

# การใช้ภูมิคุ้มกันรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย

อมร ลีลาธรรมี พ.บ.\*

การรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรงจะได้ผลดีน้อยกว่ารักษาโรคติดเชื้อชนิดนั้นในขณะที่ยังไม่กำเริบมากมายนัก เมื่อโรคลุกลามมากขึ้นจนกลายเป็นเสพติคีเมียและมีอาการแสดงออกถึงการทำงานผิดปกติของอวัยวะต่างๆ เช่น ที่ปอด ทำให้หายใจเร็วขึ้น, ที่ตับ ทำให้มีภาวะดีซ่านหรือระดับเอนไซม์ของตับเพิ่มมากขึ้นกว่าปกติ, ที่สมอง ทำให้ปฏิกิริยาตอบสนองช้าลงจนรู้สึกซึมหรือสับสน, ที่ระบบเม็ดเลือด ทำให้จำนวนเกร็ดเลือดลดลงกว่าปกติ จำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น หรือลดลงต่ำกว่า 3,000 เซลล์ต่อลบ.มม.<sup>1,2</sup> สิ่งต่างๆ เหล่านี้เชื่อว่าเป็นผลจากพิษของแบคทีเรียเป็นต้นเหตุ ร่างกายไม่สามารถกำจัดพิษเหล่านี้ได้ทันเวลาที่ ทำให้พิษเหล่านี้สามารถไปกระตุ้น immune mediators จนมีปริมาณเพิ่มขึ้นและเป็นผลร้ายต่อร่างกายเมื่อระบบการไหลเวียนระดับเนื้อเยื่อล้มเหลว เนื้อเยื่อหรืออวัยวะต่างๆ ก็ตายไปในที่สุด

พิษที่เพิ่มมากขึ้นอันเนื่องมาจากความรุนแรงของโรคติดเชื้อแบคทีเรียนั้นได้มีการศึกษาจนทราบมานานแล้วว่า endotoxin ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นตัวการที่สำคัญอันหนึ่งที่ทำให้เกิดพิษเพิ่มขึ้นมากมายในเนื้อเยื่อและในเลือด ยิ่งการติดเชื้อมีความรุนแรงมากเท่าใด ความเข้มข้นของสารพิษก็ยิ่งมีมากขึ้นเท่านั้น ถึงแม้เราจะให้ยาต้านจุลชีพกำจัดแบคทีเรียได้ทันเวลาที่แต่ผลของการทำลายแบคทีเรียก็คือการทำให้สารพิษ endotoxin เพิ่มจำนวนมากขึ้นนั่นเอง ผู้ป่วยจึงถึงแก่กรรมได้ทั้งๆ ที่เราให้ยาต้านจุลชีพถูกต้องแล้ว

มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการต่อต้านสารพิษดังกล่าวเพื่อทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตมากขึ้น<sup>3,4</sup> จากการศึกษาพบว่าแอนติบอดี

ต่อต้าน lipid A สามารถลดความเป็นพิษในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ การศึกษาในเรื่องนี้ต่อมาก็พบว่าเป็นความจริง ความก้าวหน้าในการผลิต monoclonal antibody ทำให้สามารถผลิต immune serum ที่มีความบริสุทธิ์ และใช้ต่อต้านพิษของ endotoxin ได้ ปัจจุบันนี้มีการผลิต immune serum ดังกล่าวซึ่งกำลังจะออกสู่ท้องตลาด ชนิดแรกมีชื่อเรียกว่า HA-1A human monoclonal IgM antibody ซึ่งผลิตโดยบริษัท Centocor B.V. ซึ่งทราบมาว่าผ่านการรับรองจาก FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว ชื่อการค้าคือ Centoxin อีกชนิดหนึ่งมีชื่อเรียกว่า E5 murine monoclonal IgM antibody ซึ่งผลิตโดยบริษัท Xoma สำหรับ E5 ยังไม่ผ่านการรับรองจาก FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกา

การศึกษาประสิทธิภาพของ HA-1A human monoclonal antibody (HA-1A) ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย<sup>5</sup> ร่วมกับการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมพบว่าในกลุ่มที่สามารถจะติดตามไปได้ถึงวันที่ 28 ของการรักษา ผู้ป่วยจำนวน 105 รายที่ได้ HA-1A ถึงแก่กรรม 32 ราย คิดเป็นร้อยละ 30 กลุ่มที่ได้ยาหลอก 92 ราย ถึงแก่กรรม 45 ราย คิดเป็นร้อยละ 49 ความแตกต่างอันนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.014$ ) ผู้ป่วยที่มีแบคทีเรียจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและมีชื่อขณะเริ่มการรักษาพบว่า 54 รายที่ได้รับ HA-1A ถึงแก่กรรม 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 33 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกจำนวน 47 ราย ถึงแก่กรรม 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 57 ความแตกต่างดังกล่าวมีความสำคัญทางนัยสถิติด้วย ( $P = 0.017$ ) สำหรับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นที่ไม่ใช่เชื้อแกรมลบ HA-1A ไม่มีผลต่อการรักษา กล่าวคือ ไม่ว่าจะได้รับ HA-1A หรือไม่ก็ถึงแก่กรรมเหมือนกัน การให้ HA-1A ก่อนข้างสะตวงคือ ให้เพียงครั้งเดียว และไม่พบว่

\*ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

มีปฏิกริยาต่อต้านที่รุนแรงแต่ประการใด

การศึกษาประสิทธิผลของ E5 murine monoclonal IgM antibody (E5) ในการรักษาผู้ป่วยเซพติซีเมียจากแบคทีเรียแกรมลบ<sup>6</sup> พบว่าเมื่อติดตามไปถึงวันที่ 30 ของการรักษา ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและยังไม่มีข้อค 137 ราย ถึงแก่กรรมร้อยละ 30 ในขณะที่กลุ่มยาหลอกถึงแก่กรรมร้อยละ 43 ความแตกต่างอันนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีข้อค 179 ราย กลุ่มที่ได้ E5 ถึงแก่กรรมร้อยละ 45 ในขณะที่กลุ่มได้ยาหลอกถึงแก่กรรมร้อยละ 40 ซึ่งดูเสมือนว่าการได้รับ E5 ทำให้ถึงแก่กรรมมากขึ้น ข้อมูลนี้คงทำให้หุ้นของบริษัท Xoma ตกไปไม่น้อยทีเดียว อย่างไรก็ตามพอจะสรุปได้ว่า E5 ช่วยผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่รุนแรงได้บ้าง แต่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรงจนถึงข้อคแล้ว E5 อาจจะมีผลน้อยหรือไม่ช่วยในการรักษา

สำหรับในประเทศไทยเข้าใจว่าในเวลาอีก 1-2 ปีข้างหน้า HA-1A คงจะได้เข้ามาสู่ท้องตลาดยา ยานานนี้เข้าใจว่าจะมีราคาเป็นหมื่นในการฉีดแต่ละครั้ง ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจะสามารถซื้อยานานนี้ได้ไม่ว่าจะติดเชื้อชนิดใดก็ตาม ก่อนที่ยานานนี้จะเข้ามาในประเทศไทยน่าจะได้มีการศึกษาถึงความคุ้มหรือความเหมาะสมที่จะใช้ immune serum ดังกล่าว เนื่องจากการให้ HA-1A เป็นการให้แบบ empiric ซึ่งเรายังไม่ทราบในขณะนั้นว่ามีการติดเชื้อชนิดใดเกิดขึ้น ถ้าให้ HA-1A ในผู้ที่มีไข้จากการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ หรือแบคทีเรียแกรมบวก หรือเชื้ออื่นๆที่ไม่ใช่แบคทีเรียแกรมลบก็จะไม่เกิดประโยชน์อะไรนอกจากเสียเงินเปล่าๆ และอาจจะพลาดโอกาสในการนำ HA-1A มาใช้อีกถ้าผู้ป่วยนั้นเกิดสร้างแอนติบอดีต่อต้าน immune serum ขึ้น เนื่องจากใช้รุนแรง (ตามความรู้สึกของผู้ป่วยหรือแพทย์) ที่เกิดขึ้นในประเทศไทยมีเพียงส่วนน้อยที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ จึงต้องมีการศึกษาเพื่อหาหลักเกณฑ์ในการใช้ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว วิธีการที่ดีที่สุดก็คือ การตรวจย้อมสีแกรม เพื่อเก็บตัวอย่างจากบริเวณที่ติดเชื้อและย้อมพบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบร่วมกับการตรวจพบลักษณะทางคลินิกที่แสดงว่าผู้ป่วยเริ่มมีกลุ่มอาการ sepsis เกิดขึ้นก็จะเป็นข้อบ่งชี้ที่ดีในการใช้ HA-1A อันดับรองลงมาที่เป็นไปได้ในประเทศไทยก็คือ การตรวจหาอวัยวะที่มีการติดเชื้อและดูตามสถิติของเชื้อของโรคที่พบบ่อยว่าเกิดจากเชื้อแกรมลบมากน้อยเพียงใด อวัยวะที่ติดเชื้อและมักเกิดจากเชื้อแกรมลบได้แก่ การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ในช่องท้อง เป็นต้น ถ้าหากมีการตรวจหาระดับ endotoxin ในเลือดที่ทราบ

ผลอย่างรวดเร็วและมีความแม่นยำสูงก็อาจจะเป็นอีกวิธีหนึ่งที่แพทย์มีความมั่นใจเพิ่มขึ้นที่จะใช้ HA-1A

ในอนาคตคงจะมีการผลิต immune serum อีกหลายๆ ชนิด เช่น interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), interleukin-2 (IL-2), colony-stimulating factors (CSFs) เพื่อนำมาบรรเทาความรุนแรงของโรคติดเชื้อ<sup>7</sup> ขณะนี้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองซึ่งพบว่าสารต่างๆ ดังกล่าวสามารถลดความรุนแรงของโรคลงไปได้ เป็นไปได้ว่าในอนาคตอาจจะต้องมีการใช้ immune serum หลายๆ ชนิดร่วมกันในการรักษา อาจจะต้องมีการตรวจวัดระดับสารดังกล่าวว่ามีปริมาณเพิ่มมากขึ้นเกินความเหมาะสมหรือไม่ เพื่อจะได้ให้ immune serum ที่ต่อต้านจำเพาะต่อสารดังกล่าวหรือทดแทนสารดังกล่าวในการบรรเทาความรุนแรงของโรค

Immune serum จะเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยอย่างแน่นอน การใช้อย่างมีหลักเกณฑ์เท่านั้นที่จะทำให้การใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้ให้ความคุ้มมากที่สุด ดีกว่ามีการปล่อยให้ใช้ตามกำลังของผู้ป่วย อย่างน้อยก็อาจจะทำให้ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้แต่ไม่มีกำลังซื้อได้มีโอกาสใช้บ้าง ด้วยวิธีการเหล่านี้ก็น่าจะไม่ทำให้ทุนทรัพย์ของประเทศ *ไทย* ออกสู่นอกประเทศไปอย่างน่าเสียดายไม่ใช่หรือ?

#### เอกสารอ้างอิง

1. อมร ลีลาวัณย์. เซพติซีเมียและเซพติกช็อก (ตอนที่ 1). วารสารโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ 2529; 3:131-47.
2. อมร ลีลาวัณย์. เซพติซีเมียและเซพติกช็อก (ตอนที่ 2). วารสารโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ 2529; 4:185-98.
3. McCabe WR, Kreger BE, Johns M. Type-specific and cross-reactive antibodies in gram-negative bacteremia. N Engl J Med 1972; 287:261-7.
4. อมร ลีลาวัณย์. J-5 อิมมูโนสเต็มสำหรับการรักษา septicemia จากเชื้อทรงแท่งแกรมลบ. วารสารอายุรศาสตร์ 2525; 1:137-8.
5. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al. Treatment of gram negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1991; 324:429-36.
6. Greenman RL, Scjein RMH, Martin MA, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. JAMA 1991; 266:1097-102.
7. Vogels MTE, van der Meer. Use of immune modulators in non-specific therapy of bacterial infections. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1-5.