

# วัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมัน

# 28

พรอำภา บรรจงมณี, วีระชัย วัฒนวีรเดช

## บทนำ

ไวรัสหัดเยอรมันเป็นสาเหตุของไข่ออกผื่นในเด็กและผู้ใหญ่ อาการแสดงที่พบคือผื่น ไข้ และต่อมน้ำเหลืองโต คล้ายคลึงกับผู้ป่วยโรคหัด (rubeola) ผู้ที่ติดเชื้อหัดเยอรมันส่วนใหญ่ไม่มีอาการ แต่เป็นสาเหตุสำคัญในการติดเชื้อของทารกในครรภ์เกิดภาวะพิการแต่กำเนิดและข้ออักเสบ นายแพทย์ De Bergen และ Orlow ชาวเยอรมันเป็นผู้บรรยายลักษณะโรคนี้ครั้งแรกในปี ค.ศ.1750 และมีบันทึกในบทความของประเทศเยอรมัน จึงถูกเรียกชื่อโรคนี้ว่า “German measles”<sup>1</sup> เดิมโรคนี้เคยจัดอยู่ในกลุ่มเดียวกับ measles หรือ scarlet fever และเรียกว่า “Third Exanthematous Disease of Childhood” หรือ “three day measles” ค.ศ. 1866 นายแพทย์ Veale ชาวสกอตแลนด์ได้เสนอให้เปลี่ยนชื่อเป็น “Rubella” มีรากศัพท์มาจากภาษาลาตินแปลว่าแดงเล็กน้อย “little red”<sup>2</sup> ต่อมาในปี ค.ศ.1941 นายแพทย์ Norman McAllister Gregg จักษุแพทย์ชาวออสเตรเลียพบว่าเด็กทารกที่คลอดจากมารดาที่ป่วยด้วย Rubella มีความพิการทางตาแต่กำเนิด (congenital cataract)<sup>3</sup> การติดเชื้อตั้งแต่ระยะแรกของการตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการพิการแต่กำเนิดเรียกว่า Congenital Rubella Syndrome (CRS) ด้วยสาเหตุนี้จึงมีการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันขึ้นทำให้อุบัติการณ์ของโรคหัดเยอรมันลดลงอย่างมาก

## โรคหัดเยอรมัน

### เชื้อก่อโรค

ไวรัสหัดเยอรมันอยู่ใน family Togavirus genus

Rubivirus มี 2 clades และ 13 ซีโรทัยป์<sup>4</sup> ไวรัสหัดเยอรมันเป็น single-stranded RNA เป็น spherical ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 60 นาโนเมตรส่วนเปลือกนอกเป็น lipoprotein ภายในเป็น nucleocapsid ประกอบด้วย helix โปรตีน และ RNA structural protein ที่สำคัญ 3 ชนิดคือ C (capsid protein), E1 และ E2 (transmembrane protein) ที่อยู่บน 24S subgenomic mRNA และ nonstructural protein 2 ชนิดที่มีความสัมพันธ์ในขบวนการ replication และ transcription โดยเฉพาะ E1 มีความสำคัญในขบวนการ attachment, fusion, hemagglutination และ neutralization คุณสมบัติสำคัญของ structural protein ทั้ง 3 ชนิด คือ เป็น hemagglutinin และ complement-fixing antigen<sup>5,6</sup> ไวรัสหัดเยอรมันถูกทำลายด้วยสารละลายไขมัน ทริปซิน ฟอรัมาลิน แสงอัลตราไวโอเล็ตต่างแก๊ว กรดแก๊ว และความร้อน ไวรัสหัดเยอรมันถูกยับยั้งได้ด้วย amantadine<sup>7</sup> พบ cytopathic effect เมื่อเพาะเลี้ยงใน rabbit kidney cell line RK-13 และ primary African green monkey cell<sup>5</sup> ไม่พบพาหะนำโรคและพบการติดเชื้อเฉพาะในคนเท่านั้น

### ระบาดวิทยา

ก่อนที่จะมีการใช้วัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันในประเทศสหรัฐอเมริกา อุบัติการณ์ของโรคพบสูงสุดในฤดูใบไม้ผลิโดยเฉพาะเด็กอายุระหว่าง 5 ถึง 9 ปี และร้อยละ 80 ถึง 90 ของผู้ใหญ่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสหัดเยอรมันแล้ว การระบาดของโรคเกิดขึ้นประมาณทุก 6 ถึง 9 ปี และการระบาดครั้งใหญ่มักเกิดทุก 30 ปี โดยเฉพาะในปี ค.ศ.1964 มีผู้ติดเชื้อถึง 12.5 ล้านคน<sup>8</sup> ปี ค.ศ.1969 มีการใช้วัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันทำให้อุบัติการณ์การ

ระบาดลดลงพบบ้างประปรายในโรงเรียน ค่ายทหารและที่ทำงานซึ่งคนมักอยู่ใกล้ชิดคลุกคลีกัน ปี ค.ศ. 2005 ประเทศสหรัฐอเมริกาประกาศปลอดจากโรคหัดเยอรมัน<sup>5,11-13</sup> มีการคำนวณทางสถิติ (mathematical model) ระบุว่าชะลอการระบาดของโรคหัดเยอรมันได้ถ้าคนในชุมชนได้รับวัคซีนมากกว่าร้อยละ 90 ขึ้นไป<sup>5,14</sup>

ปี ค.ศ. 2004 มีการระบาดของโรคหัดเยอรมันในประเทศเนเธอร์แลนด์ พบผู้ติดเชื้อ 387 คนและโรคแพร่กระจายไปที่ประเทศแคนาดาพบผู้ติดเชื้อ 309 คน ร้อยละ 97 ของผู้ป่วยไม่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันเนื่องจากนับถือศาสนา orthodox protestant มีหญิงตั้งครรภ์<sup>2</sup> รายที่บุตรเสียชีวิตในครรภ์จากโรคหัดเยอรมันและเด็กทารก 14 รายติดเชื้อ (11 รายมีความพิการรวมถึงหูหนวก แต่ไม่มีทารกตายใดมีความพิการทางตา) ประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันโรคหัดเยอรมันคิดเป็นร้อยละ 99.3 (95%CI= 95.3-99.9) สายพันธุ์ของไวรัสที่ระบาดคือ genotype 1G<sup>15</sup> ประเทศจีนพบการระบาด มีอัตราป่วย 5.7 และ 9.1 ต่อประชากรแสนคนในปี ค.ศ. 2007 และ 2008 ตามลำดับ ร้อยละ 81 ของผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 15 ปีโดยเฉพาะอย่างยิ่งอายุระหว่าง 6 ถึง 10 ปี สายพันธุ์ของไวรัสที่ระบาดคือ genotype 1E<sup>16</sup>

ประเทศไทยจากรายงานปี พ.ศ. 2527 พบการระบาดของโรคหัดเยอรมันในกรุงเทพฯ และจังหวัดใกล้เคียง มีผู้ป่วย 9,033 ราย เสียชีวิต 3 ราย อัตราตายร้อยละ 0.03 ปี พ.ศ.2529 กระทรวงสาธารณสุขเริ่มโครงการให้วัคซีนป้องกันหัดเยอรมันแก่นักเรียนหญิงชั้นประถมศึกษาปีที่ 6 โดยผสมผสานในงานอนามัยโรงเรียน<sup>17</sup> ปี พ.ศ.2540 กระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดให้ฉีดวัคซีนหัดหรือวัคซีนรวมป้องกันโรคหัด-คางทูม-หัดเยอรมัน ในเด็กอายุระหว่าง 9 เดือนถึง 1 ปี และเข็มที่ 2 ในเด็กอายุระหว่าง 4 ถึง 6 ปีหรือเด็กนักเรียนชั้นประถมปีที่ 1<sup>18</sup> ทำให้อัตราป่วยจากโรคหัดเยอรมันมีแนวโน้มลดลง ปี พ.ศ.2552 มีรายงานผู้ป่วยโรคหัดเยอรมัน 594 รายคิดเป็นอัตราป่วย 0.94 รายต่อประชากรแสนคนไม่มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิต พบผู้ป่วยได้ตลอดทั้งปี โดยพบสูงสุดในเดือนกุมภาพันธ์และต่ำสุด

ในเดือนธันวาคม ผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อัตราส่วน 1.5 ต่อ 1 กลุ่มอายุที่มีอัตราป่วยสูงสุดคือกลุ่มอายุ 0 ถึง 4 ปี อัตราป่วย 2.19 ต่อประชากรแสนคน มีรายงานการระบาดของโรคหัดเยอรมันจำนวน 3 เหตุการณ์เกิดขึ้นที่จังหวัดสุโขทัย นครนายกและสิงห์บุรี โดยการระบาดเกิดขึ้นในเรือนจำ สำนักงานและโรงงานอุตสาหกรรมซึ่งเป็นสถานที่ที่มีคนมาอยู่รวมกันเป็นจำนวนมาก

### พยาธิกำเนิด

ระยะฟักตัวของโรคเฉลี่ย 14 - 18 วัน (พิสัย 12 - 23 วัน) ติดต่อกันโดยการสูดหายใจเอาละอองฝอย (droplet nuclei) และสัมผัสใกล้ชิดผู้ป่วย (direct contact) เริ่มแรกเชื้อจะแบ่งตัวในเยื่อจมูกหอยและต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง เชื้อกระจายเข้าสู่กระแสเลือดภายหลังรับเชื้อ 5 - 7 วัน จากนั้นไวรัสแบ่งตัวในเยื่อทางเดินหายใจและ reticuloendothelial system กระจายเข้าสู่กระแสเลือดครั้งที่สอง สามารถตรวจพบเชื้อได้ที่คอหอยเลือด น้ำจากข้อปัสสาวะ สารคัดหลั่งจาก bronchoalveolar lavage และน้ำไขสันหลัง ไวรัสสามารถติดต่อไปสู่ผู้อื่นได้ 1 ถึง 2 สัปดาห์ก่อนมีผื่นและ 1 สัปดาห์หลังมีผื่น<sup>20-22</sup> ระดับภูมิคุ้มกันชนิด IgG ที่เกิดขึ้นภายหลังการติดเชื้อสามารถป้องกันโรคได้ มีรายงานผู้ป่วยโรคหัดเยอรมันเกิดจากการติดเชื้อไวรัสซ้ำครั้งที่สองได้แต่ปริมาณไวรัสในเลือดมีน้อยมาก พบทารกติดเชื้อไวรัสหัดเยอรมันในมารดาขณะตั้งครรภ์ที่ป่วยด้วยโรคหัดเยอรมันซ้ำ<sup>23,24</sup>

เชื้อไวรัสหัดเยอรมันติดต่อกันมารดาขณะตั้งครรภ์สู่ทารกในครรภ์โดยผ่านทางสายสะดือขณะที่มารดามีเชื้อไวรัสในกระแสเลือด มักเกิดประมาณ 5 - 7 วันภายหลังมารดาได้รับเชื้อ ก่อให้เกิดความพิการในทารกเนื่องจากเชื้อไวรัสทำให้เกิดการทำลายเส้นเลือดและภาวะขาดเลือดในอวัยวะต่างๆ<sup>25-28</sup> ความเสี่ยงในการติดเชื้อขึ้นอยู่กับอายุครรภ์ของมารดา โดยเสี่ยงสูงสุดในช่วง 10 สัปดาห์แรก ความผิดปกติทางตาและหัวใจมักสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อขณะที่อายุครรภ์น้อยกว่า 8 สัปดาห์ ขณะที่ความผิดปกติทางการ

ได้ยื่นอาจพบได้จนถึงอายุครรภ์ 18 สัปดาห์ และมักไม่เกิดความผิดปกติของทารกถ้าติดเชื้อขณะอายุครรภ์มากกว่า 18 ถึง 20 สัปดาห์<sup>29,30</sup> เชื้อไวรัสหัดเยอรมันทำให้เกิดความพิการในทารกได้โดยยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์และ cytopathic effect ที่เกี่ยวข้องในขบวนการ apoptosis ของเซลล์<sup>31,32</sup>

### อาการทางคลินิก

ผู้ที่ติดเชื้อส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการ อายุที่ติดเชื้อไวรัสมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคโดยเด็กจะรุนแรงน้อยกว่าผู้ใหญ่ ขณะที่ติดเชื้อตั้งแต่อยู่ในครรภ์โดยเฉพาะอย่างยิ่งอายุครรภ์ที่น้อยทารกจะเกิดความพิการรุนแรงมาก อาการน่าจะแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุ เด็กเล็กมักมีผื่นชนิด maculopapular อาจมีไข้ต่ำๆ ต่อมน้ำเหลืองโตประมาณวันที่ 1 ถึง 5 หลังผื่นขึ้น ต่อมน้ำเหลืองที่โตมักพบที่ตำแหน่งด้านหลังคอ หลังใบหูและท้ายทอย<sup>33,34</sup> ผื่นจะปรากฏที่หน้าและกระจายไปที่ลำตัว แขน ขา ภายใน 24 ชั่วโมง ผื่นมักจะหายไปภายใน 3 วัน พบเยื่อบุตาแดงชนิดไม่เป็นหนอง และแผลที่เพดานอ่อนในปากได้ (Forchheimer spots) บางรายพบต่อมไทรอยด์อักเสบชนิดเฉียบพลัน

ผู้ป่วยวัยรุ่นและผู้ใหญ่มักมีอาการเจ็บคอ ปวดตา ปวดศีรษะ ต่อมน้ำเหลืองโต ไข้ บางรายพบอาการคล้ายไข้หวัด พบผื่นหลังมีอาการมาแล้วประมาณ 1 ถึง 5 วัน ร้อยละ 70 มีอาการปวดข้อหรือข้ออักเสบร่วมด้วยและอาการปวดข้ออาจพบอยู่ได้นานหลายเดือน<sup>21</sup> บางรายมีเยื่อบุตาอักเสบ ปวดอذنหรืออذنอักเสบร่วมด้วย

### ภาวะแทรกซ้อน

พบได้ไม่บ่อย มักเกิดในผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก

1. ปวดข้อหรือข้ออักเสบ พบประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยหญิง พบน้อยในเด็กและผู้ป่วยชาย<sup>35</sup> มักพบที่ข้อนิ้วมือ ข้อมือและข้อเข่าระหว่างที่มีผื่นเกิดขึ้น ระยะเวลาในการหายอาจใช้เวลานานถึง 1 เดือน น้อยรายที่มีอาการข้ออักเสบเรื้อรัง พยาธิสภาพของการเกิดโรคไม่ทราบแน่ชัด มีการตรวจพบไวรัสในน้ำไขข้อของผู้ป่วยโรคหัด

เยอรมันหรือผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมัน พบเชื้อไวรัสในเม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear cell ในผู้ป่วยที่ข้ออักเสบเรื้อรัง<sup>36,37</sup>

2. จุดจ้ำเลือด พบได้ในผู้ป่วยประมาณ 1 ต่อ 3,000 ราย ที่มีอาการแสดงเลือดออกผิดปกติ<sup>38,39</sup> พบในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ อาจเกิดจากเกร็ดเลือดต่ำ เส้นเลือดถูกทำลายและภาวะ immunological mediated ภาวะเกร็ดเลือดต่ำพบได้นานหลายสัปดาห์จนถึงหลายเดือน บางรายมีเลือดออกในอวัยวะเช่นสมองหรือไต<sup>38</sup>

3. สมองอักเสบ พบได้น้อยมากประมาณ 1 ต่อผู้ป่วย 5,000 ราย<sup>38,40,41</sup> พบในผู้ใหญ่มากกว่าเด็กและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตร้อยละ 20 ถึง 50 ผู้รอดชีวิตจะหายเป็นปกติ มีรายงานเด็กอายุ 2 เดือนเสียชีวิตด้วยโรคสมองอักเสบจากเชื้อไวรัสหัดเยอรมันโดยมีประวัติมารดาป่วยด้วยโรคหัดเยอรมันก่อนคลอดผู้ป่วย 1 สัปดาห์<sup>42</sup>

4. ตับอักเสบ มีรายงานตับอักเสบได้แต่อาการไม่รุนแรง<sup>43</sup>

5. เยื่อหุ้มหัวใจและกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ พบได้น้อยมาก<sup>44</sup>

### โรคหัดเยอรมันแต่กำเนิด (Congenital rubella syndrome: CRS)

พบในทารกที่มีประวัติมารดาป่วยด้วยโรคหัดเยอรมัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน 3 เดือนแรก ทารกในครรภ์มีความผิดปกติแต่กำเนิดร้อยละ 65-85 ถ้าติดเชื้อในช่วงอายุครรภ์ก่อน 8 สัปดาห์และอาจแท้งบุตรได้<sup>45</sup> ร้อยละ 30-35 ของทารกที่ติดเชื้อในช่วงอายุครรภ์ก่อน 12 สัปดาห์พบมีหัวใจพิการแต่กำเนิดหรือหูหนวก การติดเชื้อหลังอายุครรภ์ 16 สัปดาห์พบความผิดปกติแต่กำเนิดในทารกเหลือเพียงร้อยละ 10 มีรายงานภาวะหูหนวกในทารกที่ติดเชื้อขณะอายุครรภ์ 20 สัปดาห์<sup>46</sup> ความผิดปกติแต่กำเนิดที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ หูหนวก ตาเป็นต้อกระจกหรือต้อหิน หัวใจพิการแต่กำเนิด และพัฒนาการล่าช้า มีรายงานเด็กแรกเกิดที่คลอดจากมารดาป่วยด้วยโรคหัดเยอรมันขณะตั้งครรภ์ แสดงอาการของโรคเมื่อเข้าสู่วัยเรียน<sup>47,48</sup> มีความเสี่ยงในการเป็นเบาหวานในเด็กสูงถึง 50 เท่า<sup>45</sup> และตรวจ

พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ HLA-DR3 และการลดลงของ HLA-DR2 ร้อยละ 80 ตรวจพบแอนติบอดีต่อเซลล์ตับอ่อนในเลือดของผู้ป่วย<sup>49</sup> อาการแสดงในวัยทารกแรกเกิดพบภาวะโตช้าในครรภ์ เยื่อหุ้มสมองและสมองอักเสบ กระหม่อมหน้ามีขนาดใหญ่ หูหนวก กระจุกตาขุ่นหรือเป็นต้อ ปอดอักเสบ หัวใจพิการแต่กำเนิด ตับมีไขมันโต ความผิดปกติของกระดูก จุดจ้ำเลือดตามร่างกาย ต่อม้ำเหลืองโต ซีดจากเม็ดเลือดแดงแตก ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ อาการแสดงส่วนใหญ่เป็นเพียงชั่วคราวและไม่เฉพาะเจาะจงกับโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิด อัตราตายจะเพิ่มขึ้นในทารกที่พิการแต่กำเนิดค่อนข้างมากและรุนแรง<sup>50</sup> รายละเอียดดังตารางที่ 1

### การวินิจฉัย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปไม่สามารถแยกโรคหัดเยอรมันจากโรคอื่นๆ ที่มีอาการคล้ายคลึงกันได้ เช่น โรคทางผิวหนัง การแพ้ยา โรคติดเชื้อเช่น scarlet fever การติดเชื้อ parvovirus, herpesvirus ชนิดที่ 6 และ 7 การติดเชื้อ enterovirus โรค infectious mononucleosis โรคหัดและโรค toxoplasmosis<sup>51,52</sup> การตรวจนับเม็ดเลือดอาจพบเม็ดเลือดขาวต่ำ พบ atypical lymphocyte ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคคือ

1. การเพาะเลี้ยงไวรัส ในสิ่งส่งตรวจจากคอหอย ปัสสาวะ น้ำในข้อ น้ำคร่ำ หรือสารคัดหลั่งของร่างกาย ใช้เวลาในการตรวจนานและราคาแพง นิยมใช้ในการตรวจยืนยันโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิด<sup>5,7</sup>

ตารางที่ 1 ความถี่ ระยะเวลาและอาการแสดงของโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิด

วัยทารก			
อาการแสดง	ความถี่ (ร้อยละ)	ระยะเวลาเริ่มแรกของโรค	การดำเนินโรค
ความผิดปกติทางการได้ยิน	60	ช่วงต้นของวัยทารก	พิการถาวร
โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด	45		
-patent ductus arteriosus	20	ช่วงต้นของวัยทารก	พิการถาวร
-peripheral pulmonary stenosis*	12	ช่วงต้นของวัยทารก	พิการถาวร
ศีรษะเล็ก	27	ทารกแรกเกิด	พิการถาวร
ต้อกระจก	25	ช่วงต้นของวัยทารก	พิการถาวร
น้ำหนักแรกเกิดน้อย (<2,500 กรัม)	23	ทารกแรกเกิด	-
ตับมีไขมันโต	19	ทารกแรกเกิด	ชั่วคราว
จ้ำเลือด	17	ทารกแรกเกิด	ชั่วคราว
พัฒนาการล่าช้า	13	ไม่แน่นอน	พิการถาวร
เยื่อหุ้มสมองและสมองอักเสบ	10	ทารกแรกเกิด	ชั่วคราว
ความผิดปกติของกระดูก	7	ทารกแรกเกิด	ชั่วคราว
ผิดปกติที่จอประสาทตา	5	ช่วงต้นของวัยทารก	ถาวร
อาการแสดงระยะหลัง			
หูหนวก			ถาวร
ความล่าช้าทางพัฒนาการ			ถาวร
เบาหวาน			ถาวร
ความผิดปกติของต่อมไทรอยด์			ถาวร
สมองอักเสบโดยทั่วอย่างต่อเนื่อง			ถาวร

\*รวมถึง pulmonary arterial hypoplasia, supravulvular stenosis, valvular stenosis, and peripheral branch stenosis (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 57 และ 58)

2. การตรวจหาสารพันธุกรรมโดยวิธี reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ทำได้ง่ายและรวดเร็วกว่าวิธีเพาะเลี้ยงไวรัส<sup>6</sup>

3. การตรวจทางน้ำเหลือง ในอดีตตรวจด้วยวิธี hemagglutination inhibition (HAI) ปัจจุบันใช้วิธีตรวจด้วย enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), passive latex agglutination test และ radial hemolysis test เนื่องจากมีความไวและความเฉพาะเจาะจงมากกว่า การตรวจพบ IgG บ่งบอกว่ามีภูมิคุ้มกันต่อโรคแล้ว การวินิจฉัยว่าติดเชื้อหัดเยอรมันคือตรวจพบ IgM หรือมี fourfold ของ IgG ใน acute และ convalescent serum<sup>6,53</sup> การวินิจฉัยโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิดในทารกควรเจาะเลือดเปรียบเทียบกับมารดาและติดตามเป็นระยะ ถ้า rubella titer มีค่าลดลงเรื่อยๆ แสดงว่าทารกไม่ติดเชื้อแต่มีภูมิคุ้มกันจากมารดาส่งผ่านมายังทารก ถ้า rubella titer มีค่าเพิ่มขึ้นหรือตรวจพบ rubella IgM บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อในทารกจริง ส่วนการตรวจว่าทารกติดเชื้อขณะอยู่ในครรภ์มารดาทำได้โดยตรวจชิ้นเนื้อของรกที่อายุครรภ์ 12 สัปดาห์ ด้วย monoclonal antibody ต่อ rubella antigen การเจาะถุงน้ำคร่ำตรวจ rubella RNA โดยวิธี in situ hybridization และ PCR<sup>54,55</sup> รายละเอียดดังตารางที่ 2

**การรักษา**

เป็นการรักษาตามอาการ ไม่มีการรักษาจำเพาะ ให้อย่างบรรเทาอาการไข้หรือปวดข้อ หญิงตั้งครรภ์ที่สัมผัสเชื้อไวรัสหัดเยอรมันควรตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อหัดเยอรมัน ถ้าตรวจพบว่ามีภูมิคุ้มกันโรคแล้ว น่าจะไม่ติดเชื้อ แนะนำให้ตรวจซ้ำอีก 2 ครั้งห่างจากครั้งแรก 2 และ 6 สัปดาห์ การตรวจเลือดทุกครั้งต้องตรวจพร้อมเลือดที่เจาะครั้งแรกเสมอ กรณีผลเลือด 2 ครั้งเป็นลบบ่งชี้ว่าไม่ติดเชื้อ หากครั้งแรกผลตรวจเลือดเป็นลบ และครั้งต่อไปพบผลแสดงว่าติดเชื้อ อดีตมีการรักษาโดยให้ immune globulin (IG) ในหญิงตั้งครรภ์ที่สัมผัสเชื้อไวรัสหัดเยอรมัน พบว่าสามารถลดอาการของโรคในหญิงตั้งครรภ์ได้แต่ไม่สามารถป้องกันภาวะ viremia ได้<sup>56</sup>

อาจพิจารณาให้ IG กรณีหญิงตั้งครรภ์สัมผัสเชื้อไวรัสหัดเยอรมันและมีข้อจำกัดในการทำแท้ง ดังนั้นการให้วัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันในหญิงวัยเจริญพันธุ์จึงเป็นสิ่งสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อเมื่อตั้งครรภ์

**วัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมัน**

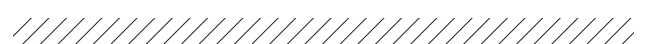
**ประวัติความเป็นมาของการพัฒนาวัคซีน**

เมื่อปี ค.ศ.1962 สามารถแยกเชื้อไวรัสหัดเยอรมันได้และผลิตเป็นวัคซีนป้องกันโรคหัดเยอรมันชนิดเชื้อเป็น โดยขึ้นทะเบียนที่ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี ค.ศ.1969 สาเหตุที่ผลิตวัคซีนชนิดนี้เนื่องจากการลดอุบัติการณ์ของโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิด ภายหลังการใช้วัคซีนชนิดนี้ทารกป่วยด้วยหัดเยอรมันแต่กำเนิดลดลง ปัจจุบันวัคซีนป้องกันหัดเยอรมันที่มีจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกาคือสายพันธุ์ RA 27/3 ซึ่งกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่า HPV 77 DE5 และ Cendehill

วัคซีนที่ใช้อยู่ในปัจจุบันเป็นแบบวัคซีนรวม หัด-คางทูม-หัดเยอรมัน (MMR) เท่านั้น แนะนำให้ฉีดแก่เด็ก 2 ครั้ง ครั้งแรกที่อายุ 9-12 เดือน และอีกครั้งที่อายุ 4-6 ปี ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ยังไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน หรือได้รับเพียงโดสเดียว ควรรับวัคซีน MMR อีก 1 โดสก่อนการตั้งครรภ์ จากการทบทวนในปี ค.ศ. 2001 ไม่พบทารกเป็นโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิดในทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีนนี้ภายใน 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ ทำให้เปลี่ยนคำแนะนำจากเดิมที่ให้ผู้หญิงควรคุมกำเนิดไม่ให้ตั้งครรภ์ภายใน 3 เดือนหลังรับวัคซีนเหลือเพียง 28 วัน<sup>57</sup>

มีข้อมูลในทารกแรกเกิด 680 รายที่คลอดจากมารดาที่ได้รับเชื้อหัดเยอรมัน แต่ได้รับวัคซีนหัดเยอรมันภายใน 3 เดือนก่อนตั้งครรภ์ ไม่มีทารกเป็นโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิด อย่างไรก็ตามเชื่อว่ายังมีความเสี่ยงในกรณีนี้ได้ร้อยละน้อยกว่า 0.5

รายละเอียดของวัคซีนหัดเยอรมันโปรดอ่านใบพาทวัคซีนป้องกันโรคหัด เนื่องจากเป็นวัคซีนรวม หัด-คางทูม-หัดเยอรมัน





## ตารางที่ 2 คำจำกัดความและเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิด

### คำจำกัดความของโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิด

การเจ็บป่วยที่มีอาการแสดงในวัยทารกวมถึงการติดเชื้อไวรัสหัดเยอรมันขณะทารกอยู่ในครรภ์มารดาโดยมีอาการแสดงดังต่อไปนี้

**Category A:** ต้อกระจกหรือต้อหิน หัวใจพิการแต่กำเนิด (มักเป็น patent ductus arteriosus หรือ peripheral pulmonary artery stenosis) ความผิดปกติของการได้ยิน และ pigmentary retinopathy

**Category B:** จำเลือดตามร่างกาย ตับม้ามโต ตัวเหลือง ศีรษะเล็ก พัฒนาการล่าช้า เยื่อหุ้มสมองและสมองอักเสบ และพบความผิดปกติของกระดูก (radiolucent bone)

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (พบอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้)

แยกเชื้อไวรัสหัดเยอรมันได้จากสิ่งส่งตรวจ

ตรวจเลือดพบผลบวกต่อ rubella IgM

ตรวจเลือดพบผลบวกต่อ rubella IgG อย่างต่อเนื่องและมีระดับเพิ่มสูงขึ้น

Polymerase chain reaction ให้ผลบวกต่อไวรัสหัดเยอรมัน

ประเภท	เกณฑ์การวินิจฉัย
น่าสงสัย (suspected)	มีอาการเข้าได้กับโรคแต่ไม่ครบเกณฑ์การวินิจฉัยในกลุ่มน่าจะใช้
น่าจะใช้ (probable)	มีอาการเข้าได้กับโรคแต่ไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและพบอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ - พบอาการอย่างน้อย 2 ข้อใน Category A หรือ - พบอาการอย่างน้อย 1 ข้อใน Category A และ B และไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการของผู้ป่วยได้
ยืนยัน (confirmed)	มีอาการเข้าได้กับโรคร่วมกับมีผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการ
ติดเชื้อเท่านั้น (infection only)	ไม่มีอาการแต่การตรวจทางห้องปฏิบัติการให้ผลบวก

หมายเหตุ ทารกที่มีอาการเข้าได้กับโรคแต่การตรวจทางห้องปฏิบัติการให้ผลลบ ควรตรวจซ้ำอีกครั้งที่อายุ 1 เดือน เนื่องจากร้อยละ 20 ของทารกที่ป่วยด้วยโรคหัดเยอรมันแต่กำเนิดให้ผลลบต่อ rubella IgM ถ้าตรวจก่อนอายุ 1 เดือน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 59)

### เอกสารอ้างอิง

1. Griffith JPC. Rubella (Rötheln: German Measles): with a report of one hundred and fifty cases. Med Rec. 1887;32:11.

2. Veale H. History of an epidemic of Rötheln, with observation on its pathology. Edin Med J. 1866;12:404.

3. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. Trans Ophthalmol Soc Aust. 1941;3:35.

4. Icenogle JP, Frey TK, Abernathy E, Reef SE, Schnurr D, Stewart JA, et al. Genetic analysis of

rubella viruses found in the United States between 1966 and 2004: evidence that indigenous rubella viruses have been eliminated. Clin Infect Dis. 2006;43:S133-40.

5. Chandler J, Wolinsky JS, Tingle A. Rubella. In: Fields BM, Knipe DM, Chanock RM, editors. Virology, 4th ed. New York: Raven Press; 2001. p. 963-90.

6. Bellini WJ, Icenogle J. Measles and rubella virus. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgenson JH, editors. Manual of clinical microbiology, Washington, DC: ASM Press; 2003. p.1389-403.

7. Beor J. O'Shea S: Rubella virus. In:

- Lennette EH, Lennette DA, Lennette ET, editors. Diagnostic procedures for viral and rickettsial infections, 7th ed. New York: American Public Health Association; 1995. p.583-600.
8. Horstmann DM. Rubella: the challenge of its control. *J Infect Dis.* 1971;123:640.
  9. Krugman S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: A medical progress report. *J Pediatr.* 1977;90:1.
  10. Danovaro-Holliday MC, LeBaron CW, Allenworth C, Raymond R, Borden TG, Murray AB, et al. A large rubella outbreak with spread from the workplace to the community. *JAMA.* 2000;284:2733-9.
  11. Plotkin SA. The history of rubella and rubella vaccination leading to elimination. *Clin Infect Dis.* 2006;43:S164-8.
  12. Reef SE, Cochi SL. The evidence for the elimination of rubella and congenital rubella syndrome in the United States: A public health achievement. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:S123-5.
  13. Reef SE, Redd SB, Abernathy E, Zimmerman L, Icenogle JP. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998-2004: the evidence for absence of endemic transmission. *Clin Infect Dis.* 2006;43(Suppl.3):S126-32.
  14. Bloom S, Smith P, Stanwyck C, Stokley S. Has the United States population been adequately vaccinated to achieve rubella elimination? *Clin Infect Dis.* 2006;43(Suppl.3):S141-5.
  15. Hahne S, Macey J, van Binnendijk R, Kohl R, Dolman S, van de Veen Y, et al. Rubella outbreak in the Netherland 2004-2005: High burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:795-800.
  16. Zhu Z, Guo XB, Cui AL. Analysis of epidemiological and genetic characteristics of rubella viruses in China from 2007 to 2008. *Zhongguo Yi Miao He Mian Yi.* 2009;15:201-4
  17. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สถานการณ์โรคหัดเยอรมัน รายงานโรคในระบบเฝ้าระวัง 506.
  18. กรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข. มาตรฐานการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค. แพทยสภาสาร. 2539;25:144-53.
  19. ปวีณา วงศ์สุวรรณ. โรคหัดเยอรมัน. นนทบุรี: สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. จาก: [http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/annual\\_data/d1652.pdf](http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/annual_data/d1652.pdf)
  20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rubella. In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 11th ed, Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors. Washington DC: Public Health Foundation; 2009. p.257-72.
  21. Cherry JD. Rubella Virus. In: *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, editors. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.2271-300.
  22. Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:182-92.
  23. Best JM, O'Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaiby SM, Krause A, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy pitfalls and problems. *BMJ.* 2002;325:147-8.
  24. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *CDR (Lond Engl Rev).* 1991; 1:R57-9.
  25. Webster WS. Teratogen update: congenital rubella. *Teratology.* 1998;58:13-23.
  26. Woods WA, Johnson RT, Hostettler DD,

Lepow ML, Robbins FC. Immunofluorescent studies on rubella-infected tissue cultures and human tissues. *J Immunol.* 1966;96:253-60.

27. Rawls, WE. Congenital rubella: the significance of virus persistence. *Prog Med Virol.* 1968;10:238-85.

28. Rorke LB, Spiro AJ. Cerebral lesions in congenital rubella syndrome. *J Pediatr.* 1967;70:243-55.

29. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet.* 1982;2:781-4.

30. Cooper LZ. The history and medical consequences of rubella. *Rev Infect Dis.* 1985;7:S2-10.

31. Naeye RL, Blanc W. Pathogenesis of congenital rubella. *JAMA.* 1965; 194:1277-83.

32. Duncan, R, Muller, J, Lee, N, Esmaili A, Nakhasi HL. et al. Rubella virus-induced apoptosis varies among cell lines and is modulated by Bcl-XL and caspase inhibitors. *Virology.* 1999;255:117-28.

33. Plotkin SA, Reef SE. Rubella vaccine. In: *Vaccines*, 5th ed, Plotkin S, Orsenstein W, Offit P, editors. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p.735-71.

34. Best JM, Icenogle JP, Brown DWG. Rubella. In: *Principles and practices of clinical virology*, 6th ed, Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, editors. West Sussex: Wiley; 2009. p.561-92.

35. Johnson RE, Hall AP. Rubella arthritis. *N Engl J Med.* 1958;258:743-5.

36. Chantler JK, Tingle AJ, Petty RE. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. *N Engl J Med.* 1985;313:1117-23.

37. Chantler JK, Ford DK, Tingle AJ. Persistent rubella infection and rubella-associated arthritis. *Lancet.* 1982;1:1323-25.

38. Heggie AD, Robbins FC. Natural rubella acquired after birth. *Am J Dis Child.* 1969;118:12-7.

39. Ozsoylu S, Kanra G, Savas G. Thrombocytopenic purpura related to rubella infection. *Pediatrics.* 1978;62:567-9.

40. Steen E, Torp KH. Encephalitis and thrombocytopenic purpura after rubella. *Arch Dis Child.* 1956;31:470-3.

41. Sherman FE, Michaels RH, Kenny FM. Acute encephalopathy (encephalitis) complicating rubella. *JAMA.* 1965;192:675-81.

42. Sheinis M, Sarov I, Maor E, Gorodischer R. Severe neonatal rubella following maternal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1985;4:202-3.

43. Zeldis JB, Miller JG, Dienstag JL. Hepatitis in an adult with rubella. *Am J Med.* 1985;79:515-6.

44. Avey GB, Monif GGR, Sever JL, Leikin SL. Rubella syndrome after inapparent maternal illness. *Am J Dis Child.* 1965;110:444-6.

45. Chandler J, Wolinsky JS, Tingle A. Rubella. In: *Fields BM, Knipe DM, Chanock RM editors. Virology 4th ed.* New York: Raven Press; 2001. p.963-90.

46. Marshall WC. Rubella: Current problems and recent developments. *Br J Clin Pract.* 1976; 30:56-9.

47. Menser MA, Forrest JM. Rubella: High incidence of defects in children considered normal at birth. *Med J Aust.* 1974;1:123-6.

48. Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child.* 1972;47:571-7.

49. Ginsberg-Felner F, Witt ME, Fedun B, Taub F, Dobersen MJ, McEvoy RC, et al. Diabetes mellitus and auto-immunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis.* 1985;7:170-6.



50. Cooper LZ, Alford CA. Rubella. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6th, ed, Remington J, Klein JO, Baker C editors, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.893.
51. Bell EF, Ross CA, Grist NR. ECHO 9 infection in pregnant women with suspected rubella. *J Clin Pathol* 1975;28:267-9.
52. Black JB, Durigon E, Kite-Powell K, de Souza L, Curli SP, Afonso AM, et al. Seroconversion to human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 among Brazilian children with clinical diagnoses of measles or rubella. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1156-8.
53. Best JM, O'Shea S, Tipples G, Davies N, Al-Khusaiby SM, Krause A, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy: Pitfalls and problems. *BMJ*. 2002;325:147-8.
54. Terry GM, Ho TL, Warren RC, Rodeck CH, Cohen A, Rees KR, et al. First trimester prenatal diagnosis of congenital rubella: A laboratory investigation. *BMJ*. 1986;292:930-3.
55. Bosma TJ, Corbett KM, Eckstein MB, O'Shea S, Vijayalakshmi P, Banatvala JE, et al. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. *J Clin Microbiol*. 1995;33:2881-7.
56. Schiff GM: Titered lots of immune globulin: Efficacy in the prevention of rubella. *Am J Dis Child*. 1969;118:322-7.
57. Reef SE, Plotkin S, Cordero JF, Katz M, Cooper L, Schwartz B, et al. Preparing for elimination of congenital Rubella syndrome (CRS): summary of a workshop on CRS elimination in the United States. *Clin Infect Dis*. 2000;31:85-95.
58. Banatvala, JE, Brown, DW. Rubella. *Lancet*. 2004; 363:1127-37.
59. Centers for Disease Control and Prevention. Rubella, congenital syndrome 2007 case definition. Available from: [www.cdc.gov/ncphi/dissss/nndss/casedef/rubellascurrent.htm](http://www.cdc.gov/ncphi/dissss/nndss/casedef/rubellascurrent.htm). Accessed on March
-

