Grand Round

ปฏิกิริยาทางระบบประสาทภายหลังการฉีดวัคซีน

สุวรรณี พันเจริญ*
พรพิชญ์ พึ่งธรรมเดช* อังคณา อินทรโกเศศ**

Phancharoen S, Pongthumdej P, Indrakoses A. Neurological sequelae post vaccination. Chula Med J 1984 Oct; 28(10) : 1207–1213

Vaccines which cause neurological complications are Small-pox, DTP, Antirabies, Polio, Measles, Influenza, Yellow fever etc. More cases occurred after antirabies inoculation especially with the Semple (Nervous tissue) vaccine. The neurological complications seemed more severe in pediatric patients than in the adults. For parents and physicians in charge of antirabies cases, the suggestion is to discontinue the vaccine if any adverse reaction occurs.

ยง ภู่วรวรรณ บรรณาธิการ
* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
DTP = Diphtheria Tetanus and Pertussis.

การเสริมสร้างภูมิคุ้มกันโรคในเด็กเป็นที่นิยมแพร่หลาย ในปัจจุบันผู้ปกครองเห็นความสำคัญของการป้องกันโรค และกระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดนโยบาย เพิ่มจำนวนเป้าหมายในการให้ภูมิคุ้มกันในเด็ก เมื่อมีผู้รับวัคซีนเพิ่มขึ้น ปฏิกิริยารุนแรงจากการให้วัคซีนก็อาจจะพบได้ ตัวอย่างเช่นการให้วัคซีน คอตีบ บาดทะยัก และไอกรน อาจพบอาการทางสมองได้ ซึ่งเป็นผลจากวัคซีนไอกรนเป็นต้น ส่วนปฏิกิริยาทางระบบประสาทภายหลังการฉีดวัคซีนในเด็ก หลังฉีดวัคซีนป้องกันไข้ทรพิษ ไข้หวัดใหญ่ หัด ไข้เหลือง และโปลิโอ พบได้ค่อนข้างน้อย

วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในคน พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาทางระบบประสาท ภายหลังการฉีดวัคซีนดังกล่าวได้ ทั้งนี้ก็ขึ้นอยู่กับชนิดของวัคซีนที่ให้ด้วย ปัจจุบันวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในคนมี 4 ชนิด คือ

1. Semple vaccine หรือ nervous tissue vaccine ผลิตได้โดยฉีด Pasteur rabbit brain adapted virus เข้าสมองกระต่ายหรือแกะ แล้วนำสมองสัตว์นั้นมาทำเป็น suspension ฆ่าเชื้อไวรัสโดยฟีนอล หรือ β–propiolactone ผู้ที่ได้รับวัคซีนชนิดนี้อาจเกิดอาการแพ้ โดยมีอาการทางระบบประสาทที่เรียกว่า postvaccinal encephalomyelitis ได้บ่อย เนื่องจากวัคซีนชนิดนี้มีเนื้อสมองปนอยู่มาก ในประเทศไทยวัคซีนชนิดนี้ผลิตโดยสถานเสาวภาและองค์การเภสัชกรรม

2. Duck embryo vaccine ทำโดยเลี้ยงเชื้อไวรัสในไข่ที่ฟักเป็นตัวอ่อน แล้วฆ่าเชื้อโดย β–propiolactone วัคซีนชนิดนี้ผลิตจากต่างประเทศ ราคาแพง และอาจเกิดอาการแพ้ได้ถ้ามีประวัติแพ้ไข่ อาการแพ้อาจรุนแรงถึง anaphylaxis ได้ นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะแทรกซ้อนทางประสาทได้ แต่น้อยกว่าวัคซีนที่เตรียมจากเนื้อสมอง

3. Suckling mouse brain vaccine ทำโดยฉีดเชื้อไวรัสเข้าสมองของลูกหนูแรกเกิด แล้วฆ่าเชื้อโดย β–propiolactone วัคซีนชนิดนี้ไม่ค่อยทำให้เกิดอาการแพ้เหมือนชนิด Semple เนื่องจากในสมองลูกหนูแรกเกิดมีสาร encephalitogenic factor อยู่น้อย ปัจจุบันที่ใช้อยู่ในขณะนี้ผลิตจากองค์การเภสัชกรรม แต่การผลิตได้ไม่มากพอ

4. Cell culture vaccine ทำโดยเลี้ยงเชื้อไวรัสใน human diploid cell strain แล้วทำให้ไวรัสบริสุทธิ์ฆ่าเชื้อด้วย β–propiolactone วัคซีนชนิดนี้ดีกว่าทั้ง 3 แบบแรกเพราะไม่ทำให้เกิดอาการแพ้รุนแรง และสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิต้านทานได้สูงกว่า วัคซีนนี้ผลิตจากต่างประเทศ ราคาแพง

การให้วัคซีน ขนาดและวิธีใช้

การป้องกันก่อนสัมผัสโรค (Preexposure prophylaxis) โดยมากมักฉีดในบุคลากรซึ่งมีโอกาสสัมผัสโรค เช่น สัตวแพทย์ คนเลี้ยงสัตว์ คนจับสุนัข ผู้ที่ทำงานในห้องปฏิบัติการ แพทย์ พยาบาล และบุรุษไปรษณีย์ ในปัจจุบันแนะนำให้ฉีด human diploid cell vaccine 1.0 มล. เข้าใต้ผิวหนังส่วนลึกในวันที่ 0, 7, 21 หรือ 28 และกระตุ้นทุกปี แต่ต้องตรวจดูว่ามีระดับแอนติบอดีย์ขึ้นสูงเพียงพอหรือไม่โดยตรวจในวันที่ 45 ต้องได้อย่างน้อย 0.5 IU/มล. จึงจะป้องกันได้ และถ้าถูกสุนัขกัดก็ต้องกระตุ้นอีกทันที ในวันที่ 0 3, 7 หลังกัดด้วย ขนาด 1 มล. เช่นกัน

เนื่องจาก Semple vaccine มีอัตราแพ้สูงจึงไม่แนะนำให้ใช้ สำหรับการป้องกันก่อนสัมผัสโรค

การป้องกันหลังสัมผัสโรค (Postexposure prophylaxis) โดยทั่วไป Semple vaccine ขนาด 2 มล. หรือ Duck embryo vaccine หรือ Suckling mouse brain vaccine ขนาด 1 มล. เด็กอายุต่ำกว่า 2 ปีให้ลดขนาดลงครึ่งหนึ่ง ฉีดใต้ผิวหนังทุกวัน 14 เข็ม และฉีดซ้ำในวันที่ 10, 20 และ 90 ในรายที่ถูกกัดที่หน้า ศีรษะหรือบาดแผลใหญ่ ให้ฉีด human rabies hyperimmune serum 20 IU/กก. หรือ equine rabies immune globulin 40 IU/กก. โดยฉีดรอบแผลและเข้ากล้าม และควรให้วัคซีนเพิ่มเป็น 21 เข็ม แล้วจึงกระตุ้น เนื่องจาก Semple vaccine เป็นวัคซีนที่ใช้กันมาก เนื่องจากราคาถูก แต่มีข้อเสีย คือ เกิดอาการแพ้ค่อนข้างมากและบางรายอาจรุนแรงถึงเสียชีวิตได้ ในขณะนี้มีการใช้ human diploid cell vaccine มากขึ้น ให้ขนาด 1 มล. ใต้ผิวหนังส่วนลึก ในวันที่ 0, 3, 7, 14, 30 และ 90 ในขณะนี้ราคายังแพงมาก

อาการแทรกซ้อนของวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้า

อาการแทรกซ้อนจากวัคซีนป้องกันสุนัขบ้า ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมีทั้งปฏิกิริยาเฉพาะที่ คือ เจ็บ บวม แดง คัน และที่รุนแรงขึ้นไป เช่น มีไข้ ที่รุนแรงที่สุด คือ neuroparalytic accidents ซึ่งจะปรากฏได้ 4 แบบ แล้วแต่ความรุนแรง คือ

1. Meningo–encephalitis อัตราตายสูง
2. Meningo–encephalomyelitis อัตราตายสูง
3. Myelitis อัตราตายต่ำ บางรายงานให้ไม่เกินร้อยละ 5
4. Neuritis การพยากรณ์โรคดีมักหายใน 2–3 สัปดาห์

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่รับไว้ใน ร.พ. จุฬาลงกรณ์ (พ.ศ. 2516–2525) ถ้าเป็นผู้ใหญ่จะเป็น myelitis ค่อนข้างมาก ซึ่งพบถึงร้อยละ 43.21 encephalitis ร้อยละ 24.69 และ meningo–encephalomyelitis ร้อยละ 12.34 ซึ่งจะผิดกับในเด็กพบว่ามี encephalitis ถึงร้อยละ 41.67 และมี meningo–encephalomyelitis ร้อยละ 33.33 มี myelitis เพียงร้อยละ 16.67 เมื่อเปรียบเทียบความรุนแรงดังกล่าวก็จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยเด็กมักมาด้วยอาการที่รุนแรงกว่า และการพยากรณ์โรคไม่ดี ในรายงานนี้มีผู้ป่วยตาย 2 รายเป็น meningo–encephalitis ในเด็ก 1 ราย และ myelitis ที่มีภาวะแทรกซ้อน คือ โรคติดเชื้อและปอดบวมในผู้ใหญ่ 1 ราย

รายงานเรื่องการแพ้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้รายงานครั้งแรกในประเทศไทย โดย ศจ. นพ. อรุณ เนตรศิริ รายงานผู้ป่วยเด็กที่เกิดโรคแทรกซ้อนทางประสาทหลังฉีดวัคซีนกลัวน้ำ เมื่อ พ.ศ. 2506 โดยรายงานผู้ป่วยเด็ก 8 ราย ตั้งแต่ พ.ศ. 2497–2504 และส่วนใหญ่ผู้ป่วยมีอาการทางสมองมากกว่าความผิดปกติของไขสันหลัง พ.ศ. 2501 ศจ. นพ. อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ ได้รายงานผลแทรกซ้อนทางประสาทหลังการฉีดวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้า ในจดหมายเหตุทางแพทย์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2505–2509 รวม 35 ราย เป็นผู้ป่วยผู้ใหญ่จาก ร.พ. จุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยเหล่านี้มีจำนวนหนึ่งจะมี gamma globulin สูงในน้ำไขสันหลัง ทั้ง 2 รายงานล้วนเป็นวัคซีนชนิด Semple ทั้งสิ้น ซึ่งปฏิกิริยาชนิดนี้พบได้ประมาณ 1 ต่อ 2,500 ราย และมีอัตราตายร้อยละ 17 นอกจากจะพบอาการแพ้ค่อนข้างมาก ในวัคซีนนี้แล้วยังพบว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นยังขึ้นไม่สูงพอที่จะป้องกันโรคได้ โดยปกติจะต้องได้ antibody ขึ้นสูงกว่าหรือเท่ากับ 0.5 Iu/มล. ถ้าต่ำกว่าระดับนี้จะป้องกันโรคไม่ได้ Werrell และคณะ ได้รายงานใน Lancet ค.ศ. 1983 พ.ศ. 2526 พบว่าผู้ป่วย 11 รายที่ได้ Semple vaccine 2 มล. 14 เข็ม และกระตุ้นอีก 3 เข็ม พบว่า แม้ในวันที่ 28 และ 91 ระดับ antibody ยังต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่ได้รับวัคซีนชนิดอื่น ๆ วัคซีนที่ให้ antibody ตอบสนองสูงที่สุดคือ human deploid cell vaccine 1 มล. ฉีดใต้ผิวหนังส่วนลึก

ในปี ค.ศ. 1975 พ.ศ. 2518 Duck embryo vaccine ได้ถูกนำมาใช้ในสหรัฐอเมริกาแทน Semple vaccine และพบว่าเกิดปฏิกิริยาทางประสาทจำนวน 21 ราย ใน 512,000 รายที่ฉีด แต่เนื่องจากจำนวนเข็มที่

ต้องฉีดถึง 14–21 เข็ม และกระตุ้นอีก 3 เข็ม จึงไม่เป็นที่นิยมในเด็กนอกจากนี้ราคาแพงด้วย

ตั้งแต่มิถุนายน พ.ศ. 2523 เป็นต้นมา เริ่มมีการใช้ human diploid cell vaccine เท่าที่ใช้มายังไม่แพร่หลาย เพราะราคาแพง แต่ยังไม่มีรายงานถึงปฏิกิริยาทางประสาทเลย นอกจากนี้ยังให้ antibody ตอบสนองได้สูง

วัคซีนป้องกันไข้ทรพิษ (Small pox vaccine) พบอาการแทรกซ้อนทางระบบประสาทได้ 1 ต่อ 50,000 ราย โดยจะมีอาการ ชัก ซึม ไม่รู้สึกตัว อัมพาตของแขนขา มีอาการของสมองบวม เป็นต้น และมักเกิดอาการหลังปลูกผี 2 อาทิตย์ หรือ 3–4 วัน หลังจากผีขึ้น จากการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบเด็กหญิง 1 ราย อายุ 9 เดือน ที่มีอาการทางสมอง คือ ไข้ และชัก ซึม ไม่ค่อยรู้สึกตัว สาเหตุจากการปลูกผีอาการเกิดหลังจากปลูกผีได้ประมาณ 2 อาทิตย์ และเกิดหลังจากผีขึ้น 3 วัน ตรวจน้ำไขสันหลังพบมีความดันสูง นอกนั้นปกติ ผู้ป่วยรายนี้เกิดขึ้นก่อน พ.ศ. 2522 และหลังจาก พ.ศ. 2522 เป็นต้นมา การปลูกผีหรือให้วัคซีนป้องกันไข้ทรพิษก็ลดน้อยลงเรื่อยๆ จนปัจจุบัน วัคซีนดังกล่าวไม่ได้ให้เด็กทั่วไปแล้ว

วัคซีนป้องกัน คอตีบ บาดทะยัก และไอกรน (DTP vaccine) วัคซีนดังกล่าวเป็นที่แพร่หลายในหมู่ประชาชนมาก ทั้งนี้เนื่องจากเด็กที่ได้รับวัคซีนนี้จะปลอดภัยจากโรค คอตีบ บาดทะยัก และไอกรน ได้มากอีกทั้งกระทรวงสาธารณสุขได้กำหนดนโยบายเพิ่มจำนวนเด็กเป้าหมายที่ต้องรับวัคซีนเพิ่ม จึงจำเป็นต้องทราบถึงปฏิกิริยารุนแรงที่อาจเกิดขึ้นได้ คือ อาการทางสมองซึ่งพบว่า สาเหตุส่วนใหญ่มาจาก วัคซีน ไอกรน โดยจะเกิดอาการชักได้ประมาณร้อยละ 50–70 จะเกิดภายใน 24 ชม. บางรายงานพบว่า อาจเกิดชักไปถึง 2 อาทิตย์หลังฉีดก็ได้ ส่วนใหญ่เกิดเมื่อฉีดในขวบปีแรก (3 เข็มคือ ฉีดเมื่อ 2, 4 และ 6 เดือน) การชักมักเกิดร่วมกับอาการตัวร้อนส่วนมากจะเป็นการชักสั้นๆ ไม่ค่อยพบว่าจะชักแบบ status epilipticus ยกเว้นในเด็กที่มีปัญหาทางสมองอยู่แล้ว อาจทำให้ชักนานได้ ในเด็กที่มีประวัติชักเวลาตัวร้อน ในบางแห่งจะไม่ฉีดวัคซีนชนิดนี้ให้ แต่โดยทั่วไปและแพทย์ส่วนใหญ่ยังอนุโลมฉีดให้ ยกเว้นกรณีที่ฉีดครั้งแรกแล้วชักครั้งต่อไป จะฉีดเป็น คอตีบ และบาดทะยักให้เท่านั้น (DT vaccine) อาการทางสมองอย่างรุนแรง ที่อาจเกิดขึ้นได้ คือ อาการ encephalopathy หรือเป็นแบบ สมองอักเสบ (encephalitis) ซึ่งพบว่าเกิดได้ 1 ต่อแสนราย ถึง 1 ต่อล้านราย จากการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบผู้ป่วยเด็กหญิง 1 ราย อายุ 6 เดือน

ที่มีอาการสมองอักเสบหลังการฉีดวัคซีน คอตีบ บาดทะยัก และไอกรน 2 วัน โดยมีไข้สูง ชัก ไม่รู้สึกตัว การศึกษาน้ำไขสันหลังพบมีเซลล์ 40 ตัวเป็นเซลล์ลิมโฟซัยต์ 32 ตัว และเซลล์นิวโทรฟิลล์ 8 ตัว น้ำตาล 64 มก./ดล. โปรตีน 74 มก./ดล. น้ำตาลในเลือด 102 มก./ดล. ผู้ป่วยรายนี้ ได้รับการรักษาด้วย steroid และยากันชัก ผู้ป่วยหายโดยมีความพิการทางสมองเหลืออยู่ คือ cerebral palsy และโรคลมชัก สถิติที่แน่นอนของเรานั้นไม่มีว่าจะพบได้กี่รายต่อจำนวนเด็กที่ฉีดทั้งหมด เพียงแต่บอกได้ว่าตลอดเวลา 10 ปีที่ผ่านมาพบเพียง 1 ราย เท่านั้น ที่เกิดอาการทางสมอง

ข้อห้ามในการฉีดวัคซีนไอกรน

1. ฉีดครั้งแรกแล้วเกิดการชัก
2. ฉีดครั้งแรกแล้วเกิดการร้องไม่หยุดเป็นเวลานานหรือร้องเสียงแหลมผิดปกติ (screaming episodes)
3. ผู้มีความผิดปกติในสมองอยู่เก่า
4. เคยแพ้ยา
5. เคยเกิดอาการ thrombocytopenia
6. มีไข้สูงเกิน 40° เซลเซียส

สำหรับวัคซีนป้องกันโปลิโอ วัคซีนป้องกันไข้เหลือง วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และวัคซีนป้องกันหัดทั้ง 4 ชนิดนี้ทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทได้ แต่พบค่อนข้างน้อย อีกทั้งวัคซีนป้องกันไข้เหลือง และไข้หวัดใหญ่ยังไม่นิยมให้กันในประเทศไทย จึงยังไม่ได้พบผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาทางระบบประสาทจากวัคซีนทั้ง 4 ดังกล่าวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เลย

ข้อแนะนำสำหรับบิดามารดา และแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนเมื่อพบอาการข้างเคียงที่ผิดปกติ เช่นมีไข้, ชาตามปลายมือปลายเท้า ซึม จำเป็นต้องพิจารณาหยุดยา เพื่อป้องกันปฏิกิริยาทางประสาทอย่างรุนแรงที่จะเกิดขึ้นต่อไป

สรุป

วัคซีนที่อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาทางระบบประสาท ได้แก่ วัคซีนป้องกันไข้ทรพิษ วัคซีนป้องกัน คอตีบ บาดทะยัก และไอกรน วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า วัคซีนโปลิโอ วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่, วัคซีนป้องกันหัด และวัคซีนป้องกันไข้เหลือง เป็นต้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดอาการทางระบบประสาทภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า โดยเฉพาะ Semple vaccine ซึ่งเป็นวัคซีนที่ทำจากสมองแกะ ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในเด็กจะรุนแรงมากกว่าผู้ใหญ่ ดังนั้นข้อเสนอแนะสำหรับบิดามารดา หรือแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้า ควรจะหยุดยาทันทีที่มีอาการผิดปกติเกิดขึ้น อาทิเช่น มีไข้ ซึม แขนขาไม่มีแรง เป็นต้น

อ้างอิง

1. อรุณ เนตรศิริ. โรคแทรกซ้อนทางประสาทในเด็กหลังจากฉีดวัคซีนกลัวน้ำ. สารศิริราช 2506 มีนาคม ; 15 (3) : 125-139
2. อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ. Neurological sequalae of antirabies inoculation. จดหมายเหตุทางแพทย์ 2510 ธันวาคม ; 50 (12) : 806-811
3. จันทพงษ์ วะสี, ประเสริฐ ทองเจริญ. ไวรัสโรคพิษสุนัขบ้า และไวรัสก่อโรคระบบประสาทในคู่มือไวรัสวิทยา. กรุงเทพมหานคร : โรงพิมพ์อักษรสมัย, 2521. 41-48
4. ไพโรจน์ อุ่นสมบัติ, วิทูร อัตนโถ, วิชัย รุ่งปียะรังสี, ศุภชัย รัตนมณีฉัตร, เบญจางค์ เตียงพิทักษ์. แอนติบอดีย์ตอบสนองในผู้ป่วยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า. สารศิริราช 2525 มิถุนายน ; 34 (6) : 361-365
5. Fulginity VA. Immunization in Clinical Practice. Philadelphia JB Lippincott 1982. 83-92, 113-125, 133-142, 153-157, 159-171
6. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CK. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. Pediatrics 1981 Nov ; 68 (5) : 650-660
7. Center for Disease Control. Smallpox vaccine. MMWR 1980 ; 29 : 417-420
8. Rulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. Neurological complications of pertussis inoculation. Arch Dis Child 1974 Jan ; 49 (1) : 46-49
9. Plotkin SA, Wiktor T. Vaccination of children with human cell culture rabies vaccine. Pediatrics 1979 Feb ; 63 (2) : 219-221
10. Warrell MJ, Warrell DA, Suntharasamai P, Sinhaseni A, Phanfung R, Bunnag D, Harinasuta T, Viravan C. An economical regimen of human diploid cell strain anti-rabies vaccine for post-exposure prophylaxis. Lancet 1983 Aug 6 ; 2 (8345) : 301-304
11. Landrigan PJ, Witte JJ. Neurologic disorders following live measles-virus vaccination. JAMA 1973 Mar 26 ; 223 (13) : 1459-1462

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 15 เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2527