

โรคไข้สมองอักเสบจากเชื้อ Japanese encephalitis virus และวัคซีนป้องกัน

ผกากรอง ลุมพิกานนท์ พ.บ.
Pagakrong Lumbiganont

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine,
Khon Kaen University,
Khon Kaen.

โรคไข้สมองอักเสบจากเชื้อ Japanese encephalitis virus (JEV) เป็นโรคที่เกิดจากยุงเป็นพาหะ พบได้ทั่วไปในทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ตั้งแต่บริเวณชายทะเลด้านตะวันออกของประเทศรัสเซีย, ญี่ปุ่น, จีน, ไต้หวัน, เกาหลี, ฟิลิปปินส์, อินโดนีเซีย รวมทั้งประเทศต่างๆ ในคาบสมุทรอินโดจีน, อินเดีย และศรีลังกา ในประเทศญี่ปุ่น, เกาหลี และไต้หวัน อุบัติการณ์ของโรคได้ลดลงอย่างมากเนื่องจากมีมาตรการต่างๆ ในการควบคุมป้องกันโรค ในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยโรคไข้สมองอักเสบปีละประมาณ 1,000-2,000 ราย จากการศึกษาของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์⁽¹⁾ โดยทำการตรวจเลือดผู้ป่วยด้วยวิธี hemagglutination inhibition (HI) พบว่าร้อยละ 20-43 ของผู้ป่วย

ไข้สมองอักเสบเกิดจากเชื้อ JEV และการศึกษาของอุษา ทิสยากร และคณะ⁽²⁾ ที่โรงพยาบาลเด็กในระหว่างปี ค.ศ.1979-1984 มีผู้ป่วยโรคไข้สมองอักเสบทั้งหมดจำนวน 121 ราย จากการตรวจโดยวิธี HI และการตรวจหา IgM ELISA ของ JEV ในซีรัมหรือน้ำไขสันหลังพบว่าผู้ป่วย 79 รายเกิดจากการติดเชื้อ JEV (ร้อยละ 65.3) แสดงให้เห็นว่า JEV เป็นสาเหตุสำคัญของโรคไข้สมองอักเสบในประเทศไทย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่มีการระบาด

Japanese encephalitis virus และวงจรการแพร่เชื้อ

Japanese encephalitis virus เป็น arthropodborne virus หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า arbo-

virus จัดอยู่ใน family Flaviviridae, genus flavivirus เชื้อไวรัสนี้เป็นไวรัสที่ถ่ายทอดกันอยู่ในระหว่างสัตว์ ทั้งสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม นก เป็ดสัตว์เลื้อยคลาน ทั้งสัตว์ป่าและสัตว์เลี้ยง โดยมียุงประเภทยุง culex เป็นตัวนำเชื้อ สัตว์เลี้ยงที่สำคัญที่มักติดเชื้อ JEV ได้แก่ หมู วัว ควาย ม้า แกะ โดยสัตว์จะไม่มีอาการ ยกเว้นม้าจะมีอาการของไข้สมองอักเสบได้ ส่วนหมูอาจพบว่าทำให้แท้งหรือลูกหมูตายคลอดได้ ในประเทศไทยขุงที่เป็นพาหะสำคัญคือขุงท้องนาชนิด *Culex tritaeniorhynchus*, *Culex fuscocephala* และ *Culex gelidus* ขุงเหล่านี้มักวางไข่ในน้ำนิ่งหรือน้ำที่ไหลเอื่อยๆ ในนาข้าว หนองบึง แอ่งน้ำ ปลักควาย ขุงมักกัดคนหรือสัตว์เลี้ยงในเวลาบ่ายถึงเย็นและกลางคืน ขุงอาจบินไปได้ไกลถึง 8 กิโลเมตร ส่วน amplifying host ที่สำคัญคือหมูโดยเฉพาะลูกหมู เพราะในประเทศไทยมีการเลี้ยงหมูเป็นจำนวนมาก หมูแพร่พันธุ์ได้เร็ว และระยะเวลาที่ลูกหมุมิเชื้อไวรัสอยู่ในกระแสเลือดยาวกว่าของสัตว์อื่น ๆ ในระยะเริ่มต้นฤดูฝนขุงจะทวีจำนวนมากขึ้น เมื่อขุงที่มีเชื้อ JEV กัดสัตว์เลี้ยงโดยเฉพาะลูกหมูที่ยังไม่เคยได้รับเชื้อมาก่อน (nonimmune) เชื้อไวรัสจะเพิ่มจำนวนอย่างมากภายในกระแสเลือดของลูกหมู ขุงตัวอื่นที่มากัดหมูนี้ก็จะได้รับเชื้อเข้าไป ประมาณว่าหมู 1 ตัวจะสามารถถ่ายทอดเชื้อไปสู่ขุงได้ถึง 1 แสนตัว เมื่อขุงที่มีเชื้อมากัดคนที่ไม่มิมุมิคุ้มกัน ก็ทำให้คนติดเชื้อได้ ในระยะที่ลูกหมุมิมุมิคุ้มกันเกิดขึ้นแล้ว ภาวะ viremia ก็จะหมดไป โอกาสที่ขุงจะนำเชื้อไปสู่คนก็จะลดลง ทำให้การระบาดของโรคสิ้นสุด การระบาดของโรคจึงมักเกิดเป็นช่วงสั้นๆ ในฤดูฝนจากกลางเดือนมิถุนายนถึงเดือนสิงหาคม สำหรับขุงนั้น นอกจากจะแพร่เชื้อไปให้สัตว์และคนแล้ว ยังมีการติดเชื้อในระหว่างขุงด้วยกันเอง

ได้โดยทาง transovarian transmission^(3,4) และเชื่อว่าการถ่ายทอดวิธีนี้เป็นวิธีสำคัญที่ทำให้เชื้อยังคงอยู่ในธรรมชาติในช่วงที่ไม่มีการระบาดของโรค การติดเชื้อในคนส่วนใหญ่เป็นแบบไม่มีอาการ (inapparent infection) ซึ่งทราบได้โดยการตรวจทาง serology มีเพียงส่วนน้อยที่เกิดเป็น aseptic meningitis ซึ่งถ้ารุนแรงขึ้นก็เป็น encephalitis ได้ สรุปได้ว่าในจำนวนผู้ติดเชื้อ 300-1000 คน จะมีผู้ป่วยเป็นโรคไข้สมองอักเสบ 1 คน

ระบาดวิทยา

ในประเทศไทยพบผู้ป่วยไข้สมองอักเสบจากเชื้อ JEV มาตั้งแต่ปี ค.ศ.1961 และมีการระบาดครั้งแรกที่จังหวัดเชียงใหม่ในปี ค.ศ.1969 จากข้อมูลรายงานการเฝ้าระวังโรคของกองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุขซึ่งเริ่มมีรายงานโรคไข้สมองอักเสบตั้งแต่ ค.ศ.1969 พบว่าอัตราป่วยด้วยโรคไข้สมองอักเสบต่อประชากรแสนคนในปี ค.ศ.1969 เท่ากับ 1.9 การระบาดมีเกิดขึ้นหลายครั้งคือในปี ค.ศ.1973, 1979, 1980, 1983 และปี ค.ศ.1985 ซึ่งมีอัตราป่วย 3.83 ต่อประชากรแสนคน⁽⁵⁾ โรคไข้สมองอักเสบเกิดมากที่สุดใภาคเหนือ รองลงมาคือภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ส่วนภาคกลางและภาคใต้มีอุบัติการณ์ของโรคน้อยกว่า เช่น ในปี ค.ศ.1987⁽⁶⁾ พบอัตราป่วยต่อประชากรแสนคนในแต่ละภาค เท่ากับ 7.1, 2.9, 1.66 และ 1.97 ตามลำดับ จังหวัดที่มีรายงานผู้ป่วยมากที่สุดคือ จังหวัดเชียงราย มี 141 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 14.23 ต่อประชากรแสนคน ส่วนจังหวัดที่มีอัตราป่วยสูงสุดคือจังหวัดแม่ฮ่องสอนซึ่งมีอัตราป่วย 27.3 ต่อประชากรแสนคน ผู้ป่วยร้อยละ 87 อาศัยอยู่ในชนบท โรคไข้สมองอักเสบเกิดมากในฤดูฝน ระหว่างเดือน

มีผู้นายจนถึงเดือนสิงหาคม และมีผู้ป่วยมากที่สุดในเดือนกรกฎาคม พบว่าเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี เป็นโรคนานกว่าคนอายุอื่น ๆ อัตราป่วยต่อประชากรแสนคนในเด็กอายุ 5-9 ปี, 0-4 ปี, 10-14 ปี, 15-24 ปี และอายุมากกว่า 25 ปี เท่ากับ 6.69, 5.55, 5.25, 2.59 และ 1.34 ตามลำดับ ข้อมูลของไข้มองอักเสบจาก JEV พบว่ามีการกระจายตามพื้นที่, การเกิดตามฤดูกาล และอายุของผู้ป่วยใกล้เคียงกับไข้มองอักเสบรวมจากทุกสาเหตุตามรายงานการเฝ้าระวังโรคของกระทรวงสาธารณสุขที่กล่าวมาข้างต้น ในกรุงเทพฯ ก็พบผู้ป่วยเป็นไข้มองอักเสบจากเชื้อ JEV ได้โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้อาศัยแถบชานเมือง เช่น พระโขนง บางกะปิ หนองจอก ลาดกระบัง ภูเก็ต และบางกอกน้อย^(7,8)

การที่โรคไข้มองอักเสบจากเชื้อ JEV พบเป็นในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ เนื่องจากผู้ใหญ่มักมีภูมิคุ้มกันซึ่งเกิดจากการที่เคยได้รับเชื้อแล้วจากการศึกษาต่าง ๆ^(9,10) พบว่าร้อยละ 80 ของผู้ที่อายุ 15 ปี ในภาคต่าง ๆ ของประเทศไทย เคยมีการติดเชื้อ JEV มาแล้ว

อาการและอาการแสดง

จากการศึกษาของอุษา ทิสยากร และคณะ⁽²⁾ ที่โรงพยาบาลเด็กโดยเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคไข้มองอักเสบที่เกิดจาก JEV และที่ไม่ใช่ JEV จำนวน 79 และ 42 รายตามลำดับ พบว่าอาการและอาการแสดงรวมทั้งผลการตรวจน้ำไขสันหลังของไข้มองอักเสบจาก JEV ไม่แตกต่างจากไข้มองอักเสบจากสาเหตุอื่น ๆ ระยะฟักตัวของโรคในคนประมาณ 5-15 วัน โดยมีลักษณะอาการแบ่งเป็น 3 ระยะคือ

1. prodromal stage อาการเริ่มด้วยไข้สูงทันที พร้อมกับอาการร่วมอื่น ๆ เช่น อ่อนเพลีย

ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ระยะนี้มีระยะเวลา 1-6 วัน

2. acute encephalitic stage ผู้ป่วยยังมีไข้เริ่มมีอาการ meningeal irritation มีการเปลี่ยนแปลงของระดับสติ มีอาการชัก อาการเกร็ง ตรวจพบ pyramidal tract sign พบ flaccid paralysis และ deep tendon reflex ลดลงได้ประมาณร้อยละ 10 อาจพบ focal neurological signs เช่น hemiplegia และ cranial nerve involvement ได้ ระยะที่ 1 และ 2 ของโรคมักกินเวลาไม่เกิน 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักเสียชีวิตในระยะนี้

3. late stage และ sequelae ในระยะนี้ไข้จะลดลง อาการทางสมองจะคงที่หรือดีขึ้น ผู้ป่วยที่เสียชีวิตในระยะนี้มักเกิดจากโรคแทรกซ้อน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจนับเม็ดเลือด พบว่าเม็ดเลือดขาวมักอยู่ในเกณฑ์สูง (ร้อยละ 54 เม็ดเลือดขาวมากกว่า 15,000 ตัว/ลบ.มม.)⁽²⁾ โดยเฉพาะเซลล์ชนิดโพลิมอร์โฟนิวเคลียร์ การตรวจน้ำไขสันหลัง ส่วนใหญ่จะพบว่าใส ไม่มีสี ความดันของน้ำไขสันหลังมักอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีเซลล์เม็ดเลือดขาวตั้งแต่ 10-1000 เซลล์/ลบ.มม. ส่วนใหญ่เป็นลิมโฟไซต์ในระยะแรกของโรคอาจไม่พบเซลล์ในน้ำไขสันหลัง หรืออาจตรวจพบเซลล์ชนิดโพลิมอร์โฟนิวเคลียร์เป็นส่วนใหญ่ก็ได้ โปรตีนมักสูงกว่าปกติเล็กน้อย ระดับน้ำตาลมักปกติ การตรวจทาง serology เพื่อการวินิจฉัยมี 2 วิธีคือ

1. hemagglutination inhibition (HI) ซึ่งเป็นการตรวจที่ต้องเจาะ acute และ convalescent

serum ห่างกัน 2 สัปดาห์ ถ้า titer เพิ่มขึ้นเท่ากับหรือมากกว่า 4 เท่าก็ถือว่ามีการติดเชื้อ JEV การทดสอบวิธี HI นี้ มีข้อจำกัดหลายประการคือ อาจมี cross antibody จาก dengue virus ซึ่งเป็น Flavivirus เช่นเดียวกัน ต้องใช้ทั้ง acute และ convalescent serum ซึ่งผู้ป่วยบางรายอาจเสียชีวิตตั้งแต่แรก ๆ หรืออาจไม่มา follow up ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยโรคได้แน่นอน

2. IgM antibody-capture solid phase enzyme linked immunoassay (MACELISA) ซึ่งเริ่มทำโดยสถาบันวิจัยทางการแพทย์ทหาร (Armed Force Research Institute of Medical Science, US medical component, AFRIMS)⁽¹²⁾ เป็นการตรวจหา anti-JE IgM ในน้ำไขสันหลังและในซีรัม ทำให้สามารถวินิจฉัยการติดเชื้อ JEV ในสมองได้แน่นอน แม่นยำและรวดเร็วขึ้น สามารถตรวจพบ JE IgM antibody ในน้ำไขสันหลังของผู้ป่วยในวันแรกรับเข้าโรงพยาบาลได้ถึงร้อยละ 70 และตรวจพบร้อยละ 100 ในวันที่ 7 JE IgM antibody ในน้ำไขสันหลังจะคงอยู่ได้นานถึง 1 เดือน (ร้อยละ 96) และที่ 6 เดือน จะยังตรวจพบได้ร้อยละ 72 ในซีรัมก็สามารถตรวจหา JE IgM antibody ได้ แต่เปอร์เซ็นต์ที่ตรวจพบต่ำกว่าน้ำไขสันหลัง จากการศึกษาผู้ป่วยโรคไข้สมองอักเสบ 32 ราย ที่จังหวัดกำแพงเพชร⁽¹²⁾ พบว่าผู้ป่วยจำนวน 11 รายที่ไม่สามารถวินิจฉัยสาเหตุของไข้สมองอักเสบโดยใช้วิธี HI เมื่อใช้วิธีหา JE IgM antibody สามารถยืนยันการติดเชื้อ JEV ได้ถึง 9 ราย การศึกษาซีรัมจากผู้ป่วยโรคไข้สมองอักเสบ 243 ราย ในปี ค.ศ.1983⁽¹³⁾ พบว่าช่วงที่มีการระบาด สามารถวินิจฉัยการติดเชื้อ JEV ได้ถึงร้อยละ 72 โดยใช้วิธี MACELISA ในขณะที่เมื่อทดสอบซีรัมด้วยวิธี HI จะวินิจฉัยได้เพียงร้อยละ 38

การรักษา ผลการรักษาและพยากรณ์โรค

การรักษาเป็นการรักษาตามอาการ ที่สำคัญคือป้องกันอาการสมองบวม การดูแลเรื่องการหายใจ การให้ยาระงับอาการชัก ยังไม่มีการศึกษาที่พิสูจน์ว่าการใช้ steroid ได้ผลดี การแยกผู้ป่วยไม่มีความจำเป็น เนื่องจากระยะ viremia ในคนสั้นมาก มักไม่พบไวรัสในเลือด

การศึกษาในห้องทดลองพบว่า interferon-alpha A^(14,15) สามารถยับยั้ง replication ของ JEV โดยขัดขวาง translation ของ viral messenger RNA และมีผลกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย จึงได้มีการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยไข้สมองอักเสบจาก JEV เช่นการศึกษาของจำลอง หารินสุดและคณะ⁽¹⁶⁾ ได้ให้ recombinant leukocyte A interferon แก่ผู้ป่วยโรคไข้สมองอักเสบจากเชื้อ JEV 2 ราย รายแรกให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ส่วนรายที่ 2 ฉีดเข้ากล้ามเนื้อและเข้าไขสันหลังด้วย ผู้ป่วยรอดชีวิตทั้ง 2 ราย อาการข้างเคียงที่พบคือไข้ เม็ดเลือดขาวต่ำ และมีการเพิ่มขึ้นของ liver enzymes อย่างไรก็ตามยังต้องรอให้มีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากต่อไป

ผู้ป่วยโรคไข้สมองอักเสบจากเชื้อ JEV มีอัตราการตายร้อยละ 17-38^(2,6,11) ผู้ป่วยที่รอดชีวิตมีความพิการทางสมองร้อยละ 57-68 ซึ่งส่วนหนึ่งจะมีความพิการทางสมองรุนแรง ช่วยเหลือตนเองไม่ได้ มีอัมพาตของแขนขา อาการชัก พวกที่ช่วยตัวเองได้ก็อาจมีปัญหาเรื่องสติ ปัญญาต่ำกว่าคนปกติ มีปัญหาทางอารมณ์และพฤติกรรม ดังนั้นแม้ว่าโรคไข้สมองอักเสบจะมีอัตราการป่วยต่ำกว่าโรคติดต่อที่สำคัญชนิดอื่น แต่อัตราตายสูงกว่าคือ มีอัตราป่วยเป็นอันดับ 4 รองจากโรคหัด, ไอกรน, บาดทะยัก แต่จำนวนผู้ป่วยตายเป็นอันดับ 2 รองจากโรคบาดทะยัก (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วย และผู้เสียชีวิตด้วยโรคไข้สมอง
อักเสบ JE กับโรคที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน
ประเทศไทย, 1986

โรค	จำนวนผู้ป่วย	จำนวนที่เสียชีวิต
โปลิโอ	94	2
กอตีบ	654	33
บาดทะยัก	1,379	236
ไอกรน	1,855	3
หัด	19,545	11
ไข้สมองอักเสบ	1,723	231
* (ไข้สมองอักเสบ JE)	1,148	154

*ประมาณว่า 2/3 ของโรคไข้สมองอักเสบเป็นจาก JEV

โรคไข้สมองอักเสบจึงเป็นโรคที่ควรจะได้
รับความสนใจในการป้องกันควบคุมโรคโดยเฉพาะ
โรคไข้สมองอักเสบ JE ซึ่งมีวัคซีนป้องกันได้

การควบคุมโรคไข้สมองอักเสบ JE

เมื่อพิจารณาจากวงจรการแพร่เชื้อ JEV
การควบคุมโรคอาจทำได้โดย

1. ควบคุมยุงซึ่งเป็นพาหะนำโรค
2. ควบคุมการติดเชื้อในสัตว์เลี้ยงที่เป็น
amplifying host

3. ควบคุมการติดเชื้อในคน ได้แก่ การ
ป้องกันมิให้ยุงกัดและการฉีดวัคซีนป้องกัน

การควบคุมยุงที่เป็นพาหะทำโดยการพ่น
สารเคมีทำลายยุงในพื้นที่ที่เสี่ยงต่อการเกิดโรค
ตอนต้นฤดูที่โรคมักระบาด และพ่นสารเคมีควบคุม
การระบาดในพื้นที่ที่มีโรคเกิดขึ้นแล้ว แต่การ
ควบคุมยุง รวมทั้งแหล่งเพาะพันธุ์ยุงทำได้ยาก
เพราะยุง culex มีแหล่งเพาะพันธุ์อยู่ในธรรมชาติ
เป็นพื้นที่กว้างขวางและมีระยะบินไกลหลาย

กิโลเมตร การควบคุมการติดเชื้อในสัตว์เลี้ยง
เช่น หมู ม้า วัว ควาย โดยการฉีดวัคซีน มีทำใน
ประเทศจีน เกาหลี และญี่ปุ่น แต่ในทางปฏิบัติ
ก็ยังมีปัญหาอยู่ วิธีควบคุมโรคที่น่าจะได้ผลดีที่
สุดในปัจจุบันนี้ คือ การสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค
ให้แก่คนโดยการฉีดวัคซีน

วัคซีน Japanese encephalitis

JE vaccine มี 2 ชนิดคือ

1. Inactivated JE vaccine
 - 1.1 inactivated mouse brain JE vaccine
 - 1.2 inactivated primary hamster kidney
cell JE vaccine

2. Live attenuated vaccine

- 1.1 inactivated mouse brain JE vaccine

ประเทศญี่ปุ่นเริ่มผลิตและใช้ JE vaccine
เมื่อ ค.ศ.1954 วัคซีนเตรียมจากสมองหนูที่ฉีด
เชื้อไวรัสสายพันธุ์ Nakayama นำเข้าด้วยฟอร์-

มาลิน แต่ยังไม่ใช้กันไม่แพร่หลาย ต่อมามีการพัฒนา จนได้วัคซีนที่มีความบริสุทธิ์มากขึ้น เพื่อให้มีความปลอดภัยเกี่ยวกับอาการข้างเคียงทางสมอง ในปี ค.ศ.1965 ได้มีการทำ field trial ในไต้หวัน⁽¹⁷⁾ ในเด็กอายุ 3-7 ปี จำนวน 400,000 คน เป็นเด็กที่ได้รับ JE vaccine 133,943 คน (ตารางที่ 2) พบว่า efficacy rate เท่ากับร้อยละ 81 และ sero-conversion rate ที่ 1 เดือนหลังจากฉีดวัคซีนครบ 2 เข็มได้ร้อยละ 90-100 จากการศึกษาอาการข้างเคียงในผู้รับวัคซีน จำนวน 12,000 คน

ในปีเดียวกัน พบอาการปวดศีรษะ อ่อนเพลีย ไข้ เจ็บ บวม บริเวณที่ฉีดน้อยกว่าร้อยละ 1 และไม่พบมีอาการข้างเคียงทางระบบประสาทหลังจากการใช้วัคซีนนี้กันอย่างแพร่หลายในประเทศญี่ปุ่นตั้งแต่ปี ค.ศ.1967 รวมเวลากว่า 20 ปี ต่างกับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ซึ่งอาจพบ post vaccinal encephalitis ได้ ส่วนอุบัติการณ์ของอาการทางสมองซึ่งไม่สามารถพิสูจน์สาเหตุได้ที่เกิดภายใน 1 เดือนหลังได้ JE vaccine พบได้ 1 ในล้านคน

ตารางที่ 2 อัตราการเป็นโรคไข้มองอักเสบของผู้ได้รับ JE vaccine, placebo, และไม่ได้วัคซีน⁽¹⁷⁾

กลุ่ม	จำนวน	ผู้ป่วย	อัตราป่วยต่อแสนคน
JE vaccine	133,943	6	4.48 ± 3.58
1 เข็ม	22,194	2	9.01 ± 12.54
2 เข็ม	111,749	4	3.58 ± 3.51
Placebo, Tetanus toxoid	131,865	24	18.20 ± 7.27
ไม่ได้ vaccine	140,514	35	24.91 ± 8.25

วัคซีนที่ใช้ในปัจจุบันมี 2 ชนิดคือ fluid type และ freeze dried type ต้องเก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 8°ซ. ป้องกันแสง วัคซีนชนิดนี้จะคงคุณภาพได้ 1 ปี ชนิดแห้งอยู่ได้นาน 5 ปี วัคซีนนี้จะฉีดเมื่ออายุเท่าใดก็ได้ ใน endemic area ควรฉีดให้กับเด็กอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป เด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือนไม่จำเป็นเพราะมักได้รับภูมิกุ้มกันจากมารดาแล้ว เด็กอายุต่ำกว่า 3 ปี ฉีด 0.5 มล. เข้าใต้ผิวหนัง จำนวน 2 เข็มห่างกัน 7-14 วัน และฉีดกระตุ้นอีก 1 เข็ม 1 ปีต่อมา เด็กอายุเกิน 3 ปีฉีดครั้งละ 1 มล. ภูมิกุ้มกันจะเกิดประมาณ 1 เดือนหลังจากฉีดเข็มแรกและ 7 วันหลังฉีดกระตุ้น ดังนั้นจึงควรฉีดวัคซีนให้ครบ

2 เข็ม ก่อนจะมีการระบาดอย่างน้อยเป็นเวลา 1 เดือน จากการศึกษาของ Kanamitsu และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่าหลังจากฉีดกระตุ้นแล้วระดับภูมิกุ้มกันจะค่อยๆ ลดลงจนถึง 3 ปี จึงควรฉีดกระตุ้นทุก 3-4 ปี แต่สำหรับเด็กไทยหรือคนที่อยู่ในถิ่นที่เป็น endemic area อาจไม่จำเป็น ซึ่งต้องรอผลการศึกษาต่อไป ข้อห้ามใช้ของวัคซีนนี้ เช่นเดียวกับ killed vaccine ชนิดอื่นๆ คือไม่ควรให้แก่คนที่มีไข้สูง คนที่เคยแพ้วัคซีนและควรระมัดระวังในคนท้อง

ในประเทศญี่ปุ่นมีการใช้วัคซีนนี้อย่างแพร่หลายมากกว่า 20 ปี⁽¹⁹⁾ จนในปัจจุบันโรคได้ลดลง

อย่างมาก มีรายงานปีละไม่ถึง 100 ราย และมักเป็นในคนสูงอายุหรือคนที่มาจากต่างถิ่น ในประเทศเกาหลี อินเดีย และเวียดนาม มีการผลิตวัคซีนชนิดนี้เพื่อให้แก่เด็กอายุ 3-15 ปี ส่วนในประเทศอื่นๆ ที่ไม่ใช่ endemic area เช่น สหรัฐอเมริกา^(20,21) ได้แนะนำให้ฉีดวัคซีนนี้แก่ผู้ที่จะเดินทางไปอยู่ใน endemic area ในช่วงที่เป็นฤดูการระบาดคือเดือนมิถุนายนถึงกันยายน ประเทศต่างๆ เหล่านี้ได้แก่ จีน, ญี่ปุ่น, เกาหลี, เวียดนาม, ลาว, ไทย, กัมพูชา, พม่า, อินเดีย, ศรีลังกา, ฟิลิปปินส์, และเนปาล และให้เฉพาะผู้ที่เข้าไปอยู่ใน rural area เป็นเวลาดังแต่ 2 อาทิตย์ขึ้นไป

แม้ว่าวัคซีนชนิดนี้ได้มาจาก JEV สายพันธุ์ Nakayama แต่จากการศึกษาของ Okuno และคณะ⁽²²⁾ พบว่าเด็กที่ได้รับการฉีดวัคซีนนี้มีภูมิคุ้มกันต่อ JEV สายพันธุ์อื่นๆ ที่พบในประเทศญี่ปุ่นเอง, ในประเทศจีน และไทยรวมทั้งหมด 9 สายพันธุ์ด้วยกัน ดังนั้นวัคซีนชนิดนี้จึงน่าจะใช้ป้องกันโรคนี้นในประเทศอื่นซึ่งเกิดจาก JEV สายพันธุ์อื่นๆ ได้ด้วย

การทดลองใช้วัคซีนในประเทศไทย ได้มีการทดลองไปแล้ว 3 ครั้งคือ⁽²³⁾

1. การใช้วัคซีน JE ที่อำเภอสารภี จังหวัดเชียงใหม่ และที่กรุงเทพฯ รวม 3,000 ราย โดยใช้วัคซีนชนิดน้ำ ในปี ค.ศ.1969 และที่อำเภอสารภีอีก 3,000 ราย ในปี ค.ศ.1970 โดยใช้วัคซีนชนิดแห้ง พบว่าได้ seroconversion rate ร้อยละ 86 ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนชนิดน้ำ และร้อยละ 96 ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนชนิดแห้ง ไม่พบอาการข้างเคียงรุนแรงใดๆ

2. การใช้วัคซีน JE ที่อำเภอแม่เฒ่าและอำเภอฝาง จังหวัดเชียงใหม่ ในปี ค.ศ.1984-1985 เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ของการให้ JE วัคซีน

ร่วมกับวัคซีนชนิดอื่นตามแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค พบว่าความครอบคลุมของการรับวัคซีน 2 เข็มและความยอมรับการใช้วัคซีนของผู้ปกครอง ในเด็กนักเรียนชั้นประถม 1 ดีกว่าของผู้ปกครองเด็กอายุ 9-12 เดือน

3. การใช้วัคซีน JE ที่จังหวัดกำแพงเพชร ในปี ค.ศ.1984-1985⁽²⁴⁾ ซึ่งเป็นโครงการร่วมระหว่าง AFRIMS กับกระทรวงสาธารณสุข ศึกษาในเด็กอายุ 1-14 ปี จำนวน 73,438 คน จาก 458 หมู่บ้าน การให้วัคซีนแบ่งเป็น 3 กลุ่มโดยวิธี randomized กลุ่มที่ 1 เป็น placebo (tetanus toxoid) กลุ่มที่ 2 monovalent JE vaccine (Nakayama strain) กลุ่มที่ 3 bivalent JE vaccine (Nakayama และ Beijing strains) เนื่องจาก JEV มี antigenicity ต่างกันแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่คล้ายเชื้อสายพันธุ์ Nakayama ที่แยกได้ที่ประเทศญี่ปุ่น กลุ่มเชื้อสายพันธุ์ Beijing-1 ที่แยกได้จากจีน และกลุ่มที่มีคุณสมบัติกึ่งกลาง JEV ที่แยกได้จากเชียงใหม่ในปี ค.ศ.1969 มีคุณสมบัติของแอนติเจน อยู่ในกลุ่มเชื้อสายพันธุ์ Beijing-1 การศึกษานี้จึงต้องการเปรียบเทียบ efficacy ของ monovalent และ bivalent vaccine ในเด็กไทยด้วย ผลการศึกษามีเด็ก 65,224 ได้รับวัคซีนครบ 2 เข็ม เป็น bivalent vaccine 22,080 คน, monovalent vaccine 21,628 คน และ placebo 21,516 คน ไม่มีอาการข้างเคียงที่รุนแรง anaphylaxis หรือ vaccine associated encephalitis เกิดขึ้น จากการติดตามผลจนถึงปี ค.ศ.1986 พบว่า vaccine ทั้ง 2 ชนิดมี protective efficacy เท่ากันคือ ร้อยละ 91 และการติดตามเด็กที่ป่วยด้วยโรคไขเลือดออก (ซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสใน genus เดียวกัน) พบว่าเด็กกลุ่มที่ฉีดวัคซีน JE ไม่ได้ป่วยเป็นโรคไขเลือดออกมากกว่ากลุ่ม placebo จากการศึกษานี้จึงสรุปว่าการให้

JE vaccine 2 เข็ม ไม่ว่าจะ เป็นวัคซีนชนิด monovalent หรือ bivalent สามารถป้องกันโรคไข้สมองอักเสบ JE ในเด็กไทยได้ ส่วนภูมิคุ้มกันจะอยู่นานเท่าใดนั้นยังต้องติดตามผลต่อไป

จากข้อมูลทั้งหมดที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่า inactivated mouse brain JE vaccine มีความปลอดภัยสูง มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคไข้สมองอักเสบ JE ในเด็กไทย ปัญหาที่ต้องพิจารณาคือควรฉีดวัคซีนให้กับใครบ้าง อาศัยความรู้ทางระบาดวิทยาของโรค กระทรวงสาธารณสุขได้สรุปแนวทางการใช้วัคซีนป้องกันโรคนี้ในประเทศไทย ในปัจจุบันได้ดังนี้⁽²⁵⁾

1. ประชาชนที่อาศัยอยู่ในภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคไข้สมองอักเสบ JE มากกว่าประชาชนในภาคกลางและภาคใต้ คนที่อาศัยในเขตชนบทมีความเสี่ยงมากกว่าคนที่อยู่ในเขตเมือง ในกรุงเทพมหานครและเมืองใหญ่ ประชาชนที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคคือผู้ที่อาศัยอยู่ในเขตชานเมืองที่เป็นพื้นที่ไร่นาและมีการเลี้ยงสัตว์

2. ควรฉีดให้กับเด็กอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป เพราะช่วงอายุนี้ภูมิคุ้มกันที่ได้จากแม่จะลดลงและประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยโรคนี้เป็นในเด็ก ผู้ใหญ่ก็ฉีดวัคซีนนี้ได้ แต่ส่วนใหญ่มักจะมีภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติแล้ว

ในปัจจุบันได้มีการให้ JE vaccine แก่เด็กในหลายจังหวัดของประเทศไทย และจะมีการติดตามผลต่อไป วัคซีนที่ใช้เป็นชนิดแห้ง เพราะคงทนต่อการเก็บรักษามากกว่าชนิดน้ำ

1.2 inactivated primary hamster kidney JE vaccine ผลิตในประเทศจีน โดยผลิตจากเชื้อสายพันธุ์ JE P3 ฆ่าเชื้อด้วยฟอร์มาลดีไฮด์ มีการผลิตแบบ fluid type เท่านั้น วัคซีนที่ใช้ในปัจจุบัน

ได้พัฒนาจนมีคุณภาพสูง อาการข้างเคียงน้อย ได้มีการทดลองใช้ในประเทศจีนในปี ค.ศ.1973-1977 ในเด็กประมาณ 70,000 คน โดยให้วัคซีน 2 เข็มห่างกัน 7-14 วัน ฉีดกระตุ้น 1 ปี และ 3-4 ปีต่อมาพบว่ามี protective efficacy ร้อยละ 90-96 seroconversion ร้อยละ 76.9 วัคซีนชนิดนี้มีใช้เฉพาะในประเทศจีนเท่านั้น โดยให้แก่เด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี⁽¹⁹⁾

2. Live attenuated JE vaccine

2.1 live vaccine ที่ใช้กับสัตว์

เริ่มมีการศึกษาวิจัยในประเทศญี่ปุ่น ในปี ค.ศ.1963 โดยใช้เชื้อ JE variant OCT-541 ทดลองใช้ในม้าและหมู พบว่ามีประสิทธิภาพดี ประเทศจีนผลิต live vaccine ด้วยเชื้อ 2-8 เพื่อฉีดม้า ส่วนประเทศเกาหลีใช้ live vaccine เพราะเลี้ยงด้วย baby hamster kidney cell culture (BHK) ฉีดให้หมู⁽¹⁹⁾ การฉีดวัคซีนให้กับสัตว์เลี้ยงยังมีปัญหาในทางปฏิบัติ เช่นหมูจะมีภูมิคุ้มกันจากแม่อยู่ถึง 4 เดือน และจะถูกฆ่าเมื่ออายุ 6-8 เดือน มีช่วงเวลาสั้นมากที่จะฉีดวัคซีน ทำให้การฉีดวัคซีนได้ไม่ทั่วถึง

2.2 live vaccine ที่ใช้กับคน

ที่กรุงปักกิ่งประเทศจีน มีการพัฒนา live vaccine จากเชื้อ JEV สายพันธุ์ SA 14 ซึ่งแยกได้จากยุง *Culex pipiens* เมื่อปี ค.ศ.1954 และ passage ใน primary hamster kidney (PHK) จนได้สายพันธุ์ที่ให้ seroconversion ดีที่สุดคือ SA14-14-2⁽²⁶⁾ ได้ทดลองฉีดให้แก่เด็กอายุระหว่าง 5-12 ปี จำนวน 1,026 คนในปี ค.ศ.1985⁽²⁷⁾ พบว่า seroconversion หลังจากรับวัคซีน 1 เข็ม 1 เดือนเท่ากับร้อยละ 83.3-100 และไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง

นอกจาก live vaccine ที่ประเทศญี่ปุ่นได้ มีการทดลองผลิต second generation JE vaccine โดยจากการศึกษาพบว่า JEV ซึ่งเป็น single stranded RNA มี structural protein 3 ส่วน คือ envelope glycoprotein (V3 หรือ E), core protein (V2 หรือ C) และ membrane protein (V1 หรือ M) ส่วน envelope glycoprotein V3 (E) นี้มีความสำคัญในขั้นตอนแรกที่เชื้อไวรัสจะทำให้เซลล์เกิดการติดเชื้อ และ neutralizing antibodies ต่อ V3 นี้ป้องกันการติดเชื้อได้ Fujita และคณะ⁽²⁵⁾ สามารถใช้ yeast เป็นตัว express V3 gene ของ JEV และได้ทดลองนำ JEV3 antigen นี้ไปฉีดให้หนู พบว่าสามารถทำให้หนูสร้าง antibody ที่สามารถ neutralize JEV ได้ แต่ระดับ antibody ที่ได้ต่ำกว่าพวกที่ฉีด inactivated mouse brain JE vaccine

สรุป

โรคไข้สมองอักเสบ JE เป็นโรคที่เป็นปัญหาในประเทศไทย โดยเฉพาะเด็กในภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือในชนบทที่มีน้ำท่วม และการเลี้ยงหมู วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบชนิดเชื้อตาย มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสูง จึงน่าจะได้มีการให้วัคซีนนี้แก่ประชากรที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้นี้ให้ทั่วถึง ซึ่งขณะนี้กระทรวงสาธารณสุขกำลังพิจารณาเพื่อนำมาใช้ในแผนพัฒนาสาธารณสุขแห่งชาติ แผนที่ 7 ปี 2535-2539 วัคซีนนี้ต้องฉีด 2 เข็ม ห่างกัน 1-2 อาทิตย์แล้วฉีดกระตุ้นอีก 1 ปีต่อมา แต่วัคซีนนี้ยังมีราคาค่อนข้างแพง การพัฒนาวัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิต และวัคซีนที่ใช้เทคนิค genetic engineering ในการผลิตเช่นการใช้ yeast เป็น expression vector อาจทำให้ได้วัคซีนที่มี

ประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น ไม่ต้องฉีดหลายเข็ม และมีราคาถูกลงในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Sangkawibha N, Ahandrik S, Rojanasuphot S, Kunasol P. Epidemiology of Japanese encephalitis in Thailand, 1969-1983. Bull Dept Med Sci 1986;28:279-290.
2. Thisyakorn U, Nimmannitya S. Japanese encephalitis in Thai Children, Bangkok, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 1985; 16:93-97.
3. Rosen L, Tesh RB, Lien JC., et al Transovarial transmission of Japanese encephalitis virus by mosquitoes Science. 1978; 199:909-911.
4. Huang CH. Studies of Japanese encephalitis in China. Adv Virus Res 1982; 27:71-101.
5. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2528 กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงกระทรวงสาธารณสุข : 95.
6. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรค 2530 กองระบาดวิทยา สำนักงานปลัดกระทรวงกระทรวงสาธารณสุข 92-99.
7. Plubrukam R, Thisyakorn U, Nimmannitya S, Sunkavipha N. Encephalitis at Children's Hospital. J Ped Soc Thailand 1981; 20:5-23.
8. Nimmannitya S, Thisyakorn U, Nisalak A, Hoke CH, Gingrich J, Leake C, Ruangvisut K. Outbreak of Japanese encephalitis-Bangkok Metropolis. Weekly Epidemiological Surveillance Report 1984; 15:573.
9. Fuganage T, Rojanasuphot S, Pisuthipomkul S, et al Seroepidemiologic study of Arbovirus infections in the northeast and south of Thailand. Biken Journal 1974(17):169-182.
10. Fugunaga T, Igarashi A, Ogata T, et al Virological and epidemiological studies on encephalitis in Chiangmai area, Thailand in the year of 1982 V seroepidemiological survey on humans. Tropical medicine 1983;25:169-181.
11. Viriyavejakul A, Pongvarin N, Vanadurongwan S. Japanese B encephalitis Clinical aspects of 96 cases Siriraj Hosp Gaz 1984;36:353-360.
12. Burke DS, Nisalak A, Ussery MA, Laorakpongse T, Chantavibul S. Kinetics of IgM and IgG response to Japanese encephalitis virus in human serum and cerebrospinal fluid. J Inf Dis 1985; 151:1093-1099.
13. Burke Ds, Chatiyononda K, Anandrik S, Nakomsri S, Nisalak A, Hoke CH. Improved surveillance of

- Japanese encephalitis by detection of virus-specific IgM in desiccated blood specimens. *Bull WHO* 1985;63:1037-1042.
14. Vithanomsat S, Wasi C, Harinasuta C, Thongcharoen P. The effect of interferon on Flaviviruses in vitro : a preliminary study. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1984; 15:27-31.
 15. Harinasuta C, Wasi C, Vithanomsat S. The effect of interferon on Japanese encephalitis virus in vitro. *Southeast Asean J. Trop Med Pub Hlth* 1984; 15:564-568.
 16. Harinasuta C, Nimmanitya S, Titsyakorn U. The effect. of interferon-alpha A on two cases of Japanese encephalitis in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth* 1985; 16:332-336.
 17. Hsu TC, Chow LP, Wei HY, et al A completed field trial for an evaluation of the effectiveness of mouse brain Japanese encephalitis vaccine. In : Haniman WMD, Kitaoka M, Downs WG, eds Immunization for Japanese encephalitis. Tokyo : Igaku Shoin, 1971:258-165.
 18. Fukumi H. Japanese encephalitis vaccine. In the vaccination Theory and Practice International Medical Foundation of Japan Taihei Printing Co., LTD. Tokyo 1975:69-82.
 19. Umenai T, Krzysko R, Bektimirov A, Assaad FA. Japanese encephalitis : current worldwide status. *Bull WHO* 1985;63:526-631.
 20. Steffen R. Vaccination against Japanese encephalitis *Lancet* 1987;511.
 21. American Academy of Pediatrics. Arboviruses Report of the Committee on Infectious Diseases. 21st ed. Illinois, 1988:125-125.
 22. Okuno Y, Okamoto Y, Yamada A, Baba K, Yabuuchi H. Effect of current Japanese encephalitis Vaccine on different strains of Japanese encephalitis virus. *Vaccine* 1987;5:128-132.
 23. รายงานผลการปฏิบัติงานของคณะทำงานศึกษาเกี่ยวกับวัคซีน กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ.2529 วัคซีนโรคไข้มองอักษเสบ. ในวัคซีน สำนักงานประสานงานวิชาการ และพัฒนากักต้งคนด้านสาธารณสุข 2531; 43-59.
 24. Hoke CH, Nisalak A, Sangawhipa N, et al. Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines. *N Engl J Med* 1988;319:608-614.
 25. ศุภมิตร ชุณหสทธิวัฒน์ ระบาดวิทยาและการควบคุมโรคไข้มองอักษเสบในประเทศไทยวารสารคลินิก 2531; 4:623-628.
 26. Ao J, Yu Yx, Tang YS, Cui BC, Jia DJ, Li HM. Selection of a better immunogenic and highly attenuated live vaccine virus strain of Japanese encephalitis. II Safety and immunogenicity of live vaccine SA 14-14-2 observed in inoculated children. *Chin. J Microbiol Immunol* 1983; 3: 245-248.
 27. Xin YY, Ming ZG, Peng GY, Jian A, Min LH. Safety of a live attenuated Japanese encephalitis virus vaccine (SA14-14-2) for children. *Am J Trop Med Hyg* 1988;39:214-217.
 28. Fujita H, Sumiyoshi H, Mori C, et al. Studies in the development of Japanese encephalitis vaccine : expression of virus envelope glycoprotein V3 (E) gene in yeast. *Bull WHO* 1987;65: 303-308.