

## การตอบสนองภูมิคุ้มกันต้านทานต่อวัคซีนกันไวรัสตับอักเสบบี ชนิดรีคอมบิแนนท์-ดีเอ็นเอ ในทารกแรกเกิด

ปรีชา เลหาคุณากร\*      จุฑาทิพย์ ไสมะบุตร\*  
เฉลิมวุฒิ เกิดคอนแฝก\*      อนันต์ ชารเวช\*  
ยง ภู่วรรณ\*\*      เสาวนีย์ จำเดิมเผด็จศึก\*\*

Laohakunakorn P, Somabutr C, Gerddonfag C, Tharavej A, Poovorawan Y, Chumdermpadetsuk S. Immunogenicity of recombinant DNA hepatitis B vaccine in healthy neonates. Chula Med J 1989 Jul;33(7): 531-534

*To study the immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in normal newborn, 34 healthy neonates were vaccinated with 5 mcg of recombinant DNA hepatitis B vaccine (Merk Sharp & Dolhm) at birth, 1 and 6 months of age. They were divided into 2 groups, 12 with and 22 without passive anti-HBs. The immunogenic responses were studied by radioimmunoassay method (Abott Kit) at month 0,1,4, and 7. After vaccination, anti-HBs were found in neonates without passive anti-HBs at month 1,4, and 7 in 18/22 (81%), 22/22 (100%) and 18/18 (100%). The geometric mean titers in infants with passive antibody at month 0,1,4 and 7 were 88.9, 67.5, 160.6 and 1505.2 mIU/ml. In infants without passive anti-HBs, the geometric mean titer after 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> does of vaccine were 6.0, 135.7 and 1482.5 mIU/ml. No serious or severe reaction were observed.*

*Our study showed that recombinant DNA hepatitis B vaccine produced satisfactory immune response in healthy neonates. This vaccine can be considered as an effective hepatitis B vaccine. The promise of unlimited supply at reasonable cost should brighten prospects for control of hepatitis B in this country and worldwide.*

Reprint request : Poovorawan Y, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 8, 1989.

\* โรงพยาบาลสมเด็จพระนเรศวรมหาราช อำเภอสรรคบุรี จังหวัดราชบุรี  
\*\* ภาควิชาการแพทย์ศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไวรัสตับอักเสบบี เป็นปัญหาที่สาธารณสุขสำคัญของประเทศไทย เพราะมีผู้เป็นพาหะในประชากรทั่วไปถึงร้อยละ 5-10<sup>(1)</sup> ไวรัสนี้ติดต่อจากมารดาสู่ทารกและจากเด็กสู่เด็กได้ การติดต่อจากมารดาสู่ทารกมีความสำคัญอย่างยิ่งในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ของทารกที่ได้รับเชื้อจะกลายเป็นพาหะโรคตลอดไป ประมาณร้อยละ 70-90<sup>(2-4)</sup> ซึ่งอาจทำให้เป็นโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง ตับแข็งและมะเร็งตับเมื่อโตขึ้นได้ ดังนั้นการป้องกันการติดเชื้อในทารกแรกเกิดจึงมีความสำคัญ ปัจจุบันความก้าวหน้าทางวิศวกรรมพันธุศาสตร์ได้เจริญขึ้นมาก จึงสามารถสร้างโปรตีนจากสิ่งมีชีวิตด้วยการรวมวิธี DNA recombinant วัคซีนชนิด recombinant DNA hepatitis B vaccine เป็นวัคซีนชนิดแรกที่ใช้ขบวนการดังกล่าว และสามารถนำมาใช้ในมนุษย์ได้อย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี 2529 เป็นต้นมา จากรายงานการศึกษาต่าง ๆ พบว่าวัคซีนชนิด recombinant DNA ในยีสต์สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้ และสามารถป้องกันการโรคในทารกแรกเกิดที่มารดาที่ตรวจพบ HBeAg<sup>(5-6)</sup> ในประเทศไทยมีข้อมูลการศึกษาการใช้ยีสต์วัคซีนในทารกแรกเกิดที่ให้แบบ 0,1 และ 6 เดือนน้อย คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการให้วัคซีนแก่ทารกแรกเกิดในประเทศไทยต่อไปในอนาคต

## วัสดุ

ได้ศึกษาในทารกแรกเกิดตลอดที่โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ฯ มีน้ำหนัก 2,500 กรัมขึ้นไป มีร่างกายแข็งแรงไม่เป็นโรคระบบต่าง ๆ จำนวน 40 ราย มารดาของเด็กทุกคนตรวจไม่พบ HBsAg และแข็งแรงดีตลอดระยะเวลาการตั้งครรภ์ ได้แบ่งทารกเป็น 2 กลุ่ม ตามผลการตรวจเลือดจะได้รับ antibody ส่งต่อจากมารดา และไม่ได้รับวัคซีน

ให้วัคซีน DNA recombinant yeast (HBVax II) ขนาด 5 mcg เข้ากล้ามเนื้อที่ขา (anterolateral thigh) ให้วัคซีนเข็มแรก ภายใน 24 ชั่วโมงหลังคลอด เผ่าคูอาการข้างเคียงหลังฉีดวัคซีนเข็มแรกในโรงพยาบาล และเข็มที่ 2,3 จากคำบอกเล่าของมารดา เมื่ออายุ 1 และ 6 เดือน

ตรวจหาระดับ anti-HBs เมื่อแรกคลอด อายุ 1,4 และ 7 เดือน

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจหา HBsAg ในมารดา ด้วยวิธี RPHA (reverse passive hemagglutination test) และ anti-HBs โดย radioimmuno assay (Abott laboratory, North Chicago

Illinois USA) anti-HBs วัดเป็นหน่วย mIU/ml และถือว่า มี seroconversion เมื่อสามารถวัดระดับได้มากกว่า 1 mIU/ml

ทารกที่ไม่ได้มารับการติดตามจนครบกำหนดเวลาที่วางไว้ในการศึกษาครั้งนี้จะถูกตัดออกและนำมาวิเคราะห์เฉพาะผู้ที่ติดตามครบเท่านั้น

## ผลการศึกษา

ได้ศึกษาทารกในจำนวน 40 ราย ในจำนวนนี้ 6 ราย ได้ขาดการติดต่อ ตั้งแต่เดือนที่ 1 ได้นำทารกมาวิเคราะห์ผล anti HBs ภายหลังฉีดวัคซีน จำนวน 34 ราย เป็นเพศชาย 17 ราย เพศหญิง 17 ราย มีน้ำหนักตัวเฉลี่ย 3091+337 กรัม

ทารกทั้ง 34 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 ตรวจพบภูมิต้านทานส่งต่อจากมารดา (passive antibody) จำนวน 12 ราย ตรวจพบ antibody ที่ถ่ายทอดจากมารดา มีค่าเฉลี่ย 88.9 mIU/ml

กลุ่มที่ 2 ตรวจไม่พบภูมิต้านทานส่งต่อจากมารดา จำนวน 22 ราย

ตรวจวัด Anti HBs หลังฉีดวัคซีนเข็มที่ 1,2 และ 3 ในเดือนที่ 1,4 และ 7 ในกลุ่มที่ 1 (มีภูมิต้านทานส่งต่อจากมารดา) เป็น 67.5,106.6 และ 1505.2 mIU/ml ตามลำดับ ในกลุ่มที่ 2 (ไม่มีภูมิต้านทานส่งต่อจากมารดา) ตรวจวัด anti HBs ได้ 6.0,135.7 และ 1482.5 mIU/ml ตารางที่ 1

การตอบสนองภูมิต้านทานโดยดู seroconversion rate ในทารกแรกคลอดกลุ่ม 2 ซึ่งตรวจไม่พบภูมิต้านทานส่งต่อจากมารดา หลังการฉีดครั้งที่ 1,2 และ 3 ตรวจพบว่ามี sero conversion ร้อยละ 81,100 และ 100 อย่างไรก็ตาม หลังการฉีดเข็มแรกทารกมี Anti HBs ระดับสูงพอที่จะป้องกันโรค 10 mIU/ml ได้ 6 ราย หลังเข็มที่ 2 มีทารกที่มีระดับ antibody ที่สูงพอป้องกันโรคถึงร้อยละ 10 mIU/ml เพียง 1 ราย การตอบสนองภูมิต้านทานแสดงในตารางที่ 2 ไม่พบอาการแทรกซ้อนรุนแรงในทารกที่ได้รับการฉีดวัคซีนทั้งหมด

## วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่า การให้ DNA recombinant yeast vaccine ขนาด 5 ไมโครกรัมเข้ากล้ามเนื้อ จำนวน 3 ครั้ง เมื่อแรกเกิดอายุ 1 และ 6 เดือน สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อไวรัสอักเสบบีในทารกแรกเกิดได้ดี ภูมิต้านทานส่งต่อจากมารดาไม่มีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันใน

**Table 1.** Age, Geometric mean anti HBs titer in infants vaccinated with yeast derived hepatitis B.

Anti HBs titres		Age (month)		
		1	4	7
Group I	Number	12	12	11
	GMT	67.5	160.6	1505.2
Group II	Number	22	21	18
	GMT	6.0	135.7	1482.5

**Table 2.** Seroconversion rate in neonates without passive transferred anti-HBs.

Seroconversion rate	Age (mos.)		
	1	4	7
Number of patients	18/22	22/22	18/18
percent age	81	100	100

ทารก จะเห็นว่าระดับภูมิคุ้มกันต้านทานในทารกทั้ง 2 กลุ่ม หลังกระตุ้นด้วยวัคซีนในเดือนที่ 6 แล้ว มีระดับไม่แตกต่างกัน การให้วัคซีนควรให้อย่างน้อยที่สุด 2 เข็ม และควรให้เข็มที่ 2 อีก 1 เดือนหลังเข็มแรก เนื่องจากหลังให้เข็มแรกแล้วยังมีทารกจำนวนมากที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าระดับป้องกันโรค หลังให้ 2 เข็มแล้วภูมิคุ้มกันจะอยู่ในระดับ 100-200 mIU/ml มีเพียงรายเดียวที่มีระดับต่ำกว่าภูมิคุ้มกันต้านทานในการป้องกันโรค ภูมิคุ้มกันดังกล่าวจะค่อย ๆ ลดลงและคาดว่าจะหมดไปในเวลา 2 ปี<sup>(7)</sup> ดังนั้นจึงจำเป็นต้องกระตุ้นในเดือนที่ 6 เป็นเข็มที่ 3 เพื่อให้ภูมิคุ้มกันอยู่สูงและนาน ภูมิคุ้มกันที่ได้จะมากกว่า 100 mIU/ml และเชื่อว่าภูมิคุ้มกันดังกล่าวอาจอยู่นานกว่า 15 ปี จึงจะลดลงมาในระดับที่ไม่สามารถป้องกันโรคได้<sup>(7)</sup> การกระตุ้นด้วยวัคซีนในปีที่ 5 ยังไม่มีข้อสรุปจะต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมอีก ในกรณีนี้เสี่ยงต่อโรค อาจจำเป็นต้องตรวจวัดภูมิคุ้มกันต้านทานในปีที่ 5 หรือกระตุ้นด้วยวัคซีนไปเลย

การศึกษาที่ผ่านมาถึงประสิทธิผลในการป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ในทารกแรกเกิดชนิดยีสต์โดยให้ร่วมกับ hepatitis B immune globulin เมื่อแรกเกิดและให้วัคซีน

ในเดือนที่ 0,1 และ 6 สามารถป้องกันได้อย่างมีประสิทธิภาพดี โดยลดอัตราการเป็นพาหะเรื้อรังในทารกที่คลอดจากมารดาที่ตรวจพบ HBeAg ลงเหลือเพียงร้อยละ 3.8 เมื่อเปรียบเทียบกับวัคซีนที่ทำจากพลาสมาในรายงานเดียวกันที่ได้ศึกษาช่วงก่อนแล้ว พบอัตราการเป็นพาหะร้อยละ 10.5-13.9<sup>(8)</sup> การศึกษาดังกล่าวไม่สามารถเปรียบเทียบทางสถิติกันได้ เพราะเป็นการศึกษาค้นและช่วงเวลาซึ่งอาจจะมีข้อแตกต่างกันได้ ยง กูวรวรรณ และคณะ<sup>(9)</sup> ได้ทำการศึกษาดังกล่าวถึงประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดยีสต์\* ในทารกแรกเกิดที่มารดาตรวจพบ HBeAg พบว่าเมื่อให้วัคซีนอย่างเดียวในเดือนที่ 0,1,2 และ 12 โดยให้วัคซีนเข็มแรกภายใน 12 ชั่วโมงสามารถลดอัตราการเป็นพาหะในทารกลงเหลือเพียงร้อยละ 3.4 และเมื่อให้ร่วมกับ hepatitis B immune globulin เมื่อแรกเกิด พบอัตราการเป็นพาหะเหลือน้อยกว่าร้อยละ 2 ดังนั้นจึงน่าจะมีการศึกษาถึงผลของวัคซีนป้องกัน โดยให้แบบ 0,1 และ 6 เดือนในกลุ่มที่เสี่ยงต่อโรค เช่นทารกที่คลอดจากมารดาเป็นพาหะ โดยให้วัคซีนอย่างเดียวเปรียบเทียบกับการให้ร่วมกับ HBIG เพื่อเป็นข้อมูลที่จะนำไปใช้กับประชากรอย่างแพร่หลายต่อไป

\* SmithKline vaccine

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าทารกแรกเกิดเมื่อติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แล้ว เกือบทั้งหมดจะเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี<sup>(2-4)</sup> และเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 4 ปี เมื่อติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะเป็นพาหะร้อยละ 28.6<sup>(10)</sup> ดังนั้นการป้องกันและกำจัดไวรัสตับอักเสบบี ให้หมดไปในอนาคต จึงควรมุ่งเน้นการให้การป้องกันทารกแรกเกิดทุกคนด้วยวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี โดยเฉพาะประเทศในแหล่งชุกชุมของโรค เพื่อให้สอดคล้องกับนโยบายขององค์การอนามัยโลก ในการกวาดล้างไวรัสตับอักเสบบีให้หมดสิ้นในปี พ.ศ.2533<sup>(11)</sup>

ในอนาคตอันใกล้นี้ การผลิตวัคซีนโดยเฉพาะจากขบวนการวิศวกรรมพันธุศาสตร์ สามารถผลิตวัคซีนได้จำนวนมาก ราคาถูกลง จึงทำให้เป็นไปได้ในการให้วัคซีนกับทารกแรกเกิดและผู้ที่ไม่มียูนิแท่นทานทุกคนได้ในที่สุด

## สรุป

วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ชนิด DNA recom-

binant (ยีสต์) สามารถกระตุ้นสร้างภูมิคุ้มกันต่อไวรัส บี ในทารกแรกเกิดปกติได้เป็นอย่างดี โดยไม่พบอาการข้างเคียงเกิดขึ้น วัคซีนดังกล่าวสามารถผลิตได้โดยไม่จำกัดและจะทำให้ราคาถูกลง ทำให้เป็นไปได้ในการที่จะให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ในทารกแรกเกิดทุกคนในอนาคตอันใกล้

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่หน่วยทารกแรกเกิด เจ้าหน้าที่แผนกกุมารเวชกรรม และเจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลสมเด็จ ณ ศรีราชา ที่ได้ให้ความช่วยเหลือในงานวิจัยนี้ คุณอภิรดี เทียมบุญเลิศ ที่ได้ช่วยเหลือตรวจทางห้องปฏิบัติการ บริษัท Merk Sharp & Dolhm ประเทศไทย จำกัด ที่ได้สนับสนุนวัคซีนและค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการศึกษาวิจัยนี้

## อ้างอิง

1. ภิรมย์ กมลรัตนกุล. Epidemiology of hepatitis B in Thailand. ใน : ไวรัสตับอักเสบบี แนวทางการวิจัยและกลวิธีหลักในการควบคุม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยร่วมกับกรมควบคุมโรคติดต่อ กระทรวงสาธารณสุข กรุงเทพฯ, 2528. 33-43
2. Beasley RP, Hwang L-Y, Lee GCY, Lan CC, Roan CH, Huang FY. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983 Nov 12; 2(8359) : 1099-102
3. Wong VCW, IP HMH, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis - B immunoglobulin. *Lancet* 1984 Apr 28; 1(8383) : 921-6
4. Ko TM, Lin KH, Ho MM, Hwang MF, Hwang KC, Hsich FJ. Reduced doses of hepatitis B immune globulin in the prevention of perinatal transmission of hepatitis B. *J Med Virol* 1987 Apr; 21(4) : 301-9
5. Steven CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN, Nair PV. Yeast recombinant hepatitis B vaccine : efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 1987 May 15; 257 (19) : 2612-16
6. Andre FE, Safary A. Clinical experience with a Yeast derived hepatitis B vaccine. In : Zuckerman AJ, ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York : Alan R. Liss, 1988. 1025-30
7. Couroue AM, Laplanche A, Benhamou E, Jungers P. Long term efficacy of hepatitis B vaccination in healthy adults. In : Zuckerman AJ, ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York : Alan R. Liss, 1988. 1002-5
8. Steven CE, Taylor PE, Tong MJ. Prevention of perinatal hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. In : Zuckerman AJ, ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York : Alan R. Liss, 1988. 982-8
9. Poovorawan Y, Sarpavat S, Pongpunlert W. Efficacy of recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonate at risk. *JAMA* (inpress)
10. Mc Mahon BJ, Alward WLM, Hall DB, Heyward WL, Friends DP, Bender TR. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985 Apr; 151 (4) : 599-610
11. Ghendon Y. WHO programme on control of hepatitis B : Possibility of global eradication of new cases of acute and chronic hepatitis B by the year 2010. International Conference on Prospects for Eradication of Hepatitis B Virus. Geneva : 1989 Feb 23-24; 78-79 (abstract)