

## โรคติดเชื้อมั้กับภูมิแพ้ระบบหายใจในเด็ก

นวลจันทร์ ปรามพาล\*

โรคติดเชื้อมั้ระบบหายใจเป็นสาเหตุการเจ็บป่วยที่พบบ่อยที่สุดอย่างหนึ่งในเด็ก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ในขณะที่เดียวกันอุบัติการณ์ของโรคภูมิแพ้ทางระบบหายใจ เช่น โรคหืด (asthma) หรือ wheezing associated respiratory illness (WARI) หรือ reactive airway disease ก็มีแนวโน้มสูงขึ้นในปัจจุบัน โรคติดเชื้อมั้ทางเดินหายใจทำให้เกิดอาการภูมิแพ้ได้หรือไม่ หรือ ภูมิแพ้ทำให้อาการของโรคติดเชื้อมั้ระบบหายใจเป็นมากขึ้น หรือเป็นเรื้อรังได้อย่างไร เป็นเรื่องที่ได้รับความสนใจอย่างมาก ในช่วงเวลากว่า 10 ปีที่ผ่านมา มีรายงานการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโรคติดเชื้อมั้ทางเดินหายใจกับโรคหืด หรือภาวะภูมิไวเกินของหลอดลม (reactive airway disease) อย่างมากมาย นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาที่แสดง ให้เห็นว่าการติดเชื้อมั้ระบบหายใจในวัยเด็กอาจมีผลต่อเนื่องทำให้สมรรถภาพปอดต่ำกว่าปกติและมีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังเมื่อโตเป็นผู้ใหญ่ได้มากกว่าปกติ ดังนั้น ถ้าเราทราบกลไกที่โรคติดเชื้อมั้ทางเดินหายใจทำให้เกิดภูมิแพ้ หรืออาการเรื้อรังทางระบบหายใจ ก็อาจเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาและป้องกันโรคภูมิแพ้ระบบหายใจ ในเด็กได้ต่อไป

โรคติดเชื้อมั้ทางเดินหายใจที่มีรายงานว่าทำให้เกิดภูมิแพ้หรือภาวะภูมิไวเกินของหลอดลม หรือกระตุ้นให้เกิดอาการหอบหืดหรือ wheezing ในเด็กที่ปกติมาก่อน หรือในเด็กที่เป็นภูมิแพ้ก่อน ได้แก่ เชื้อไวรัสที่พบบ่อยคือ Respiratory syncytial virus (RSV) สำหรับเชื้ออื่น ๆ ที่พบได้ ได้แก่ Chlamydia pneumoniae และ Mycoplasma pneumoniae

กลไกที่เชื้อไวรัสทำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินของหลอดลม เป็นจากตัวเชื้อไวรัสที่ทำให้เยื่อทางเดินหายใจ หลุดลอก และปลายประสาทในทางเดินหายใจสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้หรือสารก่อการระคายเคืองที่สุดเข้าไปกับลมหายใจเข้า มี parasympathetic bronchoconstriction response เพิ่มขึ้น sensory C fibers ในเยื่อทางเดินหายใจ ถูกกระตุ้นมีการปล่อยสารต่าง ๆ เช่น substance P ซึ่งทำให้หลอดลมหดเกร็ง นอกจากนี้ยังทำให้เกิด inflammation ในทางเดินหายใจ และมีการปล่อย inflammatory mediators พวก cytokines ต่าง ๆ คล้ายกับที่เกิดจากการกระตุ้นหลอดลมโดยสารก่อภูมิแพ้ในโรคหืด ทั้งนี้เชื่อว่าเป็นผลจากการที่ปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันยังไม่ได้ตามปกติในเรื่องการกระตุ้น T-cells คือ T-helper type 1 (Th-1) cells ที่สร้าง interferon- $\gamma$  ซึ่งเป็น cytokine สำคัญในการกำจัดเชื้อไวรัสนั้นทำงานได้ไม่เต็มที่ ในขณะที่มี Th-2 cell response ซึ่งมีการปล่อยสาร cytokines ที่ทำให้เกิดภูมิแพ้มากกว่า การที่มี Th-2 cell response อาจเป็นจากการที่มีการกระตุ้น immune system ของทารกตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดาด้วย antigen ที่ผ่านจากแม่ไปยังทารกในครรภ์ ทำให้เด็กที่คลอดออกมาเป็นภูมิแพ้ได้ตั้งแต่ระยะแรก และการติดเชื้อมั้ไวรัสก็ทำให้มีปฏิกิริยาภูมิแพ้มากขึ้น

ในทางคลินิก ภาวะภูมิไวเกินของหลอดลมที่เกิดจากเชื้อไวรัสมักเป็นอยู่ไม่นานมาก บางรายอาจเป็นอยู่เพียง 2-3 สัปดาห์ บางรายอาจเป็นเดือนหรือหลายเดือน แต่มักไม่ทำให้เป็นโรคหืดเรื้อรัง (chronic asthma) ในเด็กที่ปกติอยู่ก่อน อย่างไรก็ตาม ถ้ามีการกระตุ้นด้วยสารก่อ

\*ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภูมิแพ้อยู่เรื่อย ๆ ในช่วงที่ติดเชื้อทางเดินหายใจ จากเชื้อไวรัส โดยเฉพาะอย่างยิ่งจาก RSV ก็อาจทำให้กลายเป็น reactive airway disease หรือโรคหืดเรื้อรังในเด็กที่มีแนวโน้มจะเป็นภูมิแพ้อยู่แล้วได้ ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้หรือสารก่อการระคายเคืองในช่วงที่มีการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจ

สำหรับ *Chlamydia pneumoniae* แม้จะพบว่าเป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจในเด็กได้ไม่บ่อย แต่จากการตรวจหาระดับ antibody ในเลือดต่อเชื้อ *Chlamydia pneumoniae* ในเด็กไทยก็พบว่า มี antibody ในระดับที่บ่งว่ามีการติดเชื้อนี้มาก่อนเป็นจำนวนมากพอควรจากการศึกษาวิจัยในต่างประเทศก็พบความชุกของการติดเชื้อ *Chlamydia pneumoniae* ได้ถึงร้อยละ 18 ในเด็กอายุต่ำกว่า 3 เดือน และมากกว่าร้อยละ 50 ในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี และพบเป็นการติดเชื้อเรื้อรังได้ ปฏิกริยาทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ *C. pneumoniae* ทำให้มีอาการของโรคหืดรุนแรงขึ้น หรือเป็น reactive airway disease หรือ late onset asthma ในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ได้ และพบว่าเด็กที่เป็นโรคหืดมากกว่าร้อยละ 50 ตรวจพบ specific IgE ต่อเชื้อ *Chlamydia pneumoniae* กลไกในการเกิดโรคภูมิแพ้ดังกล่าวเชื่อว่าสัมพันธ์กับ specific IgE ต่อเชื้อ *Chlamydia pneumoniae* คล้ายกับที่เกิดในการติดเชื้อ RSV

ในส่วนของ *Mycoplasma pneumoniae* แม้ว่าในอดีตไม่พบว่าทำให้อาการหอบในโรคหืดเป็นมากขึ้น แต่จากรายงานการศึกษาในระยะหลังพบว่า การติดเชื้อ *Mycoplasma pneumoniae* มีส่วนสำคัญในการทำให้เกิดอาการหอบหืด และอาจทำให้เป็นโรคหืดเรื้อรังได้เช่นเดียวกับ *Chlamydia pneumoniae* จากการศึกษาถึงระดับ cytokines ใน bronchoalveolar lavage fluid ของเด็กที่เป็นปอดอักเสบจากเชื้อ *Mycoplasma pneumoniae* เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และกลุ่มที่เป็นปอดอักเสบจากเชื้อ *S. pneumoniae* ก็พบว่าเด็กที่เป็นปอดอักเสบจากเชื้อ *mycoplasma* มีระดับ interleukin-4 (IL-4) และ IL-4/interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ratio สูงกว่าเด็กกลุ่มอื่นอย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่าการติดเชื้อ *Mycoplasma pneumoniae*

กระตุ้น Th-2 cell ทำให้ระดับ IL-4 สูงขึ้น ซึ่ง IL-4 จะกระตุ้นให้มีการสร้าง IgE มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่มีประวัติภูมิแพ้ในครอบครัวอยู่แล้ว การที่มี IgE เพิ่มขึ้นทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้และหลัง mediators ต่าง ๆ ทำให้เกิดการหดเกร็งของหลอดลมและการอักเสบเหมือนกับโรคหืดได้

นอกจากโรคติดเชื้ออาจทำให้เกิดโรคภูมิแพ้ทางเดินหายใจดังกล่าวมาแล้ว โรคติดเชื้ออาจช่วยป้องกันการเกิดโรคภูมิแพ้ได้ เนื่องจากพบมีโรคภูมิแพ้ในประเทศทางตะวันตก หรือประเทศที่พัฒนาแล้วมากกว่าประเทศที่กำลังพัฒนาซึ่งมีอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อมากกว่า เด็กที่ป่วยเป็นโรคหัด (measles) จะมีโอกาสเป็นโรคภูมิแพ้น้อยกว่าเด็กที่ไม่เป็นหัด เด็กที่ให้ปฏิกิริยาบวกกับ tuberculin test จะเป็นโรคหืดและโรคภูมิแพ้อื่น ๆ น้อยกว่าพวกที่ให้ผลลบกับ tuberculin test เด็กที่เติบโตในฟาร์มเป็น allergic rhinitis และโรคหืดน้อยกว่าเด็กอื่น ๆ

การติดเชื้อในทางเดินอาหารทั้งจากแบคทีเรียและ parasite ก็พบว่าทำให้อุบัติการณ์ของโรคภูมิแพ้ลดลง เด็กที่ได้รับ endotoxin จำนวนมากพอควรก็มักไม่ถูกกระตุ้นด้วย aeroallergens นอกจากนี้ยังมีหลักฐานยืนยันทางอ้อมว่า การที่เด็กได้รับเชื้อต่างๆเข้าไปอาจกระตุ้นปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันให้มีการพัฒนาเต็มที่โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Th 1 cells จากข้อมูลดังกล่าวนำไปสู่สมมติฐานของความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคภูมิแพ้กับโรคติดเชื้อที่เรียกว่า "Hygiene hypothesis" คือเด็กที่มีสุขอนามัยดีไม่เคยเป็นโรคติดเชื้อมาก่อนเลยจะมีโอกาสเป็นโรคหืดหรือโรคภูมิแพ้ทางเดินหายใจมากกว่าเด็กที่เคยติดเชื้อดังกล่าว ทั้งนี้อาจเป็นเพราะการติดเชื้อหัด เชื้อแบคทีเรีย และ parasite จะกระตุ้น Th-1 cell ให้มีการสร้าง interferon- $\gamma$  ทำให้ปฏิกิริยาตอบสนองทางด้าน Th-2 cell ที่จำเป็นสำหรับการสร้าง IgE จาก B cells ลดน้อยลง ซึ่งจะส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้หรือภูมิไวเกินเรื้อรังของหลอดลม (chronic airway hyperresponsiveness) ลดลงด้วย อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า แม้ว่า endotoxin อาจช่วยป้องกันการเกิดภูมิแพ้และโรคหืดได้

แต่ถ้าได้รับ endotoxin ในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาตอบสนองกับ aeroallergen ด้วย IgE อยู่แล้ว จะทำให้ปฏิกิริยาภูมิแพ้เป็นมากขึ้นได้ นอกจากนี้ยังพบว่า การตอบสนองต่อการติดเชื้อหรือ endotoxin ดังกล่าว เกี่ยวข้องกับ genetic background ของผู้ป่วยอีกด้วย

โดยสรุปโรคติดเชื้อระบบหายใจจากเชื้อไวรัส และ atypical pathogens เช่น *Mycoplasma pneumoniae* และ *Chlamydia pneumoniae* เป็นตัวกระตุ้นหรือเป็นสาเหตุให้เกิดโรคภูมิแพ้และโรคหืดได้ แต่การติดเชื้ออื่น ๆ เช่น โรคหัด วัณโรค แบคทีเรีย และ parasite ในทางเดินอาหารอาจช่วยป้องกันการเกิดโรคภูมิแพ้ได้ การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ biological และ immunological effect ของการติดเชื้อมีแนวโน้มที่จะนำไปสู่ความรู้ความเข้าใจเรื่อง gene กับ environment มากขึ้น และอาจนำไปสู่การป้องกันโรคภูมิแพ้ได้ในอนาคต

#### อ้างอิง

1. Angelakou V, Bitsori M, Galanakis E. Asthma and early childhood infectious disease. Infection is trigger rather than cause. *BMJ* 2001 Jul; 323(7305): 164
2. Emre U, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, Sehachter J. The association of *Chlamydia pneumoniae* infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994 Jul; 148(7): 727 - 32
3. Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR. Detection of anti-*Chlamydia pneumoniae* IgE in children with reactive airway disease. *J Infect Dis* 1995 Jul; 172(1): 265 - 7
4. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001 Aug; 56(8): 589 - 95
5. Hogg JC. Role of latent viral infections in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Nov 15; 164(10 Pt 2): S71 - 5
6. Johnston SL. Influence of viral and bacterial respiratory infections on exacerbations and symptom severity in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 16: 88 - 9
7. Johnston ID. Effect of pneumonia in childhood on adult lung function. *J Pediatr* 1999 Aug; 135 (2 Pt2): 33 - 7
8. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics* 2001 Oct; 108(4): E69
9. Koh YY, Park Y, Lee HJ, Kim CK. Levels of interleukin - 2, interferon -  $\gamma$  and interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. *Pediatrics* 2001 Mar; 107(3): E39
10. Leynaert B, Neukirch C, Jarvis D, Chinn S, Burney P, Neukirch F. Does living on a farm during childhood protect against asthma, allergic rhinitis and atopy in adulthood? *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Nov 15; 164 (10 Pt 1): 1829 - 34
11. Martinez FD. Role of respiratory infection in onset of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999 Jun; 29 (Suppl 2): 53 - 8
12. Martinez FD. Links between pediatric and adult

- asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 May; 107(5 Suppl): S449 - 55
13. Martinez FD. The coming - of - age of the hygiene hypothesis. *Respir Res* 2001; 2(3): 129 - 32
14. Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community - acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001 May; 32(9): 1281 - 9
15. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, Mcelroy P, Custovic A, Woodcock A, Pritchard D. Independent effect of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia : a nested case-control study. *Lancet* 2001 Nov 3; 358 (9292): 1493 - 9
16. Shaheen SO, Barker DJ, Holgate ST. Do lower respiratory tract infections in early childhood cause chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1995 May; 151(5): 1649 - 2
17. Shehab ZM. *Mycoplasma* infections. In Taussig LM, Landau LI, eds. *Pediatric respiratory medicine*. St. Louis : Mosby, 1999: 734 - 42
18. Sunakorn P, Suwanjutha S, Nawanoparatkul S, et al. Respiratory syncytial virus and wheezing associated lower respiratory infections in children. (A preliminary report). *Thai Pediatric Journal* 2000; 7(3): 217 - 20
19. Vichyanond P, Jirapongsananuruk O, Visitsuntorn N, Tuchinda M. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC (International study for asthma and allergy in children) questionnaires. *J Med Assoc Thai* 1998 Mar; 81(3): 175 - 84
20. Welliver RC. Immunologic mechanisms of virus-induced wheezing and asthma. *J Pediatr* 1999 Aug; 135(2 Pt 2): 14 - 20

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย