

# วัคซีนป้องกันโรคหิวตโรค

# 29

ศรีลักษณ์ ลิ้มเสถียร

## บทนำ

อหิวตโรค เป็นโรคติดต่อร้ายแรง ที่มีลักษณะสำคัญคือ อุจจาระร่วงและภาวะขาดน้ำอย่างเฉียบพลัน อันเนื่องจาก enterotoxin ของเชื้ออหิวต (Vibrio cholerae) อากาศอาจมีเพียงเล็กน้อยไปจนถึงขั้นรุนแรง ทำให้ร่างกายสูญเสียน้ำและเกลือแร่อย่างรวดเร็วจนถึงแก่ชีวิตได้ หากไม่ได้รับการรักษาทันที่

## โรคอหิวตโรค

### ระบาดวิทยา

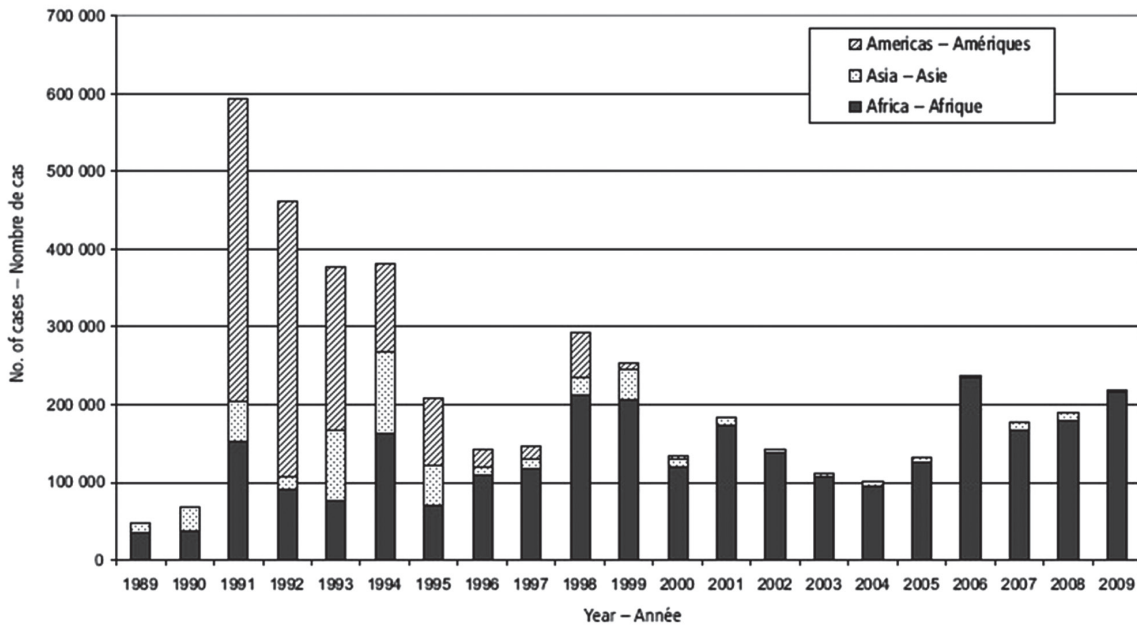
อหิวตโรคเป็นที่รู้จักกันมานานตั้งแต่ปี พ.ศ. 2397 (ค.ศ. 1854) ก่อนที่จะรู้สาเหตุของโรค โดยมีการระบาดเกิดขึ้นที่ Broad street, Golden Square section เมืองลอนดอน ประเทศอังกฤษ โดยพบว่าเมืองนี้มีการใช้น้ำประปามาจากผู้ผลิตน้ำประปาอยู่เพียง 2 บริษัท ซึ่งบริษัทแรกนำน้ำมาจากแม่น้ำ Thames ซึ่งเป็นต้นน้ำมาสู่เมืองลอนดอน บริษัทที่สองนำน้ำมาจากน้ำที่ไหลผ่านบริเวณเมืองไปแล้ว ซึ่งผู้ใช้น้ำจากบริษัทที่สองพบอัตราการป่วยโรคอหิวตโรคสูงกว่า ยิ่งกว่านั้นบริเวณสี่แยกระหว่างถนน Cambridge และ Broad มีคนตายจากโรคอหิวตโรค 500 ราย ในระยะเวลาเพียง 10 วัน จึงแนะนำให้ตั้งคันโยกปั๊มส่งน้ำตรงบริเวณถนน Broad ออก จึงหยุดการระบาดได้<sup>1</sup>

ต่อมาในปี พ.ศ. 2427 (ค.ศ. 1883) มีการระบาดของอหิวตโรคที่ประเทศอียิปต์ นายแพทย์ Robert Koch และคณะ เดินทางมาจากเมืองเบอร์ลิน ได้

ตรวจพบเชื้อแบคทีเรียทรงแท่งของคนที่เป็นโรค ต่อมาสามารถเพาะแยกเชื้อจากลำไส้ได้และบันทึกไว้เมื่อวันที่ 7 มกราคม ค.ศ. 1884 ว่าบาซิลลัสตัวนี้ไม่ได้เป็นแท่งตรงอย่างบาซิลลัสทั่วไปแต่เป็นรูป comma เชื้อนี้ไวต่อความแห้งและความเป็นกรดอย่างอ่อน จะพบลักษณะจำเพาะ rice water stools อย่างไรก็ตามไม่ก่อให้เกิดโรคในสัตว์ได้<sup>2</sup>

โรคอหิวตได้เกิดการระบาดทั่วโลก (pandemic) มาแล้วทั้งหมด 7 ครั้ง การระบาด 6 ครั้งแรกเกิดระหว่าง พ.ศ. 2360 (ค.ศ. 1817) ถึง พ.ศ. 2469 (ค.ศ. 1923) เกิดจาก *V. cholerae* O1 classic biotype ทุกครั้งมีต้นกำเนิดที่ทวีปเอเชีย ส่วนใหญ่จากประเทศอินเดีย แพร่กระจายไปทวีปยุโรป และอเมริกา<sup>1</sup> การระบาดครั้งที่ 7 แตกต่างไปจาก 6 ครั้งแรก คือเกิดจาก *V. cholerae* O1 El Tor biotype (ชื่อ EL Tor ได้มาจากชื่อสถานที่ในประเทศอียิปต์ ซึ่งทำการเพาะเชื้อนี้ได้เป็นครั้งแรกเมื่อ ค.ศ. 1905) เริ่มที่หมู่เกาะเซเลเบส ประเทศอินโดนีเซียเมื่อ พ.ศ. 2504 (ค.ศ. 1961) แพร่ไปแอฟริกาตะวันตก ซึ่งไม่มีโรคอหิวตมานานกว่า 100 ปี<sup>2</sup> ยุโรปและลาตินอเมริกา เป็นการระบาดที่ยาวนานมาก ไปถึงทวีปแอฟริกาเมื่อ พ.ศ. 2514 (ค.ศ. 1971) และอเมริกา พ.ศ. 2534 (ค.ศ. 1991) ต่อมากลายเป็นเชื้อประจำถิ่นในหลายประเทศ<sup>3,4</sup>

ในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2535 (ค.ศ. 1992) ได้เกิดการระบาดใหญ่ที่ไม่คาดคิดมาก่อน เริ่มที่อินเดียไปรอบอ่าวเบงกอล และบังกลาเทศ ด้วยเชื้ออหิวต ซีโรกรุปใหม่คือ O139<sup>5</sup> แพร่ไปทั่วเอเชียใต้ และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ แต่ไม่ข้ามทวีป<sup>3,4</sup> รายงานจากประเทศในทวีปอื่นเป็นการนำเข้า<sup>6</sup> อาการไม่แตกต่างจาก *V. cholerae* O1<sup>7</sup> ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกประเมินว่า มีคนเป็นอหิวตปีละประมาณ 3-5



รูปที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคหิวตักโรคที่รายงานองค์การอนามัยโลก ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989-2009 (จาก WHO weekly epidemiological record in 30 July 2010)

ล้านคน และเสียชีวิตปีละ 100,000-120,000 ราย<sup>9</sup> ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 90 รายงานจากทวีปแอฟริกา (แสดงดังรูปที่ 1) ในรอบ 5 ปีที่ผ่านมา ประเทศไทยรายงานผู้ป่วยโรคหิวตักไปองค์การอนามัยโลกปีละ 35 -1,428 ราย<sup>9</sup>

นอกจากอยู่ในลำไส้คนแล้ว *V. cholerae* สามารถอยู่เป็นอิสระในสิ่งแวดล้อมโดยเฉพาะอย่างยิ่งในน้ำกร่อย อาศัยและขยายพันธุ์ในแพลงตอนสัตว์ แพลงตอนพืช และสัตว์ทะเลที่มีเปลือกอยู่อย่างพึ่งพาอาศัยกัน<sup>10</sup> ถ้าสภาพแวดล้อมไม่เหมาะสม สามารถอยู่อย่าง dormant โดยเปลี่ยนรูปร่างจาก รูปแท่งเป็นรูปกลมสร้างพลังงานลดลงไม่แบ่งตัว<sup>11</sup> นอกจากนั้นสามารถสร้าง biofilm ได้จึงคงทนในสิ่งแวดล้อมได้นาน<sup>12</sup> เชื้อเข้ามาสู่คนทางการรับประทานอาหารและน้ำดื่มมากกว่าจะเกิดจากการสัมผัสกับผู้ป่วยโดยตรง เพราะต้องใช้เชื้อจำนวนมากในการทำให้เกิดโรค ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ การปนเปื้อนแหล่งน้ำที่มีคนจำนวนมากใช้ร่วมกัน การรับประทานอาหารที่ปนเปื้อน เช่น อาหารทะเลที่ไม่สุก<sup>13</sup> ฤดูร้อน โลกร้อน ภาวะภัยพิบัติต่างๆ ที่มีผู้คนแออัด ขาดแคลนน้ำดื่มที่สะอาด และสุขาภิบาลที่ด้อย<sup>8,13</sup>

### เชื้อก่อโรค

*V. cholerae* เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ รูปร่างเป็นแท่งโค้ง ความยาว 1-3 ไมโครเมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.5-0.8 ไมโครเมตร เป็น facultative anaerobe ต้องการเกลือในการเจริญเติบโต ไวต่อความเป็นกรด และความแห้ง เคลื่อนไหวได้ด้วย flagellum ซึ่งติดอยู่ที่ปลายข้างหนึ่ง อยู่ใน family Vibrionaceae ซึ่งมีส่วนของแอนติเจนคล้ายคลึงกับเชื้อใน family Enterobacteriaceae มี O somatic และ H flagella antigen แยกกันโดย Vibrio มี enzyme oxidase สามารถหมักน้ำตาล glucose, sucrose และ mannitol และมี polar flagella O antigen ใช้จำแนก *V. cholerae* ออกเป็นมากกว่า 200 ซีโรกรุป<sup>3</sup> มีเพียง ซีโรกรุป O1 และ ซีโรกรุป O139 เท่านั้นที่ทำให้เกิดการระบาดได้ ซีโรกรุป อื่นๆ จัดรวมอยู่ใน กรุป non O1 ทำให้เกิดอาการอุจจาระร่วงได้ เป็น sporadic แต่ไม่ก่อให้เกิดการระบาด<sup>14</sup> *V. cholerae* O1 ยังแบ่งโดยใช้ specific phenotype characteristic ออกเป็น 2 biotype คือ classical biotype และ El Tor biotype<sup>15</sup> แต่ละ biotype ยังแยกโดยใช้ subspecificity ของ O1 antigen ออกเป็น 3 ซีโรทัยป์ คือ Ogawa มี O antigen A, B Inaba มี O

antigen A และ C และ Hikojima มี antigen A, B และ C ในการระบามี shift ของ biotype ได้<sup>16</sup>

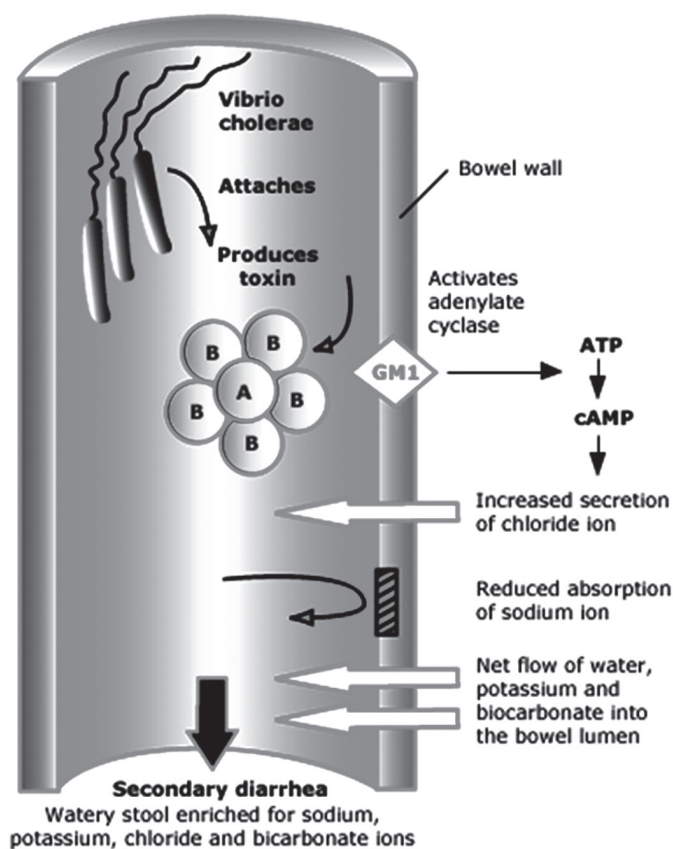
**พยาธิกำเนิด**

Bacteriophage CTX  $\Phi$  encode gene ที่ควบคุมการสร้าง cholera toxin ctx A และ ctx B โดยจับ กับ toxin co-regulated pilus (tcp) ผ่านเข้าไปในตัวแบคทีเรีย integrate เข้าไปใน *V. cholerae* genome encode ให้สร้าง A และ B subunit ของ cholerae toxin และยังมี ace gene encode ให้สร้าง accessory cholera toxin, zot gene ให้สร้าง zonula occludens toxin และ cep gene ให้สร้าง chemotaxis proteins อีกด้วย genes เหล่านี้ หลายๆ copies พบใน *V. cholerae* O1 และ *V. cholerae* O139<sup>17</sup>

เมื่อ *V. cholerae* ผ่านเข้าไปในทางเดินอาหาร จะเกาะติดกับ mucosa ของผนังลำไส้ด้วย toxin co-regulated pili และ chemotaxis proteins ผ่านชั้นเยื่อ

เมือก แบ่งตัว สร้าง cholera toxin ซึ่งคล้ายกับ heat labile toxin ของ *E. coli* ประกอบด้วย A subunit 1 หน่วย และ B subunit 5 หน่วย<sup>17,18</sup> B subunit จับกับ GM1 ganglioside receptor บนเยื่อบุลำไส้เล็ก A subunit มี 2 component A1 และ A2 linked กัน โดย disulfide bond A2 component เกาะระหว่าง A1 component กับ B subunit, A1 component เป็น active enzyme เข้าไปในเซลล์เยื่อบุลำไส้เล็ก ทำให้มี persistent activation ของ adenylyl cyclase<sup>17,19</sup> ทำให้สร้าง cyclic AMP เพิ่มขึ้น ซึ่งจะกระตุ้นให้ crypt cell หลั่งคลอไรด์ และน้ำเพิ่มขึ้น และยับยั้งการดูดซึมโซเดียมและคลอไรด์ที่ villi ของเยื่อบุลำไส้เล็กจึงทำให้สูญเสีย น้ำ โซเดียมคลอไรด์ ไบคาร์บอเนต และโปแตสเซียม ทางอุจจาระทำให้เกิดอาการช็อก ภาวะเลือดเป็นกรด และโปแตสเซียมต่ำได้ (แสดงดังรูปที่ 2)

ในกรณีที่ไม่ได้สร้าง cholerae toxin *V.*



รูปที่ 2 แสดงพยาธิกำเนิดของโรคหิวาตกโรค (นำมาจาก Buttertton, JR, Calderwood, SB. *Vibrio cholerae* O1. In : Infections of the Gastrointestinal Tract, Blaser, MJ, Smith, PD,Ravdin, LI, et al (Eds), Raven Press, New York, 1995, p. 649.)

*cholerae* O1 ก็สามารรถทำให้เกิดอุจจาระร่วงได้ โดยที่ zonula occludens toxin ซึ่งทำให้ tight junction ที่เยื่อบุลำไส้เล็กหลวม เกิด permeability เพิ่มขึ้น หรือ accessory cholerae enterotoxin ทำให้มีการหลั่งสารน้ำเพิ่มขึ้น<sup>17</sup>

### อาการทางคลินิก

หลังจากกระเพาะปัสสาวะเป็นเวลาไม่กี่ชั่วโมงถึง 5 วัน ส่วนใหญ่ประมาณ 1-3 วัน จะมีอาการที่เป็นลักษณะของอหิวาต์ คือถ่ายอุจจาระเป็นน้ำอย่างเฉียบพลัน และอาเจียนโดยไม่มีอาการปวดท้องชัดเจนหรือมีไข้ อุจจาระไม่มีสี หรือมีมูกเป็นจุดขาวๆ กระจายอยู่ทั่วไป ลักษณะเหมือนน้ำข้าวขาว มีกลิ่นคาวเหมือนปลา แรกๆ เด็กจะมีอาการกระสับกระส่ายและกระหายน้ำมาก ถ้าไม่ได้รับการทดแทนด้วยสารน้ำและเกลือแร่ เด็กอาจซึม หดสติ ผิวหนังเหี่ยวยุ่น ตาโป้ กระหม่อมบวม ปากแห้ง ลิ้นแห้ง ปัสสาวะน้อย หรือไม่มีปัสสาวะ ซีพจรเต้นเร็ว อาจมีตะคริว ชัก มีภาวะเลือดเป็นกรด โปแตสเซียมต่ำ น้ำตาลในเลือดต่ำ ช็อกและไตวาย<sup>3,4</sup>

ผู้ป่วยโรคอหิวาต์ส่วนใหญ่มีอาการน้อยถึงปานกลาง ซึ่งแยกโดยอาการไม่ได้จากโรคท้องร่วงอื่นๆ เช่น rotavirus, adenovirus, enterotoxigenic *E. coli*, campylobacter เป็นต้น หรืออาจไม่มีอาการเลยก็ได้ ทั้งนี้ ขึ้นกับปัจจัยหลายประการเช่น ปริมาณของเชื้อ ความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร และภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ได้รับเชื้อ แม้กระทั่งหมู่เลือดของผู้ป่วย พบว่าในคนปกติที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกัน ต้องการเชื้อประมาณ  $10^9$  ตัว เพื่อทำให้เกิดอาการ การได้รับเชื้อปนเปื้อนมากับน้ำ ใช้จำนวนเชื้อมากกว่าการปนเปื้อนมากับอาหาร<sup>20</sup> คนที่มีกรดในกระเพาะอาหารต่ำ เช่น ติดเชื้อ *H. pylori*<sup>21</sup> ทำให้มีการอักเสบเรื้อรังของกระเพาะอาหารหรือคนที่ผ่าตัดกระเพาะอาหารออกบางส่วนสามารถเกิดโรคเมื่อได้รับเชื้อปริมาณต่ำ และอาการรุนแรงกว่าปกติด้วย คนที่มีหมู่เลือด O จะมีอาการรุนแรงกว่าหมู่เลือด A, B และ AB<sup>22</sup> เพราะ GM1 ganglioside receptor ของคนหมู่เลือด O

สามารถจับกับ cholerae toxin ดีกว่าหมู่เลือดอื่น เด็กที่รับประทานนมแม่สามารถลดการปนเปื้อนของเชื้อ และยังมี IgA anticholerae toxin ในนมแม่ช่วยป้องกันด้วย<sup>23</sup> สำหรับชนิดของเชื้อ *V. cholerae* El Tor biotype ทำให้คนได้รับเชื้อมีอาการ 1 ราย ต่อคนไม่มีอาการ 20-100 ราย แต่ classical biotype มีอาการ 1 รายต่อคนไม่มีอาการ 2-4 ราย

### การวินิจฉัย

การตรวจอุจจาระ พบอุจจาระเป็นน้ำ ไม่มีเม็ดเลือดแดง หรือเม็ดเลือดขาว ทำ wet mount ดูด้วย dark-field หรือ phase contrast microscopy อาจเห็นเชื้อเคลื่อนไหวแบบผีพุ่งไต้ (darting หรือ shooting star) ถ้าหยด antiserum ต่อ *V. cholerae* O1 หรือ O139 ลงไป เชื้อหยุดเคลื่อนไหวทันที น่าจะเป็น *V. cholerae* O1 หรือ *V. cholerae* O139 ตามลำดับ<sup>24</sup> ขณะมีการระบาดตรวจดูการเคลื่อนไหวของเชื้ออย่างเดียวก็นพอ

การเพาะเชื้อ เป็นการตรวจยืนยัน ควรส่งตรวจในระยะแรกๆ ที่เริ่มมีอาการและก่อนให้ยาต้านจุลชีพ ใช้อุจจาระสดส่งทันที หรือใส่ใน Cary-Blair transport media สามารถเก็บรักษาเชื้อไว้ได้นานถึง 7 วันในอุณหภูมิห้อง<sup>25</sup> plate ลงบน Thiosulfate Citrate Bile Salt (TCBS) media หรือ Tellurite Taurocholate Gelatin Agar (TIGA) ซึ่งยับยั้งการเจริญเติบโตของ enteric bacteria<sup>25</sup> *V. cholerae* สามารถหมักน้ำตาล sucrose บน TCBS มีลักษณะ colony ขนาดใหญ่ สีเหลือง เรียบ ทึบแสง บน TIGA *V. cholerae* สร้าง collagenase เห็น colony ลักษณะแบน ตรงกลางมีสีดำ ล้อมรอบด้วย cloudy halo<sup>20</sup> จากนั้น sub-culture แล้วทดสอบทางชีวเคมีพบว่าเป็น *V. cholerae* และทำ serotyping ด้วย specific antisera ว่าเป็น cholerae O1 หรือ O139 การตรวจว่าเป็นเชื้อที่สร้างที่อกซิทินใช้วิธี PCR, ELISA หรือ Latex agglutination assay รายที่ไม่ได้เพาะเชื้อแต่แรก สามารถวินิจฉัยโรคย้อนหลัง โดยวัดระดับ vibriocidal antibody

ในเลือด ซึ่งจะขึ้นสูงสุดหลังติดเชื้อ 7 วัน โดยเจาะระดับในเลือดวันที่ 1-5 เทียบกับวันที่ 7-21 ของโรค จะพบระดับของแอนติบอดีสูงขึ้น 4 เท่าได้<sup>27</sup>

**การรักษา**

การรักษาที่สำคัญที่สุด คือการให้สารน้ำและเกลือแร่ทดแทน โดยประเมินภาวะขาดน้ำ ดังตารางที่ 1 การให้น้ำแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ rehydration phase ใน 2-4 ชั่วโมงแรก และ maintenance phase ระยะต่อไปจนหยุดอาการอุจจาระร่วง นิยมให้ Ringer's lactate solution ซึ่งช่วยแก้ไขภาวะเป็นกรดในเลือดด้วย ถ้าไม่มีใช้ normal saline แทน หากมีอาการช็อกต้องให้ปริมาณ 20-40 มล./กก. อย่างรวดเร็ว จนความดันโลหิต และความรู้สึกตัวกลับมาปกติ แล้วให้ต่อจนครบการขาดน้ำที่ประเมินไว้ในเวลา 4 ชั่วโมง เมื่อครบ rehydration phase อาการของภาวะขาดน้ำควรหายไปหมด และผู้ป่วยมีปัสสาวะเท่ากับหรือมากกว่า 0.5 มล./กก./ชม. จึงเริ่ม maintenance phase เป็นการรักษา normal hydration ร่วมกับ ongoing loss ระยะนี้ควรใช้เป็น ORS ใหม่ที่องค์การอนามัยโลกแนะนำ ประกอบด้วย

Na 75, Cl 65, K 20, HCO3 10 และ glucose 75 มล./ลิตร มี osmolarity 250 มิลลิออสโมล/ลิตร<sup>26</sup> ผู้ป่วยที่ขาดน้ำเล็กน้อย หรือปานกลาง นิยมให้ rehydration ด้วย ORS ทางปากทีละน้อยบ่อยๆ จนครบปริมาณที่คำนวณไว้ใน 4 ชั่วโมง

การให้ยาต้านจุลชีพ ช่วยลดระยะเวลาและปริมาณของอุจจาระที่ถ่าย การเลือกชนิดของยา ดูตามความไวของเชื้อต่อยาในเวลานั้น ณ สถานที่นั้น เพราะมีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา การเพาะเชื้อหาความไวของเชื้อต่อยาควรทำในระยะต้นของการระบาดจะเป็นข้อมูลที่ดี ไว้ใช้ในการพิจารณารักษาผู้ป่วยรายต่อๆ ไป ยาที่แนะนำมี tetracycline 30-50 มก./กก./วัน นาน 3 วัน doxycycline 5 มก./กก. ครั้งเดียว norfloxacin 10-20 มก./กก./วัน นาน 3 วัน ciprofloxacin 20 มก./กก. ครั้งเดียว azithromycin 20 มก./กก. ครั้งเดียว erythromycin 30 มก./กก./วัน<sup>3,4</sup> นาน 3 วัน ไม่แนะนำการให้ยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันเพราะทำให้เกิดเชื้อดื้อยาได้<sup>29</sup>

การเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาของประเทศไทยต่อยาด้านจุลชีพ 6 ชนิดที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ทำ พบว่าในปี พ.ศ. 2553 *V. cholerae* El Tor ทั้ง

อาการ	ขาดน้ำเล็กน้อย	ขาดน้ำปานกลาง	ขาดน้ำรุนแรง
การขาดน้ำ	น้อยกว่า 5%	5-10%	มากกว่า 10%
ความรู้สึกตัว	ปกติ	กระวนกระวาย หรือซีม	ซีมมาก ไม่รู้สึกตัว อ่อนแรง
ความกระหายน้ำ	ปกติ	กระหายน้ำ	กระหายน้ำ
ปัสสาวะ	น้อยลง	น้อย	ไม่มี
ผิวหนัง	ปกติ	เย็นซีด จับตึงได้	ลาย จับตึงได้นานกว่า 2 วินาที
กระบอกตา	ปกติ	โหล	โหลมาก
กระหม่อมหน้า	ปกติ	บวม	บวมมาก
น้ำตา	ปกติ	ปกติ	ไม่มีน้ำตา
ริมฝีปาก	ชื้น	แห้ง	แห้งผาก
ชีพจร	ปกติหรือเร็ว	เร็ว	เบาเร็ว
ความดันโลหิต	ปกติ	ปกติ	ต่ำ
Capillary refill	ปกติ	มากกว่า 1-5 วินาที	มากกว่า 3 วินาที

(ดัดแปลงจาก Greenbaum M. Nelson textbook of Pediatrics 18th ed. 2007 หน้า 313)

Ogawa และ Inaba ไวต่อยา ampicillin, chloramphenicol norfloxacin และ ciprofloxacin และไวต่อยา cotrimoxazole สำหรับสายพันธุ์ Inaba ยังไวต่อ tetracycline แต่ Ogawa คือ ปัจจุบันในประเทศไทย ไม่พบอหิวาต์ชนิด classical แล้ว<sup>30</sup>

### การป้องกัน

น้ำสะอาด อาหารสะอาด สุขาภิบาลและสุขอนามัยส่วนบุคคลดี เช่น การล้างมือก่อนออกจากห้องน้ำ และก่อนรับประทานอาหาร เป็นมาตรการหลักของการป้องกันโรคอหิวาต์ ในกรณีที่มีมาตรการทางสาธารณสุขตกต่ำ เช่น ในประเทศที่ยังมีอหิวาต์เป็นโรคประจำถิ่นอยู่ หรือล้มเหลวในกรณีมีภัยพิบัติฉุกเฉิน วัคซีนที่มีประสิทธิภาพดี ปลอดภัย ราคาไม่แพงจะเป็นอาวุธสำคัญในการป้องกันควบคุมอหิวาต์ได้

### วัคซีนป้องกันโรคอหิวาต์

วัคซีนป้องกันโรคอหิวาต์โรค มีใช้มานานกว่า 100 ปีแล้ว ได้แก่

#### Parenteral vaccine

มีชนิด killed whole cell ทั้งที่ใส่ adjuvant ชนิดต่างๆ และไม่ใส่ purified lipopolysaccharide และ polysaccharide-cholera toxin conjugate vaccine ชนิดที่รับรองโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ประกอบด้วย *V. cholerae* O1 (Inaba, Ogawa, Classical และ El Tor) จำนวน  $10^9$  ตัว ฆ่าด้วยฟีนอล<sup>31</sup> มีประสิทธิภาพประมาณร้อยละ 50 นาน 3-6 เดือน ไม่ป้องกัน *V. cholerae* O139 แนะนำให้ 2 ครั้ง ห่างกัน 7-28 วัน สามารถให้ได้ในชั้นผิวหนัง ได้ผิวหนัง หรือเข้ากล้ามเนื้อ การป้องกันสามารถเกิดขึ้นได้หลังฉีดเข็มที่สอง 4 วัน สามารถฉีดได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือนขึ้นไป ถ้าฉีดพร้อมกับวัคซีนป้องกันไข้เหลือง (yellow fever vaccine) จะทำให้ระดับแอนติบอดีของวัคซีนทั้งสองชนิด

ต่ำลง ต้องฉีดห่างกันอย่างน้อย 3 สัปดาห์ ปฏิบัติจากวัคซีนได้แก่ปวด บวม เจ็บบริเวณที่ฉีด ไข้ และปวดศีรษะ ในอาสาสมัครส่วนใหญ่<sup>32</sup> เนื่องจากประสิทธิภาพของวัคซีนต่ำและปฏิกิริยาข้างเคียงสูง ปัจจุบันจึงมีใช้ในเพียง 2-3 ประเทศ และเป็นวัคซีนที่องค์การอนามัยโลกไม่ได้แนะนำให้ใช้<sup>31</sup>

#### Oral vaccine

มีทั้งวัคซีนเชื้อตาย และเชื้อเป็นที่ถูกทำให้อ่อนฤทธิ์ลง ที่มีขายในท้องตลาดปัจจุบัน เป็นวัคซีนเชื้อตาย ทั้ง 2 ชนิด

#### 1. วัคซีนเชื้อตาย

1.1 Dukoral<sup>TM</sup> (WC- rBS) เป็น monovalent oral vaccine *V. cholerae* O1 ฆ่าด้วย ฟอรัมาลิน และความร้อน รวมกับ recombinant cholera toxin B subunit ต้องรับประทานกับน้ำ 150 มล. สำหรับเด็กอายุ 6 ปีขึ้นไปให้รับประทาน 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 7 วันแต่ไม่เกิน 6 สัปดาห์ ถ้าเกินต้องนับเริ่มต้นใหม่ กระตุ้น 2 ปี เด็กอายุ 2-5 ปีให้ 3 ครั้ง กระตุ้นทุก 6 เดือน การศึกษาที่บังคลาเทศ<sup>33</sup> และเปรู<sup>34</sup> พบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันร้อยละ 66-86 ที่เวลา 4-6 เดือน ร้อยละ 45-62 ที่ 1 ปี และร้อยละ 58-77 ที่ 2 ปี ทำให้มี herd protection และเนื่องจากมี B subunit จึงป้องกัน ETEC ได้ด้วย จดทะเบียนใช้ในกว่า 60 ประเทศ<sup>35</sup>

1.2 Shanchol<sup>TM</sup> และ mORCVAX<sup>TM</sup> เป็น bivalent oral vaccine serogroup O1 และ O139 วัคซีนทั้งสอง คล้ายกันมากแต่ทำจากบริษัทต่างกัน วัคซีนนี้ไม่มี B subunit จึงราคาถูก ไม่ต้องมีบัฟเฟอร์หรือน้ำ จึงไม่เปลืองที่ในการเก็บ ไม่ป้องกัน ETEC จดทะเบียนใช้ในเด็กอายุ 1 ปีขึ้นไป ให้ 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 7 วัน ถึง 6 สัปดาห์เช่นเดียวกัน ไม่ต้อง booster ทุก 6 เดือน ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี การศึกษาที่ประเทศเวียดนาม และอินเดีย ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ Dukoral<sup>TM</sup>, Shanchol<sup>TM</sup>

มีเป้าหมายใช้ในประเทศอินเดียและต่างประเทศ mORCVAX™ มีเป้าหมายใช้ในประเศเวียดนาม แต่ปัจจุบันประเทศเวียดนามสามารถผลิตได้เองและนำเข้าแผนวัคซีนแห่งชาติแล้ว<sup>33</sup>

## 2. วัคซีนเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์

มีหลายชนิด เช่น JBK 70 (*V. cholerae* O1, El Tor, Inaba & CtxAB), EVD 101 (*V. cholerae* O1 classical Ogawa & CtxA), O395-N1 (*V. cholerae* classical O395 & CtxA) และ O395-NT (*V. cholerae* classical O395 & CtxA) ซึ่งกระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันต่อ *V. cholerae* O1 ชนิดธรรมชาติได้ดี แต่มีผลข้างเคียงสูงเช่น ท้องเสีย ปวดท้อง ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ในประมาณครึ่งหนึ่งของอาสาสมัครทั้งหมดจึงเลิกใช้<sup>31</sup> บางชนิด ผลข้างเคียงไม่มาก นำไปพัฒนาต่อ เช่น CVD111 (*V. cholerae* O1 El Tor), CVD112 (*V. cholerae* O139), Peru-15 (*V. cholerae* O1 El Tor), Bengal15 (*V. cholerae* O139)<sup>31</sup> แต่ก็ไม่ไปถึงการนำไปใช้<sup>35</sup> มี CVD103 กระตุ้นภูมิคุ้มกันดี และอาการข้างเคียงน้อย นำมาใส่ mercury resistance gene เป็น CVD103 HgR เพื่อบอกว่าเป็นสายพันธุ์จากวัคซีน ได้รับการศึกษาในอาสาสมัครชาวอเมริกาเหนือ ให้ 1 โด๊ส พบว่าทำให้มี vibriocidal antibody ร้อยละ 92.7 ในระดับที่สูงกว่าผู้ที่ได้วัคซีนชนิดเชื้อตาย 3-5 เท่า สามารถป้องกันอาการท้องร่วงรุนแรงถึงปานกลางจาก *V. cholerae* O1 ธรรมชาติได้ร้อยละ 94-100 classical biotype ร้อยละ 82-100 El Tor biotype ร้อยละ 62-80 ตั้งแต่ 8 วันหลังวัคซีนและนาน 6 เดือนขึ้นไป<sup>36</sup> แต่เมื่อนำมาทดลองในภาคสนามในประเทศกำลังพัฒนา พบ seroconversion ต่ำในผู้ใหญ่คนไทย<sup>37</sup> ร้อยละ 25 เด็กอินโดนีเซีย<sup>38</sup> ร้อยละ 16 อาจเป็นเพราะคนเหล่านั้นมีภูมิคุ้มกันเดิมอยู่แล้ว หรือเชื้อแบคทีเรียอื่น หรือพยาธิในลำไส้จะยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อในวัคซีน วัคซีนนี้ได้รับการผลิตโดยบริษัท Berna ในชื่อ Mutacol™ จำหน่ายในประเทศทางยุโรปและอเมริกาแล้ว ปัจจุบันได้เลิกผลิตไปแล้ว

ปัจจุบันวัคซีนที่ WHO รับรอง มีเพียง oral vaccine เชื้อตาย 2 ชนิดเท่านั้น และทั้ง WHO และ CDC สหรัฐอเมริกา ไม่แนะนำการให้วัคซีนป้องกันอหิวาตกโรคก่อนเดินทางออกหรือเข้าประเทศใดๆ ทั้งสิ้น<sup>8,39</sup> เนื่องจากโอกาสเกิดโรคน้อย รักษาง่าย การระมัดระวังเรื่องอาหารน้ำดื่ม สุขอนามัยส่วนตัวเป็นวิธีเหมาะสมกว่า<sup>31</sup> คงแนะนำสำหรับผู้มีความเสี่ยงสูงในพื้นที่ที่มีโรคนี้ประจำท้องถิ่นมีความเสี่ยงที่จะเกิดการระบาดเท่านั้น โดยให้ร่วมกับมาตรการควบคุมป้องกันโรควิธีอื่นๆ<sup>8,39</sup>

## เอกสารอ้างอิง

1. Brody H, Rip MR, Vinten-Johansen P, Paneth N, Rachman S. Map-making and myth-making in Broad Street: the London cholera epidemic, 1854. *Lancet*. 2000;356:64-8.
2. Howard Jones N. Robert Koch and the cholera vibrio: a centenary. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:379-81.
3. Seas C, Gotuzzo. *Vibrio cholerae* in Mandell G, Benett J, Dolin R eds. *Principles and practice of Infectious Disease* 7th ed. New York Churchill Livingstone; 2009. p. 2777-85.
4. Deen JL. Cholera (*Vibrio cholerae*) in Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Slanton eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th ed. Philadelphia, Saunders; 2007.p.1996-1199.
5. Cholera Working Group, International centre for Diarrheal Disease Research, Bangladesh. Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by *Vibrio cholerae* O139 stonym Bengal, *Lancet* .1993;342:387-90.
6. Chearty T, Rowe B, Said B, Frost J. *Vibrio*

- cholera* serogroup O139 in England and Wales. *BMJ*. 1993;307:1007.
7. Dhar U, Bennish ML, Khan WA, et al. Clinical features, antimicrobial susceptibility and toxin production in *Vibrio cholerae* O139 infection: Comparison with *Vibrio cholerae* O1 infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90:402-5.
  8. WHO [Internet]. Cholera: Fact sheet No 107. WHO Media centre; 2010 Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/>
  9. World Health Organization Cholera 2009 Weekly epidemiological record. 2010;31:293-308.
  10. Hug A, Small EB, West PA et al. Ecology of *Vibrio cholerae* O1 with special reference to planktonic crustacean copepods *Appl Environ Microbiol*. 1983;45:275-83.
  11. Colwell RR. Viable but nonculturable bacteria: a survival strategy. *J Infect Chemother*. 2000; 6:121-5.
  12. Faruque SM, Biswas K, Udden SM et al. Transmissibility of cholera: in vivo-formed biofilms and their relationship to infectivity and persistence in the environment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;103:6350-5.
  13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Two cases of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 infection after Hurricanes Katrina and Rita--Louisiana, October 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:31-2.
  14. Morris JG Jr. Non-O group 1 *Vibrio cholerae*: a look at the epidemiology of an occasional pathogen. *Epidemiol Rev*. 1990;12:179-91.
  15. Butterton JR, Calderwood SB. *Vibrio cholerae* O1 and O139: In: Infections of the Gastrointestinal tract 2nd edition, Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 535.
  16. Vugia DJ, Rodriguez M, Vargas R, Ricse C, Ocampo C, Llaque R, et al. Epidemic cholerae in Trujillo, Peru 1992: Utility of a clinical case definition and shift in *Vibrio cholerae* O1 serotype. *Am J Trop Med Hyg*. 1994;50:566-9.
  17. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2009
  18. Gill D.M. The arrangement of subunit cholera toxin. *Biochemistry*. 1976;15:1242-8.
  19. Gilman AG. G protein and dual control of adenyl cyclase. *Cell*. 1984;36:577-9.
  20. Cash RA, Music SI, Libonati JP, Snyder MJ, Wenzel RP, Hornick RB, et al. Response of man to infection with *Vibrio cholerae*. I. Clinical, serologic and bacteriologic response to a known inoculum. *J Infect Dis*. 1974;129:45-52.
  21. Clemens J, Albert MJ, Rao M, Qadri F, Huda S, Kay B, et al. Impact of infection by *Helicobacter pylori* on the risk and severity of endemic cholera. *J Infect Dis*. 1995;171:1653-6.
  22. Harris JB, Khan AI, LaRocque RC, Dorer DJ, Chowdhury F, Faruque AS, et al. Blood group, immunity, and risk of infection with *Vibrio cholerae* in an area of endemicity. *Infect Immun*. 2005;73:7422-7.
  23. Qureshi K, Mølbak K, Sandström A, Kofoed PE, Rodrigues A, Dias F, et al. Breast milk reduces the risk of illness in children of mothers with cholera. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1163-6.
  24. Centers for disease control and prevention Isolation and identification of *Vibrio cholerae* serogroup O1 and O139. Laboratory methods for the diagnosis of epidemic dysentery and cholerae. Atlanta: Centers



for disease Control and Prevention; 1999. p. 41-54.

25. Pal SO. Laboratory diagnosis. In: Cholera, Barua D, Greenough, WBII editors. New York: Plunum press; 1992. p. 229-51.

26. Cassel D, Pfeuffer T. Mechanism of cholera toxin action: covalent modification of the guanyl nucleotide-binding protein of the adenylate cyclase system. Proc Natl Acad Sci USA. 1978;75:2669-73.

27. Young CR, Wachsmuth IK, Olsvik O, Feeley JC. Immune Response to *Vibrio cholerae* In: Manual of clinical immunology. Rose NR, Fredman H, Fahey JL editors. Washington DC: American society Microbiology; 1986. p. 464-73.

28. Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhea in children: Systematic review BMJ. 2001;323:81-5.

29. Ghosh S, Sengupta PG, Gupta DN, Sirkar BK. Chemoprophylaxis studies in cholera. A review of selective works. J Commun Dis. 1992;24:55-7.

30. สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์ สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. ข้อมูลการเฝ้าระวังเชื้อดีด้อยาจากห้องปฏิบัติการฝ่ายแบคทีเรียลำไส้.

31. Ryan ET, Calderwood SB. Cholera vaccines. J Travel Med. 2001;8:82-41.

32. Kaper JB, Morris JGJ, Levine MM. Cholera [published erratum appears in Clin Microbiol Rev 1995 Apr;8(2):316] Clin Microbiol Rev. 1995;8:48-86.

33. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, Van Loon F, Chakraborty J, Ahmed F, et al. Field trial of oral cholera vaccine in Bangladesh: result from three-years follow up (see comment). Lancet. 1990;335:270-3.

34. Begue RE, Castellares G, Ruiz R, Hayashi KE, Sanchez JL, Gotuzzo E, et al. Community-based assessment of safety and immunogenicity of whole

cell plus recombinant B subunit (WC/rBS ) oral cholera vaccine in Peru. Vaccine. 1995;13:691-4.

35. WHO [Internet]. WHO position paper on cholera vaccines 26 March 2010. Available from: [http://www.who.int/immunization/cholera\\_PP\\_slides\\_20\\_Mar\\_2010.pdf](http://www.who.int/immunization/cholera_PP_slides_20_Mar_2010.pdf)

36. Levine MM, Kaper JB, Herrington D, Losonsky G, Morris JG, Clements ML, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of recombinant live oral vaccine CVD103 and CVD103-HgR. Lancet .1988;2:467-70.

37. Su-Arehawaratana P, Singharaj P, Taylor DN, Hoge C, Trofa A, Kuvanont K, et al. Safety and immunogenicity of different immunization regimens of CVD103-HgR live oral vaccine in soldiers and civilians in Thailand. J Infect Dis. 1992;165:1042-8.

38. Suharyono, Simanjuntak C, Witham N, Punjabi N, Heppner DG, Losonsky G, et al. Safety and immunogenicity of single dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR in 5-9 year old Indonesian children. Lancet.1992;340:689-94.

39. American Academy of Pediatrics. VIBRIO INFECTIONS In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS editors. Red book 2009 report of Committee on Infectious Disease. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 727-9.

