

ระดับภูมิคุ้มกันที่ป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ในจังหวัดนครพนม

Seroprotection against Influenza Vaccination among Older Adults in Nakhon Phanom Province

เกรียงไกร ประเสริฐ*

กัลยา ศรวงศ์*

สุทธินันท์ ขวาลชิติพร**

ยุทธชัย ตรีสกุล*

*โรงพยาบาลนครพนม

**มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Kreingkrai Prasert*

Kanlaya Sornwong*

Suttinan Chawatitiporn**

Youttaechai Trisakul*

*Nakhon Phanom hospital

**Thammasart university

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาระดับของภูมิคุ้มกันต่อไข้หวัดใหญ่ที่สามารถป้องกันโรคได้ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไปในจังหวัดนครพนม อาสาสมัคร 384 คนได้รับการเจาะเลือดก่อนได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ หลังได้รับวัคซีน 1 เดือน 6 เดือน 12 เดือน และครั้งที่ห้าหลังได้รับวัคซีนครั้งที่ 2 หนึ่งเดือน ตรวจหาระดับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันด้วย Hemagglutination inhibition (HI) assays ที่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุขระดับแอนติบอดีในระดับสูงพอที่จะคุ้มกันโรคได้คือ แอนติบอดีไตเตอร์ ≥ 40 พบว่า ผู้สูงอายุมีความสามารถในการสร้างแอนติบอดีได้ดี ที่เวลา 1 เดือนภายหลังวัคซีนเข็มแรก พบว่า % seroprotection เพิ่มขึ้น 2.2-2.9 เท่า เมื่อเทียบกับ baseline level สำหรับเชื้อ H1N1pdm จาก 27% เพิ่มขึ้นเป็น 74% เชื้อ H3N2 จาก 41% เพิ่มขึ้นเป็น 94% และเชื้อโหวปี จาก 27% เพิ่มขึ้นเป็น 80% โดยสรุป เชื้อ H3N2 กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้นานกว่าเมื่อเทียบกับอีกสองสายพันธุ์

คำสำคัญ ระดับภูมิคุ้มกันที่ป้องกันโรค ไข้หวัดใหญ่
ผู้สูงอายุ

Abstract

This study aimed to measure influenza vaccine immunogenicity among adults aged ≥ 65 years in Nakhon Phanom province. 384 participants were vaccinated with two annual trivalent inactivated Southern Hemisphere influenza vaccines. At Thai National Institute of health, hemagglutination inhibition (HI) assays were performed on sera collected from the participants at five time points: baseline (immediately before vaccination), 1, 6 and 12 months after first vaccination, and 1 month after second vaccination. Seroprotection was counted when antibody titer ≥ 40 . The finding revealed the seroprotection among these

were very good when comparing between baseline and after vaccination one month. Seroprotection rates increased 2.2-2.9 times that was 27% to 74% for H1N1pdm, 41% to 94% for H3N2 and 27% to 80% for subtype B. Influenza vaccination elicited good humoral response in older adults. A(H3N2) induced longer duration of seroprotection than other two strains.

บทนำ

ไข้หวัดใหญ่เป็นโรคติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจแบบเฉียบพลัน ซึ่งทำให้เกิดการเจ็บป่วยและเสียชีวิตทั่วโลกโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ^(1,2) การฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่เป็นวิธีการป้องกันโรคที่ดีในเบื้องต้น แต่พบว่าผู้สูงอายุมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนได้ไม่ดีเท่าผู้ที่อายุน้อยกว่าหรือผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพแข็งแรง⁽³⁾ รายงานการทบทวนเชิงอภิมานล่าสุดในปี พ.ศ. 2560⁽⁴⁾ พบว่าผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป จำนวน 41-51% มีแอนติบอดีในระดับที่ป้องกันโรคได้ (HI titer $\geq 1:40$) ตั้งแต่ก่อนฉีดวัคซีนและเพิ่มขึ้นเป็น 75-78% หลังฉีดวัคซีนได้ 21-42 วัน และเมื่อครบ 360 วัน ผู้มีแอนติบอดีในระดับที่ป้องกันโรคได้จะลดลงต่ำกว่า 60% (A/H1 42% [95%CI 38-46], A/H3 59% [54-63], B 47% [42-53]) การศึกษานี้สรุปว่า ผู้สูงอายุสร้าง HI antibody ในระดับที่คุ้มกันโรคได้ไม่ครอบคลุมทั้งปีหลังการได้รับวัคซีน มีรายงานว่าผู้สูงอายุมักมีแอนติบอดีในระดับที่คุ้มกันโรคได้ลดลงภายใน 4 เดือนหลังจากได้รับวัคซีน⁽⁵⁾ ระยะเวลาของการคงอยู่ของภูมิคุ้มกัน

หลังจากที่ได้รับวัคซีนเป็นประเด็นที่สำคัญทางด้านสาธารณสุขสำหรับประเทศที่มีฤดูกาลของไข้หวัดใหญ่มากกว่าหนึ่งฤดูกาล⁽⁴⁾ เช่นเดียวกับประเทศไทยที่มีฤดูกาลของไข้หวัดใหญ่ปีละสองครั้ง คือ ช่วงฤดูฝน (ระหว่างเดือนมิถุนายนถึงสิงหาคม) และช่วงฤดูหนาว (ระหว่างเดือนตุลาคมถึงเดือนกุมภาพันธ์)⁽⁶⁾

กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทยเริ่มนโยบายให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 โดยเริ่มให้ในกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์ก่อน ต่อมาในปี พ.ศ. 2551 จึงเริ่มให้ในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ผู้สูงอายุ ผู้มีโรคประจำตัวเรื้อรังและในปี พ.ศ. 2553 ได้เริ่มให้วัคซีนในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์และเด็กเล็กอายุ 6-35 เดือน⁽⁷⁾ การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลและการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนในกลุ่มผู้สูงอายุในประเทศไทยมีอยู่หลายรายงาน แต่ก็ยังขาดข้อมูลในอีกหลายแง่มุมซึ่งมีความจำเป็นต่อการพิจารณานโยบายการใช้วัคซีนของประเทศ

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาระดับของภูมิคุ้มกันต่อไข้หวัดใหญ่ที่สามารถป้องกันโรคได้ในผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไปในจังหวัดนครพนม

วิธีการศึกษา

ผู้วิจัยได้จัดทำโครงการศึกษาเชิงสังเกตถึงประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปในจังหวัดนครพนม โดยทำการเฝ้าติดตามอาสาสมัครจำนวน 3,220 คน ทุกสัปดาห์ เป็นเวลาสองปี ในโครงการนี้ได้มีการศึกษาย่อยเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลง

ของระดับแอนติบอดี ในอาสาสมัคร 384 คน ได้รับการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ จะถูกเจาะเลือดเป็นระยะ การวิเคราะห์ข้อมูลของอาสาสมัครกลุ่มนี้ ทำโดยการเจาะเลือดครั้งแรกเพื่อเก็บไว้เป็นตัวอย่างเปรียบเทียบ (prevaccination blood) ก่อนที่จะฉีดวัคซีนประจำปี พ.ศ. 2558 ซึ่งประกอบด้วยไวรัสสามสายพันธุ์ คือ A/California/7/2009 (H1N1), A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) และ B/Phuket/3073/2013 และอาสาสมัครจะถูกเจาะเลือดครั้งที่สอง ในวันที่ 28 (หรือหนึ่งเดือนหลังได้รับวัคซีน) ครั้งที่สามในวันที่ 180 (6 เดือนหลังได้รับวัคซีน) และครั้งที่สี่ วันที่ 360 (1 ปีหลังได้รับวัคซีน) และในครั้งนี้อาสาสมัครจะได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เป็นครั้งที่ 2 ประจำปี พ.ศ. 2559 เป็น ไวรัสสามสายพันธุ์ คือ A/California/7/2009 (H1N1), A/Hong Kong/4801/2014(H3N2) และ B/Brisbane/60/2008 และเก็บเลือดครั้งที่ห้า ในวันที่ 28 หลังได้รับวัคซีนเข็มที่สอง ตัวอย่างเลือดจะถูกนำไปยังสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข (สวส) เพื่อตรวจหาระดับ HI antibody ทั้งนี้สายพันธุ์ของไวรัสที่ใช้เป็นแอนติเจนทดสอบได้ถูกเปลี่ยนให้ตรงตามสายพันธุ์ในวัคซีนที่ฉีดให้อาสาสมัครในทั้งสองปี ความเข้มข้นสุดท้ายของแอนติเจนที่ใช้ในการทดสอบคือ 4 hemagglutination units (HAU) และใช้เม็ดเลือดแดงห่านในการทำปฏิกิริยา

ในผู้รับวัคซีนที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ดีจะต้องมี seroconversion เกิดขึ้น “seroconversion” หมายถึงมีระดับแอนติบอดีเพิ่มขึ้นอย่างสำคัญเมื่อเทียบกับระดับที่มีอยู่ก่อน

ได้รับวัคซีน ในกรณีที่ซีรัมก่อนรับวัคซีนมีค่าแอนติบอดีไตเตอร์ <10 การมี seroconversion คือมีแอนติบอดีไตเตอร์หลังรับวัคซีนเพิ่มขึ้นเป็น ≥ 40 แต่ถ้าก่อนรับวัคซีนมีแอนติบอดีอยู่ก่อนแล้วเช่นมีแอนติบอดีไตเตอร์เท่ากับ 20 การมี seroconversion คือมีค่า แอนติบอดีไตเตอร์ภายหลังฉีดวัคซีน ≥ 80 คือ การมีแอนติบอดีไตเตอร์เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับสี่เท่านั่นเอง การตรวจวัดการสร้างแอนติบอดีตอบสนองต่อวัคซีนจะเจาะเลือดสองครั้ง ครั้งแรกก่อนรับวัคซีน และครั้งที่สองคือช่วงเวลา 21-28 วัน ภายหลังได้รับวัคซีน ศัพท์อีกคำหนึ่งคือคำว่า seroprotection หมายถึงซีรัมมีแอนติบอดีในระดับสูงพอที่จะคุ้มกันโรคได้ ซึ่งอนุมานว่าคือแอนติบอดีไตเตอร์ ≥ 40

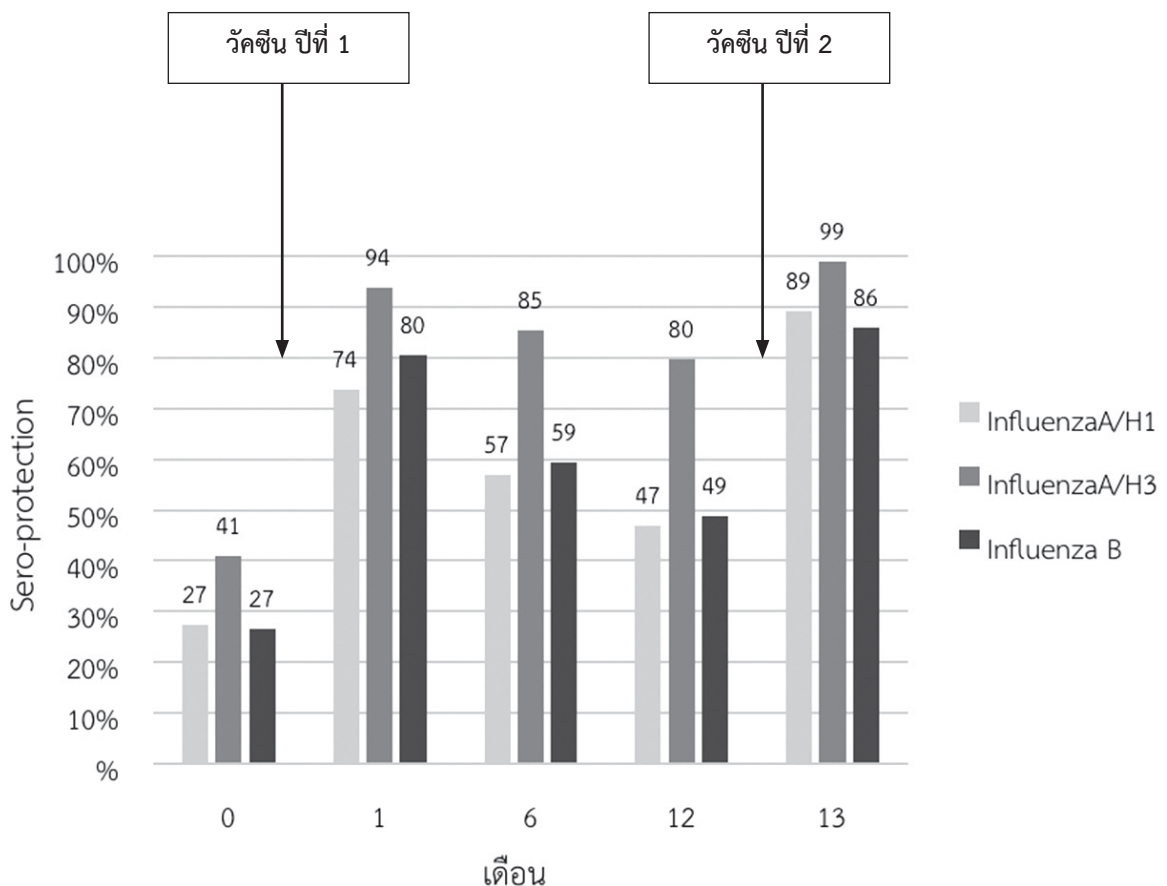
ผลการศึกษา

อาสาสมัครที่เข้าโครงการ 384 คน ได้รับการเจาะเลือดครั้งที่สอง 382 คน (99.5%) ครั้งที่สาม 377 คน (98.2%) ครั้งที่สี่ 373 คน (97.1%) ครั้งที่ห้า 373 คน (97.1%) หลังได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่เป็นครั้งที่ 2 ประจำปี พ.ศ. 2559 อาสาสมัครมีอายุเฉลี่ย 71 ปี (ช่วงอายุ 68-76 ปี) เป็นเพศหญิง 244 คน (63%) ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน 169 คน (44%)

ผลการสร้างแอนติบอดีตอบสนองต่อวัคซีนไข้หวัดใหญ่ พบว่า ก่อนการฉีดวัคซีน อาสาสมัครมีแอนติบอดีในระดับที่คุ้มกันโรคได้ (seroprotection) อยู่บ้างแล้ว คือ ต่อเชื้อ A/H1N1 ร้อยละ 27 เชื้อ A/H3N2 ร้อยละ 41 เชื้อ B ร้อยละ 27

หลังฉีด พบว่าอาสาสมัครผู้สูงอายุมีการตอบสนองต่อวัคซีนในระดับดีมาก โดยเฉพาะ ต่อเชื้อ A/H3N2 ซึ่งที่ 1 เดือนหลังฉีดวัคซีน พบแอนติบอดีในระดับที่คุ้มกันโรคได้ สูงถึง 94% และ ลดลงไปที่ 85% และ 80% เมื่อเวลาผ่านไป 6 เดือน และ 12 เดือน ตามลำดับ ไวรัสสายพันธุ์ที่กระตุ้นแอนติบอดีได้สูงรองลงมา คือไวรัสไข้หวัดใหญ่ไทย บี โดยพบ seroprotection 80% ในเดือนที่ 1 และลดลงมาเหลือ 59% และ 49% ในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 ตามลำดับ เชื้อ A/H1N1 กระตุ้นแอนติบอดี

ในระดับที่ป้องกันโรคได้ต่ำที่สุด คือ พบ 74% ในเดือนที่ 1 และลดลงมาเหลือ 57% และ 47% ในเดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 ตามลำดับ (รูปที่ 1) จากการวิเคราะห์พบว่า % seroprotection ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุก 6 เดือน และเกิดกับทุกสายพันธุ์ (McNemar's test ; $p < 0.01$) และยังพบว่า % seroprotection ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยเชื้อ A/H3N2 จะสูงกว่าสายพันธุ์อื่นในทุกช่วงเวลาที่ทำการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (McNemar's test ; $p < 0.05$)



รูปที่ 1 % seroprotection ที่พบในอาสาสมัครภายหลังการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์

- Influenza A/H1** = A/California/7/2009 (H1N1pdm09) ในเดือนที่ 0, 1, 6, 12 และ 13 (1 เดือน หลังได้รับวัคซีน ปีที่ 2)
- Influenza A/H3** = A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) ในเดือนที่ 0, 1, 6 and 12,
= A/H3Hongkong = A/Hong Kong/4801/2014 ในเดือนที่ 13 (1 เดือน หลังได้รับวัคซีน ปีที่ 2)
- Influenza B** = B/Phuket/3073/2013 ในเดือนที่ 0, 1, 6 และ 12,
= B/Brisbane = B/Brisbane/60/2008-like ในเดือนที่ 13 (1 เดือน หลังได้รับวัคซีน ปีที่ 2)

ในการศึกษาถึงความสามารถในการสร้างแอนติบอดีในระดับที่ป้องกันโรคได้ในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนมาแล้ว พบว่าหลังฉีดวัคซีนเข็มที่สองได้ 1 เดือนอาสาสมัครมี % seroprotection สูงขึ้นกว่าเดิมทุกตัว ต่อ A/H3N2 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ใหม่ในระดับสูง ไม่แตกต่างจากเมื่อรับวัคซีนเข็มแรกได้ 1 เดือน คือ สูงถึง 99% ส่วน % seroprotection ต่อเชื้อไข้หวัดใหญ่ไทย ปี ซึ่งเป็นสายพันธุ์ใหม่เช่นกัน พบได้ 86% และต่อเชื้อ A/H1N1 ซึ่งเป็นสายพันธุ์เดิม พบ seroprotection 89%

อภิปรายผล

การศึกษาเกี่ยวกับการสร้างแอนติบอดีตอบสนองต่อวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในอาสาสมัครในจังหวัดนครพนม ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป

แสดงให้เห็นว่า ผู้สูงอายุมีความสามารถในการสร้างแอนติบอดีได้ดี ที่เวลา 1 เดือนภายหลังวัคซีนเข็มแรกพบว่า % seroprotection เพิ่มขึ้น 2.2-2.9 เท่าเมื่อเทียบกับ baseline level (27% เพิ่มขึ้นเป็น 74% สำหรับเชื้อ H1N1pdm; 41% เพิ่มขึ้นเป็น 94% สำหรับเชื้อ H3N2 และ 27% เพิ่มขึ้นเป็น 80% สำหรับเชื้อไทย ปี) แต่ที่เวลา 1 เดือนภายหลังวัคซีนเข็มที่ 2 ไม่มีเชื้อสายพันธุ์ใดเลยที่กระตุ้น % seroprotection ได้มากเกิน 2 เท่าเมื่อเทียบกับค่า % seroprotection ในเลือดที่เจาะในเดือนที่ 12 แสดงว่าระดับแอนติบอดีที่อาสาสมัครสามารถสร้างได้ขึ้นอยู่กับระดับแอนติบอดีที่มีอยู่ก่อนฉีดวัคซีนระดับแอนติบอดีที่สามารถป้องกันโรคได้ทั้ง % seroprotection ข้อมูลนี้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อนโยบายการบริหารจัดการด้านเวลาที่เหมาะสมเริ่มฉีดวัคซีนให้กลุ่มผู้สูงอายุชาวไทย ฤดูกาลการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทยจะเริ่มในฤดูฝน ระหว่างเดือนมิถุนายนถึงสิงหาคมเป็นช่วงที่พบผู้ป่วยมากที่สุด จึงควรรณรงค์ให้วัคซีนแก่ผู้สูงอายุ ตั้งแต่ต้นเดือนพฤษภาคมในแต่ละปี

เมื่อพิจารณาถึงความสามารถของเชื้อแต่ละสายพันธุ์ในการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดี การศึกษานี้พบว่า เชื้อสายพันธุ์ A/H3N2 กระตุ้นการสร้างแอนติบอดีได้ดีที่สุดตลอดเวลาที่ทำการศึกษาติดตาม แต่การศึกษาในประเทศไทยเมื่อ 18 ปีที่ผ่านมา⁽⁸⁾ พบว่าเชื้อ A/H1N1 กระตุ้นการสร้างแอนติบอดีได้ดีที่สุด ระดับของแอนติบอดีที่สร้างขึ้นและการคงอยู่ของแอนติบอดีหลังจากได้รับวัคซีนมีลักษณะใกล้เคียงกับที่พบในการศึกษานี้ซึ่งแสดงว่าความสามารถในการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของแต่ละไทยปีด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA, et al. 2011. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 378:1917-30.
2. Thompson WW, Comanor L, Shay DK. 2006. Epidemiology of seasonal influenza: use of surveillance data and statistical models to estimate the burden of disease. *The Journal of infectious diseases*.194:82-91.
3. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. 2010. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *The Cochrane database of systematic reviews*. (2):1-205.
4. Young B, Zhao X, Cook AR, Parry CM, Wilder-Smith A, MC IC. 2017. Do antibody responses to the influenza vaccine persist year-round in the elderly? A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 35:212-21.
5. National Advisory Committee on Immunization (NACI). 2006. Statement on influenza vaccination for 2006-2007 season: An advisory Committee statement (ACS). *Canada Communicable Disease Report*. 32:1-27
6. Chittaganpitch M, Supawat K, Olsen SJ, Waicharoen S, Patthamadilok S, Yingyong T, et al. 2012. Influenza viruses in Thailand: 7 years of sentinel surveillance data, 2004–2010. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 6:276-83.
7. Owusu JT, Prapasiri P, Ditsungnoen D, Leetongin G, Yoocharoen P, Rattanayot J, et al. 2015. Seasonal influenza vaccine coverage among high-risk populations in Thailand, 2010-2012. *Vaccine*. 33:742-7.
8. Praditsuwan R, Assantachai P, Wasi C, Puthavatana P, Kositanont U. 2005. The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 88:256-64.