วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออีบีวี 49

โอฬาร พรหมาลิขิต

บทนำ

ไวรัสเอ็ปสไตน์บาร์ (Epstein-Barr virus, EBV) หรือ human herpesvirus-4 (HHV-4) จัดอยู่ในไวรัสกลุ่ม human herpesvirus ลักษณะร่วมของไวรัสกลุ่มนี้คือ เมื่อติดเชื้อแล้ว เชื้อจะหลบซ่อนอยู่ในร่างการตลอดไป[1] เชื้ออีบีวีส่วนใหญ่จะหลบซ่อนอยู่ใน memory B cell โดยไม่แสดงอาการ แต่ในบางครั้งเชื้อจะถูกกระตุ้น (reactivated) ให้แบ่งตัวเพิ่มขึ้นโดยอาจแสดงอาการของโรคหรือไม่ก็ได้ ทำให้เกิดปัญหาในการวินิจฉัยได้บ่อยครั้ง[2]

เชื้ออีบีวีมีความเกี่ยวข้องกับโรค infectious mononucleosis (IM), lymphoproliferative disease มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งหลังโพรงจมูก และยังมีความสัมพันธ์กับ lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) และ oral hairly leukoplakia (OHL) ในผู้ติดเชื้อเอดส์อีกด้วย[3]

โรคติดเชื้ออีบีวี

ระบาดวิทยา

ในประเทศกำลังพัฒนาการติดเชื้อจะเริ่มที่อายุน้อยกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว เชื่อว่าเด็กไทยติดเชื้ออีบีวีตั้งแต่อายุยังน้อย ซึ่งโดยมากมักไม่มีอาการหรือมีอาการเพียงเล็กน้อย การศึกษาความชุกของการติดเชื้ออีบีวีในประเทศไทยพบว่า เด็กไทยอายุ 0-15 ปีเคยติดเชื้ออีบีวีมาก่อนเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 68.4-72.7[4,5] และเด็กอายุตั้งแต่ 4-6 ปีขึ้นไปเคยติดเชื้ออีบีวีมาก่อนเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละ 55.6-99.5[4-7] ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาในอดีตของพิไลพันธ์ พุธวัฒนะ และคณะ[8] ซึ่งพบความชุกของการติดเชื้ออีบีวีในเด็กกลุ่มอายุ 0-6 เดือน 6-12 เดือน 1-5 ปี 5-15 ปี และ 15 ปีขึ้นไป คิดเป็นร้อยละ 48, 30, 83, 90 และ 93 ตามลำดับ

พยาธิกำเนิด[3]

หลังจากเชื้ออีบีวีเข้าสู่ร่างกายทางช่องปากแล้ว จะแบ่งตัวในเซลล์เยื่อบุ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเจ็บคอและมีการอักเสบบริเวณคอหอยและทอนซิล จากนั้นเชื้อจะคงอยู่ในน้ำลายซึ่งอยู่ได้นานหลายเดือนหรืออาจนานเป็นปี จากนั้นเชื้อจะกระจายเข้าสู่ระบบน้ำเหลืองและกระแสเลือดไปสู่อวัยวะต่างๆ ทำให้ผู้ป่วยมีต่อมน้ำเหลืองโต ตับม้ามโต มีพยาธิสภาพที่สำคัญคือ พบลักษณะ hyperplasia ของต่อมน้ำเหลืองทั่วร่างกาย มีเซลล์ lymphocyte และ reticuloendothelium เพิ่มขึ้นในต่อมน้ำเหลืองและอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะที่ม้ามและบริเวณช่องหลังโพรงจมูก การตรวจไขกระดูกจะพบลักษณะ hyperplasia บางครั้งอาจพบลักษณะ granuloma ได้

การติดเชื้ออีบีวี สามารถถ่ายทอดจากบุคคลหนึ่งไปสู่บุคคลอื่นโดยการสัมผัสน้ำลายและละอองเสมหะของผู้ที่มีเชื้อ (droplet transmission) นอกจากนี้อาจติดต่อกันทางเลือดได้

อาการทางคลินิกและโรคที่เกี่ยวข้องกับไวรัส EBV

1. การติดเชื้ออีบีวีแบบเฉียบพลันชนิดปฐมภูมิ (acute primary EBV infection)

การติดเชื้อแบบนี้เป็นสาเหตุที่สำคัญของโรค infectious mononucleosis (IM) ผู้ที่รับเชื้อในวัยเด็กส่วน

ใหญ่ไม่มีอาการ ประมาณร้อยละ 40 ของเด็กโต วัยรุ่น และผู้ใหญ่ จะมีอาการและอาการแสดงของ IM ได้แก่ ไข้ เจ็บคอ มีแผ่นสีขาวที่ต่อมทอนซิลและคอหอย มีเปลือกตาบวมและมีสีคล้ำ (Hoagland's sign) ต่อมน้ำเหลืองที่คอโตสองข้าง ตับม้ามโต บางรายอาจมีอาการทางระบบประสาท เช่น สมองอักเสบ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte และมี atypical lymphocyte เพิ่มขึ้น จำนวน atypical lymphocyte ในผู้ป่วยบางรายอาจไม่พบเลย บางรายอาจพบสูงมาก ถ้าจำนวน atypical lymphocyte มากกว่าร้อยละ 10 จะมีส่วนช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย IM นอกจากนี้จะพบระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นได้มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย โรคนี้มีภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ เช่น ทางเดินหายใจส่วนบนอุดตัน ปอดอักเสบ ตับและตับอ่อนอักเสบ กล้ามเนื้อหัวใจและเยื่อบุหัวใจอักเสบ ชัก เยื่อหุ้มสมองและสมองอักเสบ ซีดจากการที่มีเม็ดเลือดแดงแตก และภาวะ aplastic anemia เป็นต้น[3,9]

2. X-linked lymphoproliferative disease (XLP)

เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมถ่ายทอดบนโครโมโซมเอ็กซ์ ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถสร้างโปรตีน signaling lymphocyte activation molecule (SLAM)-associated protein[10] ซึ่งอยู่บนผิวของ T cell ที่ทำหน้าที่ติดต่อกับ T, B และ natural killer cell ผู้ป่วยเกินครึ่งจะเสียชีวิตจาก IM ที่รุนแรง ร้อยละ 30 เกิด acquired hypogammaglobulinemia ร้อยละ 25 กลายเป็น malignant lymphoma[11]

3. Chronic active EBV infection (CAEBV)

ผู้ป่วยจะมีการดำเนินโรคนานกว่า 6 เดือน พบได้ทุกอายุ จะมีอาการไข้เรื้อรัง ตับม้ามโต ต่อมน้ำเหลืองโต ซีด เกร็ดเลือดต่ำ อาการทางระบบประสาท บางรายมีหินปูนเกาะที่ basal ganglia[12] เซลล์ที่ติดเชื้อในโรคนี้ได้แก่ T cell (CD4 เป็นส่วนใหญ่) และ NK cell13 ซึ่งยังไม่ทราบกลไกการติดเชื้อที่ชัดเจนแต่สามารถตรวจพบ EBV monoclonality ได้ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย บางรายอาจเกิด malignant lymphoma ได้[12]

4. Viral associated hemophagocytic syndrome (VAHS)

มักเกิดต่อเนื่องหลังจากการติดเชื้ออีบีวีแบบเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะมีไข้ต่อเนื่องนานเป็นสัปดาห์ ต่อมน้ำเหลืองและตับม้ามโต การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ pancytopenia, coagulopathy และ histiocytic erythrophagocytosis ในไขกระดูก[13]

5. Fatal infectious mononucleosis

เป็นผู้ป่วยติดเชื้ออีบีวีแบบเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรง มักจะมีการทำงานของตับผิดปกติอย่างรุนแรง และจะเสียชีวิตจากภาวะตับวาย บางรายอาจมีอาการและอาการแสดงของกลุ่มอาการ hemophagocytic ได้[14]

6. Fulminant EBV+ T-cell lymphoproliferative disorder

อาจเกิดตามหลังการติดเชื้ออีบีวีชนิดเฉียบพลัน หรือหลังการติดเชื้อ chronic active EBV มาเป็นเวลานาน[15] ผู้ป่วยจะมีอาการไข้ ตับม้ามโต และมี pancytopenia กลุ่มเซลล์ที่ติดเชื้อในโรคนี้จะเป็น monoclonal proliferation ของ activated cytotoxic T cell (TIA-1+) ที่เป็น CD4 หรือ CD8 phenotype[15] ซึ่งต่างจาก fatal IM ที่เป็น uncontrolled polyclonal B cell proliferation

7. EBV-associated malignancies[16]

มะเร็งที่เกี่ยวข้องกับอีบีวี ได้แก่

7.1 Burkitt's lymphoma ถ้าเป็น African type มักเป็นบริเวณ submandibular area ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับเชื้ออีบีวีเกือบทั้งหมด ในขณะที่ American type มักเป็นที่ abdominal lymphoma ซึ่งจะมีเพียงร้อยละ 20 เท่านั้นที่ตรวจพบ EBV genome

7.2 Posttransplant lymphoproliferative disease ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ AIDS-related lymphoma ถ้าเป็น primary CNS lymphoma เกือบทั้งหมดจะตรวจพบอีบีวีในชิ้นเนื้อ แต่ถ้าเป็น peripheral non-Hodgkin lymphoma จะตรวจพบ EBV genome ในชิ้นเนื้อเพียงร้อยละ 30-50 เท่านั้น นอกจากโรคมะเร็งในผู้ป่วยเอดส์แล้ว เชื้ออีบีวียังมีความเกี่ยวข้องกับ oral

hairy leukoplakia และ lymphoid interstitial pneumonitis อีกด้วย

7.3Hodgkin's disease ตรวจพบ EBV DNA ได้ใน Hodgkin's และ Reedsternberg cell ของเนื้องอก ได้ร้อยละ 40-60 ของผู้ป่วย และ viral genome เป็นแบบ monoclonal ซึ่งบ่งบอกว่าเซลล์มะเร็งน่าจะติดเชื้อไวรัสตั้งแต่ยังเป็นเซลล์เดี่ยวเซลล์แรกก่อนแบ่งตัวมากกว่าที่จะมาติดเชื้อหลังจากเนื้องอกเจริญเติบโตแล้ว

7.4 Nasopharyngeal carcinoma เป็น epithelial malignancy ที่มีข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์กับเชื้ออีบีวีมากที่สุดที่แสดงว่า เชื้ออีบีวีน่าจะเป็นสาเหตุหรือสาเหตุร่วมที่ก่อให้เกิดโรคนี้มากกว่าที่จะเป็นการพบโดยบังเอิญ

7.5 มะเร็งอื่นๆ เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งเต้านม มะเร็งกล้ามเนื้อเรียบ บางรายมีการตรวจพบ EBV genome ในเนื้อเยื่อของมะเร็ง ซึ่งยังไม่ทราบความสัมพันธ์ที่แท้จริงว่ามีความเกี่ยวข้องกันหรือไม่

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยผู้ป่วยติดเชื้ออีบีวี แบบเฉียบพลันชนิดปฐมภูมิ ส่วนใหญ่วินิจฉัยจากอาการทางคลินิกเป็นสำคัญ ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้ออีบีวี ได้แก่ การตรวจทางน้ำเหลือง ในอดีตการตรวจทางน้ำเหลืองที่จำเพาะมักทำไม่ได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป จึงมีการตรวจทางอ้อม เช่น heterophile antibody, monospot, monocheck เป็นต้น ผู้ป่วย EBV-associated mononucleosis จะตรวจ heterophile antibody ให้ผลบวกเพียงร้อยละ 20-30 หากตรวจในสัปดาห์ที่สอง แต่จะตรวจพบสูงขึ้นเป็นร้อยละ 80 ถ้าตรวจในสัปดาห์ที่ 4 แต่การตรวจดังกล่าวมักให้ผลเป็นลบในเด็กเล็กที่ป่วยเป็นโรคนี้[17] นอกจากนี้ heterophile antibody ที่ตรวจพบในผู้ป่วยที่ติดเชื้ออีบีวี จะมีลักษณะจำเพาะคือ ถูกดูดซับด้วยเซลล์เม็ดเลือดแดงของวัว แต่จะไม่ถูกดูดซับด้วย guinea pig kidney cell และผู้ป่วย mononucleosis จากสาเหตุอื่น เช่น CMV, toxoplasmosis, HHV-6 และการติดเชื้อเอชไอวีชนิดปฐมภูมิ การตรวจ heterophile antibody จะให้ผลลบ[18]

การตรวจยืนยันที่จำเพาะอาศัยการตรวจทางน้ำเหลืองเพื่อหาแอนติบอดีต่อ EBV antigens[19,20] ได้แก่ แอนติบอดีชนิดเอ็มและจีต่อ viral capsid antigen (anti-VCA IgM และ IgG) แอนติบอดีต่อ early antigen (EA) แอนติบอดีต่อ Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) การแปลผลชนิดของการติดเชื้อดังแสดงในตารางที่ 1

การตรวจยืนยันด้วยวิธีอื่น เช่น การเพาะเลี้ยงไวรัส การตรวจวินิจฉัยทางชีวโมเลกุลต่างๆ ได้แก่ วิธี polymerase chain reaction (PCR), EBV-encoded RNA in situ hybridization, Immunohistochemistry และการวัด viral load ในซีรั่ม พลาสมา หรือ PBMC เป็นต้น วิธีการตรวจเหล่านี้มักใช้ในงานวิจัยและสามารถทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลใหญ่ๆ บางแห่งเท่านั้น[1]

การรักษา

สำหรับผู้ป่วยติดเชื้ออีบีวีแบบเฉียบพลันชนิดปฐมภูมิ (IM) ไม่มีการรักษาจำเพาะ ส่วนใหญ่ต้องการเพียงการรักษาแบบประคับประคองและรักษาตามอาการ

ตารางที่ 1 การแปลผลแอนติบอดีในโรคติดเชื้ออีบีวี

ชนิดการติดเชื้อ	VCA IgG	VCA IgM	EA (D)	EBNA
ไม่มีการติดเชื้อมาก่อน	-	-	-	-
การติดเชื้อเฉียบพลัน	+	+	+/-	-
การติดเชื้อกึ่งเฉียบพลัน	+	+/-	+/-	+/-
การติดเชื้อในอดีต	+	-	+/-	+

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 20)

เท่านั้น สเตียรอยด์มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาในบางกรณี เช่น ผู้ป่วยมีภาวะทางเดินหายใจส่วนบนอุดตันเนื่องจากต่อมทอน ซิลมีขนาดโตมาก มีภาวะซีดเฉียบพลันชนิดที่มีเม็ดเลือดแดงแตก กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ม้ามโตมาก หรือมีภาวะ hemophagocytic lymphohistiocytosis โดยให้ prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วัน (สูงสุดไม่เกิน 20 มก./วัน) เป็นเวลา 7 วันแล้วค่อยๆลดขนาดลง[20]

แม้ว่ายา acyclovir จะมีฤทธิ์ต่อเชื้ออีบีวีในหลอดทดลอง แต่นำมาใช้รักษาโรค IM หรือ EBV lymphoproliferative syndromes ไม่ค่อยได้ผลที่ดีนัก[20]

การรักษา EBV lymphoproliferative disease ส่วนใหญ่ทำการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก ส่วนใหญ่แล้วโรคเกิดจากเชื้ออีบีวี ของผู้บริจาค การฉีด EBV-specific cytotoxic T lymphocyte ที่เตรียมจากผู้บริจาคไขกระดูกให้กับผู้ป่วยหลังจากได้รับไขกระดูก พบว่าลดโอกาสเกิดโรคนี้ได้เป็นอย่างดี ในขณะที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะต่างๆ (solid organ transplant) โรคนี้มักเกิดจากเชื้ออีบีวีของตนเอง การรักษาให้เริ่มด้วยการลดปริมาณยากดภูมิคุ้มกันหากเป็นไปได้ บางรายอาจหายได้เมื่อลดยากดภูมิคุ้มกันลง การผ่าตัดหรือการให้รังสีรักษาได้ผลในผู้ป่วยบางราย การให้ยา acyclovir มักไม่ค่อยได้ผล เนื่องจากยาไม่มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาไวรัสที่หลบซ่อนตัวอยู่ (latency)[16,20] การรักษาด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การให้ interferon alpha, monoclonal antibody ต่อ CD21 และ CD24 ร่วมกัน การให้ rituximab ซึ่งเป็น monoclonal antibody ต่อ CD20 และเป็น B cell antigen และวิธี adoptive transfer ของ autologous EBV-specific cytotoxic T lymphocyte เป็นต้น การรักษาด้วยวิธีต่างๆเหล่านี้ให้ผลการรักษาแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย[11]

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออีบีวี

เชื้ออีบีวีเป็นสาเหตุของโรค IM และยังเป็นสาเหตุหรือมีความเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งหลายชนิด มีหลายโรคที่เกี่ยวข้องกับเชื้ออีบีวี และมีความรุนแรง ซึ่งมักเกิดจากเชื้ออีบีวีที่หลบซ่อนตัวอยู่ในระยะแฝงถูกกระตุ้น (reactivation) เซลล์ในร่างกายที่ติดเชื้ออีบีวี ได้แก่ oropharyngeal epithelium และ B cell เซลล์ oropharyngeal epithelium เป็นเซลล์ที่ยอมให้ไวรัสเจริญเพิ่มเข้าสู่ lytic cycle แล้วสามารถปล่อยไวรัสออกจากเซลล์เพื่อก่อให้เกิดการติดเชื้อของเซลล์ข้างเคียงต่อไป เชื้ออีบีวีเข้าสู่เซลล์โดยขบวนการ cell fusion หรือจับกับ receptor ซึ่งเป็น glycoprotein บนผิวเซลล์เรียกว่า CR2 (complement receptor) B lymphocyte ในระยะที่มี CR2 บนผิวเท่านั้นที่ยอมให้ไวรัสซึ่งมี glycoprotein gp350 เกาะได้และสามารถเข้าสู่เซลล์ได้ในที่สุด[21]

ปกติเมื่อ B lymphocyte ติดเชื้ออีบีวี จะกลายเป็น immortalized หรือ continuous B-lymphoblastoid cell line (LCL) ที่ไม่สร้างอนุภาคไวรัส แต่บางครั้งพบว่าเซลล์ส่วนหนึ่งสามารถผลิตอนุภาคไวรัสหรือเข้าสู่ lytic cycle ได้เอง

ปัจจุบันมีหลักฐานว่า การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของ cytotoxic T cells (CTL) ทั้ง CD4 และ CD8 T cell ก่อให้เกิดความสมดุลระหว่างการปลดปล่อยของไวรัสในร่างกายกับไวรัสที่หลบซ่อนอยู่ใน B cell ในระยะแฝง ถ้าสมดุลนี้ถูกทำลาย เช่น จากยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ จะทำให้เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) มากขึ้น

EBV gene expression ในแต่ละโรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้ออีบีวี (EBV-associated diseases) จะมีการแสดงออกของโปรตีนที่แตกต่างกัน (lytic cycle และ latent proteins) จะสะดวกมากขึ้นถ้าใช้โปรตีนดังกล่าวช่วยในการจำแนกโรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้ออีบีวี

B lymphocyte ที่ติดเชื้ออีบีวีในระยะแฝง จะพบยีโนมของไวรัสในลักษณะ episome และ/หรือ integrate และมักจะมีอยู่หลายชุดในหนึ่งเซลล์ ส่วนลักษณะ phenotype ของ EBV latency มี 3 รูปแบบ[21] ดังนี้

1. Latency I (lytic) เป็นรูปแบบที่พบในเซลล์มะเร็ง Burkitt's lymphoma (BL) ยีนของ EBV แสดงออก

น้อย พบเพียงโปรตีน EBNA1

2. Latency II เป็นลักษณะที่พบในเซลล์มะเร็ง nasopharyngeal carcinoma (NPC) และ Hodgkin's lymphoma (HL) เซลล์เหล่านี้นอกจากจะพบโปรตีน EBNA1 แล้วยังพบ latent membrane proteins (LMP) 1 และ 2 ด้วย

3. Latency III พบในโรค IM, PTLD และ XLP เซลล์เหล่านี้มีการแสดงออกของยีนของไวรัสได้ latent-infection protein ได้แก่ EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C และ LMP 1 และ 2

ภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์ (cell-mediated immunity) น่าจะมีบทบาทสำคัญในการตอบสนองต่อเชื้ออีบีวี ความแรงในการตอบสนองของ CTL ต่อ EBV proteins ที่แตกต่างกันพบว่า CTL ตอบสนองต่อโปรตีน lytic cycle มากที่สุด รองลงมาได้แก่ EBNA3A, 3B, 3C ขณะที่ตอบสนองต่อ epitopes ภายในโปรตีน LMP 1 และ LMP2 ได้น้อยกว่า นอกจากนี้ยังพบว่า CD4 T cell ที่จำเพาะต่อโปรตีน EBNA1 สามารถจดจำและฆ่าเซลล์ที่ติดเชื้ออีบีวีที่อยู่ในระยะแฝงได้ แต่กลไกในการนำเสนอโปรตีน EBNA1 โดย HLA class II ต่อ CD4 T cell ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด[21]

ในมุมมองทั้งในด้านวิทยาศาสตร์และในเชิงธุรกิจเห็นตรงกันว่า ควรมีการพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันอาการของ IM จากการติดเชื้อปฐมภูมิ (Vaccines associated with primary EBV infection) นอกจากนี้ยังขยายการป้องกันไปยังกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ผู้รับมี EBV seronegative และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ PTLD และในผู้ป่วย XLP ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและมี EBV seronegative

นอกจากโรคที่กล่าวไปข้างต้น การพัฒนาวัคซีนยังมุ่งหวังที่จะให้การป้องกันหรือใช้รักษาโรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้ออีบีวีอีกด้วย ได้แก่ มะเร็ง NPC และ HL เป็นต้น[21]

การพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออีบีวีมีความยากลำบาก เนื่องจากธรรมชาติของการติดเชื้อซึ่งมีหลายชนิดและหลายระยะ โดยเฉพาะการติดเชื้อในระยะแฝง โรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้ออีบีวีแม้ว่าถูกจัดอยู่ในกลุ่ม latency เดียวกัน แต่ก็มีการแสดงออกของโปรตีนจากยีนของไวรัสที่เด่นต่างกัน การตอบสนองของ CTL ต่อโปรตีนเหล่านั้นก็มีความแตกต่างกัน นอกจากนี้การศึกษาวัคซีนดังกล่าว ยังขาดสัตว์ทดลองที่เหมาะสมที่จะเป็นตัวแทนการติดเชื้ออีบีวีในเซลล์ของมนุษย์

วัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออีบีวีที่มีการศึกษาพัฒนามีดังนี้

1. A whole virus vaccine

เป็นวัคซีนที่มีการพัฒนาในช่วงเริ่มต้น โดยใช้ไวรัสเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์มาทำวัคซีน เลียนแบบวัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส อย่างไรก็ตามสำหรับโรคติดเชื้ออีบีวี ซึ่งมีความแตกต่างจากโรคอีสุกอีใส เนื่องจากเกรงว่าจะมีปัญหาด้านความปลอดภัย เพราะ DNA ของไวรัสอีบีวีอาจจะก่อโรคมะเร็งในผู้ที่ฉีดวัคซีนได้ สำหรับวัคซีนชนิดเชื้อตาย (whole-killed virus vaccine) อาจใช้ไม่ได้ผล เนื่องจากภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อเชื้ออีบีวีเป็นภูมิคุ้มกันชนิดพึ่งเซลล์เป็นหลัก ซึ่งมีความจำเป็นอย่างยิ่งต่อการจดจำและกำจัดเชื้อในเซลล์ จึงไม่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันอย่างได้ผล[16]

2. Synthetic peptide vaccines

โดยทั่วไปวัคซีนชนิดนี้กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันไม่ค่อยดี ต้องอาศัย lipid carriers ที่เรียกว่า ISCOMS (immunostimulating complexes) และระบบนำส่ง (delivery systems) เช่น miscles, liposomes, solid matrix-antibody antigen (SMAA) ช่วยเสริมในการกระตุ้นให้มีการตอบสนองของ CTL ได้ดีขึ้น แอนติเจนที่เป็นเป้าหมายในการพัฒนาวัคซีนชนิดนี้คือ membrane antigen (MA) ของไวรัสอีบีวี แอนติบอดีต่อ MA ที่เกิดขึ้นเป็น neutralizing antibodies ซึ่งสามารถ neutralize ไวรัสได้ แอนติเจนที่อยู่บน plasma membrane ของไวรัสและเป็นที่สนใจใช้สำหรับพัฒนาวัคซีนโดยเฉพาะมี 3 ชนิด ได้แก่ glycoproteins ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 350,000, 220,000 และ 85,000 ดาลตัน (gp350, gp220 และ gp85) โดยเฉพาะแอนติเจน

2 ชนิดแรก เชื่อว่าน่าจะเป็นตัวแทนของแอนติเจนที่ดีสำหรับการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้ออีบีวี[22]

เริ่มแรกมีการศึกษาโดยการฉีด lytic protein gp350 เข้าไปในช่องท้องของลิง ซึ่งทราบดีว่ามันสามารถป้องกันลิง cotton-top tamarins ที่มี high titred EBV จากการเป็นมะเร็งของต่อมน้ำ เหลืองได้

ต่อมามีการศึกษา phase I ของ subunit vaccine gp350/220 with a single adjuvanted surface glycoprotein แบบ randomized, double-blind ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ 67 ราย พบว่าวัคซีนมีความปลอดภัยและมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน[23]

มีการศึกษาใน phase II แบบ randomized, double-blind ของวัคซีนชนิด recombinant EBV subunit glycoprotein 350/aluminum hydroxide and 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (ASO4) ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ 181 รายที่มีสุขภาพแข็งแรงและมี EBV seronegative จำนวน 3 โด๊ส เทียบกับยาหลอก พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด IM จากการติดเชื้ออีบีวีเฉลี่ยร้อยละ 78 แต่ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้ออีบีวีได้ ภายหลังได้รับวัคซีนโด๊สสุดท้ายที่ 1 เดือน อาสาสมัครมีอัตรา seroconversion ต่อ gp350 คิดเป็นร้อยละ 98.7 และมีอยู่นานมากกว่า 18 เดือน[24]

นอกจากนี้การพัฒนาวัคซีนยังมุ่งศึกษาไปที่แอนติเจน EBNA3 ที่สามารถกระตุ้นให้มีการตอบสนองของ CTL ที่จำเพาะต่อไวรัสอีบีวี โดยมีวัตถุประสงค์ที่จะลดอาการของ IM มากกว่าที่จะป้องกันการติดเชื้อปฐมภูมิ การศึกษาวัคซีนชนิดนี้ในประเทศออสเตรเลีย phase I ศึกษาความปลอดภัยและ immunogenicity ของวัคซีน HLA B*0801-restricted peptide epitope FLRGRAYGL and tetanus toxoid formulated in a water-in-oil adjuvant, Montanide ISA 720 พบว่าอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มี HLA B8 ที่แข็งแรงและมี EBV seronegative พบว่าวัคซีนมีความปลอดภัย พบเพียงปฏิกิริยาเฉพาะที่บริเวณที่ฉีดวัคซีน[23] ผลจากการศึกษาของสถาบันเดียวกัน เมื่อติดตามไปเป็นเวลา 2-12 ปี พบว่า 1 ใน 2 รายของผู้ที่ได้ยาหลอกที่มี EBV seroconversion (acquired EBV) แสดงอาการของ IM ขณะที่ 4 ใน 4 รายของกลุ่มที่ได้รับวัคซีนที่มี EBV seroconversion ไม่พบอาการของ IM[25]

3. Recombinant vector vaccines

วัคซีนชนิดนี้มีการศึกษาโดยใช้ poxviruses recombinant expressing EBV antigen ในสัตว์ทดลอง พบว่าวัคซีนสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีในสัตว์ทดลอง แต่กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้น้อยในคน

การศึกษาวัคซีนในมนุษย์ถึงประสิทธิภาพของ recombinant vaccinia virus expressing major EBV membrane antigen BNLF-1 MA (gp350/220) ที่ประเทศจีนพบว่า เด็กทารกที่ได้รับวัคซีนทั้ง 9 คน มีแอนติบอดีต่อ membrane antigen ของเชื้ออีบีวี แอนติบอดีดังกล่าวสามารถ neutralize ไวรัสได้ในหลอดทดลอง 3 ใน 9 คน ติดเชื้ออีบีวีจากการติดตามธรรมชาติภายหลังฉีดวัคซีนไปแล้วมากกว่า 16 เดือน เทียบกับเด็ก 10 คนในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ฉีดวัคซีนพบว่าติดเชื้ออีบีวีทั้งหมด[26]

เอกสารอ้างอิง

1.วันล่า กุลวิชิต. โรคติดเชื้อไวรัสเอ็ปสไตน์บาร์. ใน: จุฑารัตน์ เมฆมัลลิกา, ชิษณุ พันธุ์เจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. โรคติดเชื้อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2550. น.275-86.

2.Babcock GJ, Decker LL, Volk M, Thorley-Lawson DA. EBV persistence in memory B cells in vivo. Immunity. 1998;9:395-404.

3.อุษา ทิสยากร. อินเฟคเชียส โมโนนิวคลีโอซิส (Infectious mononucleosis). ใน: อุษา ทิสยากร, จุล ทิสยากร, บรรณาธิการ. กุมารเวชศาสตร์เขตร้อน. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ดีไซร์ จำกัด; 2536. น.119-25.

4.Pancharoen C, Bhatrarakosol P, Thisyakorn

U. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in Thai children. J Med Assoc Thai. 2001;84:850-4.

5.Pancharoen C, Mekmullica J, Chinratanapisit S, Bhattarakosol P, Thisyakorn U. Seroprevalence of Epstein-Barr virus antibody among children in various age groups in Bangkok, Thailand. Asian Pac J Aller Immunol. 2001;19:135-7.

6.Poovorawan Y, Tantimongkolsuk C, Chongsrisawat V, Theamboonlers A. High prevalence of Epstein-Barr virus antibody among school children of the low to middle socio-economic class in Bangkok, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1997;28:434-5.

7.Pancharoen C, Bhatrarakosol P, Thisyakorn U. Seroprevalence of Epstein-Barr virus antibody in Thai children from day care centers. (Unpublished data).

8.พิไลพันธ์ พุธวัฒนะ, สุรศักดิ์ อังสุวัฒนา, ประกิต เจียรนัยศิลาวงศ์, นิรันดร์ วรรณประภา, ประเสริฐ ทองเจริญ. การติดเชื้อ Epstein-Barr virus ในประชากรกลุ่มต่างๆ. สารคณะเทคนิคการแพทย์มหาวิทยาลัยมหิดล. 2523;4:24-30.

9.อุษา ทิสยากร, มุกดา หวังวีรวงศ์, วันดี นิงสานนท์. Infectious mononucleosis ในผู้ป่วยโรงพยาบาลเด็ก. วารสารสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. 2524; 20:15-30.

10.Sayos J, Wu C, Morra M, Wang N, Zhang X, Allen D, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. Nature. 1998;395:462-9.

11.Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med. 2000;343:481-92.

12.Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. Blood. 2001;98:280-6.

13.Kasahara Y, Yachie A, Takei K, Kanegane C, Okada K, Ohta K, et al. Differential cellular targets of Epstein-Barr virus (EBV) infection between acute EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. Blood. 2001;98:1882-8.

14.Okano M, Gross TG. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome and fatal infectious mononucleosis. Am J Hematol. 1996:53:111-5.

15.Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, Reyes E, Teruya-Feldstein J, Kingma DW, et al. Fulminant EBV(+) T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. Blood. 2000;96:443-51.

16.Johannsen EC, Kaye KM. Epstein-Barr virus (Infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus-associated malignant diseases, and other diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p.1989-2010.

17.Thisyakorn U. Infectious mononucleosis with negative heterophile antibody in Thai children. Report of 5 patients. J Med Assoc Thai. 1984;67:684-6.

18.Tsaparas YF, Brigden ML, Mathias R, Thomas E, Raboud J, Doyle PW. Proportion positive for Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, Toxoplasma, and human immunodeficiency virus types 1 and 2 in heterophile-negative patients with an absolute lymphocytosis or an instrument-generated atypical lymphocyte flag. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:1324-30.

19.Linde A. Diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. Scand J Infect Dis Suppl. 1996; 100:83-8.

20.American Academy of Pediatrics. Epstein-

Barr virus infections (Infectious mononucleosis). 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.289-92.

21.Davis JE, Moss DJ. Epstein-Barr virus vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Elsevier Inc.; 2008. p.1181-6.

22.Morgan AJ. Epstein-Barr virus vaccines. Vaccine. 1992; 10:563-71.

23.Moss DJ, Suhrbier A, Elliott SL. Candidate vaccines for Epstein-Barr virus. BMJ. 1998; 317:423-4.

24.Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, Moutschen M, Léonard P, Moreels A, et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. J Infect Dis. 2007; 196:1749-53.

25.Elliott SL, Suhrbier A, Miles JJ, Lawrence G, Pye SJ, Le TT, et al. Phase I trial of a CD8+ T-cell peptide epitope-based vaccine for infectious mononucleosis. J Virol. 2008; 82:1448-57.

26.Chu CM, Gu SY, Huang TM, Ruan L, Miao YH, Lu H, et al. First EBV vaccine trial in humans using recombinant vaccinia virus expressing the major membrane antigen. Dev Biol Stand. 1995; 84:171-7.