายไตเป็นครั้งแรก ในปี ค.ศ. 1976 โดย Calne และคณะ^(7,8) ต่อมาได้มีการนำมาใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ซึ่งทำให้ผลการผ่าตัดได้ผลดีเป็นที่น่าพอใจเป็นอย่างมาก

ปัจจุบันมีโรงพยาบาลที่ทำการปลูกถ่ายตับมากกว่า 100 แห่งทั้งในอเมริกาและทวีปยุโรปมีผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไปแล้วไม่น้อยกว่า 1,000 คน

หลักเกณฑ์ในการพิจารณาผู้ป่วยที่ควรจะได้รับ การปลูกถ่าย

1. ผู้ป่วยโรคตับที่สูญเสียหรือกำลังจะสูญเสียการทำงานของตับจนหมดสิ้น (Endstage liver disease) ทั้งในกลุ่มที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน (Acute hepatic failure) และกลุ่มโรคตับเรื้อรังที่สูญเสียการทำงานของตับอย่างถาวร (Chronic irreversible liver disease) ดังนี้⁽⁹⁾

1.1 End-stage cirrhosis

- Congenital biliary atresia
- Congenital hepatic fibrosis
- Chronic active hepatitis
- Alcoholic cirrhosis
- Primary biliary cirrhosis
- Secondary biliary cirrhosis
- Autoimmune hepatitis
- Primary sclerosing cholangitis

มาก่อน

1.2 Metabolic disorders

- Alpha-1-antitrypsin deficiency
- Wilson's disease
- Protoporphyrria
- Hemochromatosis
- Type IV Hyperlipidemia
- Tyrosinemia
- Galactosemia
- Glycogen storage (type I & IV)
- Byler disease (familial cholestasis)
- Sea-blue histiocyte syndrome

1.3 Budd-Chiari syndrome

2. ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและทางเดินน้ำดี ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดธรรมดา
3. โรคตับดังกล่าวไม่มีวิธีการรักษาที่ได้ผลในระยะยาว
4. ปราศจากข้อห้ามในการปลูกถ่ายตับคือ^(10,11)

4.1 Absolute contraindication

- 4.1.1 Portal vein thrombosis ซึ่งจะทำให้ต่อ Portal vien ไม่ได้ หากลามลงมาถึงรอยต่อของ Superior mesenteric vein & Splenic vien
- 4.1.2 มีภาวะติดเชื้อนอกตับและทางเดินน้ำดี
- 4.1.3 มีภาวะการขาดออกซิเจนอย่างรุนแรง (severe hypoxia) อันเนื่องมาจาก right-to-left shunt ในปอดซึ่งพบได้ร่วมกับ End-stage liver disease
- 4.1.4 มีมะเร็งชนิดอื่น ๆ นอกจากมะเร็งตับและทางเดินน้ำดี อยู่ในร่างกาย
- 4.1.5 มะเร็งตับและทางเดินน้ำดีแพร่กระจายออกไปแล้ว
- 4.1.6 ผู้ป่วยยังเลิกดื่มสุราไม่ได้
- 4.1.7 Advanced cardiopulmonary disease
- 4.1.8 ทั้ง HBsAg+ และ HBeAg+
- 4.1.9 อายุมากกว่า 65 ปี
- 4.1.10 ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าใจและร่วมมือกับการรักษาได้

4.2 Relative contraindication

- 4.2.1 มีภาวะติดเชื้อในตับและทางเดินน้ำดี
- 4.2.2 ประวัติดื่มสุราจัด
- 4.2.3 อายุมากกว่า 55 ปี
- 4.2.4 HBsAg+
- 4.2.5 เคยผ่าตัดที่ upper abdomen

5. ผู้ป่วยควรจะสามารถเข้าใจและยอมรับอัตราเสี่ยงของการผ่าตัด รวมทั้งให้ความร่วมมือในการรับประทานยากดภูมิคุ้มกันหลังผ่าตัดไปจนตลอดชีวิตได้

ระยะเวลาที่เหมาะสมในการปลูกถ่ายตับ (Timing of operation)

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับและท่อน้ำดีที่พิจารณาแล้ว เห็นสมควรที่จะได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ก็อาจจะกระทำได้ทันทีที่มีผู้บริจาคตับที่เหมาะสม

ในผู้ป่วยโรคตับวายเรื้อรัง ซึ่งยังพอมีการทำงานของตับอยู่บ้าง การพิจารณาระยะเวลาที่เหมาะสมที่จะทำการปลูกถ่ายตับเป็นสิ่งที่ค่อนข้างยาก⁽¹¹⁾ ทั้งนี้เพราะเป็นการผ่าตัดที่มีอัตราเสี่ยงค่อนข้างสูงและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก หลักเกณฑ์ทั่วไปควรจะทำการปลูกถ่ายตับก่อนที่ตับจะสูญเสียการทำงานมากจนเกินไป หรือจนกระทั่งมีข้อห้ามในการผ่าตัดเกิดขึ้น ซึ่งจะทำให้ผ่าตัดไม่ได้หรือการผ่าตัดมีอัตราเสี่ยงจนเกินไป โดยทั่วไปเชื่อว่าควรทำผ่าตัดเมื่อพิจารณาแล้ว คาดว่าผู้ป่วยจะมีชีวิตอยู่ได้อีกไม่ถึง 6 เดือน ซึ่งในความเป็นจริงเป็นสิ่งที่ยากที่จะคาดคะเนได้ลำบาก

ข้อจำกัดที่สำคัญมากที่สุดอีกประการหนึ่งก็คือ ความจำกัดของตับที่จะได้มาจากผู้บริจาคอวัยวะ (cadaveric donor) ซึ่งเป็นปัญหาขาดแคลนของทุก ๆ ประเทศ ศัลยแพทย์ไม่สามารถเลือกเวลาทำผ่าตัด เมื่อถึงเวลาที่ผู้ป่วยสมควรจะได้รับการปลูกถ่ายตับแล้ว ในลักษณะของ elective operation ได้ จำเป็นต้องรอจนกระทั่งมีผู้เสียชีวิตบริจาคตับที่จะเข้ากับผู้ป่วยได้ ในช่วงระยะที่รออยู่นี้ โรคของตับผู้ป่วยก็จะเลวลงไปเรื่อย ๆ จนกระทั่งเมื่อมีตับพร้อมก็อาจจะสายเกินไปที่จะช่วยชีวิตผู้ป่วยได้ จากประสบการณ์ของ Transplant center บางแห่ง พบว่าผู้ป่วยที่รอคอยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ กว่าครึ่งหนึ่งจะเสียชีวิตไปก่อนที่จะได้รับการผ่าตัด ดังนั้นในทางปฏิบัติการกำหนดเวลาของการปลูกถ่ายตับ จึงมักไม่สามารถกำหนดได้ด้วยภาวะของผู้รับ (recipient) แต่ถูกกำหนดโดยความเหมาะสมของอวัยวะของผู้บริจาค (donor organ) กล่าวคือ เมื่อสามารถรับบริจาคตับจากผู้เสียชีวิตได้ ก็พิจารณาจัดสรรให้แก่ผู้ป่วยโรคตับที่สมควรจะได้รับการปลูกถ่ายตับมากที่สุด โดยพิจารณาจากความเข้า

กันได้ของเนื้อเยื่อ (tissue matching) และความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยที่โรคตับเป็นมากกว่าก็สมควรจะได้รับตับก่อนผู้ป่วยที่ยังพอจะรอดต่อไปได้ ผู้ป่วยที่รอมานานเกินไปจนอยู่ในสภาพร่อแร่ มีโอกาสรอดชีวิตจากการผ่าตัดน้อยมากเกินไป และจะทำให้เสียตับที่ได้มาอย่างยากเย็นไปโดยเปล่าประโยชน์แทนที่จะใช้ในการรักษาผู้ป่วยอื่นที่ยังมีหวังอยู่ ก็อาจจำเป็นต้องปล่อยให้ผู้ป่วยเหล่านั้นเสียชีวิตไป

จากสาเหตุดังกล่าว คณะแพทย์ที่จะทำการปลูกถ่ายตับจะมีรายชื่อผู้ป่วยโรคตับที่สมควรจะได้รับการผ่าตัดแล้ว โดยมีเกณฑ์ (criteria) ดังนี้

1. มะเร็งตับและทางเดินน้ำดี (Hepatobiliary malignancy) ที่ไม่มีข้อห้ามในการปลูกถ่ายตับ⁽¹²⁾
2. ตับวายอย่างเฉียบพลันหรือกึ่งเฉียบพลัน (Acute or subacute fulminant hepatic failure) ซึ่งมี encephalopathy grade III or IV⁽¹³⁾
3. โรคตับเรื้อรังระยะสุดท้าย (Chronic end-stage liver disease) ซึ่งมีเกณฑ์ 2 ใน 6 ดังต่อไปนี้⁽⁹⁾
 - 3.1 Progressive jaundice
 - 3.2 Diminished hepatic synthetic function (hypoalbuminemia and prolonged coagulation variables)
 - 3.3 Symptomatic portal hypertension (manifested by variceal bleeding, or ascites, or both)
 - 3.4 Incapacitating hepatic encephalopathy
 - 3.5 Intractable cholestasis and recurrent cholangitis
 - 3.6 Incapacitating severe weakness and malnutrition

ผู้ป่วยที่อยู่ในบัญชีรายชื่อนี้ (Transplant recipient candidate list) ก็จะนำมาจัดลำดับก่อนหลัง (priority list) อีกครั้งหนึ่งอย่างคร่าว ๆ ตามความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละรายดังนี้

Status I	Irreversible end-stage liver disease
Status II	End-stage liver disease requiring repeated hospitalization
Status III	End-stage liver disease requiring continuous hospitalization
Status IX	Pre-terminal end-stage liver disease requiring emergency liver transplantation within 48 hours

จะเห็นได้ว่าหลักเกณฑ์ในการพิจารณาดังกล่าวอาศัย subjectivity พอสมควร ซึ่งในวิจารณ์ของแพทย์ผู้รักษาแต่ละท่านอาจมีความเห็นไม่ตรงกันเสมอไป ในการพิจารณาว่าผู้ป่วยแต่ละรายมีอาการหนักมากน้อยกว่ากัน หรือสมควรจะได้รับระดับที่ได้รับบริจาคตามลำดับก่อนหลังกันอย่างไร การพิจารณาจัดสรรระดับนี้จึงควรที่จะกระทำโดยการลงมติให้ความเห็นกันในที่ประชุมคณะแพทย์ผู้รักษาระหว่างอายุรแพทย์ระบบทางเดินอาหาร และศัลยแพทย์ที่จะทำการผ่าตัด

การเลือกตัวจากผู้บริจาค (Donor selection)

ตัวใหม่ที่จะนำมาใช้จะได้มาจากผู้ที่เสียชีวิตจากการสูญเสียการทำงานของสมองอย่างถาวรและไม่สามารถรักษาได้อีกแล้ว แต่หัวใจและระบบไหลเวียนของโลหิตยังดีอยู่ (heart-beating brain death cadaveric donor) ทั้งนี้เพราะตัวเป็นอวัยวะที่ไม่สามารถทนต่อภาวะการขาดการไหลเวียนของโลหิต ถ้าความดันโลหิตต่ำกว่า 80 มม.ปรอทนาน หรือหัวใจหยุดเต้นไปแล้ว ตัวนั้นจะใช้การไม่ได้

เกณฑ์สำหรับผู้บริจาคตับ (criteria for liver donor)⁽¹⁴⁾

1. อายุ 1-55 ปี
2. เป็นศพสมองตาย (brain death cadaver)
3. ความดันโลหิตปกติ
4. ไม่มีการติดเชื้อ (No systemic infection)
5. ไม่เป็นมะเร็ง (ยกเว้น primary brain tumor)
6. HBsAg-ได้ผลลบ
7. ABO-blood group ตรงกับผู้รับ (recipient)
8. ไม่เป็นโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease)

หรือติดเชื้อ

9. การตรวจสมรรถภาพของตับ (L.F.T.) ปกติ
10. ขนาดของตับพอเหมาะกับผู้รับ (recipient) สำหรับเรื่อง HLA compatibility ไม่มีความสำคัญมากนัก^(15,16) ในบางครั้งอาจมีความจำเป็นต้องปลูกถ่ายตับข้ามหมู่เลือดด้วย^(16,17)

เกณฑ์สมองตาย (criteria for brain death)⁽¹⁸⁾

เนื่องจากแพทย์ต้องผ่าตัดตัวจากผู้เสียชีวิตจากสมองตายมาใช้ให้เป็นประโยชน์จึงจำเป็นต้องมีเงื่อนไขของสมองตายที่ชัดเจน ดังนี้

1. ผู้ป่วยต้องไม่รู้สีกตัว (deeply comatose) โดยจะต้องแน่ใจว่าเหตุของการไม่รู้สีกตัวนี้ไม่ได้เกิดจาก

ก) พิษยา (Drug intoxication) เช่น ยาเสพติด ยานอนหลับ หรือยากล่อมประสาท ฯลฯ

ข) สภาวะอุณหภูมิในร่างกายต่ำ (Primary hypothermia)

ค) สภาวะผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม (Metabolic and endocrine disturbances)

2. ผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวนั้นอยู่ในเครื่องช่วยหายใจ (Comatose patient on ventilator) เนื่องจากไม่หายใจ โดยจะต้องแน่ใจว่าเหตุของการไม่หายใจไม่ได้เกิดจากยาคลายกล้ามเนื้อ (Muscle relaxants) หรือยาอื่น ๆ

3. จะต้องมิใช่อินจันยถึงสาเหตุของการไม่รู้สีกและไม่หายใจในผู้ป่วยนั้น โดยที่ไม่รู้แน่ชัดโดยปราศจากข้อสงสัยเลยว่า สภาวะของผู้ป่วยนี้เกิดขึ้นจากการที่สมองเสียหายโดยไม่มีหนทางเยียวยาได้อีกแล้ว (irremediable structural brain damage)

4. ถ้าผู้ป่วยในสภาวะครบตามเงื่อนไขที่กำหนดแล้ว จะต้องทำการตรวจสอบเพื่อยืนยันสมองตาย คือ

ก) ต้องไม่มีการเคลื่อนไหวใด ๆ ได้เอง (No spontaneous movement)

ข) ต้องไม่มีรีเฟล็กซ์ของแกนสมอง (Absence of brain stem reflexes) ซึ่งได้แก่

- (1) dilated and fixed pupils
- (2) absent corneal reflex
- (3) absent ciliospinal reflex
- (4) absent Doll's head phenomena
- (5) absent vestibular response to caloric stimulation

(6) absent tonic neck reflex,

(7) absent gag and cough reflex

ค) ไม่สามารถหายใจได้เอง (No spontaneous respiration) ซึ่งทดสอบได้โดยการหยุดเครื่องช่วยหายใจ (ให้ออกซิเจนทางสายยางเข้าในหลอดลม) เป็นเวลาอย่างน้อย 4 นาที และคอยดูว่ามีกรหายใจหรือไม่ ขณะที่ทดสอบจะต้องมีปริมาณของคาร์บอนไดออกไซด์ในกระแสโลหิต (pCO₂) ไม่ต่ำกว่า 40 mmHg.

ง) สภาวะการตรวจพบในข้อ ก ข และ ค นี้จะต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง จึงจะถือว่าสมองตาย

จ) อาจใช้การตรวจคลื่นสมองยืนยันว่าไม่มีคลื่นสมองปรากฏ (Electrocerebral silence) เป็นการตรวจพิเศษเพิ่มขึ้นด้วยก็ได้

เมื่อแพทย์ลงความเห็นว่าคุณป่วยเสียชีวิตแล้ว จึงดำเนินการขออนุญาตจากญาติผู้ป่วยเพื่อนำอวัยวะต่าง ๆ ไปใช้ต่อไป ปัจจุบันในประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศในทวีปยุโรปต่างก็มีกฎหมายรองรับสภาพสมองตาย ทำให้แพทย์สามารถนำเอาอวัยวะที่มีค่าเหล่านี้ไปใช้ประโยชน์ได้อย่างเต็มที่

วิธีการปลูกถ่ายตับ

วิธีการที่ทำกันอยู่ในปัจจุบัน จัดเป็นการปลูกถ่ายอวัยวะทั้งอัน (Whole organ transplant) กล่าวคือ ผ่าตัดใส่ตับใหม่ที่ได้อาจทั้งอวัยวะเข้าไปในผู้ป่วย (Transplant recipient) ตับใหม่ที่ใส่เข้าไปนี้ จำเป็นต้องได้รับเลือดมา

เลี้ยง (vascular supply) ทั้งจาก Portal vein และ Hepatic artery และมีกระบายเลือดดำ (venous drainage) ออกจากตับสู่ระบบเลือดดำใหญ่ (systemic venous circulation) ของผู้ป่วย ในอดีตถึงแม้จะมีรายงานการผ่าตัดใส่ตับใหม่เข้าไปในตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่ตำแหน่งปกติของตับ (Auxiliary, Heterotopic or Paratopic transplant)⁽¹⁹⁾ เช่น ที่อุ้งเชิงกรานด้านขวา (Right iliac fossa) โดยไม่จำเป็นต้องตัดเอาตับเดิมของผู้ป่วย (Host liver) ออก แต่พบว่าผลของการผ่าตัดไม่ดี ปัจจุบันจึงยังคงมีแต่การผ่าตัดใส่ตับเข้าไปในตำแหน่งปกติของตับ (Orthotopic liver transplant) เท่านั้น

ขบวนการปลูกถ่ายตับประกอบไปด้วย 7 ขั้นตอน (Phases)⁽²⁰⁾

Phase I - Preoperative evaluation

Medical
Assess recipient Surgical
Anaesthetic
Recipient on waiting list
Within 2 hours travel and available on call

Phase II - Organization

Notification of potential donor
Compatible ABO blood group
No liver disease
Brain stem death confirmed
Permission for organ removal
Approximate timing
Travel arrangements for liver removal
Within 2 hours travel

Phase III - Organization and preoperative re-evaluation 1 departure of donor team 2 Surgeons

1 Theatre sister
1 Perfusion technician
2 Admission of recipient
Reassess no new contraindications eg, sepsis, active bleeding, check clotting factors and attempt correction of abnormalities
Alert anaesthetist, theatres, blood bank, biochemistry lab and pump technician
Awaiting outcome of donor liver removal

Phase IV - Donor hepatectomy (Fig 1)

Donor liver removed-anatomically normal
Recipient anaesthetised
Donor liver en route expected arrival within 2 hours Recipient operation begun

Phase V - Recipient hepatectomy

Laparotomy and skeletonisation of recipient liver. Donor liver arrival and inspection
Decide whether bypass needed-if so cannulate groin vessels and go onto bypass
Recipient liver removed

Phase VI-Orthotopic liver transplantation(Fig 2A, 2B, 2C)

Anastomosis of graft blood vessels and bile drainage

Haemostasis-administer appropriate clotting factors

Check all anastomoses

Measure hepatic arterial blood flow

Take control liver biopsy

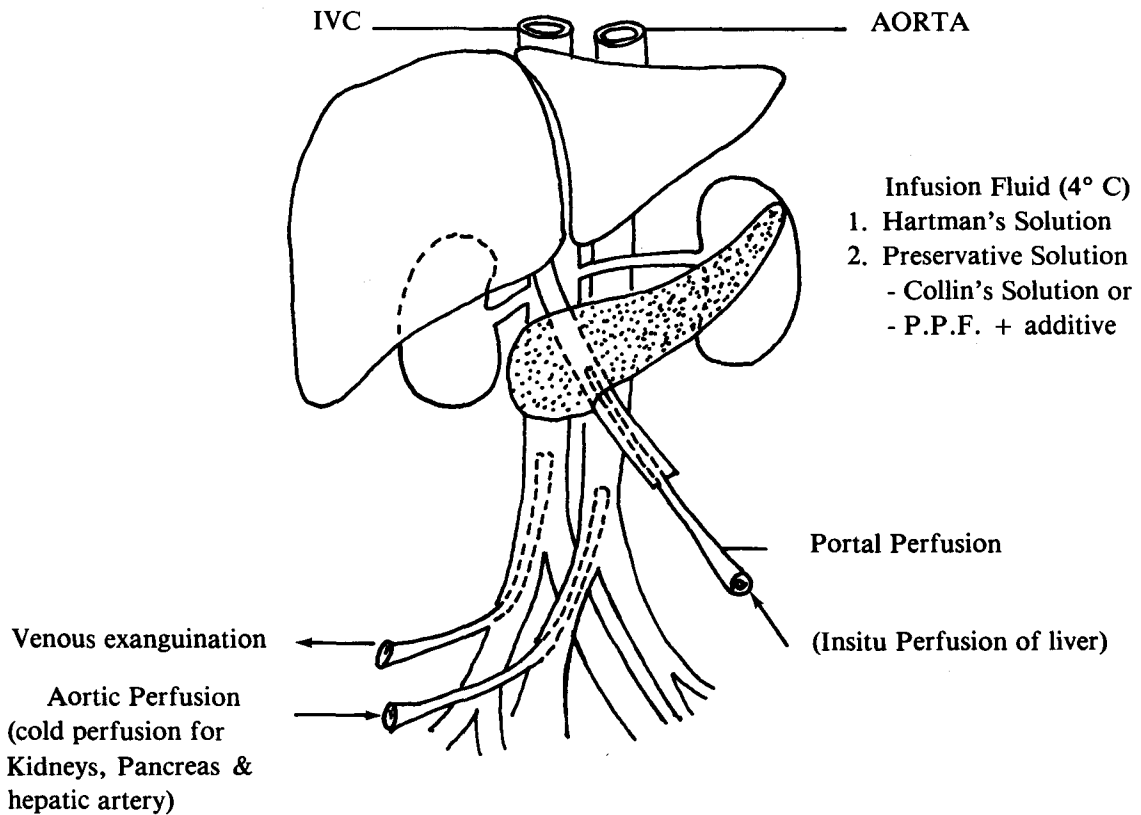


Figure 1 Multiple organ harvest (liver, 2 kidneys, Pancreas), Complete dissection & perfusion before removal.

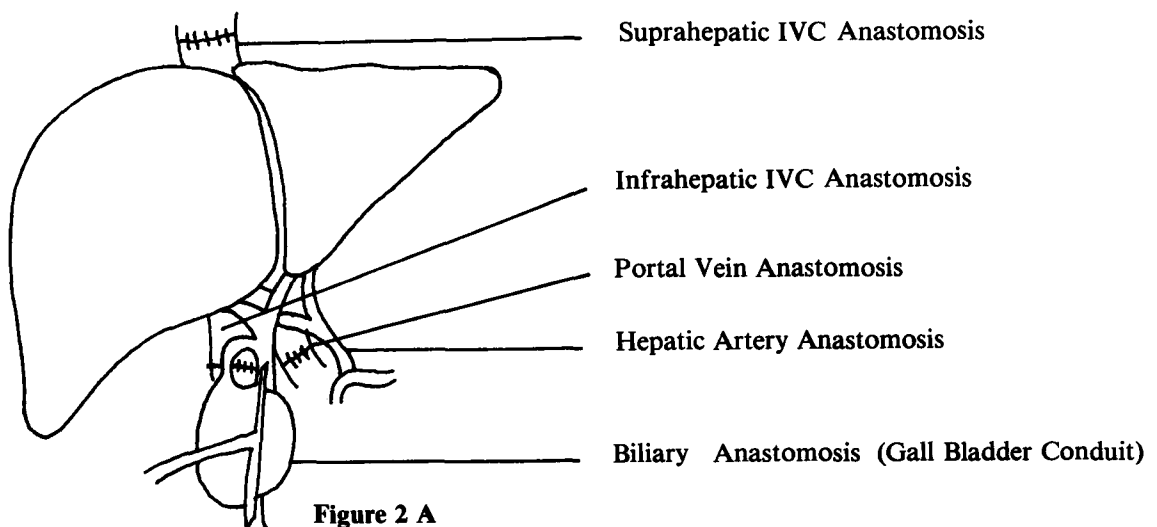


Figure 2 A

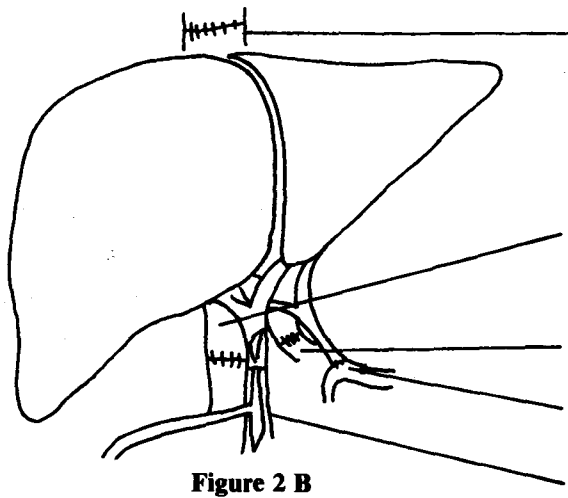


Figure 2 B

Suprahepatic IVC Anastomosis

Infrahepatic IVC Anastomosis

Portal Vein Anastomosis

Hepatic Artery Anastomosis

Biliary Anastomosis
(CBD end to end anastomosis)

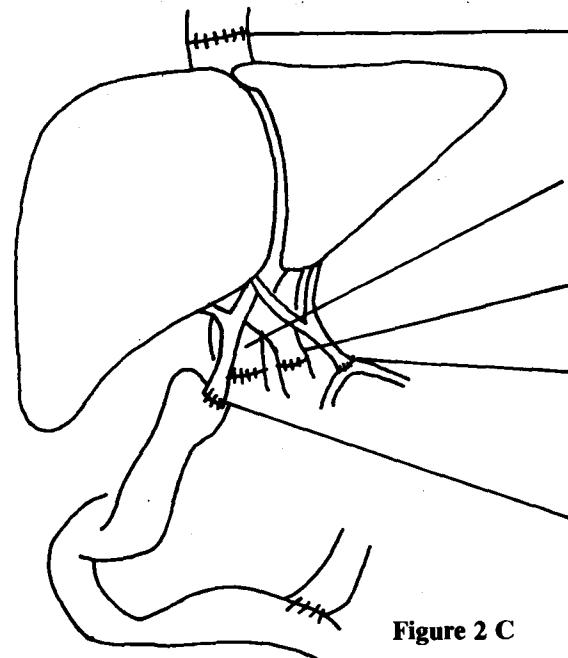


Figure 2 C

Suprahepatic IVC Anastomosis

Infrahepatic IVC Anastomosis

Portal Vein Anastomosis

Hepatic Artery Anastomosis

Biliary Anastomosis
(Choledochojejunostomy Roux-En-Y
Anastomosis)

Phase VII-Postoperative care

Ventilate in Intensive Care Ward

Watch arterial and central venous pressures, ECG, blood gases, electrolytes and urine output

Administer potassium as necessary

Start immunosuppression

Prophylactic antibiotics

Extubate as soon as possible

ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agents)

เนื่องจากตับใหม่เป็นสิ่งแปลกปลอม จึงเกิดปฏิกิริยาต่อต้านของระบบภูมิคุ้มกัน (immunologic responses) ทำให้ร่างกายปฏิเสธอวัยวะใหม่ (rejection) ได้ ดังนั้นจำเป็นต้องให้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อให้ร่างกายยอมรับอวัยวะใหม่นี้

ในระยะเริ่มแรกของการปลูกถ่ายตับ (ค.ศ. 1963-1980) ใช้ Azathioprine หรือ Cyclophosphamide

เพียงอย่างเดียว^(21,22)ต่อมาใช้ร่วมกับ steroid ในขนาดข้างสูงเรียก double drug therapy⁽²³⁻²⁵⁾ และมีการนำ Antilymphocyte globulin (ALG)⁽²⁶⁾ มาใช้ร่วม แต่ผลการรักษาไม่เป็นที่น่าพอใจ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่รอดภายใน 1 ปี และ 5 ปี (1 & 5 year survival) ประมาณ 32.9% และ 20.0%

ในปี ค.ศ. 1976 Borel และคณะ⁽⁶⁾ ได้ค้นพบ

ยากดภูมิคุ้มกันตัวใหม่ซึ่งได้มาจากเชื้อรา *Cylindrocarpon lucidum* และ *Tolypocladium inflatum* ชื่อ Cyclosporin A (Cy A) ยานี้สามารถกดการทำหน้าที่ของ T-lymphocyte ในสัตว์ทดลองและในปี ค.ศ. 1978 Calne และคณะ^(7,8) ได้นำยาตัวนี้มาใช้ในการปลูกถ่ายอวัยวะในมนุษย์เป็นครั้งแรก ผลการรักษาดีขึ้นกว่าเดิมอย่างเห็นได้ชัดเมื่อนำ Cy A มาใช้ร่วมกับ steroid ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับทำให้อัตราการอยู่รอดภายใน 1 ปี และ 5 ปี เพิ่มขึ้นเป็น 60-80^(27,28)

นอกจากนี้การพบ Monoclonal antibody⁽²⁸⁻³⁰⁾ (OKT3, CAMPATH I) ช่วยให้การรักษาการปฏิเสธอวัยวะเฉียบพลัน (acute rejection) เป็นไปอย่างได้ผล อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยและตับใหม่สามารถทำหน้าที่ได้ดีเพิ่มขึ้นอย่างน่าพอใจ

การให้ยากดภูมิคุ้มกันในปัจจุบัน ให้เป็นแบบผสมผสาน (Combine therapy) โดยใช้ Cy A ร่วมกับ steroid จำนวนน้อย หรือ Cy A ร่วมกับ Azothioprine และ steroid จำนวนน้อย เพื่อให้ได้ผลดีและหลีกเลี่ยงผลแทรกซ้อนจากยาให้มากที่สุด เมื่อเกิดการปฏิเสธอวัยวะใหม่ในขณะที่ให้ยานี้อยู่และไม่ตอบสนองต่อ steroid ขนาดมากจึงจะพิจารณาให้ Monoclonal antibody

ผลการรักษา

การปลูกถ่ายตับได้ผลดีขึ้นตามลำดับจนเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปเพราะมีพัฒนาการที่สำคัญดังนี้

1. การดูแลผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังการผ่าตัดดีขึ้น เพราะความเข้าใจถึงพยาธิสรีระของโรค และผลติดตามหลังการผ่าตัด⁽³¹⁾

2. การพัฒนาเทคนิคของการผ่าตัด

2.1 การผ่าตัดตับจากศพผู้บริจาคและการเก็บรักษา (Donor hepatectomy and preservation)^(32,33) ปัจจุบันการผ่าตัดเอาอวัยวะจากศพ เป็นการผ่าตัดเอาอวัยวะหลายอย่าง (multiple organ harvest) ทั้งหัวใจ ปอด ตับ ตับอ่อน และไตทั้ง 2 ข้าง การผ่าตัดได้พัฒนามาจนเป็นวิธีมาตรฐานทั้งด้านเทคนิคการผ่าตัดและของเหลวที่ใช้เก็บรักษา (Preservative fluid : Collin's solution, P.P.F and additive solution) โดยอาศัยเทคนิคนี้สามารถเก็บรักษาไว้ได้ถึง 10 ชม.

2.2 การผ่าตัดผู้ป่วย (Recipient operation) โดยเฉพาะการต่อระบบทางเดินน้ำดี^(34,35) การทำ venovenous bypass⁽¹⁵⁾ หรือ venoarterial bypass⁽³⁶⁾

3. การใช้ Cy A ร่วมกับ steroid และ Azathioprine รวมทั้งการใช้ monoclonal antibody ในบางราย

ก่อนปี ค.ศ. 1980 ซึ่ง Cy A ยังไม่ได้ใช้ทางคลินิกอย่างแพร่หลาย อัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยไม่เป็นที่น่าพอใจ (Fig 3) แต่หลังจากยุค Cy A และ Monoclonal antibody อัตราการอยู่รอดดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัด^(16,32) (Fig 4) ศูนย์การปลูกถ่ายตับบางแห่งได้ผลดีมาก ผู้ป่วยมีอัตราการอยู่รอดภายใน 1 ปี ถึง 80%⁽³⁷⁾

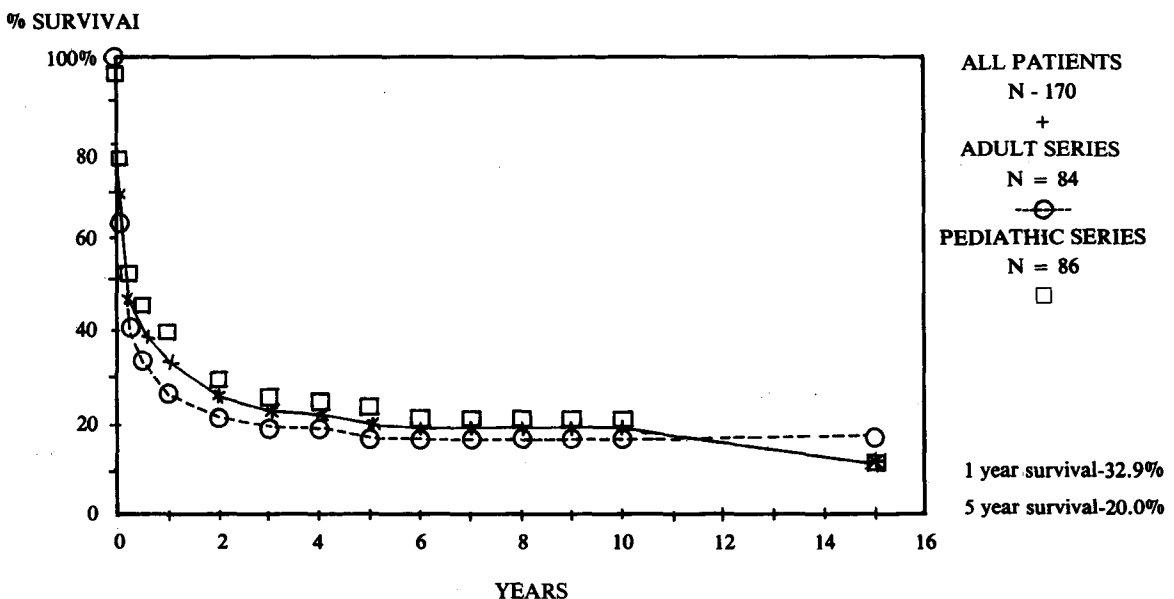


Figure 3 Survival of 170 liver transplant recipients treated with conventional immunosuppression with azathioprine (or cyclophosphamide), high-dose steroids, and ALG between March 1, 1963 and February 29, 1980, at the University of Colorado. (Ref. 39)

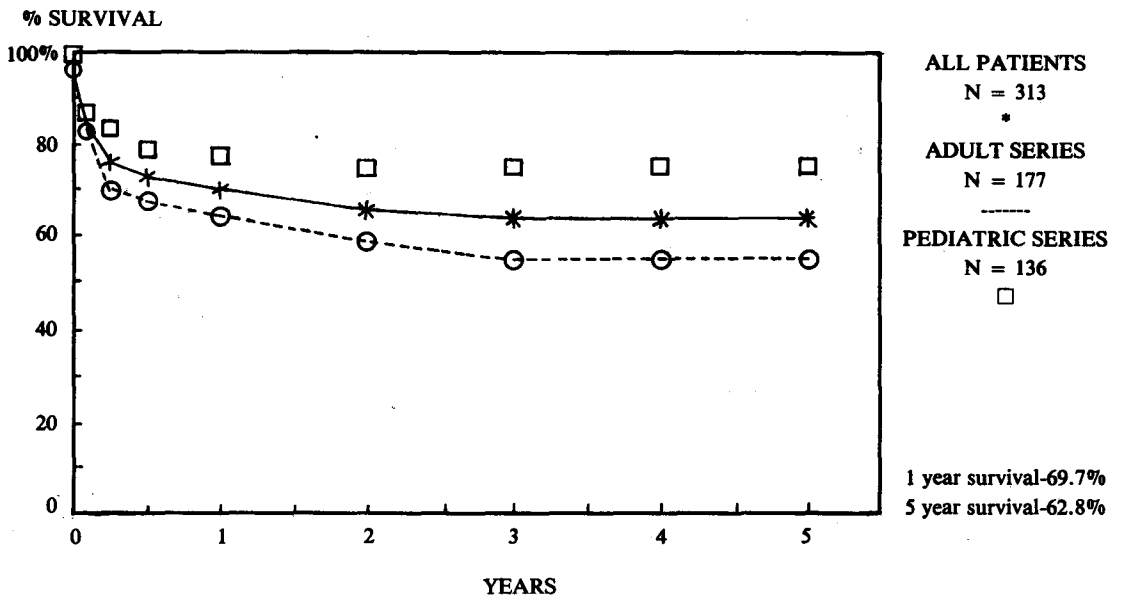


Figure 4 Survival (life table method) is shown for 313 liver transplant recipients treated with cyclosporine and low-dose steroids between March 1, 1980, and December 31, 1984, at the University of Colorado and the University of Pittsburgh. Treatment of acute rejection episode with OKT3 monoclonal antibody (Ortho Pharmaceuticals, Raritan, New Jersey) was begun in 1984. (Ref. 39)

สรุป

การปลูกถ่ายตับเริ่มมามากกว่า 20 ปีแล้ว แต่ความก้าวหน้าอย่างแท้จริงเริ่มเมื่อปลายทศวรรษที่ผ่านมา อย่างไรก็ตามการปลูกถ่ายตับก็ยังมีปัญหาอยู่หลายประการ

1. จำนวนผู้บริจาค การขาดแคลนผู้บริจาคเป็นปัญหาของทุกแห่งที่มีโครงการปลูกถ่ายตับ
2. ศีลธรรมและกฎหมาย การใช้อวัยวะจากศพสมองตาย (brain death cadaveric donor) เป็นที่ยอมรับกันในอารยะประเทศ เพราะอวัยวะเหล่านี้เปรียบเสมือนทรัพยากรที่แพทย์สามารถนำไปต่อชีวิตให้ผู้ป่วย การให้ความรู้และความเข้าใจต่อสาธารณชนในเรื่องนี้จึงมีความจำเป็น
3. ความร่วมมือระหว่างภาคีวิชาและบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

อ้างอิง

1. Goodrich EO, Jr. Welch HF, Nelson JA, Beecher TS, Welch CS. Homotransplantation of the canine liver. *Surgery* 1956 Feb; 39(2) : 244-251

ซึ่งมีส่วนสำคัญที่ทำให้โครงการนี้ก้าวหน้าต่อไป

สิ่งเหล่านี้ควรจะได้รับการแก้ไข และเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดี เพื่อให้แผนงานและผลการรักษาของการปลูกถ่ายตับดำเนินไปได้ดี

ปัจจุบันการแพทย์ได้ยอมรับว่าการปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาไม่การทดลองอีกต่อไป ดังข้อสรุปของ National Institutes of Health Consensus Development conference เกี่ยวกับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ซึ่งประชุมกันเมื่อเดือนมิถุนายน 1983 ว่า⁽³⁸⁾

“After extensive review and consideration of all available data, this panel concludes that liver transplantation is a therapeutic modality for endstage liver disease that deserves broader application.”

2. Moore FD, Wheeler HB, Demisslanos HV, Smith LL, Balankura O, Abel K. Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann Surg* 1960 Sep; 152(3) : 374-387

3. Starzl TE, Kaupp HA, Brock DR, Lazarus RE, Johnson RV. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous blood flow. *Surg Gynecol Obstet* 1960 Dec; 111(6) : 733-743
4. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaula KN, Hermann G, Brittain RS, Weddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963 Dec; 117(6) : 659-676
5. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blandchard H. Orthotopic homotransplant of human liver. *Ann Surg* 1968 Sep; 168(3) : 392-415
6. Borel JF, Feurer C, Gubler HU. Biological effects of cyclosporin A : a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976 Jul; 6(4) : 468-480
7. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dann DC. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs, 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, 1979 Nov 17; 2(8151) : 1033-1036
8. Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978 Dec 23-30; 2(8104-05) : 1323-1327
9. Busuttil RW, Goldstein LI, Danovitch GM, Ament ME, Memsic LD. Liver transplantation today (clinical conference) *Ann Intern Med* 1986 Mar; 104(3) : 377-369
10. Schenker S. Medical Treatment vs. transplantation in liver disorders. *Hepatology* 1984 Jan-Feb; 4(1) Suppl : 102s-106s
11. Wood RP, Ridders LF, Shaw BW, Williams L. A review of liver transplantation for gastroenterologists. *Am J Gastroenterol* 1967 Jul; 82(7) : 593-606
12. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985 Oct; 202(4) : 401-407
13. Brems JJ, Hiatt JR, Ramming KP, Ovinoness-Baldrich WJ, Busuttil RW. Fulminant hepatic failure : the role of liver transplantation as primary therapy. *Am J Surg* 1987 Jul; 154(1) : 137-141
14. Calne RY, William R, Rolles K. Liver transplantation in the adult. *World J Surg* 1986 Jun; 10(3) : 422-431
15. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR. Evolution of liver transplantation *Hepatology* 1982 Sep-Oct; 2(5) : 614-622
16. Iwatsuki S, Iwaki Y, Kano T, Klintmalm G, Koep LJ. Successful liver transplantation from crossmatch-positive donors. *Transplant Proc* 1981 Mar; 13 (1pt1) : 286-290
17. Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Liver transplantation across ABO blood groups *Surgery* 1986 Aug; 100(2) : 342-348
18. ประกาศโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. เรื่องเกณฑ์ปฏิบัติเกี่ยวกับสมองตาย (24 ธ.ค. 2530)
19. Fortner JG, Yeh SDJ, Kim DK, Shiu MH, Kinne DW. The case for and technique of heterotopic liver grafting. *Transplant Proc* 1979 Mar; 11(1) : 269-275
20. R.Y. Calne. Single surgical procedures-27; a colour atlas of liver transplantation. London : Wolfe Medical publication, 1985. 91.
21. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dialy JB Jr, Alexander GW, Harrison JH. Kidney transplantation in modified recipients. *Ann surg* 1962 Sep; 156(3) : 337-355
22. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive. *N Engl J Med* 1963 Jun; 13(24) : 1315-1323
23. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance *Surg Gynecol Obstet* 1963 Oct; 117(4) : 385-395
24. Hume DM, Magee JH, Kauffman Hm Jr, Rittenbury MS, Prout GR. Renal homotransplantation in man in modified recipients. *Ann Surg* 1963 Oct; 158(4) : 608-644
25. Woodruff MFA, Robson JS, Nolan B, Lambie AT, Wilson TI, Clark JG. Homotransplantation of kidney in patients treated by preoperative local irradiation and postoperative administration of antimetabolite (imuran). *Lancet* 1983 Sep; 28(7309) : 675-682
26. Starz TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. logous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967 Feb; 124(2) : 301-318
27. Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, schroter GPJ. Liver trans-plantation

- with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med* 1981 Jul; 30(5) : 266-269
28. Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, Delmonico FL, Goldstein G, LaQuaglia MP, Rubin RH. Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation* 1981 Dec; 36(6) : 535-540.
29. Norman DJ, Barry JM, Henell K, Funnell MB, Goldstein G, Bohannon L. Reversal of acute allo-graft rejection with monoclonal antibody. *Transplant Proc* 1985 Feb; 17(1) : 39-41
30. Hale G, Waldman, H. Friend P. Calne R. Pilot study of CAMPATH-1, a rat monoclonal antibody that fixes human complement, as an immunosuppressant in organ transplantation. *Transplantation* 1986 Sep; 42(3) : 308-311
31. Starzl TE, Iwatsuki I, Shaw BW Jr, Gordon RD. : Orthotopic liver transplantation in 1984. *Transplant Proc* 1985 Feb; 17(1) : 250-258
32. Starzl TE, Hakala TR., Shaw B Jr. Hardesty RL. Rosenthal TJ, Griffin BP, Iwatsuki S. Aflexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surgynecol Obstet* 1984 Mar; 158(3) : 223-230
33. Rolles K. Management of the Multiple Organ Donor. *Hospital Updat* Aug 1986. 633-636
34. Calne RY. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile duct. *Ann Surg* 1976 Nov; 184(5) : 605-609
35. Starzl TE, Putnam CW, Hansbrengh JF, Porten KA, Reid HAS. Biliary complications after liver transplantation with special reference to the biliary cast syndrome and technique of secondary duct repair. *Surgery* 1977 Feb; 81(2) : 212-221
36. Calne RY, McMaster P, Smith DP. Rolles K, Farman JV, Lindop M, Bethune DW. Use of partial cardio-pulmonary bypass during the anhepatic phase of orthotopic liver grafting. *Lancet* 1979 Sep; 22(8143) : 612-614
37. Krom RAF. Liver transplantation at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1986 Apr; 61(3) : 278-282
38. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : Liver Transplantation-June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984 Jan-Feb; 4(1) Suppl 107s-110s
39. Gordon RD, Shaw B, Iwatsuki S. Esquivel CO, Starzl TE, Indication for liver transplantation in cyclosporin era. *Surg Clin North Am* 1986 Jun; 66(3) : 541-556