

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ระหว่างการฉีด
เข้าชั้นผิวหนังในขนาดต่ำและการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อในขนาดสองเท่าของปกติ
ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะก่อนการล้างไต

นางสาววนิดา สมบูรณ์ศิลป์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-13-0880-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

IMMUNOGENICITY OF INTRADERMAL HEPATITIS B VACCINATION AT LOWER DOSE VERSUS
INTRAMUSCULAR VACCINATION AT DOUBLE STANDARD DOSE IN PREDIALYTIC
CHRONIC RENAL FAILURE (CRF) PATIENTS

Miss Wanida Somboonsilp

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-13-0880-9

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ระหว่างการฉีดเข้าชั้นผิวหนังในขนาดต่ำและการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อในขนาดสองเท่าของปกติ ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะก่อนการล้างไต

โดย นางสาว วนิดา สมบูรณ์ศิลป์

ภาควิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้มหาวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



คณบดีคณะแพทยศาสตร์

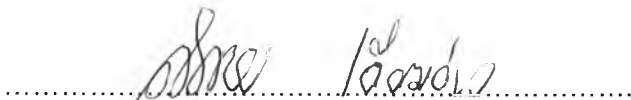
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



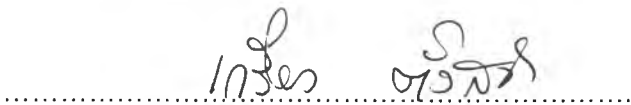
ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)



อาจารย์ที่ปรึกษา

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง)



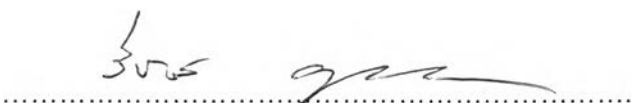
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า)



กรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)



กรรมการ

(อาจารย์ วีนัส อุดมประเสริฐกุล)

วนิดา สมบูรณ์ศิลป์ : การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ระหว่างการฉีดเข้าชั้นผิวหนังในขนาดต่ำและการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อในขนาดสองเท่าของปกติ ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะก่อนการล้างไต (IMMUNOGENICITY OF INTRADERMAL HEPATITIS B VACCINATION AT LOWER DOSE VERSUS INTRAMUSCULAR VACCINATION AT DOUBLE STANDARD DOSE IN PREDIALYSIS CHRONIC RENAL FAILURE (CRF) PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : ศ. น.พ. สมชาย เข็มอ่อนง, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ศ. น.พ. เกรียง ตั้งสง่า ; 105 หน้า. ISBN 974-13-0880-9.

ที่มาและเหตุผล ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี สูง โอกาสการเกิดเป็นพาหะหรือภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ มากกว่าคนปกติ สาเหตุเนื่องมาจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันเสียไป จึงมีการแนะนำให้ผู้ป่วยเหล่านี้เข้ารับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคดังกล่าว โดยฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อและใช้ขนาดของวัคซีนมากเป็นสองเท่าของปกติ ทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายมากขึ้น การฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังด้วยขนาดวัคซีนที่ต่ำกว่า อาจเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพดีและช่วยลดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยลงได้

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันระหว่างการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เข้าชั้นผิวหนังในขนาดต่ำกว่าและการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อในขนาดเป็นสองเท่าของปกติ ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะก่อนการล้างไต

วิธีการ ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีซีรั่มครีเอตินิน 3-8 มก/ดล และยังไม่ได้รับการล้างไต จะถูกสุ่มเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับการฉีด Engerix B 10 ไมโครกรัม เข้าชั้นผิวหนัง (ID, จำนวน 21 ราย) กลุ่มที่ 2 ฉีด 40 ไมโครกรัม เข้าชั้นกล้ามเนื้อ (IM, จำนวน 19 ราย) รวม 4 ครั้ง ในเดือนที่ 0, 1, 2 และ 6 ถือว่าระดับแอนติบอดี (AntiHBsAb) ตั้งแต่ 10 mIU/มลขึ้นไปมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ทำการเจาะเลือดส่งตรวจในเดือนที่ 1, 2, 6 และ 7 และเปรียบเทียบผลการศึกษา

ผลการศึกษา ไม่มีความแตกต่างทางสถิติในข้อมูลพื้นฐานทั่วไป (เพศ, อายุ, น้ำหนัก, ซีรั่มครีเอตินิน, อัลบูมิน, ฮีมาโตคริต) กลุ่มที่ 1 (ID) มีอัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันใน เดือนที่ 1, 2, 6 และ 7 เท่ากับร้อยละ 14.3, 33.3, 61.9 และ 85.7 ตามลำดับ กลุ่มที่ 2 (IM) เท่ากับร้อยละ 15.8, 63.2, 84.2 และ 89.6ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม $p > 0.05$

สรุป เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เปรียบเทียบระหว่างการฉีดในขนาดต่ำเข้าชั้นผิวหนัง และฉีดขนาดสองเท่าของปกติเข้าชั้นกล้ามเนื้อ ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังในระยะก่อนการล้างไต พบว่าการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เข้าชั้นผิวหนังในขนาดต่ำ (10 ไมโครกรัม) มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเท่ากับการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อในขนาดเป็นสองเท่าของปกติ(40 ไมโครกรัม) ในเดือนที่ 1, 2, 6 และ 7 และเป็นการศึกษาที่มีความปลอดภัย, สะดวกและประหยัด ขณะนี้กำลังศึกษาติดตามผู้ป่วยเหล่านี้เพื่อดูระยะเวลาในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น

ภาควิชา อายุรศาสตร์.....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์.....
ปีการศึกษา 2543.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4275250230 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEYWORD : IMMUNOGENICITY / HEPATITIS B VACCINATION / INTRADERMAL /PREDIALYTIC/
CHRONIC RENAL FAILURE

WANIDA SOMBOONSILP : IMMUNOGENICITY OF INTRADERMAL HEPATITIS B VACCINATION AT LOWER DOSE VERSUS INTRAMUSCULAR VACCINATION AT DOUBLE STANDARD DOSE IN PREDIALYTIC CHRONIC RENAL FAILURE (CRF) PATIENTS. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D., THESIS COADVISOR : PROF. KRIANG TUNGSANGA, M.D. 105 pp. ISBN 974-13-0880-9.

Background Patients with CRF encounter an increase risk of hepatitis B infection and could have a higher incidence of chronic carrier state or more serious complications than normal subjects. Because of the impaired immunity in CRF patients, intramuscular administration of double standard dose of hepatitis B vaccine has been recommended as a standard regimen to prevent the infection but the cost has been increased. Intradermal vaccination with a lower dose might be an alternative route in inducing effective immunologic response in CRF patients and less cost than the standard regimen.

Objective To compare between the immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination at lower dose and of intramuscular vaccination at double standard dose in predialysis CRF patients.

Method Predialytic CRF patients with serum creatinine 3-8 mg/dl were randomized into 2 groups. First is the intradermal group (ID,n=21). The dose of Engerix B[®] was 10 mcg. Another is the intramuscular group (IM,n=19).The vaccine dose was 40 mcg. Each patient received the 4 doses of vaccination at month 0,1,2 and 6. Protective seroconversion was defined as AntiHBsAb titers \geq 10 mIU/cc. Antibody responses at 1,2,6 and 7 months after the first vaccination were used to compare the immunogenicity between the two routes.

Result There were no difference in demographic data (sex, age, body weight, serum creatinine, albumin, hematocrit) between two groups. In the ID group, seroconversion rates at 1,2,6 and 7 months after the first vaccination were 14.3, 33.3 ,61.9 and 85.7% respectively. In the IM group, the responsive rates were 15.8 , 63.2 , 84.2 and 89.6% respectively. There were no statistical significance between both groups at the same times ($p > 0.05$).

Conclusion In predialytic CRF patients, intradermal route of hepatitis B vaccination at the dose of 10 mcg has similar immunogenicity as intramuscular vaccination at the dose of 40 mcg at 1,2,6 and 7 months after the first vaccination. Long term follow up of antibody titer levels are being studied.

Department.....Medicine..... Student's signature.....
Field of study.....Medicine..... Advisor's signature.....
Academic year.....2000..... Co-advisor's signature.....



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ประสบความสำเร็จลุล่วงด้วยดีจากบุคคลสำคัญดังต่อไปนี้

ผู้ปวยโรคไตวายเรื้อรังทุกท่านที่เข้ารับการศึกษาด้วยความร่วมมือและเต็มใจเป็นอย่างยิ่ง
ร.ศ.น.พ.โคภณ นภาธร และพ.ต.ต.น.พ.ธนิต จิรนนท์ธวัช ที่ได้อนุญาตให้ผู้ปวยของท่าน
ได้เข้ารับการศึกษาและให้ข้อแนะนำต่าง ๆ

อาจารย์ สมรัตน์ เลิศมหาฤทธิ์ และคุณวสันต์ ปัญญาแสง ที่ได้ให้ความรู้และคำแนะนำ
เกี่ยวกับวิชาสถิติ

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ต่อยอดโรคไต ที่ได้ช่วยส่งผู้ปวยโรคไตวายเรื้อรังเพื่อเข้ารับ
การศึกษารั้งนี้

คุณนิรมล เจริญธรรมราช เจ้าหน้าที่เทคนิคการแพทย์ที่ได้ช่วยเหลือในการตรวจทาง
ห้องปฏิบัติการไวรัสตับอักเสบบี

เจ้าหน้าที่ห้องธุรการสาขาโรคไต ที่ได้ช่วยอำนวยความสะดวกแก่ผู้ปวย และช่วยติดต่อ
ทางด้านธุรการต่าง ๆ รวมทั้งเรื่องเอกสารสิ่งพิมพ์

เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยโรคไต (ว.ส.1) ที่ได้ช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือด
ของผู้ปวย

เจ้าหน้าที่หน่วยไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และพยาบาลหน่วยไต โรงพยาบาลตำรวจที่
ให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัย

มูลนิธิจกกลณีนินิ ที่ได้สนับสนุนทุนการวิจัยด้วยดี

บิดา มารดา ผู้ให้กำเนิดและให้กำลังใจต่อผู้เขียนเป็นอย่างดีมากเสมอมา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	78
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	82
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	87
รายการอ้างอิง.....	90
ภาคผนวก.....	99
ประวัติผู้เขียน.....	105

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเรื้อรัง.....	6
2. สาเหตุของไตวายเรื้อรังที่อาจจะแก้ไขได้.....	8
3. แสดงจำนวนร้อยละของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจากสาเหตุต่าง ๆ ในแต่ละประเทศ...	9
4. สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังที่พบน้อย.....	10
5. Comparison of Equations To predict Glomerular Filtration Rate (มล/นาที/1.73ตารางเมตร) from Serum Creatinine Concentration.....	16
6. แสดงจำนวนของลิ้มฟิซัยท์ที่พบตามอวัยวะต่าง ๆ.....	28
7. ชื่อและหน้าที่ของไซโตชนิดต่าง ๆ.....	35
8. แสดงอุบัติการณ์ของ HBV infectionตามสภาพพื้นที่.....	59
9. แสดงรูปแบบโปรตีนของชนิด S และ Pre S โปรตีน.....	66
10. สรุปการแปลผลในการส่งตรวจ HBV serology.....	67
11. แสดง AntiHBsAb seroconversion rate หลังจากฉีดวัคซีนตามอายุ และ ลักษณะของผู้รับวัคซีน.....	69
12. recommended doses of currently licensed hepatitis B vaccine.....	70
13. group with increased risk of HVB infection for whom hepatitis B vaccine is recommended.....	71
14. เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	83
15. แสดงผล seroconversion rate ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ณ เดือน M1, M2, M6 และ M7.....	84
16. เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยรวมรายชื่อที่เป็น intension to treat ด้วย.....	86
17. แสดงผล seroconversion rate ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ณ เดือน M1, M2, M6 และ M7 โดยรวมรายชื่อที่เป็น intension to treat ด้วย.....	86

สารบัญภาพ

รูปที่	หน้า
1. แสดงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผ่าน CMIR และ HMIR ภายหลังการฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังและชั้นกล้ามเนื้อ.....	6
2. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับพลาสมาครีเอตินิน endogenous creatinine clearance.....	13
3. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า Urine Protein / Creatinine กับ Urine Protein ที่เก็บเป็นเวลา 24 ชั่วโมง.....	19
4. แสดงการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ทั้ง 2 ระบบ.....	23
5. แสดงสัญญาณ 1 และ 2 ที่กระตุ้น T-lymphocyte.....	32
6. แสดงความร่วมมือระหว่าง APC, T และ B lymphocyte ที่จะกระตุ้นให้ T Lymphocyte หลังลิ้มโฟโคไนด์และ B lymphocyte เพิ่มจำนวนแปรรูปเพื่อสร้างแอนติบอดี.....	33
7. แสดง Model of clonal B lymphocyte selection, proliferation.....	37
8. แสดงขั้นตอนการกระตุ้น CD ₄ ⁺ T-cell, CD8 ⁺ T-cell และ B-cell.....	38
9. ความแตกต่างระหว่าง primary และ secondary antibody response เมื่อได้รับแอนติเจน A ครั้งที่ 1 และ 2 และแอนติเจน B ครั้งที่ 1.....	40
10. แสดงการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ของ HMIR และ CMIR หลังจากถูกกระตุ้นด้วยแอนติเจนและการหลั่งไซโตไคน์จาก Th cell จะช่วยกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีของ B cell.....	41
11. เป็นภาพสรุปการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันด้านทานของร่างกายหลังจากได้รับแอนติเจน.....	42
12. แสดงชนิดและไซโตไคน์ของ T helper cell subsets.....	49
13. ภาพถ่ายจากกล้องอิเล็กตรอนแสดงไวรัสตับอักเสบบี.....	55
14. แสดงโครงสร้างของไวรัสตับอักเสบบี.....	56
15. แสดงโครงสร้างเฉพาะโปรตีน S, C, X และ P ของไวรัสตับอักเสบบี.....	57
16. แสดง outcome ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี.....	62

สารบัญญภาพ (ต่อ)

รูปที่		หน้า
17.	แสดงลักษณะทางคลินิก , virology และ serology ในรายที่เป็น typical HBV acute hepatitis B	63
18.	แสดงการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี. ระยะเรื้อรัง...	65
19.	ภาพสรุปแสดงวิธีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....	81
20.	แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้ามาศึกษาจากผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มี serum creatinine 3-8 มก/ดล ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์.....	82
21.	Seroconversion rate เปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ 1(ID)และกลุ่มที่ 2 (IM).....	84

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

A II	Angiotensin II
ADPKD	adult polycystic kidney disease
AntiHBs Ab	hepatitis B surface antibody
AntiHBc Ab	hepatitis B core antibody
APC	Antigen Presenting Cells
CAPD	continuous ambulatory peritoneal dialysis
CCr	creatinine clearance
CMIR	cellular mediated immune response
CRF	Chronic Renal Failure
DM	diabetese mellitus
DTH	delayed type hypersensitivity
GFR	glomerular filtration rate
HBIG	Hepatitis B immunoglobulin
HBsAg	hepatitis B surface antigen
HMIR	humoral mediated immune response ,
HT	hypertension
IL	interleukin
IVP	intravenous pyelography
LAF	lymphocyte activation factor
LFT	liver function test
MAF	macrophage activation factor
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MHC	Major Histocompatibility Complex molecules
NK	natural killer cell
PDGF	Platelet derived growth factor
PTH	Parathyroid hormone
rHu EPO	recombinant human erythropoietin
SCr	serum creatinine
SLE	systemic lupus erythematosus

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

Tc	cytotoxic T cell
TGB- β	Transforming growth factor- β
Th	helper T cell
TNF- α	tumor necrosis factor- α
UA	urinalysis
UPCI	Urine protein creatinine index
U/S	ultrasound