

บทความพิเศษ

A Significant Role of IVIg in Critical Medicine

ถนอมศรี ศรีชัยกุล

โรงพยาบาลวิชัยยุทธ

อิมมูโนโกลบูลิน (Immunoglobulin, Ig) เป็นผลิตภัณฑ์จากพลาสมาที่เตรียมและแยกให้บริสุทธิ์จากซีรัมของผู้บริจาคโลหิตจำนวนมากมายับยั้งคนมารวมกันในการผลิตแต่ละครั้ง มีประโยชน์ใช้ในการแพทย์เพื่อเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันร่างกายบกพร่อง ในการป้องกันการติดเชื้อจุลชีพ และในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองบางอย่าง เดิมมีให้อยู่ในรูปยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น จนกระทั่งปี ค.ศ. 1952 ได้มีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ให้ใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้ (Intravenous Immune globulin หรือ IVIg) เพื่อให้สารออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้นและสามารถเพิ่มขนาดใช้ พบว่า IVIg ที่เตรียมขึ้นใช้ในระยะแรกๆ ทำให้เกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็น hypogammaglobulinemia หรือ agammaglobulinemia ต่อมาได้พบว่าอาการข้างเคียงที่รุนแรงนั้นเกิดขึ้นจากการรวมตัวของอิมมูโนโกลบูลิน (Immunoglobulin aggregation) ที่สามารถกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ภายในร่างกายผู้ป่วย ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อร่างกายได้ ปัจจุบันได้มีการพัฒนากระบวนการผลิตให้ได้อิมมูโนโกลบูลินที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการใช้สูงและมีการศึกษาถึงประโยชน์ในการใช้รักษาภาวะผิดปกติต่างๆ ที่พบว่าได้ผลดีมากขึ้น อย่างไรก็ตามเป็นที่ยอมรับว่าผลิตภัณฑ์ IVIg ที่ผลิตขึ้นและจำหน่ายของแต่ละบริษัทจะมีความแตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย ความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ IVIg เป็นผลมาจากความแตกต่างกันของกระบวนการผลิต และจำนวนผู้บริจาคโลหิตในการผลิตแต่ละครั้งซึ่งจะมีผลต่อชนิดของอิมมูโนโกลบูลินที่เตรียมได้และปริมาณอิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) แต่ละชนิดที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์

Intravenous Immune Globulin (IVIg)

IVIg เป็นผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่ประกอบด้วย Immunoglobulin (Ig)¹ บริสุทธิ์ความเข้มข้น 5-10% ซึ่งเป็น immune globulin หรือ antibody ที่มีอยู่ตามปกติในคนสุขภาพสมบูรณ์

Ig ที่ได้ส่วนใหญ่ประกอบด้วย IgG ซึ่งในปัจจุบันหลายบริษัทผลิตปริมาณ IgG ได้เกินร้อยละ 95 โดยมีปริมาณ IgA และ IgM ปะปนอยู่น้อยมาก สำหรับ IgA นั้นควรจะน้อยมากเกือบไม่มีเลย เพื่อป้องกันปัญหาการแพ้จากผู้ป่วย IgA deficiency โดยเหตุที่ IVIg ที่เตรียมนี้มี IgG เกือบร้อยละร้อย จึงได้ชื่อว่าเป็น IVIgG เพราะมีบางบริษัทผลิต IVIgM (Pentaglobulin) เพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อรุนแรงโดยเฉพาะ

การเตรียมผลิตภัณฑ์ IVIg^{1,2}

การเตรียมโดยวิธีมาตรฐาน คือ Cohn-Oncley alcohol (Cold ethanol) fractionation จะได้ Ig แยกออกมาเบื้องต้นประกอบ 2 อย่าง คือ monomer และ aggregate สามารถนำมาใช้ในการฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ แต่การเตรียมให้เป็น IVIg ต้องผ่านกระบวนการเพิ่มเติมอีก 3 ขั้นตอนที่สำคัญ คือ

1. การกำจัดโมเลกุลของ Ig ที่อยู่ในรูปเกาะกลุ่มกัน (IgG aggregate)
2. การกำจัดไวรัส โดยเฉพาะเชื้อ Human immunodeficiency virus (HIV), Hepatitis C virus (HCV), Hepatitis B virus และอื่นๆ
3. การทำให้ผลิตภัณฑ์มีความคงตัว

1. การกำจัดโมเลกุลของ Ig ที่อยู่ในรูปเกาะกลุ่มกัน ใช้วิธีต่างๆ เช่น enzyme, ใช้สารเคมี, ใช้วิธีทำให้บริสุทธิ์ยิ่งขึ้น (Additional purification) การใช้ enzyme และสารเคมี มีข้อเสีย คือ โมเลกุลที่ได้จะไม่สมบูรณ์ ส่วนใหญ่จะเป็นชิ้นส่วนของ Fab และ Fc เราเรียก Ig ที่ถูกแยกส่วนแบบนี้ว่า modified IVIg นอกจากนั้นการใช้ enzyme จะทำให้อายุ IgG ที่ได้สั้นลงด้วย ส่วนการใช้วิธีทำให้บริสุทธิ์ยิ่งขึ้นทำให้ได้ IgG ในรูปแบบที่สมบูรณ์ไม่เปลี่ยนแปลง คือเป็น non-modified IVIgG ซึ่งมีคุณสมบัติดีกว่า ในปัจจุบันจึงนิยมใช้ชนิดนี้มาก

2. การกำจัดเชื้อไวรัส มีวิธีการหลายขั้นตอนรวมทั้งการทดสอบขั้นสุดท้ายเพื่อให้แน่ใจว่า IgG นั้นปลอดจากเชื้อจริงๆ ไวรัสที่มักจะพบบ่อยคือ HCV

ได้รับต้นฉบับ 22 สิงหาคม 2551 ให้ลงตีพิมพ์ 15 กันยายน 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ศ.เกียรติคุณ แพทย์หญิง ถนอมศรี ศรีชัยกุล
โรงพยาบาลวิชัยยุทธ ถนนพระราม 6 เขตพญาไท กรุงเทพฯ 10400

3. ความคงตัวของ IgG ต้องใช้สารให้คงตัวซึ่งส่วนใหญ่เป็น glucose, sucrose และ D-sorbitol พบว่า IVIg ที่มีซูโครสผสมอยู่อาจทำให้เกิดไตวาย ปัญหาเรื่องไตวายจาก IVIg นั้นเป็นเรื่องสำคัญซึ่งกล่าวกันมาก เพราะเกิดแล้วรักษายาก สาเหตุส่วนใหญ่จากสารที่ทำให้คงตัวมี osmolarity สูง เช่น sucrose มีการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ที่เกิดประมาณร้อยละ 6.7 และเกิดแล้วไตมักจะไม่ฟื้นตัว³⁷ ส่วนใหญ่ที่รายงานไว้สาเหตุจาก sucrose แต่บางรายงานพบไตวายโดยไม่เกี่ยวข้องกับ sucrose ก็มี⁷

สรุปคุณสมบัติของ IVIgG ที่ดี คือ ต้องผ่านกระบวนการแยก Ig aggregate ปราศจากสาร prekallikrein activator, kinin และ plasmin มี anti-complement activity ไม่เกิน 20 CI50/กรัม ปราศจากเชื้อจุลินทรีย์ ไวรัสต่างๆ เป็น non-modified IVIgG มีปริมาณ IgA น้อยมาก และมีพิษต่อไตน้อยหรือไม่มีเลย

โครงสร้างของ immunoglobulin (รูปที่ 1) แต่ละตัวประกอบด้วยสาย polypeptide 4 เส้น คือ heavy chain 1 คู่ (Fc portion) และ light chain 1 คู่ โดยยึดกันด้วยพันธะ disulfide ทำให้ IgG แต่ละตัวมีลักษณะเป็นรูปตัวอักษร Y

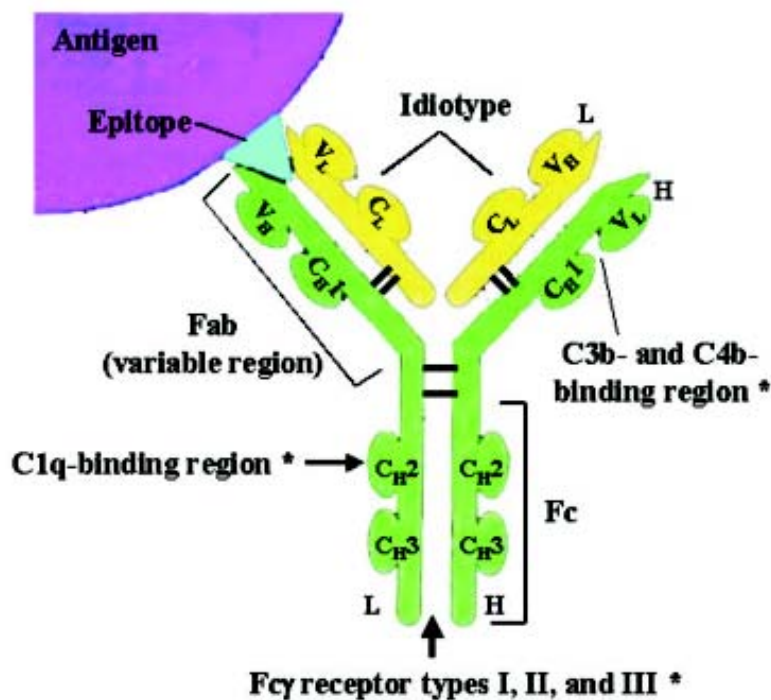
สำหรับ light chain นั้นมี 2 ส่วน คือ variable region (V) มีหน้าที่จับกับ antigen และมี constant region (C) เป็นตัว

เสริมให้ molecule มีความคงทนยิ่งขึ้น ส่วน heavy chain มี Fc ซึ่งเป็นตัวกำหนดชนิดของ Ig ว่าเป็นชนิดใด Ig ทั้งหมดมี 5 ชนิด คือ IgG, IgM, IgA, IgE และ IgD สำหรับเซลล์ที่สร้าง Ig นั้นส่วนใหญ่สร้างจาก plasma cell นอกจาก IgM ซึ่งสร้างจาก B-lymphocyte

Immune Regulatory Effect of Immune Globulin (รูปที่ 2 และตารางที่ 1)⁹

การออกฤทธิ์ของ IgG นั้นเกิดจากกลไกหลายประการ ซึ่งผสมผสานกัน กลไกที่มีความสำคัญมาก ได้แก่

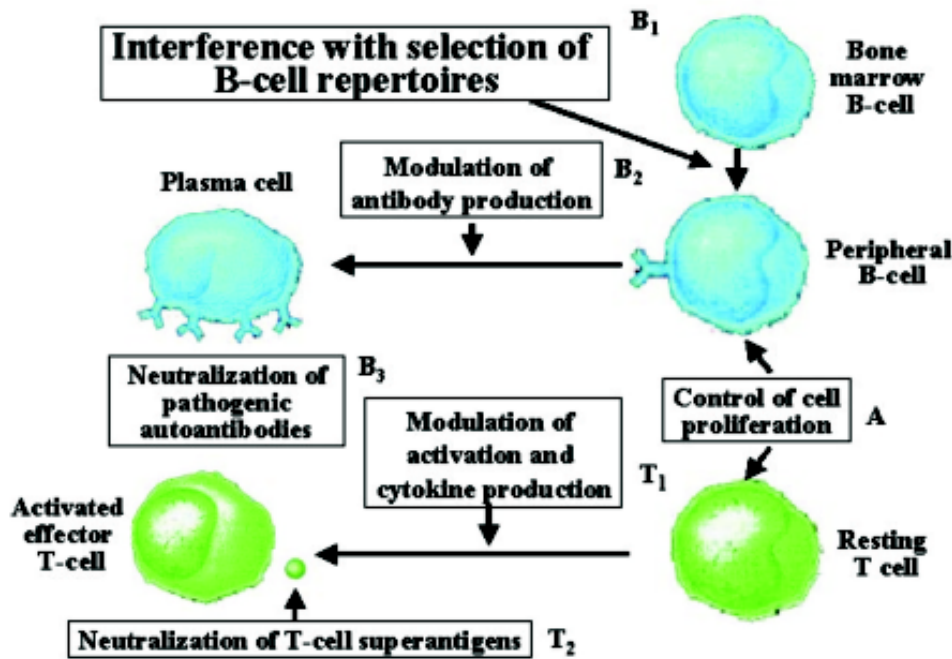
1. Fc receptors ซึ่งมีอยู่ที่โมเลกุลของ Ig ตรงส่วน heavy chain มีหน้าที่ขัดขวาง Fc receptor บนผิวของของ macrophage และ เซลล์อื่นๆ ได้แก่ B cell, natural killer (NK) cell, neutrophil, eosinophil, mast cell และเกร็ดเลือด การขัดขวาง macrophage ทำให้ phagocytosis น้อยลง จึงเป็นกลไกที่สำคัญมากในการรักษาผู้ป่วย autoimmune cytopenia เช่น idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) และ autoimmune hemolytic anemia (AIHA) เป็นต้น นอกจากนั้นการกด macrophage จะทำให้การกระตุ้น B cell และ T cell น้อยลง จึงทำให้ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันลดลง มีประโยชน์ในการรักษา hyperimmune reaction



รูปที่ 1 โครงสร้างของ Immunoglobulin และตำแหน่งที่มีบทบาทต่อกลไกทาง immune

L = light chain, H = heavy chain, V = variable region, C = constant region

* ตำแหน่ง receptors สำหรับควบคุมกลไกทาง immune



รูปที่ 2 Immunomodulatory Effects of Immune Globulin on B and T cells

ตารางที่ 1 Immune Regulatory Effect of Immunoglobulin⁹

Fc receptors

- Blockade of Fc receptors on macrophages and effector cells (— FcR macrophage)
- Induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity (— ADCC)
- Induction of inhibitory Fcγ receptor IIB

Inflammation

- Attenuation of complement-mediated damage (— C)
- Decrease in immune-complex-mediated inflammation (— IC)
- Induction of anti-inflammatory cytokines (— Cytokines)
- Inhibition of activation of cytokine to endothelial cells
- Neutralization of microbial toxins
- Reduction in corticosteroid requirements

B cells and antibodies

- Control of emergent bone marrow B-cell repertoires
- Negative signaling through Fcγ receptors
- Selective down-regulation and up-regulation of antibody production
- Neutralization of circulating auto-antibodies by anti-idiotypes

T cells

- Regulation of the production of helper-T-cell cytokines
- Neutralization of T-cell super-antigens

Cell growth

- Inhibition of lymphocyte proliferation
- Regulation of apoptosis

2. Ig สามารถออกฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยกลไกหลายอย่าง เช่น กัดการทำงานของระบบ complement ทำให้หยุดยั้งการเกิด C3-C5 complex ลดการอักเสบของ endothelial cell ของหลอดเลือดฝอยซึ่งเกิดจาก complement และ immune complex ไปจับอยู่

3. IgG สามารถ neutralize auto-antibody ที่มีอยู่ และเป็น antitoxin ด้วย ทำให้หน้าเอนไซม์สมบัติดังกล่าวมาใช้รักษาโรคหรือภาวะที่มีการอักเสบรุนแรง เช่น โรค chronic relapsing colitis, hypercytokine syndrome, auto-immune disease เป็นต้น

4. Ig มีฤทธิ์ควบคุม B cells โดยการควบคุมการสร้างในไขกระดูก ทำหน้าที่กรอง B cell ที่มีคุณภาพไม่ดี เช่น สร้าง auto-antibody ต่อต้านตัวเองมิให้เจริญเติบโตได้ นอกจากนั้นยังมีฤทธิ์ต่อต้าน autoantibody ต่างๆ ที่มีอยู่ให้หมดประสิทธิภาพ กล่าวคือ ในผู้ป่วย autoimmune cytopenia เช่น AIHA และ ITP ในผู้ป่วย hemophilia ที่มี inhibitor, ผู้ป่วยที่มี antibody ต่อ thyroid, DNA, intrinsic factor, peripheral neurogangliosides, platelet glycoprotein และผู้ป่วย vasculitis ที่เกิดจาก antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)

5. Ig ยังมีฤทธิ์ควบคุมการแบ่งตัวของ T cell โดยเกี่ยวกับกระบวนการ apoptosis จากการศึกษานิสัตว์ทดลอง Ig สามารถควบคุมการทำงานของ Th1 และ Th2 clone ให้อยู่ในภาวะสมดุล และคอยควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ทั้ง 2 ชนิดดัง

กล่าวด้วย กลไกนี้มีความสำคัญเพราะจะช่วยในการรักษา autoimmune disease เช่น autoimmune encephalitis, uveitis, multiple sclerosis และ systemic lupus erythematosus (SLE) เป็นต้น โดยผ่านการควบคุม T cell, นอกจากนี้ IgG สามารถควบคุม Th1 ให้สร้าง cytokine ในภาวะสมดุลได้ โดยสามารถลดระดับ cytokine ที่มากเกินไป และสร้าง cytokine antagonist ขึ้นต่อต้านได้ คุณสมบัตินี้ทำให้นำไปรักษาภาวะวิกฤตที่เกิดจาก hypercytokinemia ซึ่งเป็นผลจากการเกิดปฏิกิริยา hyperimmune ที่รุนแรง เช่น hemophagocytic syndrome ซึ่งมีอัตราการตายสูงจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในอวัยวะต่างๆ (Multi-organ failure)

การใช้ IVIg รักษา Autoimmune และ Inflammatory Disease ให้ดูตารางที่ 2

โรคซึ่งได้กล่าวในตารางที่ 2 ซึ่งมีเครื่องหมาย * กำกับนั้น ส่วนใหญ่เป็นโรคซึ่งได้ศึกษาโดยมีกลุ่มควบคุมสนับสนุน อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบัน IVIg มีที่ใช้กันแพร่หลายมากขึ้น ในผู้ป่วย SLE ที่มี systemic vasculitis ที่รุนแรง และ multiple organ failure ผู้เขียนได้มีโอกาสใช้และปรากฏว่าได้ผลดี สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยได้ในระยะเฉียบพลัน และทำให้โรคสงบลง ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวไปได้อย่างมีคุณภาพ ในผู้ป่วย hemophagocytic syndrome ที่มี multi-organ dysfunction ปัจจุบัน IVIg เป็นที่ยอมรับว่าได้ประโยชน์สามารถช่วยชีวิต

ตารางที่ 2 การใช้ IVIg รักษา Auto-immune และ Inflammatory Diseases

Idiopathic thrombocytopenic purpura *
Guillian - Barre syndrome *
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy *
Myasthenia gravis *
Multifocal motor neuropathy *
Multiple sclerosis *
Corticosteroid-resistant dermatomyositis *
Kawasaki's disease *
Prevention of graft-versus-host disease *
Antineutrophil cytoplasmic-autoantibody-positive vasculitis *
Autoimmune uveitis *
Autoimmune vasculitis
Hemophagocytic syndrome
Systemic acute hypercytokinemia syndrome
Refractory autoimmune hemolytic anemia

ผู้ป่วยไว้ได้¹⁰⁻¹² ในผู้ป่วยที่มี ARDS ซึ่งน่าจะเกิดจาก hypercytokinemia ปรากฏว่าการใช้ IVIg ได้ผลดี อย่างไรก็ดี ตามผลดังกล่าวเป็นเพียงการศึกษาในผู้ป่วยน้อยรายซึ่งไม่ได้มีกลุ่มควบคุม แต่ก็แสดงให้เห็นว่าสามารถช่วยชีวิตผู้ป่วย ซึ่งไม่สนองต่อการรักษาอื่นๆ และอยู่ในภาวะหมดหวังได้

สำหรับการใช้ IVIg รักษาผู้ป่วย ITP นั้น มีรายงานว่าได้ผลดีแต่ได้ผลในระยะสั้น เหมาะสำหรับผู้ที่มีปัญหาเรื้อรัง เช่น เลือดออกในที่สำคัญต้องผ่าตัดด่วน หรือในรายที่ดื้อต่อยาทุกชนิด และมีความจำเป็นต้องผ่าตัด หรือมีเลือดออกในที่สำคัญ

ประสมการณ์ผลการใช้ IVIg รักษาผู้ป่วย refractory ITP 6 ราย จากโรงพยาบาลวิชัยยุทธ ปรากฏว่าได้ผลดีในระยะสั้นทั้ง 6 ราย สามารถทำผ่าตัดใหญ่ได้สำเร็จ มีเพียง 3 ราย ที่เกิดเลือดดำ เมื่อหยุด IVIg หลัง course แรก ส่วนอีก 3 ราย ได้ผลดีมาก เกิดเลือดสูงเกิน 100,000/mL นานถึง 4 ปี ทั้ง 3 รายนี้ได้รับ IVIg ครบ 6 ครั้ง¹³

ต่อไปนี้เป็นผู้ป่วยตัวอย่าง 2 ราย ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงมาก และรอดชีวิตจากการใช้ IVIg

ผู้ป่วยตัวอย่าง

ผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 69 ปี มีโรคประจำตัวหลายโรคคือ เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, หอบหืด, ไตวาย และ hypothyroidism (หลังการรักษาด้วย I¹³¹) ผู้ป่วยได้รับการรักษามาตลอด เคยเป็นวัณโรคที่ vocal cord ซึ่งรักษาหายแล้ว

สองวันก่อนมาโรงพยาบาล มีไข้ หนาวสั่น หอบมาก มีผื่นขึ้นตามตัว

การตรวจร่างกาย

VS. T 38°C, pulse 120/min, BP 130/60 mmHg, RR 26/min

GA: Restless, blurred consciousness, HEENT: ซีด, ไม่เหลือง, Chest: หัวใจโต, ไม่มี murmur และตรวจพบ fine crepitation and ronchi ที่ปอดทั้ง 2 ข้าง

Extremities: บวมที่ขา 2 ข้าง กดบวม

Skin: maculopapular rash ทั่วตัว, มี vasculitic lesions ที่ แขน และ ขา

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hct 24%, WBC 8.2x10⁹/L, PMN 90%, Platelet 296x10⁹/L

Bone marrow study: non-specific findings

Coombs' test: negative, Antinuclear factor (ANF):

negative

Biochemistry: FBS 324 mg/dL,

BUN 29 mg/dL → 85 mg/dL,

Creatinine (Cr) 2.7 mg/dL → 4.6 mg/dL

Uric acid 12.4 mg/dL, Albumin 2.6 g/dL

Liver function test อื่นๆ - ปกติ

Urine protein 24 hours: 2.5 g

Creatinine clearance 24 mL/min

Chest X-ray: Cardiomegaly with pulmonary edema more on the right side (รูปที่ 3 ก)

T3 43 ng/dL (80-180), Free T4 0.6 ng/dL (0.8-1.8), TSH 12 mu/mL (0.3-4.1)

ปัญหา

1. Rapidly progressive anemia
2. Rapidly progressive renal failure and proteinuria
3. Alteration of consciousness
4. Cardiomegaly
5. Pulmonary edema
6. Vasculitis
7. Hypothyroidism
8. DM - uncontrolled

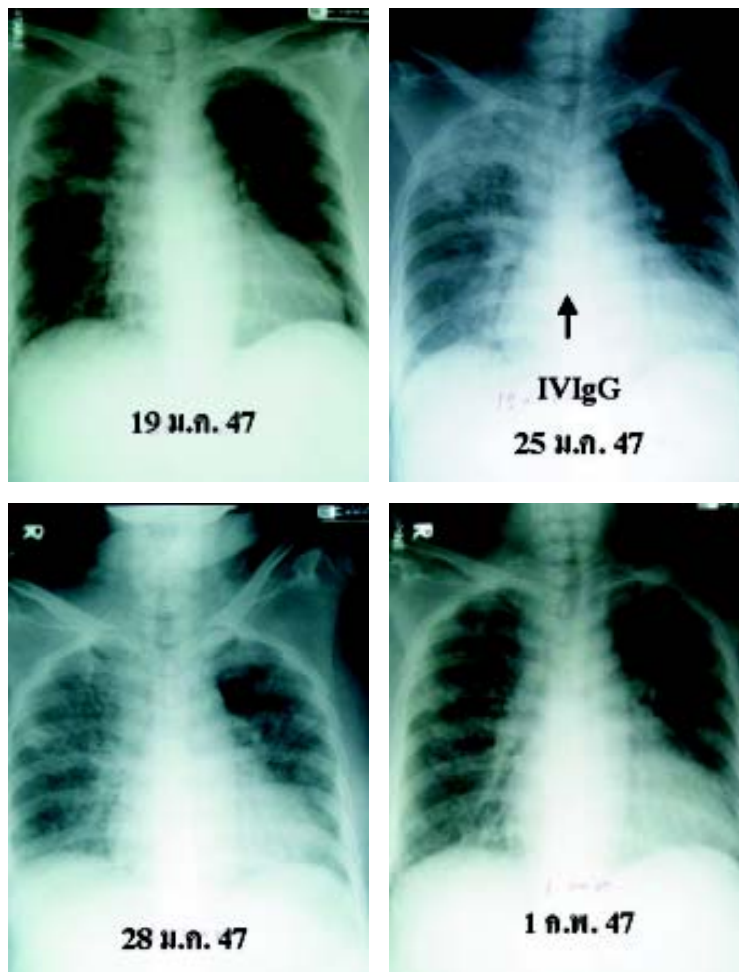
การวินิจฉัย

1. Autoimmune disease with severe vasculitis
→ multisystemic involvement: Anemia, kidney, brain, lung, hypothyroidism
2. Uncontrolled DM
3. Suspected pneumonia right upper lung

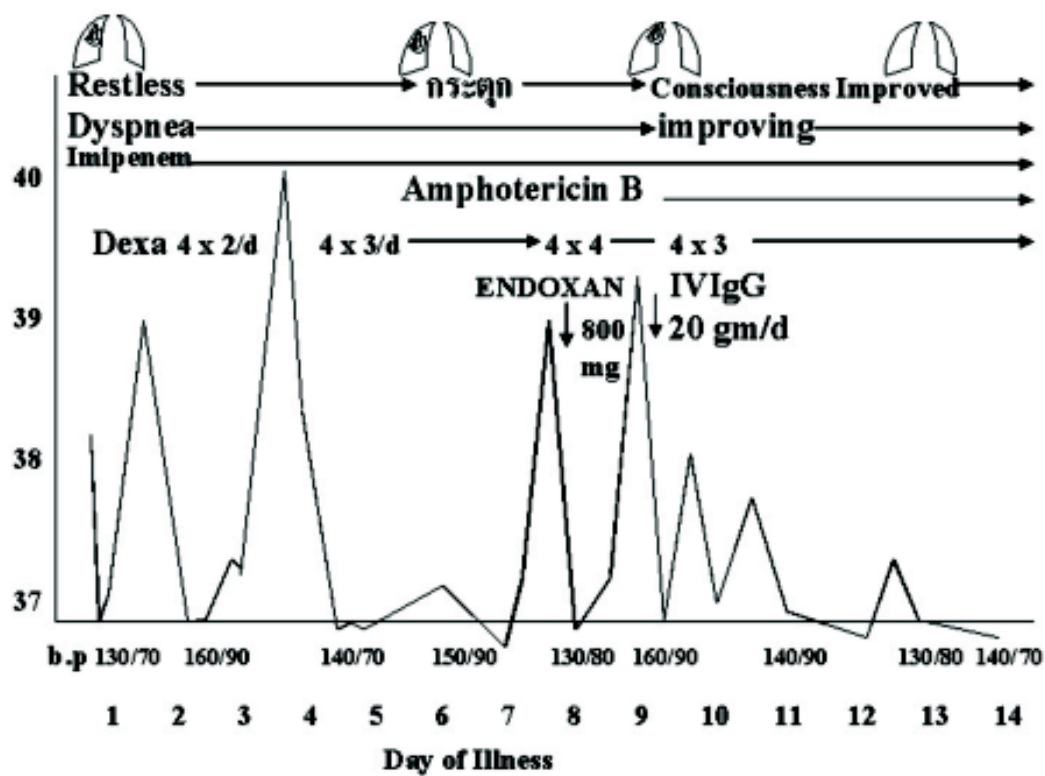
การดำเนินของโรค (รูปที่ 4)

เมื่อรับไว้ได้ให้ยาปฏิชีวนะ imipenem ปรากฏว่าไข้ไม่ลง ผู้ป่วยหอบและกระสับกระส่าย ต่อมาได้ให้ dexamethasone 4 มก. เข้าหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง ไข้ไม่ลงจึงได้เพิ่มเป็นทุก 8 ชั่วโมง ปรากฏว่าไข้ลง แต่ผู้ป่วยมีอาการกระตุกและยังหอบมาก ผลภาพรังสีปอดเลเวลลง ได้ให้ amphotericin B แต่ไข้ไม่ลง จึงได้ตัดสินใจให้ cyclophosphamide 800 มก. เข้าหลอดเลือดดำ แต่ไม่ได้ผล

ในวันที่ 9 ของการนอนโรงพยาบาล ผลภาพรังสีปอดเลเวลลงอีก (รูปที่ 3 ข) จึงได้ให้ IVIg ขนาด 400 มก./กก./วัน เป็นเวลา 5 วัน ปรากฏว่าหลังให้ IVIg 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกตัวดีขึ้น



รูปที่ 3 ก-ง ภาพรังสีปอดก่อนและหลังให้ IVIg ในผู้ป่วยรายที่ 1



รูปที่ 4 การดำเนินของโรคในโรงพยาบาลในผู้ป่วยรายที่ 1

หอบน้อยลง ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเรื่อยๆ ผลภาพรังสีปอดหลังให้ IVIg ในวันที่ 3 ดีขึ้นมาก (รูปที่ 3 ค) ในระยะ 4 วันต่อมา หัวใจ เล็กลงและปอดเป็นปกติ (รูปที่ 3 ง)

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย IVIg 400 มก./กก./วัน เป็นเวลา 5 วัน ทุกเดือน จนครบ 6 ครั้ง ในระยะ 6 เดือน ในระยะต่อมา ผู้ป่วยไม่มีไข้ หรืออาการทางปอด หัวใจ หรือสมองเลย ได้รับการรักษาเบาหวานและ hypothyroidism ได้ผลดี และสามารถควบคุม autoimmune vasculitis ได้ดี โดยได้รับ prednisolone 20 มก. ต่อวันมาตลอดเป็นระยะเวลา 3 ปี แต่ต่อมาผู้ป่วยมี chronic renal failure ซึ่งต้องควบคุมด้วย hemodialysis และถึงแก่กรรมด้วยภาวะหัวใจวาย

รายนี้เป็นตัวอย่างของผู้ป่วย autoimmune vasculitis และมี multiple organ failure ที่สมอง ปอด หัวใจ และไต ได้รับการช่วยชีวิตด้วย IVIg ในระยะวิกฤต และโรคสงบตลอดมา โดยการใช้ prednisolone ขนาดน้อย จนในที่สุดถึงแก่กรรมด้วยภาวะไตวายและหัวใจล้มเหลว

ผู้ป่วยรายที่ 2

หญิงไทย อายุ 46 ปี

ประวัติการเจ็บป่วย

Admission ครั้งแรก

ผู้ป่วยมีโรคความดันสูงอยู่เดิมซึ่งควบคุมได้

สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลมีไข้สูง 4 วัน ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และ ทานอาหารไม่ได้ แพทย์ได้รับไว้ในโรงพยาบาล

การตรวจร่างกาย มีไข้ 37.6°C ต่อมาลดลงเป็นปกติ ความดันโลหิต 120/70 mmHg, ชีพจร 72/นาที ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลือง ตับ หรือ ม้ามโต, bowel sound ปกติ ไม่พบ guarding และ rigidity ที่ท้อง ปอดและหัวใจ ปกติ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hct 31.6%, WBC $5.2 \times 10^9/L$, PMN 51%, lymphocytes 10%, platelets $87 \times 10^9/L$, LDH 2004 IU/L, SGOT/SGPT 151/95 IU/L, albumin 3.1 g/dL, ผล Dengue serology NS1 Ag: Positive

ผู้ป่วยไข้ลดลง อาการปวดท้องดีขึ้น จึงขอยกกลับบ้าน ในระหว่าง 3 วันนี้มี progressive thrombocytopenia, platelet ลดลง จาก $87 \times 10^9/L$ เหลือ $41 \times 10^9/L$ ให้การวินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออก (D2) ระยะ convalescence

Admission ครั้งที่สอง ผู้ป่วยกลับมาโรงพยาบาลในวันรุ่งขึ้น ด้วยปัญหา multiple organ failure คือ

Diarrhea 4 ครั้ง พร้อมกับอุจจาระดำ มีอาการทางสมอง ปวดหัวมาก และ กระสับกระส่าย, มี cardio-pulmonary insuf-

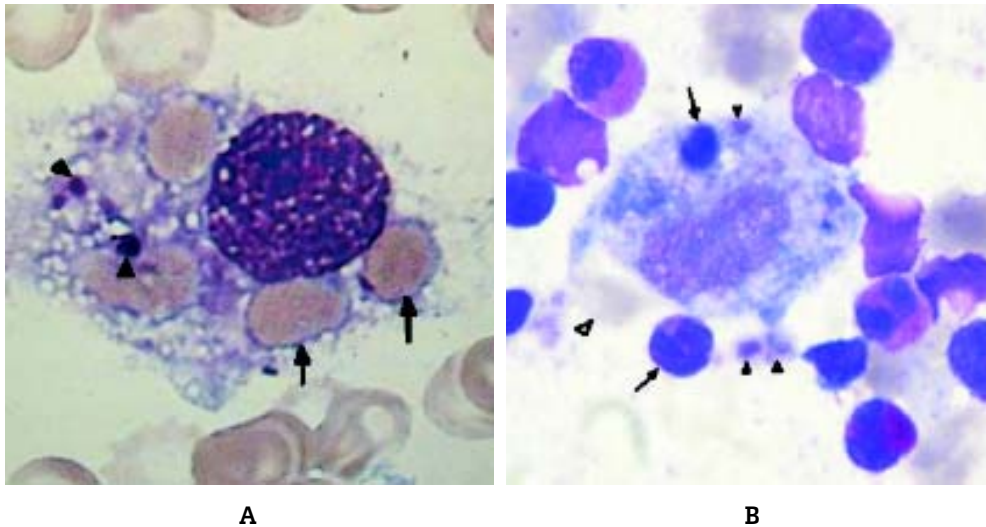


รูปที่ 5 ภาพรังสีปอดของผู้ป่วยรายที่ 2 พบหัวใจโต และ bilateral pleural effusion



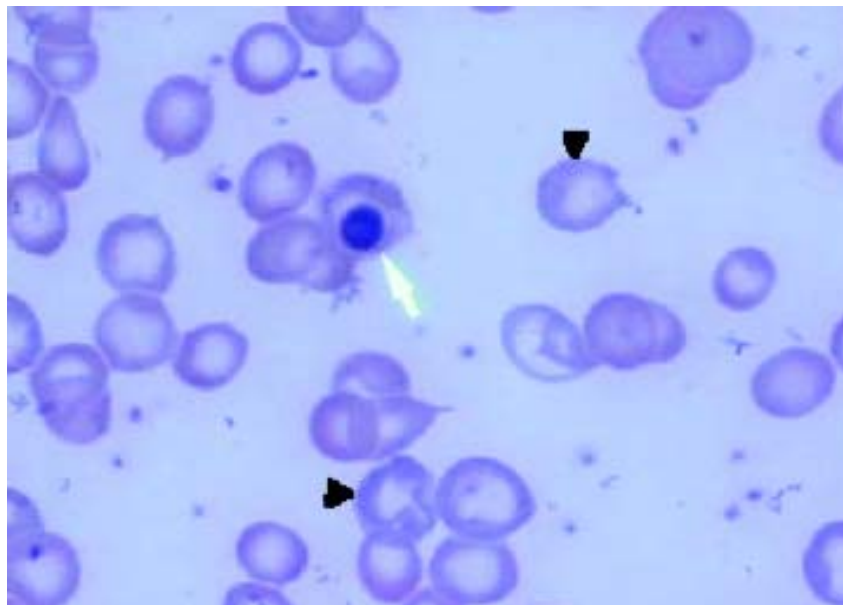
รูปที่ 6 แสดง purpura และ ecchymosis ของผู้ป่วยรายที่ 2 เมื่อ admit ครั้งที่ 2

iciency หอบเหนื่อย ตรวจพบ fine crepitation both lower lungs, ขาบวม 2 ข้าง และหัวใจโตมาก (รูปที่ 5), liver enzyme เพิ่มขึ้นรวดเร็ว มีเลือดออกผิวดิบพบ purpura บริเวณต้นแขน ขาและหลัง (รูปที่ 6) เกร็ดเลือดลดลงต่ำ $18 \times 10^9/L$ และ DIC profile ผิดปกติชัดเจน PTT 62 sec, PT 15.8 sec, TT 23 sec และ D-dimer 561 ng/L (<300)



รูปที่ 7 Hemophagocytosis in the bone marrow by mature histiocytes ในผู้ป่วยรายที่ 2

a. Ingested platelets (▲) and red blood cell (Ⓢ), b. Ingested leukocytes (Ⓢ), platelets (▲) and red blood cell (Ⓢ)

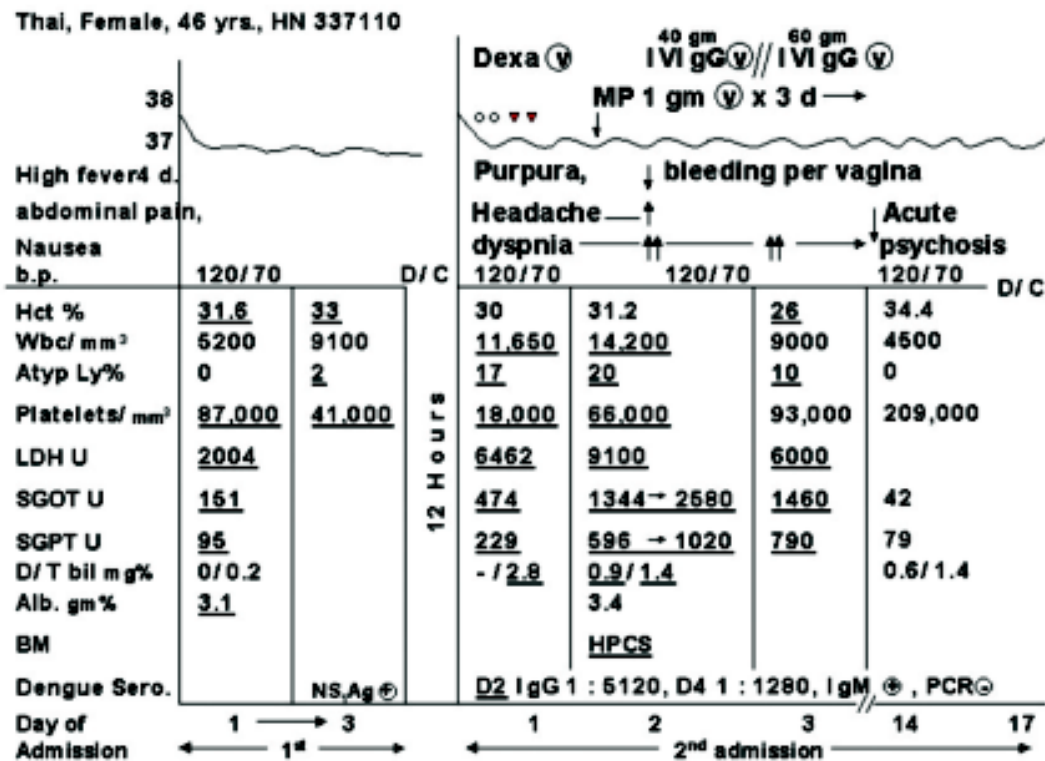


รูปที่ 8 Peripheral blood แสดง nucleated red blood cells (Ⓢ) และ polychromasia (▲) ในผู้ป่วยรายที่ 2

การดำเนินของโรค

เมื่อรับไว้เนื่องจากผู้ป่วยมี เลือดออกผิดปกติ มีเกร็ดเลือดต่ำ และ DIC และมีอาการทางสมองทำให้ไม่สามารถแยกภาวะเลือดออกในสมองได้ จึงได้ให้เกร็ดเลือดเข้มข้น พร้อมกับ dexamethasone 4 มก. เข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง เนื่องจากผู้ป่วยมีช็อค และถ่ายดำ ไม่สามารถแยกภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารได้ จึงได้ให้เลือด 2 unit วันรุ่งขึ้นผู้ป่วยอาการดีขึ้น หายปวดหัวเกร็ดเลือดขึ้นมาเป็น $66 \times 10^9/L$ แต่ Hct ขึ้นมาเพียงร้อยละ 1.2 ทั้งๆ ที่ได้รับเลือดไปถึง 2 units แสดงว่ามีภาวะเลือดออกหรือการทำลายของเม็ดเลือด ค่า LDH ยังสูงมากถึง 9,100 IU/L และ SGOT/SGPT เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วเป็น 1,344/596 IU/L จึงได้เจาะไขกระดูก พบ hemophagocytosis เป็นจำนวน

มาก (รูปที่ 7) ผล Dengue serology ตรวจพบ D2 IgG 1:5,120 ได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น Dengue hemorrhagic fever (DHF)-D₂ associated hemophagocytic syndrome ได้ตัดสินใจรักษา hemophagocytic syndrome โดยให้ methylprednisolone 1 กรัมทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 3 วัน ในตอนเย็นวันเดียวกันผู้ป่วยมีเลือดออกทางช่องคลอดปวดหัวมาก และหอบมาก ได้ให้ IVIg 1 กรัม/กก./วัน วันรุ่งขึ้นอาการดีขึ้นมาก แพทย์เห็นว่าน่าจะหยุด IVIg ได้ หลังจากได้รับไป 40 กรัม ตอนเย็นผู้ป่วยเริ่มหอบอีก และตอนเช้า Hct ลดลงเหลือร้อยละ 26 blood smear พบ nucleated red blood cell และ polychromasia (รูปที่ 8) จึงให้ IVIg ต่ออีก 60 กรัม จนครบ 100 กรัม แล้วหยุดไป ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นรวดเร็ว CBC กลับมา



ตารางที่ 3 การดำเนินของโรคระหว่างรับไว้ 2 ครั้ง (ผู้ป่วยรายที่ 2)

ปกติ SGOT/SGPT ลดลงเกือบปกติ ในวันที่ 14 หลังรับไว้มี อาการ acute psychosis แต่ควบคุมได้โดยการรักษาตามอาการ ผู้ป่วยกลับบ้านในวันที่ 17 หลังรับไว้ในโรงพยาบาล ได้ติดตาม ดูอาการจนครบ 6 เดือน อาการเป็นปกติทุกอย่าง (ให้ดูตารางที่ 3)

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้เป็นตัวอย่างของผู้ป่วย DHF - D₂ ในผู้ใหญ่ ซึ่ง เกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในระยะ convalescence แสดงอาการ สำคัญคือ progressive cytopenia และ multiple organ failure กลไกที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวน่าจะเป็น hyper-immune reaction ที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง host และไวรัส เดงกีที่จู่โจมเข้าร่างกาย การพบ hemophagocytic syndrome นั้นเป็นการสนับสนุนว่ามีภาวะ hyperimmune reaction เกิดขึ้น การใช้ IVIg จึงช่วยปรับภาวะปฏิกิริยา hyperimmune ที่รุนแรง มากให้เข้าสู่ภาวะสมดุล สามารถกำจัดภาวะ hypercytokine-mia, DIC และ multiple organ failure, ดังนั้น IVIg จึงทำให้ ผู้ป่วยรอดชีวิตได้

สรุป

บทความนี้ได้ทบทวนโครงสร้างและบทบาทของ IVIg ต่อปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันที่มุ่งประจักษ์ อันทำให้ผู้ป่วยเกิดโรคขึ้น

หลายระบบ ทั้งนี้ด้วยจุดประสงค์เพื่อให้แพทย์ได้เลือกใช้ IVIg ได้อย่างเหมาะสมในการรักษา เพราะปัจจุบันมีบริษัทที่ผลิต IVIg หลายบริษัท ซึ่งมีโครงสร้างและคุณสมบัติแตกต่างกัน การได้ ทราบข้อมูลจึงเป็นการช่วยให้แพทย์ตัดสินใจเลือกใช้ได้อย่างถูกต้อง

อนึ่ง ในปัจจุบันมีภาวะ hyperimmune reaction ที่รุนแรง ซึ่งทำให้เกิดภาวะ multiple organ failure และทำให้ผู้ป่วย ถึงแก่กรรมได้ ถ้ามิได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีและเหมาะสม ถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาโดยมีกลุ่มควบคุม แต่จากประสบการณ์ ของผู้เขียนได้ใช้ IVIg ช่วยชีวิตผู้ป่วยไว้ได้อย่างดี จึงได้นำผู้ป่วย ตัวอย่างเพื่อเป็นแนวทางสำหรับแพทย์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ ดังกล่าวได้ทันท่วงทีด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Limpanasithikul W, Srirachairat S. Intravenous immunoglobulin: Therapeutic and safety consideration. Thai J Pharmacol 1999;21:229-37.
2. Skvaril F, Gardi A. Differences among IVIGs 1988;7:S43-8.
3. Zhang R, Szerlip HM. Reemergence of sucrose nephropathy: acute renal failure caused by high-dose intravenous immune globulin therapy. South Med J 2000;93:901-4.
4. Winward DB, Brophy MT. Acute renal failure after administration of intravenous immunoglobulin: review of the literature and case report. Pharmacotherapy 1995;15:765-72.
5. Ahsan N, Wiegand La, Abendroth CS, Manning EC. Acute

- renal failure following immunoglobulin therapy. *Am J Nephrol* 1996;16:532-6.
6. Cantu TG, Hoehn-Saric EW, Burgess KM, Racusen L, Scheel PJ. Acute renal failure associated with immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis* 1995;25:228-34.
 7. Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *QJ Med* 2000;93:751-5.
 8. Skivin JA, Brocovich JM. IV Immunoglobulin Therapy. *US Pharmacist* 1998; Feb: 1-10.
 9. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of Auto-immune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-55.
 10. ถนอมศรี ศรีชัยกุล Hemophagocytic Syndrome วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2544;11(4):
 11. Srichaikul T, Punyagupta S, Kanchanapoom T, Chanokovat C, Likittanasombat K, Leelasiri A. Hemophagocytic Syndrome in Dengue Hemorrhagic Fever with Severe Multiorgan Complications. *J Med Assoc Thai* 2008;91:104-9.
 12. ถนอมศรี ศรีชัยกุล Multiorgan Failure in Dengue Hemorrhagic Fever Related to Hemophagocytic Syndrome วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2550;17:371-6.
 13. ตันตณัย น้าบุญจพล, จันทราภา ศรีสวัสดิ์, วิเชียร มงคลศรีตระกูล, อภิชัย ลีละสิริ, วิชัย ประยูรวิวัฒน์ และถนอมศรี ศรีชัยกุล. ประสิทธิภาพของยา Intravenous Immunoglobulin (IVIg) ในการรักษาภาวะเกร็ดเลือดต่ำจากอิมมูโนในผู้ใหญ่ ซึ่งต้องการรักษามาตรฐาน: รายงานผู้ป่วย 6 ราย : วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2542;9(2):