

# วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส

21

โอฬาร พรหมลิขิต

## บทนำ

เชื้อนิวโมคอคคัส (*Streptococcus pneumoniae*) ก่อโรคได้บ่อยทั้งในเด็ก ผู้สูงอายุ และบุคคลที่มีโรคประจำตัวหรือมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง<sup>1,2</sup> เชื้อแบคทีเรียชนิดนี้ติดสีกรัมบวก มีแคปซูลหุ้ม ลักษณะทรงกลมอยู่เป็นคู่ มีรูปร่างเป็น lancet เชื้อนี้สร้าง pneumolysin ซึ่งสามารถสลายฮีโมโกลบินบนอาหารเลี้ยงเชื้อแข็งชนิดเสริมเลือดแบบ alpha หรือ partial hemolysis การเจริญเติบโตของเชื้อจะถูกยับยั้งด้วย ethyl hydrocupreine (optochin) และถูกสลายได้ด้วย bile salts เชื้อดั่ง กล่าวไม่สามารถสร้างเอนไซม์ catalase ได้ ปัจจุบันใช้ความแตกต่างของโพลีแซคคาไรด์บนแคปซูลจึงสามารถจำแนกชนิดของเชื้อได้มากกว่า 90 ซีโรทัยป์<sup>3</sup>

มีรายงานเชื้อนิวโมคอคคัสติดต่อยา penicillin และยาต้านจุลชีพอื่นมากขึ้นเรื่อยๆทั่วโลก ก่อให้เกิดปัญหาในแง่การรักษาเป็นอย่างมาก การเสริมสร้างภูมิคุ้มกันโรคโดยใช้วัคซีนจึงได้รับความนิยมเพิ่มขึ้น นอกจากจะช่วยป้องกันโรคแล้ว ยังช่วยลดการใช้ยาต้านจุลชีพซึ่งอาจส่งผลให้ปัญหาการดื้อยาลดลงในอนาคต<sup>4</sup>

## โรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส

### ระบาดวิทยา

โดยทั่วไปสามารถพบเชื้อนี้อาศัยอยู่ที่โพรงจมูกและคอหอยโดยไม่ก่อให้เกิดอาการใดๆ (asymptomatic carriers) อัตราการเป็นพาหะในเด็กสูงมากกว่าผู้ใหญ่ ในเด็กก่อนวัยเรียนพบร้อยละ 35 ผู้ใหญ่พบประมาณร้อยละ 2-9<sup>5</sup>

การติดเชื้อนิวโมคอคคัสพบได้บ่อยและมีความรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเฉพาะผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ไม่มีม้าม ผู้ที่ใส่ประสาทหูเทียม (cochlear implants) กลุ่มอาการเนโฟรติก โรคไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวาน โรคปอดเรื้อรัง โรคหัวใจ ผู้ปลูกถ่ายอวัยวะ และผู้ที่มีการรั่วซึมของน้ำไขสันหลังจากความผิดปกติแต่กำเนิด กะโหลกศีรษะแตก และจากการผ่าตัดทางระบบประสาท<sup>1</sup>

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อนิวโมคอคคัสในประเทศไทย จากการศึกษาระบบ population-based surveillance ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปีที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและมีอาการเข้าได้กับการติดเชื้อในกระแสเลือดหรือสงสัยภาวะปอดอักเสบในจังหวัดสระแก้วและนครพนม ระหว่างเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2550 โดยทำการตรวจเพาะเชื้อในเลือดทั้งสิ้น 7,319 ราย พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อนิวโมคอคคัสจำนวน 10.6-28.9 ต่อ 100,000 ประชากรในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี (ทั้งนี้รวมทั้งที่เพาะเชื้อขึ้นนิวโมคอคคัสและจากการทดสอบนิวโมคอคคัสแอนติเจนให้ผลบวก) แต่ถ้าตัดรายที่วินิจฉัยจากการทดสอบนิวโมคอคคัสแอนติเจนออกแล้ว อุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกระแสเลือดจะเหลือจำนวน 7.5-14.0 ต่อ 100,000 ประชากรในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี<sup>6</sup>

จากการศึกษาสาเหตุของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบในเด็กจากเชื้อแบคทีเรียที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีระหว่างปี พ.ศ. 2523-2533 พบเชื้อนิวโมคอคคัสเป็นสาเหตุอันดับที่ 2 (22.2%) รองจากเชื้อ *Hemophilus influenzae* type b (42.3%)<sup>7</sup> และจากการศึกษาที่โรง

พยายามจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี พ.ศ. 2530-2540 พบว่าเชื้อนิวโมคอคคัสเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบในเด็ก (42.5%)<sup>9</sup>

ปัจจุบันเชื่อนิวโมคอคคัสมีมากกว่า 90 ซีโรทัยป์ และกำลังเป็นปัญหาที่สำคัญทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทยในแง่ของการรักษา เนื่องจากพบเชื้อดื้อยา penicillin ซึ่งถือเป็นยามาตรฐานในการรักษา รวมทั้งยาต้านจุลชีพอื่นเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ พบว่าซีโรทัยป์ 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F และ 23F เป็นสาเหตุของการติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงในสหรัฐอเมริกา และซีโรทัยป์ 6A, 6B, 9V, 14, 19A 19F และ 23F มักดื้อยา penicillin ได้บ่อย นอกจากนี้ยังพบว่าซีโรทัยป์ 19A มักก่อให้เกิดการติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงในเด็กที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคชนิดคอนจูเกตแบบ 7-valent มาก่อน<sup>9</sup>

วนัทปรียา พงษ์สามารถ และคณะ ศึกษาซีโรทัยป์ของเชื่อนิวโมคอคคัสที่แยกได้จากสิ่งส่งตรวจชนิด sterile site ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2543 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2548 จากโรงพยาบาลเครือข่ายในกรุงเทพมหานคร พบซีโรทัยป์ 6B มากที่สุดถึงร้อยละ 27.8 รองลงมาได้แก่ 23F ร้อยละ 20.0 ซีโรทัยป์ 14 ร้อยละ 10.4 และซีโรทัยป์ 19F ร้อยละ 9.6<sup>10</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาของ เดชวิจิตร สุวรรณภักดี และคณะ ที่พบซีโรทัยป์ 6B มากที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรง<sup>11</sup>

จากการสำรวจในประเทศไทยพบเชื่อนิวโมคอคคัสดื้อยา penicillin (MIC > 0.1 มคก./ มล.) ร้อยละ 6.7 ในปี พ.ศ. 2521 เพิ่มเป็นร้อยละ 10.6 ในปี พ.ศ. 2530 และจากการสำรวจในปี พ.ศ. 2535-2537 พบเชื้อดื้อยาดังกล่าวสูงถึงร้อยละ 37.2 และเมื่อศึกษาลึกลงไปถึงระดับโมเลกุลพบว่าซีโรทัยป์ 23F และ 9V เป็นสาเหตุสำคัญของเชื้อดื้อยาหลายขนานในประเทศไทย<sup>12</sup> จากการศึกษาอัตราความชุกของเชื่อนิวโมคอคคัสดื้อยาในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2535-2542 พบว่ามีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 10.5-69.2 จำแนกเป็นเชื้อดื้อยาในระดับปานกลางร้อยละ 10.5-51.3 และเชื้อดื้อยาในระดับสูงร้อยละ 0-28.0<sup>13</sup> การ

ศึกษาของ ANSORP จาก 11 ประเทศในทวีปเอเชียเกี่ยวกับเชื่อนิวโมคอคคัสดื้อยาระหว่างปี พ.ศ. 2543-2544 พบว่าเชื้อที่ได้จากประเทศไทยเป็นเชื้อดื้อยา penicillin ในระดับปานกลางร้อยละ 26.9 และดื้อในระดับสูงร้อยละ 26.9 เช่นกัน<sup>14</sup>

สมพร ศรีเฟื่องฟู และคณะ ศึกษาความชุกและความไวของเชื่อนิวโมคอคคัสต่อยาต้านจุลชีพซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลศิริราช ระหว่างเดือนมกราคม-ธันวาคม พ.ศ. 2551 จากสิ่งส่งตรวจทั้ง sterile และ non-sterile site ซึ่งสามารถแยกเชื่อนิวโมคอคคัสได้ 170 สายพันธุ์จากผู้ป่วย 170 รายที่มีอายุระหว่าง 3 เดือนถึง 94 ปี โดยแยกเชื้อได้บ่อยที่สุดจากผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี (29.4%) รองลงมาคือผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 2-5 ปี (20.0%) และอายุน้อยกว่า 2 ปี (12.4%) ตามลำดับ ผลการศึกษาความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพด้วยวิธี disk diffusion พบว่าเชื้อทั้งหมดมีความไวต่อยา chloramphenicol, linezolid, ofloxacin และ vancomycin ร้อยละ 71.8, 100, 100 และ 100 ตามลำดับ แต่มีความไวต่อยา erythromycin, penicillin, tetracycline และ trimethoprim/sulfamethoxazole เพียงร้อยละ 35.5, 31.1, 28.8 และ 24.1 เท่านั้น เมื่อพิจารณาถึงค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ด้วยวิธี broth microdilution เฉพาะเชื้อที่แยกได้จาก sterile site พบว่าเชื้อไวต่อยา penicillin ร้อยละ 92.0 ไวต่อยา cefotaxime ร้อยละ 90.0 ส่วนเชื้อที่แยกได้จาก non-sterile site จะมีความไวต่อยา penicillin และ cefotaxime เพียงร้อยละ 26.9 และ 76.9 เท่านั้น<sup>15</sup> จากการศึกษาของชาญวิทย์ ตรีพุทธรัตน์ และคณะ พบว่าเชื่อนิวโมคอคคัสสายพันธุ์ที่ดื้อยา penicillin หรือ cefotaxime ซึ่งแยกได้ในประเทศไทยมีการเปลี่ยนแปลงของยีน pbp2b เช่นเดียวกับสายพันธุ์ในคนเอเชีย<sup>16</sup>

สมพร ศรีเฟื่องฟู และคณะ ศึกษาหาความไวของเชื่อนิวโมคอคคัสจำนวน 170 สายพันธุ์ ซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราชระหว่างเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2551 ต่อยา ofloxacin พบว่าเชื้อมีความไวร้อยละ 93.5 และเมื่อศึกษาถึงการกลายพันธุ์ของยีน gyrA

และ parC ที่ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolone ในเชื้อจำนวน 4 สายพันธุ์พบว่า ยีน gyrA มีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง Ser81Phe และ Glu85Gly ส่วนในยีน parC มีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง Ser79Tyr และมี 3 สายพันธุ์ที่มีการกลายพันธุ์ทั้งสองยีน เชื้อจำนวน 4 สายพันธุ์ที่นำมาศึกษาเป็นเชื้อซีโรทัยป์ 6B จำนวน 2 สายพันธุ์ และ nonvaccine type จำนวน 2 สายพันธุ์<sup>17</sup>

### พยาธิกำเนิด<sup>9</sup>

การติดต่อจากบุคคลหนึ่งไปยังอีกบุคคลหนึ่งผ่านทางสัมผัสสิ่งคัดหลั่งเช่น น้ำมูก น้ำลาย และเสมหะของผู้ป่วย เชื้อที่อาศัยอยู่บริเวณโพรงจมูกและคอหอยของผู้ที่เป็นพาหะ อาจเป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อชนิดรุนแรงและแพร่กระจายได้ ทั้งนี้เพราะเมื่อมีการทำลายผนังเยื่อบริเวณดังกล่าว เชื้อสามารถเข้าสู่กระแสเลือดและก่อให้เกิดโรคชนิดรุนแรงได้ นอกจากนี้โรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสอาจเกิดตามหลังการติดเชื้อไวรัสของระบบทางเดินหายใจส่วนบนได้เช่น ไวรัสไข้หวัดใหญ่ เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสของระบบทางเดินหายใจส่วนบนจะทำให้เยื่อบุทางเดินหายใจถูกทำลาย อีกทั้งเซลล์พัดโบกและมาโครฟาจทำงานได้ลดลง เชื้อนิวโมคอคคัสที่อาศัยอยู่บริเวณดังกล่าวจะเพิ่มจำนวนและอาจเข้าสู่อวัยวะข้างเคียงโดยตรงหรือเข้าสู่กระแสเลือดได้

### อาการทางคลินิก<sup>18-20</sup>

การติดเชื้อนิวโมคอคคัสสามารถก่อให้เกิดโรคแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่คือ

1. โรคติดเชื้อชนิดรุนแรงหรือชนิดแพร่กระจาย (invasive pneumococcal disease, IPD) ได้แก่ โรคติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) และโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ซึ่งบางครั้งเชื้อนิวโมคอคคัสยังอาจก่อให้เกิดการอักเสบติดเชื้อของเยื่อบุลิ้นหัวใจ (endocarditis) เยื่อหุ้มหัวใจ (pericarditis) เยื่อช่องท้อง (peritonitis) กระดูกและข้ออักเสบ (osteomyelitis, arthritis) เป็นต้น
2. โรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง (lower

respiratory tract infection) ได้แก่ โรคปอดอักเสบ (pneumonia)

3. โรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory tract infection) ได้แก่ โรคไซนัสอักเสบ (sinusitis) และโรคหูชั้นกลางอักเสบ (otitis media)

ชิษณุ พันธุ์เจริญ และคณะ ศึกษาผู้ป่วยเด็กที่ได้รับไว้รักษาในโรงพยาบาลและสามารถแยกเชื้อนิวโมคอคคัสได้จากเลือด น้ำไขสันหลัง น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และน้ำในช่องท้อง ระหว่างปี พ.ศ. 2529-2540 จำนวน 61 ราย เป็นผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ 24 ราย ปอดอักเสบ 19 ราย เยื่อช่องท้องอักเสบ 10 ราย และติดเชื้อในกระแสเลือด 8 ราย ในจำนวนนี้เกิดจากเชื้อดื้อยา 6 รายคิดเป็นร้อยละ 10.2<sup>21</sup> สยมพร ศิรินาวิณ และคณะ ศึกษาผู้ป่วยเด็กโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาล ระหว่างปี พ.ศ. 2514-2543 พบจำนวนการติดเชื้อทั้งหมด 138 ครั้งจากจำนวนผู้ป่วย 137 ราย เป็นโรคติดเชื้อในกระแสเลือด 51 ครั้ง ปอดอักเสบ 38 ครั้ง เยื่อหุ้มสมองอักเสบ 35 ครั้ง เยื่อช่องท้องอักเสบ 13 ครั้ง และโรคกระดูก/ข้ออักเสบ 2 ครั้ง ร้อยละ 66 ของผู้ป่วยมีโรคประจำตัวอยู่เดิม พบเชื้อที่ติดต่อยาเพนนิซิลินครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2531 และพบมากขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2539-2543 พบถึงร้อยละ 71<sup>22</sup>

จากการศึกษาของ ณัฐวรรณ ศิริพงศ์ปริดา และคณะ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องลักษณะทางคลินิกของโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงที่เกิดจากเชื้อที่ดื้อและไวต่อยา penicillin<sup>23</sup>

### ภาวะแทรกซ้อน<sup>13</sup>

ภาวะแทรกซ้อนของโรคหูชั้นกลางอักเสบที่สำคัญคือ เกิดการอักเสบเรื้อรัง หูชั้นในอักเสบ โพรงกระดูกมาสตอยด์อักเสบ อัมพาตของใบหน้าครึ่งซีก หูหนวก เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และฝีในสมอง ภาวะแทรกซ้อนของโรคไซนัสอักเสบที่สำคัญได้แก่ เกิดความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่างเช่น หูชั้นกลางอักเสบ ริดสีดวงจมูก กล้องเสียงอักเสบเรื้อรัง หลอดลมอักเสบ

เรื้อรัง ฝีในเบ้าตา กระจกและไขกระดูกบริเวณไซนัสอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และฝีในสมอง ภาวะแทรกซ้อนของโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียได้แก่ ภาวะน้ำหรือหนองในช่องเยื่อหุ้มปอด ภาวะเซพซิส ภาวะช็อก ภาวะแทรกซ้อนของโรคติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อแบคทีเรีย เช่น โรคกระดูกและข้ออักเสบ โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โรคเยื่อช่องท้องอักเสบ ภาวะเซพซิส ภาวะช็อก ภาวะแทรกซ้อนของโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่พบได้เช่น ภาวะน้ำหรือหนองในช่องใต้ดูรา การอักเสบของโพรงสมอง ฝีในสมอง เป็นต้น

**การวินิจฉัย**<sup>9,24</sup>

นอกจากอาศัยประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว สามารถให้การวินิจฉัยเพื่อยืนยันได้โดยเก็บสิ่งตรวจจากตำแหน่งที่มีการติดเชื้อเช่น น้ำไขสันหลัง น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด น้ำในช่องท้อง น้ำในข้อ นำมาย้อมสีกรัมและส่งเพาะเชื้อ ควรส่งเลือดเพื่อเพาะเชื้อในรายที่สงสัยการติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงหรือชนิดแพร่กระจาย นอกจากนี้ยังมีวิธีที่ช่วยในการวินิจฉัยอื่นๆอีกเช่น การตรวจแอนติเจนที่จำเพาะต่อเชื้อนิวโมคอคคัส การตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) การเลือกส่งตรวจด้วยวิธีเหล่านี้ ควรพิจารณาถึงความเหมาะสม ความไว และความจำเพาะของแต่ละวิธีด้วย สำหรับโรคหูชั้นกลางและไซนัสอักเสบ การเจาะตรวจหนองจากหูชั้นกลางและโพรงไซนัสอาจช่วยในการบอกเชื้อก่อโรคได้ นอกจากนี้

นี้พึงระลึกเสมอว่า การเพาะเชื้อขึ้นนิวโมคอคคัสในเสมหะไม่ได้บ่งบอกว่าเชื้อนั้นเป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบเสมอไป ทั้งนี้ต้องพิจารณาคุณภาพของเสมหะที่เก็บ อาการทางคลินิก การย้อมสีกรัม และภาพรังสีทรวงอกร่วมด้วยเสมอ

การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆ อาจมีส่วนช่วยในการเปลี่ยนยาต้านจุลชีพโดยเฉพาะในรายที่มีอาการหนัก มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือไม่ตอบสนองต่อยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาในเบื้องต้น โดยทั่วไปกรณีที่แยกเชื้อนิวโมคอคคัสได้จากสิ่งส่งตรวจ ให้ทำการทดสอบความไวต่อยา penicillin ด้วย oxacillin disk ขนาด 1 มก. ถ้า zone of inhibition เท่ากับ 20 มม. หรือมากกว่า ถือว่าเชื้อนั้นไวต่อยา penicillin ไม่มีความจำเป็นต้องทำ MIC แต่ถ้า zone of inhibition น้อยกว่า 20 มม. ให้ทำ MIC ต่อยา penicillin โดยเฉพาะเชื้อนิวโมคอคคัสที่แยกได้จาก sterile sites เชื้อที่แยกได้จาก sterile sites ควรทำการทดสอบความไวเพื่อหาค่า MIC ต่อยา penicillin และ cefotaxime หรือ ceftriaxone โดยแปลผลดังตารางที่ 1

สำหรับน้ำไขสันหลัง ควรทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา vancomycin และ meropenem เพิ่มเติมสำหรับผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่มีผลการทดสอบความไวของเชื้อไม่ไว (nonsusceptible) ต่อยา penicillin ควรทำการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา rifampin ด้วย

การทดสอบความไวเพื่อหาค่า MIC ของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ ควรใช้วิธีทดสอบที่เชื่อถือได้เช่น วิธี broth microdilution หรือใช้ antimicrobial gradient strips

**ตารางที่ 1 แนวทางการแปลผลค่า MIC ของเชื้อนิวโมคอคคัสต่อยาต้านจุลชีพ**

ยาต้านจุลชีพ และตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ	ไวต่อยาต้านจุลชีพ มก./มล.	ไม่ไวต่อยาต้านจุลชีพ ระดับปานกลาง	(มก./มล.) ระดับสูง
Penicillin (oral)	≤ 0.06	0.12-1.0	≥ 2.0
Penicillin (intravenous)			
- Nonmeningeal	≤ 2.0	4.0	≥ 8.0
- Meningeal	≤ 0.06	None	≥ 0.12
Cefotaxime or ceftriaxone			
- Nonmeningeal	≤ 1.0	2.0	≥ 4.0
- Meningeal	≤ 0.5	1.0	≥ 2.0

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

## การรักษา

โรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อแบคทีเรีย ยาด้านจุลชีพเบื้องต้นที่แนะนำให้ใช้คือ amoxicillin ขนาด 30-40 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2-3 ครั้ง นาน 5-7 วัน สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงและมีอาการไม่รุนแรง แต่ถ้าเป็นเด็กเล็กหรือมีโรคประจำตัวอยู่เดิม มีความผิดปกติของใบ หน้า และกระโหลกศีรษะ (craniofacial abnormalities) มีประวัติหูชั้นกลางอักเสบเรื้อรังหรือกลับเป็นซ้ำ และในรายที่มีเยื่อแก้วหูทะลุ ควรให้การรักษา 10 วัน ในรายที่อาเจียนหรือรับประทานยาไม่ได้ แนะนำให้ฉีด ceftriaxone ขนาด 50 มก./กก./ครั้ง จำนวน 1 เข็ม

สำหรับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ Drug resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP) ซึ่งได้แก่ เด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี เคยได้รับยาด้านจุลชีพภายใน 3 เดือนที่ผ่านมา มีประวัติหูชั้นกลางอักเสบกลับเป็นซ้ำบ่อยๆ หรือเป็นผู้ป่วยที่มาจากสถานรับเลี้ยงเด็ก แนะนำให้เริ่มยา amoxicillin ขนาด 80-90 มก./กก./วัน ตั้งแต่แรก

ถ้าผู้ป่วยแพ้ยาเพนนิซิลินซึ่งไม่ใช่ type I hypersensitivity แนะนำให้ใช้ cefdinir, cefpodoxime หรือ cefuroxime แทนได้ แต่ถ้าแพ้แบบ type I hypersensitivity แนะนำให้ใช้ azithromycin หรือ clarithromycin ในรายที่ทราบหรือสงสัยว่าจะเป็นเชื้อ penicillin-resistant *S.pneumoniae* สามารถใช้ clindamycin รักษาได้

หลังให้การรักษาเบื้องต้นแล้ว ควรทำการประเมินผลการรักษาภายใน 3 วัน ถ้ายังคงมีอาการไข้สูง ปวดหูมาก เยื่อแก้วหูบวมแดง อาจพิจารณาทำการเจาะเยื่อแก้วหูเพื่อตรวจเพาะเชื้อ และหรือพิจารณาเปลี่ยนยาด้านจุลชีพเพื่อให้ครอบคลุมเชื้อ DRSP และเชื้อแบคทีเรียอื่นที่สร้างเอนไซม์เบตาแลคแทมเมส ยาที่แนะนำได้แก่ amoxicillin/clavulanate (โดยให้ amoxicillin ขนาดสูง 80-90 มก./กก./วัน เพื่อให้ครอบคลุมเชื้อ DRSP) หรือให้รับประทานยาในกลุ่ม cephalosporins เช่น cefdinir, cefuroxime, cefpodoxime หรือจะฉีดยา ceftriaxone เข้ากล้ามเนื้อขนาด 50 มก./กก. วันละครั้ง เป็นเวลา 3 วันก็ได้<sup>25</sup>

สำหรับโรคไซนัสอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อ

แบคทีเรีย สามารถนำยาด้านจุลชีพที่ใช้รักษาโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันดังกล่าวมาแล้วข้างต้นมาใช้รักษาได้<sup>26</sup>

โรคปอดอักเสบ การเลือกใช้ยาด้านจุลชีพสำหรับผู้ป่วยโรคปอดอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียชนิดที่ได้รับจากชุมชน กรณีรักษาแบบผู้ป่วยนอก สามารถเลือกใช้ยา amoxicillin, amoxicillin-clavulanate หรือยาในกลุ่ม macrolides กรณีรักษาแบบผู้ป่วยใน ให้เลือกใช้ยา ampicillin ขนาดปกติหรือขนาดสองเท่าของปกติเพื่อครอบคลุมเชื้อ DRSP ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือเคยได้รับยาด้านจุลชีพมาก่อน อาจเลือกใช้ยา cefotaxime หรือ ceftriaxone<sup>27</sup> ส่วนการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด มีหลักการเลือกใช้ยาด้านจุลชีพเช่นเดียวกับผู้ป่วยปอดอักเสบที่มีอาการรุนแรง<sup>13</sup>

โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ การเลือกใช้ยาด้านจุลชีพให้พิจารณาจากอัตราความชุกของเชื้อ DRSP ในแต่ละพื้นที่<sup>27</sup> ในประเทศสหรัฐอเมริกาและหลายประเทศในยุโรป แนะนำให้ใช้ยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ร่วมกับ vancomycin เป็นยาเบื้องต้นในการรักษาผู้ป่วยที่สงสัยหรือพิสูจน์แล้วว่าเป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อนิวโมคอคคัส<sup>9</sup> เนื่องจากปัจจุบันพบว่าเชื้อดังกล่าวคือต่อยา penicillin, cefotaxime และ ceftriaxone เพิ่มขึ้น สำหรับประเทศไทยแนะนำให้ใช้ยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ขนาดสูงเป็นยาเบื้องต้น และอาจพิจารณาให้ยา vancomycin ร่วมด้วยในกรณีที่ย้อมสีกรัมจากน้ำไขสันหลังพบเชื้อแบคทีเรียรูปร่างทรงกลมอยู่เป็นคู่และติดสีกรัมบวก<sup>27</sup> การตรวจแอนติเจนในน้ำไขสันหลังได้ผลบวกต่อเชื้อนิวโมคอคคัส หรือกรณีผู้ป่วยมาจากพื้นที่ซึ่งมีความชุกของเชื้อ DRSP ในระดับสูง แต่เมื่อทราบผลการทดสอบว่าเชื้อไวต่อยา penicillin, cefotaxime หรือ ceftriaxone ให้หยุดยา vancomycin ได้ แล้วพิจารณาให้การรักษาต่อดังตารางที่ 2<sup>9</sup>

ในรายที่แพ้ยาในกลุ่มเบตาแลคแทม สามารถเลือกใช้ยา vancomycin ร่วมกับ rifampin ในการรักษาได้ ยาอื่นที่สามารถใช้รักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ

**ตารางที่ 2 แนวทางการรักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อนิวโมคอคคัส หลังทราบผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาต้านจุลชีพ**

ผลการทดสอบความไว	ยาต้านจุลชีพ
• ไวต่อยา penicillin	• หยุดยา vancomycin และให้ยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ต่อ หรือเปลี่ยนเป็นยา penicillin และให้หยุดยา vancomycin + cephalosporin
• ไม่ไวต่อยา penicillin แต่ไวต่อยา cefotaxime และ ceftriaxone	• หยุดยา vancomycin และให้ยา cefotaxime หรือ ceftriaxone ต่อ
• ไม่ไวต่อยา penicillin, cefotaxime และ ceftriaxone แต่ไวต่อยา rifampin	• ให้ยา vancomycin และ cefotaxime หรือ ceftriaxone ต่อ หรือ พิจารณาให้ยา rifampin เพิ่มร่วมกับ vancomycin หลังจาก ให้การรักษา ไป 24-48 ชั่วโมงแล้วคนไข้ไม่ดีขึ้นหรือยังเพาะเชื้อนิวโมคอคคัสได้ใน น้ำไขสันหลัง

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

นิวโมคอคคัสได้อีกเช่น meropenem หรือ chloramphenicol สำหรับยา chloramphenicol ค่า MIC ของเชื้อต่อยาจะต้องไม่เกิน 4 มก./มล. จึงจะสามารถใช้รักษาได้<sup>9</sup>

ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้ใช้ยา dexamethasone ในการรักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อนิวโมคอคคัสในเด็กที่อายุมากกว่า 6 สัปดาห์ขึ้นไป ทั้งนี้จะต้องพิจารณาแล้วว่าได้ประโยชน์มากกว่าก่อให้เกิดผลเสีย เนื่องจากประเด็นดังกล่าวยังเป็นที่ยกเถียงกันอยู่และมีข้อมูลรองรับไม่เพียงพอที่จะกำหนดให้เป็นคำแนะนำในการรักษา แต่มีข้อแม้ว่าถ้าจะให้ยา dexamethasone จะต้องให้ก่อนหรือพร้อมกับยาต้านจุลชีพได้สแรก<sup>9</sup>

แนะนำให้ตรวจน้ำไขสันหลังซ้ำภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มให้การรักษาในกรณีนี้ 1. เชื้อนิวโมคอคคัสไม่ไวต่อยา penicillin จากการทดสอบด้วยวิธี oxacillin disk หรือ MIC และยังไม่ทราบผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยา cefotaxime หรือ ceftriaxone 2. อาการของผู้ป่วยยังไม่ดีขึ้นหรือแย่ลงไปกว่าเดิม 3. ในกรณีที่ให้ dexamethasone ร่วมด้วยในการรักษา เนื่องจากยาดังกล่าวอาจรบกวนการแปลผลการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยว่าดีขึ้นหรือไม่<sup>9</sup>

**วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส**

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสแบ่งเป็น 2 ชนิดได้แก่ วัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์ และชนิดคอนจูเกต

**รายละเอียดและส่วนประกอบ**

1. วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดโพลีแซคคาไรด์ (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PS-23) เป็น polyvalent polysaccharide ที่ประกอบด้วยเชื้อนิวโมคอคคัสจำนวน 23 ซีโรทัยป์ได้แก่ 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F และ 33F โดยมีปริมาณแอนติเจนของแต่ละซีโรทัยป์ชนิดละ 25 มกก. ที่มีจำหน่ายในปัจจุบันคือ Pneumo 23 ผลิตโดยบริษัท ซาโนฟี ปาสเตอร์<sup>28</sup>

2. วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต (Pneumococcal conjugate vaccine, PCV)<sup>19</sup> ปัจจุบันที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยมี 3 ชนิดได้แก่

2.1 PCV7 ประกอบด้วยแอนติเจนที่เป็นโพลีแซคคาไรด์ของแคปซูลของเชื้อนิวโมคอคคัสจำนวน 7 ซีโรทัยป์ ได้แก่ 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F ชนิดละ 2 มกก. และซีโรทัยป์ 6B จำนวน 4 มกก. นำมาจับกับโปรตีนพาหะของเชื้อคอตีบ CRM 197 (a nontoxic mutant of diphtheria toxin) ปริมาณ 20 มกก. นอกจากนี้ยังมี aluminum phosphate ปริมาณ 0.125 มก. เป็น adjuvant และมีน้ำเกลือเป็นตัวทำละลาย แต่ไม่มี thimerosal เป็นส่วนประกอบ ผลิตโดยบริษัท ไฟเซอร์ มีชื่อการค้าว่า Prevnar

2.2 PCV10 (PHiD-CV) วัคซีนประกอบด้วยแอนติเจนที่เป็นโพลีแซคคาไรด์ของแคปซูลของเชื้อ

นิวโมคอคคัสจำนวน 10 ซีโรทัยป์ได้แก่ 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F ชนิดละ 1 มคก. และซีโรทัยป์ 4 จำนวน 3 มคก. นำมาจับกับโปรตีนดีของเชื้อ non-typeable Haemophilus influenzae ที่เหลืออีกสองซีโรทัยป์ได้แก่ 18C และ 19F ชนิดละ 3 มคก. นำมาจับกับ tetanus และ diphtheria toxoid ตามลำดับ ผลิตโดยบริษัท แกลกโซสมิทไคลน์ มีชื่อการค้าว่า Synflorix

2.3 PCV13 วัคซีนชนิดนี้ใช้โปรตีนพาหะเช่นเดียวกับ PCV7 วัคซีนประกอบด้วยแอนติเจนที่เป็นโพลีแซคคาไรด์ของแคปซูลของเชื้อนิวโมคอคคัสจำนวน 13 ซีโรทัยป์โดยเพิ่มแอนติเจนอีก 6 ซีโรทัยป์จาก PCV7 ได้แก่ 1, 3, 5, 6A, 7F และ 19A วัคซีนแต่ละโดส ประกอบด้วยแอนติเจนของซีโรทัยป์ 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F และ 23F ชนิดละ 2.2 มคก. และซีโรทัยป์ 6B 4.4 มคก. โดยมี aluminum phosphate เป็น adjuvant ผลิตโดยบริษัท ไฟเซอร์ มีชื่อการค้าว่า Prevnar 13

เดิมวัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์นั้นเป็น T-cell independent antigens ซึ่งสามารถกระตุ้น mature B-lymphocytes แต่ไม่สามารถกระตุ้น T-lymphocytes ได้ ในกรณีที่ T-lymphocyte ไม่ถูกกระตุ้น B cells ที่ถูกกระตุ้นด้วยโพลีแซคคาไรด์แอนติเจน จะทำหน้าที่เป็นตัวหลักในการสร้าง แอนติบอดีชนิด IgM แต่ไม่ทำให้มี affinity maturation หรือมีการสร้าง memory B cells (anamnestic or booster response) จึงทำให้วัคซีนชนิดโพลีแซคคาไรด์กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่ดีในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี และไม่สามารถกระตุ้น immunological memory ในทุกอายุ ระดับภูมิคุ้มกันจะลดลงภายหลังการฉีดวัคซีนประมาณ 5-10 ปี<sup>29</sup> และการฉีดวัคซีนซ้ำจะไม่ทำให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันสูงขึ้นแบบ boosting effect การนำโพลีแซคคาไรด์แอนติเจนมาจับรวมกับโปรตีนพาหะทำให้เปลี่ยนวิธีการตอบสนองของการสร้างแอนติบอดีจาก T-cell independent เป็น T-cell dependent จึงสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี และเกิดการสร้าง B cell memory ทำให้เกิด booster response เมื่อมีการฉีดกระตุ้นซ้ำ<sup>30</sup>

วัคซีน PCV10 และ PCV13 เป็นวัคซีนที่ผลิตขึ้นใหม่หลังจากที่มี PCV7 ซึ่งใช้กันอย่างแพร่หลายมานานแล้ว วัคซีนใหม่เหล่านี้จะต้องมีคุณสมบัติในการป้องกันโรคไม่ด้อยไปกว่าวัคซีน PCV7 ที่มีอยู่เดิม คุณสมบัติดังกล่าวกำหนดโดยองค์การอนามัยโลก<sup>31,32</sup> ซึ่งได้กำหนดให้ระดับความเข้มข้นในซีรัมของ IgG แอนติบอดีต่อแคปซูลแอนติเจนของเชื้อซึ่งวัดโดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ที่ระดับ 0.35 มคก./มล. ของทุกซีโรทัยป์ เป็นระดับอ้างอิงที่ดีที่สุดที่สัมพันธ์กับการป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรง โดยวัดที่ 1 เดือนหลังจากฉีดวัคซีนชุดปฐมภูมิครบแล้ว 3 เข็มในทารก ค่าดังกล่าวได้มาจากการเอาข้อมูลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกตจำนวน 3 การศึกษานำมาวิเคราะห์ร่วมกัน วัคซีนที่ผลิตขึ้นใหม่จะถูกนำมาเปรียบเทียบกับวัคซีน PCV7 ในหัวข้อดังต่อไปนี้

1. จำนวนร้อยละของผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้วมีระดับ IgG แอนติบอดีต่อแคปซูลแอนติเจนของเชื้อมากกว่า 0.35 มคก./มล. ซึ่งวัคซีนที่ผลิตขึ้นใหม่จะต้องมีจำนวนร้อยละของผู้ที่มีแอนติบอดีเกินค่าดังกล่าวแตกต่างจากวัคซีน PCV7 ไม่เกินร้อยละ 10 จึงจะถือว่ายอมรับได้ เนื่องจากวัคซีน PCV10 (PHiD-CV; GSK's ELISA with 22F-inhibition assay) ถูกพัฒนามาด้วยวิธีที่แตกต่างจากวัคซีน PCV7 (non 22F-inhibition assay) ดังนั้นวัคซีน PCV10 จึงใช้ค่า cut-off level ของแอนติบอดีที่แตกต่างกันในการเปรียบเทียบ โดยกำหนดให้ระดับ IgG แอนติบอดีต่อแคปซูลแอนติเจนของเชื้อที่ 0.2 มคก./มล. เทียบเท่ากับค่า 0.35 มคก./มล. ที่กำหนดโดยองค์การอนามัยโลก

2. ระดับของแอนติบอดีที่วัดเป็น geometric mean concentration (GMCs)

3. ระดับ functional antibodies (Opsonophagocytic activity) วัคซีน PCV ตัวใหม่จะต้องแสดงถึงความสามารถในการทำหน้าที่ของแอนติบอดีที่เกิดขึ้นได้ด้วย เนื่องจากกระบวนการ opsonophagocytosis คือการจับกินและทำลายเชื้อนิวโมคอคคัสโดยมีแอนติบอดีเป็นตัว

นำพา ถือเป็นกลไกสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส การวัดระดับความสามารถของแอนติบอดีที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับวัคซีนสามารถทำได้ในหลอดทดลองด้วยวิธี opsonophagocytosis activity assay (OPA) โดยได้กำหนดให้ระดับความเข้มข้นในซีรัมของ opsonic titer ที่ 1:8 เป็น cut-off level ซึ่งหมายถึงระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีที่เหนี่ยวนำทำให้เกิดการจับกินเชื้อนิวโมคอคคัสได้ร้อยละ 50 ในการเปรียบเทียบนอกจากดูระดับความเข้มข้นของแอนติบอดีที่เกิดขึ้นแล้ว ยังเปรียบเทียบจำนวนร้อยละของผู้ที่ได้รับวัคซีน PCV ชนิดใหม่แล้วมีระดับ opsonic titer ที่มากกว่า 1:8 เทียบกับ PCV7 อีกด้วย

4. ระดับของแอนติบอดีภายหลังฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้น เพื่อแสดงให้เห็นว่าวัคซีนมีคุณสมบัติเหนี่ยวนำให้เกิด immunologic memory

ดังนั้นวัคซีน PCV ชนิดใหม่จะได้รับอนุมัติทะเบียนยาจากองค์การอนามัยโลก ก็ต่อเมื่อได้ผ่านเกณฑ์ตามที่องค์การอนามัยโลกกำหนดตามที่กล่าวมาข้างต้น

**วิธีเก็บ**

วัคซีนทั้งชนิดโพลีแซคคาไรด์และชนิดคอนจูเกตให้เก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 ° ซ. ห้ามแช่แข็ง

**ขนาดและวิธีใช้** <sup>9,33</sup>

วัคซีน PS-23 อยู่ในรูปน้ำปริมาณ 0.5 มล./โดส ใช้ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปีและผู้ใหญ่เท่านั้น ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพียงครั้งเดียว ควรฉีดซ้ำอีกครั้งใน

3-5 ปีต่อมา และควรฉีดก่อนตัดม้ามอย่างน้อย 2 สัปดาห์ วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกตทั้งสามชนิด อยู่ในรูปยาน้ำแขวนตะกอนปริมาณ 0.5 มล./โดส ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จำนวนครั้งที่ฉีดขึ้นอยู่กับอายุและประวัติการได้รับวัคซีนชนิดนี้มาก่อนดังแสดงในตารางที่ 3

หมายเหตุ<sup>34</sup>:

- เด็กเสี่ยง คือเด็กที่มีโอกาสติดเชื้อนิวโมคอคคัสอย่างรุนแรงมากกว่าเด็กปกติได้แก่ เด็กที่เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องจากสาเหตุต่างๆ ไม่มีม้าม ธาลัสซีเมีย โรคเรื้อรังของอวัยวะต่างๆ เช่น โรคปอดโรคหัวใจ โรคตับ โรคไต เบาหวาน และภาวะที่เสี่ยงต่อโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบเช่น น้ำไขสันหลังรั่ว ผู้ที่ใส่ประสาทหูเทียม (cochlear implants)
- สามารถฉีดวัคซีน PCV13 แทน PCV7 ได้ทุกเข็ม และสามารถใช้ PCV10 แทน PCV7 ได้ในเข็มกระตุ้น ยังไม่มีการศึกษาการใช้ PCV10 แทน PCV7 ในเข็มที่ 2 หรือ 3 อย่างไรก็ตามมีการใช้ PCV10 แทน PCV7 ทุกเข็มในบางประเทศ
- กรณีที่ได้ PCV7 ครบ 4 เข็มแล้ว พิจารณาให้ฉีด PCV13 อีก 1 ครั้ง ห่างจาก PCV7 เข็มสุดท้ายอย่างน้อย 8 สัปดาห์ เพื่อสร้างภูมิคุ้มกันต่อซีโรทัยป์ที่เพิ่มเติมขึ้น
- ในเด็กกลุ่มเสี่ยงทั้งหมด ควรได้รับ PCV เช่นเดียวกับเด็กปกติทุกคน และเด็กกลุ่มเสี่ยงที่อายุ 2- 18 ปี ควรให้ฉีดวัคซีน PS-23 ด้วยเสมอ ไม่ว่าจะสามารถฉีด

ตารางที่ 3 จำนวนครั้งและระยะห่างในการฉีดวัคซีนนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต		
อายุเมื่อเริ่มฉีด (เดือน)	จำนวนครั้งที่ฉีด	การฉีดกระตุ้น
2-6	PCV 3 ครั้ง ห่างกัน 6-8 สัปดาห์	PCV 1 ครั้ง อายุ 12-15 เดือน
7-11	PCV 2 ครั้ง ห่างกัน 6-8 สัปดาห์	PCV 1 ครั้ง อายุ 12-15 เดือน
12-23	PCV 2 ครั้ง ห่างกัน 6-8 สัปดาห์	ไม่ต้องฉีด
24-59 (เด็กปกติ)	PCV7 หรือ PCV13 1 ครั้ง	ไม่ต้องฉีด
24-71 (เด็กเสี่ยง)	PCV7 หรือ PCV13 2 ครั้ง ห่างกัน 8 สัปดาห์	ฉีดกระตุ้นด้วย PS-23 1 เข็ม ห่างจาก PCV เข็มสุดท้าย 8 สัปดาห์

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 33,34)



PCV ได้หรือไม่ก็ตาม และหากเป็น เด็กกลุ่มเสี่ยงประเภท ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไม่มีม้าม หรือธาลัสซีเมีย ควรฉีด PS-23 ซ้ำอีก 1 ครั้งห่างจากครั้งแรก 5 ปี การฉีด PCV ก่อน แล้วตามด้วย PS-23 จะให้ผลการสร้างภูมิคุ้มกันที่ดีกว่า การฉีด PS-23 เพียงอย่างเดียวหรือฉีด PS-23 แล้วตามด้วย PCV

- ในเด็กปกติ อาจพิจารณาฉีดแบบ 2+1 คือฉีด ที่อายุ 2, 4 เดือน และฉีดกระตุ้นที่อายุ 12-15 เดือน การฉีดแบบนี้มีใช้ในแผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในหลาย ประเทศแถบยุโรป<sup>35,36</sup>

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกตสามารถให้พร้อมกับวัคซีนชนิดอื่นได้เช่น วัคซีนป้องกันโรคคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรนทั้งชนิดเต็มเซลล์และชนิดไม่มีเซลล์ วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออหิว วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอทั้งชนิดกินและฉีด วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี วัคซีนป้องกันโรคหัด-คางทูม-หัดเยอรมัน วัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส เป็นต้น โดยไม่รบกวนต่อการสร้างภูมิคุ้มกันโรค แต่ต้องแยกเข็มและฉีดในตำแหน่งที่ต่างกัน<sup>37,38</sup>

### ประสิทธิภาพ

**วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดโพลีแซคคาไรด์** จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า วัคซีนสามารถครอบคลุมเชื้อโรทัยพ์ที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงได้ร้อยละ 85-90<sup>39</sup> และพบว่า วัคซีนนี้ครอบคลุมได้ประมาณร้อยละ 68-85 ของเชื้อโรทัยพ์ที่แยกได้ในประเทศไทย<sup>40,41</sup> โดยภาพรวมวัคซีนสามารถป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงได้ประมาณร้อยละ 56-81<sup>42</sup> ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคในคนปกติจะดีกว่าผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง<sup>42</sup> วัคซีนชนิดนี้ไม่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี ไม่มี boosting effect นอกจากนี้ยังไม่สามารถลดการเป็นพาหะของเชื้อที่โพรงจมูกและคอหอยได้ ไม่สามารถป้องกันโรคปอดอักเสบจากเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดที่ไม่มีสารติดเชื้อมีในกระแสเลือด<sup>43</sup> และไม่สามารถป้องกันโรคซึ่งเกิดจากเชื้อโรทัยพ์อื่นๆที่ไม่ได้บรรจุอยู่ในวัคซีนได้<sup>44</sup>

### วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต

จากการศึกษาพบว่าวัคซีน PCV7 มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงจากเชื้อโรทัยพ์ที่บรรจุในวัคซีนได้ร้อยละ 97 มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงจากทุกเชื้อโรทัยพ์ได้ร้อยละ 89.1 ป้องกันโรคปอดอักเสบในรายที่มีความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีทรวงอกร้อยละ 35<sup>37,38,45</sup> ป้องกันโรคหูชั้นกลางอักเสบจากเชื้อโรทัยพ์ที่บรรจุในวัคซีนได้ร้อยละ 57 สามารถลดการเกิดโรคหูชั้นกลางอักเสบจากทุกเชื้อโรทัยพ์ได้ร้อยละ 34 ลดการเกิดโรคหูชั้นกลางอักเสบโดยรวมร้อยละ 6-7 ลดการเป็นซ้ำได้ร้อยละ 9-23 และลดการใส่ tympanostomy tube ได้ร้อยละ 20<sup>37,45</sup> ขณะที่วัคซีนชนิด PS23 ไม่สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดหูชั้นกลางอักเสบในเด็กได้

หลังจากที่มีการใช้วัคซีน PCV7 อย่างแพร่หลาย ในต่างประเทศพบว่า วัคซีนสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงจากเชื้อโรทัยพ์ที่บรรจุในวัคซีนในประเทศสหรัฐอเมริกาของเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีได้ร้อยละ 98<sup>46</sup> ลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงจากเชื้อโรทัยพ์ที่บรรจุในวัคซีนในประเทศออสเตรเลียและแคนาดาของเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีได้ร้อยละ 78 และ 93.4 ตามลำดับ<sup>47,48</sup> ลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงจากเชื้อที่ต่อต่อยา penicillin ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีได้ร้อยละ 81 และพบว่าอุบัติการณ์ลดลงในทุกกลุ่มอายุ<sup>49</sup>

ในประเทศสหรัฐอเมริกา วัคซีน PCV7 สามารถลดอัตราการการนอนโรงพยาบาลจากโรคปอดอักเสบที่มีสาเหตุจากเชื้อนิวโมคอคคัสในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีได้ร้อยละ 65 ลดอัตราการการนอนโรงพยาบาลจากโรคปอดอักเสบจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 39<sup>50</sup> ลดอัตราการเกิดโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันและลดการเขียนใบสั่งยาสำหรับโรคหูชั้นกลางอักเสบในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปีได้ร้อยละ 42<sup>51</sup> หลังจากที่มีการใช้วัคซีน PCV7 ไปแล้ว 7 ปีในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าอัตราการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงจากเชื้อโรทัยพ์ที่บรรจุในวัคซีน

ของเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีและผู้ใหญ่อายุมากกว่า 65 ปี ลดลงร้อยละ 100 และ 92 ตามลำดับ<sup>52</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นถึงผลทางอ้อมของวัคซีน (indirect or herd effect) โดยพบว่า อัตราการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีและในผู้ใหญ่ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนก็ลดลงด้วยเช่นกัน

เด็กที่ได้รับวัคซีน PCV7 พบการเป็นพาหะของเชื้อที่อาศัยอยู่ที่โพรงจมูกและคอหอยจากซีโรทัยพ์ที่บรรจุในวัคซีนลดลงร้อยละ 74 ในเด็กที่ไม่ได้รับวัคซีนอัตราการเป็นพาหะก็ลดลงด้วยเช่นกัน (ร้อยละ 52) แสดงให้เห็นถึงผลทางตรงและทางอ้อมของการฉีดวัคซีนต่อการเป็นพาหะที่โพรงจมูกและคอหอย<sup>53</sup>

หลังจากที่มีการใช้วัคซีน PCV7 อย่างแพร่หลายในหลายๆ ประเทศ มีรายงานพบอัตราการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงจากเชื้อซีโรทัยพ์ที่ไม่ได้บรรจุในวัคซีนเพิ่มมากขึ้นในประเทศอังกฤษ และสหรัฐอเมริกาโดยเฉพาะซีโรทัยพ์ที่กำลังเป็นปัญหาได้แก่ 19A แต่อย่างไรก็ตาม ปัญหาดังกล่าวเพิ่มขึ้นน้อยกว่าอัตราการลดลงของโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงทั้งหมดและจากซีโรทัยพ์ที่บรรจุอยู่ในวัคซีน<sup>54,55</sup> สำหรับในประเทศเกาหลีใต้พบซีโรทัยพ์ 19A ที่แยกได้จากเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีที่ป่วยเป็นโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงเพิ่มมากขึ้นก่อนที่จะมีการเริ่มใช้วัคซีน PCV7 ในช่วงปลายปี ค.ศ. 2003 ซึ่งความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่เป็นที่ทราบสาเหตุแน่ชัด<sup>56</sup> อย่างไรก็ตาม วัคซีน PCV13 สามารถครอบคลุมเชื้อซีโรทัยพ์ 19A ได้

สำหรับวัคซีน PCV10 จากการศึกษาเปรียบเทียบกับ PCV7 แบบ head-to-head comparative trial พบว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อทุกซีโรทัยพ์ไม่ด้อยกว่า PCV7 ยกเว้นซีโรทัยพ์ 6B และ 23F เมื่อตรวจวัดด้วยวิธี ELISA หลังการให้ PCV10 ที่อายุ 2, 3 และ 4 เดือน โดยมีจำนวนทารกที่มีระดับภูมิคุ้มกันสูงถึง cut-off level (0.2 มกค./มล.) ต่อซีโรทัยพ์ 6B และ 23 F ร้อยละ 65.9 และ 81.4 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับให้ PCV7 ครบ 3 โดส มีจำนวนร้อยละ 79 และ 94.1 ตามลำดับ แต่ยังไม่ทราบผลทางคลินิกจากความแตกต่างนี้ สำหรับซีโรทัยพ์ 1, 5

และ 7F มีจำนวนของผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันถึงเกณฑ์ร้อยละ 97.3, 99.0 และ 99.5 ตามลำดับ<sup>32</sup>

จากการศึกษาในประเทศฟิลิปปินส์ จำนวนร้อยละของผู้ที่ฉีด PCV10 ครบสามโดสแล้วมีระดับภูมิคุ้มกันสูงถึง 0.2 มกค./มล. ไม่มีความแตกต่างจากเด็กที่ได้รับ PCV7 ต่อทั้ง 7 ซีโรทัยพ์ที่มีเหมือนกัน สำหรับซีโรทัยพ์ 1, 5 และ 7F มีจำนวนร้อยละ 99.6 ที่มีระดับภูมิคุ้มกันถึงเกณฑ์หลังได้รับวัคซีน PCV10 ครบสามโดส และจากการศึกษาเดียวกันในประเทศโปแลนด์ พบมีจำนวนร้อยละของผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันสูงถึงเกณฑ์ต่อซีโรทัยพ์ 6B และ 23F น้อยกว่าในกลุ่มที่ฉีด PCV10 เมื่อเทียบกับการฉีดวัคซีน PCV7 อาจจะอธิบายได้ว่า การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนอาจมีความแตกต่างกันในเด็กแต่ละเชื้อชาติ แต่สำหรับซีโรทัยพ์ 18C และ 19F จากการศึกษาของทั้งสองประเทศพบว่า ในกลุ่มที่ฉีดวัคซีน PCV10 จะมีระดับความเข้มข้นของภูมิคุ้มกันสูงกว่าในเด็กที่ได้รับวัคซีน PCV7<sup>57</sup>

จำนวนร้อยละของผู้ที่ได้ PCV10 จำนวนสามโดสแล้วมี opsonic titer ที่มากกว่า 1:8 ต่อ 7 ซีโรทัยพ์ที่เหมือนกันกับ PCV7 มีจำนวนตั้งแต่ร้อยละ 87.7-100 ในขณะที่ผู้ที่ได้รับ PCV7 มีจำนวนร้อยละ 92.1-100 สำหรับซีโรทัยพ์ 1, 5 และ 7F มีจำนวนของผู้ที่มี opsonic titer ถึงเกณฑ์ร้อยละ 65.7, 90.9 และ 99.6 ตามลำดับภายหลังได้รับวัคซีนครบสามโดส และมีจำนวนร้อยละ 91.0, 96.3 และ 100 ภายหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น<sup>32</sup>

ประสิทธิภาพของวัคซีน PCV10 ต่อโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน ข้อมูลอ้างอิงการศึกษาจาก Pneumococcal Otitis Media Efficacy Trial (POET) ซึ่งใช้วัคซีนชนิดคอนจูเกตที่ประกอบด้วยเชื้อนิวโมคอคคัส 11 ซีโรทัยพ์ พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันจากเชื้อนิวโมคอคคัสทุกซีโรทัยพ์ได้ร้อยละ 51.5 มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันจากทุกสาเหตุร้อยละ 33.6 มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันที่มีสาเหตุจากเชื้อ *Haemophilus influenzae* ได้ร้อยละ 35.6 ซึ่งเป็นที่คาดว่า PCV10 จะมีประสิทธิภาพใน

การป้องกันโรคหุ้กลางอักเสบนี้นที่มสาเหตุจาก เชื้อนิวโมคอคคัสเทียบเคียงได้กับวัคซีนที่ใช้ในการศึกษา ของ POET<sup>58</sup>

สำหรับวัคซีน PCV13 จากการศึกษานี้พบว่าการ ตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้งจำนวนร้อยละของผู้ที่ได้รับ วัคซีนแล้วมีระดับภูมิคุ้มกันเกิน cut-off level, opsonic titer และ immunologic memory ไม่ด้อยไปกว่า PCV7 ของทุกซีโรทัยป์<sup>59</sup>

จากการศึกษาการติดเชื้อในนิวโมคอคคัสในเขต ภาคกลางของประเทศไทยพบว่าวัคซีน PCV7, PCV10 และ PCV13 สามารถครอบคลุมเชื้อนิวโมคอคคัสที่ทำให้ เกิดโรคในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีได้ร้อยละ 70.3, 70.3 และ 81.2 ตามลำดับ<sup>60</sup>

เนื่องจากวัคซีนนี้ได้ครอบคลุมเชื้อที่อาจก่อโรค ได้ทุกซีโรทัยป์ ดังนั้นจึงยังอาจป่วยเป็นโรคติดเชื้อนิวโม คอคคัสชนิดรุนแรงได้ แม้จะฉีดวัคซีนครบถ้วนแล้วก็ตาม

### ปฏิกิริยา<sup>9,61</sup>

ปฏิกิริยาจากวัคซีน PS23 อาจพบบริเวณที่ฉีดมี อาการปวด บวมแดง และมีไข้ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเล็กน้อย ปฏิกิริยาบวมแดงเฉพาะที่อย่างมากพบบ่อยหลังฉีดวัคซีน ซ้ำภายใน 2 ปีมากกว่าหลังการฉีดได้สแรก ปฏิกิริยาารุนแรง พบได้น้อยมาก

ปฏิกิริยาจากวัคซีนชนิดคอนจูเกต ส่วนใหญ่เป็น ปฏิกิริยาเฉพาะที่เช่น บวมแดงบริเวณที่ฉีด อาจพบอาการ ไข้ 1-2 วันหลังฉีดได้บ้าง นอกจากนี้อาจพบอาการคลื่นไส้ ถ่ายเหลว ผื่น นอนไม่หลับ กระสับกระส่าย

### ข้อบ่งชี้

สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงความคุ้ม ค่าของการใช้วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสในเด็ก ไทย จึงยังถือเป็น optional vaccine

**ข้อบ่งชี้ของวัคซีน PS-23** ได้แก่ เด็กอายุ 2 ปีขึ้นไป ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิด รุนแรงดังนี้

1. เด็กที่ไม่มีม้าม หรือม้ามไม่ทำงาน เช่น ธาลัส ซีเมีย
2. โรคเรื้อรังของอวัยวะต่างๆ เช่น โรคปอด โรค หัวใจ โรคตับ โรคไต
3. ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง กินยากดภูมิคุ้มกัน รวมทั้งการติดเชื้อเอชไอวี
4. มีการรั่วของน้ำไขสันหลัง

### ข้อบ่งชี้ของวัคซีนชนิดคอนจูเกต

1. เด็กปกติที่อายุน้อยกว่า 24 เดือน
2. เด็กที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อนิวโม คอคคัสชนิดรุนแรงเช่นเดียวกับข้อบ่งชี้ของวัคซีน PS-23

### ข้อห้ามและข้อควรระวัง

ทั้งวัคซีน PS-23 และวัคซีนชนิดคอนจูเกตมีข้อ ห้ามดังนี้

1. ผู้ที่มีปฏิกิริยาารุนแรงจากวัคซีนเข็มก่อน หรือ มีประวัติแพ้ส่วนประกอบต่างๆของวัคซีน
2. ผู้ที่เจ็บป่วยเฉียบพลัน
3. หญิงตั้งครรภ์

### หมายเหตุ

1. ควรฉีด PCV และหรือ PS-23 ให้ครบก่อนตัด ม้าม (elective splenectomy) ก่อนให้ยากดภูมิคุ้มกัน หรือ ก่อนทำ cochlear implant อย่างน้อยเป็นเวลา 2 สัปดาห์
2. PCV ไม่สามารถป้องกันโรคติดเชื้อนิวโม คอคคัสที่เกิดจากซีโรทัยป์อื่นที่ไม่ได้บรรจุในวัคซีน และ ไม่สามารถใช้แทนการฉีดวัคซีนป้องกันโรคคอตีบได้แม้ว่า จะรวมกับโปรตีน diphtheria CRM 197 ก็ตาม
3. เด็กที่เคยเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส ชนิดรุนแรงมาก่อน ควรได้รับวัคซีน PCV และหรือ PS-23 ให้ครบตามกำหนด แม้ว่าจะเกิดโรคระหว่างที่ให้วัคซีนยัง ไม่ครบก็ตามเพราะผู้ป่วยยังคงเสี่ยงต่อการเกิดโรคจาก ซีโรทัยป์อื่นๆ ซึ่งป้องกันได้ด้วยวัคซีน
4. ในรายที่เป็นโรคธาลัสซีเมีย ไม่มีม้าม ตัดม้าม

หรือเข้ามาทำงานบกพร่อง แม้ว่าจะได้รับวัคซีนป้องกันโรคแล้วก็ตาม ยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงจากซีโรทัยป์ที่ไม่ได้บรรจุในวัคซีน จึงมีความจำเป็นที่จะต้องรับประทานยา penicillin เพื่อป้องกันการติดเชื้อต่อไป โดยแนะนำให้ penicillin V 125 มก. รับประทาน 2 ครั้งต่อวันสำหรับเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี และ 250 มก. 2 ครั้งต่อวันในเด็กที่อายุมากกว่า 5 ปี

**ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข<sup>62</sup>**

คาดว่าอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดรุนแรงในประเทศไทยมีไม่มากเท่าในต่างประเทศ และยังไม่เข้าเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกที่จะให้บรรจุวัคซีนเข้าในแผนสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคของประเทศ อย่างไรก็ตามประเทศไทยยังขาดข้อมูลการติดเชื้อนิวโมคอคคัสในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงจึงทำให้ยังไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แท้จริง

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกตมีใช้ในประเทศไทยตั้งแต่ พ.ศ. 2549 จัดเป็น optional vaccine ที่ยังคงมีราคาสูง มีการใช้วัคซีนชนิดนี้น้อยกว่าร้อยละ 5 ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี การประเมินว่าวัคซีนชนิดนี้มีความคุ้มค่าหรือไม่นั้น จะต้องทำการศึกษาถึง cost benefit เพิ่มเติมในประเด็นต่างๆเหล่านี้ได้แก่ ชนิดของวัคซีน (ความครอบคลุมของซีโรทัยป์ของเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย) ตารางการฉีด ผลทางอ้อม (herd immunity) ของวัคซีน และผลกระทบจากที่มีการเพิ่มขึ้นของการติดเชื้อจากซีโรทัยป์ที่ไม่ได้บรรจุในวัคซีน เป็นต้น

**วัคซีนในอนาคต<sup>63</sup>**

จากปัญหาของวัคซีนชนิดคอนจูเกตที่มีใช้ในปัจจุบันได้แก่ วัคซีนสามารถป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสเฉพาะซีโรทัยป์ที่บรรจุในวัคซีน หลังจากใช้ไประยะหนึ่งจะพบอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อจากซีโรทัยป์ที่ไม่ได้บรรจุในวัคซีนเพิ่มขึ้น ถ้าจะผลิตวัคซีนให้ครอบคลุมได้หลายๆซีโรทัยป์ การผลิตก็มีความยุ่งยากซับซ้อน

มาก จึงมีผู้พยายามทำการศึกษาทดลองเพื่อหาวัคซีนใหม่ๆที่มีคุณสมบัติสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้ดี ครอบคลุมซีโรทัยป์ของเชื้อก่อโรคได้หลายซีโรทัยป์ เช่น มีการศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อหา adjuvants ใหม่ๆนำมาผลิตวัคซีนที่สามารถให้การบริหารแบบ intranasal ได้ วัตถุประสงค์เพื่อก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันทั้งที่เยื่อหูทางเดินหายใจและในซีรัม นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงชนิดของ immunogens ต่างๆที่จะนำมาทำวัคซีนได้แก่

1. วัคซีนชนิด whole-cell pneumococcal bacteria
2. DNA vaccines
3. Protein-based vaccines เช่น pneumococcal surface protein A (PspA), pneumococcal surface protein C (PspC), pneumococcal surface adhesion A (PsaA), pneumolysin (Ply), neuraminidase enzymes (NanA and NanB) โปรตีนต่างๆเหล่านี้มีการนำมาศึกษาในสัตว์ทดลอง เช่นโปรตีน PspA แม้ว่าจะยังไม่ทราบหน้าที่ของโปรตีนนี้ดีนัก แต่โปรตีนชนิดนี้มีความจำเพาะที่แตกต่างกันขึ้นกับซีโรทัยป์ของเชื้อ ผลการทดลองพบว่า โปรตีน PspA สามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันสำหรับป้องกันการติดเชื้อนิวโมคอคคัสซีโรทัยป์ที่แสดงลักษณะต่อส่วน PspA ในหนูทดลองได้ คาดว่าในอนาคตน่าจะมีการนำส่วนของ capsular polysaccharide มาคอนจูเกตกับ pneumococcal protein ต่างๆเพื่อให้ได้วัคซีนที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการ

**เอกสารอ้างอิง**

1. Prommalikit O, Pengsaa K, Thisyakorn U. Pneumococcal infections in high-risk and immunocompromised hosts. J Med Assoc Thai. 2010;93(Suppl.5):S61-S70.
2. Prommalikit O, Mekmullica J, Pancharoen C, Thisyakorn U. Invasive pneumococcal infection in

neonates: 3 case reports. J Med Assoc Thai. 2010; 93(Suppl.5):S46-S48.

3. ชัชฎุ พันธ์ุเจริญ. Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP). ใน: ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. Update on Pediatric Infectious Diseases II. กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ; 2542. น. 33-5.

4. โอฟาร พรหมลิขิต. วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต (Conjugated pneumococcal vaccine). วารสารโรงพยาบาลอำนาจเจริญ. 2551;1:76-82.

5. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, Gwaltney JM Jr. Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. J Infect Dis. 1975;132:55-61.

6. Bagget HC, Peruski LF, Olsen SJ, Thamthitawat S, Rhodes J, Dejsirilert S, et al. Incidence of pneumococcal bacteremia requiring hospitalization in rural Thailand. Clin Infect Dis. 2009;48(Suppl.2):S65-S74.

7. Chotpitayasunondh T. Bacterial meningitis in children: etiology and clinical features, an 11-year review of 618 cases. Southeast Asian J Trop Med Health. 1994;25:107-15.

8. Pancharoen C, Thisyakorn U. Bacterial meningitis in children beyond the neonatal period. Thai J Pediatr. 2000;39:277-83.

9. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. 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.524-35.

10. Phongsamart W, Srifeungfung S, Dejsirilert S, Chatsuwat T, Nunthapisud P, Treerauthaweera-

phong V, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *S.pneumoniae* causing invasive diseases in Thai children younger than 5 years old, 2000-2005. Vaccine. 2007;25:1275-80.

11. Suwanpakdee D, Samakoses R, Sirinavin S, Kerdpanich A, Simasathien S, Thunyaharn S, et al. Invasive pneumococcal disease in Phramongkutklao Hospital 2004-2008: Clinical data, serotype distribution and antimicrobial resistance patterns. J Med Assoc Thai. 2010;93(Suppl.5):S40-S45.

12. Dejsirilert S, Overweg K, Sluijter M, Saengsuk L, Gratten M, Ezaki T, et al. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children with acute respiratory tract infections in Thailand: a molecular epidemiological survey. J Clin Microbiol. 1999;37:1832-8.

13. ชัชฎุ พันธ์ุเจริญ. โรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส. ใน: วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, ชัชฎุ พันธ์ุเจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. วัคซีนและโรคติดเชื้อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน. กรุงเทพมหานคร: บริษัทธนาเพรส จำกัด; 2548. น. 659-69.

14. Song JH, Jung SI, Ko KS, Kim NY, Son JS, Chan HH, et al. High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolated in Asia (an ANSORP study). Antimicrob agents chemother. 2004;48:2101-7.

15. Srifeungfung S, Chokephaibulkit K, Tribudharat C, Comerungsee S. A description of antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*-Siriraj Hospital, Thailand: 2008. J Med Assoc Thai. 2010;93(Suppl.5):S27-S34.

16. Tribuddharat C, Polwichai P, Champreeda P, Srifeungfung S. The sequence of pbp2b from penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Thailand.

J Med Assoc Thai. 2010;93(Suppl.5):S16-S26.

17. Srifuengfung S, Tribuddharat C, Chokephaibulkit K, Comerungsee S. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* from a university hospital, Thailand. J Med Assoc Thai. 2010;93(Suppl.5):S35-S39.

18. โอฬาร พรหมลิขิต. วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต. ใน: อังกูร เกิดพาณิชย์, รังสิมา โล่เลขา, วีระชัย วัฒนวีระเดช, ทวี โชติพิทยสุนนท์, บรรณาธิการ. Update on Pediatric Infectious Diseases 2007. กรุงเทพมหานคร: บริษัทรุ่งศิลป์การพิมพ์ จำกัด; 2550. น.46-55.

19. โอฬาร พรหมลิขิต. วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัสชนิดคอนจูเกต (Pneumococcal conjugate vaccine, PCV). ใน: ธันยวีร์ ภูธนกิจ, สุชีรา ฉัตรเพริตพราย, ชัชฎุ พันธ์เจริญ, ศศิธร ลิขิตนุกูล, จรุงจิตร งามไพบูลย์, บรรณาธิการ. Update Vaccine from Infancy to Childhood and Adolescence. กรุงเทพมหานคร: บริษัทธนาเพรส จำกัด; 2553. น. 53- 63.

20. Netsawang S, Punpanich W, Treeratweera-phong V, Chotpitayasunondh T. Invasive pneumococcal infection in urban Thai children: A 10-year review. J Med Assoc Thai. 2010;93(Suppl.5):S6-S12.

21. Pancharoen C, Chongthaleong A, Reinprayoon S, Thisyakorn U. Invasive pneumococcal infection and drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Thai children. J Med Assoc Thai. 2001;84:1246-50.

22. Sirinavin S, Vorachit M, Thakkinstian A, Hongsanguensri S, Wittayawongsruji P. Pediatric invasive pneumococcal disease in a teaching hospital in Bangkok. Int J Infect Dis. 2003;7:183-9.

23. Siripongpreeda N, Hattasingh W, Amornvipas P, Eampokalap B, Sakoolnam S, Pancharoen C, et al. Frequency and clinical course of invasive pneumococcal disease caused by penicillin-resistant

and penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Thai children. J Med Assoc Thai. 2010;93(Suppl.5):S1-S5.

24. Srifuengfung S, Chokephaibulkit K. Detection of bacterial antigen in cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis: A literature review. J Med Assoc Thai. 2010;93(Suppl.5):S71-S75.

25. โอฬาร พรหมลิขิต. Judicious use of antimicrobial therapy in the outpatient setting. ใน: พริ้งกูร เกิดพาณิชย์, วีระชัย วัฒนวีระเดช, ทวี โชติพิทยสุนนท์, บรรณาธิการ. Update on Pediatric Infectious Diseases 2011. กรุงเทพมหานคร: บริษัทปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2554. น.152-65.

26. โอฬาร พรหมลิขิต. Optimal use of antibiotics in the outpatient setting. ใน: ดุสิต สถาวร, ชัชฎุ พันธ์เจริญ, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. Critical Advances in Pediatrics. กรุงเทพมหานคร: บริษัทปิยอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2550. น.11-21.

27. ชัชฎุ พันธ์เจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, สมศักดิ์ โล่เลขา, พงษ์ศักดิ์ วิสุทธิพันธ์. การวินิจฉัยและดูแลรักษาภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียในเด็กไทย. วารสารกุมารเวชศาสตร์. 2544;40:238-43.

28. วีระพงษ์ ตันทวิเชียร. วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อ นิวโมคอคคัสชนิดโพลีแซคคาไรด์. ใน: วรศักดิ์ โชติเลอศักดิ์, จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, ชัชฎุ พันธ์เจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. วัคซีนและโรคติดเชื้อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน. กรุงเทพมหานคร: บริษัทธนาเพรส จำกัด; 2548. น.157-67.

29. Konradsen HB. Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons. Clin Infect Dis. 1995;21:616-20.

30. จรุงจิตร งามไพบูลย์. ความรู้พื้นฐานด้านวัคซีน (Basic Vaccinology). ใน: ธันยวีร์ ภูธนกิจ, สุชีรา ฉัตรเพริตพราย, ชัชฎุ พันธ์เจริญ, ศศิธร ลิขิตนุกูล, จรุง

จิตร งามไพบูลย์, บรรณาธิการ. Update Vaccine from Infancy to Childhood and Adolescence. กรุงเทพมหานคร: บริษัทธนาเพรส จำกัด; 2553. น.11-9.

31. Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*. 2007;25:3816-26.

32. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsene JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:S66-S76.

33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease among infants and children—use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:1-19.

34. สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย. ตารางการให้วัคซีนในเด็กไทยปกติ แนะนำโดยสมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2554. Update on *Pediatric Infectious Diseases* 2011. กรุงเทพมหานคร: บริษัทปิยอนต์ เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด; 2554.

35. De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:963-8.

36. Durando P, Crovari P, Ansaldi F, Sticchi L, Sticchi C, Turello V, et al. Universal childhood immunisation against *Streptococcus pneumoniae*: the five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine*. 2009;27: 3459-62.

37. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis

E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group.. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:187-95.

38. Obaro SK, Enwere GC, Deloria M, Jaffar S, Goldblatt D, Brainsby K, et al. Safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccine in combination with diphtheria, tetanus toxoid, pertussis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:940-7.

39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:1-24.

40. ประมวล สุนากร, มยุรา กุสุมภ์, สุรางค์ เดชศิริเลิศ, ลีลาวดี แสงสุก, วัชรีย์ สารีบุตร, เพชรา ขวัญไพโรจน์. Serotype ของ *Streptococcus pneumoniae* จากผู้ป่วยโรคติดเชื้อระบบหายใจในประเทศไทย. *วารสารโรคติดต่อ*. 2539;22:72-7.

41. ผ่องพรรณ นันทากสิสุทธิ, วิภา อนันต์ชนะชัย, อัมพร สุคนธมาน. ซีโรไทป์ของสเตรปโตคอคคัสนิวโมเนีย จากผู้ป่วยโรคติดเชื้อชนิดซีสเต็มิก. *จุฬาลงกรณ์เวชสาร*. 2532;33:375

42. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med*. 2003;348:1737-46.

43. Musher DM, Rueda-Jaimes AM, Graviss EA, Rodriguez-Barradas MC. Effect of pneumococcal vaccination: a comparison of vaccination rates in patients with bacteremic and nonbacteremic pneumo-

coccal pneumonia. Clin Infect Dis. 2006;43:1004-8.

44. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. N Engl J Med. 1991;325:1453-60.

45. Shinefield H, Black S. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. Pediatr Infect Dis J. 2000;19:394-7.

46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction--eight states, 1998-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008;57:144-8.

47. Roche PW, Krause V, Cook H, Barralet J, Coleman D, Sweeny A, et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006. Commun Dis Intell. 2008;32:18-30.

48. Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. CMAJ. 2005;173:1149-51.

49. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med. 2006;354:1455-63.

50. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. Lancet. 2007;369:1179-86.

51. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. Pediatrics. 2008;121:253-60.

52. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis. 2010;201:32-41.

53. Grivea IN, Panagiotou M, Tsantouli AG, Syrogiannopoulos GA. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among day-care center attendees in central Greece. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:519-25.

54. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal diseases due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. J Infect Dis. 2007;196:1346-54.

55. Moore MR, Gertz RE Jr, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. J Infect Dis. 2008;197:1016-27.

56. Choi EH, Kim SH, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea. Emerg Infect Dis. 2008;14:275-81.

57. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:S89-S96.

58. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for



prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomized double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;367:740-8.

59. Duggan ST. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed) [prevenar 13®]. *Drugs*. 2010;70:1973-86.

60. Srifeungfung S, Tribuddharat C, Come-rungsee S, Chatsuwan T, Treerauthanaweeraphong V, Rungnobbakhun P, et al. Serotype coverage of pneumococcal conjugate vaccine and drug susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from invasive or non-invasive diseases in central Thailand, 2006-2009. *Vaccine*. 2010;28:3340-4.

61. Liulak W, Thisyakorn U. The heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immunization project by Bangkok Metropolitan in Thai infants. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(Suppl.5):S13-S15.

62. Wongsawat J, Chokephaibulkit K. Implication of pneumococcal conjugate vaccines to public health: Thailand perspective. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93(Suppl.5):S53-S60.

63. Black S, Eskola J, Whitney C, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Elsevier Inc.; 2008. p.531-67.

---

