ความก้าวหน้าของการป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ด้วยวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71

Advances in the Prevention of Hand, Foot, and Mouth Disease Using Enterovirus 71 Vaccine

รศ.ดร.ภก. ธีรัตถ์ เหลืองมั่นคง
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม: เมื่อศึกษาบทความนี้จบแล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายการระบาด กลไกการเกิดโรค อาการ และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากโรคมือ เท้า ปากได้อย่างถูกต้อง
2. ระบุประสิทธิผล ความปลอดภัย และแนวทางการบริหารวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 พร้อมทั้งนำข้อมูลไปประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติได้อย่างเหมาะสม

บทคัดย่อ

โรคมือ เท้า ปาก (Hand, Foot, and Mouth Disease; HFMD) เป็นโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเอนเทอโรไวรัสหลายชนิด พบบ่อยในเด็กเล็กแต่ส่วนมากจะทำให้เกิดอาการที่ไม่รุนแรง เช่น มีไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร มีตุ่มน้ำใสหรือผื่นแดงที่ฝ่ามือและฝ่าเท้า มีแผลในเยื่อบุช่องปาก แม้ว่าอาการเหล่านี้จะหายได้เองในผู้ติดเชื้อส่วนมาก แต่ยังมีบางรายซึ่งเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงทางระบบประสาทและระบบหัวใจและหลอดเลือด จนอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ โดยพบว่าภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมักสัมพันธ์กับการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสสายพันธุ์ 71 (EV71) ในปัจจุบันมีวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ซึ่งเป็นวัคซีนชนิดเชื้อตายที่ผลิตจากการเพาะเลี้ยงในเซลล์มนุษย์และสามารถใช้เพื่อป้องกันโรคและภาวะแทรกซ้อนได้ ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 พบว่าวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ให้ประสิทธิผลในการป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ที่เกิดจากเชื้อ EV71 ได้มากกว่าร้อยละ 97 รวมถึงวัคซีนยังสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรงและการเสียชีวิตได้อย่างชัดเจนอีกด้วย ส่วนข้อมูลหลังเริ่มใช้จริงในท้องตลาดพบว่าวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 สามารถป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ที่เกิดจากเชื้อ EV71 ได้มากกว่าร้อยละ 89 โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่อยู่ในระดับที่ไม่รุนแรง เช่น มีไข้ต่ำหรืออาการปวดบริเวณที่ฉีด ทั้งนี้สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทยแนะนำให้ฉีดวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ในเด็กตั้งแต่อายุ 6 เดือน จนถึงก่อนอายุ 6 ปี (71 เดือน) เพื่อกระตุ้นระดับภูมิคุ้มกันในช่วงวัยที่มีความเสี่ยงสูงสุด โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อจำนวน 2 เข็ม เข็มที่สองห่างจากเข็มแรกอย่างน้อย 1 เดือน

คำสำคัญ

โรคมือ เท้า ปาก, วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71

ข้อมูลทั่วไปของโรคมือ เท้า ปาก

โรคมือ เท้า ปาก (Hand, Foot, and Mouth Disease หรือ HFMD) เป็นโรคติดเชื้อไวรัสที่พบได้บ่อยและเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในกลุ่มเด็กเล็ก โดยเฉพาะเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี โรคนี้มีสาเหตุหลักมาจากการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส (enterovirus) ซึ่งสายพันธุ์ที่เป็นสาเหตุของการก่อโรคบ่อย คือ coxsackievirus A6 (CVA6), A10 (CVA10), A16 (CVA16) และ enterovirus 71 (EV71)[1] โรคมือ เท้า ปาก สามารถแพร่กระจายได้อย่างรวดเร็วผ่านการรับเชื้อจากระบบทางเดินอาหาร รวมถึงการสัมผัสโดยตรงและโดยอ้อมกับสารคัดหลั่ง น้ำลาย น้ำมูก น้ำจากตุ่มพอง หรืออุจจาระ ผู้ที่ติดเชื้อส่วนใหญ่จะมีอาการเพียง

เล็กน้อยและสามารถหายได้เอง การดูแลผู้ป่วยเหล่านี้จึงเป็นเพียงการรักษาตามอาการเท่านั้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงทางระบบประสาท เช่น ก้านสมองอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ จนอาจนำไปสู่ภาวะระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว ปอดบวมน้ำ หรือหัวใจล้มเหลว และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ โดยในปัจจุบันยังไม่มียาต้านไวรัสที่จำเพาะเจาะจงสำหรับการรักษา[1-4]

การระบาด

ในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก พบการระบาดครั้งใหญ่ของโรคมือ เท้า ปาก เป็นระลอก แสดงให้เห็นถึงการเป็นโรคประจำถิ่น โดยในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมาพบการระบาดรุนแรงที่ส่งผลให้มีผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตจำนวนมากในหลายประเทศ[2-5] เช่น การระบาดใหญ่ในไต้หวันเมื่อปี พ.ศ. 2541 และ 2543 การระบาดหลายครั้งในสิงคโปร์ระหว่างปี พ.ศ. 2543-2551 ตลอดจนการระบาดครั้งประวัติศาสตร์ในสาธารณรัฐประชาชนจีนช่วงปี พ.ศ. 2551-2558 ซึ่งพบรายงานผู้ป่วยสูงถึง 13.7 ล้านราย โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วยอาการรุนแรง 123,261 ราย และมีผู้เสียชีวิต 3,322 ราย[3] นอกจากนี้ยังพบข้อมูลการระบาดของโรคมือ เท้า ปาก ในภูมิภาคอื่น ๆ ทั่วโลกอีกเป็นระยะ

สำหรับในประเทศไทย โรคมือ เท้า ปาก เป็นโรคติดเชื้อที่มีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องและเป็นปัญหาที่ต้องเฝ้าระวัง ข้อมูลจากระบบเฝ้าระวังโรคดิจิทัล กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค รายงานภาพรวมสถานการณ์ของโรคมือ เท้า ปาก ในประเทศไทยช่วง พ.ศ. 2559-2568 พบจำนวนผู้ป่วยมีความผันผวนในแต่ละปี โดยมีตั้งแต่ประมาณ 19,000 ถึงกว่า 115,000 รายต่อปี (เฉลี่ยประมาณ 70,000 รายต่อปี) ข้อมูลจากห้องปฏิบัติการพบว่า coxsackievirus เป็นเชื้อที่ทำให้เกิดโรคประมาณร้อยละ 72 การระบาดในประเทศไทยมักเกิดขึ้นสัมพันธ์กับฤดูกาล โดยจะพบอุบัติการณ์ของโรคสูงขึ้นอย่างชัดเจนในช่วงกลางปีซึ่งเป็นฤดูฝน[6,7] พื้นที่ที่มีการแพร่กระจายของเชื้อโรคสูงมักเป็นสถานที่ที่มีการรวมตัวของเด็กจำนวนมาก สำหรับสายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในประเทศไทย คือ EV71 สายพันธุ์ย่อย B5 และ C4 (โดยเฉพาะสายพันธุ์ย่อย C4a) โดยการระบาดของสองสายพันธุ์ย่อยนี้คิดเป็นประมาณร้อยละ 10-30 ของผู้ที่ติดเชื้อในกลุ่มเอนเทอโรไวรัสทั้งหมด[3,7,8]

พยาธิสภาพและอาการ

เอนเทอโรไวรัสซึ่งเป็นสาเหตุของโรคมือ เท้า ปาก อยู่ในวงศ์ Picornaviridae เป็นไวรัสชนิดอาร์เอ็นเอสายเดี่ยว (single-stranded RNA) ที่ไม่มีเปลือกหุ้ม (non-enveloped) มีความทนทานสูงต่อสภาพแวดล้อม แอลกอฮอล์และสบู่ จึงสามารถแพร่กระจายและก่อให้เกิดการระบาดเป็นวงกว้างได้ง่าย การรับเชื้อเข้าสู่ร่างกายมนุษย์จะเกิดขึ้นผ่านระบบทางเดินอาหารเป็นหลัก (fecal-oral route) นอกจากนี้ยังสามารถติดต่อจากการสัมผัสสารคัดหลั่งของผู้ป่วยทั้งทางตรงและทางอ้อม เช่น น้ำลาย น้ำมูก หรือของเหลวจากตุ่มพอง ตลอดจนการสัมผัสสิ่งแวดล้อม พื้นผิวห้อง ของใช้ หรือของเล่นที่ปนเปื้อนเชื้อจากอุจจาระ[1,2,9]

ไวรัสเข้าสู่ร่างกายผ่านทางช่องปากเพื่อเพิ่มจำนวนบริเวณคอหอย นอกจากนั้นเชื้อยังเดินทางผ่านระบบทางเดินอาหารลงสู่ลำไส้ และเข้าจับกับตัวรับบนเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ (enterocytes) เช่น SCARB2 (scavenger receptor class B, member 2) และ PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) ซึ่งการจับกับตัวรับจะจำเพาะกับแต่ละสายพันธุ์ หลังจากการยึดเกาะสำเร็จไวรัสจะเข้าสู่เซลล์และเริ่มกระบวนการจำลองตัวเองเพื่อเพิ่มปริมาณในเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้และเนื้อเยื่อน้ำเหลืองรอบ ๆ ก่อนที่จะกระจายเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต (viremia) ซึ่งเลือดจะทำหน้าที่เป็นพาหะพาเชื้อให้กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกายเพื่อเพิ่มจำนวนอีกครั้งจนเกิดพยาธิสภาพ โดยพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นตามอวัยวะต่าง ๆ จะนำไปสู่อาการจำเพาะของโรค ได้แก่ ตุ่มพอง

หรือแผลเปื่อยบริเวณเยื่อบุช่องปาก ตุ่มน้ำใสหรือผื่นแดงที่ขึ้นตามผิวหนังบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า รวมถึงอาจลุกลามเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง นำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น ก้านสมองอักเสบ หรือภาวะระบบหัวใจล้มเหลว[9]

โรคมือ เท้า ปาก มีระยะฟักตัวตั้งแต่ 2-7 วัน (เฉลี่ยประมาณ 3 ถึง 5 วัน) ภายหลังจากการรับเชื้อก่อนที่จะเริ่มแสดงอาการทางคลินิก ข้อมูลความรุนแรงหลังได้รับเชื้อจากการศึกษาในการระบาดครั้งใหญ่ของสาธารณรัฐประชาชนจีนช่วงปี พ.ศ. 2551-2555 พบว่าผู้ติดเชื้อร้อยละ 12.7 ไม่มีอาการ ส่วนอีกร้อยละ 86.2 เกิดอาการไม่รุนแรง โดยอาการในระยะเริ่มต้นของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ มีไข้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร และบางรายพบแผลเปื่อยในเยื่อบุช่องปากร่วมด้วย จากนั้นจะเริ่มปรากฏอาการทางผิวหนังที่เด่นชัดโดยเกิดตุ่มน้ำใส (papulovesicular rash) หรือผื่นนูนสีแดงบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า อาจพบการกระจายตัวของผื่นไปยังบริเวณข้อศอก แขน ขา หรือก้นได้ โดยอาการเหล่านี้มักไม่รุนแรงและสามารถทุเลาจนหายเป็นปกติได้เองภายใน 7 ถึง 10 วัน แต่ในระยะฟื้นตัว เชื้อไวรัสยังคงสามารถออกมาพร้อมกับอุจจาระได้นาน 4 ถึง 8 สัปดาห์ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการแพร่ระบาดอย่างต่อเนื่องในชุมชน โดยข้อมูลจากการศึกษานี้พบผู้ป่วยเพียงร้อยละ 1.1 ที่มีอาการรุนแรง และพบการเสียชีวิตร้อยละ 0.03[1,2,4]

<u>แนวทางการรักษา</u>

ในปัจจุบันยังไม่มียาต้านไวรัสที่มีความจำเพาะเจาะจงสำหรับกำจัดเชื้อเอนเทอโรไวรัส (ไม่ว่าจะเป็น EV71 หรือ coxsackievirus) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค แนวทางการดูแลรักษาที่ใช้กันทั่วไปในทางปฏิบัติสำหรับผู้ที่มีอาการไม่รุนแรงจึงเป็นการรักษาตามอาการ เช่น ใช้ยาลดไข้ ใช้ยาบรรเทาปวดเฉพาะที่ รวมถึงใช้ยาชาในช่องปาก ดูแลรักษาผิวหนังเพื่อป้องกันการติดเชื้อแทรกซ้อน[10]

สำหรับผู้ซึ่งมีอาการรุนแรงและมีสัญญาณของการขาดน้ำ อาจพิจารณาให้น้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ หากผู้ป่วยมีอาการแย่ลงหรือเริ่มมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท แพทย์จะจำกัดน้ำ ให้ยาขับปัสสาวะ ลดความดันในกะโหลกศีรษะ ให้ยากันชัก รวมทั้งพิจารณาใช้ intravenous immunoglobulin (IVIG) เพื่อช่วยลดการอักเสบและควบคุมปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันที่รุนแรง ทั้งนี้หากมีสัญญาณที่แสดงถึงการอักเสบของก้านสมอง ผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับยาขยายหลอดเลือดเพื่อควบคุมความดันโลหิตและติดตามการทำงานของหัวใจอย่างใกล้ชิด และหากผู้ป่วยทรุดลงจนเกิดภาวะระบบไหลเวียนโลหิตและปอดล้มเหลว แพทย์จะต้องหยุดยาขยายหลอดเลือดและเปลี่ยนไปใช้ยากระตุ้นการทำงานของหัวใจ (inotropic drugs) รวมถึงพิจารณาให้ IVIG และเตรียมพร้อมสำหรับการใส่เครื่องช่วยหายใจ[10-12]

<u>หลักการป้องกัน</u>

การจัดการสุขอนามัยอย่างถูกต้องและเหมาะสม ยังคงเป็นแนวทางที่สำคัญที่สุดในการป้องกันการระบาดของโรคมือ เท้า ปาก โดยเริ่มต้นจากการรักษาสุขอนามัยส่วนบุคคลอย่างเคร่งครัด ล้างมือด้วยสบู่และน้ำสะอาดอย่างสม่ำเสมอ เนื่องจากน้ำยาแอลกอฮอล์ทั่วไปไม่สามารถฆ่าเชื้อไวรัสกลุ่มนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เพื่อลดโอกาสการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสที่ติดต่อผ่านระบบทางเดินอาหารและการสัมผัส รักษาสุขอนามัยของสิ่งแวดล้อมรอบตัวโดยทำความสะอาดและฆ่าเชื้อ เช่น ใช้โซเดียมไฮโปคลอไรต์ที่เจือจางให้มีความเข้มข้นเหมาะสม ใช้งานภายในวันที่เตรียม เช็ดถูบนพื้นผิวสัมผัสต่าง ๆ ตลอดจนของใช้ส่วนตัวและของเล่นเด็กอย่างเข้มงวดและเป็นประจำ เพื่อกำจัดเชื้อไวรัสที่อาจปนเปื้อนจากสารคัดหลั่งหรืออุจจาระของผู้ป่วยและตกค้างอยู่ในสิ่งแวดล้อม นอกจากนี้ การคัดกรองและการแยกผู้ป่วยออกจากกลุ่มประชากรที่แข็งแรง ถือเป็นวิธีการสำคัญในการควบคุมไม่ให้โรคแพร่ระบาด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสถานที่ที่มีการรวมตัวของเด็กเล็กจำนวนมากและหนาแน่น เช่น โรงเรียนอนุบาล ศูนย์พัฒนา

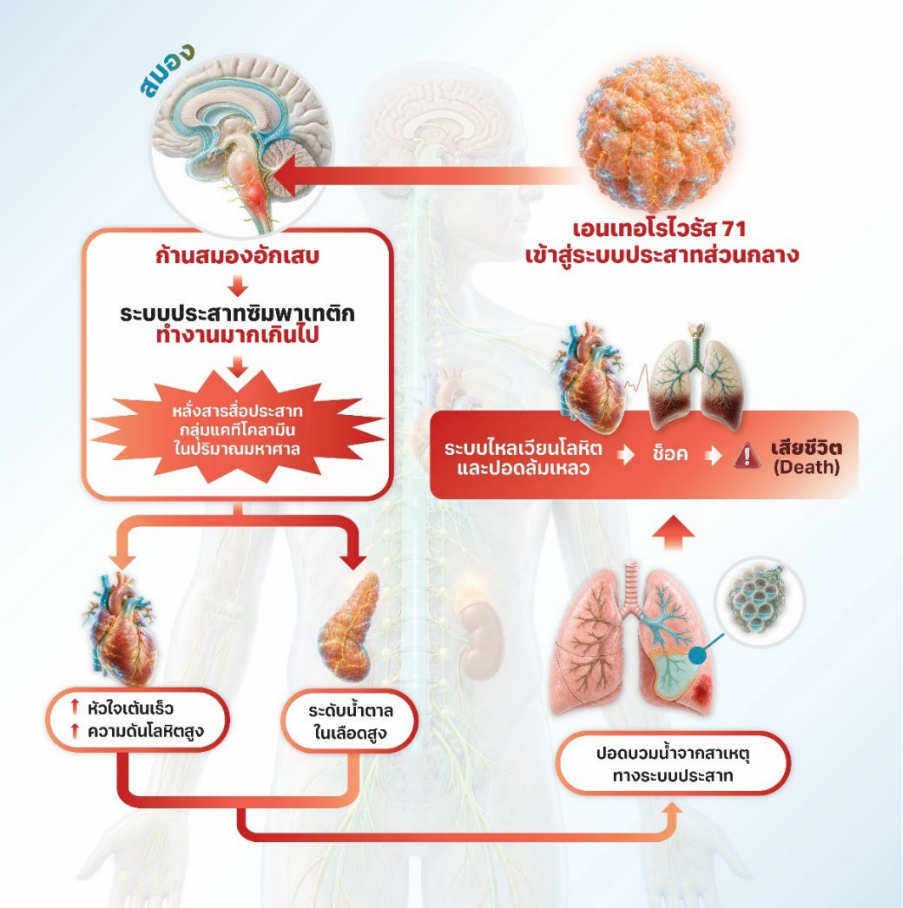
เด็กเล็ก หรือสถานรับเลี้ยงเด็ก เมื่อพบผู้ป่วยที่มีอาการเข้าข่าย จำเป็นต้องแยกตัวเด็กที่ติดเชื้อให้รักษาตัวอยู่ที่บ้านและงดการไปสถานศึกษาทันที[10,12] รวมทั้งในปัจจุบันยังมีการใช้วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 เพื่อป้องกันการติดเชื้อและภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากการติดเชื้อสายพันธุ์นี้

ภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการติดเชื้อ EV71

เนื่องจากเชื้อ EV71 ใช้ทั้งตัวรับ SCARB2 (พบในระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ไขสันหลัง ก้านสมอง) และ PSGL-1 (พบในเซลล์ของระบบภูมิคุ้ม เช่น leukocytes, dendritic cells, และ macrophages) ในการเข้าสู่เซลล์ ทำให้เชื้อ EV71 มีความสามารถในการกระจายเข้าสู่ระบบประสาทได้ผ่านสองช่องทาง ได้แก่ 1) ผ่านเส้นประสาทสมองโดยตรง (retrograde axonal transport) และ 2) ผ่านทางกระแสเลือดจากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน (hematogenous spreading) ดังนั้นเชื้อ EV71 จึงมีความสามารถในการลุกลามเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ดีกว่าสายพันธุ์อื่น ๆ เช่น CVA16 ซึ่งเข้าสู่เซลล์ผ่านตัวรับ SCARB2 โดยไม่ผ่านตัวรับ PSGL-1 ทำให้ CVA16 เข้าสู่เซลล์ในระบบส่วนกลางผ่านเส้นประสาทสมองโดยตรงได้เพียงกลไกเดียว[1]

เมื่อเชื้อ EV71 เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง จะกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของการทำงานในระบบภูมิคุ้มกันจนก่อให้เกิดการอักเสบในบริเวณที่มีการสะสมของไวรัส นำไปสู่อาการทางระบบประสาทที่รุนแรงซึ่งสัมพันธ์กับบริเวณของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ภาวะก้านสมองอักเสบ (brainstem encephalitis) เยื่อหุ้มสมองอักเสบแบบไร้เชื้อแบคทีเรีย (aseptic meningitis) ภาวะสมองและไขสันหลังอักเสบ (encephalomyelitis) รวมถึงภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงปวกเปียกเฉียบพลัน (acute flaccid paralysis) ส่งผลให้ผู้ป่วยแสดงอาการทางคลินิกที่ผิดปกติ เช่น ปวดศีรษะ กระสับกระส่าย มีอาการกระตุกของกล้ามเนื้อหรือมีระดับการรู้สึกตัวที่เปลี่ยนแปลงไป[9-11]

ลักษณะเฉพาะที่เด่นชัดของการติดเชื้อ EV71 ในระบบประสาทซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิต คือ การอักเสบของก้านสมองซึ่งเป็นศูนย์กลางควบคุมการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ การทำงานของระบบไหลเวียนโลหิต และการหายใจ โดยการอักเสบจะกระตุ้นให้ระบบประสาทซิมพาเทติกทำงานมากเกินไป (sympathetic hyperactivity) ทำให้ร่างกายหลั่งสารสื่อประสาทกลุ่มแคทีโคลามีนโดยเฉพาะอย่างยิ่ง epinephrine และ norepinephrine ออกมาในปริมาณมหาศาล (catecholamine storm) ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตอย่างรุนแรงและรวดเร็ว ผู้ป่วยจึงมีภาวะหัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง และระดับน้ำตาลในเลือดสูง นำไปสู่การเกิดภาวะปอดบวมน้ำจากสาเหตุทางระบบประสาท (neurogenic pulmonary edema) และภาวะเลือดออกในปอด เมื่อกลไกการชดเชยของร่างกายไม่สามารถทำงานเพื่อส่งเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ได้เพียงพอ ผู้ป่วยจึงเข้าสู่ภาวะระบบไหลเวียนโลหิตและปอดล้มเหลว (cardiopulmonary collapse) ตลอดจนภาวะช็อก ซึ่งเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้เสียชีวิต (รูปที่ 1)[9-11]



รูปที่ 1 การติดเชื้อ EV71 ในระบบประสาทและกลไกซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิต
(สร้างภาพด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator และ ChatGPT)

นอกจากความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตแบบเฉียบพลันและภาระค่าใช้จ่ายจากการรักษาพยาบาลจากภาวะแทรกซ้อนรุนแรงหลังการติดเชื้อ EV71 แล้ว ผู้ป่วยเด็กที่รอดชีวิตยังอาจเกิดความผิดปกติระยะยาวต่อระบบประสาทอันเป็นผลกระทบต่อเนื่องจากเนื้อเยื่อสมองที่เสียหายไป เช่น ภาวะชัก ความบกพร่องทางสติปัญญา ปัญหาด้านพัฒนาการและการเรียนรู้ที่ล่าช้า รวมถึงความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นในการเกิดโรคสมาธิสั้น โดยความผิดปกติเหล่านี้ไม่จำกัดอยู่เพียงในเด็กเท่านั้น แต่ยังส่งผลกระทบไปถึงครอบครัวที่ต้องดูแลใส่ใจเด็กทั้งในด้านสุขภาพ สังคม รวมถึงเศรษฐกิจ[1,4,10]

วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71

ลักษณะเฉพาะของวัคซีน

ปัจจุบันในประเทศไทยมีวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ชนิดเชื้อตายทั้งอนุภาค (inactivated whole EV71 vaccine) ที่พัฒนาจากสายพันธุ์ย่อย C4a ผลิตโดยใช้เทคโนโลยีการเพาะเลี้ยงในเซลล์มนุษย์ที่มีโครโมโซมปกติ (human diploid cell culture ชนิด KMB17) ซึ่งเป็นรูปแบบการผลิตวัคซีนที่ได้รับการยอมรับว่ามีความปลอดภัยสูงโดยไม่เกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์ที่เพาะเลี้ยง วัคซีนบรรจุอยู่ในกระบอกฉีดยาสำเร็จรูป (prefilled syringe) ขนาด 0.5 มิลลิลิตร ซึ่งประกอบด้วยแอนติเจนของเชื้อ EV71 จำนวน 100 ยูนิต มี aluminum hydroxide เป็นสารช่วยเสริมฤทธิ์ แนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อจำนวน 2 เข็ม เข็มที่สองฉีดห่าง

จากเข็มแรกเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน วัคซีนนี้ได้รับข้อบ่งใช้จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสำหรับกระตุ้นให้เกิดภูมิต้านทานเพื่อป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ที่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อ EV71 แต่ไม่สามารถใช้เพื่อป้องกันโรคมือ เท้า ปาก ที่มีสาเหตุจากเชื้อเอนเทอโรไวรัสชนิดอื่น ๆ[12]

ประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled ระยะที่ 3 ของวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ในสาธารณรัฐประชาชนจีนที่เผยแพร่เมื่อปี พ.ศ. 2557 ศึกษาในกลุ่มเด็กสุขภาพดีอายุ 6 ถึง 71 เดือน (อายุเฉลี่ย 23.7 เดือน) จำนวนรวม 12,000 ราย ติดตามเป็นระยะเวลา 11 เดือนซึ่งเป็นช่วงที่ครอบคลุมฤดูกาลระบาดสูงสุด 2 รอบ พบว่ากลุ่มที่ได้รับการฉีดวัคซีน มีการติดโรคมือ เท้า ปาก จากเชื้อ EV71 จำนวน 4 จาก 6,000 ราย (ไม่มีเด็กที่เสียชีวิต) ส่วนกลุ่มเปรียบเทียบที่ได้รับยาหลอกพบการติดเชื้อจำนวน 151 จาก 6,000 ราย (มี 1 รายที่เสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของโรคมือ เท้า ปาก) คิดเป็นประสิทธิผลของวัคซีน (vaccine efficacy) เท่ากับร้อยละ 97.4 (95% confidence interval [CI], 92.9 - 99.0) และเมื่อวิเคราะห์เป็นกลุ่มช่วงอายุ พบว่าประสิทธิผลของวัคซีนในเด็กช่วงอายุ 6-23 เดือน คิดเป็นร้อยละ 97.9 (91.4 - 99.5) ส่วนช่วงอายุ 23-72 เดือน วัคซีนมีประสิทธิผลคิดเป็นร้อยละ 96.5 (85.6 - 99.1) สำหรับการติดเชื้อโรคมือ เท้า ปากจากเชื้อ coxsackievirus A16 และเอนเทอโรไวรัสชนิดอื่น ๆ พบประสิทธิผลของวัคซีนคิดเป็นร้อยละ 11.1 (−30.8 - 39.6) และ 17.2 (-6.0 - 35.8) ตามลำดับ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลที่ชัดเจนของวัคซีนชนิดนี้ต่อการติดเชื้อ EV71 แต่วัคซีนไม่ได้มีประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสอื่น ๆ ด้านความปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมักเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง โดยอาการที่พบในกลุ่มซึ่งได้รับวัคซีนมากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ คือ มีไข้ พบร้อยละ 41.6 (ยาหลอก พบร้อยละ 35.2) และอาการผิดปกติบริเวณที่ฉีดยา ได้แก่ เจ็บ แดง ปวด พบร้อยละ 5.9 (ยาหลอก พบร้อยละ 2.3)[13]

การศึกษาของวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 แบบ open-label ระยะที่ 4 ในสาธารณรัฐประชาชนจีน ซึ่งเป็นการศึกษาหลังใช้วัคซีนในท้องตลาด (postmarketing, real-world effectiveness) ในกลุ่มตัวอย่าง 155,995 รายที่มีอายุ 6 ถึง 71 เดือน ติดตามผลเป็นเวลา 14 เดือนนับตั้งแต่หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนจำนวน 40,724 ราย วัคซีนแสดงประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อ EV71 ที่ร้อยละ 89.7 (24.0 – 98.6) และมีประสิทธิผลในการป้องกันการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ EV71 ได้ร้อยละ 88.0 (11.4 – 98.4) รวมถึงมีประสิทธิผลในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากเชื้อ EV71 คิดเป็นร้อยละ 100[14]

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและผลในระยะยาว

การศึกษาในเขตปกครองตนเองกว่างซีจ้วง สาธารณรัฐประชาชนจีน โดยใช้ผู้ป่วยกลุ่มเดียวกับการศึกษาระยะที่ 3 ที่เผยแพร่เมื่อปี พ.ศ. 2557[13] พบว่าหลังให้วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 และติดตามผลเป็นระยะเวลาประมาณ 2 ปี การตอบสนองต่อวัคซีน (seroconversion) ซึ่งวัดโดยเปรียบเทียบปริมาณแอนติบอดีต่อเชื้อ EV71 ในเลือดช่วงก่อนและหลังได้รับวัคซีน พบว่าเด็กที่ได้รับวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 มีอัตราตอบสนองร้อยละ 100 เมื่อตรวจวัดที่ 56 วัน หลังได้รับวัคซีนเข็มแรก และเมื่อติดตามผลต่อเนื่องไปจนถึง 720 วัน พบว่ายังมีอัตราตอบสนองคิดเป็นร้อยละ 98.1 อีกด้วย การคงอยู่ของแอนติบอดีแสดงให้เห็นผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนแบบ humoral immunity การศึกษานี้ยังพบว่าวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันแบบ cell-mediated immunity ซึ่งสัมพันธ์กับการสร้างภูมิคุ้มกันในระยะยาวได้อีกด้วย โดยที่ระยะเวลา 720 วันหลังฉีดวัคซีน พบว่าหลังได้รับการกระตุ้นด้วยโปรตีนจากเชื้อ EV71 ปริมาณสาร interferon-gamma (IFN-γ) และ interleukin-4 (IL-

4) ที่สร้างขึ้นโดยเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell ของผู้ที่ได้รับวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 มีปริมาณมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีน ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกับประสิทธิผลของวัคซีนทั้งในระยะสั้นและระยะยาว[15]

การศึกษาในเขตปกครองตนเองกว่างซีจ้วงนี้ยังทำการทดสอบความสามารถในการสร้างแอนติบอดีต่อเชื้อ EV71 สายพันธุ์อื่น ๆ (cross-neutralization activity test) อีกด้วย โดยผลการทดสอบพบว่าวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ที่พัฒนาจากสายพันธุ์ย่อย C4 สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีต่อเชื้อ EV71 สายพันธุ์เด่นส่วนใหญ่จากทั้งหมด 9 สายพันธุ์ย่อยที่พบการระบาดในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก ได้แก่ A, B3, B4, B5, C1, C2, C3, C4 และ C5 สะท้อนถึงประสิทธิผลของวัคซีนซึ่งครอบคลุมสายพันธุ์ B5 และ C4 ซึ่งเป็นสายพันธุ์หลักที่พบการระบาดมากในประเทศไทย[15]

ข้อมูลการระบาดหลังการนำวัคซีนมาใช้

ข้อมูลจากการศึกษาในมณฑลเจ้อเจียง สาธารณรัฐประชาชนจีน พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อ EV71 ในช่วงปี พ.ศ. 2553-2559 จำนวน 14,498 ราย แต่หลังเริ่มต้นใช้วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ตั้งแต่ พ.ศ. 2559 จนถึง พ.ศ. 2564 พบการติดเชื้อ EV71 จำนวน 2,503 ราย คิดเป็นการลดลงร้อยละ 73.43 แสดงถึงประสิทธิผลที่ชัดเจนในการป้องกันการติดเชื้อ EV71[16] ส่วนการศึกษาโดยใช้ข้อมูลจาก Chinese Center for Disease Control and Prevention ในช่วงปี พ.ศ. 2556 – 2562 พบว่าหลังเริ่มใช้วัคซีนใน พ.ศ. 2559 พบสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงลดลงร้อยละ 60.7 การติดเชื้อโรคมือ เท้า ปาก จาก EV71 ลดลงร้อยละ 28.3 อัตราการเจ็บป่วยวิกฤตลดลงร้อยละ 62.20 และอัตราการเสียชีวิตจากโรคมือ เท้า ปาก ลดลงร้อยละ 83.78[17] แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ต่อระดับชุมชน อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการระบาดที่เฉพาะต่อเชื้อ EV71 ในประเทศไทยหลังเริ่มใช้วัคซีนตั้งแต่ พ.ศ. 2565

คำแนะนำการให้วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ในประเทศไทย

วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ได้รับการอนุมัติและเริ่มนำมาใช้เป็นครั้งแรกในเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2565 โดยสมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย (Pediatric Infectious Disease Society of Thailand, PIDST) ได้พิจารณาบรรจุวัคซีนชนิดนี้ลงในตารางการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในเด็กและวัยรุ่นไทย ตั้งแต่ฉบับปี พ.ศ. 2566 โดยระบุให้วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 เป็นวัคซีนทางเลือก (optional vaccine) หรือวัคซีนเสริม ที่แพทย์สามารถพิจารณาให้เพื่อเสริมสร้างภูมิคุ้มกันเพิ่มเติมจากวัคซีนพื้นฐาน[18]

ช่วงอายุที่วัคซีนได้รับการอนุมัติและแนะนำให้ฉีด คือ กลุ่มเด็กเล็กตั้งแต่อายุ 6 เดือน ไปจนถึงก่อนอายุ 6 ปี (71 เดือน) โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อทั้งหมด 2 เข็ม ซึ่งเข็มที่ 2 ควรห่างจากเข็มแรกเป็นเวลา 1 เดือน โดยช่วงอายุของเด็กที่แนะนำสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ EV71 ที่ทารกได้รับจากมารดาจะค่อย ๆ ลดลงจนไม่สามารถตรวจพบได้เมื่อทารกมีอายุประมาณ 7 เดือน ประกอบกับข้อมูลความชุกของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่รุนแรงตลอดจนการเสียชีวิตซึ่งมักพบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มเด็กเล็กที่มีอายุต่ำกว่า 1 ปี (รูปที่ 2)[10,18-20]

รูปที่ 2 คำแนะนำการให้วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ในประเทศไทย
(สร้างภาพด้วยโปรแกรม Adobe Illustrator และ ChatGPT)

การให้วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 ร่วมกับวัคซีนอื่น

มีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 4 พบว่าวัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 สามารถให้ร่วมกับวัคซีนหัด-หัดเยอรมัน (MR vaccine) ได้อย่างปลอดภัย โดยพบว่าระดับภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นขึ้นนั้นไม่ได้ด้อยไปกว่าการแยกฉีด และไม่เพิ่มอัตราความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือผลข้างเคียงใด ๆ[21] ส่วนข้อมูลการศึกษาอย่างเป็นระบบสำหรับการให้ร่วมกับวัคซีนอื่น ๆ ในช่วงวัยที่แนะนำให้ได้รับวัคซีนยังมีค่อนข้างจำกัด แต่หากพิจารณาจากการที่วัคซีนเอนเทอโรไวรัส 71 เป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย การฉีดร่วมกับวัคซีนอื่นในวันเดียวกันหรือในช่วงเวลาที่แตกต่างกันตามความสะดวกจึงสามารถทำได้[22]

บทสรุป

โรคมือ เท้า ปาก ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อ EV71 เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญสำหรับประเทศไทย เนื่องจากเชื้อ EV71 สามารถกระจายตัวเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางและก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น ภาวะก้านสมองอักเสบและระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว ซึ่งอาจนำไปสู่ความบกพร่องทางพัฒนาการระยะยาวหรือการเสียชีวิตอย่างเฉียบพลัน ข้อมูลทางคลินิกและจากการใช้งานจริงแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของวัคซีนเอนเทอโรไวรัส EV71 ชนิดเชื้อตายในการกระตุ้นระดับภูมิคุ้มกัน ซึ่งสามารถลดอุบัติการณ์การติดเชื้อ อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ตลอดจนป้องกันภาวะแทรกซ้อนรุนแรงและการเสียชีวิตจากโรคมือ เท้า ปาก ซึ่งมีสาเหตุจากเชื้อ EV71 ได้ นอกจากนั้นข้อมูลด้านความปลอดภัยของวัคซีนยังอยู่ในเกณฑ์ที่ดีอีกด้วย อย่างไรก็ตามวัคซีนชนิดนี้ยังไม่สามารถป้องกันโรคมือ เท้า ปากซึ่งมีสาเหตุจากเชื้อกลุ่มอื่น ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Zhu P, Ji W, Li D, Li Z, Chen Y, Dai B, et al. Current status of hand-foot-and-mouth disease. J Biomed Sci. 2023;30(1):15.

2. Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. Lancet Infect Dis. 2010;10(11):778–90.

3. Puenpa J, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. The history of Enterovirus A71 outbreaks and molecular epidemiology in the Asia-Pacific region. J Biomed Sci. 2019;26(1):75.

4. Saguil A, Kane SF, Lauters R, Mercado MG. Hand-foot-and-mouth Disease: rapid evidence review. Am Fam Physician. 2019;100(7):408–14.

5. Ji T, Han T, Tan X, Zhu S, Yan D, Yang Q, et al. Surveillance, epidemiology, and pathogen spectrum of hand, foot, and mouth disease in mainland of China from 2008 to 2017. Biosafety and Health. 2019;1(1):32–40.

6. กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. สถานการณ์และผลการเฝ้าระวังเชื้อก่อโรคมือ เท้า ปาก [Internet]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค; 2026 [cited 2026 Aug 5]. Available from: https://www.facebook.com/photo?fbid=1399195982241221&set=a.309744487853048

7. Puenpa J, Saengdao N, Khanarat N, Korkong S, Chansaenroj J, Yorsaeng R, et al. Evolutionary and genetic recombination analyses of coxsackievirus A6 variants associated with hand, foot, and mouth disease outbreaks in Thailand between 2019 and 2022. Viruses. 2022;15(1).

8. Noisumdaeng P, Korkusol A, Prasertsopon J, Sangsiriwut K, Chokephaibulkit K, Mungaomklang A, et al. Longitudinal study on enterovirus A71 and coxsackievirus A16 genotype/subgenotype replacements in hand, foot and mouth disease patients in Thailand, 2000-2017. Int J Infect Dis. 2019;80:84–91.

9. Cox JA, Hiscox JA, Solomon T, Ooi MH, Ng LFP. Immunopathogenesis and virus-host interactions of Enterovirus 71 in patients with hand, foot and mouth disease. Front Microbiol. 2017;8:2249.

10. Esposito S, Principi N. Hand, foot and mouth disease: current knowledge on clinical manifestations, epidemiology, aetiology and prevention. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(3):391–8.

11. Hsia SH, Lin JJ, Chan OW, Lin TY. Cardiopulmonary failure in children infected with Enterovirus A71. J Biomed Sci. 2020;27(1):53.

12. Suppasittikulchai A, Takultacha S, Thubthawee P. Hand, foot and mouth disease and Enterovirus 71 vaccines. Thai Journal of Pharmacy Practice. 2024;16(4):971–83.

13. Li R, Liu L, Mo Z, Wang X, Xia J, Liang Z, et al. An inactivated Enterovirus 71 vaccine in healthy children. N Engl J Med. 2014;370(9):829–37.

14. Guan X, Che Y, Wei S, Li S, Zhao Z, Tong Y, et al. Effectiveness and safety of an inactivated Enterovirus 71 vaccine in children aged 6-71 months in a phase IV study. Clin Infect Dis. 2020;71(9):2421–7.

15. Liu L, Mo Z, Liang Z, Zhang Y, Li R, Ong KC, et al. Immunity and clinical efficacy of an inactivated Enterovirus 71 vaccine in healthy Chinese children: a report of further observations. BMC Med. 2015;13:226.

16. Wu H, Xue M, Wu C, Lu Q, Ding Z, Wang X, et al. Trend of hand, foot, and mouth disease from 2010 to 2021 and estimation of the reduction in Enterovirus 71 infection after vaccine use in Zhejiang Province, China. PLoS One. 2022;17(9):e0274421.

17. Hong J, Liu F, Qi H, Tu W, Ward MP, Ren M, et al. Changing epidemiology of hand, foot, and mouth disease in China, 2013-2019: a population-based study. Lancet Reg Health West Pac. 2022;20:100370.

18. สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย. ตารางการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในเด็กและวัยรุ่นไทย พ.ศ. 2569 [Internet]. 2569 [cited 2026 Aug 6]. Available from: https://www.pidst.or.th/A1627.html.

19. Puenpa J, Chansaenroj J, Auphimai C, Srimuan D, Thatsanathorn T, Poovorawan Y, et al. Neutralizing antibody against Enterovirus-A71 in Thai children: A longitudinal study from birth to age 4 years. Vaccine. 2020;38(48):7638–44.

20. Xu B, Wang J, Yan B, Xu C, Yin Q, Yang D. Global spatiotemporal transmission patterns of human enterovirus 71 from 1963 to 2019. Virus Evol. 2021;7(2):veab071.

21. Zhao Z, Liao Y, Li Y, Jiang G, Huang Z, Yang H, et al. Immunogenicity and safety of the inactivated enterovirus 71 vaccine administered concomitantly with the measles-rubella vaccine in infants aged 8 months in China: a noninferiority randomized controlled trial. Vaccine. 2022;40(33):4709–15.

22. Centers for Disease Control and Prevention. Timing and spacing of immunobiologics [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2024 Jul 24 [cited 2026 Aug 6]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-best-practices/timing-spacing-immunobiologics.html