

การศึกษาาระดับภูมิคุ้มกันในผู้ที่ได้รับวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส และปัจจัยที่มีผลต่อ ระดับภูมิคุ้มกัน

วชิราภรณ์ อรุโณทอง¹ นิภาวรรณ เจตวัน² มลลล มายูร² ธัญธิวา บุญพิศิษฐ์สกุล² และ สุรินทร์ จันทร์ดี²

¹กลุ่มงานจิตเวช โรงพยาบาลลำปาง ลำปาง 52000

²กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลลำปาง ลำปาง 52000

บทคัดย่อ โรคโควิด 19 ส่งผลกระทบต่อคนทั่วโลก ปัจจุบันมีวัคซีนที่ช่วยลดการเจ็บป่วยและเสียชีวิตได้ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันในกลุ่มตัวอย่างหลังจากได้รับการฉีดวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส และปัจจัยที่มีผลต่อความแตกต่างของระดับภูมิคุ้มกัน โดยการสุ่มตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการตรวจสุขภาพประจำปีของเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลลำปางที่ได้รับการฉีดวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส ตั้งแต่ 4 สัปดาห์ขึ้นไป จำนวน 66 ราย เพื่อตรวจแอนติบอดีชนิด IgG ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 โดยใช้น้ำยาตรวจ SARS-CoV-2 IgG II Quant ด้วยเครื่อง ARCHITECT i1000 ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างร้อยละ 100 มีระดับภูมิคุ้มกันสูงขึ้นหลังจากได้รับวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส 4 สัปดาห์ขึ้นไป โดยมีค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันอยู่ที่ 1,021.2 AU/mL ระดับต่ำสุดอยู่ที่ 82.1 AU/mL และระดับสูงสุดอยู่ที่ 4,521.9 AU/mL ค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันในผู้ที่มีอายุมากกว่า 45 ปี (723.7 AU/mL) มีระดับต่ำกว่าผู้ที่มีอายุ < 45 ปี (1,240.4 AU/mL) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0004$) ค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันเมื่อเจาะตรวจหลังจากฉีดวัคซีนเกิน 50 วัน (664.2 AU/mL) ต่ำกว่ากลุ่มที่ฉีดวัคซีน ≤ 50 วัน (1,212.1 AU/mL) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0001$) ความแตกต่างของเพศไม่มีผลต่อระดับภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้นหลังจากได้รับวัคซีน ระดับการกระตุ้นของภูมิคุ้มกันในกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุสูงขึ้นและระดับภูมิคุ้มกันหลังจากฉีดวัคซีนไปแล้วมากกว่า 50 วัน มีระดับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการพิจารณาการกระตุ้นด้วยวัคซีนเข็มที่ 3 เพื่อเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันในการต่อต้านเชื้อโควิด 19 จึงอาจมีความจำเป็นในการพิจารณาให้ในกลุ่มตัวอย่างกลุ่มนี้

คำสำคัญ: ระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีน, วัคซีนชนิดเชื้อตาย, วัคซีนโคโรนาแวค, ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

Corresponding author E-mail: wachira_arun@yahoo.com

Received: 1 October 2021

Revised: 30 October 2021

Accepted: 12 November 2021

บทนำ

โรคโควิด 19 เป็นโรคระบาดที่ส่งผลกระทบต่อทั่วโลก ข้อมูลวันที่ 10 ตุลาคม 2564 ประชากรทั่วโลกติดเชื้อสะสม 238,376,962 คน และเสียชีวิต 4,863,174 คน สถานการณ์ล่าสุดของโรคโควิด 19 ในประเทศไทย วันที่ 8 ตุลาคม 2564 พบผู้ป่วยติดเชื้อสะสม 1,710,884 คน และเสียชีวิต 17,691 คน⁽¹⁾ เพื่อป้องกันการเสียชีวิตและการแพร่ระบาดของอันเนื่องมาจากการติดเชื้อโควิด 19 รวมถึงการทำให้เกิดภูมิคุ้มกันหมู่ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) แนะนำให้ประชาชนที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปเข้ารับวัคซีนโควิด 19 โดยวัคซีนโควิด 19 ทุกชนิดที่ได้รับการรับรองจาก WHO ในขณะนี้ให้ใช้ในกรณีฉุกเฉินเท่านั้น (WHO Emergency Use Listing Procedure: EUL) การรับรองมีวัตถุประสงค์ คือ ต้องการให้วัคซีนที่ผ่านมาตรฐานในการทดสอบความปลอดภัย ประสิทธิภาพ และคุณภาพได้ถูกกระจายให้มากที่สุดและนำไปใช้ได้ทันที่ในการยับยั้งโรคระบาดที่เกิดขึ้นปัจจุบัน วัคซีนโควิด 19 ที่ได้รับการอนุมัติชนิด EUL จาก WHO ได้แก่ Oxford–AstraZeneca (AZD1222 Vaxzevria, Covishield (ChAdOx1_nCoV-19)), Pfizer–BioNTech (BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN)), Sinopharm–BBIBP (SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)), Inactivated (InCoV), Moderna (mRNA-1273), CoronaVac (COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/ Coronavac™), Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S), Sputnik V, Bharat biotech (ARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/COVAXIN)⁽²⁾

ประเทศไทยเริ่มมีการฉีดวัคซีนโควิด 19 ตั้งแต่ต้นเดือนกุมภาพันธ์ 2564 โดยจัดสรรตามลำดับให้แก่บุคลากรสาธารณสุขและประชาชนทั่วไป วัคซีนที่รัฐบาลจัดสรรให้ตามหน่วยฉีดวัคซีนต่าง ๆ ในประเทศไทยช่วงเดือนกุมภาพันธ์ – กรกฎาคม 2564 มี 2 ชนิด คือ วัคซีนชนิดเชื้อตาย CoronaVac และ วัคซีนชนิดไวรัสเวกเตอร์ AstraZeneca ซึ่งกลุ่มเป้าหมายที่ได้รับจัดสรรวัคซีน CoronaVac 2 โดส ห่างกัน 3 สัปดาห์ คือ บุคลากรสาธารณสุข บุคลากรด่านหน้า และประชาชนทั่วไปที่อาศัยอยู่ในพื้นที่เสี่ยงที่มีอายุระหว่าง 18–59 ปี ส่วนวัคซีน AstraZeneca 2 โดส ห่างกัน 12–16 สัปดาห์นั้น จัดสรรให้สำหรับประชาชนที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป⁽³⁾

จากกรณีศึกษาในประเทศชิลีที่ประชากรส่วนใหญ่ได้รับวัคซีน CoronaVac ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ – พฤษภาคม 2564 กลับมาปิดประเทศ (lock down) อีกครั้งตั้งแต่กลางเดือนมิถุนายน 2564 หลังจากพบว่าจำนวนผู้ป่วยโรคโควิด 19 ติดเชื้อเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วตั้งแต่กลางเดือนพฤษภาคม 2564 โดยสาเหตุที่กลับมาปิดประเทศนั้น รายงานระบุถึงการกลายพันธุ์ของไวรัสและการป้องกันตัวเองที่หละหลวมของประชาชน เนื่องจากเข้าใจว่าได้รับวัคซีนแล้ว⁽⁴⁾ กรณีศึกษาของประเทศอินโดนีเซียรายงานว่าบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับวัคซีน CoronaVac ครบโดส ยังพบรายงานการติดเชื้อโควิดและเสียชีวิตได้ ทางกรีนโดนีเซียได้ออกรายงานว่าสัดส่วนดังกล่าวเป็นจำนวนที่ต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับวัคซีนทั้งหมด และสาเหตุที่บุคลากรเสียชีวิตนั้นเกิดจากโรคประจำตัว

จากกรณีศึกษาของทั้ง 2 ประเทศ ทำให้คณะผู้วิจัยมีความสนใจเรื่องการตรวจหาระดับภูมิคุ้มกันหลังจากการฉีดวัคซีน CoronaVac เพื่อทราบถึงระดับการป้องกันหลังการฉีดวัคซีน และเป็นข้อมูลพิจารณาการวางแผนการจัดการวัคซีนในอนาคต โดยในประเทศไทยในปัจจุบันได้มีรายงานการศึกษาถึงระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีน ดังนั้น กรมควบคุมโรคได้ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่าง 54 คน ที่ได้รับวัคซีน CoronaVac ในช่วงเวลาต่างกัน รายงานระบุว่าระดับภูมิคุ้มกันที่ตรวจโดย surrogate virus neutralization test (ค่า cutoff ของระดับป้องกันโรค = sVNT >68%) พบว่า ระดับภูมิคุ้มกัน วันที่ 21 หลังจากการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ของ CoronaVac จะสามารถสร้างภูมิคุ้มกัน สูงสุดที่ 95.65%⁽⁶⁾ รายงานของศูนย์ความเป็นเลิศด้านไวรัสวิทยาคลินิก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พบว่าระดับภูมิคุ้มกันของกลุ่มตัวอย่างหลังได้รับวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดสแล้ว มีค่าเฉลี่ย 85.9 unit/mL ส่วนภูมิคุ้มกันหลังฉีด AstraZeneca 1 โดส มีค่าเฉลี่ย 47.5 unit/mL และภูมิคุ้มกันหลังติดเชื้อโควิด 19 มีค่าเฉลี่ย 60.9 unit/mL แสดงให้เห็นว่าผู้ที่ฉีดวัคซีนส่วนใหญ่มีระดับภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้น นอกจากนั้นในรายงานฉบับเดียวกันยังระบุว่า ผู้ที่ได้รับวัคซีนร้อยละ 98–99 จะตรวจพบระดับภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้น ในขณะที่ผู้ติดเชื้อโควิด 19 ตามธรรมชาติจะพบระดับภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้นร้อยละ 92.4 นอกจากนี้ ราชวิทยาลัยจุฬาภรณ์ ได้ศึกษา

ระดับภูมิคุ้มกันในกลุ่มตัวอย่างหลังได้รับวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส นาน 4 สัปดาห์ จำนวน 806 คน และหลังได้รับวัคซีน AstraZeneca เข็มแรก 10-12 สัปดาห์ จำนวน 468 คน พบว่าระดับภูมิคุ้มกันโดยเฉลี่ยอยู่ที่ 104.2 unit/mL และ 70.57 unit/mL ตามลำดับ และการศึกษาของศูนย์โรคอุบัติใหม่ด้านคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ร่วมกับสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร (ฝ่ายสหรัฐ) ทดสอบพลาสมาของบุคลากรทางการแพทย์ที่ได้รับวัคซีน CoronaVac 2 โดส จำนวน 186 ตัวอย่าง โดยวิธีการตรวจภูมิคุ้มกันต่อโปรตีนของไวรัส (วิธี ELISA) พบว่าร้อยละ 95 มีภูมิคุ้มกัน และได้ทดสอบพลาสมาของผู้ที่ได้รับวัคซีน CoronaVac หลังการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 นาน 2 สัปดาห์ กับเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่มีชีวิต จำนวน 171 คน พบว่ามากกว่าร้อยละ 70 มีภูมิคุ้มกันในระดับที่ยับยั้งเชื้อได้สูงกว่า 50%

ปัจจุบันการตรวจระดับภูมิคุ้มกันในประเทศไทยมีทั้งหมด 2 วิธี ได้แก่ การตรวจหาแอนติบอดีด้วยวิธี immunoassay คือ การทำปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อกัน เกิดเป็น antigen-antibody complex และวัดระดับของปฏิกิริยาระหว่าง antigen-antibody complex นั้น โดยใช้สารเคมีหรือเอนไซม์ตรวจจับอีกชั้นหนึ่งเพื่อให้เกิดเป็นผลผลิตที่สามารถวัดค่าได้ เช่น รังสี สีของสารเคมี สฟลูออเรสเซนต์ และแสง ชุดตรวจที่ใช้หลักการดังกล่าว ได้แก่ ชุดตรวจแบบรวดเร็ว หรือ antibody rapid test เทคนิค enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), chemiluminescence immunoassay (CLIA), chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) และ fluoroimmunoassay (FIA) และการตรวจหาแอนติบอดีด้วยวิธี antibody neutralizing assay ซึ่งเป็นวิธีที่เหมาะสมและถือเป็นวิธีมาตรฐานในการทดสอบประสิทธิภาพของวัคซีน เนื่องจากสามารถบ่งชี้ว่าผู้รับวัคซีนมีภูมิคุ้มกันป้องกันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ วิธีการนี้เป็นการตรวจภูมิคุ้มกันแบบรวมชนิด (total antibody) ที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งการเข้าเซลล์ของไวรัส อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยวิธีนี้จำเป็นต้องใช้เชื้อเป็นและห้องปฏิบัติการในชีวนิรภัยระดับ 3 (BSL-3) จึงเป็นวิธีที่ซับซ้อนและต้องใช้ผู้ที่มีความเชี่ยวชาญในการเพาะเลี้ยงเซลล์และไวรัส⁽⁵⁾

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ผู้วิจัยใช้วิธีการทดสอบด้วยเทคนิค CMIA โดยใช้เครื่องตรวจ Architect ของบริษัท Abbott ซึ่งเป็นการตรวจแอนติบอดีชนิด IgG ต่อตัวจับบนผิวไวรัส (receptor binding domain: RBD) ในส่วนของ spike (S) antigens ที่เป็นส่วนสำคัญในการนำเชื้อเข้าสู่เซลล์และทำให้เกิดการติดเชื้อ การตรวจด้วยวิธี CMIA รายงานผลเป็นหน่วย AU/mL เทคนิคดังกล่าวสามารถบอกระดับหรือปริมาณแอนติบอดี จึงมีประโยชน์ในการหา seroconversion ในผู้ที่ได้รับวัคซีน หรือการวิจัยเพื่อติดตามการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อโรค⁽⁶⁾ จากรายงานที่มีจำกัด จึงทำให้การสรุปผลของระดับภูมิคุ้มกันหลังจากการฉีดวัคซีนยังไม่มีความแน่นอน และยังไม่มียุทธศาสตร์ที่ระบุถึงความสัมพันธ์ว่าปัจจัยใดเป็นส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้ระดับภูมิคุ้มกันของแต่ละบุคคลมีความแตกต่างกัน ดังนั้น การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการสำรวจระดับภูมิคุ้มกันในกลุ่มตัวอย่างหลังจากได้รับการฉีดวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส และหาปัจจัยที่มีผลต่อความแตกต่างของระดับภูมิคุ้มกัน

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

จากการศึกษาเบื้องต้นในประเทศไทยที่ระบุว่า 98-99% ของประชากรที่ได้รับวัคซีนจะมีระดับภูมิคุ้มกันสูงขึ้น เมื่อเทียบกับการติดเชื้อโดยธรรมชาติ และจำนวนบุคลากรในโรงพยาบาลลำปางที่ได้รับวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส เกิน 4 สัปดาห์ ในช่วงระยะเวลาการศึกษาเท่ากับ 1,400 คน คำนวณความชุกของการเพิ่มระดับภูมิคุ้มกัน ในกลุ่มตัวอย่างโดยใช้ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ความคลาดเคลื่อน 5% ได้กลุ่มตัวอย่างขั้นต่ำ 47 คน โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา คือ ได้รับวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส มีระยะห่างของวัคซีนที่ 3 สัปดาห์ และได้รับวัคซีน ครบ 2 โดส ตั้งแต่ 4 สัปดาห์ขึ้นไป โดยไม่เคยได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด 19 มาก่อน โครงการวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลลำปาง เลขที่ 93/64 โดยดำเนินการศึกษาในช่วงเดือนพฤษภาคม-กรกฎาคม 2564

วิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างพลาสมาหรือซีรัมที่เหลือจากการตรวจสอบสุขภาพประจำปีของเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลลำปางที่ได้รับการฉีดวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส โดยใช้คอมพิวเตอร์สุ่ม จำนวน 66 ราย ตรวจสอบเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณของแอนติบอดีชนิด IgG ต่อเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยใช้เอนไซม์ตรวจ SARS-CoV-2 IgG II Quant ซึ่งเป็นการตรวจด้วยเทคนิค chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) โดยใช้เครื่องตรวจ ARCHITECH i1000 (Abbott Laboratories, Illinois, USA)

วิธีการตรวจ

ใช้พลาสมาหรือซีรัมปริมาตร 25 μ L เครื่องใช้เวลาในการตรวจ 30 นาที รายงานผลตรวจเป็นหน่วย AU/mL (arbitrary unit/mL) ซึ่งเป็นหน่วยของการตรวจภูมิคุ้มกันวิทยาที่มีการพัฒนามาจากหลักการ ELISA การเปลี่ยนหน่วย AU/mL ให้เป็นหน่วย WHO unit (BAU/mL) ทำได้โดยการนำ 0.142 คูณค่าที่อ่านได้จากเครื่อง วิธีการตรวจด้วยเครื่องและน้ำยาชนิดนี้จะมีการแปลผลการทดสอบ ดังนี้ ถ้าผล < 50 AU/mL แสดงว่าตรวจไม่พบ antibody ต่อ spike protein ของตัวเชื้อ SARS-CoV-2, ถ้าผล \geq 50 AU/mL แสดงว่าตรวจพบ antibody ต่อ spike protein ของตัวเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งค่าเทียบกับวิธีมาตรฐานอ้างอิง (plaque reduction neutralization test (PRNT) เพื่อหาค่าที่ไวรัส SARS-CoV-2 ที่ถูกทำลาย 50% (neutralizing titer 50%; NT50) ที่ dilution 1:20 ถ้าผล \geq 840 AU/mL แสดงว่าตรวจพบ antibody ต่อ spike protein ของตัวเชื้อ SARS-CoV-2 ในระดับสูง เทียบเท่ากับผู้ที่เคยติดเชื้อมาก่อนแล้ว (convalescent plasma) ถ้าผลเท่ากับ 1,050 AU/mL แสดงว่าตรวจพบ antibody ต่อ spike protein ของตัวเชื้อ SARS-CoV-2 ค่าเทียบกับวิธีมาตรฐานอ้างอิง PRNT ที่ dilution 1:80 ถ้าค่าเท่ากับ 3,550 AU/mL แสดงว่าตรวจพบ antibody ต่อ spike protein ของตัวเชื้อ SARS-CoV-2 ค่าเทียบกับวิธีมาตรฐาน อ้างอิง PRNT ที่ dilution 1:160

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาแบบร้อยละ และ independent sample t-test ในการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของภูมิคุ้มกันของ 2 กลุ่มตัวอย่าง โดยมีค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p -value < 0.05

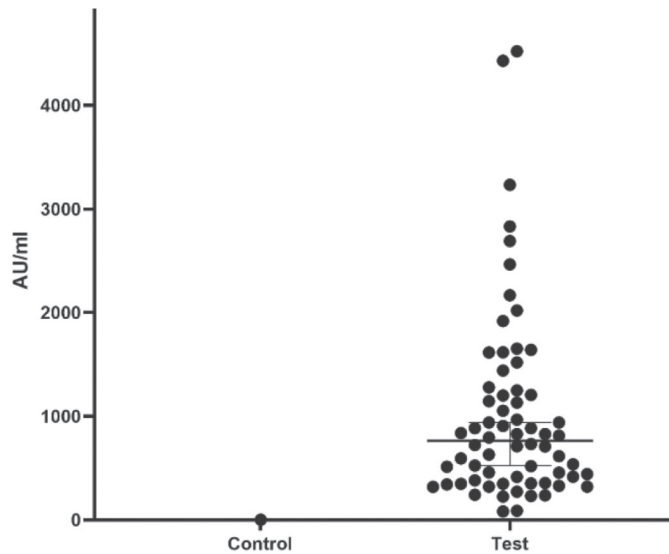
ผล

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 66 ราย แบ่งออกเป็นเพศชายจำนวน 22 ราย และเพศหญิงจำนวน 44 ราย โดยค่ามัธยฐานของอายุ ของกลุ่มตัวอย่างอยู่ที่ 42.5 ปี และจำนวนวันหลังฉีดวัคซีน 41 วัน ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

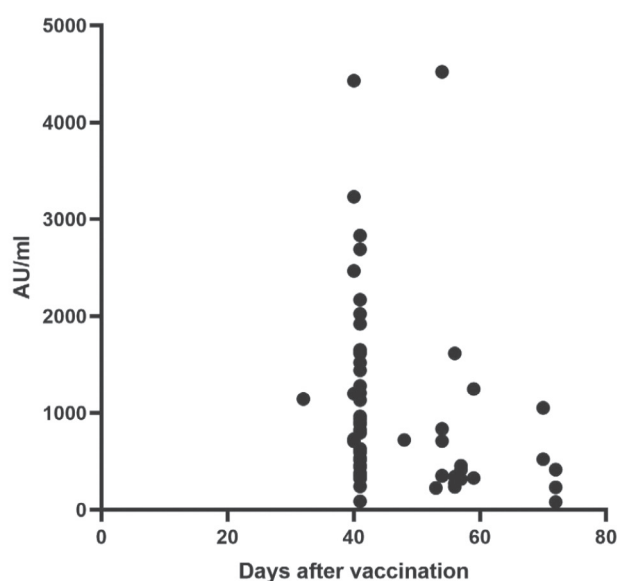
ลักษณะ		(จำนวนตัวอย่าง=66)
เพศ	ชาย; n(%)	22 (33.3)
	หญิง; n(%)	44 (66.7)
อายุ (ปี); Median (Q1, Q3)		42.5 (33,50)
ระยะห่างของการตรวจระดับภูมิคุ้มกันกับวัคซีนเข็มที่ 2 (วัน); median (Q1, Q3)		41 (41,56)

จากผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 100 ของผู้ที่ได้รับวัคซีนครบ 2 โดส มีภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับค่า Control = 0.4 AU/mL โดยระดับภูมิคุ้มกันต่ำสุดอยู่ที่ 82.1 AU/mL และภูมิคุ้มกันสูงสุดอยู่ที่ 4,521.9 AU/mL ค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 มากกว่า 4 สัปดาห์ขึ้นไป อยู่ที่ 1,021.17 AU/mL (95% CI: 794.2-1,248.2) ดังแสดงในภาพที่ 1



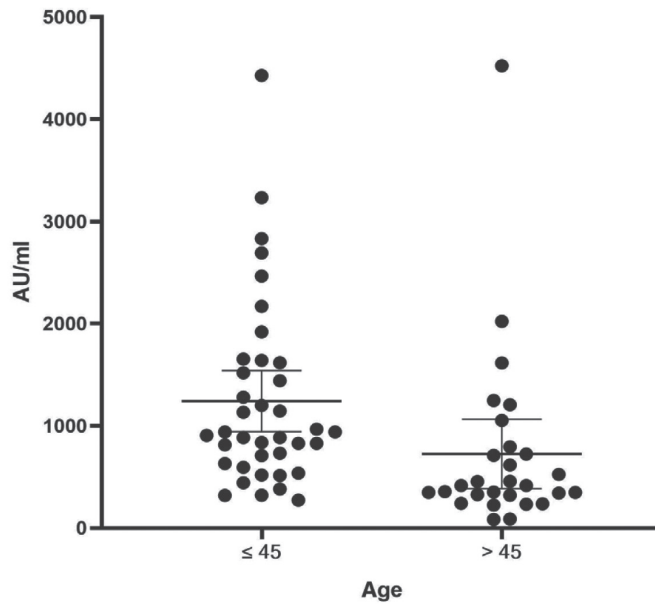
ภาพที่ 1 ระดับของภูมิคุ้มกันของกลุ่มตัวอย่างหลังฉีดวัคซีน (test) เปรียบเทียบกับก่อนฉีดวัคซีน (control)

จากผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 34.8 ของกลุ่มตัวอย่างได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 เกิน 50 วันขึ้นไป โดยกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับวัคซีนเกิน 50 วันขึ้นไป มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0001$) ดังแสดงในภาพที่ 2 โดยค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันก่อนและหลัง 50 วัน อยู่ที่ 1,212.1 AU/mL (95% CI: 942.3-1,481.9) และ 664.2 AU/mL (95% CI: 266.1-1,062.2) ตามลำดับ



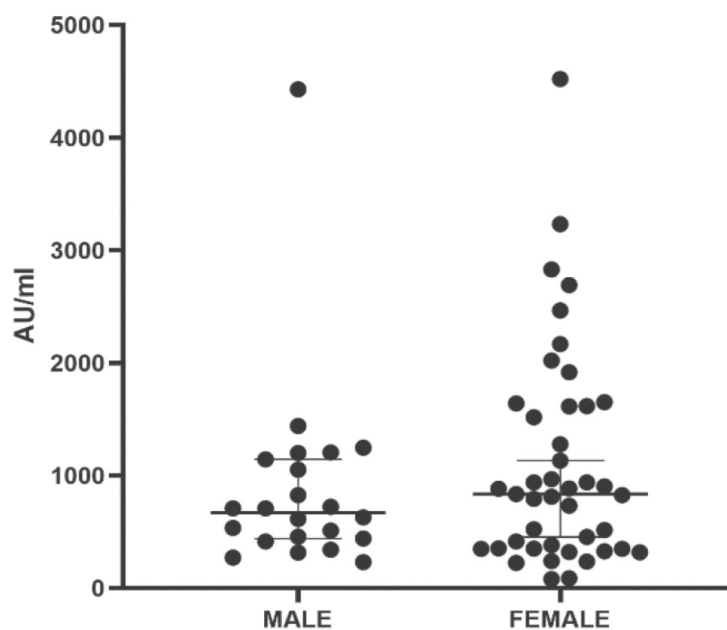
ภาพที่ 2 ระดับของภูมิคุ้มกันของกลุ่มตัวอย่างแยกตามระยะเวลาหลังได้รับวัคซีน

จากผลการศึกษพบว่าร้อยละ 42.42 ของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับวัคซีนอายุเกิน 45 ปี ระดับภูมิคุ้มกันของกลุ่มนี้ต่ำกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.0004$) โดยค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกันในกลุ่มอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 45 ปี และมากกว่า 45 ปี อยู่ที่ 1,240.4 AU/mL (95% CI: 942.4 - 1,538.4) และ 723.7 AU/mL (95% CI: 384.1 - 1,063.3) ตามลำดับ ดังแสดงในภาพที่ 3



ภาพที่ 3 ระดับของภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนแยกตามช่วงอายุของกลุ่มตัวอย่าง

จากผลการศึกษพบว่าร้อยละ 33.33 ของกลุ่มผู้ที่ได้รับวัคซีนเป็นเพศชาย ทั้งนี้ค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันของเพศชายและเพศหญิงไม่แตกต่างกัน ($p = 0.398$) โดยค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันของเพศชายเท่ากับ 884.2 AU/mL (95% CI: 499.5 - 1,268.9) และของเพศหญิงเท่ากับ 1,089.6 AU/mL (95% CI: 800.1 - 1,379.1) ดังแสดงในภาพที่ 4



ภาพที่ 4 ระดับของภูมิคุ้มกันของกลุ่มตัวอย่างแยกตามเพศ

วิจารณ์

หลังจากได้รับวัคซีน CoronaVac ครบ 2 โดส ระดับภูมิคุ้มกันของผู้ที่ได้รับวัคซีนครบที่ 4 สัปดาห์ขึ้นไป สูงขึ้นเมื่อเทียบกับค่าควบคุม ซึ่งการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานผลของระดับภูมิคุ้มกันในการศึกษาก่อนหน้าทั้งในและต่างประเทศ⁽⁸⁻¹⁰⁾ ค่าเฉลี่ยของระดับของภูมิคุ้มกันของกลุ่มตัวอย่างลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเจาะวัดระดับภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับวัคซีนครบ 2 โดส มากกว่า 50 วัน การศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ระบุว่าระดับภูมิคุ้มกันของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับวัคซีน CoronaVac ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 50 ในทุก 40 วัน⁽¹¹⁾ การศึกษานี้ไม่ได้ทำการเจาะเลือดในคน ๆ เดียว จึงทำให้สามารถระบุได้เพียงว่าเมื่อเวลาผ่านไปนานมากขึ้น จากการฉีดวัคซีนครบ ระดับภูมิคุ้มกันจะลดลง แต่ไม่สามารถระบุได้เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้าว่าระดับภูมิคุ้มกันลดลงร้อยละ 50 จากเดิมหรือไม่ และสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ระบุว่าระดับภูมิคุ้มกันของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ CoronaVac 2 โดส หลัง 60 วัน ต่ำกว่ากลุ่มที่เจาะตรวจระดับภูมิคุ้มกันก่อน 60 วัน⁽¹¹⁾

ในกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุมากกว่า 45 ปี ระดับของภูมิคุ้มกันจะขึ้นน้อยกว่ากลุ่มตัวอย่างที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปี ซึ่งในการศึกษาก่อนหน้าของวัคซีน BNT162b2 ระบุว่ากลุ่มตัวอย่างที่อายุน้อยกว่า 60 ปี มีระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนครบ 2 โดส สูงกว่ากลุ่มตัวอย่างที่มีอายุมากกว่า 80 ปี และพบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มีอายุมากกว่า 80 ปี ร้อยละ 2.2 ตรวจไม่พบระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนครบ⁽¹²⁾ และการศึกษาในประเทศไทยในวัคซีน viral vector ระบุว่ากลุ่มตัวอย่างที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 59 ปี ทุกคนมีระดับภูมิคุ้มกันที่วัดระดับได้ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างที่อายุ 60 ปีขึ้นไป ร้อยละ 6.9 ไม่พบระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนครบ⁽¹³⁾ จากแนวโน้มของผลการศึกษาดังกล่าวจึงอาจกล่าวได้ว่าอายุที่มากขึ้นมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนที่ลดลง แต่ไม่พบการไม่มีความแตกต่างของระดับภูมิคุ้มกันที่เจาะตรวจในเพศหญิงและเพศชายของกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ซึ่งต่างจากการศึกษาและการคาดการณ์ในรายงานการศึกษาก่อนหน้าที่คาดว่า ระดับของภูมิคุ้มกันในเพศหญิงน่าจะมียกระดับสูงกว่าเพศชาย เนื่องจากอิทธิพลของระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสโตโรนที่จะมีส่วนในการช่วยเพิ่มระดับภูมิคุ้มกัน⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ระดับการกระตุ้นของภูมิคุ้มกันในกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุสูงขึ้นและระดับภูมิคุ้มกันที่ลดลงหลังจากฉีดวัคซีนไปแล้วมากกว่า 50 วัน อาจทำให้ผลการป้องกันการติดเชื้อโควิด 19 ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับวัคซีนแบบเชื้อตายลดลง ดังนั้นการพิจารณาการกระตุ้นด้วยวัคซีนเข็มที่ 3 จึงอาจมีความจำเป็นในการพิจารณาให้ในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการฉีดวัคซีนเชื้อตาย (inactivated vaccine) ที่มีอายุมากและได้รับวัคซีนครบ 2 โดส ไปแล้วมากกว่า 50 วัน อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดในเรื่องของกลุ่มตัวอย่างของประชากรที่สู่มมาศึกษาซึ่งมีค่าเฉลี่ยอายุของประชากรค่อนข้างสูง ซึ่งการที่มีกลุ่มอายุที่อายุค่อนข้างมากอาจมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีน ดังนั้นการนำข้อมูลชุดนี้ไปอ้างอิงต่อจึงควรพิจารณาประเด็นนี้ด้วย

สรุป

ระดับของภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนชนิดเชื้อตาย CoronaVac ของผู้ที่ได้รับวัคซีนมีระดับสูงขึ้นกว่าค่าควบคุม ร้อยละ 100 ทั้งนี้ไม่มีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันระหว่างเพศชายและหญิง ในขณะที่กลุ่มตัวอย่างที่มีอายุมากกว่า 45 ปี มีผลต่อการกระตุ้นของภูมิคุ้มกันที่ลดลง และหลังฉีดวัคซีนเกินกว่า 50 วัน ระดับของภูมิคุ้มกันจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้บริหารคณะกรรมการส่งเสริมงานวิจัย และเจ้าหน้าที่ผู้เกี่ยวข้อง โรงพยาบาลลำปาง ที่มีส่วนร่วมในการทำวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. [online]. 2021; [cited 2021 Oct 10]; [5 screens]. Available from: URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/?zarsrc=130#countries>.
2. Status of COVID-19 vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. [online]. 2021; [cited 2021 Oct 8]; [3 screens]. Available from: URL: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf.
3. กรมควบคุมโรค. แนวทางการให้วัคซีนโควิด 19 ในสถานการณ์การระบาดปี 64 ของประเทศไทย. [ออนไลน์]. 2564; [สืบค้น 16 พ.ค. 2564]; [70 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: <https://ddc.moph.go.th/uploads/files/1729520210301021023.pdf>.
4. Wikipedia. COVID-19 pandemic in Chile. [online]. 2020; [cited 2021 Jul 1]; [10 screens]. Available from: URL: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_in_Chile.
5. มาลินี จิตตกานต์พิชัย. การตรวจวินิจฉัยโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019. [ออนไลน์]. นนทบุรี: กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์; 2563. [สืบค้น 18 มิ.ย. 2564]; [20 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: http://nih.dmsc.moph.go.th//data/data/64/covid/covid_lab16102020.pdf.
6. Abbott Laboratories. SARS-CoV-2 IgG II Quant for use with ARCHITECT. Ireland: Abbott; 2021.
7. Abbott Laboratories. AdviseDx SARS-CoV-2 IgG II for use with ARCHITECT. [online]. 2021; [cited 2021 Oct 8]; [16 screens]. Available from: URL: <https://www.fda.gov/media/146371/download>.
8. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(2): 181–92.
9. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021; 398(10296): 213–22.
10. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. กรมวิทยาศาสตร์ ร่วมกับ ศิริราช เปิดผลข้อมูลล่าสุด “วัคซีนสลับและวัคซีนกระตุ้นเข็ม 3” ต่อไวรัสสายพันธุ์เดลตา. [ออนไลน์]. 2564; [สืบค้น 8 ต.ค. 2564]; [3 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: <https://www3.dmsc.moph.go.th/post-view/1249>.
11. ธรรมศาสตร์ ทุเดย์. คณะแพทย์ มธ. ร่วม BIOTEC วิจัย SV. [ออนไลน์]. 2564; [สืบค้น 18 ก.ค. 2564]; [1 หน้า]. เข้าถึงได้ที่: URL: https://www.facebook.com/thammasattoday/photos/371218451004514?_rdc=1&_rdr.
12. Müller L, André M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 coronavirus disease 2019 vaccination. *Clin Infect Dis* [serial online]. 2021; [cited 2021 May 16]; ciab381: [8 screens]. Available from: URL: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciab381/6255965>.
13. National News Bureau of Thailand. COVID-19 vaccination results in Thailand: stronger immune system. [online]. 2021; [cited 2021 Jun 16]; [1 screen]. Available from: URL: https://thainews.prd.go.th/en/news/print_news/TCATG210518132746992.
14. Society for Women’s Health Research. COVID-19 vaccines: sex differences in immune responses. [online]. 2021; [cited 2021 Jun 16]; [4 screens]. Available from: URL: <https://swhr.org/covid-19-vaccines-sex-differences-in-immune-responses/>.

15. McCartney PR. Sex-based vaccine response in the context of COVID-19. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2020; 49(5): 405-8.
 16. Vijayasingham L, Bischof E, Wolfe J. Sex-disaggregated data in COVID-19 vaccine trials. *Lancet* 2021; 397(10278): 966-7.
-

The Study of Antibody Response after Completing 2 Doses of CoronaVac and Factors Affecting Antibody Response

Wachiraporn Arunothong,¹ Niphawan Jettavan,² Monthon Mayoorn,² Thunthiwa Boonpisitsakul,² and Surin Chanta²

¹Department of Psychiatry, Lampang Hospital, Lampang 52000, Thailand

²Department of Medical Laboratory, Lampang Hospital, Lampang 52000, Thailand

ABSTRACT Coronavirus disease 19 (COVID-19) has severely affected a lot of people globally; however, many vaccines have been developed to reduce the severity and mortality of patients with the disease. The objectives of this study were to study the level of antibody response in adults after completing a two-dose regimen of CoronaVac, a COVID-19 vaccine, and the factors associated with antibody response. Antibody tests were randomly undertaken on annual check-up blood samples from 66 Lampang Hospital healthcare workers, who had received two doses of CoronaVac more than 4 weeks, for IgG antibodies to SARS-CoV-2 by using the SARS-CoV-2 IgG II Quant method and the ARCHITECH i1000 analyzer. The results showed that 100% of the participants after 4 weeks of two-dose vaccination had antibodies to SARS-CoV-2. The mean antibody level was 1,021.2 AU/mL with the minimum and maximum levels of 82.1 and 4,521.9 AU/mL, respectively. The mean antibody level of the subjects aged >45 years (723.7 AU/mL) was significantly lower than in those aged ≤45 years (1,240.4 AU/mL, $p = 0.0004$). The mean antibody level of the subjects who had blood tests after vaccination for more than 50 days (664.2 AU/mL) was significantly lower than those who had blood tests in ≤50 days (1,212.1 AU/mL, $p = 0.0001$). There was no significant difference between the antibody levels in men and women ($p > 0.05$). In a conclusion, the antibody levels of >45-year-old subjects who had blood tests >50 days after receiving a second dose of CoronaVac had significantly dropped. Therefore, a third dose of Covid-19 vaccine should be considered for this age group.

Keywords: Antibody response, Inactivated vaccine, CoronaVac vaccine, Associated factors