

# Intravenous immunoglobulin ในกุมารเวชปฏิบัติ (Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Practice)

ปัญญา เสกสรรค์

Intravenous immunoglobulin (IVIg) เป็นยาที่มีพัฒนาการในการผลิตมาเป็นเวลานานเกือบ 20 ปี ปัจจุบันเกณฑ์มาตรฐานของ IVIg ที่ดี มีคุณสมบัติดังนี้คือ มี spectrum ของ antibody กว้าง (มาจากผู้บริจาค > 1,000 ราย) มี half life ยาว (เกิน 20 วัน) มี IgG subclass ครบทุกส่วนและเป็นปริมาณส่วนใหญ่ของ Immunoglobulin ที่มีอยู่ (> 90 %) มี IgA น้อย ปลอดภัยต่อโรคและสิ่งแปลกปลอมทุกประเภท มีผลข้างเคียงจากการใช้น้อย นอกจากนั้นยาควรละลายง่ายถ้าเป็นชนิดผง และที่สำคัญที่สุดคือ ราคาควรจะไม่แพง<sup>(1)</sup>

โรคในเด็กที่ยานี้มีบทบาทในการรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ โรคเกร็ดเลือดต่ำชนิด Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP),<sup>(2)</sup> โรค Kawasaki disease<sup>(3)</sup> ซึ่งเป็นโรคที่มาด้วยไข้ไม่ทราบสาเหตุ แต่จะพบมีการอักเสบของเส้นเลือดในร่างกาย โดยเฉพาะที่สำคัญที่เส้นเลือดหัวใจ (coronary artery), โรค Infection Associated Hemophagocytic Syndrome (IAHS)<sup>(4)</sup> ซึ่งเป็นกลุ่มโรคที่มีอาการจาก reactive histiocyte, โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องทั้งชนิดเป็นแต่กำเนิด<sup>(5)</sup> และชนิดที่เกิดภายหลัง เช่น AIDS<sup>(6)</sup> หรือผู้ป่วยหลังการ

ปลูกถ่ายไขกระดูก,<sup>(7)</sup> โรคในกลุ่มที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับกล้ามเนื้อและเส้นประสาท<sup>(8)</sup> เช่น Guillain Barre Syndrome, dermatomyositis หรือ polymyositis, myasthenia gravis นอกเหนือจากนั้นยังพบมีการใช้รักษาผู้ป่วยโรค Collagen disease (SLE, Rheumatoid arthritis),<sup>(9)</sup> autoimmune hemolytic anemia<sup>(10)</sup> และโรคหัด<sup>(11)</sup> ที่รักษาไม่ได้ผลด้วยวิธีการปกติ (conventional treatment)

โรค ITP เกิดขึ้นเนื่องจากมีภูมิคุ้มกันต่อต้านต่อเกร็ดเลือดและทำให้เกร็ดเลือดมีอายุสั้น ถูกทำลายโดย RE cells อย่างรวดเร็ว ปกติแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ชนิดเฉียบพลัน (acute) และชนิดเรื้อรัง (chronic) ในเด็กมักเป็นชนิดเฉียบพลันคือเกิดตามหลังจากติดเชื้อไวรัสซึ่งมักจะหายได้ในเวลาไม่เกิน 6 เดือนในผู้ป่วยร้อยละ 70<sup>(12)</sup> การรักษามักจะจำเป็นในกรณีที่มีอาการเลือดออกมากหรือเกร็ดเลือดต่ำมากโดยเฉพาะต่ำกว่า 30,000/mm<sup>3</sup> เดิมนิยมใช้ corticosteroid เป็นยามาตรฐาน<sup>(13)</sup> แต่เนื่องจากยานี้มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก จึงหันมาใช้ IVIg ในการรักษามากขึ้น ซึ่งกลไกการทำงานของ IVIg ในโรค ITP คือแย่งจับตำแหน่ง Fc receptor ที่ RE cells ทำให้ platelet ที่มี antibody

\* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ไม่ถูกทำลายนอกเหนือจากนั้นยังช่วยยับยั้งการเกาะของ antibody ที่ receptor ตำแหน่ง GPIIb/IIIa บนเกร็ดเลือด<sup>(14)</sup> บทบาทของ IVIg ยังมีในผู้ป่วยเด็กที่เป็น chronic ITP เพราะโดยข้อมูลปัจจุบันพบว่า มีจำนวนผู้ป่วย 40-79% ที่อาจหายได้เองโดยไม่ต้องตัดม้าม แต่ต้องรอเวลาเป็นเดือนจนถึง 20 ปี<sup>(15)</sup> IVIg จะมีบทบาทในการรักษาระดับของเกร็ดเลือดเพื่อหลีกเลี่ยงการตัดม้าม ข้อดีของ IVIg ใน ITP ยังพบว่าทำให้จำนวนเกร็ดเลือดเพิ่มได้อย่างรวดเร็วกว่ายาอื่น แม้เทียบกับ Anti D ที่มีการนำมาใช้ในปัจจุบัน<sup>(16)</sup> จึงมีประโยชน์ในการเตรียมผู้ป่วยสำหรับการผ่าตัดอีกด้วย มีรายงานว่า การให้ IVIg แต่เริ่มแรกในผู้ป่วย acute ITP ในเด็กจะช่วยทำให้โอกาสเกิด chronic ITP ลดลง<sup>(17)</sup> นอกจากนี้ ยังพบว่าการตอบสนองของเกร็ดเลือดผู้ป่วยต่อการให้ IVIg สามารถใช้พยากรณ์ผลของการตัดม้ามในผู้ป่วย ITP ว่าจะดีหรือไม่ หากการตอบสนองไม่ดีผลการตัดม้ามจะไม่ดีไปด้วย<sup>(18)</sup> ปัจจุบันมีแนวโน้มทดลองใช้ IVIg ขนาดต่ำมารักษา ITP ซึ่งผลที่ได้น่าสนใจ อาจสามารถลดขนาดยาทำให้ค่าใช้จ่ายถูกลงในอนาคต<sup>(19)</sup>

Kawasaki disease มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า mucocutaneous lymph node syndrome โรคนี้พบได้บ่อยพอสมควรในผู้ป่วยเด็ก เป็นโรคที่ไม่ทราบสาเหตุ แต่พบว่าการอักเสบของหลอดเลือดทั่วร่างกาย การวินิจฉัยอาศัยอาการทางคลินิกที่สำคัญ ได้แก่ ไข้เกิน 5 วัน ตาแดง ปากแตกลอก ลิ้นเป็น strawberry มือเท้าลอก มีผื่นตามตัว ต่อมทอนซิลที่คอโต โดยอาการดังกล่าวไม่สามารถอธิบายได้ด้วยโรคอื่น<sup>(20)</sup> อาการแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคนี้คือ ความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจซึ่งมักจะเกิดหลังวันที่ 10 ของโรค การรักษาในปัจจุบันแนะนำให้ ASA ร่วมกับ IVIg พบว่า IVIg สามารถซ่อมแซมภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติในร่างกายของผู้ป่วยได้หลายอย่าง<sup>(21)</sup> ทำให้โอกาสเกิดหลอดเลือด

หัวใจผิดปกติลดลง<sup>(22)</sup> ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การให้ IVIg 4 วัน ขนาดต่ำเทียบกับการให้ IVIg ครั้งเดียว ขนาดสูง ผลการป้องกันหลอดเลือดหัวใจจะดีกว่าในกลุ่มที่ให้ครั้งเดียว<sup>(23)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าขนาดยา IVIg ที่เหมาะสมไม่ควรเกิน 2 กรัม/น้ำหนักกิโลกรัม และควรให้ยาก่อนวันที่ 9 ของโรค จะได้ผลในการป้องกันโรคหัวใจได้ดีกว่า<sup>(24)</sup>

IAHS เป็นกลุ่มโรคที่มีการสะสมของเซลล์ histiocyte ตามอวัยวะต่าง ๆ ในร่างกาย มักเกิดภายหลังการติดเชื้อบางชนิดที่สำคัญคือ เชื้อไวรัส ผู้ป่วยมักมาด้วยไข้ ม้ามโต ตัวเหลือง ต่อมทอนซิลโต ซีด เลือดออกง่าย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมักพบมีเม็ดเลือดต่ำ (pancytopenia) ร่วมกับการทำงานของตับผิดปกติ Triglycerides และ fibrinogen ต่ำ การวินิจฉัยโรคมักอาศัยผลชิ้นเนื้อที่สะดวกคือจากไขกระดูก จะพบมี histiocytes ที่เป็น mature form มี hemophagocytic activity สูง คือกินเม็ดเลือดทุกชนิด<sup>(25)</sup> การรักษาโรคนี้ควรหาและรักษาการติดเชื้อต้นเหตุถ้าทำได้ นอกเหนือจากนั้นคือการรักษาประคับประคองอื่นๆ มีรายงานการใช้ IVIg อย่างเดียวหรือ IVIg ร่วมกับ immunosuppressive drug อื่น เช่น Etoposide และ steroid มารักษา สามารถช่วยลดอัตราการตายของโรคนี้จากร้อยละ 80-90 เหลือร้อยละ 50<sup>(26)</sup>

สำหรับการใช้ IVIg ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิด primary ที่มี humoral immunity ผิดปกติ มีเป้าหมายเพื่อทดแทน IgG แก่ผู้ป่วยเป็นการลดการติดเชื้อ ตัวอย่างเช่น Bruton agammaglobulinemia, severe combined immunodeficiency, Wiskott aldrich syndrome เป็นต้น<sup>(5)</sup> แต่ห้ามให้ IVIg ในผู้ป่วยขาด IgA สำหรับผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องแบบ acquired โดยเฉพาะผู้ป่วยติดเชื้อ HIV การให้ IVIg จะมีประโยชน์ นอกเหนือจากลดและป้องกันการ

ติดเชื้อทั่วไปแล้วยังจะใช้รักษาภาวะเกร็ดเลือดต่ำ การติดเชื้อ cytomegalovirus และ parvovirus B19<sup>(6)</sup> ซึ่ง virus ตัวทำยนี้เป็นสาเหตุของภาวะซีดเรื้อรัง กรณีผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไขกระดูกมีประโยชน์ช่วยป้องกันภาวะ graft versus host disease<sup>(7)</sup> อีกด้วย

จะเห็นได้ว่า บทบาทของ IVIg ในผู้ป่วยเด็กจะมีมากในโรค 4 กลุ่มที่กล่าวมาเป็นส่วนใหญ่ การเลือกใช้คงต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมและความจำเป็นในผู้ป่วยแต่ละกรณี โดยเฉพาะต้องคำนึงถึงค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยเทียบกับผลที่จะได้รับอีกทั้งระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นด้วย แต่โดยรวม IVIg จัดเป็นยาที่มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยเด็ก และด้วยกลไกการออกฤทธิ์ในโรค immune ที่หลากหลาย<sup>(27)</sup> น่าจะมีบทบาทมากยิ่งขึ้นในอนาคต

### อ้างอิง

1. Stiehm ER. Human gammaglobulins as therapeutic agents. *Adv Pediatr* 1988; 35: 1-72
2. Sadowitz D, Souid AK, Terndrup TE. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: recognition and management. *Pediatr Emerg Care* 1996 Jun; 12(3): 222-7
3. Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Adv Pediatr* 1991; 38: 51-74
4. Goulder P, Seward D, Hatton C. Intravenous immunoglobulin in virus associated haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child* 1990 Nov; 65(11): 1275-7
5. Rosenblatt HM. Primary immunodeficiency disorders and the rational use of intravenous immunoglobulin. *Semin Pediatr Infect Dis* 1992 Jul; 3(3): 150-5
6. Mofenson LM, Shearer WT. The use of intravenous immunoglobulin in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 1992 Jul; 3(3): 157-66
7. Sullivan KM, Storek J, Kopecky KJ. A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol Blood Marrow Transplant* 1996 Feb; 2(1): 44-53
8. van der Meche FG, van Doorn PA. The current place of high-dose immunoglobulins in the treatment of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 1997 Feb; 20(2): 136-47
9. Klassen LW, Calabrese LH, Laxer RM. Intravenous immunoglobulin in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996 Feb; 22(1): 155-73
10. Otheo E, Maldonado MS, Munoz A, Hernandez-Jodra M. High-dose intravenous immunoglobulin as single therapy in a child with autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1997 Sep-Oct; 14(5): 487-90
11. Vrugt B, Wilson S, van Velzen E, Bron A, Shute JK, Holgate ST, Djukanovic R, Aalbers R. Effects of high dose

- intravenous immunoglobulin in two severe corticosteroid insensitive asthmatic patients. *Thorax* 1997 Jul; 52(7): 662-4
12. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. *Am Fam Physician* 1996 Dec; 54(8): 2437-47,2451-2
  13. Souid AK, Sadowitz PD. Acute childhood immune thrombocytopenic purpura. Diagnosis and treatment. *Clin Pediatr* 1995 Sep; 34(9): 487-94
  14. Kurtzberg J, Stockman JA. 3<sup>rd</sup>. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr* 1994; 41: 111-34
  15. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996 Jun; 43(3): 757-72
  16. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, Milner R, Ali K, Barnard D. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994 Sep 10; 344 (8924): 703-7
  17. Blanchette V, Luke B, Andrew M, Sommerville - Nielsen S, Barnard D, de Veber B, Gent M. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 1993 Dec; 123 (6): 989-95
  18. Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1997 May 22; 336(21): 1494-8
  19. Warrier I, Bussel JB, Valdez L, Barbosa J, Beardsley DS. Safety and efficacy of low-dose intravenous immune globulin (IVIG) treatment for infants and children with immune thrombocytopenic purpura. Low-Dose IVIG Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 May-Jun; 19(3): 197-201
  20. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bierman FZ. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993 May; 87(5): 1776-80
  21. Arav-Boger R, Assia A, Jurgenson U, Spirer Z. The immunology of Kawasaki disease. *Adv Pediatr* 1994; 41: 359-67
  22. Hsu CH, Chen MR, Hwang FY, Kao HA, Hung HY, Hsu CH. Efficacy of plasmin-treated intravenous gamma - globulin for therapy of Kawasaki syndrome. *Pediatr Inf Dis J* 1993 Jun; 12(6): 509-12
  23. Fong KJ, Kaplan SL. The use of intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *Semin Pediatr Infect Dis* 1992 Jul; 3(3):

174-8

24. Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K, Yashiro M. Use of intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol* 1997 Jan-Feb; 18(1): 9-23
25. Henter JI, Ehnder G, Ost A. Diagnostic guidelines of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991 Feb; 18(1): 29-33
26. Chen RL, Lin DT, Su JJ, Huang LM, Lee PI, Hseih KH, Lin KS, Lee Cy. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 1995 Feb; 89(2): 282-90
27. Mouthon L, Kaveri SV, Spalter SH, Lacroix - Desmazoo S, Leranc C, Desai R. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. *Clin Exp Immunol* 1996 May; 104 Suppl 1: 3-9