

# วัคซีนป้องกันโรคกาฬโรค

## 9

อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์

### บทนำ

กาฬโรคเป็นโรคติดต่อร้ายแรงระหว่างสัตว์และคน มีสัตว์ฟันแทะจำพวกหนู กระแต กระรอกและกระต่าย เป็นแหล่งโรค มีพาหะนำโรคคือหมัดของสัตว์เหล่านั้น คนติดเชื้อจากถูกหมัดที่มีเชื้อกาฬโรคกัด บางรายสัมผัสกับเชื้อโดยตรง หรือโดยการหายใจเอาละอองเสมหะของผู้ป่วยกาฬโรคปอดเข้าไป กาฬโรคมีสาเหตุจากเชื้อ *Yersinia pestis* พบเชื้อนี้ครั้งแรกปี พ.ศ. 2437 โดย Yersin & Hitasato ในอดีตโรคกาฬโรค มีการระบาดเกิดขึ้นหลายครั้ง การระบาดครั้งใหญ่ทำให้มีคนเสียชีวิตหลายล้านคน กาฬโรคสามารถติดต่อได้ทุกเพศและทุกอายุ ขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยง ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและไม่ได้รับการรักษา จะมีอัตราการตายสูงมาก เมื่อพบผู้ป่วยที่สงสัยโรคนี้ ต้องรายงานภายใน 24 ชั่วโมงมายังสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข โดยไม่ต้องรอผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### โรคคางทูม

#### เชื้อก่อโรค

กาฬโรค (Plague) มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ *Yersinia pestis* เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง มี bipolar staining คล้าย safety pin เมื่อนำไปเพาะเลี้ยงใน Congo red agar ที่อุณหภูมิ 26-28° ซ. จะเกิดโคโลนีมีลักษณะคล้ายตาวัว (bull-eye) ซึ่งจะมีสีแดงตรงกลางและที่ขอบมีสีขาว อย่างไรก็ตามวิธีเพาะเลี้ยงเชื้อนี้จะใช้เวลานานโดยใช้เวลาประมาณ 48 ชั่วโมง *Y. pestis* เป็นเชื้อ

แบคทีเรียในตระกูล Enterobacteriaceae เชื้อ *Yersinia* มี 3 สปีชีส์ได้แก่ *Y. pestis*, *Y. enterocolitica* และ *Y. pseudotuberculosis* ซึ่งสองเชื้อหลังต่างก็เป็นเชื้อก่อโรคในคน แต่พบน้อยมากที่จะเป็นสาเหตุของโรครุนแรงที่ทำให้เสียชีวิตเหมือนเชื้อ *Y. pestis*<sup>1</sup> โดย *Y. pestis* แบ่งย่อยได้เป็น 3 biovars (orientalis, mediaevalis และ antiqua) ทั้ง 3 biovars ก่อให้เกิดโรครุนแรงได้เหมือนกัน<sup>2</sup>

#### ระบาดวิทยา

สำหรับโรคนี้เคยมีการระบาดอยู่หลายครั้งในอดีต มีการระบาดใหญ่อยู่ 3 ครั้งทำให้มีคนเสียชีวิตทั่วโลกหลายล้านคนครั้งแรกในคริสต์ศตวรรษที่ 6 การระบาดเริ่มจากประเทศอียิปต์ไปสู่ทวีปยุโรป มีคนตายวันละหมื่นคน มีการระบาดติดต่อกันเป็นระยะเวลาประมาณ 50 ปี มีคนตายหลายล้านคน การระบาดครั้งที่ 2 ในคริสต์ศตวรรษที่ 14 เรียกการระบาดครั้งนั้นว่า The Black Death (กาฬมรณะ) โดยเริ่มต้นจากตอนใต้ของประเทศอินเดียและจีน ผ่านประเทศอียิปต์เข้าสู่ทวีปยุโรป ครั้งนั้นมีประชากรประมาณ 25 ล้านคนต้องตายด้วยโรคนี้

การระบาดครั้งที่ 3 เป็นการระบาดใหญ่ทั่วโลกปี พ.ศ. 2439 มีการระบาดเข้าสู่สิงคโปร์ ไทย ฟิลิปปินส์ ฮาวาย อารเบีย เปอร์เซียเตอร์กี อียิปต์ และแอฟริกา ตะวันตกเข้ารัสเซียและในทวีปยุโรป เข้าสู่อเมริกาเหนือและเม็กซิโก มีรายงานระหว่างปี พ.ศ. 2443-2444 ในภาคตะวันออกของจีนมีคนตายประมาณ 60,000 คน ปี พ.ศ. 2453-2454 ที่แมนจูเลียมีคนตายประมาณ 10,000 คน ต่อมา มีรายงานการระบาดที่รัฐแคลิฟอร์เนียและประเทศรัสเซีย

ปัจจุบันไม่ค่อยพบการระบาดของโรคนี้ มีรายงานเมื่อเดือนกรกฎาคม-สิงหาคม พ.ศ. 2552 รายงานการระบาดของกาฬโรคที่เมืองจือเคอตัน มณฑลชิงไห่ ทางภาคตะวันตกเฉียงเหนือของสาธารณรัฐประชาชนจีน พบผู้ป่วยเสียชีวิต 3 ราย ด้วยกาฬโรคปอด นอกจากนี้ยังพบผู้ติดเชื้อโรคนี้อีก 9 ราย ส่วนใหญ่เป็นญาติของผู้เสียชีวิต รายแรก สำหรับประเทศไทยเคยมีการระบาดของกาฬโรคครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2447 การระบาดในครั้งนั้นสันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจากหนูที่มีเชื้อกาฬโรคติดมาจากเรือสินค้าที่มาจากเมืองบอมเบย์ ประเทศอินเดีย และหลังจากนั้นมีการระบาดเป็นระยะจนถึง พ.ศ. 2495 เป็นการระบาดครั้งสุดท้าย เกิดขึ้นที่ตลาดตาคลี จังหวัดนครสวรรค์ จากนั้นก็ไม่มีรายงานการเกิดกาฬโรคในประเทศไทยจนปัจจุบัน<sup>3,4</sup>

#### พยาธิกำเนิด

กาฬโรคมีระยะฟักตัวประมาณ 1-7 วัน การติดต่อมาสู่คนโดยมีหมัดเป็นพาหะ เชื้อสามารถอยู่ในตัวหมัดได้เป็นเดือนขึ้นอยู่กับสภาพความชื้นและอุณหภูมิที่เหมาะสม เมื่อหมัดดูดเลือดจากตัวหนู หรือสัตว์ฟันแทะอื่นๆ ที่มีเชื้อกาฬโรคอยู่ หลังจากนั้นถ้าหมัดมากัดคนจะปล่อยเชื้อเข้าทางบาดแผล การติดต่ออีกทางหนึ่งโดยการหายใจเอาละอองเสมหะของผู้ป่วยกาฬโรคปอด หรือจากสัตว์เลี้ยงที่มีเชื้อโรคแล้วหายใจเอาเชื้อเข้าไปทางปาก จมูก เป็นต้น

เมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายเชื้อจะเข้าไปตามระบบน้ำเหลืองและไปยังต่อมน้ำเหลืองทำให้เกิดการอักเสบวมของต่อมน้ำเหลือง ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ บริเวณขาหนีบ รองลงมาคือรักแร้ อาการของโรคเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว จะมีอาการไข้สูง หนาวสั่น ปวดศีรษะ ต่อมน้ำเหลืองโตและปวดมาก อาการนี้เรียกว่า bubonic plague ผิวหนังบริเวณต่อมน้ำเหลืองจะบวมแดง อาจมีอาการท้องเสียร่วมด้วย ระยะต่อมาเชื้อจะแพร่กระจายไปตามกระแสโลหิต เข้าสู่ปอด ตับ ม้าม และบางรายไปยังเยื่อหุ้มสมอง เกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง (Septicemic plague) จะเกิดอาการหัวใจวายและเสียชีวิตในที่สุด หากไม่ได้รับการรักษาอย่างถูก

ต้องและรวดเร็ว การติดต่อระหว่างคนไปสู่คนโดยการไอ จาม ผู้ได้รับเชื้อทางระบบหายใจจะเกิดโรคปอดอักเสบ เรียกว่า pneumonic plague

#### อาการทางคลินิก

อาการแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท คือ

##### 1. กาฬโรคต่อมน้ำเหลือง (Bubonic plague)

เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด คนรับเชื้อเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนังจากการถูกหมัดกัด เชื้อจะเข้าไปตามระบบน้ำเหลือง ทำให้เกิดต่อมน้ำเหลืองอักเสบวม ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ บริเวณขาหนีบ รองลงมา คือ รักแร้ ผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูง หนาวสั่น ปวดศีรษะ ต่อมน้ำเหลืองโตและปวดมาก อัตราป่วยตายจะอยู่ประมาณร้อยละ 50-60

##### 2. กาฬโรคปอด (Pneumonic plague)

อาจเกิดจากกาฬโรคต่อมน้ำเหลืองก่อนแล้ว เชื้อผ่านกระแสเลือดไปที่ปอด หรือติดต่อระหว่างคนสู่คนโดยการไอ จาม ผู้ได้รับเชื้อทางระบบหายใจ จะเกิดอาการปอดอักเสบ อาการที่พบได้แก่ อาการไข้สูง หนาวสั่น ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตัว ไอมีเสมหะปนเลือด เจ็บหน้าอก หายใจลำบาก หอบ และเหนื่อยง่าย อัตราตายอาจสูงถึงร้อยละ 95-100 หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที<sup>5</sup>

##### 3. กาฬโรคชนิดติดเชื้อในกระแสเลือด (Septicemic plague)

เกิดจากการลุกลามของกาฬโรคต่อมน้ำเหลืองและกาฬโรคปอด โดยเชื้อจะแพร่กระจายไปตามกระแสเลือด เข้าสู่ปอด ตับ ม้าม และบางรายไปยังเยื่อหุ้มสมอง เกิดอาการหัวใจวายและเสียชีวิตในที่สุด หากไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องและรวดเร็ว อัตราตายสูงพอๆ กับกาฬโรคปอด

#### การวินิจฉัย<sup>6-9</sup>

โดยการเพาะเชื้อจากต่อมน้ำเหลือง เลือด หรือน้ำไขสันหลัง การย้อมสีกรัม เชื้อ *Y. pestis* จะติดสีกรัมลบ มีลักษณะเป็น bipolar-staining coccobacilli

คล้าย safety-pin การตรวจอื่นๆ ได้แก่ ตรวจหาแอนติบอดีโดยวิธี Haemagglutination inhibition test หรือวิธี Fluorescent antibody นอกจากนี้อาจตรวจหาเชื้อโดยวิธี polymerase chain reaction หรือ immuno-histochemical staining แต่ตรวจได้เฉพาะห้องปฏิบัติการบางแห่งเท่านั้น

### การรักษา<sup>10-16</sup>

ยาที่ใช้ในการรักษาคือ streptomycin ขนาด 30 มก./กก./วัน นอกจากนี้อาจใช้ gentamicin, tetracycline, doxycycline, chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazole และ ciprofloxacin ถ้ามีเชื้อหุ้มสมองอักเสบให้พิจารณาใช้ chloramphenicol ถ้ามีหนองที่ต่อมน้ำเหลืองต้องผ่าตัดระบายหนองออก ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายจะลดลงมากหากได้รับการวินิจฉัยและให้ยาต้านจุลชีพเร็ว

## วัคซีนป้องกันกาฬโรค

### ประวัติความเป็นมา

วัคซีนป้องกันกาฬโรคได้นำมาใช้ในคนตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1946 เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย ต่อมามีการพัฒนาวัคซีนชนิดเชื้อเป็นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ แต่มีปัญหาเรื่องความปลอดภัยจึงยังไม่นำมาใช้ในคน หลังจากนั้นมีความพยายามพัฒนาวัคซีนเพื่อให้มีประสิทธิภาพดีและมีปฏิกิริยาข้างเคียงน้อย วัคซีนที่พัฒนาเป็นชนิด sub-unit ซึ่งจากการศึกษาในสัตว์ทดลองและการศึกษา phase 1 ในอาสาสมัครที่แข็งแรงพบว่าสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี และปฏิกิริยาข้างเคียงน้อย วัคซีนยังอยู่ในการศึกษาวิจัย ปัจจุบันวัคซีนป้องกันกาฬโรคที่ขึ้นทะเบียนมีชนิดเดียวคือชนิดเชื้อตาย

### รายละเอียดและส่วนประกอบ

#### Killed whole-cell vaccines

วัคซีนป้องกันกาฬโรคชนิดเชื้อตาย (Killed whole-

cell vaccines; KWC) ที่ใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาพัฒนามาจากสายพันธุ์ 195/P ของเชื้อ *Y. pestis*<sup>17</sup> เป็นของ United States Pharmacopoeia (USP) แต่ได้เลิกใช้ไปในปี ค.ศ.1999

ปัจจุบันมีวัคซีน KWC ของบริษัท Commonwealth Serum Laboratories (CSL, Australia) ขึ้นทะเบียนใช้ในประเทศออสเตรเลีย ผลิตจากสายพันธุ์ 195/P ปริมาณเชื้อ  $3 \times 10^9$ /มล. ในผู้ใหญ่ให้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จำนวนสองโดส ปริมาณ 0.5 มล.ต่อโดส ห่างกัน 1-4 สัปดาห์ และแนะนำให้ฉีดกระตุ้นอีกครั้งห่างกัน 6 เดือน ส่วนการฉีดวัคซีนในเด็กดูได้จากตารางที่ 1

#### Live attenuated vaccines

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1908 ได้มีการพัฒนาวัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่มาจากสายพันธุ์ EV76 ของเชื้อ *Y. pestis*<sup>18</sup> วัคซีนนี้ได้มีการใช้ในสหภาพโซเวียต และประเทศอาณานิคมของฝรั่งเศส แต่ปัจจุบันวัคซีนชนิดนี้เลิกใช้ในคนไปนานแล้ว

#### Sub-unit vaccines

วัคซีนชนิด sub-unit ได้มีการพัฒนาเพื่อให้วัคซีนมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้นและมีความปลอดภัย โดยทำให้บริสุทธิ์เป็น recombinant proteins ตัวอย่างได้แก่ วัคซีน recombinant F1 และ V proteins โดยมี alhydrogel เป็น adjuvanted<sup>19-22</sup> ซึ่งได้ผ่านการทดสอบทางคลินิก phase I แล้ว ในอาสาสมัคร 145 คน พบว่าวัคซีนมีความปลอดภัยและสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกัน ข้อดีของวัคซีนชนิด sub-unit คือ ช่วยลดจำนวนครั้งของการฉีดวัคซีน (วัคซีนให้ 2 โดสภายในหนึ่งเดือน) สามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้เร็ว และเกิดปฏิกิริยาจากวัคซีนน้อยกว่าเมื่อเทียบกับวัคซีนชนิด KWC<sup>23</sup>

### ข้อบ่งชี้

#### Pre-exposure prophylaxis

วัคซีนป้องกันกาฬโรค แนะนำให้เฉพาะในบุคลากรที่ทำงานเกี่ยวข้องกับเชื้อ *Y. pestis* เช่น ผู้ที่ทำงานวิจัยหรือทำงานในห้องทดลอง หรือในบุคคลที่สัมผัสกับสัตว์ที่เป็นพาหะของกาฬโรคอยู่เป็นประจำ หรืออยู่ในพื้นที่ที่มี

ตารางที่ 1 ตารางการฉีดและปริมาณของวัคซีนป้องกันกาฬโรคชนิดเชื้อตาย  
(Killed whole-cell vaccine)

อายุที่ให้วัคซีน	ขนาด			
	โดสแรก	โดสที่สอง	โดสที่สาม	โดสกระตุ้น
6 เดือน- 2 ปี	0.1 มล.	0.1 มล. <sup>a</sup>	0.1 มล. <sup>a</sup>	0.1 มล. <sup>b</sup>
3-6 ปี	0.2 มล.	0.2 มล. <sup>a</sup>	0.2 มล. <sup>a</sup>	0.2 มล. <sup>b</sup>
7-11 ปี	0.3 มล.	0.3 มล. <sup>a</sup>	0.3 มล. <sup>a</sup>	0.3 มล. <sup>b</sup>
> 12 ปี	0.5 มล.	0.5 มล. <sup>a</sup>	-	0.3 มล. <sup>c</sup>

<sup>a</sup> ห่างจากโดสก่อน 1-4 สัปดาห์

<sup>b</sup> ห่างจากโดสที่สาม 6 เดือน

<sup>c</sup> ห่างจากโดสที่สอง 6 เดือน และสามารถลดปริมาณที่ให้ลงเหลือ 0.1 มล. ฉีดเข้าผิวหนัง (intradermal) ในผู้ที่เกิดผลข้างเคียงจากการฉีดโดสที่แล้ว

การระบาดของกาฬโรค หรือผู้ที่เข้าไปทำงานในพื้นที่ที่มีการระบาด<sup>24</sup>

ไม่แนะนำให้วัคซีนกับประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีโรคกาฬโรค เพราะโดยรวมแล้วอุบัติการณ์ของโรคนี้ค่อนข้างต่ำ และคนที่ติดเชื้อนี้ส่วนใหญ่เป็น bubonic form ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วยยาต้านจุลชีพ

#### Post-exposure prophylaxis

วัคซีนชนิด KWC ยังไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ป้องกันกรณีหลังสัมผัสโรคเพราะต้องใช้เวลานานหลายเดือนถึงจะให้วัคซีนได้ครบตามตารางการให้วัคซีนในปัจจุบัน ในอนาคตอาจมีวัคซีนชนิด sub-unit ซึ่งเชื่อว่าจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้เร็วกว่าทำให้เกิดการป้องกันโรคได้เร็ว อาจจะมีประโยชน์ในการป้องกันหลังสัมผัสโรค

ในผู้ที่สัมผัสเชื้อ *Y. pestis* ควรให้ยาต้านจุลชีพป้องกันการติดเชื้อ ถึงแม้จะได้รับวัคซีน KWC ครบแล้ว เพราะประสิทธิภาพของวัคซีนในการป้องกันกาฬโรคยังไม่ดี ในอนาคตอาจมีการพัฒนาการให้ภูมิคุ้มกันแบบ passive สำหรับการป้องกันหลังสัมผัสโรค

#### ประสิทธิภาพ

จากการศึกษาการให้วัคซีนชนิด KWC พบว่าวัคซีนกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเฉพาะ F1 แอนติเจนเท่านั้น<sup>25</sup> ซึ่งการศึกษาในสัตว์พบว่าแอนติบอดีต่อ F1 มีความสำคัญสัมพันธ์กับการป้องกันกาฬโรค<sup>26</sup>

ระดับแอนติบอดีต่อ F1 ที่เป็นระดับป้องกันโรคต้องมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 1:128<sup>27,28</sup> การศึกษาต่อมาซึ่งทำในสัตว์ทดลองพบว่าถ้ามีแอนติบอดีต่อทั้ง F1 และ V แอนติเจนจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันโรค จึงได้มีการพัฒนาวัคซีนที่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันต่อทั้ง F1 และ V แอนติเจนเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันโรคได้ดีขึ้น

การศึกษภูมิคุ้มกันจากการให้วัคซีนชนิด sub-unit recombinant F1 และ V proteins ใน phase I ในอาสาสมัครที่แข็งแรง 32 คน พบว่าทุกคนมีภูมิคุ้มกันหลังให้วัคซีนโดสแรก และภูมิคุ้มกันขึ้นสูงหลังได้สกระตุ้น (ที่ 21 วัน) ยกเว้น 1 รายที่มีภูมิคุ้มกันเฉพาะต่อ F1 แอนติเจน<sup>29</sup>

สำหรับข้อมูลภูมิคุ้มกันระยะยาว มีการศึกษาจำนวนน้อยที่ศึกษาภูมิคุ้มกันในระยะยาว การศึกษาหลังให้วัคซีนชนิด KWC พบว่าภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นคงอยู่ระยะสั้น ต้องมีการฉีดวัคซีนกระตุ้นทุก 6 เดือนสำหรับวัคซีนชนิดเชื้อเป็นยังไม่ทราบระยะเวลาคงอยู่ของภูมิคุ้มกัน ส่วนการศึกษาในหนูที่ได้วัคซีน sub-unit ชนิด recombinant F1 และ V proteins จะยังคงตรวจพบภูมิคุ้มกันได้นาน 8-12 เดือน<sup>30</sup>

ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันกาฬโรคยังไม่มีการศึกษาในคน เนื่องจากอุบัติการณ์ของโรคต่ำ ข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพจึงเป็นการศึกษาในสัตว์ ในปี ค.ศ. 1961-1971 มีรายงานพบประชากร

เวียดนามหลายพันคนเกิดเป็นโรคกาฬโรคขึ้น (333 ราย/10<sup>6</sup> person-year of exposure) แต่อุบัติการณ์ในช่วงเวลาเดียวกันของทหารอเมริกาที่อยู่ในเวียดนามที่ได้วัคซีนป้องกันกาฬโรคชนิด KWC พบเกิดโรคกาฬโรคน้อยกว่ามาก (1 ราย/10<sup>6</sup> person-year of exposure)<sup>24,31</sup> นอกจากนี้ได้ทำการเจาะเลือดตรวจภูมิคุ้มกันในกลุ่มที่ได้วัคซีนป้องกันกาฬโรคพบว่าบางคนมีการติดเชื้อแต่ไม่แสดงอาการ ประสิทธิภาพวัคซีน KWC ในการป้องกันกาฬโรคปอดยังไม่ชัดเจน มีรายงานพบผู้ป่วยกาฬโรคปอดถึงแม้ได้รับวัคซีนชนิดนี้<sup>32</sup>

การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่ทำจากสายพันธุ์ EV76 ในหนู พบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพป้องกันทั้งการติดเชื้อทางผิวหนังและการหายใจ และดีกว่าวัคซีนชนิด KWC<sup>33</sup> การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีน sub-unit ชนิด recombinant F1 และ V proteins ในหนูเช่นเดียวกันพบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อทั้งทางผิวหนัง และการหายใจ<sup>25,34</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาของวัคซีนชนิดนี้ในหนูตะเภา ซึ่งพบว่าสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันและป้องกันการเกิดโรคได้<sup>35</sup>

**ปฏิกิริยา**

วัคซีนชนิด KWC ทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อย ต่อม้ำเหลืองโต บวมแดงตำแหน่งที่ฉีด ซึ่งพบประมาณร้อยละ 10<sup>36,37</sup>

วัคซีนชนิดเชื้อเป็นสายพันธุ์ EV76 พบอาการไข้ร้อยละ 20 นอกจากนี้ยังมีอาการปวดศีรษะ ปวดเมื่อย<sup>38</sup> แต่ความกังวลคือวัคซีนชนิดนี้มีการรายงานทำให้เกิดโรคในสัตว์ได้<sup>33,38</sup>

วัคซีน sub-unit ชนิด recombinant F1 และ V proteins จากการศึกษาพบว่ามีความปลอดภัยและปฏิกิริยาข้างเคียงน้อย<sup>39</sup>

**ข้อห้ามและข้อควรระวัง**

ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีประวัติเคยแพ้ต่อส่วนประกอบใด

ส่วนประกอบหนึ่งของวัคซีน ยังไม่มีผลการศึกษาเรื่องความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีนในบุคคลอายุน้อยกว่า 18 ปีหรือในหญิงตั้งครรภ์

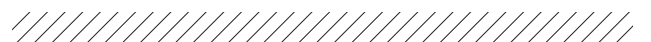
**ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข**

วัคซีน KWC มีข้อจำกัดในการใช้ในการควบคุมการระบาดของกาฬโรค เพราะต้องใช้เวลาหลายเดือนในการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกัน สำหรับวัคซีนชนิด sub-unit เชื่อว่าจะกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันได้เร็วกว่าวัคซีนชนิด KWC ถ้ามีการขึ้นทะเบียนของวัคซีนอาจนำมาใช้ ถ้ายังไม่มียวิธีอื่นที่จะควบคุมการระบาดได้ นอกจากนี้วัคซีน sub-unit อาจมีประโยชน์ในพื้นที่ที่มีการนำเชื้อ *Y. pestis* มาใช้เป็นอาวุธชีวภาพ

ถึงแม้ว่าการให้ยาต้านจุลชีพจะช่วยในการป้องกันโรค แต่การให้ยาต้านจุลชีพเป็นวิธีการป้องกันที่ไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้กับประชากรจำนวนมากและใช้ป้องกันระยะยาว การป้องกันกับประชากรทุกคนและระยะยาวจึงควรใช้วัคซีน ดังนั้นจึงยังต้องการวัคซีนที่มีประสิทธิภาพเพื่อนำมาใช้ป้องกันโรคซึ่งมีความรุนแรงต่อไป

**วัคซีนในอนาคต**

ปัจจุบันมีวัคซีนที่ขึ้นทะเบียนเฉพาะวัคซีนชนิด KWC และยังคงต้องใช้ต่อไปจนกว่าจะมีวัคซีนที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยกว่านี้ ซึ่งวัคซีนชนิด sub-unit เป็นวัคซีนอีกชนิดหนึ่งที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี และมีการพัฒนาเพื่อใช้ในอนาคต รวมทั้งการพัฒนาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพโดยใช้ Yersinia secretory protein F ซึ่งมีข้อมูลการศึกษาในหนูพบว่ามีประสิทธิภาพป้องกันโรคได้<sup>39</sup>



## เอกสารอ้างอิง

1. Brubaker RR. Factors promoting acute and chronic diseases caused by yersiniae. *Clin Microbiol Rev.* 1991;4:309-24.
2. Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis*--etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:35-66.
3. Prentice, MB, Rahalison, L. Plague. *Lancet.* 2007; 369:1196-207.
4. อีร์ศักดิ์ ชักนำ, ประวิทย์ ชุมเกษียร ฟันความรู้เรื่องกาฬโรคและการระบาดที่มณฑลชิงไห่ สาธารณรัฐประชาชนจีน. รายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาประจำสัปดาห์. 2552;40:497-50.
5. Ratsitorahina, M, Chanteau, S, Rahalison, L, Ratsifasoamanana L, Boisier P. Epidemiological and diagnostic aspects of the outbreak of pneumonic plague in Madagascar. *Lancet.* 2000;355:111-3.
6. Crook, LD, Tempest, B. Plague. A clinical review of 27 cases. *Arch Intern Med.* 1992; 152:1253-6.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human plague--United States, 1993-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994;43:242-6.
8. Weniger, BG, Warren, AJ, Forseth, V, Shipps GW, Creelman T, Gorton J, et al. Human bubonic plague transmitted by a domestic cat scratch. *JAMA.* 1984;251:927-8.
9. Butler, T. *Yersinia* infections: centennial of the discovery of the plague bacillus. *Clin Infect Dis.* 1994;19:655-61.
10. Anisimov AP, Amoako KK. Treatment of plague: promising alternatives to antibiotics. *J Med Microbiol.* 2006;55:1461-75.
11. Meyer KF. Modern therapy of plague. *J Am Med Assoc.* 1950;144:982-5.
12. Koirala J. Plague: disease, management, and recognition of act of terrorism. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20:273-87.
13. Mwenge W, Butler T, Mgema S, Mhina G, Almasi Y, Bradley C, et al. Treatment of plague with gentamicin or doxycycline in a randomized clinical trial in Tanzania. *Clin Infect Dis.* 2006;42:614-21.
14. Mccrumb FR, Mercier S, Robic J, Bouillat M, Smadel JE, Woodward TE, et al. Chloramphenicol and terramycin in the treatment of pneumonic plague. *Am J Med.* 1953; 14:284-93.
15. Boulanger LL, Ettestad P, Fogarty JD, Dennis DT, Romig D, Mertz G. Gentamicin and tetracyclines for the treatment of human plague: review of 75 cases in new Mexico, 1985-1999. *Clin Infect Dis.* 2004;38:663-9.
16. Nguyen-Van-Ai, Nguyen-Duc-Hanh, Pham-Van-Dien, Nguyen-Van-Le. Letter: Co-trimoxazole in bubonic plague. *Br Med J.* 1973;4:108-9.
17. Williams JE, Altieri PL, Berman S, Lowenthal JP, Cavanaugh DC. Potency of killed plague vaccines prepared from avirulent *Yersinia pestis*. *Bull World Health Organ.* 1980;58:753-6.
18. Meyer KF, Smith G, Foster LE, Marshall JD Jr, Cavanaugh DC. Plague immunization. IV. Clinical reactions and serologic response to inoculations of Haffkine and freeze-dried plague vaccine. *J Infect Dis.* 1974;129(Suppl):S30-6.
19. Leary SE, Williamson ED, Griffin KF, Russell P, Eley SM, Titball RW. Active immunization with recombinant V antigen from *Yersinia pestis* protects mice against plague. *Infect Immun.* 1995;63:2854-8.
20. Simpson WJ, Thomas RE, Schwan TG. Recombinant capsular antigen (fraction 1) from *Yersinia pestis* induces a protective antibody response in

BALB/c mice. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;43:389-96.

21. Miller J, Williamson ED, Lakey JH, Pearce MJ, Jones SM, Titball RW. Macromolecular organization of recombinant *Yersinia pestis* F1 antigen and the effect of structure on immunogenicity. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998;21:213-21.

22. Carr S, Miller J, Leary SE, Bennett AM, Ho A, Williamson ED. Expression of a recombinant form of the V antigen of *Yersinia pestis*, using three different expression systems. *Vaccine.* 1999;18:153-9.

23. Heath DG, Anderson GW Jr, Mauro JM, Welkos SL, Andrews GP, Adamovicz J, et al. Protection against experimental bubonic and pneumonic plague by a recombinant capsular F1-V antigen fusion protein vaccine. *Vaccine.* 1998;16:1131-7.

24. Prevention of plague: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1996;45:1-15.

25. Williamson ED, Eley SM, Griffin KF, Green M, Russell P, Leary SE, et al. A new improved sub-unit vaccine for plague: the basis of protection. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1995 ;12:223-30.

26. Williams JE, Cavanaugh DC. Measuring the efficacy of vaccination in affording protection against plague. *Bull World Health Organ.* 1979;57:309-13.

27. Meyer KF. Effectiveness of live or killed plague vaccines in man. *Bull World Health Organ.* 1970;42:653-66.

28. Marshall JD Jr, Cavanaugh DC, Bartelloni PJ, Meyer KF. Plague immunization. 3. Serologic response to multiple inoculations of vaccine. *J Infect Dis.* 1974;129:(Suppl):S26-9.

29. Williamson ED, Flick-Smith HC, Lebutt C, Rowland CA, Jones SM, Waters EL, et al. Hu-

man immune response to a plague vaccine comprising recombinant F1 and V antigens. *Infect Immun.* 2005;73:3598-608.

30. Williamson ED, Vesey PM, Gillhespy KJ, Eley SM, Green M, Titball RW. An IgG1 titre to the F1 and V antigens correlates with protection against plague in the mouse model. *Clin Exp Immunol.* 1999 ;116:107-14.

31. Cavanaugh DC, Elisberg BL, Llewellyn CH, Marshall JD Jr, Rust JH Jr, Williams JE, et al. Plague immunization. V. Indirect evidence for the efficacy of plague vaccine. *J Infect Dis.* 1974 ;129(Suppl):S37-40.

32. Cohen RJ, Stockard JL. Pneumonic plague in an untreated plague-vaccinated individual. *JAMA.* 1967;202:365-6.

33. Russell P, Eley SM, Hibbs SE, Manchee RJ, Stagg AJ, Titball RW. A comparison of Plague vaccine, USP and EV76 vaccine induced protection against *Yersinia pestis* in a murine model. *Vaccine.* 1995;13:1551-6.

34. Williamson ED, Eley SM, Stagg AJ, Green M, Russell P, Titball RW. A sub-unit vaccine elicits IgG in serum, spleen cell cultures and bronchial washings and protects immunized animals against pneumonic plague. *Vaccine.* 1997;15:1079-84.

35. Jones SM, Griffin KF, Hodgson I, Williamson ED. Protective efficacy of a fully recombinant plague vaccine in the guinea pig. *Vaccine.* 2003;21:3912-8.

36. Reisman RE. Allergic reactions due to plague vaccine. *J Allergy.* 1970;46:49-55.

37. Marshall JD Jr, Bartelloni PJ, Cavanaugh DC, Kadull PJ, Meyer KF. Plague immunization. II. Relation of adverse clinical reactions to multiple immunizations with killed vaccine. *J Infect Dis.*

1974;129(Suppl):S19-25.

38. Meyer KF, Cavanaugh DC, Bartelloni PJ, Marshall JD Jr. Plague immunization. I. Past and present trends. J Infect Dis. 1974;129(Suppl):S13-8.

39. Matson JS, Durick KA, Bradley DS, Nilles ML. Immunization of mice with YscF provides protection from *Yersinia pestis* infections. BMC Microbiol. 2005;5:38.

---