10/0130/39

บทความฟื้นฟูวิชาการ

วิทยาการระบาดเกี่ยวกับโมเลกุลกับเวชศาสตร์ป้องกัน
Molecular Epidemiology and Preventive Medicine

พรชัย สิทธิศรัณย์กุล*

Abstract : **Pornchai Sithisarankul. 1996. Molecular epidemiology and preventive medicine. Thai J Hlth Resch 10(2):157-165**

Molecular epidemiology integrates and utilizes biomarkers in its methodology. Biomarkers are molecular, biochemical, or cellular changes that can be measured in biological media, and can be classified into 3 groups : biomarkers of exposure, susceptibility, and effect. Scientists hope that molecular epidemiology will have advantages over traditional epidemiology in being able to open the "Black box" via the use of biomarkers. Molecular epidemiology may improve exposure assessment and reduce misclassification, enhance more homogeneous classification of disease, enhance understanding of disease mechanism which will facilitate primary and secondary prevention, enhance understanding of interindividual difference in susceptibility, improve research methodology in epidemiologic studies and clinical trials, and enhance risk assessment. However, scientists who conduct molecular epidemiologic studies have to realize its limitations : utilization of only one biomarker may yield limited information, biomarker of exposure may tell nothing about route(s) of exposure and when and how the exposure occurred, biomarkers need to be validated before use in large-scale study, and proper interpretation and utilization of biomarkers are crucial.

Key words : *Molecular epidemiology; Biomarkers.*

* ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 10330
Dept of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, BKK. 10330

01/0135/39

บทคัดย่อ : **พรชัย สิทธิศรัณย์กุล 2539. วิทยาการระบาดเกี่ยวกับโมเลกุลกับเวชศาสตร์ป้องกัน. วารสารวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ 10(2) : 157-165**

วิทยาการระบาดเกี่ยวกับโมเลกุล (Molecular epidemiology) เป็นการประสานเอาตัวชี้บ่งทางชีววิทยา (Biomarker) มาใช้ในการวิจัยทางวิทยาการระบาด ตัวชี้บ่งทางชีววิทยาเป็นการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุล, ชีวเคมี หรือระดับเซลล์ ที่สามารถตรวจวัดได้ใน Biological media ต่าง ๆ ตัวชี้บ่งทางชีววิทยาแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม คือ Biomarker of exposuse, susceptibility, และ effect นักวิทยาศาสตร์หวังว่าการใช้ตัวชี้บ่งทางชีววิทยา จะช่วยไขกล่องปริศนาที่พบในการศึกษาทางวิทยาการระบาดแบบดั้งเดิมได้ วิทยาการระบาดเกี่ยวกับโมเลกุลจะช่วยเพิ่มความแม่นยำของ exposure assessment และลด misclassification, เพิ่มความสอดคล้องในการจัดกลุ่มโรค, เพิ่มความเข้าใจในกลไกการเกิดโรค ซึ่งจะเพิ่มโอกาสในการทำ primary และ secondary prevention เพิ่มความเข้าใจในความแตกต่างระหว่างบุคคลใน susceptibility ต่อโรค, พัฒนางานวิจัยทางวิทยาการระบาด และ clinical trial, และช่วยใน risk assessment อย่างไรก็ตาม นักวิทยาศาสตร์ผู้ดำเนินการวิจัยทางวิทยาการระบาดเกี่ยวกับโมเลกุล ต้องตระหนักถึงข้อจำกัดบางประการ เช่น การใช้ตัวชี้บ่งทางชีววิทยาเพียงตัวเดียวไม่อาจเพียงพอ, Biomarker of exposure อาจไม่สามารถบอกได้ว่า exposure เข้าสู่ร่างกายทางใด เมื่อใด อย่างไร, ต้องมีการศึกษาความแม่นตรงของตัวชี้บ่งทางชีววิทยา ก่อนนำมาใช้ในงานวิจัยขนาดใหญ่ และการตีความหมายและใช้ตัวชี้บ่งทางชีววิทยาอย่างเหมาะสมเป็นสิ่งสำคัญ

คำสำคัญ : *วิทยาการระบาดเกี่ยวกับโมเลกุล; ตัวชี้บ่งทางชีววิทยา*

บทนำ

หลักการของเวชศาสตร์ป้องกัน อาจแบ่งได้เป็น 3 ระดับ ได้แก่

1. Primary prevention คือ การป้องกันก่อนที่จะเกิดโรค หรือคือการป้องกันไม่ให้เป็นโรคนั่นเอง ที่ปฏิบัติกันอยู่โดยส่วนใหญ่คือ การส่งเสริมสุขภาพ (Health promotion) และ specific protection Health promotion ก็ได้แก่ โภชนาการให้ได้สารอาหารและแคลอรี่เหมาะสมและเพียงพอ การออกกำลังกายที่เหมาะสมกับวัยและสุขภาพ ฯลฯ ส่วน Specific protection ก็ได้แก่ การให้วัคซีนป้องกันโรค เช่น วัณโรค หัด หัดเยอรมัน คางทูม คอตีบ ไอกรน บาดทะยัก ไวรัสตับอักเสบบี เป็นต้น

อื่น ๆ ที่เป็น Primary prevention ก็ได้แก่

- การสุขาภิบาล เพื่อให้ได้มาซึ่งน้ำดื่มน้ำใช้ที่สะอาด การกำจัดขยะ และของเสียอย่างถูกวิธี การทำลายแหล่งเพาะพันธุ์ยุงและแมลง อันเป็นพาหะนำโรค

- Substitution คือ การใช้สารที่ไม่มีพิษหรือที่มีพิษน้อย ทดแทนสารที่มีพิษมาก เช่น การใช้น้ำมันไร้สารตะกั่ว (Unleaded gasoline) แทนน้ำมันที่มีสารตะกั่ว (Leaded gasoline) การใช้ Toluene แทน Benzene เป็นต้น

- Premarket testing คือ การทดสอบสารเคมี หรือผลิตภัณฑ์ที่คิดค้นได้ใหม่ว่าไม่มีพิษภัย ก่อนที่จะวางขายในท้องตลาด

- Engineering control คือ การใช้เทคโนโลยี่ทางวิศวกรรม เพื่อให้เครื่องจักรและอุปกรณ์ต่าง ๆ มีความปลอดภัยในการใช้งาน เช่น ให้เครื่องจักรมีเสียงดังลดลง, มีกลไกที่จะตัดไฟฟ้าเมื่อเกิดไฟฟ้ารั่วหรือลัดวงจร, มีฝาครอบเครื่องจักรส่วนที่มีการเคลื่อนที่ เช่น สายพาน เพื่อป้องกันอันตรายที่จะเกิดแก่นิ้วมือของคนงาน เป็นต้น

- อุปกรณ์ป้องกันอันตรายส่วนบุคคล (Personal protective equipment) เช่น ที่ครอบหูหรืออุดหู เพื่อลดเสียงที่จะทำอันตรายต่อหูชั้นกลางและหูชั้นใน, แว่นตาหรือหน้ากากป้องกันละอองฝอย ที่ทันตแพทย์และศัลยแพทย์ใช้, ชุดป้องกันไฟที่พนักงานดับเพลิงใช้สวมใส่ เป็นต้น

- Genetic counselling เพื่อหลีกเลี่ยงการมีบุตรซึ่งมีโรคทางพันธุกรรม

2. Secondary prevention คือ การป้องกันเมื่อเป็นโรคแล้ว ส่วนใหญ่เน้นที่จะป้องกันอาการหรือการแพร่กระจายของโรค ที่ปฏิบัติกันอยู่โดยส่วนใหญ่ คือ การวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยให้เร็วที่สุด (Early diagnosis and prompt treatment) ซึ่งได้แก่ การตรวจกรอง (screening test) ต่าง ๆ เช่น ตรวจ VDRL ในหญิงมีครรภ์, active case finding เพื่อค้นหาและรักษาผู้ป่วยวัณโรคปอด เป็นต้น

3. Tertiary prevention คือ การป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากโรค ส่วนใหญ่เน้นที่จะให้ผู้ป่วยกลับเข้าสู่สังคมได้ ทำงานเดิมหรืองานใหม่ได้ หรืออย่างน้อยก็ช่วยตัวเองได้ในกิจวัตรประจำวัน ได้แก่ การฟื้นฟูสภาพ (Rehabilitation), การผ่าตัดแก้ไขความพิการ (reconstructive surgery), การแก้ไข Scar contracture ผู้ป่วยที่ถูกไฟไหม้ ตำราบางเล่มจะรวมเอา Tertiary prevention เข้าไว้ใน Secondary prevention

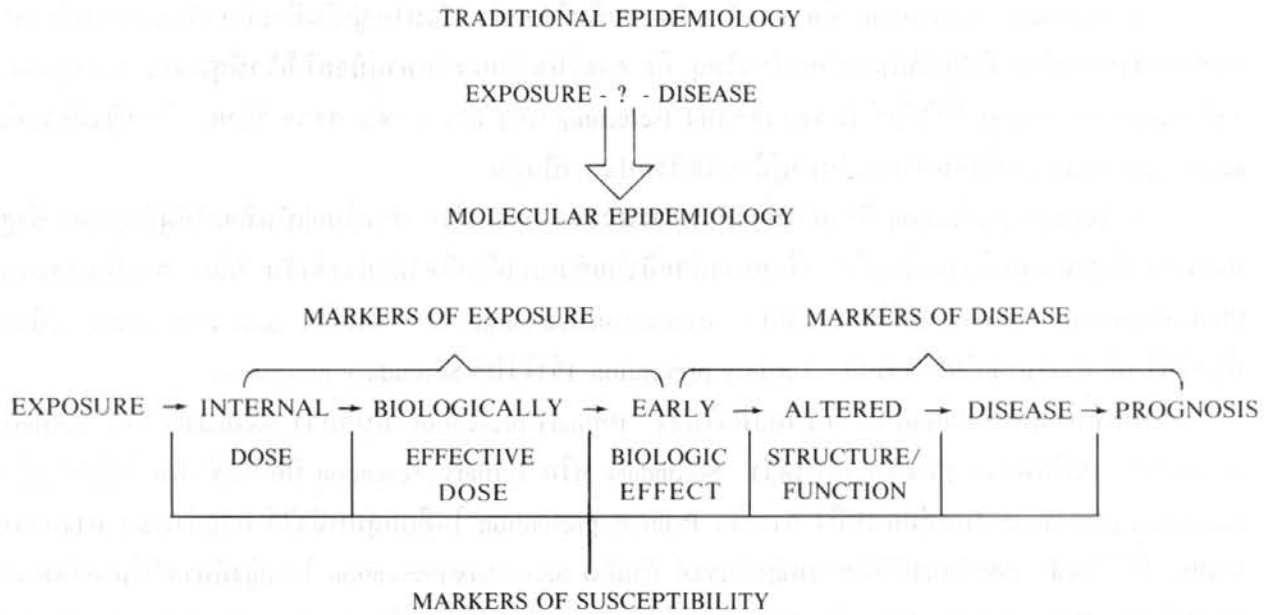
เป็นที่ทราบกันดีและยอมรับกันโดยทั่วไปว่า Primary prevention นั้นดีกว่า Secondary และ Tertiary prevention แต่ในหลาย ๆ กรณีจะเห็นได้ว่า Secondary หรือ Tertiary prevention มีความจำเป็น ยิ่งไปกว่านั้น Secondary prevention ในกลุ่มคนหนึ่ง อาจเป็น Primary prevention ในอีกกลุ่มหนึ่งได้ ตัวอย่างเช่น การตรวจ VDRL เพื่อวินิจฉัย และรักษาซิฟิลิสในหญิงมีครรภ์ นับเป็น Secondary prevention ในหญิงมีครรภ์นั้น แต่แพทย์ย่อมหวังผล Primary prevention ใน fetus, การวินิจฉัยและรักษาโรคที่เกิดจากการทำงานในคนงานโรงงานแห่งหนึ่ง นับเป็น Secondary prevention ในคนงานนั้น และถ้าการวินิจฉัยนั้นช่วยให้โรงงานมองเห็นจุดอ่อนและดำเนินการแก้ไขด้วย Engineering control หรือวิธีการอื่นที่จะป้องกันโรคนั้น ก็ย่อมนับเป็น Primary prevention สำหรับเพื่อนคนงานอื่น ๆ ได้ เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม Primary prevention เองก็มีข้อจำกัดหลายประการ ตัวอย่างเช่น มีโรคหลาย ๆ โรคที่ไม่สามารถป้องกันได้ด้วยวัคซีน, Premarket testing อาจขาดการศึกษาโดยละเอียด ถึงผลเสียซึ่งจะเกิดขึ้นในระยะยาว เช่น การเป็นมะเร็ง ผลเสียซึ่งจะตกทอดไปถึงลูก เช่น กรณีของยา Thalidomide, Personal protective equipment ต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ใช้เป็นสำคัญ อุปกรณ์บางอย่างเพิ่มภาระให้กับผู้ใช้ เช่น หน้ากากอุปกรณ์หายใจ (respirator) และถังออกซิเจน ทำให้ปอดและหัวใจของผู้ใช้ต้องทำงานเพิ่มขึ้น ที่สำคัญก็คือ Personal protective epuipment ทุกชนิด ไม่ได้กำจัดแหล่งที่มาของอันตราย

นอกจากวิธีการต่าง ๆ ของ Primary prevention ที่ปฏิบัติกันอยู่แล้ว ถ้าเราสามารถตรวจวัดได้ว่าประชากรใดหรือบุคคลใด ได้รับสารที่จะก่อให้เกิดอันตรายเข้าไปแล้ว หรือมีความไว (Susceptible) ต่อสารนั้นเป็นพิเศษ หรือเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่จะเป็นโรคแล้ว เราก็ย่อมสามารถใช้มาตรการอื่น ๆ เสริมเพิ่มเติมเพื่อป้องกันไม่ให้ประชากรนั้น หรือบุคคลนั้นเป็นโรคนั้น ๆ ได้อีกหลายมาตรการ ตัวอย่างเช่น ค้นหา และกำจัดแหล่งของสารนั้น ถ้าทำได้, ย้ายหรือเปลี่ยนงานถ้าจำเป็น, หลีกเลี่ยงสารอื่นซึ่งอาจเสริมให้เป็นโรคนั้นได้ง่ายขึ้นหรือเร็วขึ้น เช่น กรณีของการหลีกเลี่ยงเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ในรายที่มี Liver cell injuries, กำจัดสารนั้นออกจากร่างกาย เช่น กรณีของการ Chelate ตะกั่ว เป็นต้น เหล่านี้คือแนวคิดของ Molecular epidemiology (วิทยาการระบาดเกี่ยวกับโมเลกุล) ซึ่งใช้ Biomarker (ตัวชี้บ่งทางชีววิทยา) เป็นเครื่องมือชิ้นสำคัญ

แนวคิดของ Molecular epidemiology

Hulka *et al.*[1,2] ได้ให้นิยามของ Biological Markers หรือ Biomarkers ไว้ว่า หมายถึง การเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุล ระดับชีวเคมี หรือระดับเซลล์ ซึ่งสามารถตรวจวัดได้ใน Biological media เช่น เนื้อเยื่อ เซลล์ body fluids ต่าง ๆ และให้นิยามของ Molecular epidemiology ไว้ว่า หมายถึง การประสานเอา Biomarkers เข้ากับการวิเคราะห์วิจัยทางวิทยาการระบาด แนวคิดของ Molecular epidemiology มักนิยมแสดงด้วยแผนภูมิดังนี้[3]



Biomarkers แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. Biomarkers of exposure คือ Biomarkers ที่บ่งชี้ว่าสารนั้นได้เข้าสู่ร่างกาย ประกอบด้วย Internal dose, Biologically effective dose และ Early biologic effect

2. Biomarkers of susceptibility คือ Biomarkers ที่ช่วยบอกว่า บุคคลมีความไวต่อสารนั้นเป็นพิเศษ หรือมีโอกาสเป็นโรคนั้นมากกว่าคนอื่น ๆ เช่น คนที่เป็น Xeroderma Pigmentosum (XP) มีโอกาสเป็น Skin cancer มากกว่าคนที่ไม่เป็น XP ถึง 2000 เท่า เพราะมีข้อบกพร่องในการซ่อมแซม DNA (Defect in DNA Repair) โดยเฉพาะ UV-induced DNA damage, ผู้ป่วย HIV positive ที่มี CD_4 count ต่ำ มีโอกาสเป็น Full blown AIDS มากกว่า ผู้ที่มี CD_4 count สูงกว่า เพราะ susceptible ต่อ infection อื่น ๆ มากกว่า เป็นต้น

3. Biomarkers of disease หรือ Biomarkers of effect คือ Biomarkers ที่บ่งชี้ว่า เริ่มมีหรือมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่จะเป็นโรคนั้นแล้ว ประกอบด้วย Early biologic effect, Altered structure/function, Disease และ Prognosis

การใช้ Biomarkers ในงานวิจัยทางวิทยาการระบาดนั้นมีมานานแล้ว โดยเริ่มต้นใช้ในการศึกษาโรคติดเชื้อ[2] ปัจจุบันมีการใช้อย่างกว้างขวางในงานวิจัยโรคและภาวะหลาย ๆ อย่าง เช่น Cardiovascular diseases, Genetic diseases, พิษจากโลหะหนัก, Neurologic diseases, Musculoskeletal disorders ฯลฯ รวมทั้ง cancers ต่าง ๆ ด้วย

ต่อไปนี้เป็นนิยาม และตัวอย่างของศัพท์ต่าง ๆ ที่ใช้ใน Molecular Epidemiology

Exposure ได้แก่ สารก่อโรคที่มีอยู่ในสิ่งแวดล้อม เช่น อากาศ น้ำ อาหาร ในทางวิทยาการระบาดนิยมวัดในเชิงปริมาณ (Quantitative) เช่น ความเข้มข้นของตะกั่วในอากาศ หรืออย่างน้อยในเชิงกึ่งปริมาณ (Semiquantitative) เช่น จำนวนบุหรี่ที่สูบมาแล้วโดยประมาณ อาจเป็นจำนวนซอง × จำนวนปี (Pack-Year) แต่ก็มีไม่น้อย ที่ทำเพียงการวัดในเชิงคุณภาพ (Qualitative) เช่น จัดประชากรที่ศึกษาเป็น 3 กลุ่ม : กลุ่มสูบบุหรี่, กลุ่มไม่สูบบุหรี่, และกลุ่มที่เคยสูบแต่เลิกแล้ว และก็มีหลายกรณีที่ไม่สามารถวัด Exposure ได้ ต้องอาศัยตัวแทน (surrogate) ของ exposure เช่น ในการศึกษาผลเสียต่อชีวิตและสุขภาพจากระเบิดปรมาณูในสงครามโลกครั้งที่ 2 ในประเทศญี่ปุ่น ใช้ระยะห่างระหว่างบ้านที่อยู่กับจุดศูนย์กลางของระเบิด เป็นตัวแทนความเข้มข้นของกัมมันตภาพรังสีที่ได้รับ โดยอาศัยหลักที่ว่าความเข้มข้น หรือความแรงของพลังงานแปรผกผันกับระยะทางยกกำลังสอง (ระยะทางระหว่างแหล่งกำเนิดพลังงานกับจุดที่วัด)

การวัด exposure เป็นปัญหาสำคัญประการหนึ่ง ในการวิจัยทางวิทยาการระบาด ซึ่งจะได้กล่าวโดยละเอียดในภายหลัง นอกจากนี้ Exposure อาจจะมาจากภายในร่างกายก็ได้ เช่น ตะกั่วในกระดูก (Bone lead) อาจ Redistribute มาเป็นตะกั่วในเนื้อเยื่อหรือตะกั่วในเลือดได้

Internal dose ได้แก่ การวัดสารหรือ Metabolite ของสารนั้นในเซลล์, ในเนื้อเยื่อหรือใน Body fluid เช่น ระดับตะกั่วในเลือด, แอลกอฮอล์ในลมหายใจออก, Metabolite ของ Aflatoxin ในปัสสาวะ, คาร์บอนมอนนอกไซด์ในเลือดในรูปของ Carboxyhemoglobin, ความเข้มข้นของ DDT ใน Adipose tissue เป็นต้น

Internal dose วัดสารที่ร่างกายได้รับโดยรวม (integrate) ซึ่งอาจมาจากหลาย ๆ ทาง เช่น ตะกั่วในเลือด อาจมาจากตะกั่วในอากาศ (หายใจ), ตะกั่วที่ปนเปื้อนในอาหาร (กิน), ตะกั่วในกระดูก (Redistribution)

Internal dose บางอย่างบ่งถึง Exposure ที่เพิ่งได้รับไม่นาน (Recent Exposure) เช่น ระดับตะกั่วในเลือด ในขณะที่บางอย่างบ่งถึง Exposure ที่ได้รับนานมาแล้ว เช่น DDT ในเนื้อเยื่อไขมัน

Biologically Effective Dose ได้แก่ การวัดสิ่งที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยา ระหว่างสารกับโมเลกุลของร่างกาย ซึ่งเป็นเป้าหมายของสารนั้น ซึ่งมักเป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ (Macromolecule) เช่น DNA, Protein สิ่งที่เกิดขึ้นโดยมากจะเป็น Covalent Bond ระหว่างสารกับ Macromolecule และนิยมเรียกว่า Adduct ตัวอย่างเช่น

- DNA adduct เช่น Benzo [a] pyrene- DNA adduct ใน Peripheral lymphocyte, Aflatoxin-N^7-Guanine adduct ในปัสสาวะ, cisplatinum-DNA adduct ใน WBC
- Protein adduct เช่น
  - Albumin : Aflatoxin B_1
  - Hemoglobin : Ethylene oxide, aromatic amine, tobacco-specific nitrosamine

Early Biologic Effect ได้แก่ การวัดผลเสียระดับโมเลกุล (Molecular sequelae) ที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาระหว่างสารกับเซลล์ หรือองค์ประกอบของเซลล์ ตัวอย่างเช่น

- การเปลี่ยนแปลงใน Gene เช่น Oncogene ที่ผ่าเหล่าไป (Mutated Oncogene), การสูญเสีย Gene ที่ควบคุมเนื้องอก (Loss of Tumor Suppressor Gene)
- การผิดปกติในนิวเคลียส (Nuclear Aberration) เช่น Single strand breaks, DNA Hyperploidy, Chromosome gaps and breaks
- การเปลี่ยนแปลงการทำงานของเอ็นไซม์ เช่น การมี Acetylcholinesterase ลดลงในผู้ที่ได้รับ organophosphate

Altered Structure/Function ได้แก่ การวัดการเปลี่ยนแปลงในรูปร่าง และ/หรือ หน้าที่การทำงาน ซึ่งตามหลังปฏิกิริยาระหว่างสารกับเซลล์ ตัวอย่างเช่น Serum SGOT/SGPT สูงขึ้น เมื่อมี Liver toxicity, serum SGOT/creatinine kinase สูงขึ้น เมื่อมี Myocardial infarction, RBC count เปลี่ยนแปลง, Sperm count/Mobility ลดลง เป็นต้น

ข้อจำกัดของ Traditional Epidemiology

จากแผนภูมิ จะเห็นได้ว่า Traditional Epidemiology มองสิ่งที่เกิดขึ้นระหว่าง exposure กับ disease เป็นเสมือนกล่องปริศนา (Black box) ส่วนใหญ่สนใจว่า exposure หนึ่งทำให้เกิด disease ใดได้บ้าง, disease หนึ่งเกิดจาก exposure ใดได้บ้าง อะไรบ้างเป็น Risk factor หรือ protective factor สำหรับโรคหนึ่ง ๆ ฯลฯ ทำให้ขาดความเข้าใจในกลไกการเกิดโรค โดยเฉพาะในระดับเซลล์และระดับโมเลกุล

ดังที่กล่าวแล้วว่า exposure assessment เป็นปัญหาสำคัญประการหนึ่งใน Traditional epidemiology ตัวอย่างเช่น ผู้ไม่สูบบุหรี่อาจได้รับ Tobacco-specific nitrosamine เข้าไปมากพอสมควร ถ้าอยู่อาศัยหรือทำงานในบริเวณที่มีผู้สูบบุหรี่ ถ้าเราจัด (classify) บุคคลเหล่านี้ เข้าอยู่ในกลุ่มผู้ไม่ expose ต่อ tobacco-specific nitrosamine ก็จะเป็นการจัดกลุ่มที่ผิด (Misclassification) ส่งผลให้มีความคลาดเคลื่อนในการคิดคำนวณ และประเมินความเสี่ยงหรืออัตราเสี่ยง (Relative risk หรือ Relative odds) ถ้าใช้การวัด internal dose เช่น Metabolite ของ tobacco-specific nitrosamine ในปัสสาวะร่วมด้วย ก็จะช่วยเสริมให้ exposure assessment มีความแม่นยำมากขึ้น และลด misclassification ลงได้

การใช้ disease เป็นผล (outcome) ที่สนใจศึกษาเท่านั้น ทำให้งานวิจัยที่เป็น prospective study ใน traditional epidemiology ต้องใช้เวลานานและค่าใช้จ่ายสูง โดยเฉพาะโรคที่มี latency period นาน ถ้าเราสามารถใช้ early biological effect หรือ altered structure/function เป็น outcome ที่ศึกษาแทนได้ ก็จะช่วยลดระยะเวลาการวิจัย และค่าใช้จ่ายลงได้

นอกจากนี้ การขาดความเข้าใจใน susceptibility factor ทำให้เราไม่สามารถตอบคำถามบางคำถาม หรืออธิบายผลการศึกษาบางอย่างได้ เช่น เราทราบว่า การสูบบุหรี่มีความสัมพันธ์กับมะเร็งปอด แต่เราไม่สามารถอธิบายว่าเหตุใดผู้สูบบุหรี่จัด บางคนจึงไม่เป็นมะเร็งปอด ปัจจัยใดที่ทำให้บางคนเป็นมะเร็งปอด หรือปัจจัยใดช่วยให้บางคน ไม่เป็นมะเร็งปอด การศึกษา biomarker of susceptibility อาจให้คำตอบที่สามารถอธิบายสิ่งเหล่านี้ได้

ประโยชน์ของ Molecular Epidemiology

การใช้ Biomarkers ในงานวิจัยทางวิทยาการระบาด มีผลดีหลายประการ[2] ดังนี้

1. เพิ่มความแม่นยำของ exposure assessment และลด misclassification ดังได้กล่าวแล้ว

2. ช่วยให้การศึกษา Preclinical disease เป็นไปได้ดีขึ้น เช่น ใช้ Early biologic effect หรือ altered structure/function เป็น outcome ที่ศึกษา ในลักษณะของ marker of disease นอกจากนี้ยังเพิ่มโอกาสที่จะทำการป้องกันก่อนที่จะเป็นโรคได้ ตัวอย่างเช่น การทำ Pap smear เพื่อ screen หา precancerous lesion ของ cervix

3. ช่วยให้เข้าใจความแตกต่างระหว่างบุคคลใน susceptibility ต่อโรค ซึ่งอาจช่วยระบุกลุ่มประชากรที่เสี่ยงต่อการเป็นโรค (risk groups) ช่วยให้เป้าหมายของงานป้องกันโรคเล็กลง อาจช่วยประหยัดงบประมาณค่าใช้จ่ายในการป้องกัน และอาจช่วยเพิ่มโอกาสสำเร็จด้วย เช่น risk groups ตระหนักว่าตน susceptible ต่อโรค จะให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในมาตรการป้องกันโรคต่าง ๆ

4. ช่วยเพิ่มความสอดคล้องในการจัดกลุ่มโรค (More Homogeneous Classification of Disease) เช่น Acute nonlymphocytic leukemin อาจจัดเป็นกลุ่มย่อย ๆ โดยอาศัยความผิดปกติของ chromosome ที่แตกต่างกัน และมีลักษณะจำเพาะ (Distinctive chromosomal abnormalities) การจัดโรคเป็นกลุ่มย่อย โดยอาศัย marker ที่ต่างกัน อาจนำไปสู่แนวทางการรักษาที่ได้ผลที่แตกต่างกัน

5. ช่วยพัฒนาวิธีวิจัยใน clinical trial เช่นใช้ Biomarker ในการจัดกลุ่มประชากรที่ศึกษาหรือใช้เป็น eligibility criteria, ใช้ Biomarker of disease เป็น end point ที่จะวัด อาจช่วยลด sample size และลดระยะเวลา follow-up ได้

6. เพิ่มความรู้ความเข้าใจใน disease mechanism ซึ่งจะเพิ่มโอกาสในการทำ primary และ secondary prevention ได้มากขึ้น

7. เพิ่มความน่าเชื่อถือของงานวิจัยแบบ traditional epidemiology

8. ช่วยใน risk assessment Biomarker จะช่วยในทั้ง 4 ขั้นตอนของ risk assessment (Hazard identification, dose-response assessment, exposure assessment และ risk characterization) โดยเฉพาะใน exposure ขนาดน้อย ๆ (low dose exposure)

กรณีตัวอย่าง : Aflatoxin กับ Hepatocellular Carcinoma

Aflatoxin เป็น mycotoxin ชนิดหนึ่ง พบปนเปื้อนในอาหารหลายชนิด เช่น ถั่วลิสง ข้าว ข้าวโพด ข้าวฟ่าง ฝ้าย ฯลฯ เป็นสารที่เชื้อราสร้างขึ้น และมีความแรงในการก่อมะเร็งสูง พยาธิสภาพที่ก่อให้เกิดในสัตว์ทดลองหลายชนิด ได้แก่ Hepatotoxicity (Liver damage), Bile duct hyperplasia, hemorrhage ใน intestinal tract และ kidney, และที่สำคัญคือ carcinogenesis (Hepatocellular carcinoma) ซึ่งเป็นที่สนใจศึกษากันมาก

Aflatoxin มีอนุพันธ์ที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกันหลายชนิด เช่น AFB_1, AFB_2, AFG_1, AFG_2, AFM_1, AFM_2 ฯลฯ ตัวที่สำคัญคือ AFB_1 ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น AFB_1 -8, 9-epoxide ซึ่งเป็น intermediate compound ที่ reactive Epoxide นี้อาจทำปฏิกิริยากับ DNA เกิดเป็น DNA adduct หรือกับ protein เกิดเป็น protein adduct หรืออาจถูกลดความเป็นพิษโดย ทำปฏิกิริยากับ glutathione (GSH) เกิดเป็น AFB_1 -GSH conjugate ซึ่งจะถูกขับออกจากร่างกาย

ได้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง urinary aflatoxin biomarkers กับความเสี่ยงที่จะเป็น hepatocellular carcinoma ในเซี่ยงไฮ้ ประเทศจีน[4,5] การศึกษาเป็นแบบ Nested case-control study โดยทำการเก็บปัสสาวะจากประชากรชายอายุ 45-64 ปี ได้จำนวน 18,244 ตัวอย่าง ต่อมาในประชากรกลุ่มนี้มีผู้ป่วยเป็น Hepatocellular carcinoma จำนวน 50 ราย ผู้วิจัยได้ match กับ control จำนวน 267 ราย แล้วทำการตรวจ aflatoxin biomarkers ในปัสสาวะ และตรวจ hepatitis B surface antigen (HBVsAg) ในเลือดของ cases และ controls เหล่านี้ และได้ผลดังตารางกล่าวคือ ผู้ที่มี aflatoxin biomarkers ในปัสสาวะ มีความเสี่ยงที่จะเป็น hepatocellular carcinoma 3.4 เท่าของผู้ที่ไม่มี, ผู้ที่มี HBVsAg มีความเสี่ยง 7.3 เท่าของผู้ที่ไม่มี, และผู้ที่มีทั้ง aflatoxin biomarkers และ HBVsAg มีความเสี่ยง 59.4 เท่าของผู้ที่ไม่มี หมายความว่ามี interaction ระหว่าง aflatoxin กับ HBVsAg ในความเสี่ยงที่จะเป็น hepatocellular carcinoma

AFLATOXIN/HBVsAg INTERACTION IN LIVER CANCER
SHANGHAI NESTED CASE-CONTROL STUDY
50 CASES AND 267 CONTROLS

	DETECTABLE URINARY AFLATOXINS			
	NO		YES	
	CASES/CONTROLS	R.R.	CASES/CONTROLS	R.R.
HBVsAg STATUS				
NEGATIVE	5/134	1.0	13/102	3.4
POSITIVE	9/24	7.3	23/7	59.4

ข้อจำกัดของ Molecular Epidemiology

แม้ว่า Biomarkers และ Molecular epidemiology จะมีประโยชน์และข้อดีหลายประการ แต่ก็มีข้อจำกัด ซึ่งผู้วิจัยและผู้ใช้ Biomarkers ควรจะทราบหลายประการ ดังนี้

1. การใช้ Biomarker เพียงตัวเดียวอาจไม่เพียงพอ เช่น ในการศึกษา colon cancer พบ K-RAS gene mutation เพียง 40% เท่านั้น การใช้ Biomarkers มากกว่า 1 อย่าง จะช่วยเสริมความหนักแน่นของข้อมูล (strength of information)[6] โดยทั่วไปอาจกล่าวได้ว่า Biomarkers of exposure ส่วนใหญ่ไม่ specific ต่อ disease หรือ effect และ Biomarkers of Disease ส่วนใหญ่ไม่ Specfic ต่อ exposure ตัวอย่างเช่น ผู้ที่มี aflatoxin biomarkers บางคนเป็น hepatocellular carcinoma, บางคนมี liver cell damage และบางคนอาจไม่เป็นอะไร หรือผู้ที่มี liver enzyme สูง อาจเป็นผลจาก chemical บางอย่าง เช่น แอลกอฮอล์ ยาหรือสารเคมีบางอย่างที่มีพิษต่อตับ หรืออาจเป็นผลจาก infection บางอย่าง เช่น ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบเอ มาลาเรีย เป็นต้น Biomarker of susceptibility อาจมีความสำคัญเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ exposure ต่ำ เพราะถ้า exposure สูงมาก ทุกคนที่ได้รับ exposure นั้นจะเป็นโรค ไม่ว่าจะ susceptible หรือไม่ก็ตาม

2. Biomarker of exposure อาจไม่สามารถบอกได้ว่า exposure เกิดขึ้นเมื่อใด ทางใด อย่างไร เช่น กรณีของ internal dose ซึ่งได้ integrate เอา exposure จากทุก ๆ ทางเข้าไว้ด้วยกัน อย่างเช่น ตรวจพบระดับตะกั่วในเลือดสูง ด้วยข้อมูลนี้เพียงอย่างเดียว เราย่อมไม่สามารถบอกแหล่งที่มาของตะกั่วได้ หรือตะกั่วเข้าสู่ร่างกายได้ทางใด อย่างไร การที่จะตอบคำถามเหล่านี้ได้ จำต้องอาศัยข้อมูลอื่นประกอบ เช่น ข้อมูลจากการซักประวัติ, ประวัติและข้อมูลการทำงาน (Occupational history), environmental exposure ที่อาจเป็นไปได้, ประวัติครอบครัว (family history) ประวัติการเจ็บป่วยของเพื่อนร่วมงานโดยเฉพาะที่คล้ายคลึงกัน รวมทั้งอาจต้องอาศัยการวัด exposure โดยตรง เช่น ระดับตะกั่วในอากาศ ระดับตะกั่วในน้ำดื่ม หรือปริมาณตะกั่วที่ปนเปื้อนในอาหาร ทั้งนี้ก็ต้องอาศัยพื้นฐานความรู้เกี่ยวกับพิษวิทยาของสารนั้น และธรรมชาติของโรคนั้นเป็นสำคัญ

3. ต้องมีการศึกษาความแม่นตรงของ Biomarker (Validation of biomarker) ก่อนนำมาใช้ในงานวิจัยขนาดใหญ่ หรือนำมาใช้ในทาง clinic Biomarkers เป็นเครื่องมือชิ้นสำคัญของ Molecular epidemiology เช่นเดียวกับการศึกษาวิจัยทางวิทยาการระบาด และทางการแพทย์ ที่เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาต้องได้รับการ validate ก่อนว่ามีความแม่นยำ (Accuracy) ความเชื่อถือได้ (Reliability) ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ฯลฯ สูงพอสมควร

4. อาจมีการตีความหมาย และใช้ Biomarker ในทางที่ไม่ถูกต้อง เช่น Biomarker of Susceptibility อาจถูกใช้เพื่อแบ่งแยกและกีดกัน (Discriminate) เช่น ถ้าคนมี gene aa แล้วจะ susceptible ต่อโรค X มากกว่า

คนที่มี gene Aa หรือ AA นายจ้างอาจปฏิเสธการจ้างคนที่มี gene aa (แทนการปรับปรุงสภาพการทำงาน, ใช้ engineering control ฯลฯ เพื่อป้องกันคนงานทุกคน ไม่ว่าจะมี gene aa, Aa, หรือ AA)

สรุป

Molecular epidemiology เป็นการใช้ biomarkers ในการศึกษาวิจัยทางวิทยาการระบาด Biomarkers แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มคือ Biomarker of exposure, Biomarker of susceptibility และ Biomarker of disease Molecular epidemiology จะช่วยพัฒนาการวิจัยทางวิทยาการระบาด และเพิ่มโอกาสและความสำเร็จในการป้องกันโรค

Molecular epidemiology เป็นสาขางานวิจัยที่กำลังขยายตัว มีการร่วมมือกันทำวิจัยมากขึ้น ระหว่างนักวิทยาศาสตร์ที่ทำงานในห้องทดลอง และนักวิทยาการระบาดที่ทำงานใน field อย่างไรก็ตาม นักวิจัยควรจะได้เข้าใจและตระหนักถึงข้อจำกัดของ Biomarker และแก้ไขโดย design และ methodology ที่เหมาะสม, ใช้ Biomarker มากกว่า 1 อย่าง, Validate biomarkers ก่อนนำไปใช้ในงานวิจัยขนาดใหญ่หรือใช้ในทาง clinic รวมทั้งระมัดระวังในการตีความหมายผลที่ได้

Reference

1. Hulka BS, Wilcoxky TC, Griffith JD. (Editors) (1990). Biological Markers in epidemiology. Oxford University Press : New York.
2. Hulka BS. (1991). Epidemiological studies using biological markers : Issues for epidemiologists. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 1 : 13-19.
3. Schulte PA, Perera FA. (Editors) (1993). Molecular Epidemiology: Principles and practices. Academic Press, Inc. : California.
4. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, Groopman JD, Gao YT, Henderson DE. (1992). Urinary Aflatoxin Biomarkers and Risk of Hepatocellular Carcinoma. Lancet. 339 : 943-946.
5. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, Wogan GN, Groopman JD. (1994). A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 3 : 3-10.
6. Groopman JD, Kensler TW. (1993). Molecular biomarkers for human chemical carcinogen exposures. Chemical Research in Toxicology. 6(6) : 764-770.