

# การรักษาโรคภูมิแพ้โดยการฉีดวัคซีนภูมิแพ้ในผู้ใหญ่ (Allergen Vaccine Immunotherapy in Adult)

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ต่อพงษ์ ทองงาม  
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

หลักการรักษาโรคภูมิแพ้ดังต่อไปนี้

## 1. การหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้

ผู้ป่วยควรจะได้รับความรู้เกี่ยวกับสารก่อภูมิแพ้ที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจทดสอบแล้วว่า แพ้จริงและสารก่อภูมิแพ้ชนิดอื่น ๆ รวมไปถึงวิธีปฏิบัติเพื่อหลีกเลี่ยงการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ นอกจากนี้ แพทย์ผู้รักษาควรให้ความรู้แก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับการดำเนินโรค การรักษา และโรคอื่น ๆ ที่อาจเกิดร่วมด้วย เช่น ไซนัสอักเสบ หูชั้นกลางอักเสบ โรคหืด เป็นต้น

## 2. การล้างจมูก

การล้างจมูกอย่างถูกวิธีด้วย normal saline จะช่วยลดอาการของภูมิแพ้ได้เป็นอย่างดี<sup>1</sup> อีกทั้งยังปลอดภัยและประหยัดค่าใช้จ่าย วิธีการล้างทำโดยใช้กระบอกฉีดยาขนาดประมาณ 10 มิลลิลิตร (มล.) ดูด normal saline แล้วฉีดล้างเข้าไปในโพรงจมูก โดยขณะฉีดล้างให้ผู้ป่วยกลั้นหายใจ น้ำเกลือจะไหลลงคอ หรืออาจไหลออกมาทางรูจมูกอีกข้างหนึ่ง หลังการล้างจมูกให้บ้วนน้ำเกลือที่ค้างอยู่ในคอทิ้ง ส่น้ำมูกออกเบา ๆ หากแพทย์สั่งการรักษาด้วยยาพ่นจมูกก็สามารถใช้หลังจากล้างจมูกได้

## 3. การใช้ยา

ยาที่ใช้รักษาโรคภูมิแพ้แต่ละชนิดมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการทางจมูกแตกต่างกัน ดังแสดงเปรียบเทียบในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของยาต่ออาการจมูกอักเสบภูมิแพ้<sup>2</sup>

	จาม	น้ำมูกไหล	คัดจมูก	คันจมูก	อาการทางตา
H1-antihistamines					
Oral	++	++	+	+++	++
Intranasal	++	++	+	++	0
Eye drops	0	0	0	0	+++
Corticosteroids					
Intranasal	+++	+++	+++	++	++
Decongestants					
Intranasal	0	0	++++	0	0
Oral	0	0	+	0	0
Anti-leukotrienes	0	+	++	0	++
Anticholinergics	0	++	0	0	0

+ได้ผลน้อย

++++ได้ผลดีมาก

#### 4. การฉีดวัคซีนภูมิแพ้

การฉีดวัคซีนภูมิแพ้ หมายถึง การฉีดน้ำยาสกัดจากสารก่อภูมิแพ้ (allergen extract) ให้ผู้ป่วยแต่ละราย โดยเริ่มฉีดทีละน้อย และเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่งมีผลทำให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อสารก่อภูมิแพ้ชนิดนั้น ๆ ได้ เมื่อผู้ป่วยสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้ชนิดนั้น ๆ อีกจะไม่มีอาการภูมิแพ้หรือมีอาการน้อยมาก ต่อมาคำว่า “Allergen vaccine” นั้นได้ใช้แทนคำว่า “Allergen extract” ตั้งแต่ พ.ศ. 2541 ตามคำแนะนำใน WHO position paper<sup>3</sup> ผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาจะมีอาการทางคลินิกดีขึ้นและความต้องการในการใช้ยาลดลง<sup>3</sup> นอกจากนี้การรักษาวินิจฉัยยังช่วยปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค และอาจทำให้โรคสงบในระยะยาวได้ถึงแม้จะหยุดฉีดไปแล้ว<sup>4</sup>

#### กลไกทางพยาธิวิทยาของ immunotherapy (IT)

กลไกการเปลี่ยนแปลงทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่เกิดขึ้น เมื่อได้รับ IT ค่อนข้างซับซ้อนซึ่งพอจะสรุปได้ดังนี้

##### 1. A shift from Th2 to Th1

การศึกษาวินิจฉัยพบว่า การรักษาด้วยวิธีนี้จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ Th1 cytokine และมีการลดลงของ Th2 cytokine<sup>5</sup> การ shift ไปสู่ Th1 response นี้ ทำให้เกิดการอักเสบภูมิแพ้ลดลง

## 2. Immune tolerance

การเกิด immune tolerance ในการรักษาด้วย IT เห็นได้จากการลดลงของการตอบสนองต่อ specific allergens<sup>6</sup> การศึกษาวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้พบว่า IL-10<sup>7</sup> และ TGF- $\beta$ <sup>8,9</sup> คือ cytokine ที่สำคัญในการกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ tolerance

## 3. การลดลงของ specific IgE และการเพิ่มขึ้นของ IgG4 blocking antibody

ในช่วงแรกของการรักษาด้วย IT จะมีการเพิ่มขึ้นของ specific IgE ต่อมาจะลดลงช้า ๆ จนถึงระดับหนึ่งซึ่งก็ยิ่งสูงกว่าระดับ IgE ก่อนรักษา อาการทางคลินิกอาจดีขึ้น โดยที่ยังไม่มีการลดลงของระดับ IgE หรือก่อนการลดลงของระดับ IgE ดังนั้น ประสิทธิภาพของ IT ไม่ได้ขึ้นอยู่กับ การลดลงของ specific IgE<sup>10,11</sup> อย่างไรก็ตามพบว่ามี การลดลงของการปลดปล่อย mediator เช่น histamine จาก mast cell และ basophil ซึ่งเป็นกระบวนการใน immediate phase ของปฏิกิริยาภูมิแพ้ นอกจากนี้ยังพบว่าปฏิกิริยา late phase ที่พบบริเวณผิวหนังและทางเดินหายใจลดลงด้วยเช่นกัน<sup>12-14</sup> ส่วนระดับของ IgG<sup>4</sup> ซึ่งในทางทฤษฎีเชื่อว่าเป็น “blocking antibody” ต่อต้านฤทธิ์ของ IgE นั้น จะเพิ่มขึ้น<sup>15</sup>

### ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยการฉีดวัคซีนภูมิแพ้

1. ผู้ป่วยยังคงมีอาการแม้จะได้รับยาอย่างเหมาะสมแล้ว
2. ผู้ป่วยไม่ต้องการใช้ยาในระยะยาว
3. ผู้ป่วยได้รับผลข้างเคียงจากยาที่ใช้รักษา

### วิธีให้การรักษาด้วยการฉีดวัคซีนภูมิแพ้

การฉีดวัคซีนจะเริ่มจากขนาดความเข้มข้น 1,000 – 10,000 dilution ของขนาด maintenance โดยเริ่มฉีด 0.05 มล. สัปดาห์ต่อไปฉีด 0.1 มล. หลังจากนั้นเพิ่มขึ้น 0.1 มล. ทุกสัปดาห์ จนกระทั่งได้ 0.5 มล. แล้วเริ่มขนาดที่มีความเข้มข้นสูงขึ้นไปเรื่อย ๆ เมื่อผู้ป่วยได้รับการฉีดจนถึง 0.5 มล. ของขนาด maintenance แล้วให้ฉีดขนาด 0.5 มล. ซ้ำทุกสัปดาห์จนครบ 4 สัปดาห์ ในเดือนแรก แล้วฉีดทุก 2 สัปดาห์ ในเดือนที่ 2 หลังจากนั้นฉีดทุก 4 สัปดาห์

โดยทั่วไปจะสามารถประเมินประสิทธิผลของการรักษาวิธีนี้ภายในเวลา 1 ปี หลังจากผู้ป่วยได้รับการฉีดถึง maintenance dose แล้ว ถ้าผู้ป่วยไม่ดีขึ้นควรประเมินปัจจัยต่าง ๆ ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยยังคงสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้ชนิดนั้น ๆ อยู่ตลอด
2. ผู้ป่วยยังคงสัมผัสกับ non-allergenic trigger เช่น ควันบุหรี่
3. ชนิดหรือขนาดของ allergen ที่ใช้ไม่เหมาะสม

ถ้าได้พิจารณาถึงปัจจัยต่าง ๆ และแก้ไขแล้ว แต่ยังไม่มีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นภายใน 1 ปี อาจเป็นไปได้ว่าวัคซีนนั้นไม่ได้ผล กรณีนี้สมควรจะหยุดการฉีดวัคซีน และพิจารณาใช้การรักษาแบบอื่นแทน

การฉีดวัคซีนตามที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าต้องใช้เวลาประมาณ 6 เดือน จึงจะได้ถึงระดับ maintenance dose ดังนั้น ผู้ป่วยจะต้องมี compliance ที่ดีพอสมควร การฉีดวัคซีนยังมีตารางการ

ฉีดที่จะทำให้ไปถึง maintenance dose ได้เร็วขึ้นที่เรียกว่า Cluster และ Rush immunotherapy ซึ่งควรจะอยู่ในความดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโดยเฉพาะเท่านั้น จึงไม่ขอกกล่าวถึงรายละเอียดในที่นี้ ถ้าการฉีดวัคซีนได้ผลดี ควรจะฉีดติดต่อกันเป็นเวลา 3 - 5 ปี มีการศึกษาวิจัยพบว่าการฉีดวัคซีนสำหรับ grass pollen เป็นเวลา 3 - 4 ปี แล้วหยุดฉีด จากนั้นติดตามผู้ป่วยไปอีก 3 - 4 ปี พบว่าผู้ป่วยที่หยุดรับการรักษาไม่ได้มีอาการที่เลวลง และไม่พบว่ามีอาการแตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ฉีดวัคซีนต่อเนื่องโดยไม่หยุด ซึ่งบ่งชี้ว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อย 3 - 4 ปี แม้ว่าจะหยุดฉีดแล้ว<sup>4</sup> อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจที่จะหยุดฉีดเมื่อไรนั้นควรจะพิจารณาและประเมินผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป

#### ความปลอดภัยของการฉีดวัคซีนภูมิแพ้

อุบัติการณ์ของ systemic reaction หลังการฉีดวัคซีนนั้น พบได้ตั้งแต่น้อยกว่าร้อยละ 1 ของผู้ป่วยที่ได้รับ conventional immunotherapy แต่อาจจะพบ reaction มากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ "Rush immunotherapy"<sup>16</sup> ส่วนใหญ่กว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่มี systemic reactions จะเกิดขึ้นภายใน 30 นาที หลังฉีดวัคซีน<sup>16</sup> ดังนั้นภายหลังจากการฉีดวัคซีนผู้ป่วยควรอยู่รอดูอาการอย่างน้อย ประมาณ 30 นาที อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่า systemic reaction อาจเกิดขึ้นหลังจากฉีด 6 ชั่วโมงได้<sup>17</sup> และมีรายงานว่าอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ แต่พบน้อยมาก<sup>18</sup>

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์รุนแรงจากการฉีดวัคซีนภูมิแพ้ มีดังนี้<sup>19</sup>

1. ผู้ป่วยโรคหืดที่ยังควบคุมอาการได้ไม่ดี
2. ผู้ป่วยที่มีสมรรถภาพปอดผิดปกติโดยที่ค่า  $FEV_1 < 70%$  ของค่า predicted จากสาเหตุใด ๆ ก็ตาม
3. เคยมีประวัติแพ้วัคซีนภูมิแพ้มาก่อน
4. การไม่ฉีดหรือฉีด epinephrine ล่าช้า เมื่อผู้ป่วยเกิด anaphylaxis หลังฉีด IT
5. การเลือกผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมมารับการรักษาด้วยวิธี IT เช่น ผู้ป่วย unstable cardiovascular disease
6. การให้วัคซีนภูมิแพ้ผิดขนาดหรือเพิ่มขนาดวัคซีนเร็วเกินไป
7. การเริ่มฉีดวัคซีนภูมิแพ้จากขวดใหม่เป็นครั้งแรก
8. ความไม่พร้อมของสถานที่และอุปกรณ์ในการช่วยฟื้นคืนชีพ

#### เอกสารอ้างอิง

1. Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. Laryngoscope 2000;110:1189-93.
2. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000;55:116-34.
3. Bousquet J, Lockett R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.

4. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
5. Wachholz PA, Nouri-Aria KT, Wilson DR, Walker SM, Verhoef A, Till SJ, et al. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1:Th2 cytokine ratios. *Immunology* 2002;105:56-62.
6. Benjaponpitak S, Oro A, Maguire P, Marinkovich V, DeKruyff RH, Umetsu DT. The kinetics of change in cytokine production by CD4 T cells during conventional allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:468-75.
7. Francis JN, James LK, Paraskevopoulos G, Wong C, Calderon MA, Durham SR, et al. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1120-5, e1122.
8. Gorelik L, Fields PE, Flavell RA. Cutting edge: TGF-beta inhibits Th type 2 development through inhibition of GATA-3 expression. *J Immunol* 2000;165:4773-7.
9. Gorelik L, Constant S, Flavell RA. Mechanism of transforming growth factor beta-induced inhibition of T helper type 1 differentiation. *J Exp Med* 2002;195:1499-505.
10. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:261-71.
11. Bousquet J, Braquemonde P, Feinberg J, Guerin B, Maasch H, Michel FB. Specific IgE response before and after rush immunotherapy with a standardized allergen or allergoid in grass pollen allergy. *Ann Allergy* 1986;56:456-9.
12. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993;92:644-51.
13. Creticos PS, Adkinson NF, Jr., Kagey-Sobotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM, et al. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1985; 76:2247-53.
14. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:470-80.
15. Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1198-208.
16. Greineder DK. Risk management in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:S330-4.
17. Greenberg MA, Kaufman CR, Gonzalez GE, Rosenblatt CD, Smith LJ, Summers RJ. Late and immediate systemic-allergic reactions to inhalant allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:865-70.
18. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
19. Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:1499-512.