

วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอี

12

โอฬาร พรหมลิขิต

บทนำ

โรคไข้สมองอักเสบเจอีเป็นโรคที่มีอัตราตายและความพิการตามมาสูง ส่วนใหญ่มักจะเป็นในเด็ก เชื่อก่อนโรคได้แก่ไวรัส Japanese encephalitis (JE) ซึ่งเป็น arbovirus จัดอยู่ใน family Flaviviridae, genus Flavivirus โดยมียุงรำคาญ *Culex tritaeniorhynchus* เป็นพาหะนำโรค โรคนี้พบในเขตเมืองน้อยกว่าชนบท มีอัตราตายร้อยละ 10-35 และมีอัตราการเกิดความพิการตามมาสูงถึงร้อยละ 30-50¹⁻³

โรคไข้สมองอักเสบเจอี

ระบาดวิทยา

ตั้งแต่ปลายคริสต์ศตวรรษที่ 18 มีการระบาดใหญ่ของโรคไข้สมองอักเสบเจอีในประเทศญี่ปุ่น โดยในปี พ.ศ. 2468 สามารถแยกเชื้อไวรัสเจอีได้เป็นครั้งแรกจากสมองของผู้ป่วยชายอายุ 19 ปีที่มีอาการสมองอักเสบและเสียชีวิตในกรุงโตเกียว ต่อมาสามารถแยกเชื้อไวรัสได้จากยุง *Culex* และมีรายงานการระบาดของโรคไข้สมองอักเสบเจอีในประเทศต่างๆ ในทวีปเอเชีย ซึ่งนับเป็นปัญหาที่สำคัญที่สุดในบรรดาโรคไข้สมองอักเสบที่เกิดจากไวรัสที่มีแมลงเป็นพาหะ

สำหรับประเทศไทย พบการระบาดครั้งแรกในปี พ.ศ. 2512 ที่จังหวัดเชียงใหม่ หลังจากนั้นมีการพบผู้ป่วยเรื่อยๆ และมีการระบาดใหญ่เป็นครั้งคราว สามารถพบผู้ป่วยโรคนี้ได้บ่อยทางภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ รองลงมาได้แก่ ภาคกลางและภาคใต้ ตามลำดับ ในอดีตการระบาดมีอัตราสูงถึง

2,000 คนต่อปี ปัจจุบันพบผู้ป่วยโรคไข้สมองอักเสบเจอีน้อยลง เนื่องจากมีการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอีในเด็กทั่วประเทศ⁴⁻⁶ ในปี พ.ศ. 2552 สำนักระบาดวิทยาได้รับรายงานผู้ป่วยโรคไข้สมองอักเสบเจอีรวมทั้งสิ้น 543 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 0.86 ต่อแสนประชากร จำแนกเป็นโรคไข้สมองอักเสบเจอีจำนวน 106 ราย (ร้อยละ 19.52) คิดเป็นอัตราป่วย 0.17 ต่อแสนประชากร ไม่มีรายงานผู้เสียชีวิต ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 15 ปี พบผู้ป่วยสูงสุดในกลุ่มอายุ 0-4 ปี คิดเป็นอัตราป่วย 1.1 ต่อแสนประชากร รองลงมาคือกลุ่มอายุ 5-9 ปี มากกว่า 15 ปี และ 10-14 ปี โดยมีอัตราป่วย 0.3, 0.09 และ 0.08 ต่อแสนประชากรตามลำดับ กระจายอยู่ทุกภูมิภาคของประเทศ⁷

พยาธิกำเนิด

ไวรัสเจอีมักก่อให้เกิดโรคในสัตว์เป็นส่วนใหญ่ คนติดโรคนี้โดยบังเอิญและมีอัตราส่วนของการเกิดโรคต่อการติดเชื้ออยู่ระหว่าง 1 : 300 ถึง 1 : 1000 วงจรการติดต่อเริ่มจากการติดเชื้อในสัตว์เช่น นก ม้า หมู วัว ควาย แพะ แกะ สุนัข โดยจะตรวจพบเชื้อไวรัสในกระแสเลือดของสัตว์อยู่ระยะ เวลาหนึ่งแล้วหมดไป เมื่อยุงกัดกินเลือดสัตว์ขณะที่มีเชื้ออยู่ ไวรัสจะเข้าไปเพิ่มจำนวนในยุง เชื้อไวรัสบางส่วนอาจไปที่รังไข่ยุง ทำให้ยุงที่เกิดใหม่มีเชื้อตั้งแต่เกิด เมื่อยุงที่มีเชื้อมากัดสัตว์ที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อนก็จะสามารถแพร่เชื้อในสัตว์นั้นได้ สามารถตรวจพบเชื้อไวรัสในลูกหมูที่ติดเชื้อได้นานกว่าสัตว์อื่น หมูจึงเป็นแหล่งแพร่เชื้อที่สำคัญมาสู่คน ระยะฟักตัวของโรคในคนอยู่ระหว่าง 5-15 วัน¹⁻³

อาการทางคลินิก^{8,9}

การติดเชื้อไวรัสเจอีส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ (inapparent infection) หรืออาจเป็น aseptic meningitis ในรายที่รุนแรงจะแสดงอาการแบบสมองอักเสบ (encephalitis) โดยมีลักษณะอาการแบ่งเป็น 3 ระยะดังนี้

1. Prodromal stage ในระยะนี้ผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูงร่วมกับอาการอ่อนเพลีย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ระยะนี้กินเวลาประมาณ 1-6 วัน

2. Acute encephalitic stage ผู้ป่วยยังคงมีไข้และเริ่มมีอาการระคายเคืองของเยื่อหุ้มสมอง มีการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกตัว มีอาการชักเกร็ง สามารถตรวจพบ pyramidal tract signs, flaccid paralysis และพบ deep tendon reflex ลดลงได้ร้อยละ 10 อาจพบอัมพาตครึ่งซีกและความผิดปกติของเส้นประสาทสมองได้ ระยะที่ 1 และ 2 ของโรคมักกินเวลาไม่เกิน 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักเสียชีวิตในระยะนี้

3. Late stage and sequelae ในระยะนี้ไข้จะลดลง อาการทางสมองจะคงที่หรือดีขึ้น ผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระยะนี้มักเกิดจากโรคแทรกซ้อนที่ตามมา

ลักษณะของโรคดังกล่าวไม่สามารถแยกจากการติดเชื้อไวรัสอื่นในสมองได้ และต้องวินิจฉัยแยกโรคจากเชื้อสาเหตุอื่นที่มาด้วยอาการทางสมองเช่น เชื้อแบคทีเรีย ริกเกตเซีย เชื้อรา และพยาธิ เนื่องจากเชื้อเหล่านี้มียารักษาจำเพาะ⁴

ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาเช่น ปอดอักเสบจากการสำลัก โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด แผลในกระเพาะอาหาร กลุ่มอาการของความผิดปกติในการหลั่ง antidiuretic hormone (SIADH)

ในรายที่มีอาการรุนแรงมักเสียชีวิตในสัปดาห์แรกของโรค ส่วนที่รอดชีวิตมักมีความพิการตามมา เช่น อากาอัมพาตของแขนขา สติปัญญาต่ำลง พุดไม่ได้ มีความผิดปกติทางด้านพฤติกรรมและอารมณ์

บุคลิกภาพเปลี่ยนไป บางรายกลายเป็นโรคลมชัก เป็นต้น^{4,9}

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยอาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจนับเม็ดเลือดมักพบว่ามีจำนวนเม็ดเลือดขาวและค่าร้อยละของนิวโทรฟิลเพิ่มขึ้นในระดับปานกลางถึงสูงมาก การตรวจน้ำไขสันหลังส่วนใหญ่จะพบว่า น้ำไขสันหลังมีลักษณะใส ไม่มีสี ความดันของน้ำไขสันหลังอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีเซลล์เม็ดเลือดขาวได้ตั้งแต่ 10-1,000 เซลล์/ลบ.มม. ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิดโมโนนิวเคลียร์เซลล์ ในระยะแรกของการโรคอาจไม่พบเซลล์ในน้ำไขสันหลังหรืออาจพบนิวโทรฟิลเด่นได้ โปรตีนมักสูงกว่าปกติเล็กน้อย ระดับน้ำตาลมักอยู่ในเกณฑ์ปกติเมื่อเทียบกับระดับน้ำตาลในเลือด⁹ การวินิจฉัยโดยอาศัยอาการทางคลินิกอย่างเดียวไม่ค่อยน่าเชื่อถือ เนื่องจากมีการติดเชื้ออีกหลายชนิดที่ทำให้มีอาการทางสมองคล้ายกับการติดเชื้อไวรัสเจอี การวินิจฉัยเพื่อยืนยันยังจำ เป็นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมได้แก่การตรวจทางซีโรโลยีเพื่อหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อไวรัสเจอี การตรวจหาแอนติเจนด้วยวิธีต่างๆ การแยกเชื้อไวรัสเจอี (viral isolation) เป็นต้น องค์การอนามัยโลกได้กำหนดเกณฑ์การให้การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเจอีดังนี้¹⁰

1. JE virus-specific IgM antibody ให้ผลบวกในน้ำไขสันหลังหรือซีรัมที่เก็บตรวจหลังจาก เริ่มมีไข้ 7 วันไปแล้ว ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2522 สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์ทหาร (AFRIMS) ได้ค้นพบวิธีการตรวจ anti-JE IgM และ IgG ในน้ำไขสันหลังและในซีรัมด้วยวิธี ELISA ทำให้สามารถให้การวินิจฉัยผู้ป่วยจากการตรวจ anti-JE IgM ในน้ำไขสันหลังเมื่อแรกรับได้ถึงร้อยละ 80 และสามารถทราบผลภายใน 5 ชั่วโมง¹¹

2. JE virus antigens ให้ผลบวกจากการตรวจเนื้อเยื่อด้วยวิธี immunohistochemistry

3. JE virus genome ให้ผลบวกจากการตรวจซีรัม พลาสมา เลือด น้ำไขสันหลัง หรือเนื้อเยื่อด้วย

วิธี reverse transcriptase polymerase chain reaction (PCR) หรือโดยวิธีการตรวจทางชีวโมเลกุลอื่นๆ

4. สามารถแยกเชื้อไวรัสเจอีได้จากซีรัม พลาสมา เลือด น้ำไขสันหลัง หรือเนื้อเยื่อ

5. มีการเพิ่มขึ้น 4 เท่าหรือมากกว่าของ JE virus-specific IgG antibody ในซีรัมที่ตรวจด้วยวิธี hemagglutination inhibition (HI) หรือวิธี plaque reduction neutralization assay (PRNT) โดยจะต้องเก็บซีรัมสองครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 14 วัน (acute และ convalescent sera) การแปลผลจากการตรวจด้วยวิธีนี้จะต้องแปลผลร่วมกับการตรวจยืนยันด้วยวิธีอื่นเนื่องจากอาจมี cross reactivity จากไวรัสตัวอื่นที่อยู่ในกลุ่ม Flavivirus ซึ่งอาจทำให้การแปลผลเกิดข้อผิดพลาดขึ้นได้ การวินิจฉัยด้วยวิธีนี้อาจมีประโยชน์น้อยในแง่ของความรวดเร็วและความแน่นอนในการวินิจฉัย⁴

การรักษา

การรักษาเป็นเพียงการรักษาตามอาการ ที่สำคัญคือ ลดอาการบวมของสมอง ดูแลระบบทางเดินหายใจ ให้ยาระงับชัก บางรายอาจจำเป็นต้องให้ mannitol เพื่อควบคุมความดันในกระโหลกศีรษะ¹⁰ การใช้ dexamethasone ในขนาดสูงเพื่อลดการบวมของสมองในผู้ป่วยไข้สมองอักเสบเจอี พบว่าไม่สามารถลดอัตราการตายและอัตราการฟื้นจากโรคได้¹²

มีรายงานจากการศึกษาแบบ controlled clinical trials ขนาดเล็กเกี่ยวกับ Neutralizing murine monoclonal antibodies ซึ่งผลิตในประเทศจีน นำมาใช้รักษาผู้ป่วยไข้สมองอักเสบเจอี พบว่าการรักษาดังกล่าวให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น¹³

จากการศึกษาแบบทดลองในลิงพบว่า interferon ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสเจอีได้ผลดี และจากการศึกษาแบบ uncontrolled series เกี่ยวกับผลการรักษาผู้ป่วยไข้สมองอักเสบเจอีจำนวน 14 รายด้วย recombinant interferon-alpha พบว่ามีผู้ป่วย 13 รายที่รอดชีวิต^{14,15} แต่จากการศึกษาแบบ randomized double-blind

placebo-controlled trial ของเด็กที่ป่วยเป็นโรคไข้สมองอักเสบเจอีในประเทศเวียดนามพบว่า การรักษาด้วย interferon alpha 2a ไม่เปลี่ยนแปลงผลของการรักษา¹⁶ สำหรับยาอื่นๆ เช่น ribavirin และ salicylates นั้นมีข้อมูลเฉพาะในหลอดทดลองแต่ยังไม่มีการใช้จริงในทางคลินิก¹⁰

การป้องกัน¹⁷

โรคนี้มีอัตราตายและความพิการสูง การป้องกันจึงมีความสำคัญ สามารถทำได้โดย

1. ควบคุมพาหะนำโรค เช่น ทำลายแหล่งเพาะพันธุ์ยุง
2. ควบคุม amplifying host
3. ระวังไม่ให้ถูกยุงกัด
4. ฉีดวัคซีนป้องกันโรค

วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอี

วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอี (JEV) เริ่มมีการพัฒนามาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2473 ในประเทศรัสเซีย และญี่ปุ่น วัคซีนรุ่นแรกได้แก่วัคซีนชนิดเชื้อตายที่เพาะเลี้ยงในสมองหนูและฆ่าเชื้อด้วยฟอร์มาลินระหว่างสงครามโลกครั้งที่สอง วัคซีนชนิดนี้ถูกผลิตและพัฒนาต่อในประเทศสหรัฐ อเมริกาและใช้ฉีดให้กับทหารในกองทัพเรื่อยมา แต่วัคซีนดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไม่ดี จึงหยุดใช้วัคซีนชนิดนี้ในปี พ.ศ. 2495 ต่อมาได้เพิ่มกระบวนการทำให้วัคซีนบริสุทธิ์ขึ้นเพื่อป้องกันผลแทรกซ้อนจากการปนเปื้อนของเนื้อเยื่อสมองหนู และได้รับการพัฒนาต่อเรื่อยมาจนกระทั่งมีใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน¹⁰

วัคซีนในรุ่นถัดมาผลิตโดยเพาะเลี้ยงไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยงเพื่อให้วัคซีนมีความปลอดภัยมากขึ้น และวัคซีนชนิดเชื้อเป็นก็นำมาทำให้อ่อนฤทธิ์ลงแต่ยังมีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันซึ่งเริ่มพัฒนาและมีใช้ในประเทศจีน ต่อมาจึงมีการใช้อย่างแพร่หลายใน

หลายประเทศ ปัจจุบันมีการผลิตวัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอีโดยใช้เทคนิคทางพันธุวิศวกรรมและอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัย

รายละเอียดและส่วนประกอบ

วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอีมีสองชนิดคือ

1. วัคซีนชนิดเชื้อตาย (Inactivated vaccine)

1.1 เพาะเลี้ยงเชื้อในสมองหนู (Inactivated mouse brain JEV) เป็นวัคซีนที่ใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบันและอยู่ในแผนสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศไทย วัคซีนชนิดนี้ฆ่าเชื้อไวรัสด้วยฟอร์มาลินและผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์ มีทั้งชนิดน้ำและชนิดผงแห้งได้แก่

- สายพันธุ์ Nakayama ชนิดฉีดผลิตโดย Cosma medical ปริมาณ 0.5 มล./โดส สำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 3 ปี และ 1 มล./โดส สำหรับเด็กอายุมากกว่า 3 ปี มีชื่อการค้าคือ DS Japanese Encephalitis vaccine

- สายพันธุ์ Beijing ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม ปริมาณ 0.25 มล./โดส สำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 3 ปี และ 0.5 มล./โดส สำหรับเด็กอายุมากกว่า 3 ปี มีชื่อการค้าคือ JE (Beijing)-GPO vaccine

1.2 เพาะเลี้ยงเชื้อในเซลล์เพาะเลี้ยง (Inactivated cell culture-derived JEV)

- จากสายพันธุ์ SA14-14-2 เตรียมจาก hamster kidney cell โดยใช้ฟอร์มาลินฆ่าเชื้อ

ผลิตในประเทศจีน ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

- จากสายพันธุ์ SA14-14-2 เตรียมจาก vero cell ผลิตโดยบริษัท Intercell ขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาและหลายประเทศในยุโรป มีชื่อการค้าคือ IXIARO คาดว่าวัคซีนชนิดนี้จะถูกนำมาจำหน่ายในประเทศไทยในไม่ช้า

2. วัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลง (Live-attenuated vaccine)

2.1 เพาะเลี้ยงในเซลล์เพาะเลี้ยง ขึ้นทะเบียนครั้งแรกในประเทศจีน ผลิตจากเชื้อไวรัสสายพันธุ์ SA14-14-2 เพาะเลี้ยงใน primary hamster kidney cells (PHK) จำหน่ายในประเทศไทยโดยบริษัท Biogenetech มีชื่อการค้าว่า CD.JE VAX

2.2 ผลิตโดยใช้เทคนิคพันธุวิศวกรรม เป็นวัคซีนที่พัฒนาโดยบริษัท Acambis โดยการตัดยีนส่วน PrM และ E ของไวรัสไข้สมองอักเสบเจอีสายพันธุ์ SA14-14-2 ใส่เข้าไปแทนที่ยีน PrM และ E ของไวรัสไข้เหลืองสายพันธุ์ 17D เพื่อให้ได้ไวรัสที่มี structural protein เหมือนไวรัสไข้สมองอักเสบเจอี และมี non-structural protein เหมือนไวรัสไข้เหลือง วัคซีนชนิดนี้เป็นวัคซีนต้นแบบให้กับวัคซีนในกลุ่ม Flavivirus อื่นๆ เช่น วัคซีนไข้เลือดออกชนิด Chimeri Vax มีชื่อการค้าว่า IMOJEV ซึ่งคาดว่าจะมีใช้ในประเทศไทยเร็วๆ นี้

วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอีที่ปัจจุบันมีใช้ในประเทศไทย ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบเจอีที่มีใช้ในประเทศไทย		
	วัคซีนชนิดเชื้อตาย เพาะเลี้ยงในสมองหนู	วัคซีนชนิดเชื้อเป็น เพาะเลี้ยงในเซลล์เพาะเลี้ยง
สายพันธุ์ในวัคซีน	Nakayama และ Beijing	SA14-14-2
ชื่อการค้า	DS JEV (Nakayama) JEV-GPO (Beijing)	CD.JE VAX

วิธีเก็บ

Inactivated mouse brain JEV ชนิดน้ำที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมเก็บที่ 2-8° ซ. ห้ามแช่แข็ง ชนิดผงแห้ง (lyophilized) เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า -10° ซ. หรือแช่แข็ง วัคซีนทั้งสองชนิดไม่ให้ถูกแสงสว่าง

Live-attenuated JEV เก็บที่ 2-8° ซ. ห้ามแช่แข็ง

ขนาดและวิธีใช้

ขนาดและวิธีใช้ ดังแสดงในตารางที่ 2

สามารถใช้ Live-attenuated JEV แทน Inactivated mouse brain JEV ได้ ทั้งการฉีดชุดแรก และการฉีดเข็มกระตุ้นกรณีที่เคยได้ Inactivated mouse brain JEV มาก่อนและต้องการฉีด Live-attenuated JEV ต่อให้ครบ

แนะนำให้ฉีดดังตารางที่ 3

ประสิทธิภาพ

Inactivated mouse brain JEV กรณีฉีด 2 โดส จะมีภูมิคุ้มกันร้อยละ 94¹⁹ และมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคร้อยละ 80-91^{20,21} หลังฉีดเข็มกระตุ้นจะมีภูมิคุ้มกันร้อยละ 90-100^{22,23} จากการศึกษาในประเทศไทย วัคซีนจากทั้ง Nakayama และ Beijing ให้ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไม่แตกต่างกัน^{20,21}

Live-attenuated JEV จากการศึกษาในเด็กไทย 150 คน พบว่ามีอัตรา seroconversion ร้อยละ 89.3 และ 95.0 ที่ 30 และ 90 วันหลังจากฉีดโดสแรก และร้อยละ 100 หลังจากฉีดโดสสอง เมื่อติดตามปีที่ 2 พบว่าอาสาสมัครยังคงมีระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสเจอีร้อยละ 99²² จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า วัคซีนมีประสิทธิภาพร้อยละ 99.3 และ 96.5 ที่ 12-15 เดือน และ 5 ปี ภายหลัง

ตารางที่ 2 ขนาดและวิธีการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้มองอักษะเจอี

	วัคซีนชนิดเชื้อตาย เพาะเลี้ยงในสมองหนู*	วัคซีนชนิดเชื้อเป็น เพาะเลี้ยงในเซลล์เพาะเลี้ยง
ตารางการฉีด	เริ่มฉีดที่อายุ 12-18 เดือน เข็มที่ 2 ห่างจากเข็มแรก 1-4 สัปดาห์ เข็มกระตุ้นห่างจากเข็มแรก 1 ปี	เริ่มฉีดเมื่ออายุ 9-12 เดือน เข็มกระตุ้นห่างจากเข็มแรก 3-12 เดือน
วิธีการฉีด	Beijing 0.5 มล. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง Nakayama 1 มล. ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง อายุน้อยกว่า 3 ปี ให้ฉีดครั้งโดส	0.5 มล. ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในทุกช่วงอายุ

หมายเหตุ :

- * 1. อาจพิจารณาฉีดกระตุ้นซ้ำอีก 1 โดส (โดสที่ 4) ห่างจากโดสที่ 3 อย่างน้อย 3-5 ปี ไม่ควรให้เกิน 5 โดสตลอดชีวิต เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงทางระบบประสาท
- 2. วัคซีนชนิด Nakayama และ Beijing สามารถใช้ทดแทนกันได้

ตารางที่ 3 ข้อเสนอแนะในการฉีด Live-attenuated JEV ในกรณีได้รับ Inactivated mouse brain JEV มาก่อน

ประวัติการได้รับวัคซีน Inactivated JEV	ข้อเสนอแนะในการให้ Live-attenuated JEV
• ไม่เคย	2 เข็ม ห่างกัน 3-12 เดือน
• 1 เข็ม	2 เข็ม ห่างกัน 3-12 เดือน
• 2-3 เข็ม	1 เข็ม ห่างจากเข็มสุดท้าย 1 ปี
• มากกว่าหรือเท่ากับ 4 เข็ม	ไม่จำเป็นต้องฉีด

(จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18)

การฉีดวัคซีน 1 โด๊ส^{23,24} และมีประสิทธิภาพร้อยละ 95-100 ภายหลังการฉีดวัคซีน 2 โด๊ส²⁵

สำหรับวัคซีนใหม่ที่จะมีจำหน่ายในประเทศไทยเร็วๆ นี้ได้แก่ วัคซีน IXIARO ซึ่งเป็น Inactivated cell culture-derived JEV แนะนำให้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในวันที่ 0, 28 และฉีดกระตุ้นอีกครั้งที่ 1 ปี จากการศึกษาใน phase III พบว่าในอาสาสมัครผู้ใหญ่จะมีภูมิคุ้มกันในระดับที่ป้องกันโรคได้ร้อยละ 83, 53 และ 48 ภายหลังฉีดวัคซีน โด๊สที่สองเป็นเวลา 6 เดือน 1 ปี และ 2 ปี ตามลำดับ และเมื่อฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้น พบว่าภูมิคุ้มกันสูงขึ้นในระดับที่ป้องกันโรคได้ร้อยละ 100 ในกรณีที่ได้รับวัคซีนชนิดนี้เพียงเข็มเดียว จะมีภูมิคุ้มกันเพียงพอที่จะป้องกันโรคได้ร้อยละ 9 ภายหลังได้รับวัคซีนไปแล้วนาน 6 เดือน แต่เมื่อได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นห่างจากเข็มแรก 11 เดือน ภูมิคุ้มกันจะสูงขึ้นเป็นร้อยละ 99 ดังนั้นในรายที่ได้รับวัคซีนชุดแรกไม่ครบตามกำหนด แนะนำให้ฉีดเข็มกระตุ้นอย่างน้อยไม่เกิน 11 เดือนนับจากเข็มแรก จากการศึกษาพบว่าวัคซีนมีความปลอดภัย²⁶ ข้อมูลในเด็กยังอยู่ระหว่างการศึกษาระหว่างการศึกษา

สำหรับวัคซีนชนิด ChimerivaxJE (IMOJEV) มีข้อมูลการศึกษาทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ พบว่าวัคซีนมีความปลอดภัยและก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ดีในทุกกลุ่มอายุ โดยพบว่าอาสาสมัครผู้ใหญ่ได้รับวัคซีนเพียง 1 เข็ม จะมีภูมิคุ้มกันในระดับที่สามารถป้องกันโรคได้ร้อยละ 99.1 และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นไม่ด้อยไปกว่าวัคซีนชนิดเชื้อตายที่ทำจากสมองหนูจำนวน 3 เข็ม (ร้อยละ 95.1) วัคซีนชนิดนี้สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้อย่างรวดเร็ว พบว่าร้อยละ 93.6 ของอาสาสมัครจะมีภูมิคุ้มกันในระดับที่สามารถป้องกันโรคได้ภายใน 14 วันหลังฉีดวัคซีน ดังนั้นการฉีดวัคซีนชนิดนี้เพียง 1 ครั้ง อาจเพียงพอในการป้องกันโรคในผู้ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีการระบาดของไวรัสเจอี^{27,28} อย่างไรก็ตามพบว่ามีอาสาสมัครเด็กบางรายไม่มีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นหลังการฉีดวัคซีน 1 เข็ม²⁸ คงต้องติดตามผลการศึกษาต่อไปว่า การฉีดวัคซีนชนิดนี้เพียง 1 เข็มเพียงพอหรือไม่

ในการป้องกันโรคทั้งในพื้นที่ที่มีการระบาดและไม่ใช่อะไรก็ตามของโรค

ปฏิบัติกริยา

Inactivated mouse brain JEV มีรายงานปฏิบัติกริยาเฉพาะที่ เช่น ปวด บวม แดงบริเวณที่ฉีด วัคซีนร้อยละ 23 ปฏิบัติกริยาทั่วไป เช่น ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว คลื่นไส้ อาเจียน พบร้อยละ 13 บางรายอาจมีผื่นลมพิษหรือ angioedema ในเวลาเป็นนาทีถึง 2 สัปดาห์ ภายหลังการฉีดวัคซีนพบประมาณร้อยละ 0.2-0.6 ซึ่งมักเกิดหลังฉีดเข็มสอง^{29,30} การมีผื่นลมพิษไม่ถือเป็นข้อห้ามในการฉีดโด๊สถัดไปหากไม่ใช่ปฏิบัติกริยาชนิดเฉียบพลัน แต่ให้เฝ้าสังเกตอาการภายหลังการฉีดอย่างใกล้ชิด มีอัตราการเกิดสมองอักเสบเฉียบพลัน 1:50-75,000 ถึง 1: 1 ล้าน วัคซีนชนิดนี้มีความปลอดภัยก่อนข้างสูงในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

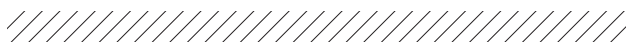
Live-attenuated JEV วัคซีนมีความปลอดภัยสูง อาจทำให้เกิดไข้ได้ร้อยละ 9.3 ผื่นร้อยละ 6.7 ไม่มีรายงานการเกิดภาวะ hypersensitivity หรือผลข้างเคียงทางระบบประสาท¹⁸

ข้อบ่งชี้

1. เด็กไทยทุกคนที่อายุมากกว่า 12-18 เดือนขึ้นไป
2. นักท่องเที่ยวที่มีอายุเกิน 1 ปีและจะเดินทางมายังประเทศในทวีปเอเชียรวมทั้งประเทศไทย นานเกิน 1 เดือน แนะนำให้ฉีดวัคซีนให้ครบอย่างน้อย 10 วันก่อนเดินทาง เพื่อให้มีระดับภูมิคุ้มกันสูงพอในการป้องกันโรคและจะได้เฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น วัคซีนที่แนะนำได้แก่ Inactivated mouse brain JEV ฉีด 3 โด๊สในวันที่ 0, 7 และ 30 กรณีเร่งด่วน อาจฉีดในวันที่ 0, 7 และ 14³¹

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

1. หญิงตั้งครรภ์
2. ภาวะเจ็บป่วยเฉียบพลัน
3. มีประวัติแพ้วัคซีน
4. ห้ามฉีด Live-attenuated JEV ในผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากสาเหตุต่างๆ
5. กรณีเจ็บป่วยเรื้อรังเช่น โรคตับ โรคไต โรคหัวใจ ซึ่งอยู่ในระยะรุนแรง หรือมีภาวะชกภายใน 1 ปี ให้อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์

**เอกสารอ้างอิง**

1. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Japanese encephalitis. In: Dupont HL, Steffen R, editors. Textbook of Travel Medicine and Health. 2nd ed. Hamilton: B.C. Decker Inc.; 2001. p.312-4.
2. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Diseases caused by arboviruses: dengue haemorrhagic fever and Japanese B encephalitis. Med J Aust. 1994;160:22-6.
3. Thisyakorn U, Thisyakorn C. Studies on Flaviviruses in Thailand. In: Miyai K, Ishikawa E, editors. Progress in Clinical Biochemistry: Proceedings of the 5th Asian-Pacific Congress of Clinical Biochemistry; 1991 Sept 29-Oct 4; Kobe, Japan. Amsterdam: Excerpta Medica; 1992. p.985-7.
4. อุษา ทิสยากร. ไข้มองอักเสบจากเชื้อไวรัสแจแปนนีส. ใน: อุษา ทิสยากร, จุล ทิสยากร, บรรณาธิการ. กุมารเวชศาสตร์เขตร้อน. กรุงเทพฯ: ดีไซร์ จำกัด; 2536. น.89-97.
5. สุจิตรา นิมมานนิตย์, อุษา ทิสยากร, อนันต์ นิสาลักษณ์, Hoke CH, Gingrich J, Leake E. Outbreak of Japanese encephalitis-Bangkok Metropolis. รายงานการเฝ้าระวังโรคประจำสัปดาห์. 2527;15:573-6.
6. วรณี ลิ้มปิติกุล, อุษา ทิสยากร. การติดเชื้อ Japanese Encephalitis Virus ที่โรงพยาบาลสงขลา. วารสารวิชาการเขต 12. 2541;9:65-71.
7. สมบุญ เสนาะเสียง, อัญชนา วากัส, ฐิติพงษ์ ยิ่งยง. Situation of encephalitis and Japanese B Encephalitis, Thailand, 2009. Weekly Epidemiological Surveillance Report. 2010;41:33-5.
8. อุษา ทิสยากร, สุจิตรา นิมมานนิตย์. Viral meningitis และ encephalitis ในเด็ก. วารสารโรคติดเชื้อและยาด้านจุลชีพ. 2528;2:6-10.
9. Thisyakorn U, Nimmanitya S. Japanese encephalitis in Thai children, Bangkok, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1985;16:93-7.
10. Halstead SB, Jacobson J. Japanese encephalitis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Elsevier Inc.; 2008. p.311-52.
11. Burke DS, Nisalak A, Ussery MA. Antibody capture immunoassay detection of Japanese encephalitis virus immunoglobulin M and G antibodies in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol. 1982;16:1034-42.
12. Hoke CH Jr, Vaughn DW, Nisalak A, Intralawan P, Poolsuppasit S, Jongsawas V, et al. Effect of high-dose dexamrthasone on the outcome of acute encephalitis due to Japanese encephalitis virus. J Infect Dis. 1992;165:631-7.
13. Ma WY, Jiang SZ, Zhang MJ, et al. Preliminary observations on treatment of patients with Japanese B encephalitis with monoclonal antibody. J Med Coll PLA. 1992;7:299-302.
14. Harinasuta C, Nimmanitya S, Thisyakorn U. The effect of interferon-alpha A on two cases of Japanese encephalitis in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1985;16:332-6.
15. Harrington DG, Hilmas DE, Elwell MR, Whitmire RE, Stephen EL. Intranasal infection of

monkeys with Japanese encephalitis virus: clinical response and treatment with a nuclease-resistant derivative of poly (I).poly (C). *Am J Trop Med Hyg.* 1977;26:1191-8.

16. Solomon T, Dung NM, Wills B, Kneen R, Gainsborough M, Diet TV, et al. Interferon alfa-2a in Japanese encephalitis: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361:821-6.

17. Thisyakorn U, Thisyakorn C, Wilde H. Japanese encephalitis and international travel. *J Travel Med.* 1995;2:37-40.

18. อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์, วรมันต์ ไวดาบ, ชนเมธ เตชะแสนศิริ, วันทปรียา พงษ์สามารถ, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, วีระชัย วัฒนวีรเดช. คู่มือวัคซีน 2010-2011. กรุงเทพฯ บริษัท บียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด 2553.

19. Nimmannitya S, Hutamai S, Kalayanaroj S, Rojanasuphot S. A field study on Nakayama and Beijing strains of Japanese encephalitis vaccines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1995;26:689-93.

20. Hoke CH, Nisalak A, Sangawhipa N, Jatanasen S, Laorakapongse T, Innis BL, et al. Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. *N Engl J Med.* 1988;319:608-14.

21. Hsu TC, Chow LP, Wei HY, Chen CL, Hsu ST. A controlled field trial for an evaluation of effectiveness of Japanese encephalitis vaccine. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi.* 1971;70:55-62.

22. Chotpitayasunondh T. New live Japanese B encephalitis (JE) vaccine in Thailand. *Medical Time.* Aug 1-15, 2550.

23. Ohrr H, Tandan JB, Sohn YM, Shin SH, Pradhan DP, Halstead SB. Effect of single dose of SA14-14-2 vaccine 1 year after immunization in Nepalese children with Japanese encephalitis: a case-

control study. *Lancet.* 2005;366:1375-8.

24. Tandan JB, Ohee H, Sohn YM, Yoksan S, Ji M, Nam CK, et al. Single dose of SA14-14-2 vaccine provides long-term protection against Japanese encephalitis: a case-control study in Nepalese children 5 years after immunization. *Vaccine.* 2007;25:5041-5.

25. Tsai TF. New initiatives for the control of Japanese encephalitis by vaccination: minutes of a WHO/CVI meeting, Bangkok, Thailand, 13-15 October 1998. *Vaccine.* 2000;18(Suppl.2):S1-S25.

26. Dubischar-Kastner K, Eder S, Buerger V, Gartner-Woelfl G, Kaltenboeck A, Schuller E, et al. Long-term immunity and immune response to a booster dose following vaccination with the inactivated Japanese encephalitis vaccine IXIARO, IC51. *Vaccine.* 2010;28:5197-202.

27. Torresi J, McCarthy K, Feroldi E, Meric C. Immunogenicity, safety and tolerability in adults of a new single-dose, live-attenuated vaccine against Japanese encephalitis: Randomised controlled phase 3 trials. *Vaccine.* 2010;28:7993-8000.

28. Sohn YM, Tandan JB, Yoksan S, Ji M, Ohrr H. A 5-year follow-up of antibody response in children vaccinated with single dose of live attenuated SA14-14-2 Japanese encephalitis vaccine: immunogenicity and anamnestic responses. *Vaccine.* 2008;26:1638-43.

29. Plesner AM. Allergic reactions to Japanese encephalitis vaccine. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23:665-97.

30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42:1-15.

31. American Academy of Pediatrics. Arboviruses. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p.214-20.
