



## บทที่ 1 บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเป็นปัญหาที่มีความสำคัญมากมาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่าคนปกติ เช่น บางรายจำเป็นต้องรับเลือด, บางรายต้องเข้ารับการฟอกเลือดซึ่งจะเพิ่มอัตราการเกิดเชื้อเพิ่มขึ้น การติดเชื้อในระยะเฉียบพลันมักไม่มีอาการหรือมีอาการน้อย แต่มีโอกาสกลายเป็นพาหะของโรค หรือเข้าสู่การติดเชื้อระยะเรื้อรังได้สูงขึ้น<sup>(1-3)</sup> เนื่องจากโรคไตวายเรื้อรังเป็นภาวะที่มีของเสียคั่งอยู่ในร่างกาย (Uremia) มีผลทำให้เกิดความผิดปกติต่อระบบภูมิคุ้มกันด้านทานได้ทุกขั้นตอน<sup>(4-5)</sup> เช่น Phagocytosis, ภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ (cellular mediated immune response, CMIR), ภูมิคุ้มกันชนิดไม่พึ่งเซลล์ (humoral mediated immune response, HMIR), ระบบคอมพลีเมนต์หรือการสร้างไซโตไคน์ต่าง ๆ เป็นต้น ดังนั้นจึงทำให้ไม่สามารถกำจัดเชื้อก่อโรคต่าง ๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพพร้อมทั้งการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันด้านทานก็ลดลง

การป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจึงมีความสำคัญมาก ตัวอย่างเช่น การหลีกเลี่ยงการรับเลือดโดยไม่จำเป็น อาจแก้ไขภาวะซีดได้โดยการให้เหล็กหรือการฉีดฮอร์โมนอีริโทรพอยอิติน (Erythropoietin) การชลอไม่ให้โรคเข้าสู่ระยะสุดท้ายเพื่อเพิ่มระยะเวลาก่อนที่จะถูกล้างไต หรือการให้วัคซีนป้องกันโรคนี้สามารถลดการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้<sup>(6-8)</sup>

อย่างไรก็ตาม พบว่าการตอบสนองของร่างกายต่อการสร้างภูมิคุ้มกันของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนี้เกิดขึ้นเพียงร้อยละ 32.5-67 ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง<sup>(9-12)</sup> ขณะที่คนปกติมีการตอบสนองมากกว่า ร้อยละ 90<sup>(13-16)</sup> เชื่อว่าความผิดปกตินี้อยู่ที่การสร้างภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์เป็นหลัก (CMIR)<sup>(17-18)</sup> คือ มีการลดลงของจำนวน monocyte และมี metabolic monocyte defect ทำให้ T lymphocyte ไม่ได้รับสัญญาณจาก monocyte เพื่อนำไปสร้าง interleukin-2 (IL-2) IL-2 เป็นสิ่งสำคัญในขบวนการกระตุ้น antigen specific T lymphocyte ซึ่งเป็นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันพึ่งเซลล์ (CMIR) T lymphocyte เมื่อไม่ถูกกระตุ้นจะไม่มีการหลั่งไซโตไคน์ออกมาซึ่งไซโตไคน์ที่หลั่งออกจาก T lymphocyte สามารถที่จะกระตุ้น B lymphocyte ให้สร้างภูมิคุ้มกันด้านทานได้

ดังนั้น การฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในขนาดปริมาณเท่าคนปกติจึงไม่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีเท่าที่ควร จึงมีวิธีเพิ่มการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น เพิ่มปริมาณวัคซีน เพิ่มจำนวนครั้งของการฉีด<sup>(19-20)</sup> พบว่าทำให้มีอัตราการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีกว่า ร้อยละ 70-90<sup>(6,11-13,21-25)</sup> ปัจจุบัน CDC มีการแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ เข้ารับการฉีดวัคซีนป้องกัน

โรคนี้ทุกราย<sup>(26-27)</sup> โดยแนะนำให้เพิ่มปริมาณและจำนวนครั้งของการฉีดมากกว่าคนปกติ กล่าวคือ ให้ recombinant DNA vaccine 2 เท่าของขนาดปกติ เช่น ให้ Engerix B<sup>®</sup> (20 ไมโครกรัม/มล) 40 ไมโครกรัม (ปกติให้ขนาด 20 ไมโครกรัม) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อจำนวน 4 ครั้ง ที่ 0, 1, 2 และ 6 เดือน (ปกติให้ 3 ครั้ง ที่ 0, 1 และ 6 เดือน)

นอกจากนี้ยังมีการพยายามคิดค้น วัคซีนบางชนิด (pre S<sub>1</sub> and pre S<sub>2</sub> vaccine)<sup>(28)</sup> หรือ ให้สารบางอย่างที่เชื่อว่าจะทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันดีขึ้น เช่น การฉีด interleukin-2 (IL-2),<sup>(29)</sup> Thymopentin<sup>(30)</sup> , Zinc<sup>(31)</sup> เป็นต้น

การฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีเข้าในชั้นผิวหนังเป็นอีกวิธีหนึ่งซึ่งช่วยกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้เป็นอย่างดี และยังช่วยลดปริมาณวัคซีนที่จะใช้ฉีดด้วย<sup>(15-16,32-35)</sup> เหตุผล คือ

1) ชั้นผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีลักษณะ dense สามารถจับแอนติเจนต่าง ๆ ไว้ได้นานกว่าชั้นกล้ามเนื้อ

2) ผิวหนังมีเซลล์แมคโครฟาจชนิดหนึ่ง ชื่อ Langerhan's cell ซึ่งชั้นกล้ามเนื้อไม่มี เซลล์ชนิดนี้มีความสามารถนำเสนอแอนติเจนต่อ T lymphocyte ทำให้ขบวนการสร้างภูมิคุ้มกันเกิดได้ดี<sup>(36-38)</sup>

3) การฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังเป็นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้านทานชนิดที่เซลล์เป็นการตอบสนองแบบ delayed type hypersensitivity ซึ่งเป็นกลไกหลักในการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันตับอักเสบบี

พบว่าในโรคบางโรค การฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนัง เช่น วัณโรค, ไทฟอยด์, คอตีบ, อหิวาตกโรค, อินฟลูเอนซา พืชสุนัขบ้า<sup>(39-41)</sup> ได้ผลเช่นกัน

มีการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีเข้าชั้นผิวหนังให้กับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ พบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันด้านทานได้<sup>(21-22,42-43)</sup> ที่สำคัญอีกประการหนึ่งพบว่า การฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีให้กับผู้ป่วยในกลุ่มที่เข้ารับการล้างไตแล้ว จะมีการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันด้านทานดีกว่ากลุ่มที่มีระดับซีรัมครีเอตินินน้อย ๆ และยังไม่เข้าสู่ระยะของการล้างไต (predialytic CRF)<sup>(27,46-47)</sup> ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้ฉีดวัคซีนตั้งแต่วัยก่อนการล้างไต (predialysis) ซึ่งมีความผิดปกติในการสร้างภูมิคุ้มกันด้านทานน้อยกว่าระยะล้างไต

นอกจากนี้ Lefebure A.F. และคณะ<sup>(47)</sup> ได้ศึกษา พบว่า การฉีดวัคซีนในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต จะมีการสร้างภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นได้เพียงร้อยละ 36 ซึ่งลดลงกว่าในระยะอื่น ๆ ของโรคไตวายเรื้อรัง ส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจากการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

คณะวิจัยของเราจึงได้ทำการศึกษาถึงการสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคไวรัสตับอักเสบบี เปรียบเทียบระหว่างการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีขนาดต่ำเข้าสู่ชั้นผิวหนังและขนาดมาตรฐาน (เป็นสองเท่าของขนาดปกติ) เข้าสู่กล้ามเนื้อในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังในระยะก่อนการล้างไต โดยมีสมมติฐานว่า การฉีดวัคซีนโดยวิธีฉีดเข้าชั้นผิวหนังในระยะก่อนล้างไตสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ และสามารถลดขนาดของวัคซีนได้ นับเป็นการศึกษาแรกที่ฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เข้าสู่ผิวหนังในผู้ป่วยกลุ่มนี้

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบว่าการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ในปริมาณขนาดยาต่ำเข้าสู่ชั้นผิวหนัง จะกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าการฉีดขนาด เป็น 2 เท่าของมาตรฐาน เข้าสู่ชั้นกล้ามเนื้อหรือไม่ ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังก่อนการเข้ารับการล้างไตอย่างถาวร ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงระหว่างปี 2542-2543 เพื่อนำผลการศึกษามาใช้ในผู้ป่วยต่อไป

### ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มี serum creatinine 3-8 มก/ดล ที่ยังไม่ได้เข้ารับการล้างไต

### ข้อตกลงเบื้องต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ HBsAg , AntiHBs antibody , AntiHBe antibody (โดยวิธี ELISA)

วัคซีนที่ใช้คือ Engerix B® ( Smith &Kline Beecham) 20 ไมโครกรัม/มล

ประชากรโรคไตวายเรื้อรังที่มี serum creatinine ระหว่าง 3-8 มก/ดล ที่ยังไม่ได้เข้ารับการล้างไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### ข้อจำกัดของการวิจัย

ค่าใช้จ่ายในการตรวจเลือดและค่าวัคซีน

ระหว่างการศึกษามีผู้ป่วยหายออกจากกรศึกษาได้ เนื่องจากมีการดำเนินของโรคไตวายมากขึ้นผู้ป่วยอาจต้องเข้ารับการล้างไต หรือมีภาวะเจ็บป่วยแทรกซ้อนทำให้การศึกษาไม่สมบูรณ์

จำนวนผู้ป่วยก่อนจะเข้าศึกษามีผล HBsAg , AntiHBs antibody , AntiHBc antibody ไม่ตรงตามเกณฑ์คัดเลือกเข้ามารับการศึกษาเป็นจำนวนมาก ทำให้จำนวนผู้ที่เข้ารับการศึกษามีไม่เพียงพอตามที่คำนวณ

#### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

Chronic Renal Failure หมายถึง โรคไตวายเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆ ที่มี serum creatinine อยู่ระหว่าง 3-10 มก/ดล นานเกิน 3 เดือน , หรือไตเล็กทั้ง 2 ข้างแล้ว , หรือมี Renal Osteodystrophy

Predialysis Patient หมายถึง ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ที่ยังไม่ได้เข้ารับการล้างไตอย่างถาวร

Immunogenicity หมายถึง ความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันอาจวัดได้จากการดูระดับแอนติบอดี หรือดูการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์

Hepatitis B vaccination หมายถึง active HBV vaccine ที่ฉีดเข้าร่างกายเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน

#### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ถ้าผลการศึกษารูปออกมารว่าการฉีดวัคซีนขนาดต่ำในชั้นผิวหนังมีประสิทธิภาพสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันด้านทานได้ไม่แตกต่างหรือดีกว่าการฉีดด้วยขนาดมาตรฐานในชั้นกล้ามเนื้อ จะได้นำผลการศึกษานี้ไปใช้ในผู้ป่วยต่อไป เป็นการช่วยประหยัดงบประมาณรายจ่ายจำนวนมาก

ถ้าผลการศึกษาไม่เป็นไปตามที่คาดไว้ ก็ยังเป็นการกระตุ้นให้มีการศึกษาเรื่องนี้ โดยอาจออกแบบวิธีการศึกษาที่แตกต่างออกไป เช่น ปรับขนาดปริมาณของวัคซีน หรือระยะเวลาของการให้วัคซีน เพื่อให้ได้ผลการตอบสนองตามเป้าหมายต่อไป

เป็นการกระตุ้นให้เห็นถึงความสำคัญของการสร้างภูมิคุ้มกันด้านทานต่อผู้ป่วยกลุ่มนี้ ตั้งแต่ระยะแรก ๆ ของโรค