ปัญหาในการดูแลรักษาผู้ป่วยไข้เลือดออก

ศาสตราจารย์ พญ.กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

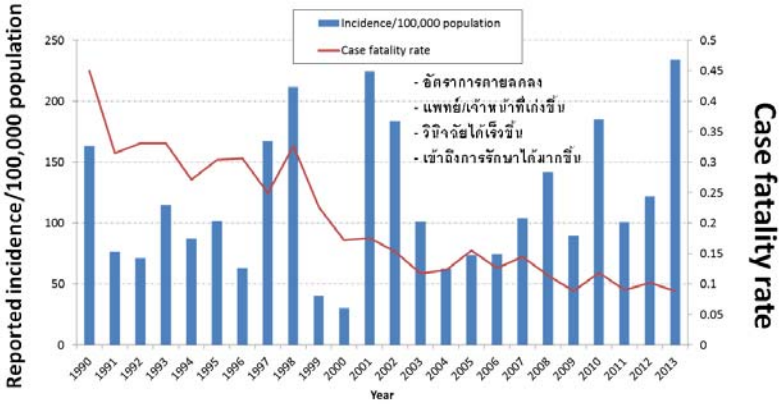
ไข้เลือดออกยังคงเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขระดับโลก มีการคาดประมาณในปี ค.ศ.2010 ว่าทั่วโลกมีการติดเชื้อไข้เลือดออกมากกว่า 390 ล้านคน โดย 70% ของผู้ป่วยอยู่ในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิค[1] การควบคุมโรคยังไม่มีประสิทธิภาพ ซึ่งเห็นได้จากจำนวนผู้ป่วยที่ยังมีสูงมากทุกปี ในปี พ.ศ.2515 ประเทศไทย มีอุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกมากกว่า 200 คน/ประชากรหนึ่งแสนคน แม้จะรณรงค์ในการควบคุมและกำจัดยุง ก็มิได้ทำให้อุบัติการณ์ในแต่ละปีลดลงเลย และเป็นเช่นเดียวกันในทุกประเทศทั่วโลก แต่สิ่งที่เห็นประจักษ์คือ อัตราการเสียชีวิต (case fatality rate) ได้ลดลงจนต่ำกว่าร้อยละ 0.1[2] ซึ่งแสดงถึงศักยภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ดีขึ้น แต่มีความล้มเหลวในการควบคุมการระบาดของโรคโดยสิ้นเชิง

การศึกษาระบาดวิทยาของระดับภูมิคุ้มกันโรคแสดงให้เห็นชัดเจนว่า เด็กที่ศึกษาในปี ค.ศ.1980 ติดเชื้อไข้เลือดออกในช่วงอายุที่ต่ำกว่าเด็กที่ศึกษาในปี ค.ศ.2010 การศึกษาในผู้ใหญ่ในปีเดียวกันพบว่า[3] ประมาณถึงหนึ่งในสามของผู้ใหญ่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันโรค ซึ่งสัมพันธ์กับรายงานที่พบผู้ป่วยผู้ใหญ่มากขึ้นในระยะหลัง[4]

สิ่งที่ท้าทายยังเป็นเรื่องของการวินิจฉัยโรคและการรักษาในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง แม้ว่าในปัจจุบันแพทย์จะความสามารถในการวินิจฉัยโรคได้ดีขึ้น การศึกษาในโรงพยาบาลศิริราชพบว่า แพทย์สามารถวินิจฉัยไข้เลือดออกจากประวัติอาการ การตรวจร่างกาย และ CBC ได้ถูกต้องประมาณร้อยละ 80 แต่การตรวจยืนยันจำเป็นต้องใช้การตรวจหายีโนมของไวรัส โดยใช้วิธี polymerase chain reaction (PCR) หรือตรวจหาแอนติเจน non structural protein 1(NS1 Ag) ของไวรัส หรือตรวจทางน้ำเหลือง เพื่อหาแอนติบอดีชนิด IgM ปัญหาคือ ในการติดเชื้อเดงกี่จะพบ NS1 Ag หรือ PCR ให้ผลบวกในช่วง 1-3 วันแรกของไข้ จากนั้นผลการ

ตรวจทั้งสองจะกลายเป็นลบ แต่จะพบ IgM ให้ผลบวกหลังวันที่ 3 ของไข้ไปแล้ว (รูปที่ 1)[5] แม้ IgM จะแม่นยำ และไวมาก แต่จะเริ่มบวกช้า จึงมีประโยชน์น้อยสำหรับการวินิจฉัยโรคในระยะแรก ๆ ของไข้ ส่วนการตรวจ NS1 Ag เดี่ยว ๆ มีความไวต่ำ เพียงร้อยละ 63[6] โดยเฉพาะหากติดเชื้อแบบ secondary แต่มีความจำเพาะสูง คือถ้าได้ผลบวก แปลว่าน่าจะเป็นโรคแน่ แต่ถ้าได้ผลลบ ยังไม่สามารถตัดโรคนี้ไปได้

รูปที่ 1 ระบาดวิทยาของไข้เลือดออกในประเทศไทย[2]

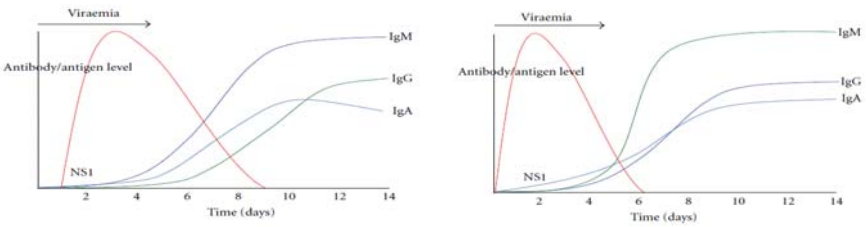


ทั้งนี้ขึ้นกับว่าเป็น primary หรือ secondary infection เมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ ซึ่งอาจจะเป็นวันที่ 1-4 ของไข้ จึงอาจตรวจพบหรือไม่พบ NS1 Ag หรือ IgM ปัจจุบันชุดตรวจต่าง ๆ ที่ให้ผลเร็วจึงประกอบด้วยการตรวจทั้ง NS1 Ag และ IgM เข้าไว้ด้วยกัน การตรวจ NS1 Ag เดี่ยว ๆ หรือ IgM เดี่ยว ๆ จึงไม่ควรทำ เพราะการตรวจแบบรวมทำให้ได้ผลการวินิจฉัยที่ไวกว่า แม่นยำกว่าแต่ก็มีราคาสูงขึ้น อย่างไรก็ดียังไม่มีการตรวจใด ๆ ที่จะบอกได้ว่าผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรงหรือไม่ แม้จะพบว่าผู้ป่วย DSS จะมีปริมาณ NS1 Ag ในเลือดสูงกว่าผู้ป่วย DF หรือ DHF แต่ก็ไม่มีระดับที่จะแบ่งแยกได้ชัดเจนว่าระดับเท่าใด จะคาดได้ว่าอาการรุนแรง และหากผู้ป่วยมาพบแพทย์หลังจากมีไข้แล้ว 2-3 วันอาจตรวจไม่พบ NS1 Ag เลย ไม่ว่าจะมีความรุนแรงเพียงใด

เมื่อวินิจฉัยได้แล้ว จำเป็นต้องประเมินความรุนแรงและให้การรักษาอย่างเหมาะสม WHO ได้แนะนำให้ใช้แนวทางในการจำแนกผู้ป่วย 2 แบบคือ WHO 2009[7] ซึ่งจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีอาการเข้าได้กับการติดเชื้อเดงกี่แบบมี (กลุ่มที่ 1) หรือไม่มีสัญญาเตือนภัย (กลุ่มที่ 2) และกลุ่มเดงกี่รุนแรง (กลุ่มที่ 3) ผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับไข้เลือดออก ได้แก่ผู้ป่วยที่มีอาการดังนี้คือ คลื่นไส้อาเจียน มีผื่นขึ้น ปวดเมื่อย รัดแขนทำเทอร์นิเกต์ได้ผลบวก มีเม็ดเลือดขาวต่ำ และควรได้รับการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการว่าติดเชื้อเดงกี่ (ด้วย PCR หรือ IgM หรือ NS1 Ag) ส่วนสัญญาณเตือนภัยคืออาการที่มักพบในผู้ป่วยที่รุนแรง ได้แก่ อาการปวดท้อง อาเจียนไม่หยุด มีภาวะน้ำคั่งเกิน มีเลือดออกตามเยื่อบุ มีอาการซึม กระสับกระส่าย มีตับโตขึ้นมากกว่า 2 ซม. และพบค่า hematocrit เพิ่มขึ้นในขณะที่เกร็ดเลือดต่ำลงอย่างรวดเร็ว ส่วนกลุ่มที่ 3 คือกลุ่มเดงกี่รุนแรง (severe dengue) ได้แก่ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง 3 รูปแบบคือ มีการรั่วของพลาสมารุนแรง หรือมีปัญหาเลือดออกรุนแรง หรือมีอวัยวะวาย WHO ได้มีแนวทางปฏิบัติในการดูแลรักษาผู้ป่วยตามกลุ่ม โดยกลุ่มที่มีสัญญาณเตือนภัย และกลุ่มรุนแรงให้รักษาเป็นผู้ป่วยใน หรือเข้ารักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต รวมทั้งมีแนวทางการให้สารน้ำชัดเจน ข้อเสียของแนวทางนี้คือ อาจทำให้ต้องมีการรับผู้ป่วยนอนในโรงพยาบาลมากเกินจำเป็น เพราะเกณฑ์ที่ใช้ค่อนข้างไว

ส่วนการจำแนกผู้ป่วยอีกระบบหนึ่งคือ WHO SEARO 2011[8] ซึ่งจะจำแนกตามระบบเก่า (WHO 1997) ซึ่งแบ่งผู้ป่วยเป็นไข้เดงกี่ (DF) และไข้เลือดออก (Dengue hemorrhagic fever: DHF) grade I ถึง IV ซึ่งเป็นระบบที่คุ้นเคย ใช้กันมานาน โดยมีการปรับปรุงเกณฑ์ให้ทันสมัยขึ้น และเพิ่มกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการแบบไม่ตรงไปตรงมา (unusual manifestation) ซึ่งข้อเสียคืออาจมีผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถจำแนกระยะโรคได้ เพราะไม่เข้าเกณฑ์ใด ๆ หรืออาจพบผู้ป่วยรุนแรงแต่ได้รับการจัดกลุ่มให้เป็น DF (เพราะไม่เข้าเกณฑ์ DHF) รวมทั้งการจัดกลุ่มแบบนี้อาจไม่สามารถทำได้ตั้งแต่ต้น เพราะอาการทั้งหมดยังปรากฏไม่ครบถ้วน ทำให้การวินิจฉัยเมื่อแรกรับ กับเมื่อผู้ป่วยกลับบ้านไม่ตรงกัน และอาจไม่ช่วยชี้นำการรักษาในผู้ป่วยบางรายในระยะต้น

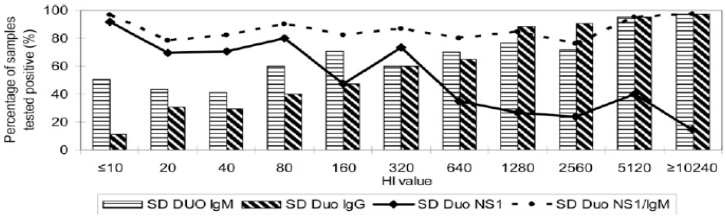
ก. primary infection **ข. secondary infection**



รูปที่ 2 ลักษณะอาการของปริมาณไวรัส (ซึ่งวัดได้ด้วย NS1 Ag และแอนติบอดี ตามวันที่เริ่มมีไข้

ก. กรณี primary infection

ข. กรณี secondary infection[5]



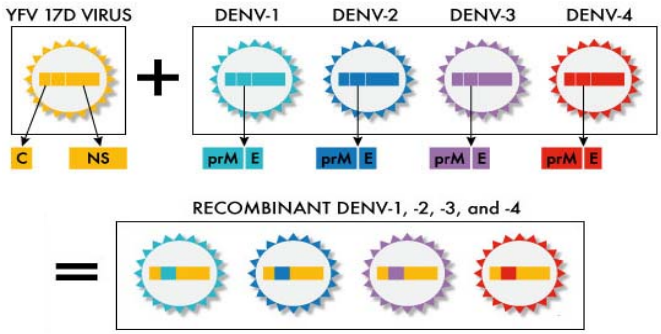
รูปที่ 3 ความไวของการใช้ชุดตรวจแบบเดี่ยว IgG, IgM, NS1Ag และแบบรวม NS1 Ag/TgM(9)

อย่างไรก็ดี แพทย์ส่วนใหญ่ใช้วิธีจำแนกทั้งสองแบบในการดูแลรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะสัญญาณเตือนภัย ซึ่งค่อนข้างมีประโยชน์ในการคัดกรองผู้ป่วยที่อาจมีอาการรุนแรง มักนิยมใช้ในช่วงต้นของการดูแลรักษา และใช้ WHO SEARO 2011 เป็นแนวทางในการรายงานผู้ป่วย

การรักษาหลักยังคงเป็นการรักษาประคับประคอง ให้สารน้ำทางหลอดเลือดอย่างเหมาะสมตามระยะโรคและความรุนแรง รายงานล่าสุดพบว่าการใช้สเตียรอยด์แม้จะไม่พบผลข้างเคียง แต่ไม่เห็นประโยชน์ชัดเจนทั้งอาหารและปริมาณไวรัส[10] การศึกษา meta-analysis พบว่าหลักฐานเชิงประจักษ์ยังมีน้อยเกินไป จนไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าสเตียรอยด์ให้ประโยชน์หรือไม่[11] ปัญหาและความท้าทายยังมีอยู่เสมอในผู้ป่วยที่มีอาการหนัก เพราะไม่ยารักษาจำเพาะที่ได้ผลดี

วัคซีนป้องกันเดงกี่น่าจะเป็นสิ่งใหม่ที่ตื่นเต้นที่สุด มีวัคซีนหลายตัวที่พัฒนาขึ้นมาแต่ไม่พบกว่ามีตัวใดได้ผลดี จนกระทั่งล่าสุด วัคซีนชนิด Chimera ของบริษัทซาโนฟี่ ปาสเตอร์ ซึ่งนำเอายีโนมส่วน PrM และ envelop ของไวรัสเดงกี่ 1-4 มาใส่ลงในวัคซีนไข้เหลืองสายพันธุ์ 17D ซึ่งเป็นวัคซีนที่ใช้มากว่า 50 ปี ยืนยันได้ถึงความปลอดภัยในการศึกษาวัคซีนนี้ในระยะ 2b ในประเทศไทย พบว่าวัคซีนมีประสิทธิผลรวมร้อยละ 30 และไม่ได้ผลในการป้องกันไวรัส สายพันธุ์เดงกี่ 2[12] แต่เมื่อใช้วัคซีนนี้ศึกษาในประชากรกลุ่มใหญ่ขึ้นในระยะที่ 3 ทั้งในเอเชียและลาตินอเมริกาซึ่งเป็นเด็กที่อายุ 2-16 ปี รวมกว่า 3 หมื่นคน พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อเดงกี่ทุกสายพันธุ์ และป้องกันโรคชุกความรุนแรงได้ร้อยละ 56-61 แต่ป้องกันไข้เลือดออกได้ร้อยละ 80-95 และป้องกันโรคเดงกี่ที่รุนแรงที่ต้องนอนโรงพยาบาลได้ร้อยละ 67-80 และพบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันโรคจะสูงกว่าในเด็กที่มีภูมิต้านทานก่อนฉีดอยู่ก่อนจะได้รับวัคซีน (ร้อยละ 74-84 ในผู้ที่มีภูมิต้านทานอยู่ก่อน เทียบกับร้อยละ 35-43 ในเด็กที่ไม่มีภูมิคุ้มกันอยู่ก่อน)[13-14] และจากการติดตามไป 3-4 ปี พบว่า ประสิทธิภาพลดลงตามกาลเวลา โดยประสิทธิภาพหมดไปในเด็กที่อายุน้อยกว่า 9 ปี หลังจากฉีดไปแล้ว 3-4 ปี รวมทั้งในเด็กเล็กอายุ 2-5 ปี พบมีโอกาสนอนโรงพยาบาลจากโรคไข้เลือดออกมากขึ้นในปีที่ 3-4 หลังฉีด แต่วัคซีนได้ผลอยู่ในเด็กอายุมากกว่า 9 ปี แม้จะดูเหมือนประสิทธิภาพจะลดลงไปบ้างในปีที่ 3-4 เทียบกับปีที่ 1-2 ดังนั้นวัคซีนนี้จึงไม่นิยมใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปี วั คซีนมีความปลอดภัยและปัจจุบันวัคซีนกำลังขึ้นทะเบียนให้ใช้กับเด็กอายุ 9 ปีถึงผู้ใหญ่อายุ 45-60 ปี วัคซีนนี้ได้รับการขึ้นทะเบียนและมีจำหน่ายแล้วในหลายประเทศ ยังต้องทำการศึกษาต่อไปว่าประโยชน์ของวัคซีนจะมากเพียงใดในชีวิตจริง เพราะต้องขึ้นอยู่กับว่า สายพันธุ์ที่

ระบาดเป็นสายพันธุ์ใด (สายพันธุ์ที่ 2 มีประสิทธิภาพต่ำสุด) และความครอบคลุมของการฉีดวัคซีนจะมีมากเพียงใด นอกจากนี้ความยั่งยืนของประสิทธิภาพของวัคซีนในระยะยาว ยังไม่ทราบแน่ชัด ยังไม่ทราบว่าต้องฉีดกระตุ้นหรือไม่ องค์การอนามัยโลกตั้งเป้าหมายลดอัตราการเสียชีวิตของไข้เลือดออกลงร้อยละ 50 และลดภาระโรคลงร้อยละ 25 แนะนำว่าควรใช้วัคซีนเป็นมาตรการร่วมกับมาตรการอื่น ๆ เช่น การควบคุมยุง วัคซีนควรใช้เฉพาะในพื้นที่ที่มีอัตราการติดเชื้อ (seroprevalence) ในเด็กอายุ 9 ปี (SP9) มากกว่าร้อยละ 70 ไม่แนะนำให้ใช้ในที่ที่ SP9 <ร้อยละ 50 และวัคซีนจะคุ้มค่าถ้ามีราคาไม่เกิน 15-40 เหรียญสหรัฐ (เมื่อคิดในแง่ผู้จ่ายเป็นสาธารณสุข) โดยวิธีนี้ จะทำให้ภาระโรคลดลงร้อยละ 10-30 ใน 30ปี



รูปที่ 4 โครงสร้างของวัคซีนไข้เลือดออกชนิด chimera ของ บ.ซาโนฟี ปาสเตอร์

เอกสารอ้างอิง

1 Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496:504-7.

2 Ministry of health-Bureau of epidemiology. Available at http://www.boe.moph.go.th/, (Accessed 26 October 2016).

3 Rodríguez-Barraquer I, Buathong R, Iamsirithaworn S,et al. Revisiting Rayong: shifting seroprofiles of dengue in Thailand and their implications for transmission and control.Am J Epidemiol. 2014;179:353–60.

4 Udomchaisakul P,TepsumethanonS,Uraiwong K, TantawichienT. Dengue IgG Seroprevalence among Healthy Adults in Thailand. 7th Asian Congress of Paediatric Infectious Diseases will be held in Beijing, China on November 14-17, 2014. Poster No. PS-021.

5 Blacksell SD. Commercial dengue rapid diagnostic tests for point-of-care application: recent evaluations and future needs?.J Biomed Biotechnol. 2012;2012:151967.

6 Lapphra K, Sangcharaswichai A, Chokephaibulkit K, et al. Evaluation of an NS1 antigen detection for diagnosis of acute dengue infection in patients with acute febrile illness. DiagnMicrobiol Infect Dis. 2008;60:387-91.

7 WHO. Comprehensive Guidelines for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever 2011. Available at http://www.searo.who.int/entity/vector_borne_tropical_diseases/documents /SEAROTPS60/en/. (Accessed 26 October 2016).

8 WHO. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control 2009. Available at http://www.who.int/tdr/publications/documents/dengue-diagnosis.pdf. (Accessed 26 October 2016).

9 Wang SM, Sekaran SD. Early diagnosis of Dengue infection using a commercial Dengue Duo rapid test kit for the detection of NS1, IGM, and IGG.Am J Trop Med Hyg. 2010;83:690-5.

10 Tam DT, Ngoc TV, Tien NT, et al. Effects of short-course oral corticosteroid therapy in early dengue infection in Vietnamese patients: a randomized, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis. 2012;55:1216-24.

11 Zhang F, Kramer CV. Corticosteroids for dengue infection. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 1;7:CD003488.

12 Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Lancet. 2012 ;380: 1559-67.

13 Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial.Lancet. 2014;384: 1358-65.

14 Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. N Engl J Med. 2015 ;372:113-23.

โรคงูสวัดและวัคซีนป้องกันโรคงูสวัดในผู้สูงอายุ

ศาสตราจารย์ นพ.ประเสริฐ อัสสันตชัย
สาขาวิชาเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทนำ

ปัจจุบันผู้สูงอายุในสังคมไทยเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างรวดเร็ว สาเหตุสำคัญเนื่องจากอัตราการเกิดลดลงขณะที่อัตราการเสียชีวิตของประชากรโดยรวมก็ลดลงด้วย สัดส่วนประชากรผู้สูงอายุของไทยเพิ่มจากร้อยละ 5.7 ในปีพ.ศ. 2503 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 11.9 ในปีพ.ศ. 2553 และคาดว่าจะเป็นร้อยละ 25.1 ในปี พ.ศ. 2573[1] ตามเกณฑ์ขององค์การสหประชาชาติสังคมไทยได้ก้าวเข้าสู่ภาวะประชากรสูงอายุแล้ว (population ageing) ที่กำหนดว่าสังคมใดมีสัดส่วนผู้สูงอายุที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป มากกว่าร้อยละ 7 ของประชากรทั้งหมด ถือว่าสังคมนั้นเข้าสู่ภาวะประชากรสูงอายุขณะเดียวกันผู้ป่วยสูงอายุจะมีลักษณะทางเวชกรรมและการดูแลที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า คล้ายกับการดูแลผู้ป่วยวัยทารกและวัยเด็กที่แตกต่างจากผู้ใหญ่ทั่วไป ดังคำช่วยจำที่ว่า **R-A-M-P-S**[2]

R – reduced body reserve ผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางกายวิภาคและทางสรีรวิทยาเนื่องจากความชรา ส่งผลให้ผู้ป่วยสูงอายุมีลักษณะทางเวชกรรมแตกต่างจากผู้ป่วยวัยอื่น เช่น การเปลี่ยนแปลงต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immunosenescence) ทั้งในด้าน innate immunity และ adaptive immunityทำให้ร่างกายไม่สามารถสร้างระดับภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อแอนติเจนแปลกปลอมได้ดี หลังฉีดวัคซีนใด ๆ ระดับภูมิคุ้มกันจะขึ้นไม่สูงนักและลดลงเร็วกว่าผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่าเมื่อเวลาผ่านไป การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเนื่องจากความชราของระบบภูมิคุ้มกันยังทำให้เชื้อโรคที่เดิมสงบอยู่ในร่างกายก่อให้เกิดพยาธิสภาพเมื่อภูมิคุ้มกันลดลง เช่น วัณโรค โรคงูสวัด

A – atypical presentation ผลจากการเปลี่ยนแปลงเนื่องจากความชรา ทำให้ผู้ป่วยสูงอายุอาจมีลักษณะทางเวชกรรมที่ไม่จำเพาะเมื่อเกิดการเจ็บป่วย ทั้งอาการและอาการแสดง เช่น อาการหกล้ม สูญเสียความสามารถในการเดิน อาการปัสสาวะราด อาการพูดจาสับสนอาการเบื่ออาหาร

M – multiple pathology ผู้สูงอายุมักจะมีพยาธิสภาพหลายชนิดในหลายระบบอวัยวะในเวลาเดียวกัน พยาธิสภาพเหล่านั้นยังมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นในเวลาอันรวดเร็ว ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที และมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งจากพยาธิสภาพเองและจากการดูแลรักษามาตรการป้องกันโรคเช่นการฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันโรคติดเชื้อต่าง ๆ จึงมีความสำคัญอย่างมากในการส่งเสริมสุขภาพผู้สูงอายุ

P –polypharmacyผลจากการที่ผู้ป่วยสูงอายุมีพยาธิสภาพหลายชนิดในเวลาเดียวกัน ทำให้ผู้สูงอายุมักได้รับยาหลายขนานในเวลาเดียวกันด้วย การใช้ยาหลายขนานร่วมกันเป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยสูงอายุและอาจเกิดปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ระหว่างยากับวัคซีนที่จะฉีดให้ได้

S – social adversity ผลจากการเปลี่ยนแปลงทางด้านสังคมหลังจากที่ผู้สูงอายุจำเป็นต้องเกษียณอายุจากการทำงาน การแยกบ้านของลูกที่เติบโต หรือการจากไปของคู่ครองของผู้สูงอายุ ทำให้ผู้สูงอายุบางส่วนต้องพึ่งพาผู้ดูแลอย่างใกล้ชิด การฉีดวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อให้กับผู้ดูแลหรือผู้ใกล้ชิดจึงมีความสำคัญด้วย

โรคงูสวัด (Herpes zoster)

อุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเมื่อเข้าสู่อายุ 50 ปีขึ้นไป อุบัติการณ์ตลอดช่วงชีวิต (lifetime incidence)ของการเกิดโรคงูสวัดประมาณร้อยละ 20–30 ในประชากรทั่วไป และเพิ่มเป็นร้อยละ 50 ในผู้ที่มีอายุ 85 ปีขึ้นไป[3] อุบัติการณ์เฉพาะกลุ่มอายุรายปี (age-specific annual incidence) จะเหมือนกันทั่วโลก คือ ประมาณ 3 – 5 รายต่อ 1,000 ราย ในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป และจะเพิ่มขึ้นอย่างมากเป็น 8 – 12 รายต่อ 1,000 ราย ในผู้ที่มีอายุ 80 ปีขึ้นไป ในด้านอุบัติการณ์ของการปวดเส้นประสาทหลังการเป็นโรคงูสวัด (post-herpetic neuralgia : PHN) เท่ากับ 5 – 30% ในประชากรทั่วไป โดยเพิ่มขึ้นเป็น 25 – 50% ในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป[4]

ทั้งโรคงูสวัดและ PHN มีผลเสียต่อคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ ทำให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมาก[5] โดยเฉพาะ PHN จะมีผลร้ายต่อชีวิตของผู้ป่วยทั้งในด้านสุขภาพกาย สุขภาพจิต ด้านสังคม และความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวัน[6]

โรคนี้เกิดจากเชื้อ Varicella-zoster virus เป็นกลุ่ม DNA virus ใน Herpesviridae family, subfamily Alphaherpesvirinaeเมื่อมนุษย์มีการติดเชื้อครั้งแรก ที่เรียกโรคอีสุกอีใส (varicella) เชื้อนี้จะยังคงอยู่อย่างสงบใน dorsal root หรือใน cranial nerve sensory ganglia จนกระทั่งเมื่อภูมิคุ้มกันของร่างกายระบบ cell-mediated immunity อ่อนแอลง เช่น ความชรา hematologic malignancy, solid cancer และกลุ่มโรค autoimmune diseases ซึ่งทั้งจากตัวโรคเองและการรักษาเพื่อกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย ล้วนทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคงูสวัดเชื้อที่สงบนี้ก็จะก่อโรครุนแรงขึ้นกลายเป็นโรคงูสวัด ทำให้มีผื่นชนิดตุ่มน้ำใสเกิดขึ้นที่ผิวหนังตามแนวของเส้นประสาท (dermatome segment) ร่วมกับอาการปวดแสบร้อนตามแนวของเส้นประสาทนั้น ๆ ซึ่งมักจะเป็นเพียงเส้นประสาทเดียวในแต่ละครั้ง

ผู้ป่วยต่อไปนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคงูสวัดและควรได้รับคำแนะนำการฉีดวัคซีน

1. Systemic lupus erythematosus
2. Rheumatoid arthritis
3. Inflammatory bowel disease
4. Psoriasis
5. Chronic obstructive pulmonary disease
6. Diabetes mellitus
7. Cancerous tumours, leukemias
8. Asthma
9. ผู้ที่กำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น corticosteroids, disease-modifyingantirheumatic drugs, tumour necrosis factor alpha-sequestering antibodies

Post-herpetic neuralgia (PHN)

เมื่อผู้ป่วยหายจากอาการผื่นแดงและตุ่มน้ำใสแล้ว มักจะมีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ PHNซึ่งจะมีอาการปวดอย่างมากได้นานถึง 3 เดือนหรือนานกว่านั้น อาการนี้จะพบมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น ทั้งความรุนแรงของอาการปวดก็รุนแรงมากขึ้นในผู้ที่อายุมากขึ้นด้วย[7] การใช้ยาต้านไวรัสหรือยากลุ่ม corticosteroid ในระยะเฉียบพลัน ไม่ได้มีผลป้องกัน PHN เลย บางรายอาจมีอาการปวดชนิด allodynia คือมีอาการปวดอย่างมากแม้การสัมผัสเบา ๆ บริเวณที่เคยเป็นโรคงูสวัด ทำให้ผู้สูงอายุถึงกับสูญเสียความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน โรคซึมเศร้า นอนไม่หลับ และถ้าเป็นโรคนี้ที่เส้นประสาท ophthalmic division ของ trigeminal nerve อาจทำให้เกิด corneal ulcer, glaucoma, optic neuritis จนกระทั่งตาบอดได้ และทำให้คุณภาพชีวิตเลวลง[5]

Varicella zoster virus vasculopathy

ในอดีตแม้จะพบว่าโรคงูสวัดจะไม่มีผลทำให้เสียชีวิต นอกจากทำให้เกิดความเจ็บป่วย (morbidity) เช่น PHN, ภาวะแทรกซ้อนทางตา ปัจจุบันมีการศึกษาทางระบาดวิทยาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคงูสวัดกับโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) จากการติดตามผู้ป่วยที่โรคงูสวัดจำนวน 7,760 ราย เป็นระยะเวลา 1 ปี ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความเสี่ยงต่อการโรคหลอดเลือดสมองถึง 31% และถ้าเป็นชนิด herpes zoster ophthalmicus จะมีความเสี่ยงเป็น 4 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่เป็นโรคนี้[8] การศึกษาในประเทศสหราชอาณาจักรจำนวน 6,584 ราย พบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิด stroke หลังการเป็นโรคงูสวัดมากที่สุดในช่วงต้น แล้วลดลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป ด้วยความเสี่ยงดังนี้[9]

- ที่สัปดาห์ที่ 1 – 4 ค่า age-adjusted incidence ratio เท่ากับ 1.63 (95% CI: 1.32-2.02)
- ที่สัปดาห์ที่ 5 – 12 ค่า age-adjusted incidence ratio เท่ากับ 1.42 (95% CI: 1.21-1.68)
- ที่สัปดาห์ที่ 13 – 26 ค่า age-adjusted incidence ratio เท่ากับ 1.23 (95% CI: 1.07-1.42)

โดยความเสี่ยงต่อการเกิด stroke จะไม่เพิ่มขึ้นหลังผ่านไป 6 เดือน ขณะเดียวกันความเสี่ยงจะสูงที่สุดในคนที่เป็น herpes zoster ophthalmicus ระหว่างสัปดาห์ที่ 5 – 12 ด้วยค่า age-adjusted incidence ratio 3.38 (95% CI: 2.18-5.24) ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา antiviral ขณะที่กำลังเป็นโรคงูสวัดจะมีความเสี่ยงต่อการ stroke ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

กลไกการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจากเชื้อไวรัสงูสวัด พบว่าเชื้อจะเพิ่มจำนวนได้ในผนังของหลอดเลือด cerebral artery ทั้งที่เป็นขนาดใหญ่และเล็ก การตรวจด้วยกล้อง electron microscopy พบ multinucleated giant cells, Cowdry Ainclusion bodies, herpes virus particle ที่ผนังหลอดเลือดแดง ก่อให้เกิดพยาธิสภาพได้ตั้งแต่ aneurysm, hemorrhage, arterial ectasia, dissection เมื่อตรวจสมองทางรังสีวินิจฉัยจะพบลักษณะ ischemic infarcts และ/หรือ hemorrhagic infarcts โดยอยู่ตำแหน่งที่ลึกบริเวณ grey-white matter junctions จะเป็นตัวบ่งชี้ถึงโรคนี้ บางรายทำให้เกิด spinal cord infarction การตรวจน้ำไขสันหลังจะพบ mononuclearpleocytosisและ oligoclonal bands ส่วนการยืนยันการวินิจฉัยทำได้โดยการตรวจพบ varicella zoster virus DNA หรือ anti-varicella zoster virus IgG antibodies หรือทั้งสองอย่างในน้ำไขสันหลัง

สิ่งที่น่าพึงระวังอย่างยิ่งคือภาวะนี้จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 25% ถ้าไม่ได้รับการรักษา และที่ยิ่งยากคือภาวะนี้อาจเกิดขึ้นโดยไม่มีผื่นผิวหนังปรากฏให้เห็นเป็นเงื่อนงำได้ ในบางรายที่มีอาการทางระบบประสาทมาเป็นเดือนแล้วแล้วพึ่งได้รับการฉีดยาต้านไวรัสacyclovir ก็สามารถรักษาหายขาดได้[10]

Varicella zoster virus myelopathy

หลังการเป็นโรคงูสวัดอาจมีผลต่อพยาธิสภาพที่ไขสันหลัง โดยมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแบบ monophasic spastic paraparesis ซึ่งอาจมีหรือไม่มีอาการทางประสาทสัมผัสหรือการควบคุมหูรูดของระบบปัสสาวะก็ได้ โดยเริ่มมีอาการภายในเป็นวันถึงสัปดาห์หลังการเป็นโรคงูสวัด การตรวจน้ำไขสันหลังจะพบ mononuclear pleocytosisโดยระดับโปรตีนอาจปกติหรือสูงขึ้นเล็กน้อย บางรายอาจดีขึ้นเอง และน้อยมากที่จะกลับเป็นซ้ำได้อีก

ส่วนในผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องเช่นผู้ป่วยโรค AIDS อาจเกิดภาวะนี้ในลักษณะค่อยเป็นค่อยไป อาการจะเลวลงเรื่อย ๆ บางรายถึงกับเสียชีวิต

วัคซีนป้องกันโรคงูสวัด

วัคซีนป้องกันโรคงูสวัดเป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live-attenuated vaccine) โดยมีเชื้อ varicella มากเป็น 14 เท่าของวัคซีนที่ใช้ป้องกันโรคอีสุกอีใสที่ใช้ฉีดในเด็ก ทั้งนี้เพื่อให้สามารถกระตุ้น specific T lymphocyte และ humoral immunity ได้ดีพอในผู้สูงอายุ ปัจจุบันมีวัคซีนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนเพื่อใช้ป้องกันโรคงูสวัดโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) และ The European Medicines Agency (EMA) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 เพียงบริษัทเดียว คือ Zostavax®ของ Merck Sharp&Dohme Corporation เพื่อใช้ในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป ในปี ค.ศ. 2011 FDA ก็ได้ขยายกลุ่มอายุที่สมควรได้รับวัคซีนลงมาเป็นตั้งแต่อายุ 50 ปีขึ้นไป[11] อย่างไรก็ตาม ในปี ค.ศ. 2014 The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ก็ออกคำแนะนำให้ประชาชนที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปให้ได้รับวัคซีนนี้เหตุที่เพิ่มระดับอายุจาก 50 ปีเป็น 60 ปี เนื่องจากยังขาดข้อมูลที่ชัดเจนของการป้องกันระยะยาวในกลุ่มอายุ 50 – 59 ปี และการขาดแคลนวัคซีน[12] ภาครัฐในหลายประเทศของยุโรปเช่น สหราชอาณาจักร กรีซ ฝรั่งเศส และบางส่วนของเยอรมันและอิตาลี ให้บริการฉีดวัคซีนนี้เป็นสวัสดิการกับผู้สูงอายุโดยไม่คิดค่าใช้จ่าย

ประสิทธิภาพของวัคซีน (vaccine effectiveness)

ผลการศึกษาที่สำคัญในมนุษย์ที่บ่งถึงประสิทธิผลของวัคซีนคือ Singles Prevention Study (SPS)[13] ที่นำไปสู่การขึ้นทะเบียนยา โดยสามารถป้องกันโรคงูสวัดในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปได้ **51.3%** (95% CI: 44.2 – 57.6) และป้องกัน PHN ได้ **66.5%** (95% CI: 47.5 – 79.2) โดยที่มีความปลอดภัย และมีอีกหนึ่งการศึกษาที่สนับสนุนการฉีดวัคซีนป้องกันโรคงูสวัดในคนอายุ 50 – 59 ปีคือ Zostavax Efficacy and Safety Trial (ZEST) พบว่าสามารถป้องกันโรคงูสวัดได้ **69.8%** (95% CI: 54.1 – 80.6)[14]

หลังจากมีการฉีดวัคซีนชนิดนี้อย่างแพร่หลายมา 10 ปี ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพของวัคซีนในเวชปฏิบัติทั่วไป ทั้งในผู้สูงอายุปกติและผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง (immunocompromised host) ดังในแสดงในตารางที่ 1 จะเห็นว่า

ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันโรคงูสวัดใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนการขึ้นทะเบียนยาอย่างมากคือประมาณ 51 – 55% ในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป จากการศึกษาของ Tseng HF, et al[15] พบว่าวัคซีนสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคงูสวัดที่มีผลต่อลูกตาได้ 63% (95%CI: 39-77) และลดความจำเป็นที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคงูสวัดได้ 65% (95%CI: 49-76) ส่วนการป้องกัน PHN พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพป้องกันได้ 62% (95%CI: 37-77) ที่ 30 วัน และ 59% (95%CI: 21-79) ที่ 90 วัน[16]

เป็นที่น่าสังเกตว่าสำหรับผู้ที่เป็นโรคงูสวัดแล้ว การฉีดวัคซีนชนิดนี้ไม่ได้ป้องกันการเกิดโรคงูสวัดซ้ำในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป[17] แต่ผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้วเกิดโรคงูสวัดซ้ำอีก จะมีอุบัติการณ์ของ PHN ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ด้วยประสิทธิภาพของวัคซีน 41% (95%CI: 15-59)[18]

สำหรับระยะเวลาที่วัคซีนยังมีประสิทธิผลในการป้องกันโรคงูสวัดนั้น พบว่าลดลงตามระยะเวลาที่ผ่านไปหลังได้วัคซีนและสิ้นสุดที่ระยะเวลา 8 ปี[19] โดยประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันโรคงูสวัดในคนที่อายุ 60 ปีขึ้นไปจะลดลงตามลำดับดังนี้[20]

- ภายใน1 ปี vaccine effectiveness เท่ากับ 68.7% (95% CI: 66.3-70.9)
- ภายใน 2 ปี vaccine effectiveness เท่ากับ 49.5% (95% CI: 45.7-53.1)
- ภายใน 3 - 6 ปี vaccine effectiveness เท่ากับ 39.1% (95% CI: 33.8-43.9) ถึง 32.9% (95% CI: 23.1-41.5)
- ภายใน 7 ปี vaccine effectiveness เท่ากับ 16.5% (95% CI: 1.4-29.3)
- ที่ 8 ปี vaccine effectiveness เท่ากับ 4.2% (95% CI: -24.0 – 25.9)

แม้ว่าปกติจะไม่มีการแนะนำให้ฉีดวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ให้กับผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง เพราะอาจกระตุ้นให้ผู้ที่ได้รับวัคซีนเกิดเป็นโรคงูสวัดได้ภายใน 4 – 6 สัปดาห์[11] แต่เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคนี้รวมทั้งผลแทรกซ้อนที่รุนแรง จึงมีการพยายามทดสอบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนในผู้สูงอายุที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเป็นกลุ่มผู้สูงอายุที่มีโรคเรื้อรังที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ กลุ่มโรค autoimmune

diseases (เช่น rheumatoid arthritis, seronegativespondyloarthropathy, inflammatory bowel disease) และผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันโรคงูสวัดก็ลดลงอย่างมากจากคนที่มีภูมิคุ้มกันปกติ ดังแสดงในตารางที่ 1 แต่ก็ยังมีประสิทธิภาพป้องกันโรคงูสวัดได้เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเลือกเวลาที่ให้วัคซีนอย่างเหมาะสม เช่น ฉีดวัคซีนก่อนการให้เคมีบำบัด พบว่าไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนภายใน 42 วัน หลังได้วัคซีน [21]

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันโรคงูสวัดทั้งในผู้สูงอายุปกติและผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง

คณะผู้วิจัย	บริบท	อายุ (ปี)	กลุ่มที่ได้รับวัคซีน	กลุ่มควบคุม	Vaccine effectiveness (%)	95% CI
กลุ่มผู้สูงอายุปกติ						
Tseng [15]	KPSC (2007-2009)	≥ 60	75,761	227,283	**55**	52 - 58
Langan [16]	Medicare	≥ 65	24,392	601,017	**51**	41 - 59
Tseng [20]	KPSC (2007-2014)	≥ 60	176,078	528,234	**51**	50 - 53
กลุ่มผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง						
Zhang [21]	Medicare (2006-2009)	≥ 60	18,683	444,858	**39**	29 – 48
Langan [16]	Medicare (2007-2009)	≥ 65	5,531	135,394	**37**	6 - 58
Tseng [22]	KPSC (2007-2012)	≥ 60	4,710	16,766	**42**	27 - 54

* KPSC – The Kaiser Permanente Southern California, USA

ความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันโรคงูสวัด

ผลการติดตามภาวะแทรกซ้อนหลังจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคงูสวัดในระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมา พบว่าไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงใด ๆ ในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป เช่นเดียวกับการทดลองในระยะก่อนที่วัคซีนได้รับการขึ้นทะเบียนยา[23] สำหรับผู้ที่อายุ 60 ปีขึ้นไปก็ไม่พบปัญหาด้านความปลอดภัยของวัคซีนทั้งในระยะสั้นและระยะยาว[24] โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ เช่น โรคในระบบไหลเวียนโลหิต โรคหลอดเลือดสมอง หรือโรคในระบบประสาท แต่อย่างใด[23] สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน แม้ว่าผลการศึกษาในผู้ป่วยที่มี hematologic malignancy 62 ราย ไม่พบภาวะแทรกซ้อนใด ๆ[25] แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ที่กำลังได้รับยากดภูมิคุ้มกัน พบว่าจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคงูสวัดภายใน 42 วันหลังได้วัคซีน จึงมีคำแนะนำว่าไม่ควรให้ยากดภูมิคุ้มกันภายใน 4 สัปดาห์ก่อนการฉีดวัคซีนชนิดนี้[26] หรืออีกวิธีหนึ่งคือแนะนำให้สมาชิกที่อยู่ในบ้านเดียวกับผู้ป่วยที่แข็งแรงดี ได้รับวัคซีนชนิดนี้เพื่อให้เกิด herd immunity นั่นเอง

วัคซีนชนิดนี้สามารถให้พร้อมกับวัคซีนที่จำเป็นในผู้สูงอายุ คือ วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และวัคซีนป้องกันปอดอักเสบ (pneumococcal vaccine) แต่ในตำแหน่งฉีดที่ต่างกัน

สำหรับผู้ที่เป็นโรคงูสวัดแล้ว สามารถให้วัคซีนหลังจากเป็นโรคงูสวัด 1 ปี ในกรณีผู้ที่ไม่แน่ใจว่าตนเองเคยเป็นอีสุกอีใสมาก่อนหรือไม่ ก็สามารถให้วัคซีนป้องกันโรคงูสวัดได้เลยประเด็นสำคัญที่ทำให้การใช้วัคซีนชนิดนี้ในประเทศไทยยังไม่แพร่หลาย คือราคาที่ค่อนข้างสูงมาก แม้ว่าผลการศึกษาด้าน cost-effectiveness ในประเทศทางตะวันตกที่พัฒนาแล้วจำนวน 14 การศึกษา จะให้ผลว่ามีความคุ้มค่าต่อจำนวนเงินที่เสียเป็นค่าวัคซีน[27] แต่ยังขาดการศึกษาในประเทศที่มีรายได้ปานกลางอย่างในประเทศไทย การพิจารณาให้วัคซีนจึงต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

การเก็บวัคซีน บุคลากรที่มีหน้าที่รับผิดชอบพึงปฏิบัติตามหลักการทั่วไปของการเก็บรักษาวัคซีนด้าน cold chain ตั้งแต่การขนส่งจากบริษัทจนถึงผู้ได้รับการฉีด วัคซีนต้องได้รับการเก็บรักษาด้วยอุณหภูมิ 2 – 8°C และฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ที่ต้นแขน

ข้อห้ามของการให้วัคซีนชนิดนี้ คือ ผู้ที่กำลังมีไข้มากกว่า 38.5 °C ผู้ที่แพ้สาร gelatin หรือ neomycin รุนแรง ผู้ที่กำลังเป็นวัณโรคที่ยังไม่ได้รับการรักษา ผู้ที่กำลังตั้งครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร

ข้อพึงระวังสำหรับบุคลากรทางสาธารณสุขเมื่อฉีดวัคซีนให้กับผู้สูงอายุ

1. เนื่องจากความชรามีผลทำให้เกิดความเสื่อมของระบบภูมิคุ้มกัน (immunosenescence) ทำให้มีผู้สูงอายุจำนวนหนึ่งไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันโรคหลังจากได้รับวัคซีนแล้ว จนถึงระดับที่ป้องกันโรคได้ บุคลากรทางสาธารณสุขจึงควรให้คำแนะนำถึงความจริงข้อนี้แก่ผู้สูงอายุและญาติ ก่อนการฉีดวัคซีนใด ๆ ทุกครั้ง พร้อมกับแนะนำมาตรการอื่นๆ ที่สามารถช่วยการป้องกันโรคได้ เช่น การสร้างให้เกิด herd immunity โดยพบว่าร้อยละ 50 ของไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุเกิดจากการได้รับเชื้อจากหลานที่เป็นโรคนี้[28] การแนะนำให้คนใกล้ชิดผู้สูงอายุได้รับวัคซีนป้องกันโรคด้วย ย่อมลดโอกาสที่ผู้สูงอายุจะติดเชื้อลดลงได้ตลอดจนการส่งเสริมสุขภาพผู้สูงอายุให้มีสุขภาพที่แข็งแรง โดยเฉพาะการไม่มีภาวะขาดสารอาหาร ย่อมลดโอกาสที่ผู้สูงอายุที่เกิดโรคติดเชื้อได้ง่าย ๆ

2. ผลไม่พึงประสงค์จากวัคซีนที่ดูเหมือนไม่รุนแรงนักอาจส่งผลกระทบต่อผู้สูงอายุได้มาก จากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเนื่องจากความชรา เช่น อาการไข้ อาการปวด อาจทำให้ผู้สูงอายุเกิดภาวะซึมสับสนเฉียบพลัน (delirium) ได้ การให้ยาแก้ปวดลดไข้เพื่อป้องกันล่วงหน้า อาจมีความจำเป็นโดยเฉพาะผู้สูงอายุที่มีปัจจัยเสี่ยง (predisposing factor) ต่อการเกิดภาวะดังกล่าวมาก

3. การที่ผู้สูงอายุมักมีพยาธิสภาพหลายชนิดในเวลาเดียวกัน ทำให้ผู้สูงอายุได้รับยาหลายชนิดในเวลาเดียวกัน จึงมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างวัคซีนที่ฉีดกับยาที่กำลังได้รับอยู่มากขึ้นเช่น การเกิด hematoma จากการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามในผู้สูงอายุที่กำลังได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม warfarin ซึ่งมีการใช้มากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุจากข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ที่พบมากขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุ เช่น atrial fibrillation, deep venous thrombosis, valvular heart disease เป็นต้น มาตรการป้องกันที่ดีคือการกดบริเวณที่ฉีดวัคซีนนานกว่าคนทั่วไป

สรุป

1. สังคมไทยได้ก้าวเข้าสู่ภาวะประชากรสูงอายุแล้ว(population ageing) ผู้ป่วยสูงอายุจะมีลักษณะทางเวชกรรมและการดูแลที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า ดังคำช่วยจำที่ว่า **R-A-M-P-S**

2. อุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นเมื่อเข้าสู่อายุ 50 ปีขึ้นไป lifetime incidence ของการเกิดโรคงูสวัดประมาณร้อยละ 20–30 ในประชากรทั่วไป และเพิ่มเป็นร้อยละ 50 ในผู้ที่มีอายุ 85 ปีขึ้นไป

3. ทั้งโรคงูสวัดและ PHN มีผลเสียต่อคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพทั้งกายและจิต ด้านสังคม และความสามารถในการดำเนินชีวิตประจำวันทำให้เกิดความสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมาก

4. ปัจจุบันพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคงูสวัดกับโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) อันเนื่องมาจาก varicella zoster virus vasculopathy

5. วัคซีนป้องกันโรคงูสวัดเป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live-attenuatedvaccine) โดยมีเชื้อ varicella มากเป็น 14 เท่าของวัคซีนที่ใช้ป้องกันโรคอีสุกอีใสในเด็ก ทั้งนี้เพื่อให้สามารถกระตุ้น specific T lymphocyte และ humoral immunityได้ดีพอในผู้สูงอายุ

6. ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันโรคงูสวัดประมาณ 51 – 55% ในผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคงูสวัดที่มีผลต่อลูกตาได้ 63% ลดความจำเป็นที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคงูสวัดได้ 65% ป้องกัน PHN ได้ 62% ที่ 30 วัน และ 59% ที่ 90 วันประสิทธิผลในการป้องกันโรคงูสวัดนั้น พบว่าลดลงตามระยะเวลาที่ผ่านไปหลังได้วัคซีน และสิ้นสุดที่ระยะเวลา 8 ปี

7. พบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนในผู้สูงอายุที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเป็นกลุ่มผู้สูงอายุที่มีโรคเรื้อรังที่ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้แก่ กลุ่มโรค autoimmune diseases และผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด

8. ประเด็นสำคัญที่ทำให้การใช้วัคซีนชนิดนี้ในประเทศไทยยังไม่แพร่หลายคือราคาที่ค่อนข้างสูงมาก และยังขาดการศึกษาด้าน cost-effectiveness ในประเทศที่มีรายได้ปานกลางอย่างในประเทศไทย การพิจารณาให้วัคซีนจึงต้องพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

เอกสารอ้างอิง

1. The National Commission on the Elderly. Situation of the Thai elderly 2008. Bangkok: TQP Ltd.;2009:23.
2. Livesley B. Diagnostic difficulties in elderly people: the value of a multidisciplinary approach. Spectrum International. 1992;32:40-2.
3. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Expert Rev Vaccines 2010; 9(3 Suppl) : 21-6.
4. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systemic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. BMJ Open 2014; 4 : e004833.
5. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life : a prospective study. CMAJ 2010; 182 : 1731-6.
6. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplege A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on quality of life. BMC Med 2010; 8 : 37.
7. Schmader K. Herpetic zoster and postherpetic neuralgia in older adults. ClinGeriatr Med. 2007;23:615-32.
8. Kang JH, Ho JD, Chen YH, Lin HC. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack: a population-based follow-up study. Stroke 2009; 40: 3443-8.
9. Langan SM, Minassian C, Smeeth L, Thomas SL. Risk of stroke following herpes zoster: a self-controlled case-series study. Clin Infect Dis 2014; 58: 1497-503.
10. Gilden DH, Lipton HL, Wolf JS, Akenbrandt W, Smith JE, Mahalingam R, et al. Two patients with unusual forms of varicella-zoster virus vasculopathy. N Eng J Med 2002; 347: 1500-3.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Update on herpes zoster vaccine: licensure for persons aged 50 through 59 years. MMWR. 2011;60:1528.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. MMWR. 2014;63 :729–31.
13. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Eng J Med. 2005;352:2271-84.
14. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. Clin Infect Dis. 2012;54 :922–8.
15. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. JAMA. 2011;305 :160–6.
16. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. PLoS Med. 2013;10:e1001420.
17. Tseng HF, Chi M, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population. J Infect Dis. 2012;206 :190–6.
18. Tseng HF, Lewin B, Hales CM, Sy LS, Harpaz R, Bialek S, et al. Zoster vaccine and the risk of postherpetic neuralgia in patients who developed herpes zoster despite having received the zoster vaccine. J Infect Dis. 2015;212 :1222–31.
19. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al, Shingles Prevention Study Group. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. Clin Infect Dis. 2015;60 :900–9.

20. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, Hales CM, Sy LS, Tartof SY, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged C60 years. J Infect Dis. 2016;213 :1872–5.
21. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. JAMA 2012;308 :43–9.
22. Tseng HF, Tartof S, Harpaz R, Luo Y, Sy LS, Hetcher RC, et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. Clin Infect Dis. 2014;59 :913–9.
23. Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. J Intern Med. 2012;271 :510–20.
24. Baxter R, Tran TN, Hansen J, Emery M, Fireman B, Bartlett J, et al. Safety of Zostavax—a cohort study in a managed care organization. Vaccine. 2012;30 :6636–41.
25. Naidus E, Damon L, Schwartz BS, Breed C, Liu C. Experience with use of Zostavax in patients with hematologic malignancy and hematopoietic cell transplant recipients. Am J Hematol. 2012;87:123–5.
26. Cheetham TC, Marcy SM, Tseng HF, Sy LS, Liu IL, Bixler F, et al. Risk of herpes zoster and disseminated varicella zoster in patients taking immunosuppressant drugs at the time of zoster vaccination. Mayo ClinProc 2015;90:865–73.
27. de Boer PT, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster. Hum Vac Immunotherapeutic 2014; 10: 2048-61.
28. Towers S, Feng Z.Social contactpatternsandcontrol strategiesforinfluenzaintheelderly. Math Biosci 2012;240: 241–249.

Measles and measles vaccine

Arunee Thitithanyanont, M.D
Department of Microbiology
Faculty of Science, Mahidol University

Measles virus (MV) is a single-stranded negative-sense RNA virus belonging to the family Paramyxoviridae, genus Morbillivirus with 24 genotypes but only one serotype. MV is efficiently transmitted by aerosols entering the respiratory tract or by direct contact with respiratory secretions and causes a systemic infection.

Epidemiology

Despite having an effective vaccine, measles remains prevalent in many developed and developing countries and still caused an estimated 114,900 deaths worldwide in 2014. The improve vaccine coverage lead to nearly 80% reduction in deaths globally. By 2015, countries in the Southeast Asian region and Western-Pacific region account for about 60% of measles case reports.

Pathobiology

Initial infection of MV via dendritic cells (DC) and alveolar macrophages (AM) arises within the respiratory tract. Signaling lymphocyte activation molecule ((SLAM), also called CD150)) on immune cell types has been identified as a receptor for MV. In addition recently poliovirus receptor related 4 (PVRL4, also known as Nectin 4), the adherens junction protein, was identified as cellular receptor on epithelial cells. Current data suggest that MV firstly infects AM and DC in the lung, followed by viral replication

in bronchus-associated lymphoid tissue and tracheobronchial lymph nodes, resulting in viremia before virus transmits to Nectin-4 expressing epithelial cells. MV causes extensive epithelial damage in the respiratory tract allowing a chance for superinfection with respiratory bacteria. Prolong immune suppression typically enhanced susceptibility to opportunistic infections in the respiratory and digestive tracts. Although the mechanism of immune suppression remains unclear, the recent study proved that infection and massive loss of memory lymphocytes may be a major cause.

Transmission

Measles is transmitted by the respiratory route and is highly contagious. Infectivity is greatest in the 4 days before the onset of rash and last until 4 days after the onset of rash, and 75%–90% of susceptible household contacts develop the disease**.** In non-human primates (NHPs), only one 50% tissue culture infectious dose (TCID50) was revealed to be enough to begin a productive infection with dissemination. The low infectious dose together with large amounts of virus shedding from infected individuals, and the survival time in the air over 2 hours, as a result MV spread by the airborne route efficiently.

Clinical characteristics, Diagnosis, and Treatment

After an incubation period of 8–12 days, measles starts with rising of high fever, rhinitis, cough, conjunctivitis and Koplik spots. Symptoms progress over the 2 – 4 days before the onset of rash and peak of fever usually reaches 40° or 41° C on the first day of rash. Koplik spots, an enanthem of small white spots on a red background on the buccal mucosa lateral to the molar teeth, are considered to be pathognomonic for measles. Koplik spots appears before the rash by 1 day and last for only 2-3 days.

The rash is typically begin on the face and behind the ear, as unconnected erythematous patches 3–8 mm in diameter. The lesions are prominent, especially on the trunk and the face, and spreads from head to the extremities then become confluent. The rash lasts for 3–5 days and disappears in the same direction as it appeared. Complications such as pneumonia and diarrhea can occur in up to 40% of patients, and the risk of complications is increased by extremes of age, immunocompromised status and severe malnutrition.

Diagnosis is based on positive serology (positive measles IgM or 4 fold rising in IgG in paired samples) or detection of measles RNA by real-time PCR assays ideally from throat or nasopharyngeal specimens. Now WHO recommends a 2-dose regimen of vitamin A for measles in children at risk of vitamin A deficiency and severe measles. Vitamin A supplements have been shown to decrease the number of deaths from measles by 50%.

Immunization can be given up to 72 hours post-exposure to prevent measles in unvaccinated people. Passive immunization with measles immunoglobulin between 72 hours and 6 days following exposure can be given to reduce the severity of measles in high risk groups.

Measles vaccine

The measles vaccine, a live-attenuated vaccine, has been available for use since 1963. A number of live, attenuated measles vaccines are currently available, either as monovalent vaccine or as measles-containing vaccine combinations with one or more of rubella (R), mumps (M), and varicella vaccines. The measles/mumps/rubella (MMR) or measles/rubella (MR) vaccine is given in many countries instead of monovalent measles vaccine. The measles vaccines are safe and effective. Due to primary vaccine failures, every child should receive two doses of measles vaccine. The second

dose may be given as early as 1 month following the first dose. However, population studies have revealed that up to 5% of children vaccinated with 2 doses still fail to develop protective immunity. One of the reasons for vaccine primary failure is improper vaccine storage and handling. The measles microneedle patch vaccine developed currently showed immunogenic in NHPs. This new delivery method improves vaccine thermostability as compared to the conventional approach giving an optimism for increase vaccination coverage.

Measles elimination

World Health Organisation (WHO) has targeted measles elimination in at least five of the six World Health Regions by 2020. Measles is one of the most contagious infectious disease known with a basic reproduction number (R_0) of 12–18. It is a challenge task since 90% or more of the population must be immune to reach adequate herd immunity to prevent outbreaks.

Measles in Thailand

Ongoing reports of measles in returned travelers from Thailand, and numbers of report cases inside the country and the countries nearby confirms that Thailand and the nearby region are still endemic area. Despite the high coverage of measles vaccination since 1984, current study showed only around 79 % seroprevalence in young Thai men entering the Royal Thai Army. A trend of decreasing seroprevalence in the younger cohorts lower than WHO's recommendation, raise concerns for measles control in Thailand.

References

1. Arya SC, Agarwal N. Efficacy of measles vaccine interlinked with potency and storage. Acta Trop. 2004;90:223e5
2. De Jong J.G, Winkler K.C. Survival of measles virus in air. Nature 1964, 201, 1054–1055.
3. De Vries R.D, Lemon K, Ludlow, M. et al. In vivo tropism of attenuated and pathogenic measles virus expressing green fluorescent protein in macaques. J. Virol. 2010, 84, 4714–4724
4. De Vries R.D, McQuaid S, van Amerongen G et al. Measles immune suppression: Lessons from the macaque model. PLoSPathog. 2012, 8, e1002885
5. Edens C, Collins ML, Goodson JL, Rota PA, Prausnitz MR. A microneedle patch containing measles vaccine is immunogenicinnon-human primates. Vaccine. 2015;pii:S0264-410X(15)00285-6
6. Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, O'Byrne M, PankratzVS, Jacobson RM, Poland GA. A large observational study to concurrently assess persistence of measles specific B-cell and T-cell immunity in individuals following two doses of MMR vaccine. Vaccine. 2011;29(27):4485–4491
7. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th edition. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2015
8. Laksono B.M, de Vries R.D,McQuaid S et al. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. Viruses 2016, 8, 210.
9. Lemon K, de Vries RD, Mesman AW, et al. Early target cells of measles virus after aerosol infection of non-human primates. PLoSPathog. 2011; 7(1):e1001263.
10. Mina, M.J.; Metcalf, C.J.; de Swart, R.L.; Osterhaus, A.D.; Grenfell, B.T. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. Science 2015, 348, 694–699.

11. Ministry of Public Health Thailand: Guidelines for disease surveillance, outbreak control, treatment, and laboratory diagnosis in accordance with the international commitment to the elimination of measles. 2013. http://www.searo.who.int/thailand/publications/2013/final_measles_elimination.pdf.
12. Moss WJ, Griffin DE. Measles. Lancet. 2012;379(9811):153–164
13. Singh BK, Hornick AL, Krishnamurthy S, et al. The Nectin-4/Afadin protein complex and intercellular membrane pores contribute to rapid spread of measles virus in primary human airwayepithelia. J Virol. 2015;89(14):7089–7096
14. World Health Organization: Measles. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/
15. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2015 global summary, 1981–2015. http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/coverages?c=THA.

Important Flaviviruses in Thailand: From basic biology to clinical practice

Prof. Duncan R. Smith
Institute of Molecular Biosciences
Mahidol University

Mosquitoes are an ever present part of life in Thailand. Besides being an annoying pest, mosquitoes can transmit a large number of pathogens to humans. The two most problematic mosquito transmitted pathogens in Thailand are protozoa (e.g. the malaria parasite) and viruses, especially flaviviruses (such as dengue virus). At least four mosquito transmitted flaviviruses circulate in Thailand, three of which are human pathogens (Dengue virus, Japanese encephalitis virus and Zika virus), while the fourth flavivirus (Tembusu virus) affects mainly ducks. These viruses belong to a genus of 52 recognized viral species, which are predominantly transmitted by mosquitoes or ticks.

The mosquito transmitted flaviviruses are maintained in nature in a sylvatic transmission cycle, in which they circulate between forest dwelling mosquito species and reservoir species. Reservoir species are typically non-human primates, birds or rodents depending upon the specific virus. Occasionally the virus can spill over to impact upon humans when the forest dwelling mosquitoes take a blood meal on a human. With some viruses, such as Japanese encephalitis virus (JEV), infected people develop only a very low level of virus in their blood (low viremia). In this case, the virus level is too low to be picked up by another mosquito feeding on the infected person, resulting in what is known as “dead end” transmission. In other cases (such as dengue virus (DENV)) the level of viremia can be very high, and high enough for an uninfected mosquito to become infected during the blood meal. This can lead to a cycle of human-mosquito-human transmission. So called “urban transmission” cycles can be established in which the virus is maintained in the human population with no natural reservoir involvement, and transmission is maintained by urban associated mosquitoes such as *Aedes* species mosquitoes.

The flaviviruses all have a common physical structure and genetic makeup. The viruses are enveloped, and contain a positive sense single stranded RNA genome. The genome encodes for 3 structural proteins (capsid, envelope and pre-membrane) and seven non-structural (NS) proteins (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B and NS5). The viruses enter into susceptible cells primarily through receptor mediated endocytosis, and at the correct pH the virus fuses with the endosomal membranes, releasing the genetic material into the cytoplasm.

The RNA genome is directly translated by the host cell translation machinery to produce a single polyprotein that is threaded through the membrane of the endoplasmic reticulum (ER). Co- and post-translational processing of the polyprotein by a combination host and virally encoded proteases generates the three structural proteins and the seven nonstructural proteins. Three of the viral proteins (prM, E and NS1) are glycosylated and accumulate in the ER lumen. The non-structural proteins combined form the viral replication complex which mediates copying of the genomic RNA through a negative sense intermediate RNA molecule. Considerable evidence has shown that the non-structural proteins individually play roles in the subversion of the host cell machinery, leading to alterations in lipid metabolism, activation of autophagy, reorganization of the host cell membrane architecture as well as inactivation of host cell defense mechanisms. The virus particle is formed by budding through the ER membrane and entering the secretory pathway where it subsequently transits the trans-golgi network where it undergoes further processing by host enzymes including furin before exiting the cell.

As noted above, all flaviviruses have a common physical structure and genetic makeup. This similarity extends to the E protein, which is the major antigenic determinant, as well as the NS1 protein which is a common target of diagnostic tests. As a consequence of this similarity, antibodies raised against one flavivirus can cross react with other flaviviruses. This can produce significant ambiguity in serological tests designed to detect flavivirus infection.

Japanese encephalitis in Thailand

Despite a national vaccination campaign, Japanese encephalitis virus remains a significant cause of encephalitis in Thailand. The virus is transmitted by *Culex* mosquitoes, and water birds are the major natural reservoir, but pigs are a significant amplifying host. Most human infections are asymptomatic, but where symptoms occur they include fever and headache in mild cases, nausea and vomiting, neck stiffness, stupor, disorientation, convulsions, and paralysis in more severe cases. Three-quarters of symptomatic cases show encephalitis, and some additionally show meningitis. Up to 30% of patients admitted to hospital die, and 50% of survivors show long term neurological deficit. JEV can cross the blood across the BBB. Once across the BBB released JEV can infect neuronal cells and microglial cells. Laboratory diagnosis of JE is generally accomplished by testing of serum or cerebrospinal fluid (CSF) to detect virus-specific IgM antibodies, which are detectable some 3 to 8 days after onset of illness. Due to low levels of viremia, direct virus detection (isolation or nucleic acid amplification) is not recommended. A number of vaccines are available, including a live attenuated (SA14-14-2; used in China), an inactivated cell culture derived vaccine (IC51) and live attenuated chimeric vaccine (ChimeriVax-JE).

Dengue fever in Thailand

Dengue virus is maintained in an urban transmission cycle in Thailand. There are four dengue viruses, termed dengue virus 1 to 4 (DENV 1 to 4), all of which circulate in Thailand. Infection with one virus produces lifelong immunity to that virus, but only partial or transient protection against the other three viruses. The antibodies raised against one virus can potentiate the infection of a heterotypic virus through the process termed antibody dependent enhancement (ADE) of infection. Because of ADE, second infections are more likely to result in severe manifestations of the disease. However, most infections are asymptomatic. The disease can manifest as an undifferentiated fever, or as a fever with headache, pain behind the

eyes, rash, nausea and vomiting termed dengue fever. In some cases, significant plasma leakage can occur around the time of defervescence, coupled with tachycardia and hypotension. Severe, uncontrolled plasma leakage can result in shock, which can be fatal. Dengue virus can replicate in a large number of cell types including monocytes and macrophages, hepatocytes, megakaryocytes and erythroid progenitor cells. Dengue virus infection can be confirmed in the acute phase by direct viral isolation or by RT-PCR detection of the dengue genome. The dengue NS1 protein can be detected as early as 1 day post-onset of symptoms. Immunological detection of dengue specific IgG is normally undertaken on paired samples (acute/convalescent). IgM capture (MAC ELISA) is commonly employed, but concerns of cross reactivity exist in areas with multiple flaviviruses. Plaque reduction and neutralization test (PRNT) can be used to confirm dengue infection as well as provide greater detail on previous infection history. There is a recently available commercial vaccine to protect against dengue. Protection against all dengue serotypes is however unequal, and its use in young children is not recommended.

Zika fever in Thailand

Zika virus is the most recent flavivirus to cause concern in Thailand. There is evidence that Zika virus has been circulating in Thailand for several years. As with other mosquito transmitted flaviviruses, the majority of cases of infection in humans are asymptomatic. Where symptoms occur, they are very similar to dengue fever, with fever, rash, headache and joint and muscle pain. The most significant concern with Zika virus infections in humans occurs when pregnant women become infected, as infection can result in microcephaly in the foetus through destruction of neuronal progenitor cells in the developing foetus. Zika virus can be found in the blood, semen,

breast milk, amniotic fluid, lachrymal fluid, saliva and urine. There are numerous reports of sexual transmission of Zika virus. Positive diagnosis can be achieved through detection of the viral genome in serum or urine. However, in humans Zika virus viremia is relatively low and declines rapidly, necessitating immunological investigation in some cases. In the USA an IgM antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay (Zika MAC-ELISA) for antibody testing is commonly used, but because of potential cross reactivity this is usually confirmed by PRNT. However, the PRNT assay should be interpreted in light of PRNT for dengue virus as anti-dengue antibodies can neutralize Zika virus in this test. More specific tests based upon specific viral epitopes, or the specific detection of Zika virus NS1 are in development. There is currently no vaccine to protect against Zika virus infection, although a number are being developed.

Conclusion and what may come

Mosquito transmitted viruses will remain a problem in Thailand for the foreseeable future. While vaccine development progresses, we will always be behind the curve in that vaccine development is reactive rather than proactive. This means we really only get serious about vaccine development when the virus is already a big problem. In addition to the flaviviruses already present in Thailand, there are another 20 or more human pathogenic flaviviruses with the potential for import to Thailand. Increasing international travel means it is inevitable that in the future new flaviviruses will circulate in Thailand. As virologists we must be ever on our guard against new viruses in our mosquito population, and we must work hard to develop new ways of protecting and treating the population of Thailand against these threats.

Zika in Thailand, an emerging or endemic disease?

Prof. Prasert Auewarakul
Faculty of Medicine Siriraj hospital
Mahidol University

The explosive epidemic of Zika in the Pacific and South America indicated that Zika virus is capable of causing widespread outbreaks in Zika-naïve but Dengue-endemic populations. Despite many evidences suggesting that Zika virus has been circulating in Thailand and Southeast Asia region for years or decades, only limited outbreaks and sporadic cases were observed in Thailand. Although the number of reported cases has dramatically increased in 2016, it is unclear whether it was due to a real uprising of an epidemic or merely increased vigilance and awareness. Recent reports suggest that the South American strain and its ancestral recent Southeast Asian lineage have accumulated mutations that allow them to be more effective in infecting mosquitoes and neuronal progenitor cells, which resulted in more efficient transmission and increased fetal pathogenicity. Whether there is any significant difference between the South American and the current Southeast Asian strains is unclear. The other explanation of the difference in epidemic situation between the two regions may be an existence of herd immunity in Southeast Asia. The lack of reliable serological tool that can clearly distinguish Zika antibody from antibody responses to Dengue and other flaviviruses makes it difficult to draw a definite conclusion on the level of herd immunity. Nevertheless, preliminary data suggest that there is a significant level of herd immunity to Zika virus in Thai population. This together with possible cross-protection from antibodies to other flviviruses may protect against an explosive epidemic. This suggests that Zika infection is more likely to be an endemic situation. However, a slow uprising epidemic due to changes in viral properties cannot be excluded.

Serological tests for Zika and related flaviviruses.

Anon Srikiatkhachorn, M.D.
Institute for Immunology and Informatics,
University of Rhode Island, Providence, U.S.A.

The explosive outbreaks of zika in the Americas and the associated severe morbidity especially in infants born to zika virus (ZIKV) infected mothers have made zika a major global health crisis. A diagnosis of ZIKV infection is made on the basis of clinical history and physical findings which overlap with findings in other viral illnesses including dengue. Moreover, overt signs and symptoms including fever may be absent in ZIKV infected individuals making a clinical diagnosis difficult. Laboratory testing is needed for a definite diagnosis of zika. The most definite laboratory diagnosis is the detection of viral RNA or live virus in blood and other body fluids from suspected cases. However, ZIKV are detectable in biological samples only during a specific period after an infection and the technical requirement of the tests required for detecting live viruses or RNA may not be available in certain settings. Serological tests are needed to diagnose zika and in determining seroprevalence for epidemiological study.

Serological diagnosis of ZIKV infection remains problematic. The current approved serological tests for zika are useful for zika diagnosis in cases with a primary flavivirus infection and their applicability in areas where the majority of the population has been previously exposed to related viruses especially DENV is questionable. This is due to the extensive cross reactivity between antibodies to ZIKV and DENV. In addition, the lack of information regarding the duration of the antibody responses to various ZIKV antigens after a ZIKV infection further limits the utility of serological tests for the diagnosis of zika. The lack of ZIKV-specific serological assay is an important obstacle for studies on the epidemiology of zika particularly on a determination of seroprevalence.

Studies have demonstrated extensive cross-reactivity between antibody reactive to DENV and ZIKV especially to the envelope proteins of these viruses. Antibodies to other antigen, most notably, NS1 antigen have been reported to be comparatively less cross-reactive. Both envelope protein and NS1 protein have been incorporated in currently approved serological tests. Currently available assays focus on the detection of IgM antibodies specific to either NS1 or envelope protein for diagnosis. Incorporation of anti-ZIKV IgG in the tests increased in sensitivity but also appeared to diminished specificity. Most importantly, the cross-reactivity with other flaviviruses has not been extensively assessed in most available assays. The high specificity of some tests demonstrated in initial studies was likely due to the populations from whom the samples were collected who were travelers and likely had a primary dengue infection. A recent study using domain III of envelope protein of ZIKV and DENV in a bead-based assay reported improved specificity. Another testing approach measuring antibodies specific to a ZIKV NS1 antigenic epitope using an inhibition assay has also showed promises in the ability to discriminate DENV and ZIKV infection. Future works on assay development are still needed to develop well-characterized and standardized assays that can differentiate a DENV from a ZIKV infection. The development of these assays depends on the availability of well-characterized samples from confirmed ZIKV cases collected at various time points during an infection. Samples from cases with a confirmed infection with other flaviviruses especially DENV must also be incorporated in the assay development.

Dengue clinical manifestations and laboratory findings

Nopporn Apiwattanakul
Faculty of Medicine Ramathibodi hospital
Mahidol University

Dengue infection is still a major burden in Thailand and other tropical countries. Two billions of people worldwide are estimated to be at risk of infection. The disease is caused by dengue virus belonging to Flaviviridae family in which Japanese encephalitis virus, Zika virus also belong to four types of dengue virus (DEN 1-4) exist currently. The virus is transmitted to human beings by *Aedes aegypti* or *Aedes albopictus*. Clinical manifestations of dengue infection vary from asymptomatic infection, which is the most common form, to severe infection which can lead to severe hemorrhage, shock, and multiple organ failure[1].

According to WHO 2009 criteria[2], dengue infection is divided into 1) dengue without warning signs, 2) dengue with warning signs, and 3) severe dengue. Typical manifestations of dengue infection include high grade fever, nausea, vomiting, body aches, and rashes. Warning signs include abdominal pain, persistent vomiting, body fluid accumulation (evidence of leakage), lethargy, hepatomegaly, mucosal bleed, or increase in hematocrit with decrease in platelet count. Severe dengue represents severe plasma leakage leading to shock or respiratory distress, severe bleeding, or severe organ involvement (transaminitis, impaired consciousness, circulatory failure, etc). Most patients recover after a self-limiting illness. However, those who had severe disease need more intensive care including multidisciplinary approach.

The diagnosis of dengue infection mostly depends upon clinical manifestations and basic laboratory tests such as complete blood count (CBC). Since other viral illness circulating in the regions, such as Zika virus infection, Chikungunya virus infection, can have overlapping clinical manifestations, misdiagnosis can sometimes occur. Laboratory tools can be used to confirm the diagnosis. Confirmation of the diagnosis is epidemiologically beneficial and can lead to appropriate preventive strategy. Laboratory tools in diagnosis of dengue infection are divided into 2 categories; antigen detection, and antibody detection. Antigen detection includes PCR of viral genome and NS1 (non structural protein 1) detection[3]. These methods are useful if blood tests are performed during the first 4-5 days of fever. Antigen detection is specific as identification of dengue antigen in blood can be definitely used to diagnose dengue infection. Antibody detection is mostly done by ELISA techniques to detect IgM and IgG[4]. IgM can be detected after day 5 of illness, and IgG is usually maximal around 2 weeks after the illness. Diagnosis of dengue infection by using only dengue antibody can be misleading as presence of antibodies of other flaviviruses can be falsely identified as antibodies of dengue viruses. Using plague reduction neutralization test (PRNT) can be more specific.

Monitoring of patients admitted with dengue infection is also crucial. Vital signs, pulse rate and pulse pressure in particular, serial hematocrit, urine output and urine specific gravity, and bleeding are routinely monitored. In addition, some laboratory parameters are used to detect complications such as CBC to detect cytopenia or superimposed bacterial infection, liver function test to detect liver injury, ferritin, fibrinogen, triglyceride to detect infection associated hemophagocytic syndrome (IAHS).

Currently, specific treatment for dengue infection has not existed. However, effective dengue vaccine has been now available. The vaccine has been proved to harbor around 70% efficacy in disease prevention and nearly 90% efficacy severe disease prevention[5]. Many other treatment modalities are in the pipeline as the disease pathogenesis has been increasingly known.

References

1. Kyle JL, Harris E. Global spread and persistence of dengue. Annu Rev Microbiol 2008;62:71-92.
2. World Health Organization. Dengue and dengue haemorrhagic fever. Fact sheet number 117 (Revised January 2012).
   Available: http://wwwwhoint/mediacentre/factsheets/fs117/en/ Accessed 19 October 2012.
3. Chuansumrit A, Chaiyaratana W, Pongthanapisith V, Tangnararatchakit K, Lertwongrath S, Yoksan S. The use of dengue nonstructural protein 1 antigen for the early diagnosis during the febrile stage in patients with dengue infection. Pediatr Infect Dis J 2008;27:43-48.
4. Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of commercially available anti-dengue virus immunoglobulin M tests. Emerg Infect Dis 2009;15:436-440.
5. Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. N Engl J Med 2015;373:1195-1206.

การศึกษาผลของวัคซีนตัวเลือก Dengvaxia ในการป้องกันโรคจากเชื้อไวรัสเด็งกี่ (Dengue)

นพพร สิทธิสมบัติ พ.บ., Ph.D.
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
และหน่วยปฏิบัติการเทคโนโลยีชีวภาพทางการแพทย์
ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ

25 กันยายน พ.ศ. 2560
(ปรับปรุง 7 พฤศจิกายน พ.ศ. 2560)

ที่มา

ในระหว่างปี ค.ศ. 2009-2013 ได้มีการทดสอบประสิทธิผลของวัคซีนตัวเลือก Dengvaxia ในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ (dengue) ในเด็กอาสาสมัครมากกว่า 35,000 คนในภูมิภาคเอเชียและลาตินอเมริกา ผลการศึกษานำไปสู่การอนุญาตให้ใช้วัคซีนนี้ในหลายประเทศเพื่อป้องกันโรคจากเชื้อไวรัสเด็งกี่ในกลุ่มอายุ 9-45 ปี ตั้งแต่ปลายปี ค.ศ. 2015 เป็นต้นมา แต่ประสิทธิผลของวัคซีนที่ตรวจวัดได้จากการศึกษาต่าง ๆ ยังต่ำกว่าความคาดหวัง ทำให้ต้องติดตามอาสาสมัครเป็นเวลานานเพื่อสร้างความมั่นใจว่าวัคซีนนี้จะไม่ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรงเมื่ออาสาสมัครติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในธรรมชาติโดยปราศจากภูมิคุ้มกันที่เหมาะสมเพียงพอ

ในการวิจัยและพัฒนาวัคซีนตัวเลือก Dengvaxia นี้บริษัท Sanofi Pasteur ใช้แนวทางเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (live, attenuated vaccine) ที่มีผู้ใช้ก่อนหน้านี้จนได้ผลสำเร็จเป็นอย่างดีในการพัฒนาวัคซีนสำหรับโรคอื่น ๆ ที่เกิดจากเชื้อไวรัสกลุ่มเดียวกันคือ โรคไข้เหลือง (Yellow fever) และโรคไข้สมองอักเสบเจอี (Japanese encephalitis) ซึ่งให้ผลในการป้องกันโรคสูงถึง 85% และ 96-100% ตามลำดับ และส่งผลข้างเคียงน้อย โดยได้ใช้เทคนิคพันธุวิศวกรรม (genetic engineering) นำสารพันธุกรรมบางส่วนของเชื้อไวรัสวัคซีนไข้เหลือง (Yellow fever vaccine virus) และเชื้อไวรัสเด็งกี่ (dengue virus) มาเชื่อมต่อเพื่อสร้าง**เชื้อไวรัสลูกผสม** (chimeric virus) ที่มีองค์ประกอบสำหรับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่และสามารถเพิ่มจำนวนในร่างกายโดยไม่ก่อโรคจากลักษณะทางพันธุกรรมที่กำหนดด้วยเชื้อไวรัสวัคซีนไข้เหลือง

วัคซีนตัวเลือก Dengvaxia

เป็นวัคซีนแบบเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ที่ประกอบด้วยเชื้อไวรัสลูกผสมจำนวน 4 สายพันธุ์ ซึ่งมีโปรตีนเปลือกนอกจากเชื้อไวรัสเด็งกี่แต่ละชนิด (serotype) ทั้ง 4 ชนิด และโปรตีนอื่น ๆ ที่กำหนดโดยเชื้อไวรัสวัคซีนไข้เหลือง (ตารางที่ 1) ผลิตโดยเพาะเลี้ยงเชื้อในเซลล์ไตลิง Vero แต่ละสายพันธุ์แยกกัน แล้วนำเชื้อไวรัสมาผสมรวมให้มีปริมาณอนุภาคไวรัสที่เพิ่มจำนวนได้สายพันธุ์ละ 1 x 10^5 อนุภาค/มล. สำหรับการฉีดครั้งละ 1 มล.

ตารางที่ 1 เชื้อไวรัสลูกผสมในวัคซีนตัวเลือก Dengvaxia

Dengue donor virus		Patient	Virus titer (log_{10} PFU/ml)	Reference
Serotype	Strain			
1	PUO-359	?, 1980, Thailand	8.0	Guirakhoo et al, 2001
2	PUO-218	Dengue fever, 1980, Thailand	7.9	Guirakhoo et al, 2000
3	PaH881/88	Dengue fever, 1988, Thailand	6.3	Guirakhoo et al, 2001
4	1228	Dengue fever, 1978, Indonesia	7.5	Guirakhoo et al, 2001

วิธีการทดสอบประสิทธิผล

ได้มี**การศึกษาประสิทธิผลแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม** (randomized, placebo-controlled trial) ในคน 3 ครั้งในภูมิภาคเอเชียและลาตินอเมริกา ใช้รหัสการศึกษาเป็น CYD23/57, CYD14 และ CYD15 (ตารางที่ 2) โดยเริ่มทำการศึกษา CYD23/57 แบบระยะที่ IIb ที่จังหวัดราชบุรีแห่งเดียวก่อน รับอาสาสมัครเพียง 4,002 คน ต่อมาจึงทำการศึกษา CYD14 และ CYD15 แบบระยะที่ III โดยเพิ่มจำนวนอาสาสมัครและสถานที่รับอาสาสมัคร และทำในหลายประเทศพร้อม ๆ กันในภูมิภาคเอเชียและลาตินอเมริกาตามลำดับ ในแต่ละการศึกษา ได้คัดเลือกอาสาสมัครภายในช่วงอายุ 2 – 16 ปี ชายและหญิงเท่า ๆ กัน แบ่งเป็นกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีน 3 ครั้งห่างกัน 6 เดือน และอาสาสมัครกลุ่มควบคุมที่

ได้รับวัคซีนหลอก (placebo) ในสัดส่วน 2:1 เมื่อเริ่มฉีดเข็มแรกแล้ว มีการติดตามอาสาสมัครเพื่อเปรียบเทียบการเกิดโรคที่เป็นผลสืบเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ตามธรรมชาติต่อเนื่องกันเป็นเวลา 6 ปี โดยแบ่งเป็น 2 ช่วงเวลา **ในช่วงแรกได้ติดตามอาสาสมัครทุกคนอย่างน้อยสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง** เริ่มจากหลังการฉีดเข็มแรกไปเป็นเวลา 25 เดือน (สิ้นสุดที่จุดเวลา 1 ปีหลังจากฉีดเข็มที่สามได้หนึ่งเดือน) โดยให้การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ด้วยวิธีตรวจหาเชื้อไวรัสทางห้องปฏิบัติการสำหรับอาสาสมัครที่ป่วยเป็นไข้ทุกครั้ง ประเมินความรุนแรงของโรคที่เกิดขึ้นและวัดอัตราการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล ในช่วงที่สอง ตั้งแต่เดือนที่ 26 ไปจนครบเวลา 6 ปีตั้งแต่การฉีดเข็มแรก มีการติดตามอาสาสมัครเพียงหกเดือนต่อครั้ง และได้เฝ้าระวังและตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ตลอดจนประเมินความรุนแรงของโรค**เฉพาะอาสาสมัครที่ป่วยต้องเข้ารักษาในโรงพยาบาลเท่านั้น**

นำข้อมูลจากการติดตามอาสาสมัครในช่วง 25 เดือนแรกมาคำนวณ**ประสิทธิผลที่วัคซีนช่วยให้อาสาสมัครป่วยด้วยโรคจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ลดลง** (efficacy) โดยเปรียบเทียบสัดส่วนของอาสาสมัครที่เกิดโรคในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มควบคุม ในการคำนวณประสิทธิผลตามแบบที่เสนอไว้ในข้อเสนอโครงการวิจัย (per protocol analysis, pp) ได้ใช้ข้อมูลจากช่วงเวลาเดือนที่ 13 (หลังจากฉีดเข็มที่สามได้หนึ่งเดือน) ถึงเดือนที่ 25 เพื่อประเมินผลของวัคซีนตลอดเวลา 1 ปีหลังจากได้รับครบชุดแล้ว ในอีกทางหนึ่งการคำนวณประสิทธิผลสำหรับผู้ที่ได้รับวัคซีนตั้งแต่ 1 เข็มเป็นต้นไป (intention-to-treat analysis, ITT) ใช้ข้อมูลทั้งหมดที่ได้ในระหว่างเดือน 1 – 25 เมื่อมีอาสาสมัครติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ที่เวลาใดเวลาหนึ่งของการศึกษา อาสาสมัครผู้นั้นจะถูกตัดออกไปจากจำนวนอาสาสมัครที่ยังคงมีความเสี่ยง (at risk) ต่อการติดเชื้อที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ผลหลังเวลานั้น

ข้อมูลจากการติดตามอาสาสมัครที่ป่วยต้องเข้ารักษาในโรงพยาบาลในช่วงเดือนที่ 26 ไปจนครบ 6 ปี ถูกนำมาใช้คำนวณ**ความเสี่ยงของการเกิดโรคที่จำเป็นต้องรับเข้ารักษาในโรงพยาบาล** (risk of hospitalization) **และโรคเด็งกี่รุนแรงต้องรักษาในโรงพยาบาล** (risk for hospitalized severe dengue) ที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในธรรมชาติ โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่

ได้รับวัคซีนและกลุ่มควบคุม ซึ่งการประเมินเปรียบเทียบความเสี่ยงในช่วงเวลาที่สองนี้ไม่ใช่การประเมินประสิทธิผลของวัคซีนดังเช่นช่วงแรก เนื่องจาก การติดตามอาสาสมัครในการศึกษาช่วงที่สองไม่ได้ทำบ่อยเท่ากับช่วงแรกจึงไม่ทราบจำนวนอาสาสมัครทั้งหมดที่คงอยู่ในพื้นที่ตลอดการศึกษา และไม่รู้ว่าในแต่ละปีมีอาสาสมัครเท่าใดที่ยังคงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและมีโอกาสเกิดโรค

อาสาสมัครจำนวนหนึ่งได้ถูกเจาะเลือดเป็นระยะ ๆ เพื่อตรวจวัดระดับแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่ในอาสาสมัครที่มีมาก่อนเข้าร่วมการศึกษาและที่เกิดการเปลี่ยนแปลงในระหว่างการศึกษา **ส่วนใหญ่ (67-77%) ของอาสาสมัครในกลุ่มย่อยสำหรับศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity subset) เหล่านี้มีแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่ตั้งแต่ก่อนเข้าการศึกษา** (ตารางที่ 2) บ่งชี้ว่าเคยติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในธรรมชาติมาแล้ว ในระหว่างการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับแอนติบอดีที่พบในกลุ่มควบคุมเป็นผลจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ตามธรรมชาติ แต่จะบ่งบอกถึงผลการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีน และ/หรือ การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ตามธรรมชาติสำหรับอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีน

ผลของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในกลุ่มควบคุม

การประเมินอัตราการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ ความถี่ และความรุนแรงของโรคลักษณะต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในชุมชนเป็นสิ่งที่จำเป็นต่อการวัดประสิทธิผลของวัคซีนและการเปรียบเทียบระหว่างผลการศึกษาวัคซีนชนิดต่าง ๆ ซึ่งมักจะทำในกลุ่มประชากรและภูมิภาคที่หลากหลาย ในช่วงเวลา 1 ปี (เดือนที่ 13 – 25) ของการศึกษา CYD14 และ CYD15 พบอาสาสมัคร 199 คนในกลุ่มย่อยสำหรับศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ไม่ได้รับวัคซีนทั้งสิ้น 1,226 คน ที่มีระดับแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่เพิ่มขึ้นมากกว่า 4 เท่าของระดับเริ่มต้น คิดเป็นความชุก (attack rate) ของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ (dengue virus infection) ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติในอาสาสมัครกลุ่มควบคุมเท่ากับ 16.2% (ตารางที่ 2) **ส่วนใหญ่** (13.3%) **เป็นการติดเชื้อที่ไม่มีอาการผิดปกติ** (asymptomatic infection) มีผู้ป่วยเกิดโรค (dengue) เพียง 3.4% คิดอัตราส่วนของผู้ที่เกิดโรคและผู้ที่ไม่มีอาการผิดปกติภายหลังการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ได้ 1:3.9 สอดคล้องกับการศึกษาที่มีรายงานก่อนหน้านี้

ในระหว่างการติดตามอาสาสมัครกลุ่มควบคุมทั้งหมดของการศึกษา CYD23/57, CYD14 และ CYD15 เป็นเวลา 2 ปี (เดือนที่ 1 – 25) พบอุบัติการณ์ (incidence) ของการเกิดโรค (dengue) ที่เป็นผลจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ตามธรรมชาติ ในอัตรา 2.2, 4.7 และ 2.9 ครั้งต่ออาสาสมัคร 100 คนเมื่อติดตามเป็นเวลาหนึ่งปีตามลำดับ (ตารางที่ 2) คิดค่าเฉลี่ยเมื่อรวมการศึกษา CYD14 และ CYD15 เข้าด้วยกันได้ 3.5 ครั้งต่ออาสาสมัคร 100 คนเมื่อติดตามเป็นเวลาหนึ่งปี ซึ่งใกล้เคียงกับความชุกที่วัดได้จากการศึกษากลุ่มย่อย

เมื่อจำแนกโรคตามลักษณะความผิดปกติต่าง ๆ ที่พบในผู้ป่วยด้วยเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกปี ค.ศ. 1997 พบโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ (dengue hemorrhagic fever, DHF) ได้เพียง 3.2%, 6.5% และ 2.6% ของการเกิดโรคหลังการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในการศึกษาทั้งสามตามลำดับ คำนวณ**อุบัติการณ์ของโรคไข้เลือดออกเด็งกี่เท่ากับ 0.08, 0.3 และ 0.08 ครั้งต่ออาสาสมัคร 100 คนเมื่อติดตามเป็นเวลาหนึ่งปีตามลำดับ** (ตารางที่ 2) เมื่อจำแนกโรคที่เกิดขึ้นตามความรุนแรงโดยใช้เกณฑ์ของคณะกรรมการอิสระเพื่อติดตามข้อมูลและเฝ้าระวังภยันตราย (independent data monitoring committee) พบอุบัติการณ์ของโรคเด็งกี่รุนแรง (severe dengue, SD) เท่ากับโรคไข้เลือดออกเด็งกี่

ในระหว่างการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ อาสาสมัครกลุ่มควบคุมเจ็บป่วยถูกรับเข้ารักษาในโรงพยาบาล (hospitalization) สูงถึง 48.4, 19.7 และ 11.1% ของผู้ที่เกิดโรคในการศึกษา CYD23/57, CYD14 และ CYD15 ตามลำดับ (ตารางที่ 2) นับว่าสูงกว่าสัดส่วนผู้ที่เกิดโรคไข้เลือดออกเด็งกี่หรือโรคเด็งกี่รุนแรงหลายเท่า สาเหตุส่วนหนึ่งอาจมาจากการให้ความใส่ใจต่ออาสาสมัครโดยบุคลากรทางการแพทย์ที่ร่วมอยู่ในโครงการวิจัยในระดับสูงกว่าปกติ

การวิเคราะห์ชนิด (serotype) ของเชื้อไวรัสเด็งกี่ที่พบในอาสาสมัครกลุ่มควบคุม **พบเชื้อไวรัสเด็งกี่ทั้งสี่ชนิดด้วยสัดส่วนที่แตกต่างกันในการศึกษาทั้งสาม** (ตารางที่ 2) โดยพบชนิดที่ 1 และ 2 ในสัดส่วนที่สูงกว่าชนิดอื่น ๆ ในการศึกษา CYD23/57 ในขณะที่การศึกษา CYD15 พบทั้งสี่ชนิดใกล้เคียงกันมากกว่าการศึกษาอื่น

ตารางที่ 2 Characteristics of the control group (full analysis set, ITT)

Characteristics	Trial			
	CYD23/57 (Thai IIb)	**CYD14** (Asian III)	**CYD15** (American III)	**Immunogenicity subset of CYD14+15**
Country (site)	Thailand (1)	Indonesia (3), Malaysia (2), Philippines (2), Thailand (3), Vietnam (2)	Brazil (5), Colombia (9), Honduras (1), Mexico (5), Puerto Rico (2)	5 (12) + 5 (22) = 10 (34)
Immunization, start, end	February 2009, February 2010	June 2011, December 2011	June 2011, March 2012	June 2011, March 2012
N enrolled (total)	1,333 (4,002)	3,424 (10,275)	6,949 (20,869)	608 + 618 = 1,226 (3,736)
M : F, % of total	48 : 52	48 : 52	49 : 51	50 : 50
Age, years (mean ± SD)	4-11 (8.1 ± 1.7)	2-14 (8.8 ± 3.4)	9-16 (12.4 ± 2.1)	2-16 (10.0 ± 3.5)
Baseline dengue seropositivity in immunogenicity subset, % of total	69%	67%	77%	73%
Serotype proportion, D1-D2-D3-D4	3.6-5.4-2.2-1	3.3-1.7-1-1.7	1.3-1-1.3-1	1.6-1.1-1-1
Dengue virus infection[@]**,** n/total (% of total)				199/1,226 (16.2%)*
Asymptomatic dengue virus infection[%]**,** n/total (% of total)				157/1,184 (13.3%)*

Characteristics	Trial			
	CYD23/57 (Thai IIb)	**CYD14** (Asian III)	**CYD15** (American III)	**Immunogenicity subset of CYD14+15**
Dengue, n/p-y[฿] (n/100 p-y)	58(62)[#]/2,630 (2.2)[&]	309/6,623 (4.7)	385(388)[#]/13,204 (2.9)	42/1,226 (3.4%)*
DHF, n/p-y (n/100 p-y; % of dengue episodes)	2/2,578 (0.08; 3.2%)	20/6,623 (0.3; 6.5%)	10/13,204 (0.08; 2.6%)	
Severe dengue, n/p-y (n/100 p-y; % of dengue episodes)	2/2,578 (0.08; 3.2%)	20/6,623 (0.3; 6.5%)	11/13,204 (0.08; 3.1%)	
Hospitalization due to dengue virus infection, case (% of dengue episodes)	30 (48.4%)	61 (19.7%)	43 (11.1%)	
Reference	Sabchareon et al, 2012	Capeding et al, 2014	Villar et al, 2015	Olivera-Botello et al, 2016

@ , Sum of cases with asymptomatic dengue virus infection and cases with dengue in the combined immunogenicity subset. *, Attack rate, calculated by dividing the number of individuals who seroconverted by the number of individuals who were analyzed and multiplying the value by 100. **%**, Defined as cases with a ≥4-fold increase in the neutralizing antibody titer and a titer of ≥40 from month 13 to month 25. ฿, Case/person-year at risk. #, A total of 62 (388) dengue episodes occurred in 58 (385) cases, respectively. &, Incidence rates of 1.73 in 2010 and 2.33 in 2011.

ตารางที่ 3 Immunogenicity as assessed by neutralizing antibody response

Time	Type	Trial																			
		CYD23/57 (Thai IIb)				**CYD14** (Asian III)				**CYD15** (American III)								**Immunogenicity subset of CYD14+15**			
		Vaccine		Control		Vaccine		Control		Vaccine						Control		Vaccine		Control	
		All (n, 197-95)[@]		All(n, 99-48)		All (n, 1,323-1,316)		All (n, 660-657)		All (n, 1,301-?)		**Sero +** (n, 1,048-?)		**Sero -** (n, 251-?)		All (n, 643)		All		All	
		GMT#	%*	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%
Baseline	1	43	55	27	48	38		42		128		278		5		119					
	2	57	58	44	58	55		62		138		306		5		115					
	3	31	60	29	56	40		41		121		261		5		114					
	4	28	56	23	45	25		26		44		73		5		39					
Injection 1 + 4 wk	1	94	73	28	48																
	2	195	87	43	57																
	3	112	86	27	53																
	4	138	86	24	46																
Injection 2 + 4 wk	1	121	89	22	45	153		46		458		912		25		128					
	2	326	99	43	57	360		69		622		1,050		69		124					
	3	195	99	25	55	203		41		556		907		71		117					
	4	159	97	21	45	151		24		261		353		73		41					

Time	Type	Trial																			
		CYD23/57 (Thai IIb)				**CYD14** (Asian III)				**CYD15** (American III)								**Immunogenicity subset of CYD14+15**			
		Vaccine		Control		Vaccine		Control		Vaccine						Control		Vaccine		Control	
		All (n, 197-95)[@]		All(n, 99-48)		All (n, 1,323-1,316)		All (n, 660-657)		All (n, 1,301-?)		**Sero +** (n, 1,048-?)		**Sero -** (n, 251-?)		All (n, 643)		All		All	
		GMT#	%*	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%	GMT	%
Injection 3 + 4 wk	1	146	95	24	55	166		47		395		703		35		121					
	2	310	99	52	59	355		69		574		860		105		129					
	3	405	100	49	59	207		43		508		762		94		124					
	4	155	98	19	43	151		26		241		306		89		44					
Injection 3 + 1 yr	1	77	77	21	46																
	2	122	85	39	56																
	3	95	89	26	54																
	4	153	94	37	54																
Reference		Sabchareon et al, 2012				Capeding et al, 2014				Villar et al, 2015											

[@], Number of volunteers at the baseline and the last blood draw.

#, Geometric mean of the PRNT50 antibody titer.

*, Percentage of volunteers with positive neutralizing antibody test.

การกระตุ้นแอนติบอดีแบบ neutralizing antibody

ในการศึกษา CYD23/57 เมื่อฉีดวัคซีนเข็มแรกให้แก่อาสาสมัคร ได้พบการกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีแบบ neutralizing antibody ต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่สูงขึ้นจนมีระดับเฉลี่ย (geometric mean titer, GMT) มากกว่าระดับก่อน

ได้รับวัคซีน 2-4 เท่า (ตารางที่ 3) **การฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 และ 3 ไม่ส่งผลให้ระดับแอนติบอดีสูงขึ้นอย่างชัดเจนเหมือนเข็มแรก แต่มีผลช่วยให้สัดส่วนของผู้ที่มีแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่เพิ่มขึ้น**จากระดับ 55 - 60% ของ อาสาสมัครเป็น 98-100% ที่เวลา 1 เดือนหลังได้รับเข็มที่ 3 การเพิ่มระดับและสัดส่วนผู้ที่มีแอนติบอดีนี้น่าจะเป็นผลของการกระตุ้นด้วยวัคซีนที่อาสาสมัครได้รับเป็นหลัก เพราะกลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้รับวัคซีนแทบจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงของทั้งระดับแอนติบอดีเฉลี่ยและสัดส่วนผู้มีแอนติบอดี โดยที่การติดเชื้อในกลุ่มควบคุมเพียง 2.2 ครั้งต่ออาสาสมัคร 100 คนในหนึ่งปีระหว่างการศึกษานี้ไม่ส่งผลเพิ่มระดับแอนติบอดีเฉลี่ย การตรวจวัดระดับแอนติบอดีในการศึกษา CYD14 และ CYD15 ที่ทำในช่วงเวลาต่อมาให้ผลสอดคล้องกันกับที่พบในการศึกษา CYD23/57

เมื่อแยกการวิเคราะห์อาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนในการศึกษา CYD15 ออกเป็นกลุ่มที่มีแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่ตั้งแต่ก่อนการฉีดวัคซีน (เคยติดเชื้อในธรรมชาติก่อนเข้าเป็นอาสาสมัคร) และกลุ่มที่ไม่มีแอนติบอดีมาก่อน พบว่า **การฉีดวัคซีน 3 เข็มไม่สามารถกระตุ้นให้ระดับแอนติบอดีเฉลี่ยในกลุ่มที่<u>ไม่มี</u>แอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเด็งกี่มาก่อนเพิ่มสูงขึ้นใกล้เคียงกับระดับเฉลี่ยของกลุ่มที่มีแอนติบอดีก่อนเป็นอาสาสมัคร** บ่งชี้ว่าวัคซีนนี้มีผลช่วยส่งเสริมระดับแอนติบอดีในผู้ที่เคยติดเชื้อตามธรรมชาติมาแล้วให้สูงขึ้น แต่ไม่สามารถกระตุ้นให้มีการสร้างแอนติบอดีในผู้ที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสเด็งกี่มาก่อนจนมีระดับทัดเทียมกับกลุ่มแรก

เมื่อติดตามวัดระดับแอนติบอดีหลังการฉีดเข็มที่ 3 ครบ 1 ปี ในการศึกษา CYD23/57 พบระดับแอนติบอดีเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนใกล้เคียงกับระดับที่พบหลังการฉีดเข็มแรก 1 เดือน

ประสิทธิผลของวัคซีน

การประเมินประสิทธิผลของวัคซีนในการลดอัตราการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่โดยรวมและการติดเชื้อที่ไม่ก่ออาการผิดปกติได้ทำในกลุ่มย่อยสำหรับศึกษาการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ซึ่งได้ถูกเจาะเลือดเพื่อตรวจวัดระดับแอนติบอดีเป็นระยะ ๆ ในระหว่างการศึกษา **ในช่วงเวลา 1 ปี (เดือนที่ 13 – 25) ของการศึกษา CYD14 และ CYD15 อาสาสมัครกลุ่มย่อยที่ได้รับวัคซีนเกิดการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในธรรมชาติลดลงเพียง 40.1% เมื่อเทียบกับกลุ่มย่อยที่ไม่ได้รับวัคซีน** (ตารางที่ 4) ผลในการป้องกันนี้เห็นชัดเจนขึ้นในอาสาสมัครกลุ่มย่อยที่มีแอนติบอดีก่อนเข้าร่วมการศึกษาหรือมีอายุมากกว่า 9 ปี (48.1% และ 43.9 %, ตามลำดับ) ในทางตรงกันข้าม ผลของวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อมีค่าต่ำมากและไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในอาสาสมัครกลุ่มย่อยที่มีอายุต่ำกว่า 9 ปีหรือไม่เคยติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ก่อนเข้าการศึกษา การวิเคราะห์ผลของวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อแบบไม่มีอาการผิดปกติซึ่งเป็นสิ่งที่พบในผู้ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ส่วนใหญ่ให้ผลสอดคล้องกัน (ตารางที่ 4) ข้อมูลจากการศึกษากลุ่มย่อยนี้บ่งบอกว่า **วัคซีนมีประสิทธิผลต่ำในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่โดยรวมและการติดเชื้อที่ไม่ก่ออาการผิดปกติในเด็ก**

ในขณะเดียวกัน เมื่อวิเคราะห์ผลของวัคซีนในอาสาสมัครทั้งหมดของการศึกษา CYD14 และ CYD15 พบว่า**วัคซีนช่วยลดการเกิดโรค (dengue) ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนครบ 3 เข็มลงถึง 56.5% และ 60.8% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในการศึกษาประสิทธิผลระยะที่สามในเอเชียและลาตินอเมริกาตามลำดับ** (ตารางที่ 4, Dengue, pp analysis) ผลของวัคซีนระดับนี้ (54.8% และ 64.8%, ตามลำดับ) พบในการวิเคราะห์ข้อมูลที่ครอบคลุมตั้งแต่เมื่ออาสาสมัครได้รับวัคซีนเพียง 1 เข็มด้วย (ตารางที่ 4, Dengue, ITT analysis) เมื่อแยกอาสาสมัครออกเป็นกลุ่มย่อยตามการตรวจพบแอนติบอดีก่อนเข้าร่วมการศึกษาและตามอายุ พบผลการป้องกันโรคสูงขึ้นทั้งในกลุ่มที่มีแอนติบอดีก่อนการศึกษา (74.3 และ 83.7%, ตามลำดับ) และกลุ่มอายุมากกว่า 9 ปี (67.8 และ 64.7%, ตามลำดับ) แต่**วัคซีนไม่มีผลในอาสาสมัครที่ไม่มีแอนติบอดีมาก่อน** (35.5% และ 43.2% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ, ตามลำดับ) **และมีผลต่ำในกลุ่มอายุน้อยกว่า 9 ปี** (44.6% มีอาสาสมัครเฉพาะในการศึกษา CYD14)

เมื่อประเมินผลกระทบของการตรวจพบแอนติบอดีในอาสาสมัครก่อนเข้าร่วมการศึกษาแยกกันระหว่างกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือมากกว่า 9 ปี พบว่า**วัคซีนไม่มีประสิทธิผลในการป้องกันโรค (dengue) ในกลุ่มอาสาสมัครอายุมากกว่า 9 ปีที่ไม่มีแอนติบอดีต่อเชื้อก่อนเข้าร่วมการศึกษา** (61.6% และ 43.2% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ, ตามลำดับ) **ในทางกลับกัน วัคซีนให้ผลลดการเกิดโรคลงถึง** 70.1% **ในอาสาสมัครอายุน้อยกว่า 9 ปีที่มีแอนติบอดีก่อนการศึกษา**ในการศึกษา CYD14 (ตารางที่ 4, Dengue, ITT analysis) ผลในการป้องกันโรคของ วัคซีนนี้จึงขึ้นอยู่กับประสบการณ์การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในธรรมชาติของอาสาสมัครเป็นหลัก

เชื้อไวรัสเด็งกี่ทั้งสี่ชนิดสามารถก่อโรคได้และวัคซีนที่ดีต้องสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้ป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ทุกชนิด เมื่อวิเคราะห์ผลของวัคซีนตามชนิดของเชื้อไวรัสเด็งกี่ที่พบในอาสาสมัคร ได้พบว่า**วัคซีนไม่มีผลหรือให้ผลต่ำในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ชนิด 2** แต่ให้ผลป้องกันโรคจากเชื้อไวรัสชนิด 3 และ 4 เป็นอย่างดี และส่งผลปานกลางต่อโรคจากเชื้อไวรัสเด็งกี่ชนิด 1 (ตารางที่ 4, Dengue, ITT analysis)

การประเมินประสิทธิผลของวัคซีนในการศึกษา CYD23/57 เป็นการศึกษานำร่องระยะ IIb มีข้อจำกัดของจำนวนอาสาสมัครที่รับเข้าโครงการน้อยกว่าการศึกษา CYD14 และ CYD15 และได้ทำที่จังหวัดราชบุรีเพียงแห่งเดียว ทำให้สัดส่วนของเชื้อไวรัสเด็งกี่ทั้งสี่ชนิดที่แตกต่างกันมากในช่วงเวลาที่ศึกษาส่งผลกระทบต่อประสิทธิผลที่วัดได้ โดยประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันการเกิดโรค (dengue) ที่ต่ำมากในการศึกษานี้ (30.2% และ 34.9% ใน pp และ ITT analysis, ตามลำดับ) น่าจะเป็นผลสืบเนื่องมาจากการที่วัคซีนนี้มีผลต่ำในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ชนิด 1 และ 2 ประกอบกับสัดส่วนของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ชนิด 1 และ 2 ในการศึกษา CYD23/57 ที่สูงกว่าการศึกษา CYD14 และ CYD15 ซึ่งได้ทำในระยะต่อมาในหลายประเทศพร้อมกันและพบเชื้อทั้งสี่ชนิดในสัดส่วนใกล้เคียงกัน

เมื่อทำการวิเคราะห์ผลของวัคซีนในการป้องกันโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ (DHF) และโรคเด็งกี่รุนแรง (SD) ซึ่งพบในผู้ป่วยส่วนน้อย(2.6-6.5%) ที่เกิดอาการผิดปกติขณะติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ แต่มักมีความรุนแรงสูง พบว่าในการศึกษา CYD14 และ CYD15 **วัคซีนมีประสิทธิผลดี (80-95.5%) ในการป้องกันโรคไข้เลือดออกเด็งกี่และโรคเด็งกี่รุนแรงในอาสาสมัครทั้งหมดและในกลุ่มย่อยอายุมากกว่า 9 ปี แต่กลับไม่มีผลในกลุ่มอายุน้อยกว่า 9 ปี** (ตารางที่ 4, DHF และ Severe dengue, ITT analysis)

ความปลอดภัย

ในการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคจากเชื้อไวรัสเด็งกี่ เป้าหมายที่สำคัญหนึ่งคือ การหลีกเลี่ยงผลที่ไม่พึงประสงค์จากวัคซีนทั้งในระยะสั้นและระยะยาว **เมื่อประเมินอาสาสมัครในการศึกษาทั้งสามภายในเวลาหนึ่งเดือนหลังฉีดวัคซีนแต่ละเข็ม ได้พบอาการไม่พึงประสงค์ระยะสั้นในระดับที่ไม่แตกต่างกันระหว่างอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มควบคุม** (ตารางที่ 5) การติดตามอาสาสมัครตลอดช่วงเวลาสองปีแรกของการศึกษาเหล่านี้ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน

ตารางที่ 4 Efficacy

Efficacy against	Group		CYD23/57 (Thai IIb)		CYD14 (Asian III)		CYD15 (American III)		Combined CYD14+15		
	Age (yr)	Serostatus/ DENV type	pp	ITT	pp	ITT	pp	ITT	All pp	All ITT	Subset pp
Dengue Virus infection	All	All									40.1*
		Sero+									48.1
		Sero-									9.3#
	9+										43.9*
	9-										23.7#@
Asymptomatic dengue virus infection	All	All									33.5*
		Sero+									41.7*
		Sero-									-1.1#
	9+										38.6*
	9-										8.7#@
Dengue	All	All	30.2#	34.9*	56.5	54.8	60.8	64.7	59.2	60.3	70.9
		Sero+				74.3		83.7		78.2	82.5
		Sero-				35.5#		43.2#		38.1	39.1#
		DENV-1	55.6#	61.2	50.0	54.5	50.3	54.8		54.7	
		DENV-2	9.2#	3.5#	35.0#	34.7*	42.3*	50.2		43.0*	
		DENV-3	75.3#	81.9	78.4	65.2	74.0	74.2		71.6	
		DENV-4	100	90.0	75.3	72.4	77.7	80.9		76.9	
Dengue	9+	All				67.8		64.7		65.6	72.8
		Sero+				79.2		83.7		81.9	
		Sero-				61.6#		43.2#		52.5	
		DENV-1				65.7		54.8		58.4	
		DENV-2				36.8#		50.2		47.1	
		DENV-3				69.5		74.2		73.6	
		DENV-4				87.9		80.9		83.2	

Efficacy against	Group		CYD23/57 (Thai IIb)		CYD14 (Asian III)		CYD15 (American III)		Combined CYD14+15		
	Age (yr)	Serostatus/ DENV type	pp	ITT	pp	ITT	pp	ITT	All		Subset
									pp	ITT	pp
	9-	All				44.6*					66.0[@]
		Sero+				70.1					
		Sero-				14.4[#]					
		DENV-1				46.6					
		DENV-2				33.6*					
		DENV-3				62.1					
		DENV-4				51.7					
DHF	All			25.6*	88.5	80.0	90.0	95.0		85.0	
	9+					90.9				92.9	
	9-					66.7[#]					
Severe dengue	All			25.6*	80.8	70.0	91.7	95.5		79.1	
	9+					90.9				93.2	
	9-					44.5[#]					
Hospitalization[&] due to dengue virus infection	All					67.2		80.3		72.7	
	9+					81.6				80.8	
	9-					56.1					
Reference			Sabchareon et al, 2012		Capeding et al, 2014		Villar et al, 2015		Hadinegoro et al, 2015; Olivera-Botello et al, 2016		

*, Statistically significant at 45% or lower efficacy level (less than half of 90%, personal criteria). #, Not statistically significant. [@], Only CYD14 volunteers were available for analysis. [&], Efficacy data of subsets according to the infecting serotype are not included in this table.

ตารางที่ 5 Short-term safety

Analysis		Type	CYD23/57 (Thai IIb)				CYD14 (Asian III)				CYD15 (American III)			
			Vaccine		Control*		Vaccine		Control		Vaccine		Control	
			n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)
Safety (all volunteers)		sAE @	315/ 2,666	11.8 (10.6-13.1)	168/ 1,281	13.1 (11.3-15.1)	355/ 6,848	5.2 (4.7-5.7)	220/ 3,424	6.4 (5.7-7.3)	81/ 13,915	0.6 (0.5-0.7)	40/ 6,939	0.6 (0.4-0.8)
		Death	-	-	-	-	4/ 6,848	<0.1 (4.7-5.7)	0/ 3,424	NA	0/ 13,915	NA	0/ 6,939	NA
Reactogenicity subgroup	All	nsAE# (u)+	317/ 697	45.5 (41.7-49.3)	142/ 300	47.3 (41.6-53.2)	489/ 1,334	36.7 (34.1-39.3)	268/6 63	40.4 (36.7-44.3)	595/ 1,333	44.6 (41.9-47.4)	292/ 664	44.0 (40.2-47.8)
		i-nsAE $ (u) +	0/ 697	NA	0/ 300	NA	0/ 1,334	NA	0/663	NA	3/ 1,333	0.2 (0.0-0.7)	1/ 664	(0.1) ! (0.2-0.8)
		nsAR& (u)+	-	-	-	-	19/ 1,334	1.4 (0.9-2.2)	6/663	0.9 (0.3-2.0)	16/1, 333	1.2 (0.7-1.9)	5/ 664	(0.7) ! (0.2-1.7

Analysis		Type	CYD23/57 (Thai IIb)				CYD14 (Asian III)				CYD15 (American III)			
			Vaccine		Control*		Vaccine		Control		Vaccine		Control	
			n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)	n/total	% (95%CI)
Reactogenicity subgroup	Injection site	Reaction (s)[-]	426/697	(61.1)[!] (57.8-65.2)	189/300	63.0 (57.5-68.7)	633/1,334	47.5 (44.8-50.2)	285/663	43.0 (39.2-46.9)	675/1,328	50.8 (41.8-53.6)	279/658	42.4 (38.6-46.3)
		nsReaction (u)[+]	-	-	-	-	9/1,334	0.7 (0.3-1.3)	2/663	0.3 (0.0-1.1)	9/1,333	0.7 (0.3-1.3)	3/664	0.5 (0.1-1.3)
	Systemic	Reaction (s)[-]	538/697	(77.2)[!] (74.5-80.8)	223/300	74.3 (69.0-79.2)	760/1,334	57.0 (54.3-59.7)	367/663	55.3 (51.5-59.2)	909/1,328	68.4 (65.9-70.9)	458/659	69.5 (65.8-73.0)
		nsAR[&] (u)[+]	-	-	-	-	10/1,334	0.7 (0.4-1.4)	4/663	0.6 (0.2-1.5)	7/1333	0.5 (0.2-1.1)	2/664	0.3 (0.0-1.1)
		nsAE[#] (u)[+]	-	-	-	-	489/1,334	36.7 (34.1-39.3)	268/663	40.4 (36.7-44.3)	592/1,333	44.4 (41.7-47.1)	290/664	43.7 (39.9-47.5)
Reference			Sabchareon et al, 2012				Capeding et al, 2014				Villar et al, 2015			

*, Only data from the second control cohort, which represented the majority of all control volunteers, are used in this table.

[@], serious adverse events. #, non-serious adverse events. [$], immediate non-serious adverse events (within 30 min of injection).

[&], non-serious adverse reaction. +, unsolicited. -, solicited. [!], There are minor disparities with the published data.

การประเมินความปลอดภัยในระยะยาวได้ทำโดยเฝ้าระวังหาอาสาสมัครที่เจ็บป่วยจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่และได้รับเข้ารักษาในโรงพยาบาลตลอดช่วงปีที่ 3-6 หลังจากเริ่มได้รับวัคซีน ในระหว่างปีที่ 3 ของการศึกษา CYD23/57 เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนผู้ป่วยในที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มควบคุม ไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม (ตารางที่ 6) แต่เมื่อแยกวิเคราะห์ตามกลุ่มอายุ พบว่าอาสาสมัครกลุ่มอายุมากกว่า 9 ปีที่ได้รับวัคซีนป่วยถูกรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (relative risk 0.31, ตารางที่ 6, year 3) ในทางกลับกัน **อาสาสมัครกลุ่มอายุน้อยกว่า 9 ปีที่ได้รับวัคซีนป่วยจนต้องรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มควบคุม** (relative risk 1.57, ตารางที่ 6, year 3, แถว H) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกันสิ่งที่พบต่อมาในการศึกษา CYD14

เมื่อวิเคราะห์ผลของวัคซีนเฉพาะกรณีเป็นโรคเด็งกี่รุนแรงต้องรักษาในโรงพยาบาล (hospitalized severe dengue) ในระหว่างปีที่ 3 ของการศึกษา CYD23/57 พบว่า **การได้รับวัคซีนทำให้กลุ่มอาสาสมัครทั้งหมดและกลุ่มอายุน้อยกว่า 9 ปีเกิดโรคไข้เด็งกี่รุนแรงที่ต้องรักษาในโรงพยาบาลมากขึ้นกว่าสองเท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม** และยังได้พบผลลักษณะนี้ในทุกกลุ่มอายุของการศึกษา CYD14 อีกด้วย (ตารางที่ 6, year 3, แถว hSD)

ในการศึกษา CYD15 ซึ่งรับอาสาสมัครอายุ 9 -16 ปี ผลการติดตามอาสาสมัครในระหว่างปีที่ 3 บ่งบอกว่าการได้รับวัคซีนช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดโรค (dengue) และโรคเด็งกี่รุนแรง (severe dengue) ที่รับเข้ารักษาในโรงพยาบาล (ตารางที่ 6, year 3, แถว H และ hSD)

สรุปและความเห็น

1. ในเด็กอายุมากกว่า 9 ปี ในภูมิภาคเอเชียและลาตินอเมริกา วัคซีน Dengvaxia มีประสิทธิผล**ปานกลาง**ในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ (dengue) ให้ผล**ดี**ในการป้องกันโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ (DHF) และ โรคเด็งกี่รุนแรง (severe dengue) และมีผล**ลด**การรับเข้ารักษาในโรงพยาบาลเมื่อป่วยจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในช่วงสองปีหลังได้รับวัคซีนเข็มแรก ในปีที่สามวัคซีนนี้ช่วย**ลด**ความเสี่ยงจากความเจ็บป่วยเมื่อติดเชื้อไวรัสเด็งกี่จนต้องรักษาในโรงพยาบาล แต่กลับ**เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเด็งกี่รุนแรงที่ต้องรักษาในโรงพยาบาลในเด็กอายุมากกว่า** 9 **ปีที่ติดเชื้อในภูมิภาคเอเชีย**

2. ในเด็กอายุน้อยกว่า 9 ปีในภูมิภาคเอเชีย วัคซีนนี้มีประสิทธิผล**น้อย**ในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ (dengue) และ**ไม่มีผล**ป้องกันโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ (DHF) และโรคเด็งกี่รุนแรง (severe dengue) ในช่วงสองปีหลังได้รับวัคซีนเข็มแรก แต่กลับ**เพิ่มความเสี่ยง**ต่อการเกิดโรคไข้เลือดออกเด็งกี่ (DHF) และโรคเด็งกี่รุนแรง (severe dengue) ที่ต้องรักษาในโรงพยาบาลในปีที่สามและการเกิดความผิดปกติในการรั่วซึมพลาสมาและภาวะเกร็ดเลือดต่ำระหว่างการรักษาในโรงพยาบาลช่วงปีที่ 3-6

3. ผลในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ (dengue) เกี่ยวข้องกับประสบการณ์การติดเชื้อเด็งกี่ก่อนได้รับวัคซีน โดยที่**เด็กอายุมากกว่า 9 ปี ที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสเด็งกี่มาก่อนไม่ได้รับผลดีจากวัคซีนนี้ ในขณะเดียวกัน เด็กอายุน้อยกว่า 9 ปีที่เคยติดเชื้อไวรัสเด็งกี่มาก่อนได้รับประโยชน์** จึงน่าจะมีการคัดกรองเด็กก่อนได้รับวัคซีน ทั้งกลุ่มอายุมากกว่า 9 ปี (เพื่อลดค่าใช้จ่ายที่ไม่เกิดประโยชน์สำหรับเด็กที่ไม่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในธรรมชาติมาก่อน) และอายุน้อยกว่า 9 ปี (เพื่อให้โอกาสเด็กที่เคยติดเชื้อไวรัสเด็งกี่มาแล้วได้เสริมภูมิคุ้มกันต่อโรคจากเชื้อไวรัสนี้ให้สูงขึ้น)

4. **วัคซีนนี้มีผลไม่มากในการป้องกันโรคจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ชนิด 2** ทำให้ประสิทธิผลของวัคซีนโดยรวมลดลงในช่วงเวลา/ภูมิภาคที่มีเชื้อไวรัสเด็งกี่ชนิด 2 แพร่ระบาดในสัดส่วนที่สูงกว่าชนิดอื่น ๆ

5. วัคซีนนี้มีผลไม่มากในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่และการติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการผิดปกติในเด็ก ประกอบกับใช้ระยะเวลานานในการฉีดจนครบสามเข็ม จึง**ไม่น่ามีประโยชน์สำหรับใช้ลดการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสเด็งกี่**

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นพ. จรุง เมืองชนะ และเจ้าหน้าที่ สถาบันวัคซีนแห่งชาติ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ที่กรุณาวิเคราะห์ข้อมูลบางส่วนในตารางที่ 5 และ พญ. สุเนตร ชื่นกิจมงคล บริษัท Sanofi Pasteur ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลบางส่วนในตารางที่ 5 ที่ยังไม่ได้ตีพิมพ์

เอกสารอ้างอิง

1. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. Lancet 2014; 384: 1358–65.
2. Guirakhoo F, Weltzin R, Chambers TJ, et al. Recombinant chimeric Yellow Fever-Dengue type 2 virus is immunogenic and protective in nonhuman primates. J Virol 2000; 74: 5477–85.
3. Guirkahoo F, Arroyo J, Pugachev K V, et al. Construction, safety, and immunogenicity in nonhuman primates of a chimeric yellow fever-dengue virus tetravalent vaccine. J Virol 2001; 75: 7290-304.
4. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. N Engl J Med 2015; 373: 1195-206.
5. Olivera-Botello G, Coudeville L, Fanouillere K, et al. Tetravalent dengue vaccine reduces symptomatic and asymptomatic dengue virus infections in healthy children and adolescents aged 2–16 years in Asia and Latin America. J Infect Dis 2016; 214: 994–1000.
6. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. Lancet 2012; 380: 1559–67.
7. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. N Engl J Med 2015; 372: 113-23.

สพ.ญ.นันทพร วันดี
สพ.ญ.ตวงทอง ปัจฉิมะศิริ
สถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ กรมปศุสัตว์

โรคพิษสุนัขบ้า (rabies) เป็นโรคติดต่อระหว่างสัตว์และคน เกิดจากเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า (rabies virus) ซึ่งอยู่ในตระกูล Rhabdoviridae โรคนี้ทำให้คนนับหมื่นทั่วโลกเสียชีวิตในแต่ละปี ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการถูกสุนัขกัดมากถึงร้อยละ 99 (WHO, 2017) นอกจากสุนัขแล้ว สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดสามารถติดโรคพิษสุนัขบ้าได้ เช่น แมว โค และกระบือ นอกจากนี้ ยังมีรายงานพบเชื้อไวรัสในสัตว์ป่าด้วย เช่น แรคคูน สุนัขจิ้งจอก สุนัขป่า และค้างคาว โรคพิษสุนัขบ้าสามารถติดต่อได้ทางน้ำลายหรือเนื้อเยื่อระบบประสาทของสัตว์ที่ติดเชื้อ rabies virus หรือ lyssavirus ชนิดอื่นซึ่งอยู่ในตระกูลเดียวกัน เช่น Australian bat lyssavirus (ABLV) และ European bat lyssaviruses ระยะฟักตัวของโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์เลี้ยงและปศุสัตว์โดยทั่วไป อยู่ที่ 3-12 สัปดาห์ ซึ่งอาจใช้ระยะเวลาเพียงไม่กี่วันหรืออาจใช้เวลานานหลายเดือน หรือในบางกรณีอาจใช้เวลานานเป็นปี (Beran, G. W., 1994; OIE, 2017) ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของแผลที่ถูกกัด โดยหากแผลเกิดที่ส่วนต้นของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น หัวหรือคอสัตว์ และตำแหน่งที่มีเส้นประสาทจำนวนมาก เช่น ปลายนิ้ว จะทำให้ระยะฟักตัวของโรคสั้นลง สัตว์จะแสดงอาการภายหลังได้รับเชื้อเร็วขึ้น

การควบคุมป้องกันโรคพิษสุนัขบ้านั้น สามารถทำได้โดยการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสุนัข รวมถึงการฉีดวัคซีนและให้อิมมูโนโกลบูลินในคนภายหลังจากถูกสุนัขกัดด้วย ซึ่งการกำจัดโรคพิษสุนัขบ้าในสุนัขนั้น จำเป็นต้องมีการให้วัคซีนในกลุ่มสุนัขให้ครอบคลุมอย่างน้อยร้อยละ 70 ของจำนวนสุนัขทั้งหมดในพื้นที่เสี่ยง โดยใช้วัคซีนที่มีคุณภาพและได้มาตรฐาน การขนส่งและเก็บรักษาวัคซีนต้องอยู่ในสภาวะที่เหมาะสมตลอดเวลาจนกระทั่งใช้งาน ซึ่งโดยทั่วไป วัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า จำเป็นต้องอยู่ในที่เย็น หรืออยู่ในระบบ cold chain สำหรับสุนัขที่มีเจ้าของ โดยผู้ฉีดวัคซีนและผู้จับควบคุมสุนัขจะต้องใช้

อุปกรณ์ป้องกันการติดเชื้อ ได้แก่ ถุงมือ สำลีแอลกอฮอล์ หรือน้ำยาฆ่าเชื้อโรคด้วย ทั้งนี้ การจับและควบคุมสุนัข ต้องคำนึงถึงความปลอดภัยทั้งของตัวสุนัขและผู้ดำเนินการ โดยพิจารณาใช้อุปกรณ์ในการช่วยจับ เช่น ตาข่าย หรือเชือกคล้อง รวมทั้ง ต้องมีการทำเครื่องหมายเพื่อระบุตัวสุนัขด้วย นอกจากนี้ ผู้ที่มีโอกาสได้รับเชื้อหรือมีความเสี่ยงในการได้รับเชื้อก่อโรคพิษสุนัขบ้า ได้แก่ ผู้ที่ทำงานสถานพยาบาลสัตว์และสถานสงเคราะห์สัตว์ ผู้ที่มีความใกล้ชิดกับสุนัขที่ไม่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหรือสุนัขไม่มีเจ้าของ ควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเพื่อป้องกันการป่วยก่อนได้รับเชื้อ ส่วนผู้ที่ถูกสุนัขกัด ข่วน หรือถูกเลียบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนหรือจุดที่มีบาดแผล จำเป็นต้องพบแพทย์เพื่อรักษาบาดแผลและฉีดวัคซีนทันที (WHO, 2016)

การฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์เลี้ยงประเภทสุนัข เฟอร์เร็ต รวมถึงปศุสัตว์ ควรเริ่มทำครั้งแรกในสัตว์ที่อายุ 3 เดือนขึ้นไป แต่ในแมวอาจเริ่มให้วัคซีนเข็มแรกที่อายุ 2 เดือนได้ ซึ่งโดยทั่วไปต้องฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ภายใน 28 วันหลังจากวัคซีนเข็มที่ 1 หรือตามคำแนะนำของสัตวแพทย์ และควรฉีดวัคซีนกระตุ้นซ้ำอย่างต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี นอกจากนี้ สามารถพิจารณาให้วัคซีนพิษสุนัขบ้าในสัตว์ที่มีมูลค่าสูง หรือสัตว์ที่อยู่ใกล้ชิดกับคน เช่น สัตว์เลี้ยง สัตว์ในสวนสัตว์ หรือสัตว์ที่นำมาจัดแสดงในงานนิทรรศการ (CDC, 2011; Day et al., 2016)

วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า แบ่งได้เป็น 3 ประเภท คือ 1. วัคซีนเชื้อตาย (inactivated/killed vaccines) เป็นวัคซีนที่นิยมใช้กันทั่วไปในปัจจุบัน สำหรับกระตุ้นภูมิคุ้มกันรายตัวในสุนัขและแมว รวมถึงการให้วัคซีนในสุนัขทุกกลุ่ม (mass vaccination) ซึ่งวัคซีนชนิดนี้มีความคงตัวในอุณหภูมิปกติมากกว่าวัคซีนเชื้อเป็นและไม่มีความเสี่ยงในก่อโรคพิษสุนัขบ้าที่อาจเกิดจากวัคซีน (Day et al., 2016) 2. วัคซีนประเภท modified live virus (MLV) ซึ่งผลิตขึ้นด้วยวิธีทางพันธุวิศวกรรม (recombinant vaccine) โดยใช้สารอนุพันธ์ที่ปลอดภัยของเชื้อไวรัสสายพันธุ์ SAD (Street Alabama Dufferin) เป็นวัคซีนชนิดกินเพื่อใช้ในสัตว์ป่า เช่น สุนัขจิ้งจอก ในประเทศแคนาดาและทวีปยุโรป หรือจิ้งจอกแรคคูน (raccoon dogs) ในประเทศฟินแลนด์ เป็นต้น แต่ทั้งนี้ ยังไม่มีรายงานด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดฉีดสำหรับสัตว์ป่า และยังไม่มีใบอนุญาตในการใช้วัคซีนพิษสุนัขบ้ากับสัตว์ป่าด้วย (Brown et al., 2011) 3. วัคซีนประเภท vectored

recombinant rabies เป็น recombinant vaccine ที่มีความปลอดภัยสูง เนื่องจากผลิตขึ้นโดยใช้เฉพาะยีน glycoprotein G ที่มีความสำคัญในการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีของสัตว์ ไปเชื่อมต่อกับ DNA พาหะ (DNA vector) เช่น poxvirus (vaccinia และ canary pox) และ adenovirus ซึ่งเป็นเชื้อไวรัสที่ผ่านการทดสอบแล้วว่าไม่ก่อโรคทั้งในสัตว์ปีกและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีทั้งวัคซีนชนิดกินและชนิดฉีด ซึ่งนิยมใช้ในอเมริกาเหนือ

การตรวจโรคพิษสุนัขบ้าทางซีรัมวิทยา สามารถทำได้ด้วยวิธี rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT), fluorescent antibody virus neutralization (FAVN) หรือ ELISA (OIE, 2017) ซึ่งเป็นการตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ rabies virus สามารถใช้ทดสอบการตอบสนองของแอนติบอดีในสัตว์ที่ได้รับวัคซีน โดยปกติแล้ว การตรวจนี้จะไม่ได้ใช้สำหรับประเมินความจำเป็นในการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ากระตุ้นซ้ำในสัตว์ เนื่องจากระดับแอนติบอดีที่ตรวจพบอาจไม่สัมพันธ์กับระดับความคุ้มโรคจากการให้วัคซีน เนื่องจากยังมีอีกหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องในการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันของร่างกายสัตว์ อีกทั้ง ยังไม่มีวิธีในการทดสอบปัจจัยดังกล่าวในปัจจุบัน (Brown et al., 2011) หมายความว่า ถึงแม้จะตรวจพบระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ rabies virus ในระดับที่กำหนด ($\geq$ 0.5 IU/ml) ก็ยังจำเป็นต้องมีการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์อย่างต่อเนื่องเป็นประจำทุกปี (CDC, 2011) ในปัจจุบัน การตรวจทางซีรัมวิทยามักใช้ในกรณีเพื่อการขนส่งและเคลื่อนย้ายสัตว์เลี้ยงระหว่างประเทศ (OIE, 2017) โดยพบว่าระดับแอนติบอดีต่อเชื้อ rabies virus ในสุนัขอายุมากกว่า 16 สัปดาห์ที่ได้รับการฉีดวัคซีนแล้ว มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าด้วย (Day et al., 2016)

ปัจจุบัน กรมปศุสัตว์มีนโยบายในการควบคุม ป้องกัน และเฝ้าระวังโรคพิษสุนัขบ้า เป็นการทำงานแบบบูรณาการภายใต้แนวคิดสุขภาพหนึ่งเดียว ร่วมกับกระทรวงสาธารณสุขและหน่วยงานอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องทุกภาคส่วน ทั้งหน่วยงานส่วนกลางและภูมิภาค ทั้งนี้ สถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติและหน่วยงานในสังกัดซึ่งเป็นหน่วยงานสนับสนุนทางด้านวิชาการของกรมปศุสัตว์ ได้มีการเตรียมความพร้อมทางด้านการตรวจวินิจฉัย ชันสูตร และทดสอบโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์โดยใช้วิธีตามมาตรฐานสากลและได้รับการรับรองมาตรฐาน ISO/IEC17025:2005

สำหรับการตรวจโรคพิษสุนัขบ้าด้วยวิธี fluorescent antibody test (FAT) (สสช., 2559) นอกจากนี้ กรมปศุสัตว์ โดยสำนักควบคุม ป้องกัน และบำบัดโรคสัตว์ ได้จัดทำระบบสารสนเทศเพื่อการเฝ้าระวังโรคพิษสุนัขบ้า (Thai rabies net) (สคบ., 2558) โดยได้รับการสนับสนุนจาก Centers for Disease Control and Prevention (CDC) และองค์กรพิทักษ์สัตว์แห่งโลก ในการนำเสนอข้อมูลที่เป็นปัจจุบันและสถานการณ์ของโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ เพื่อให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้องสามารถนำข้อมูลไปใช้ในส่วนที่เกี่ยวข้องได้

การกำจัดโรคพิษสุนัขบ้า เป็นอีกหนึ่งความมุ่งหมายของประเทศไทยที่จะลดจำนวนผู้ป่วยและเสียชีวิตจากการติดเชื้อ rabies virus ถึงแม้ว่า การฉีดวัคซีนในสุนัขและแมวแบบ mass vaccination จะเป็นแนวทางสำคัญที่จะช่วยในการกำจัดโรค แต่การทำวัคซีนจะสัมฤทธิ์ผลได้นั้นจำเป็นต้องให้วัคซีนให้ครอบคลุมอย่างน้อย 70% ของประชากรสัตว์ ดังนั้น สัตว์เลี้ยงควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าอย่างถูกต้องตามโปรแกรมเป็นประจำทุกปี ควบคู่กับการควบคุมจำนวนประชากรสัตว์ที่ไม่มีเจ้าของ โดยการทำหมันอย่างถูกวิธี และไม่ใช้ยาคุมกำเนิดในสัตว์เนื่องจากเป็นการเพิ่มความเสี่ยงให้เกิดภาวะมดลูกอักเสบและติดเชื้อในกระแสเลือดได้ รวมทั้งเผยแพร่ความรู้ในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าอย่างถูกต้องแก่ประชาชน

เอกสารอ้างอิง

1. (สคบ.) สำนักควบคุม ป้องกัน และบำบัดโรคสัตว์ กรมปศุสัตว์. (2558). ระบบสารสนเทศเพื่อการเฝ้าระวังโรคพิษสุนัขบ้า (Thai rabies net). (ออนไลน์). แหล่งที่มา:http://www.thairabies.net/trn/ Default_Main.aspx. 22 ตุลาคม 2560.
2. (สสช.) สถาบันสุขภาพสัตว์แห่งชาติ กรมปศุสัตว์. (2559). ISO17025. (ออนไลน์). แหล่งที่มา: http://niah.dld.go.th/th/index.php?option=com_content&view=category&id=18&Itemid=309. 22 ตุลาคม 2560.
3. Beran, G. W. (1994). *Rabies and infections by rabies-related viruses* (pp. 307-57). Handbook of zoonoses section B: Viral, second ed. Boca Raton, FL: CRC Press.

4. Brown, C. M., Conti, L., Ettestad, P., Leslie, M. J., Sorhage, F. E., & Sun, B. (2011). Compendium of animal rabies prevention and control, 2011. J Am Vet Med Assoc., 239(5), 609-617.
5. [CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2011. Rabies. Retrieved 18 October 2017, from https://www.cdc.gov/rabies/specific_groups/veterinarians/ vaccination.html
6. Day, M. J., Horzinek, M. C., Schultz, R. D., & Squires, R. A. (2016). WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. Journal of small animal practice, 57(1).
7. [OIE] World Organization for Animal Health. (2017). Rabies (infection with rabies virus). Retrieved 19 October 2017, from http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/
8. [WHO] World Health Organization. (2016). Stimulus package for eliminating dog-mediated human rabies: a concept. Retrieved 21 October 2017, from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254044/1/WHO-HTM-NTD-NZD-2016.6-eng.pdf
9. [WHO] World Health Organization. (2017). Rabies. Retrieved 18 October 2017, from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/

สำนักโรคติดต่ออุบัติใหม่

โรคไข้หวัดใหญ่ (Influenza) เป็นโรคทางเดินหายใจ ที่เกิดจากเชื้อไวรัสอินฟลูเอนซา (influenza virus) ซึ่งเชื้อนี้จะอยู่ในน้ำมูก น้ำลาย หรือเสมหะของผู้ป่วย ติดต่อโดยการไอ จาม และจากการสัมผัสกับสิ่งของที่ปนเปื้อนเชื้อโรค มีระยะฟักตัว 1-4 วัน เชื้อไวรัสอินฟลูเอนซามีอยู่ 3 ชนิด เรียกว่า ชนิด เอ บี และซี ลักษณะอาการของโรคมีอาการเล็กน้อยไปถึงรุนแรง อาการที่พบบ่อย ได้แก่ ไข้สูงทั้งในเด็ก และผู้ใหญ่ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย อีกทั้งยังสามารถเกิดการแพร่ระบาดของโรคได้ง่าย โดยเฉพาะสถานที่ที่มีผู้คนอยู่รวมกันเป็นจำนวนมาก เช่น โรงเรียน สถานที่รับเลี้ยงเด็กเล็ก หรือศูนย์เด็กเล็ก ค่ายทหาร ทัณฑสถาน สถานพินิจ สถานประกอบการ เป็นต้น กลุ่มเสี่ยงที่มีโอกาสในการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ คือ กลุ่มเสี่ยงที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ อาทิ หญิงตั้งครรภ์ เด็กเล็ก ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง เป็นต้น

โรคไข้หวัดใหญ่ อาจทำให้เกิดอาการเจ็บป่วยไม่รุนแรงจนรุนแรง และบางครั้งอาจทำให้เสียชีวิตได้ ซึ่งโรคไข้หวัดใหญ่แตกต่างจากโรคไข้หวัดธรรมดา กล่าวคือ โรคไข้หวัดใหญ่มักเกิดขึ้นอย่างฉับพลัน คนที่เป็นโรคไข้หวัดมักมีอาการเหล่านี้บางส่วน หรือทั้งหมด ได้แก่ ไข้ ตัวร้อน หนาวสั่น ไอ เจ็บคอ น้ำมูกไหล หรือมีอาการไอ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หรือตามร่างกาย ปวดหัว หอบเหนื่อย บางรายอาจมีอาการอาเจียน และท้องร่วงร่วมด้วย โดยจะพบได้ในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่

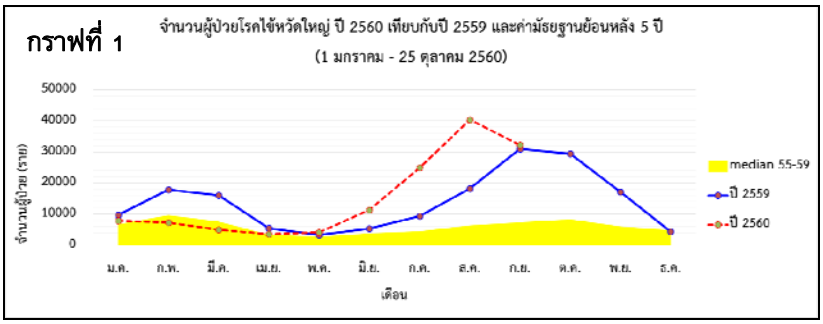
สถานการณ์โรคไข้หวัดใหญ่

สถานการณ์โรคในต่างประเทศ

องค์การอนามัยโลกรายงานสถานการณ์โรคไข้หวัดใหญ่ในภาพรวมทั่วโลก ณ วันที่ 16 ตุลาคม 2560 โดยภาพรวมในขณะนี้ โรคไข้หวัดใหญ่ในซีกโลกเหนือมีการรายงานในระดับต่ำ ส่วนซีกโลกใต้และบางประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีการรายงานในระดับสูงและพบการรายงานอย่างต่อเนื่อง โดยส่วนใหญ่ทั่วโลกพบไข้หวัดใหญ่ชนิด A (H3N2)

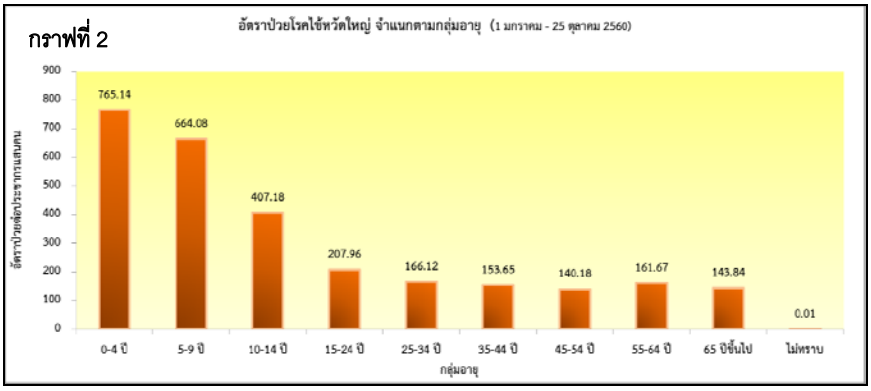
สถานการณ์โรคในประเทศไทย

สถานการณ์โรคไข้หวัดใหญ่ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศ มีรายงานผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องทุกปี ในปี 2560 ข้อมูลจากสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค วันที่ 25 ตุลาคม 2560 มีรายงานผู้ป่วยทั่วประเทศจำนวน 159,643 ราย อัตราป่วย 244 ต่อประชากรแสนคน มีผู้เสียชีวิต 36 ราย คิดเป็นอัตราตาย 0.06 ต่อประชากรแสนคน (จังหวัดนครราชสีมา 24 ราย จังหวัดพระนครศรีอยุธยา 4 ราย จังหวัดสมุทรปราการ 1 ราย จังหวัดอุดรธานี 1 ราย จังหวัดตาก 2 ราย จังหวัดเพชรบุรี 1 ราย จังหวัดประจวบคีรีขันธ์ 1 ราย จังหวัดราชบุรี 1 รายและจังหวัดปทุมธานี 1 ราย) จำนวนผู้ป่วยยังคงมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นและสูงกว่าค่ามัธยฐาน 5 ปีย้อนหลังในช่วงเวลาเดียวกัน ดังกราฟที่ 1



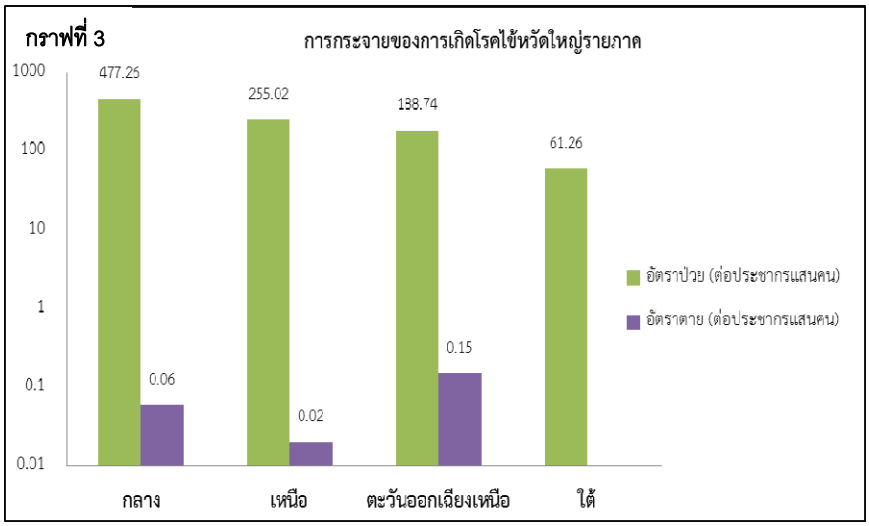
ที่มา: รายงาน 506 สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค

กลุ่มอายุที่พบส่วนใหญ่พบผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มอายุ 0-4 ปี มีอัตราป่วยสูงสุด คือ 765.14 ต่อประชากรแสนคน รองลงมาคือ กลุ่มอายุ 5-9 ปี มีอัตราป่วย 664.08 ต่อประชากรแสนคน และกลุ่มอายุ 10-14 ปี มีอัตราป่วย 407.18 ต่อประชากรแสนคน ตามลำดับ จะเห็นได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราป่วยสูงจะอยู่ในช่วงวัยเด็กและวัยเรียน จึงต้องมีการให้ความสำคัญต่อการป้องกันควบคุมโรคในกลุ่มเด็กและในสถานที่ที่มีการรวมตัวกันของคนหมู่มากยิ่งขึ้น ดังกราฟที่ 2



ที่มา: รายงาน 506 สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค

การกระจายของการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่รายภาคพบว่า ภาคกลางมีอัตราป่วยสูงที่สุดเท่ากับ 477.26 ต่อประชากรแสนคน รองลงมาคือภาคเหนืออัตราป่วย 255.02 ต่อประชากรแสนคน และภาคตะวันออกเฉียงเหนืออัตราป่วย 188.74 ต่อประชากรแสนคนต่อประชากรแสนคน ตามลำดับ ดังกราฟที่ 3



ที่มา: รายงาน 506 สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค

การกระจายของการเกิดโรคไข้หวัดใหญ่รายจังหวัด พบว่าจังหวัดที่มีอัตราป่วยสูงสุด 5 อันดับแรก ได้แก่ กรุงเทพมหานคร อัตราป่วย 722.17 ต่อประชากรแสนคน รองลงมาคือ ระยอง อัตราป่วย 716.30 ต่อประชากรแสนคน จันทบุรี หนองคาย และเชียงใหม่มีอัตราป่วย 594.11, 533.93 และ 458.65 ต่อประชากรแสนคนตามลำดับ ดังตารางที่ 1

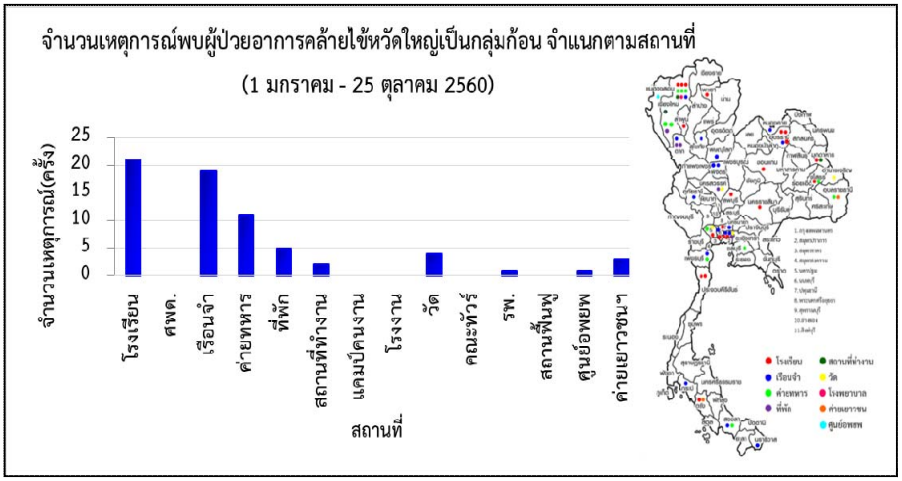
ตารางที่ 1 แสดงการกระจายของผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่รายจังหวัดที่มีอัตราป่วยสูง 5 อันดับแรก

อันดับ	จังหวัด	จำนวนผู้ป่วย	อัตราป่วย
1	กรุงเทพมหานคร	41123	722.17
2	ระยอง	4883	716.30
3	จันทบุรี	3144	594.11
4	หนองคาย	2768	533.93
5	เชียงใหม่	7812	458.65

ที่มา: รายงาน 506 สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค

เหตุการณ์พบผู้ป่วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่เป็นกลุ่มก้อนตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม – 25 ตุลาคม 2560 พบว่าสถานที่ที่พบผู้ป่วยมากที่สุด 3 อันดับแรก คือ โรงเรียน เรือนจำ และค่ายทหาร ซึ่งเป็นสถานที่ที่มีการรวมตัวของคนหมู่มาก ดังกราฟที่ 4

กราฟที่ 4 แสดงจำนวนเหตุการณ์พบผู้ป่วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่เป็นกลุ่มก้อน จำแนกตามสถานที่



ที่มา: รายงาน 506 สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้เสียชีวิตโรคไข้หวัดใหญ่ที่มีรายงานในระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 25 ตุลาคม 2560 พบผู้เสียชีวิตทั้งสิ้น 22 ราย (ข้อมูล ณ วันที่ 25 ตุลาคม 2560) เป็นเพศชายร้อยละ 54.54 เพศหญิงร้อยละ 36.36 ไม่สามารถระบุเพศได้ ร้อยละ 4.55 (ทารกตายคลอด) โดยผู้เสียชีวิตมีอายุตั้งแต่ 1 ปี 9 เดือน ถึง 89 ปี (มัธยฐานของอายุ เท่ากับ 48 ปี) โดยร้อยละ 81.82 เป็นคนไทย นอกจากนั้นเป็นชาวพม่า 2 ราย และไต้หวัน 1 ราย โดยมีเพียง 1 รายที่ตั้งครรภ์ ซึ่งเป็นชาวพม่า สำหรับประวัติเสี่ยง มีผู้เสียชีวิต 10 รายที่มีโรคประจำตัว (คิดเป็นร้อยละ 45.54) โดยไม่ได้ระบุข้อมูล 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 31.82) ที่เหลือไม่มีโรคประจำตัว ผู้เสียชีวิตที่มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 3 ราย หัวใจและหลอดเลือด 2 ราย เบาหวาน 2 ราย หอบหืด 2 ราย และโรคอื่น ๆ ได้แก่ โรคปอด ลมชัก ภูมิคุ้มกันบกพร่อง มะเร็ง และไขมันในเลือดสูง อย่างละ 1 ราย นอกจากนั้นมีผู้เสียชีวิตจำนวน 2 รายที่เป็นบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข (ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 9.09)

จำนวนผู้เสียชีวิตทั้งหมด 22 ราย มีเพียง 1 รายที่เคยได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ โดย 12 รายไม่ได้ระบุข้อมูลการรับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ และมี 9 รายที่ไม่เคยได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่มาก่อน สำหรับการได้รับยา Oseltamivir มี 12 รายที่ได้รับยา ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 64.54 ส่วนผู้เสียชีวิตจำนวน 7 รายไม่ได้รับยา (คิดเป็นร้อยละ 31.82) และไม่ได้ระบุข้อมูลว่าได้รับยา Oseltamivir หรือไม่ จำนวน 3 ราย (คิดเป็นร้อยละ 13.64) สำหรับระยะเวลาที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลครั้งแรกจนถึงได้รับยา Oseltamivir มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.17 วัน ทั้งนี้จากข้อมูลที่รายงานไม่ได้ระบุระยะเวลาได้รับยาจำนวน 7 ราย จากจำนวนผู้ป่วย 22 ราย ที่เสียชีวิต มี 17 ราย เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ระยะเวลาตั้งแต่เข้าเป็นผู้ป่วยในจนถึงเสียชีวิตมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.6 วัน สำหรับระยะเวลาเริ่มป่วยจนถึงได้รับยา Oseltamivir มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 4.17 วัน และได้รับยาภายใน 48 ชั่วโมงหลังมีอาการ มี 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 33.33) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ระยะเวลาในช่วงต่าง ๆ ตั้งแต่เริ่มป่วย มาโรงพยาบาล ได้รับยา Oseltamivir จนถึงเสียชีวิต (ข้อมูล ณ วันที่ 25 ตุลาคม 2560)

ลักษณะ	เฉลี่ย (วัน)	จำนวนผู้เสียชีวิตที่มีข้อมูลครบถ้วนจากทั้งหมด 22 ราย
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มป่วย-มาโรงพยาบาล	2.26	19
ระยะเวลาตั้งแต่ admit-เสียชีวิต	4.6	15
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มป่วย-ได้รับยา	4.17	12
ระยะเวลาตั้งแต่มาโรงพยาบาล-ได้รับยา	2.17	12

ตารางที่ 3 ช่วงอายุ ปัจจัยเสี่ยง การได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ และยา Oseltamivir ของผู้เสียชีวิตด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ (ข้อมูลที่มีรายงานระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 25 ตุลาคม 2560)

กลุ่มอายุ	จำนวนผู้เสียชีวิต (ร้อยละ)
อายุ <18 ปี	4 (18.18)
อายุ 18-59 ปี	12 (54.55)
อายุ >60 ปี	5 (22.72)

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยง การได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ และยา Oseltamivir ของผู้เสียชีวิตด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ (ข้อมูลที่มีรายงานระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 25 ตุลาคม 2560)

ลักษณะ	จำนวนผู้เสียชีวิต (ร้อยละ)		
	มี	ไม่มี	ไม่ระบุในรายงาน
ปัจจัยเสี่ยง			
โรคประจำตัว	10 (45.45)	5 (22.73)	7 (31.82)
- โรคความดันโลหิตสูง	3 (30.00)		
- หัวใจและหลอดเลือด	2 (20.00)		
- เบาหวาน	2 (20.00)		
- โรคปอด	1 (10.00)		
- ลมชัก	1 (10.00)		
- หอบหืด	2 (20.00)		
- ภูมิคุ้มกันบกพร่อง	1 (10.00)		
- มะเร็ง	1 (10.00)		
- ไขมันในเลือดสูง	1 (10.00)		
วัคซีนไข้หวัดใหญ่	1 (4.54)	9 (40.91)	12 (54.55)
ได้รับยา Oseltamivir	12 (64.54)	7 (31.82)	3 (13.64)
- ได้รับยา <48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ	4 (33.33)		
- ได้รับยา >48 ชั่วโมง และ <72 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ	3 (25.00)		
- ได้รับยา >72 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการ	5 (41.67)		

ข้อมูลภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ที่เสียชีวิตพบส่วนใหญ่มีภาวะแทรกซ้อนจากปอดอักเสบ จำนวน 13 ราย (คิดเป็นร้อยละ 59.09) รองลงมา ได้แก่ ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว จำนวน 5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 22.73) และ HIB จำนวน 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 9.09) และภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะกรดจากการหายใจ กระเพาะอาหารอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน ปอดบวมน้ำ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ภาวะหัวใจล้มเหลว และอุจจาระร่วง อย่างละ 1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4.55) ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ (ข้อมูลที่มีรายงานระหว่างวันที่ 1 มกราคม – 25 ตุลาคม 2560)

ลำดับที่	ภาวะแทรกซ้อน	จำนวนครั้งที่พบ	ร้อยละ
1	ปอดอักเสบ	13	59.09
2	ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว	5	22.73
3	HIB	2	9.09
4	ภาวะกรดจากการหายใจ	1	4.55
5	กระเพาะอาหารอักเสบ	1	4.55
6	กล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน	1	4.55
7	ปอดบวมน้ำ	1	4.55
8	ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ	1	4.55
9	ภาวะหัวใจล้มเหลว	1	4.55
10	อุจจาระร่วง	1	4.55

โรคไข้หวัดใหญ่ แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. โรคไข้หวัดใหญ่ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน
2. โรคไข้หวัดใหญ่ที่มีภาวะแทรกซ้อน
3. โรคอื่น ๆ ที่อาจสัมพันธ์กับไข้หวัดใหญ่

1. โรคไข้หวัดใหญ่ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

โรคไข้หวัดใหญ่ในผู้ใหญ่

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นไข้หวัดใหญ่จะมีไข้สูงเฉียบพลัน (38-40° ซ.) ภายใน 48 ชั่วโมง หลังจากที่ได้รับเชื้อ ระยะฟักตัวของโรคมักจะสั้น ซึ่งจะขึ้นอยู่กับปริมาณของไวรัสที่ได้รับ อาจจะนานถึง 4-5 วัน หรืออาจสั้นเพียง 24-48 ชั่วโมง อาการจะเริ่มด้วยคัดจมูก น้ำมูกไหลตามมาด้วยไข้สูง ปวดศีรษะ หนาวสะท้าน และไอแห้ง ๆ ในวันแรกที่ป่วย ปวดเมื่อยตามเนื้อตามตัวผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่บางรายอาจจะมีอาการทางระบบหายใจเล็กน้อย ต่อมาเมื่อมีอาการไอมากขึ้นมีอาการเจ็บบริเวณกลางอก เสียงแหบ หรือบางรายเสียงแห้งหายไปอาการโดยทั่วไปมักไม่รุนแรง ภายใน 3-4 วัน ไข้จะลดลงสู่ระดับปกติและส่วนใหญ่จะลดลงในเวลาไม่เกิน 5 วัน แต่จะยังคงมีอาการอ่อนเพลีย และมีอาการ ไอมีเสมหะเป็นก้อน ๆ ต่อไปอีก 2-3 วัน ผู้ป่วยจะกลับไปปฏิบัติงานได้ตามปกติภายใน 7-10 วัน

โรคไข้หวัดใหญ่ในเด็ก

ไข้หวัดใหญ่ในเด็ก อาการจะขึ้นอยู่กับอายุของผู้ป่วยด้วย หากผู้ป่วยเป็นเด็กอายุต่ำกว่า 4 ขวบ มักจะมีอาการชักมี croup หรือภาวะแทรกซ้อนทางปอด ซึ่งจะต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล เด็กมักจะไอมาก อาเจียนและบางรายมีอาการคอแห้ง ในบางรายอาจมีไข้สูงอยู่นาน เด็กที่ป่วยด้วยเชื้อ Influenza B มักมีอาการรุนแรงกว่า ที่ป่วยด้วยเชื้อ Influenza A และอาการคัดจมูก น้ำมูกไหล ก็จะมากกว่า ในเด็กอาจพบว่ามีเลือดกำเดาไหลร่วมด้วย และในเด็กแรกเกิดมักจะมีอาการอ่อนคล้ายไข้หวัดธรรมดา

โรคไข้หวัดใหญ่ในหญิงมีครรภ์และผลต่อทารกในครรภ์

ไข้หวัดใหญ่ในหญิงมีครรภ์จะมีอันตรายสูง หากป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ในระยะไตรมาสที่ 3 พบว่าอันตรายค่อนข้างสูง ผู้ป่วยอาจจะมีภาวะแทรกซ้อนทางปอดอย่างรุนแรงและทารกอาจจะถึงแก่ชีวิต โดยเฉพาะในรายที่มีลิ้นหัวใจไมตรัลตีบ ภาวะแทรกซ้อนทางปอดจะพบในอัตราที่สูงขึ้นด้วย สำหรับทารกในครรภ์อาจจะได้รับผลจากการที่มารดาป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ ทำให้เสียชีวิตระหว่างคลอดหรือหลังคลอดใหม่ ๆ อาจคลอดก่อนกำหนด หรือมีความพิการแต่กำเนิด เป็นต้น

2. โรคไข้หวัดใหญ่ที่มีภาวะแทรกซ้อน

จากการศึกษาผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ในต่างประเทศ กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่อยู่ในช่วงของการระบาดของโรค พบว่าภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบประสาท ผลจากการศึกษา สรุปได้ดังนี้

ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินหายใจ

ผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ที่พบภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินหายใจ พบได้ในทุกกลุ่มวัย โดยเฉพาะกลุ่มวัยทำงาน และกลุ่มผู้สูงอายุ หากผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคที่เกี่ยวข้องกับหลอดลมหรือปอด ยิ่งทำให้เกิดอัตราตายสูงมาก ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินหายใจที่พบได้ อาทิ

- Influenzal pneumonia
- Tracheo-bronchitis
- Bronchiolitis
- Hypoxemia
- Asthma

ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ที่พบภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบได้ในทุกกลุ่มวัย หากผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่เดิมมักจะมีภาวะแทรกซ้อนทางปอดในอัตราที่สูง สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่หัวใจโดยตรงนั้น ได้แก่ Myocarditis นอกจากนั้น อาจจะพบการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย เช่น การเปลี่ยนแปลงของเสียงหัวใจ การเปลี่ยนแปลงในอัตราการเต้นของหัวใจ หรือในคนที่ไม่เคยเป็นโรคหัวใจอยู่เดิมอาจพบว่ามี congestive heart failure ได้ ในผู้สูงอายุอาจพบว่ามีความดันโลหิตลดต่ำลงและเสียชีวิต ในบางกรณีอาจมีการอักเสบของเยื่อหุ้มหัวใจ ผู้ที่เสี่ยงสูงที่จะได้รับอันตรายในการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจ ได้แก่ ผู้ที่มีความดันโลหิตสูงและผู้ที่ป่วยเป็น ischemic heart disease ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พบได้ อาทิ

- Myocarditis
- Heart failure
- Myocardial infraction
- Neuromuscular and cardiac complications
- Intact coronary arteries
- การไหลเวียนโลหิตผิดปกติ
- ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว

ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาท

ผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ที่พบภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาท ส่วนใหญ่พบได้ในกลุ่มวัยเด็กภาวะแทรกซ้อนต่อระบบประสาทที่พบได้ อาทิ

- Encephalitis
- Encephalopathy
- Guillain-Barre syndrome
- Focal neurologic deficits
- Acute disseminated encephalomyelitis
- Transverse myelitis
- อาการทางจิต

3. โรคอื่น ๆ ที่อาจสัมพันธ์กับไข้หวัดใหญ่

Reye's Syndrome

โรคนี้คือกลุ่มอาการ Encephalopathy ที่มี fatty liver ร่วมด้วย ส่วนใหญ่พบในกลุ่มวัยเด็ก เกิดภายหลังจากที่มี viral infections หลายชนิด รวมทั้ง Influenza A และ B ด้วย กลุ่มอาการนี้จะพบบ่อยในรายที่ได้รับยาลดไข้ประเภทแอสไพริน

Diabetic Ketosis

ในรายที่เป็นโรคเบาหวานแล้วป่วยเป็นโรคไข้หวัดใหญ่ อาจนำไปสู่ภาวะ diabetic ketosis และเสียชีวิต ซึ่งผู้ที่เสียชีวิต พบว่ามีระดับโปแตสเซียมในซีรั่มจะลดต่ำลงด้วย

Toxic Shock Syndrome

4. ภาวะแทรกซ้อนของโรคไข้หวัดใหญ่

ภาวะแทรกซ้อนของโรคไข้หวัดใหญ่ ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ โรคปอดบวม โดยพบว่าโรคปอดบวมปฐมภูมิมีความรุนแรงมากที่สุด ในขณะที่โรคปอดบวมจากแบคทีเรียทุติยภูมิ เช่น *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae* และ *Staphylococcus aureus* เป็นรูปแบบที่พบได้บ่อยที่สุด นอกจากนี้ การรวมของเชื้อไวรัสและแบคทีเรียของโรคปอดบวม ที่มักเกิดขึ้นในระหว่างการระบาดไข้หวัดใหญ่ ทำให้มีความรุนแรงต่อโรคหัวใจเรื้อรัง โรคปอดเรื้อรัง หรือภาวะเรื้อรังอื่น ๆ รวมถึงการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการทางสมอง (McCullers 1999, Morishima 2002), โรคไขสันหลังอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และโรคเรย์ซินโดรม

โรคปอดอักเสบปฐมภูมิ เป็นโรคแทรกซ้อนที่มีอัตราการเสียชีวิตสูง โรคเรย์ซินโดรม เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นเฉพาะในเด็กที่กินยาแอสไพริน ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับโรคไข้หวัดใหญ่ ชนิดบี (หรือ varicella zoster) และแสดงอาการอาเจียน และสับสน ซึ่งอาจส่งผลให้มีอาการรุนแรง เนื่องจากอาการบวมของสมอง ซึ่งภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (การอักเสบของหัวใจ) และการเสื่อมสภาพของหลอดลมอักเสบเรื้อรัง และโรคปอดเรื้อรังอื่น ๆ มีอัตราตาย น้อยกว่า 1 ต่อ 1,000 ราย ผู้เสียชีวิตส่วนใหญ่มักเกิดขึ้นในคนอายุ 65 ปี ขึ้นไป

ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่เกี่ยวกับปอด

อาการของโรคปอดบวม 2 ชนิดที่เกี่ยวข้องกับโรคไข้หวัดใหญ่ ได้แก่ ไวรัสไข้หวัดใหญ่โรคปอดปวม และการติดเชื้อจากแบคทีเรีย นอกจากนี้ ช่วงการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ อาจจะเกิดอาการอื่นแทรกซ้อน เช่น หลอดลมอักเสบ ไวรัสปอดบวมเฉพาะที่ หรือ อาจจะมีการรวมกันของไวรัสและแบคทีเรียโรคปอดบวม

ไวรัสไข้หวัดใหญ่ ปอดบวม

ระหว่างปี พ.ศ. 2500-2501 มีรายงานว่า พบการระบาดของกลุ่มอาการไวรัสไข้หวัดใหญ่ โรคปอดบวม อย่างชัดแจน แต่อย่างไรก็ตาม ในปี พ.ศ. 2461-2462 พบว่ามีรายงานการเสียชีวิตของคนที่มีสุขภาพดี บางส่วน ซึ่งเป็นช่วงการระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่โรคปอดบวม โดยในปี พ.ศ. 2461 พบว่าผู้เสียชีวิตจากโรคไข้หวัดใหญ่ ปอดบวม ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มคนที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง โรคหัวใจรูห์มาติค พร้อมด้วย mitral stenosis โดยอาการของโรคไข้หวัดใหญ่ จะเริ่มจาก เป็นไข้เฉียบพลัน ไอ หายใจลำบาก และอาการตัวเขียวคล้ำ การตรวจร่างกาย และผลการตรวจเอกซเรย์ทรวงอก พบผลที่สอดคล้องกับโรคระบบทางเดินหายใจ ในผู้ใหญ่ แต่ไม่มีเงาทึบเหมือนกับอาการปอดบวม การศึกษาเกี่ยวกับแก๊สในเลือด แสดงให้เห็นถึงการเกิดภาวะขาดออกซิเจน การย้อมสีแกรมของเสมหะ ไม่ได้พบแบคทีเรียที่มีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตาม จากการเพาะเชื้อไวรัส พบว่า มีเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์เอเพิ่มขึ้น คนไข้บางรายไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ และจำนวนผู้เสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้น จากการวินิจฉัย พบการอักเสบในเยื่อบุหลอดลม โรคหลอดลมอักเสบ diffuse hemorrhagic pneumonia, hyaline membranes lining alveolar ducts และถุงลม และ paucity of inflammatory cells ภายในถุงลม

โรคปอดบวมจากแบคทีเรีย

โรคปอดบวมจากเชื้อแบคทีเรีย มักก่อให้เกิดโรคที่ไม่สามารถจำแนกได้จากอาการที่เกิดขึ้น ผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ส่วนใหญ่เป็นผู้สูงอายุ หรือผู้ที่เป็นโรคปอดเรื้อรัง โรคหัวใจ โรคอ้วน หรือโรคอื่น ๆ จะมีอาการป่วยโรคไข้หวัดใหญ่แบบปกติ ระยะเวลาป่วยประมาณ 4 ถึง 14 วัน การกลับเป็นไข้ซ้ำ มีความสัมพันธ์กับอาการของโรคปอดบวมจากเชื้อแบคทีเรีย เช่น ไอ มีเสมหะ เมื่อตรวจเอกซเรย์

ทรวงอก จะพบเงาทึบเหมือนปอดบวม การย้อมสีแกรมและการเพาะเชื้อของเสมหะพบเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ ได้แก่ *Steptococcus pneumonia* หรือ *Haemphilus influenza* และ *Staphylococus aureus* ซึ่งเป็นสาเหตุของอาการปอดบวม และพบการติดเชื้อ *Staphylococus aureus* ที่ดื้อต่อยาเมธิซิลินในเด็กหลังการระบาดของของไข้หวัดใหญ่

ระหว่างการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ มีผู้ป่วยจำนวนมาก ที่ไม่สามารถระบุได้อย่างชัดเจนว่า เป็นการติดเชื้อประเภทใดประเภทหนึ่งดังกล่าวข้างต้น ผู้ที่มีอาการไม่รุนแรง อาจไม่เกิดไข้ทั้ง 2 แบบ ผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมีเชื้อไวรัส เชื้อแบคทีเรียหรือการติดเชื้อรวมกันของไวรัสและแบคทีเรียในปอดซึ่งไม่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต และมีแนวโน้มที่จะสับสนกับสาเหตุของโรคปอดบวมจากเชื้อ *Mycoplasma pneumonia* มากกว่าโรคปอดบวมที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย

ในเด็ก โรคปอดบวมอาจเกิดขึ้นได้แต่พบได้น้อยกว่าผู้ใหญ่ โรคหลอดลมอักเสบ Bronchiolitis อาจเกิดขึ้นจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A หรือ B แต่เชื้อไวรัสทางเดินหายใจ respiratory syncytial virus และ parainfluenza virus type 3 เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคหลอดลมอักเสบ bronchiolitis

• **โรคปอดบวมไวรัสปฐมภูมิ** ทางการแพทย์ โรคปอดบวมจากเชื้อไวรัสปฐมภูมิ เป็นโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเฉียบพลัน ไม่สามารถรักษาหายได้เอง อาการทางคลินิก คือ มีไข้สูง หายใจหอบเหนื่อย หายใจลำบาก และตัวเขียวคล้ำ บางรายอาจมีอาการรุนแรง ซึ่งผลการตรวจเอ็กซ์เรย์จะพบว่าเป็นโรคระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน (ARDS) และมีภาวะขาดออกซิเจน จากการเพาะเชื้อสิ่งส่งตรวจจะพบเชื้อไวรัสสูง ในตัวอย่างจากสารคัดหลั่ง หรือเนื้อเยื่อของปอด

ในปี พ.ศ. 2461 พบการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ปอดบวมปฐมภูมิที่มีอาการเลือดออกในปอด และในช่วงการระบาด ปี พ. ศ. 2500 พบว่า หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยโรคหัวใจ (ลิ้นหัวใจพิการตีบตัน) และผู้ป่วยโรคปอด เรื้อรัง มีความเสี่ยงเป็นโรคไข้หวัดใหญ่เพิ่มสูงขึ้น

• **โรคปอดบวมแบคทีเรียทุติยภูมิ** มักพบได้บ่อย โดย *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* และ *Haemophilus influenza* ซึ่งผู้ป่วยอาจมีอาการตัวร้อน ไข้สูงขึ้น หลังจากฟื้นตัวจากอาการป่วยไข้หวัดใหญ่เฉียบพลันมากกว่า 2-3 วัน ลักษณะอาการที่พบ สอดคล้องกับการติดเชื้อแบคทีเรียปอดบวม

ได้แก่ ไอ เสมหะเป็นหนอง และเมื่อตรวจเอกซ์เรย์ อาจพบเงาทึบเหมือนปอดบวม จากการย้อมสีแกรมและการเพาะเชื้อจากตัวอย่างเสมหะ อาจวินิจฉัยได้ว่า เป็นโรคหัวใจเรื้อรัง และปอดบวม ที่มีแนวโน้มจะเป็นโรคปอดบวมจากแบคทีเรียทุติยภูมิ การใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาดียิ่งขึ้น

• **การรวมกันของไวรัสและแบคทีเรียโรคปอดบวม** (mixed viral and bacterial pneumonia) โรคไข้หวัดใหญ่ผสมปอดบวม มีลักษณะทางการแพทย์ของโรคปอดบวมทั้งปฐมภูมิ และทุติยภูมิ มักพบในผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรัง หรือผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด รักษาโดยการกำจัดเชื้อโรคแบคทีเรียที่เกี่ยวข้อง

• **การกำเริบของโรคปอดเรื้อรัง** (exacerbation of chronic pulmonary disease) โรคติดเชื้อ (infectious pathogens) เป็นสาเหตุสำคัญของโรคทางเดินหายใจเรื้อรัง (Monto, 1978) สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง การติดเชื้อไข้หวัดใหญ่อาจทำให้การทำงานของปอดลดลงอย่างถาวรในเด็ก โรคหอบหืดที่เกิดจากเชื้อโรคไข้หวัดใหญ่ อาจลดลงอย่างต่อเนื่องในช่วง 2 แรกของการเจ็บป่วย แต่จะกลับเป็นซ้ำอีกครั้ง และนานกว่าปกติ (อย่างน้อย 7 วัน) (Kondo 1991) ไวรัสไข้หวัดใหญ่มีความเชื่อมโยงกับการเกิดโรคหอบหืด ในผู้ใหญ่ (Techtahl 1997)

ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบลักษณะภาวะแทรกซ้อนในปอดของโรคไข้หวัดใหญ่

	ไวรัสขั้นปฐมภูมิ	**แบคทีเรียขั้นทุติยภูมิ**	**การผสมของไวรัสและแบคทีเรีย**	**ไวรัสปอดบวมเฉพาะที่**
ลักษณะ	โรคหัวใจและหลอดเลือด; ตั้งครรภ์; วัยหนุ่มสาว	อายุมากกว่า 65 ปี; โรคปอด	มีความเกี่ยวข้องกับ A หรือ B	ปกติ
ประวัติการรักษา	การรุดหน้าอย่างต่อเนื่องจาก ปกติ 3 วันของ โรคไข้หวัดใหญ่	มีอาการปรับเปลี่ยนแล้วทรุดลงหลังจากเกิดโรคไข้หวัดใหญ่ 3 วัน	มีลักษณะของปอดอักเสบทั้งปฐมภูมิและทุติยภูมิ	ความต่อเนื่องของโรคปกติ 3 วัน
การตรวจร่างกาย	พบได้ทั้งสองข้าง ไม่มีการแข็งตัว	แข็งตัว	แข็งตัว	บริเวณของเสียงแซมหายใจ
แบคทีเรียวิทยา เสมหะ	แบคทีเรียประจำถิ่นธรรมดา	นิวโมคอคคัส, สตาไฟโลคอคคัส, ฮีโมฟิลุสอินฟลูเอนเซ	นิวโมคอคคัส, สตาไฟโลคอคคัส, ฮีโมฟิลุสอินฟลูเอนเซ	แบคทีเรียประจำถิ่นธรรมดา

	ไวรัสขั้นปฐมภูมิ	แบคทีเรียขั้นทุติยภูมิ	การผสมของไวรัสและแบคทีเรีย	ไวรัสปอดบวมเฉพาะที่
การถ่ายภาพรังสีทรวงอก	พบได้ทั้งสองข้าง	แข็งตัว	แข็งตัว	มีส่วนแทรกซึม
จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว	เซลล์เม็ดเลือดขาวสูงมีการเปลี่ยนไปทางซ้าย	เซลล์เม็ดเลือดขาวสูงมีการเปลี่ยนไปทางซ้าย	เซลล์เม็ดเลือดขาวสูงมีการเปลี่ยนไปทางซ้าย	ปกติ
การแยกเชื้อไวรัสโรคไข้หวัดใหญ่	ใช่	ไม่	ใช่	ใช่
การตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ	ไม่	ใช่	ส่วนมาก	ไม่
อัตราการตาย	สูง	ต่ำ	แปรผันได้	ต่ำมาก

ภาวะแทรกซ้อนต่อปอด อื่น ๆ นอกจากโรคปอดบวมแล้วยังมีภาวะแทรกซ้อนในปอดอื่น ๆ ได้แก่

• **โรคหลอดลมอักเสบ** จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดลมอักเสบเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเกิดการระบาดของไข้หวัดใหญ่ A และ B กลุ่มที่เกี่ยวข้องกับไวรัสไข้หวัดใหญ่ A มีความรุนแรงมากขึ้น แต่ไม่บ่อยเท่า parainfluenza virus type 1 หรือ type 3 หรือ respiratory syncytial virus

• **การอุดตันของโรคปอดเรื้อรัง** การกำเริบรุนแรงของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังเป็นภาวะ แทรกซ้อนที่พบบ่อยของไข้หวัดใหญ่ และอาจส่งผลให้สูญเสียการทำงานของปอดได้อย่างถาวร การกำเริบของโรคหอบหืด และการทำงานที่แย่ลงของปอดในเด็กที่เป็นโรคพังผืดอาจเกิดขึ้นได้

5. ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่อื่น ๆ

อาการกล้ามเนื้ออักเสบเรื้อรัง

มีรายงานเกี่ยวกับ ภาวะกล้ามเนื้ออักเสบเรื้อรัง และ myoglobinuria ร่วมกับอาการกล้ามเนื้อขาอ่อนแรง และภาวะระดับ creatine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น (CPK) ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อการเดิน

ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ

ทั้งโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และโรคไข้สมองอักเสบ มักไม่ค่อยเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ สายพันธุ์ A หรือ B แต่มีนักวิจัยบางท่าน พบว่าโรคไข้หวัดใหญ่ มีความเกี่ยวข้องกับภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย อย่างไรก็ตาม โรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบ มักไม่ค่อยพบมากนัก จากผู้ที่เสียชีวิตจากโรคไข้หวัดใหญ่ปอดบวม แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคหัวใจ ที่ได้รับเชื้อไข้หวัดใหญ่ มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

กลุ่มอาการ Toxic Shock Syndrome

จากการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ สายพันธุ์ A หรือ B พบ อาการ Toxic Shock Syndrome เกิดขึ้นในเด็ก หรือผู้ใหญ่ ที่มีสุขภาพดี ซึ่งอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเชื้อไวรัส และลักษณะการผลิต Toxin ของเชื้อ *Staphylococcus*

ภาวะแทรกซ้อนในระบบประสาทส่วนกลาง

มีรายงานพบ Guillain-Barre syndrome เกิดขึ้นหลังจากติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ สายพันธุ์ A อย่างไรก็ตาม โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และโรคไขสันหลัง เกิดขึ้นน้อยมาก ความเกี่ยวข้องระหว่างกลุ่มอาการเหล่านี้ กับการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ได้รับการพิสูจน์เพียงไม่กี่ครั้ง และพบว่าการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ มีความเกี่ยวข้องเพียงเล็กน้อยกับการเกิดอาการเหล่านี้

โรค Reye's Syndrome

มีส่วนเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสจำนวนมาก ซึ่งรวมถึงโรคไข้หวัดใหญ่และโรคสุกใส ในเด็กด้วย อาการทั่วไป คือ มีอาการตั้งแต่การง่วงซึมจนถึงการเพ้อ การชักและการหยุดหายใจทันที ซึ่งอาการจะเกิดขึ้นหลังจากการป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ผ่านไปหลายวันแล้ว จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าค่าโปรตีนปกติ และจำนวนเซลล์ปกติ ซึ่งจะพบสาเหตุของโรคไขสันหลังอักเสบ มากกว่าโรคไข้สมองอักเสบ หรือสมองและเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ความดันโลหิตสูงผิดปกติ และที่พบมาก

ที่สุด คือ ค่าแอมโมเนียในเลือดสูง ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยเกือบทั้งหมด โรคเรย์ซินโดรมมักพบเฉพาะในเด็กที่ได้รับยาแอสไพริน ในการรักษาโรคไข้หวัดใหญ่ และไวรัสชนิดอื่น และการใช้ยาแก้ไข้ อื่น ๆ เช่น ยา nonsteroidal anti-inflammatory ดังนั้น สิ่งสำคัญที่ต้องคำนึงถึง คือ เด็กที่ต้องการการรักษาด้วยแอสไพรินอย่างต่อเนื่อง เป็นกลุ่มเป้าหมายที่สำคัญในการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ เพื่อลดความเสี่ยงจากโรคเรย์ซินโดรม

เอกสารอ้างอิง

1. ศาสตราจารย์เกียรติคุณ นายแพทย์ประเสริฐ ทองเจริญ. โรคไข้หวัดใหญ่. สืบค้นจาก http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_nih/applications/files/Influenza.pdf สืบค้นเมื่อ 13 กันยายน 2560
2. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: https://www.cdc.gov/flu /consumer/symptoms.htm สืบค้นเมื่อ 7 ตุลาคม 2560
3. Mandell, Douglas, and Bennett's, 2006. Principles and practice infectious disease Influenza Report 2006 : Clinical Presentation. สืบค้นจาก http://www.influenzareport.com/ir/cp.htm และ http://www.influenzareport.com/influenzareport.pdf (สืบค้นเมื่อวันที่ 27 กันยายน 2560)
4. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Influenza. Available From: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html (สืบค้นเมื่อวันที่ 27 กันยายน 2560)

Expanding the breadth of influenza vaccine: Status for universal influenza vaccine

กอบพร บุญนาค
ภาควิชาจุลชีววิทยาและอิมมิวโนโลยี
คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

การให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลเป็นมาตรการสำคัญทางสาธารณสุขที่ช่วยลดการแพร่กระจายและการก่อโรครุนแรงของไวรัสไข้หวัดใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้ออย่างรุนแรง เช่น เด็ก และผู้สูงอายุ โดยทั่วไปไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่จะใช้เป็นองค์ประกอบของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในแต่ละปีจะถูกคัดเลือกจากข้อมูลทางระบาดวิทยาของไวรัสไข้หวัดใหญ่จากทั่วโลก โดยผู้เชี่ยวชาญจาก WHO Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) ซึ่งระบบการคัดเลือกนี้เริ่มต้นใช้ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1950 อย่างไรก็ตามข้อจำกัดที่สำคัญของระบบการคัดเลือกนี้คือ ไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีนจะได้มาจากการประเมินและคาดคะเนแนวโน้มของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่จะระบาดในปีถัดไป ดังนั้นในบางปีจะพบว่าสายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่ระบาดจริง ไม่ตรงหรือใกล้เคียงกับสายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่เป็นองค์ประกอบของวัคซีน ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการระบาดใหญ่ทั่วโลก เช่น การระบาดของไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H1N1 เมื่อปี 2009 นอกจากนี้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาลที่ใช้ในปัจจุบันยังไม่มีประสิทธิผลในการป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีต้นกำเนิดจากสัตว์และข้ามมาก่อโรคในคนได้ เช่น ไวรัสไข้หวัดนก

นักวิทยาศาสตร์พยายามค้นหาแนวทางในการลดหรือแก้ไขข้อจำกัดดังกล่าวของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ จึงเกิดเป็นการพัฒนาวัคซีนป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่รูปแบบใหม่ ภายใต้แนวคิด “universal influenza vaccine” ที่มุ่งเน้นการสร้างวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้หลายสายพันธุ์ (broad protection) และสามารถป้องกันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ได้ยาวนานขึ้น (long-term protection) ปัจจุบันมีแนวทางในการพัฒนา universal influenza vaccine ที่หลากหลายจากนักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มจากทั่วโลก ซึ่งสรุปโดยสังเขป ได้ดังนี้

1. การเพิ่มประสิทธิภาพของการเลือกสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่จะนำมาเป็นองค์ประกอบในวัคซีน

การพัฒนาระบบการคัดเลือกสายพันธุ์ไวรัสไข้หวัดใหญ่โดยใช้เทคนิคที่เรียกว่า Computationally Optimized Broadly Reactive Antigen (COBRA) ซึ่งเป็นการใช้เทคโนโลยีชีวสารสนเทศ (bioinformatics) และฐานข้อมูลขนาดใหญ่ของสารพันธุกรรมของไวรัสไข้หวัดใหญ่หลายสายพันธุ์ มาร่วมในการคัดเลือกไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่จะเป็นองค์ประกอบของวัคซีนด้วย โดยข้อมูลที่วิเคราะห์ได้นี้จะถูกนำไปใช้ในการสร้างวัคซีนชนิดใหม่ที่สามารถป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้หลายสายพันธุ์ยิ่งขึ้น นอกจากเทคนิค COBRA แล้ว เทคโนโลยีชีวสารสนเทศยังถูกนำมาพัฒนาเพื่อใช้ในการหา epitope บนโปรตีนฮีแมกกลูตินินของไวรัสไข้หวัดใหญ่หลากหลายสายพันธุ์ ที่มีความเปลี่ยนแปลงน้อยที่สุดแม้ว่าไวรัสจะมีวิวัฒนาการเปลี่ยนแปลงไป (epitope of limited variability) โดยข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์นี้ถูกนำมาใช้ในการสร้างวัคซีนที่ครอบคลุมไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้หลายสายพันธุ์ยิ่งขึ้น ปัจจุบันวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่สร้างขึ้นบนพื้นฐานของข้อมูลจากเทคโนโลยีชีวสารสนเทศนี้ กำลังอยู่ในระหว่างการทดสอบในสัตว์ทดลอง ซึ่งข้อมูลเบื้องต้นในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าวัคซีนชนิดใหม่นี้สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้หลายสายพันธุ์

2. การเพิ่มสารเสริมการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (adjuvant)

Adjuvant มีบทบาทสำคัญในการเพิ่มประสิทธิภาพของวัคซีนหลายชนิด adjuvant ที่ใช้ร่วมกับวัคซีนป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ในปัจจุบัน ได้แก่ MF59 (squalene -based oil in water emulsion), AS03 (squalene-DL-α-tocopheral) และ ISCOMATRIX (sponin phospholipid cholesterol) โดยผลการทดสอบพบว่า การให้วัคซีนร่วมกับ adjuvant กระตุ้นการสร้างแอนติบอดีได้ดีกว่าการให้วัคซีนเพียงอย่างเดียวในผู้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ทุกกลุ่มอายุ อย่างไรก็ตามยังคงมีการพัฒนา adjuvant ชนิดใหม่ ๆ เพื่อมาใช้ร่วมกับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่อย่างต่อเนื่อง เช่น flagellin, Pam_2Cys และ $R4Pam_2Cys$ ซึ่งกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่านการทำงานของ Toll Like Receptor (TLR) จากการทดสอบเบื้องต้นพบว่า adjuvant ชนิดใหม่นี้กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดียิ่งขึ้น

3. การสร้างวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มีความสามารถในการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนนิวรามินิเดส

นิวรามินิเดสเป็นโปรตีนที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งบนอนุภาคของไวรัสไข้หวัดใหญ่ แต่การศึกษาเกี่ยวกับโปรตีนนิวรามินิเดสและแอนติบอดีต่อนิวรามินิเดสมีน้อยมาก เมื่อเทียบกับการศึกษาโปรตีนฮีแมกกลูตินินการทดสอบวัคซีนป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีองค์ประกอบเป็นโปรตีนนิวรามินิเดสชนิดเดียว ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรง พบว่า แม้ว่าวัคซีนจะไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้แต่สามารถลดความรุนแรงของการติดเชื้อได้ นอกจากนี้ การที่โปรตีนนิวรามินิเดสมีการเปลี่ยนแปลง (antigenic drift) น้อยกว่าโปรตีนฮีแมกกลูตินินมาก ทำให้ได้รับความสนใจที่จะนำมาพัฒนาต่อยอดให้เป็น universal influenza vaccine จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์ พบว่า แอนติบอดีต่อโปรตีนนิวรามินิเดสชนิด N1 มี cross reactivity กับโปรตีนนิวรามินิเดส ชนิด N2 ด้วย ปัจจุบันการพัฒนาวัคซีนป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่โดยเน้นการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อโปรตีนนิวรามินิเดส อยู่ในขั้นตอนการทดสอบในสัตว์ทดลอง และ กำลังเข้าสู่การทดสอบในมนุษย์ ในอนาคตอันใกล้นี้

4. การสร้างวัคซีนไข้หวัดใหญ่ที่มีความสามารถในการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อส่วนก้านของโปรตีนฮีแมกกลูตินิน

วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในปัจจุบันมุ่งเน้นการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อส่วนหัวของโปรตีนฮีแมกกลูตินิน (globular head domain) ซึ่งเป็นส่วนของโปรตีนฮีแมกกลูตินินที่มีความการยืดหยุ่นสูงและเกิดการเปลี่ยนแปลงได้ง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจาก antigenic drift ในทางตรงข้าม ส่วนก้านของโปรตีนฮีแมกกลูตินิน (stalk domain) มีความเสถียรและมี ลักษณะเหมือนกัน (conserve) ในไวรัสไข้หวัดใหญ่หลายสายพันธุ์ ดังนั้น ส่วนก้านของโปรตีนฮีแมกกลูตินินจึงเป็นเป้าหมายสำคัญและกำลังได้รับความสนใจอย่างสูงในการพัฒนา universal influenza vaccine ปัจจุบันวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ชนิดที่มุ่งเน้นการสร้างแอนติบอดีต่อส่วนก้านของโปรตีนฮีแมกกลูตินินได้ผ่านการทดสอบใน หนู สัตว์ในตระกูลพังพอน (ferret) และลิง แล้ว โดยให้ผลการทดสอบเป็นที่น่าพอใจ และขณะนี้ได้รับการสนับสนุนให้ทดสอบในมนุษย์

5. การสร้างวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่มุ่งเน้นการกระตุ้น T cell

T cell มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ โดยสามารถจดจำ epitope บน internal protein ของไวรัสซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงน้อยกว่าโปรตีนที่อยู่บนอนุภาคของไวรัส โดยทั่วไป internal protein จะมีลักษณะเหมือนหรือคล้ายคลึงกัน (conserve) ในไวรัสไข้หวัดใหญ่หลายสายพันธุ์ ดังนั้น การพัฒนาวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่กระตุ้นการทำงานของ T cell จึงเป็นเป้าหมายหนึ่งของ universal influenza vaccine ปัจจุบันมีการพัฒนา peptide based T cell vaccine โดยการใช้เปปไทด์สายสั้นที่ได้จากการวิเคราะห์หา conserve epitope บน nucleoprotein (NP) หรือ matrix (M) ของไวรัสไข้หวัดใหญ่หลายสายพันธุ์มาใช้ในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน วัคซีนชนิดนี้กำลังอยู่ระหว่างการทดสอบในมนุษย์ นอกจากนี้ ยังมีการสร้างวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ โดยการบรรจุ T cell epitope ที่สังเคราะห์มาจาก nucleoprotein (NP) และ matrix (M) ลงไปใน Modified Vaccinia Ankara (MVA) การทดสอบในสัตว์ทดลองพบว่า วัคซีนที่สร้างนี้กระตุ้นการทำงานของ T cell ได้ดีในสัตว์ทดลอง

6. การผสมผสานรูปแบบการให้วัคซีน

นอกจากการพัฒนาวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ชนิดใหม่ ๆ แล้ว รูปแบบของการให้วัคซีน (vaccine platform) ยังมีความสำคัญอย่างยิ่ง ปัจจุบันพบว่าการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่แบบปูพื้นและกระตุ้นซ้ำ (prime-boost) กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ดี โดยเฉพาะเมื่อมีการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ (Live Attenuated Infleunza Vaccine; LAIV) และกระตุ้นซ้ำด้วยวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตาย (Inactivated Influenza Vaccine; IIV) และหากมีการออกแบบวัคซีนปูพื้น และวัคซีนกระตุ้นซ้ำให้มีส่วนหัวของโปรตีนฮีแมกกลูตินินที่แตกต่างกัน แต่มีส่วนก้านของโปรตีนฮีแมกกลูตินินที่เหมือนกันจะสามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อส่วนก้านได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามกลไกที่ทำให้การให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ในรูปแบบ prime boost กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดียังไม่ทราบแน่ชัดและยังอยู่ในระหว่างการศึกษา

การพัฒนาวัคซีนป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ ภายใต้แนวคิด universal influenza vaccine กำลังได้รับความสนใจจากนักวิทยาศาสตร์ทั่วโลก โดยเป้าหมายสูงสุดคือการได้มาซึ่งวัคซีนป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่มีประสิทธิภาพและประสิทธิผลในการป้องกันไวรัสไข้หวัดใหญ่ได้หลายสายพันธุ์ และกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ป้องกันการติดเชื้อได้ยาวนานที่สุดหลังได้รับวัคซีน แม้ปัจจุบันจะยังไม่มีวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ที่ดีที่สุด แต่ข้อมูลพื้นฐานที่ได้จากการค้นคว้าเกี่ยวกับ universal influenza vaccine ที่มีอย่างมากมายจากนักวิทยาศาสตร์ทั่วโลกทำให้เชื่อมั่นและมีความหวังว่าการพัฒนา universal influenza vaccine จะประสบความสำเร็จในอนาคต

หนังสืออ้างอิง

1. Coughlan L, Palese P. Overcoming barriers in the path to a universal influenza virus vaccine. Cell Host Microbe 2018; 24(1): 18-24.
2. Sano K, Ainai A, Suzuki T, Hasegawa H. The road to a more effective influenza vaccine: Up to date studies and future prospects. Vaccine 2017; 35(40): 5388-95.
3. Schepens B, De Vlieger D, Saelens X. Vaccine options for influenza: thinking small. Curr Opin Immunol 2018; 53: 22-9.
4. Zhou F, Trieu MC, Davies R, Cox RJ. Improving influenza vaccines: challenges to effective implementation. Curr Opin Immunol 2018; 53: 88-95.

ไวรัสวิทยาของ Nipah virus

พิไลพันธ์ พุธวัฒนะ
ศูนย์วิจัยพัฒนานวัตกรรม คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Nipah virus จัดอยู่ใน genus *Henipavirus*, family *Paramyxoviridae* มีจีโนมเป็น RNA สายเดี่ยว มี polarity เป็นลบ ไวรัสสมาชิกในแฟมิลี่นี้มีความยาวของจีโนมประมาณ 15-18 กิโลเบส อนุภาคของ paramyxoviruses มีเยื่อหุ้ม (envelope) ซึ่งด้านในบุด้วย matrix protein และล้อมรอบนิวคลิโอแคปซิด paramyxoviruses เพิ่มจำนวนในไซโทพลาซึม อนุภาคของ Nipah virus ไม่มีฮีแมกกลูตินิน และ นิวรามินิเดส Nipah virus มีจีโนมซึ่งยาวกว่าไวรัสตัวอื่น คือ ยาวประมาณ 18 กิโลเบส เช่นเดียวกับ Hendra virus ซึ่งเป็นไวรัสอุบัติใหม่ที่พบมาก่อนแล้วตั้งแต่ปี พ.ศ. 2537 ในประเทศออสเตรเลีย จึงได้มีการจัดไวรัสทั้งสองชนิดเอาไว้ด้วยกันในจีนัสใหม่ คือ genus *Henipavirus* โดยมีที่มาจากชื่อไวรัสทั้งสอง *คือ* Hendra + Nipah ทั้ง Nipah virus และ Hendra virus เป็น zoonotic paramyxoviruses

การเรียงลำดับยีนในสายจีโนม

จีโนมของ Nipah virus ประกอบขึ้นด้วย 6 open reading frames (ORF) สำหรับโปรตีนอย่างน้อย 6 ชนิด และมีการเรียงลำดับยีนในสายจีโนมจากปลายด้าน 3’ คือ N, P, M, P, G และ L

N เป็นรหัสสำหรับการสร้าง nucleocapsid

P สร้างโปรตีนหลายชนิดได้แก่ P (phosphoprotein), V, W และ C ทั้ง V, W และ C เป็น non-structural proteins ทำหน้าที่ยับยั้งการสร้าง interferon เช่นเดียวกัน แต่ด้วยกลไกต่างกัน

M สร้าง matrix protein

F สร้าง fusion protein เพื่อหลอมเชื่อม envelope ของไวรัสกับ cytoplasmic membrane

G สร้าง glycoprotein ซึ่งเป็น attachment site ของอนุภาคไวรัสในการเกาะติดกับผิวของเซลล์เป้าหมาย

L สร้างเอนไซม์ RNA dependent RNA polymerase

ประวัติการระบาดของ Nipah virus ในมาเลเซีย

การระบาดของ Nipah virus มีรายงานเกิดขึ้นเป็นครั้งแรกในโลกที่มาเลเซีย เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2541 โดยพบกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการสมองอักเสบเฉียบพลันเกิดขึ้นที่ชานเมืองอิโปห์ (Ipoh) ใน Kinta District รัฐเปรัค ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีประวัติสัมผัสสุกรที่เป็นโรคโดยการทำงานในฟาร์มสุกรหรือโรงฆ่า โรคได้แพร่ไปยังพื้นที่อื่น ๆ ของประเทศมาเลเซียเนื่องจากมีการเคลื่อนย้ายสุกรออกไปนอกพื้นที่ระบาด ห้องปฏิบัติการสามารถแยกเชื้อได้จากน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยจากหมู่บ้านสุไหงนิปาห์ (Sungni Nipah village) รัฐ Negri Sembilan จึงให้ชื่อไวรัสนี้ว่า Nipah virus และเนื่องจากมาเลเซียมีการส่งออกสุกรไปยังสิงคโปร์ โรคจึงแพร่ไประบาดที่สิงคโปร์ด้วย มาเลเซียต้องทำลายสุกรนับล้านตัวเพื่อระงับการระบาดของโรค ในสิงคโปร์โรคก็สงบลงเนื่องจากงดนำเข้าสุกรจากมาเลเซีย การระบาดในมาเลเซียสิ้นสุดลงในเดือนพฤษภาคม 2542 มีผู้ป่วยสมองอักเสบทั้งสิ้น 265 ราย ถึงแก่กรรม 105 ราย หรือคิดเป็นอัตราตายประมาณ 40% ในสิงคโปร์มีผู้ป่วยเกิดขึ้น 11 ราย ตาย 1 ราย นับแต่นั้นเป็นต้นมาก็ไม่มีรายงานการระบาดจากสองประเทศนี้อีก

การสืบสวนโรคในมาเลเซีย

การสืบสวนทางระบาดวิทยาในมาเลเซียได้พบว่า Nipah virus มีค้างคาวแม่ไก่ (flying fox) ใน genus *Pteropid* เป็นรังโรค (reservoir hosts) และมีสุกรเป็นพาหะนำโรคมาสู่คน การอุบัติขึ้นของโรคน่าจะเกิดจากอุตสาหกรรมฟาร์มสุกรที่ไม่ถูกสุขลักษณะ คือ ฟาร์มอยู่ใกล้กัน ระยะคอกใกล้ชิดกัน มีสุกรอยู่หนาแน่น คอกสุกรอยู่ใต้ต้นไม้ที่มีค้างคาวเกาะ ทำให้สุกรมีโอกาสรับเชื้อที่แปดเปื้อนอยู่ในมูลเยี่ยว และ น้ำลายของค้างคาว นอกจากนี้การตัดต้นไม้ทำลายป่าซึ่งเป็นที่อยู่อาศัยของค้างคาวทำให้ค้างคาวต้องมาอาศัยอยู่ใกล้ชุมชน ก็อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งด้วย

เมื่อมี Nipah encephalitis อุบัติขึ้นในมาเลเซียนั้น ได้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นคนที่มีประวัติสัมผัสกับสุกรที่เป็นโรค โดยสุกรจะมีอาการระบบทางเดินหายใจและสมองอักเสบ ในครั้งแรกนั้นคิดว่าโรคในสุกรมีสาเหตุเกิดจาก classical swine fever ส่วนโรคที่เกิดในคนมีสาเหตุเกิดจาก Japanese encephalitis virus (JEV) ทั้งนี้เนื่องจากประเทศในเอเชียรวมทั้งมาเลเซียมีการเกิดโรค JE เป็นประจำอยู่แล้ว

และ JEV มีสุกรเป็นรังโรค (reservoir host) เช่นกัน นอกจากนี้ยังตรวจพบ JE specific IgM ได้ในซีรั่มของผู้ป่วยบางรายด้วย แต่หลักฐานทางระบาดวิทยาหลายประการทำให้ตัด JEV ออกไป เนื่องจากการเกิดโรคจาก JEV และ Nipah virus มีความแตกต่างกันหลายประการ เช่น

1. สุกรที่ติดเชื้อ JEV จะไม่แสดงอาการทั้งระบบทางเดินหายใจและระบบประสาทกลาง ในขณะที่สุกรที่ป่วยจากการติดเชื้อ Nipah virus จะแสดงอาการทางระบบหายใจ เช่น ไอเสียงก้อง (barking cough) หรือ ชัก

2. โรคจาก Nipah virus เกิดขึ้นในคนที่มีประวัติการฉีดวัคซีนป้องกัน JEV มาก่อน การฉีด JE vaccine ให้สุกรไม่สามารถหยุดยั้งการระบาดของโรค

3. คนที่เป็นโรคสมองอักเสบจาก Nipah virus เป็นคนที่อยู่ในวัยทำงานและมีประวัติเกี่ยวข้องกับฟาร์มสุกร ผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงเป็นชายอายุมากกว่า 25 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยสมองอักเสบ JE ส่วนใหญ่อยู่ในวัยเด็กโตถึงวัยรุ่น นอกจากนี้จะไม่พบผู้ป่วย Nipah virus ในหมู่บ้านมุสลิมเนื่องจากข้อบัญญัติทางศาสนาที่ให้ชาวมุสลิมหลีกเลี่ยงการสัมผัสใกล้ชิดกับสุกร

4. การติดเชื้อ Nipah virus โดยไม่แสดงอาการเกิดขึ้นในอัตรา 8-15% แต่การติดเชื้อ JEV โดยไม่แสดงอาการพบได้มากกว่า โดยเกิดขึ้นในอัตราส่วนประมาณ 1:300 – 1:1000

5. JEV มีลูกสุกรเป็นรังโรค และมียุงรำคาญ *(Culex tritaeniorynchus*) เป็นพาหะนำโรคมาสู่คน ในขณะที่ Nipah virus มีค้างคาวแม่ไก่ (flying foxes) *Pteropid* หลาย species เช่น *P. vampyrus, P. hypomelanus* เป็นรังโรค และมีสุกรเป็นพาหะนำโรคมาสู่คน ดังนั้นวิธีการควบคุมพาหะแพร่เชื้อเพื่อหยุดการระบาดของโรคทั้งสองจึงแตกต่างกัน

การสืบสวนโรคในบังคลาเทศและอินเดีย

ในปี พ.ศ. 2544 และ 2546 มีโรคระบาดเกิดขึ้นในพื้นที่สองแห่งในบังคลาเทศ นับแต่นั้นเป็นต้นมาการระบาดเกิดขึ้นในบางพื้นที่ของบังคลาเทศเกือบทุกปี

การระบาดของ Nipah virus เกิดขึ้นในอินเดียเป็นครั้งแรกใน ปี พ.ศ. 2544 เช่นกัน โดยเกิดขึ้นในรัฐแบงกอลตะวันตก ซึ่งติดกับบังคลาเทศ และในปี พ.ศ. 2550 ก็เกิดการระบาดขึ้นอีกครั้งในรัฐเดิม ในการระบาดสองครั้งนี้มีผู้ป่วย

เกิดขึ้นประมาณ 70 ราย เสียชีวิต 50 ราย คิดเป็นอัตราตายประมาณ 70% และในเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2561 การระบาดขึ้นในอินเดียเป็นครั้งที่ 3 แต่เป็นครั้งแรกของรัฐ Kerala นับถึงวันที่ 17 กรกฎาคม มีผู้ป่วยเกิดขึ้น 19 ราย เสียชีวิต 17 ราย

ลักษณะทางระบาดวิทยาที่พบในบังคลาเทศ และอินเดียจะแตกต่างจากที่พบในมาเลเซียเนื่องจากในสองประเทศนี้มีการเลี้ยงสุกรน้อยมาก การสำรวจหาการติดเชื้อไวรัสในค้างคาวแม่ไก่และสัตว์ในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรค พบแอนติบอดีต่อ Nipah virus ในค้างคาวแม่ไก่ แต่ไม่พบในสัตว์อื่น

ความแตกต่างทางพันธุกรรมระหว่างไวรัสที่พบในมาเลเซียและบังคลาเทศ

Nipah virus แบ่งออกเป็น 2 genetic lineages คือ NiV Malaysia (NiV-MY) และ NiV Bangladesh (NiV-BD) ทั้งนี้เนื่องจากไวรัสที่แยกได้ในมาเลเซียและบังคลาเทศมีความแตกต่างกันหลายประการ ได้แก่

1. จีโนมของ Nipah virus สายพันธุ์มาเลเซียมีความยาว 18,246 นิวคลิโอไทด์ ในขณะที่จีโนมของสายพันธุ์บังคลาเทศมีความยาว 18,252 นิวคลิโอไทด์ ยังไม่ทราบว่าความยาวที่เพิ่มขึ้นนี้มีผลต่อพยาธิกำเนิดของโรคอย่างไร

2. NiV-BD ก่อโรคใน African green monkey รุนแรงกว่า การติดเชื้อในแฟร์เร็ทพบว่า NiV-BD เพิ่มจำนวนในทางเดินหายใจได้เร็วกว่า ผลิตไวรัสได้มากกว่า และขับเชื้อ (oral shedding) ออกมาได้มากกว่า ข้อมูลเหล่านี้น่าจะเป็นคำอธิบายว่าเหตุใดชาวบังคลาเทศที่ติดเชื้อ NiV-BD จึงมีอาการรุนแรงมากกว่า

พยาธิกำเนิดและลักษณะอาการทางคลินิกในคน

เชื้อ Nipah virus ติดต่อมาสู่คนได้หลายวิธี คือ

1. *การติดต่อจากสัตว์สู่คน* โดยมีค้างคาวแม่ไก่เป็นรังโรค

ในมาเลเซีย และสิงคโปร์ ผู้ป่วยติดเชื้อโดยการสัมผัสใกล้ชิดกับ respiratory secretion ของสุกรที่ติดเชื้อ โดยสุกรเป็นพาหะที่รับเชื้อมาจากค้างคาวอีกทอดหนึ่ง

ในบังคลาเทศและอินเดียเชื่อว่าผู้ป่วยติดเชื้อโดยการบริโภคน้ำตาลสดในหม้อที่แขวนไว้รองรับหยดน้ำตาลจากต้นอินทผลัมโดยไม่ได้ผ่านความร้อน และน้ำตาลนั้นปนเปื้อนด้วยเชื้อไวรัสที่มาจากน้ำลายและสิ่งขับถ่ายของค้างคาวที่มาดื่มกินน้ำตาลจากหม้อเดียวกัน หรือจากการกินผลไม้ที่เหลือจากการกัดแทะของค้างคาว หรือ ติดเชื้อจากค้างคาวโดยตรง

2. *การติดต่อจากคนสู่คน* เกิดขึ้นกับสมาชิกในครอบครัวที่สัมผัสกับสารคัดหลั่งของผู้ป่วย และเกิดขึ้นในบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วย ในบังคลาเทศผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งติดเชื้อแบบ คนสู่คน และผู้ป่วยจะมีทั้งผู้ใหญ่ บุคลากรทางการแพทย์ และ เด็ก

ผู้ติดเชื้อ Nipah virus อาจไม่แสดงอาการ ในรายที่แสดงอาการพบว่าโรคมีระยะฟักตัวตั้งแต่ 4 วันถึง 2 เดือน ผู้ป่วยมากกว่า 90% มีระยะฟักตัวประมาณ 2 สัปดาห์ คาดว่าในระยะแรกเชื้อไวรัสเพิ่มจำนวนในทางเดินหายใจใน bronchoalveolar epithelial cells อาจมีถุงลมอักเสบและมีเลือดออก ปอดมีเลือดคั่ง ปอดบวม สามารถแยกเชื้อได้จาก nasopharyngeal swab และthroat swab เชื้อจะแพร่จาก respiratory epithelium เข้าสู่หลอดเลือดแดงในปอด อาจเกิดหลอดเลือดฝอยอักเสบ และ endothelium syncytium จากนั้นเชื้อเข้าสู่กระแสโลหิต ผ่าน blood-brain barrier ไปยังสมอง และอวัยวะอื่น ๆ ได้แก่ ม้าม ไต และอาจทำให้การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ล้มเหลว (multi-organ failure) การติดเชื้อใน endothelial cells, เซลล์ประสาท หลอดเลือดอักเสบ และอุดตันเป็นพยาธิกำเนิดที่สำคัญของโรค

อาการทางคลินิกเริ่มจาก ไข้ ปวดศีรษะ อาเจียน ชัก กระตุก สูญเสีย reflex อ่อนเปลี้ย ความดันสูง หัวใจเต้นเร็ว ในผู้ป่วยหนัก ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้แก่ septicemia เลือดออกในทางเดินอาหารและการทำงานของไตผิดปกติ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ อาการไม่รู้สึกตัวพบประมาณร้อยละ 50 ผู้ที่ถึงแก่กรรมมักเป็นผลจากสมองอักเสบโดยเฉพาะส่วนก้านสมอง และไขสันหลังส่วนคอตอนบน (upper cervical) อย่างไรก็ดีผู้ป่วยบางรายมีเพียงอาการระบบทางเดินหายใจเท่านั้น เช่นปอดบวม และผู้ป่วยสมองอักเสบส่วนหนึ่งมีอาการระบบทางเดินหายใจร่วมด้วยโดยเฉพาะผู้ป่วยชาวบังคลาเทศและอินเดีย ซึ่งบางรายอาจรุนแรงเข้าสู่ภาวะหายใจลำบาก (acute respiratory distress syndrome)

การติดตามผู้ป่วย/ผู้ติดเชื้อเป็นเวลานานถึง 2 ปีหลังการระบาด ได้พบว่าบางรายมีอาการสมองอักเสบกลับเป็นซ้ำ (relapse encephalitis) และบางรายที่ไม่มีอาการแต่แรกอาจมีการติดเชื้อเรื้อรังอยู่ในระบบประสาทกลาง ต่อมาเชื้อถูกกระตุ้น และแสดงอาการสมองอักเสบในหลายเดือน หรือหลายปีหลังจากนั้น

(late-onset encephalitis) ในรายที่นานที่สุด คือ 11 ปี ผู้ป่วยสมองอักเสบจาก Nipah virus ที่เป็นชาวมาเลเซียมีอัตราตายประมาณ 38.5% แต่ผู้ป่วยชาวบังคลาเทศ และอินเดียมีอัตราตายประมาณ 70%

ผู้ป่วยที่รอดชีวิตประมาณ 3 ใน 4 รายจะฟื้นจากโรคอย่างสมบูรณ์ ส่วนอีก 1 ใน 4 จะยังคงมีความบกพร่องทางระบบประสาทหลงเหลืออยู่ ได้แก่ บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง มีอาการทางจิตประสาท เช่น ซึมเศร้า เและอาการชักเรื้อรัง ในผู้ที่มีภาวะการรู้สึกตัวดีโดยตลอดจะฟื้นจากโรคได้ภายในเวลา 2 สัปดาห์โดยเฉลี่ย

การติดเชื้อ Nipah virus ในสัตว์

แม้ว่า paramyxoviruses ทั่วไปจะมี host-range ค่อนข้างแคบ แต่ Nipah virus กลับมี host-range ตามธรรมชาติที่กว้าง นอกจากคน ค้างคาว และ สุกรแล้ว ก็ยังสามารถติดเชื้อในสัตว์ได้อีกหลายชนิด เช่น สุนัข แมว ม้า และสัตว์ทดลอง เช่น ลิง แฟร์เร็ท หนูตะเภา หนูแฮมสเตอร์ ซึ่งอาจเป็นเพราะ Nipah virus ใช้ ephrinB2/B3 molecules เป็น receptor ในการเข้าสู่เซลล์ และ ephrinB2/B3 เป็นโมเลกุลที่ค่อนข้างคงตัว (conserve) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม อย่างไรก็ดีค้างคาวที่ติดเชื้อจะไม่แสดงอาการ สุนัขในแดนระบาดมีแอนติบอดีต่อ Nipah virus สูงถึง 50%

พยาธิกำเนิดและลักษณะอาการทางคลินิกในสุกร

สุกรที่ติดเชื้ออาจแพร่เชื้อให้แก่สุกรตัวอื่น ๆ ได้โดยการสัมผัสใกล้ชิด และติดเชื้อจากเยี่ยว น้ำลาย และสารคัดหลั่งจากปอด นอกจากนี้ยังสันนิษฐานว่าสุกรอาจติดเชื้อจากการใช้เข็มฉีดยาหรืออุปกรณ์ทางการแพทย์ร่วมกันโดยไม่ฆ่าเชื้อเสียก่อน และจากน้ำอสุจิในการผสมเทียม การศึกษาในห้องทดลองแสดงให้เห็นว่าสุกรอาจติดเชื้อได้ทั้งโดยการกินและที่มิใช่การกิน (parenteral inoculation) โดยการพ่นเชื้อเข้าทางจมูกและปาก

ข้อมูลจากการระบาดในมาเลเซียพบว่าสุกรทุกกลุ่มติดเชื้อ Nipah virus ได้ อัตราการติดเชื้ออาจสูงมากถึง 100% แต่สุกรส่วนใหญ่อาจไม่แสดงอาการ โรคมีระยะฟักตัวประมาณ 7-14 วัน อาการที่เกิดขึ้นจะแตกต่างกันตามอายุและประเภทของสุกร ในลูกสุกรเพิ่งหย่านม และสุกรขุนจะมีไข้เฉียบพลัน และมีอาการของระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ หายใจเร็ว หายใจเสียงหนัก ไอไม่มีเสมหะ ในตัวที่

อาการรุนแรงอาจมีน้ำมูกปนเลือด รวมทั้งมีอาการทางสมองได้แก่ อาการเกร็งสั่น กระตุก ขาหลังไม่มีแรง แม่สุกรตั้งท้องอ่อนเดือนอาจแท้ง แม่สุกรและหมูป่าอาจมีอาการรุนแรง และตายอย่างเฉียบพลันภายในข้ามคืน หรือมีอาการของระบบทางเดินหายใจและระบบประสาท การติดเชื้อในลูกสุกรที่ยังไม่หย่านมมีอัตราตายประมาณ 40%

การวินิจฉัยโรคทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจหาจีโนมด้วยวิธี reverse transcription-polymerase chain reaction ตัวอย่างตรวจจากผู้ป่วยได้แก่ nasal swab, throat swab, น้ำไขสันหลัง ปัสสาวะ รวมทั้งชิ้นเนื้อจากอวัยวะต่างๆเช่น ทอนซิล ปอด สมอง ม้าม ไต

ห้องปฏิบัติการ CSIRO Australian Animal Health Laboratory จะตรวจหา *M* และ *N* genes ส่วนห้องปฏิบัติการ ของ U.S. CDC จะตรวจหาแต่ *N* gene

2. การแยกเชื้อไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยง Vero cell line โดยใช้ตัวอย่างตรวจดังกล่าวแล้วข้างต้น Vero cells ที่ติดเชื้อจะเกิด syncytial formation ภายใน 3 วัน และพิสูจน์เชื้อที่แยกได้ด้วยวิธี RT-PCR ไวรัสในน้ำเลี้ยงเซลล์เมื่อส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจะมีรูปร่างเหมือนกับ paramyxoviruses ทั่วไป

3. การตรวจหาแอนติบอดีโดยวิธี ELISA IgM และ IgG ใน acute และ convalescent blood และในน้ำไขสันหลัง แอนติเจนที่ใช้ในการทดสอบเป็น recombinant antigens ของ M และ G proteins เตรียมจาก recombinant baculovirus-insect cell system ไม่มีจำหน่าย และยังไม่เป็นที่ยอมรับในงานบริการทั่วไป Nipah virus และ Hendra virus มี amino acid identity ถึง 83% จึงสามารถทำปฏิกิริยาข้ามกันได้ แอนติบอดีต่อ Hendra virus ให้ผลการทดสอบเป็นบวกต่อแอนติเจนของ Nipah virus วิธี ELISA เหมาะสำหรับใช้ตรวจกรองและใช้ในการเฝ้าระวังโรคในสัตว์ แต่มักมีปัญหาจากผลบวกปลอม จะต้องทำการทดสอบต่อไปด้วยวิธี neutralization assay ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน

4. ตรวจหาแอนติเจนจากชิ้นเนื้อโดยวิธี immunohistochemistry ในรายที่ผู้ป่วยถึงแก่กรรม

เชื้อ Nipah virus ที่มาเลเซียแยกได้นั้นเป็นการปฏิบัติงานในห้องชีวนิรภัยระดับ 2 สำหรับงานบริการทั่วไป แต่เมื่อเชื้อถูกส่งไปศึกษาต่อที่ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (Centers for Disease Control and Prevention- CDC) ของสหรัฐ ด้วยความที่เป็นเชื้ออุบัติใหม่ซึ่งก่อโรครุนแรง ไม่มียาต้านไวรัส และวัคซีนป้องกัน จนกระทั่งปัจจุบัน CDC จึงจัด Nipah virus ไว้ในกลุ่มของเชื้อที่อาจนำไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพ category C และอยู่ในกลุ่มเสี่ยงระดับ 4 (risk group 4) ดังนั้น การศึกษาวิจัยเชื้อนี้จะทำได้ในห้องปฏิบัติการชีวนิรภัยระดับ 4 เท่านั้น การจัดเชื้อ Nipah virus ไว้ใน risk group 4 นั้นทำให้ประเทศที่มีการระบาดของเชื้อไม่สามารถทำการศึกษาวิจัยได้ด้วยตนเอง เพราะไม่สามารถเพาะเลี้ยงเชื้อไวรัสได้ ไม่สามารถตรวจหา neutralizing antibody ได้ เพราะการทดสอบด้วยวิธีนี้จะต้องใช้เชื้อไวรัสที่มีชีวิตเท่านั้น การตรวจหาแอนติบอดีเพื่อการเฝ้าระวังโรค และศึกษาทางระบาดวิทยาจึงเป็นไปด้วยความลำบาก ในปัจจุบัน Nipah virus เป็น 1 ใน 8 โรคอุบัติใหม่ที่องค์การอนามัยโลกให้ความสำคัญ

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Brenda S. P. Ang, Tchoyoson C. C. Lim, Linfa Wang. Nipah Virus Infection. J Clin Microbiol. 2018; 56. doi: 10.1128/JCM.01875-17.
2. Chua KB. Nipah virus outbreak in Malaysia. J Clin Virol. 2003; 6: 265-75.
3. Daniels P, Ksiazek T, Eaton BT. Laboratory diagnosis of Nipah and Hendra virus infections. Microbes Infect. 2001; 3: 289-95.
4. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Regional Office for Asia and the Pacific. Manual on the diagnosis of Nipah virus infection in animals. RAP publication no. 2002/01
5. Hsu VP, Hossain MJ, Parashar UD, Ali MM, Ksiazek TG, Kuzmin I, et al. Nipah virus encephalitis reemergence, Bangladesh. Emerg Infect Dis. 2004; 10: 2082-7.
6. Lashley FR. Emerging infectious diseases at the beginning of the 21st century. Online J Issues Nurs 2006; 11: 2.

7. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. 1995; 1: 7-15.
8. Olivier Escaffre, Viktoriya Borisevich and Barry Rockx. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. J Infect Dev Ctries. 2013; 7: 308-311.
9. Wong KT, Shieh WJ, Kumar S, Norain K, Abdullah W, Guarner J, et al. Nipah virus infection: pathology and pathogenesis of an emerging paramyxoviral zoonosis. Am J Pathol. 2002; 6: 2153-67.
10. World Health Organization. 2017 Annual review of diseases prioritized under the Research and Development Blueprint Informal consultation 24-25 January 2017 Geneva, Switzerland. Available from: http://www.who.int/blueprint/what/research-development/meeting-report-prioritization.pdf?ua=1
11. World Health Organization. Regional Office for Southeast Asia. Nipah virus infection. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205574/B4220.pdf?sequence=1&isAllowed=y

ระบาดวิทยาและลักษณะพันธุกรรมของไวรัสพิษสุนัขบ้าในสัตว์ในประเทศไทย

บพิธ ปุยะติ
นายสัตวแพทย์ชำนาญการพิเศษ
ศูนย์วิจัยและพัฒนาการสัตวแพทย์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนล่าง กรมปศุสัตว์

โรคพิษสุนัขบ้า เป็นโรคสัตว์ติดคนที่ร้ายแรง ก่อโรคได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิด หากติดเชื้อและแสดงอาการจะเสียชีวิตทุกราย มีสาเหตุจากเรบีส์ไวรัส (rabies virus) อยู่ใน genus lyssa virus มีขนาดสารพันธุกรรมประมาณ 12 kb มีส่วนประกอบที่สำคัญ 5 ส่วนคือ nucleoprotein (N), matrix protein (M), glycoprotein (G), polymerase (L) และ nucleocapsid-associated phosphoprotein (P) (Wunner, Larson, Dietzschold, & Smith, 1988)แบ่งตามลักษณะพันธุกรรม (genotype) ได้เป็น 7 กลุ่ม โดยเรบีส์ไวรัสจัดอยู่ใน genotype 1 (Delmas et al., 2008) และในกลุ่ม genotype 1 สามารถแบ่งได้เป็น 6 กลุ่ม คือ Africa 2, Africa 3, Arctic-related, Asian, Cosmopolitan และ Indian subcontinent โดยไวรัสที่พบในประเทศไทย จัดอยู่ในกลุ่ม Asian (Bourhy et al., 2008)

การศึกษาลักษณะพันธุกรรมของไวรัสพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยเริ่มในปี พ.ศ. 2542 โดย Ito และคณะ ทำการศึกษาสมองสุนัขในประเทศไทยจำนวน 59 ตัวอย่างจากภาคเหนือ ภาคกลาง และภาคใต้ และจากกระบือจำนวน 3 ตัวอย่างจากภาคใต้ วิเคราะห์ร่วมกับตัวอย่างจากประเทศจีน และ ญี่ปุ่น อย่างละ 1 ตัวอย่าง ผลการศึกษาพบว่า ไวรัสพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยทุกตัวอย่างจัดอยู่ในกลุ่มเดียวกัน และเป็นคนละกลุ่มกับไวรัสจากจีนและญี่ปุ่น โดยไวรัสในประเทศไทยนั้น เมื่อแบ่งตามลักษณะพันธุกรรมจะแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ T1 และ T2 เมื่อแบ่งเป็นกลุ่มย่อย พบว่าภาคกลาง มีความหลากหลายของสายพันธุ์ไวรัสมากที่สุด และไวรัสพิษสุนัขบ้าจากกระบือจัดอยู่ในกลุ่มเดียวกันกับไวรัสที่พบในสุนัขในภาคใต้ (Ito et al., 1999) ต่อมามีการนำไวรัสพิษสุนัขบ้าในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย มาวิเคราะห์เพิ่มเติมร่วมกันกับไวรัสในภูมิภาคอื่น ๆ ผลการศึกษาพบว่า ไวรัสพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยยังคงแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ T1 และ T2 โดย T1 พบได้ในภาคเหนือ ภาคกลาง และภาคใต้

ตอนบน ในขณะที่ T2 พบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคกลาง และภาคใต้ตอนล่าง แสดงให้เห็นว่า ภาคกลางยังคงมีความหลากหลายของสายพันธุ์ไวรัสมากกว่าภูมิภาคอื่น นอกจากนี้ ในการศึกษาครั้งนี้ ยังมีข้อสันนิษฐานว่า ไวรัสที่พบในภาคใต้ตอนล่าง มีต้นกำเนิดจากไวรัสกลุ่ม T2 ซึ่งพบในภาคตะวันออกเฉียงเหนือและภาคกลาง (Susetya et al., 2003) จากนั้นได้มีการศึกษาลักษณะพันธุกรรมของไวรัสพิษสุนัขบ้าทั่วประเทศ ทั้งจากสมองคน และสมองสัตว์ โดย Denduangboripan และคณะ ผลการศึกษาพบว่าเรบีส์ไวรัสในประเทศไทยแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ TH1 และ TH2, TH1 พบเฉพาะในภาคกลาง ภาคเหนือตอนล่าง ในขณะที่ TH2 พบได้ทั่วประเทศ และเมื่อแบ่งเป็นกลุ่มย่อย จะพบว่า ไวรัสในภาคใต้ แยกออกจากกลุ่มอื่น ๆ อย่างชัดเจน การศึกษาในครั้งนี้ ยังคงแสดงให้เห็นว่า ภาคกลาง โดยเฉพาะกรุงเทพมหานครและจังหวัดใกล้เคียงมีความหลากหลายของลักษณะพันธุกรรมเรบีส์มากกว่าภูมิภาคอื่น ๆ (Denduangboripant et al., 2005) ถัดมา Khawplod และคณะ ทำการศึกษาลักษณะพันธุกรรมของเรบีส์ไวรัสจากสุนัขในกรุงเทพมหานคร ผลการศึกษาพบว่า ไวรัสพิษสุนัขบ้าในกรุงเทพมหานครมีลักษณะพันธุกรรมใกล้เคียงกัน แม้จะทำการศึกษาในส่วนของ glycoprotein ซึ่งเป็นยีนที่มีความหลากหลายทางโครงสร้างมากกว่า nucleoprotein ก็ตาม (Khawplod et al., 2006) ต่อมาในปี พ.ศ. 2550 Yamagata และคณะ ทำการศึกษาลักษณะพันธุกรรมของไวรัสพิษสุนัขบ้าในเวียดนาม โดยวิเคราะห์ทั้ง nucleoprotein และ glycoprotein ยีน ร่วมกับข้อมูลของไวรัสจากประเทศอื่น ๆ รวมถึงประเทศไทยด้วย ผลการศึกษาพบว่า เรบีส์ไวรัสในการศึกษาครั้งนี้ แบ่งตามลักษณะพันธุกรรมของ nucleoprotein ยีน ได้เป็น 3 กลุ่ม คือ SAE1 ประกอบด้วยไวรัสจาก มาเลเซีย เวียดนาม และไทย ในขณะที่ไวรัสจากฟิลิปปินส์จัดอยู่ในกลุ่ม SAE2 และ กลุ่มสุดท้ายคือ Indian subcontinent ประกอบด้วยไวรัสจากศรีลังกา และ อินเดีย ในขณะที่ผลการวิเคราะห์ตามลักษณะ glycoprotein ยีน พบว่า ไวรัสจากเวียดนามและไทย จัดอยู่ในกลุ่มเดียวกัน (Yamagata et al., 2007) และในปี พ.ศ. 2554 Nguyen และคณะ ทำการศึกษาลักษณะเรบีส์ไวรัสทั้งจากในคนและในสุนัข ในเวียดนามเช่นกัน ผลการศึกษาพบว่า ไวรัสในเวียดนามจากการศึกษาครั้งนี้ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกมีความคล้ายคลึงกับไวรัสจากจีน มาเลเซีย ฟิลิปปินส์ และไทย ในขณะที่กลุ่มที่ 2 คล้ายคลึงกับไวรัสที่พบทางตอนใต้ของจีน ซึ่งมีพื้นที่ติดต่อกับประเทศเวียดนาม (Nguyen et al.,

2011) ในปี พ.ศ. 2558 มีการศึกษาลักษณะพันธุกรรมของเรบีส์ไวรัสในลาว ผลการศึกษาพบว่า ไวรัสในลาวจัดอยู่ในกลุ่มเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ซึ่งอยู่ในกลุ่มเดียวกับไทย เวียดนาม และกัมพูชา และเป็นคนละกลุ่มกับไวรัสจากจีน ศรีลังกา และยุโรป (Ahmed et al., 2015) ต่อมาในปี พ.ศ. 2559 มีการศึกษาลักษณะพันธุกรรมของเรบีส์ไวรัสในประเทศกัมพูชา ผลการศึกษาพบว่า ไวรัสในกัมพูชาและประเทศอื่น ๆ ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ SAE1 ประกอบด้วยไวรัสจากกัมพูชา เวียดนาม ลาว และไทย ในขณะที่กลุ่ม SAE2 ประกอบด้วยไวรัสจากกัมพูชา และลาว ส่วนกลุ่มสุดท้ายคือไวรัสจากเมียนมาร์ จัดอยู่ในกลุ่ม SAE3 การศึกษาครั้งนี้ยังแสดงให้เห็นว่า ไวรัสจากกัมพูชา ลาว เวียดนาม มาเลเซีย และไทย มีต้นกำเนิดมาจากแหล่งเดียวกัน (Mey et al., 2016) และในปีเดียวกัน Benjathummarak และคณะ ทำการศึกษาลักษณะพันธุกรรมของเรบีส์ไวรัสในส่วน glycoprotein ยีน จากสมองสุนัขในกรุงเทพมหานคร และจังหวัดใกล้เคียง ประกอบด้วย นนทบุรี ปทุมธานี สมุทรปราการ สมุทรสาคร ชลบุรี ฉะเชิงเทรา และ ปราจีนบุรี ผลการศึกษาพบว่า ไวรัสในการศึกษาครั้งนี้แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มคือ THA1 และ THA2 อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าทุกตัวอย่างในการศึกษามีต้นกำเนิดมาจากไวรัสแหล่งเดียวกัน ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มไวรัสที่พบในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (Benjathummarak et al., 2016) ในปี พ.ศ. 2560 Thapanagulsak และคณะ (2016) ทำการศึกษาลักษณะพันธุกรรมของไวรัสพิษสุนัขบ้าจากตัวอย่างสมองสัตว์ทั่วประเทศ ผลการศึกษาพบว่าไวรัสในการศึกษาครั้งนี้ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม โดยส่วนมากจัดอยู่ในกลุ่ม Southeast Asia และเป็นที่น่าสนใจว่า ในการศึกษานี้พบไวรัสกลุ่มใหม่ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม China จำนวน 12 ตัวอย่าง โดยไวรัสกลุ่มนี้พบในพื้นที่ตามแนวชายแดนติดต่อกับประเทศเพื่อนบ้านในภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน และเป็นไวรัสกลุ่มที่ไม่เคยพบรายงานในประเทศไทย จากนั้น บพิธ และคณะ (2560) ได้นำข้อมูลมาทำการศึกษาในรูปแบบ genetic-based social network analysis (SNA) พบว่าไวรัสพิษสุนัขบ้าในประเทศไทย สามารถแบ่งเป็น 3 คลัสเตอร์ คือ คลัสเตอร์แรกพบได้มากที่สุดกระจายอยู่ทั่วประเทศ ยกเว้นภาคใต้ คลัสเตอร์ที่ 2 พบในภาคใต้เท่านั้น และคลัสเตอร์ที่ 3 ซึ่งไม่เคยมีรายงานในไทย พบตามแนวชายแดนทางภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือตอนบน

จากข้อมูลการศึกษาลักษณะพันธุกรรมของไวรัสพิษสุนัขบ้าที่ผ่านมา แสดงให้เห็นว่า ไวรัสพิษสุนัขบ้าในประเทศไทย จัดอยู่ในกลุ่มไวรัสที่พบในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยมีความคล้ายคลึงกับไวรัสที่พบในประเทศใกล้เคียง เช่น กัมพูชา ลาว และเวียดนาม การกระจายของไวรัสพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยเกี่ยวข้องกับภูมิภาค สังคม และเศรษฐกิจ จึงพบความหลากหลายของไวรัสได้มากในพื้นที่ที่มีความเจริญและการคมนาคมสะดวก เช่น กรุงเทพมหานคร และจังหวัดใกล้เคียง ในขณะที่ภาคใต้มีระยะทางห่างไกลจากภูมิภาคอื่น ไวรัสที่พบจึงเป็นกลุ่มที่พบเฉพาะในภูมิภาคและเป็นสายพันธุ์เดิมที่เคยระบาดในพื้นที่ อย่างไรก็ตาม การศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของไวรัสแสดงให้เห็นว่า ในปัจจุบันมีการแพร่เข้ามาของไวรัสพิษสุนัขบ้าที่มีความคล้ายคลึงกับไวรัสที่พบในประเทศจีน ซึ่งไม่เคยมีรายงานในประเทศไทย ดังนั้น การควบคุมป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าจึงควรให้ความสำคัญ ในการป้องกันควบคุมโรคตามแนวชายแดนร่วมด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. บพิธ ปุยะติ. เครือข่ายทางลักษณะพันธุกรรมของไวรัสพิษสุนัขบ้าในสัตว์ในประเทศไทยในปี 2556-2557. การนำเสนอผลงานภาคบรรยาย การประชุมวิชาการสุขภาพสัตว์ภาคเหนือ ประจำปี 2560. วันที่ 13 ธันวาคม 2560 โรงแรมอิมพีเรียลแม่ปิง เชียงใหม่
2. Ahmed, K., Phommachanh, P., Vorachith, P., Matsumoto, T., Lamaningao, P., Mori, D., Nishizono, A. (2015). Molecular epidemiology of rabies viruses circulating in two rabies endemic provinces of Laos, 2011-2012: regional diversity in Southeast Asia. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PLoS Negl Trop Dis, 9*(3), e0003645. doi: 10.1371/journal.pntd.0003645
3. Benjathummarak, S., Fa-Ngoen, C., Pipattanaboon, C., Boonha, K., Ramasoota, P., & Pitaksajjakul, P. (2016). Molecular genetic characterization of rabies virus glycoprotein gene sequences from rabid dogs in Bangkok and neighboring provinces in Thailand, 2013-2014. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Arch Virol, 161*(5), 1261-1271. doi: 10.1007/s00705-016-2789-8

4. Bourhy, H., Reynes, J. M., Dunham, E. J., Dacheux, L., Larrous, F., Huong, V. T., Holmes, E. C. (2008). The origin and phylogeography of dog rabies virus. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. J Gen Virol, 89(Pt 11), 2673-2681. doi: 10.1099/vir.0.2008/003913-0
5. Delmas, O., Holmes, E. C., Talbi, C., Larrous, F., Dacheux, L., Bouchier, C., & Bourhy, H. (2008). Genomic diversity and evolution of the lyssaviruses. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *PLoS One, 3*(4), e2057. doi: 10.1371/journal.pone.0002057
6. Denduangboripant, J., Wacharapluesadee, S., Lumlertdacha, B., Ruankaew, N., Hoonsuwan, W., Puanghat, A., & Hemachudha, T. (2005). Transmission dynamics of rabies virus in Thailand: implications for disease control. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *BMC Infect Dis, 5*, 52. doi: 10.1186/1471-2334-5-52
7. Ito, N., Sugiyama, M., Oraveerakul, K., Piyaviriyakul, P., Lumlertdacha, B., Arai, Y. T., Minamoto, N. (1999). Molecular epidemiology of rabies in Thailand. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Microbiol Immunol, 43*(6), 551-559.
8. Khawplod, P., Shoji, Y., Ubol, S., Mitmoonpitak, C., Wilde, H., Nishizono, A., Morimoto, K. (2006). Genetic analysis of dog rabies viruses circulating in Bangkok. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Infect Genet Evol, 6*(3), 235-240. doi: 10.1016/j.meegid.2005.06.002
9. Mey, C., Metlin, A., Duong, V., Ong, S., In, S., Horwood, P. F., Buchy, P. (2016). Evidence of two distinct phylogenetic lineages of dog rabies virus circulating in Cambodia. *Infect Genet Evol, 38*, 55-61. doi: 10.1016/j.meegid.2015.12.011
10. Nguyen, A. K., Nguyen, D. V., Ngo, G. C., Nguyen, T. T., Inoue, S., Yamada, A., Nguyen, H. T. (2011). Molecular epidemiology of rabies virus in Vietnam (2006-2009). [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Jpn J Infect Dis, 64*(5), 391-396.
11. Susetya, H., Sugiyama, M., Inagaki, A., Ito, N., Oraveerakul, K., Traiwanatham, N., & Minamoto, N. (2003). Genetic characterization of rabies field isolates from Thailand. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Microbiol Immunol, 47*(9), 653-659.

12. Thapanagulsak et al.(2016). Epidemiology and phylogeography of Rabies Virus in Thailand during 2013-2014. Thai-NIAH eJournal Volume 11 Number 2 (Sep-Dec 2016) : 59-73
13. Wunner, W. H., Larson, J. K., Dietzschold, B., & Smith, C. L. (1988). The molecular biology of rabies viruses. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.Review]. *Rev Infect Dis, 10 Suppl 4*, S771-784.
14. Yamagata, J., Ahmed, K., Khawplod, P., Mannen, K., Xuyen, D. K., Loi, H. H., Nishizono, A. (2007). Molecular epidemiology of rabies in Vietnam. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Microbiol Immunol, 51*(9), 833-840.

Rabies Prophylaxis: A Great Change in Decades

สุดา พันธุ์รินทร์
สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

แนวทางการดูแลรักษาผู้สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ฉบับปี พ.ศ. 2561 ซึ่งประกาศในเดือนเมษายนที่ผ่านมา มีข้อเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมหลายประการ ดังนั้นเพื่อมิให้เกิดความสับสนในการดูแลรักษาผู้ถูกสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมกัดและสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า สถานเสาวภา สภากาชาดไทย และ กระทรวงสาธารณสุข จึงได้ปรับปรุงเวชปฏิบัติการดูแลรักษาผู้สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าของประเทศไทยให้ทันต่อยุคสมัย โดยยึดหลักความถูกต้องทางวิชาการ และความปลอดภัยสูงสุดของผู้สัมผัสโรค ดังมีแนวทางปฏิบัติดังนี้

1. การรักษาภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า (post-exposure prophylaxis; PEP)

ประกอบด้วย การดูแลบาดแผล การฉีดวัคซีนและอิมมูโนโกลบุลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

การดูแลบาดแผล ให้ล้างแผลด้วยน้ำ ฟอกด้วยสบู่หลาย ๆครั้งทันที ล้างทุกแผลและให้ลึกถึงก้นแผล นานอย่างน้อย 15 นาที จากนั้น เช็ดแผลด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ เช่น โพวิโดนไอโอดีน 70% แอลกอฮอล์

*การให้วัคซีนและอิมมูโนโกลบุลิน*ป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า พิจารณาจากระดับการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าขององค์การอนามัยโลก (WHO category) โดยแบ่งเป็น

- สัมผัสโรคระดับ 1 (WHO category I) สัมผัสสัตว์โดยผิวหนังปกติ ไม่มีบาดแผล กรณีนี้ไม่ติดโรค ไม่ต้องได้รับวัคซีนและอิมมูโนโกลบุลิน
- สัมผัสโรคระดับ 2 (WHO category II) สัตว์กัดหรือข่วนเป็นรอยช้ำ เป็นแผลถลอก สัตว์เลียบาดแผล บริโภคผลิตภัณฑ์จากสัตว์ที่สงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้าโดยไม่ทำให้สุก กรณีนี้ให้การรักษาด้วยวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า
- สัมผัสโรคระดับ 3 (WHO category III) สัตว์กัดหรือข่วนทะลุผ่านผิวหนัง มีเลือดออกชัดเจน น้ำลายสัตว์ถูกเยื่อบุ หรือ บาดแผลเปิด รวมทั้งค้างคาวกัดหรือข่วน กรณีที่ผู้สัมผัสโรคไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน รักษาด้วยการให้ทั้งวัคซีน และอิมมูโนโกลบุลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

ซึ่งการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสำหรับแนวทางของประเทศไทย ยังคงให้ใช้สูตรการฉีดวัคซีนเดิม เนื่องจากมีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยมาอย่างยาวนาน และชัดเจน โดยสูตรที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่

1.1 **สูตรการฉีดเข้าในหนังแบบ modified TRC – intradermal (ID) (2-2-2-0-2)** โดยฉีดวัคซีนเข้าในหนังบริเวณต้นแขน 2 ข้าง ข้างละ 1 จุด (รวม 2 จุด) ปริมาณจุดละ 0.1 มล.ในวันที่ 0, 3, 7 และ 28

1.2 **สูตรการฉีดเข้ากล้ามแบบ 5 เข็ม (ESSEN intramuscular; IM) (1-1-1-1-1)** โดยการฉีดวัคซีน 1 หลอด เข้าบริเวณกล้ามเนื้อต้นแขน (deltoid) ในวันที่ 0, 3, 7, 14 และ 28

และสุดท้าย การฉีดอิมมูโนโกลบุลินให้ฉีดเร็วที่สุดในวันแรกพร้อมกับการให้วัคซีน ในกรณีที่ไม่สามารถให้อิมมูโนโกลบุลิน ควรพิจารณาให้ในวันถัดไปแต่ไม่ควรให้หลังวันที่ 7 ของการได้รับวัคซีนครั้งแรก ทั้งนี้มีการเปลี่ยนแปลงตามคำแนะนำใหม่ขององค์การอนามัยโลก โดยให้ฉีดอิมมูโนโกลบุลิน เข้าในและรอบบาดแผลอย่างทั่วถึงและมากที่สุด โดยไม่ต้องฉีดอิมมูโนโกลบุลินที่เหลือเข้ากล้ามเนื้อที่สะโพก เนื่องจากมีการศึกษาทั้งในสัตว์และในคนพบว่า การฉีดที่บาดแผลทุกแผลอย่างเดียวสามารถป้องกันการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าได้ โดยปริมาณอิมมูโนโกลบุลินที่ฉีดทั้งหมดไม่เกินกว่าที่คำนวณขนาดสูงสุดของอิมมูโนโกลบุลินดังเดิม คือ อิมมูโนโกลบุลินที่ทำจากซีรั่มม้า (equine rabies immune globulin; ERIG) ขนาด 40 IU/กก. และ อิมมูโนโกลบุลินที่ทำจากซีรั่มมนุษย์ (human rabies immune globulin; HRIG) ขนาด 20 IU/กก.

สำหรับผู้ที่เคยได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน ได้แก่ ผู้ที่เคยถูกสัตว์กัดและได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังสัมผัสโรคอย่างน้อย 3 ครั้ง ผู้ที่เคยฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคครบคอร์ส และ ผู้ที่เคยตรวจพบมีระดับภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (Rabies neutralizing antibody titer) อย่างน้อย 0.5 IU/ml ในกลุ่มนี้หากถูกสัตว์กัด มีการสัมผัสโรคซ้ำ จะให้เพียงการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้น โดยหากได้รับวัคซีนมาภายใน 6 เดือน ให้ฉีดเข็มกระตุ้นโดยฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อต้นแขน (IM) 1 หลอด หรือฉีดวัคซีนเข้าในหนังบริเวณต้นแขน (ID) 0.1 มล. 1 จุด ในวันที่ 0 แต่หากได้รับวัคซีนเกินกว่า 6 เดือนขึ้นไป สามารถเลือกวิธีการฉีดวัคซีนแบบใดแบบหนึ่งจากทั้งหมด 2 แบบ ได้แก่

1) สูตรการฉีดแบบเข้าในหนัง (ID) ครั้งละ 0.1 มล./จุด บริเวณต้นแขนและต้นขา 2 ข้าง ข้างละ 1 จุด รวม 4 จุด ในวันที่ 0
2) สูตรการฉีดแบบเข้าในหนัง (ID) ครั้งละ 0.1 มล./จุด จำนวน 1 จุด/ครั้ง หรือ แบบเข้ากล้าม (IM) ครั้งละ 1 หลอด ในวันที่ 0 และ 3

2. การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure prophylaxis; PrEP)

ในผู้ที่มีโอกาสสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าทั่วไป เช่น ประชาชนทั่วไปที่ต้องการรับวัคซีน ผู้ที่เดินทางมาในแหล่งที่มีโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ชุกชุม สามารถฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าก่อนสัมผัสโรค โดยการฉีดวัคซีนเข้ากล้าม ครั้งละ 1 หลอด จำนวน 2 ครั้ง ในวันที่ 0 และ 7 หรือ เข้าในหนัง ครั้งละ 0.1 มล./จุด จำนวน 2 จุด/ครั้ง รวม 2 ครั้ง ในวันที่ 0 และ 7 ส่วนกลุ่มอาชีพ อาทิเช่น สัตวแพทย์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการที่ทำงานกับเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้า ฯลฯ เป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ บุคคลกลุ่มดังกล่าวจึงควรมีระดับภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่สูงอย่างต่อเนื่องตลอดเวลา เผื่อกรณีที่มีการสัมผัสโรคโดยไม่รู้ตัว อาจพอป้องกันโรคได้บ้าง สถานเสาวภาจึงยังแนะนำให้บุคคลกลุ่มนี้ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคจำนวน 3 ครั้งเช่นเดิม โดยอาจฉีดวัคซีนแบบเข้ากล้าม ครั้งละ 1 หลอด หรือ เข้าในหนัง ครั้งละ 0.1 มล./จุด จำนวน 1 จุด/ครั้ง รวม 3 ครั้ง ในวันที่ 0, 7 และ 21-28 นอกจากนี้ สำหรับผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง หากมีความเสี่ยงและความจำเป็นที่ต้องฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าก่อนสัมผัสโรค องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ฉีดวัคซีนแบบเข้ากล้าม ครั้งละ 1 หลอด หรือ เข้าในหนัง ครั้งละ 0.1 มล./จุด จำนวน 2 จุด/ครั้ง รวม 3 ครั้ง ในวันที่ 0, 7 และ 21-28

สำหรับผู้ที่มีอาชีพเสี่ยงสูงต่อการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า เช่น สัตวแพทย์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการที่ทำงานกับเชื้อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้า ฯลฯ มีคำแนะนำให้ฉีดวัคซีนกระตุ้น เมื่อตรวจเลือดเป็นระยะแล้วพบว่าระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าระดับในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า หรือควรได้รับการฉีดกระตุ้นทุกปีในกรณีที่ไม่สามารถตรวจเลือดได้ แต่สำหรับเด็ก ประชาชนทั่วไป หรือนักเดินทาง ให้ฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเข็มกระตุ้นเมื่อมีการสัมผัสโรคซ้ำเท่านั้น