



Outbreak, Surveillance and Investigation Reports

Field Epidemiology Training Program, Bureau of Epidemiology

Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Thailand

Tel: +6625901734-5, Fax: +6625918581, Email: osireditor@osirjournal.net, <http://www.osirjournal.net>

ระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจของผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ในการระบาดที่มหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง จังหวัดนครราชสีมา เดือนมิถุนายน 2554

หิรัญวุฒิ แพร่คุณธรรม^{1*} สมคิด กองอยู่¹ พรรณราย สมิตสุวรรณ¹ จินตนา พาวงศ์² ประยุทธ แก้วมะลั่ง³ เอนก มุ่งอ้อมกลาง⁴ ฟิลิปันท์ พุทธิวัฒน์⁵ หทัยรัตน์ เลิศสำราญ⁵ อธิฐผล เอี้ยววงษ์เจริญ¹ โสภณ เอี่ยมศิริถาวร¹

- 1 สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
- 2 คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
- 3 โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา กระทรวงสาธารณสุข
- 4 สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครราชสีมา กระทรวงสาธารณสุข
- 5 คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

* Corresponding author, email: phirunwut@gmail.com

Translated version of "Praekunatham H, Kongyu S, Smithsuwan P, Phawong C, Kaewmalang P, Mungaomklang A, et al. Viral shedding in university students infected by influenza A(H1N1)pdm09, Nakhon Ratchasima Province, Thailand, June 2011. OSIR. 2013 Sep;6(3):1-5. <<http://www.osirjournal.net/issue.php?id=46>>".

The article is translated by Dr. Hirunwut Praekunatham and reviewed by Dr. Nitaya Chanruang Mahabhol.

บทคัดย่อ

ในปัจจุบัน ยาต้านไวรัส oseltamivir มีการใช้ค่อนข้างมากเพื่อการรักษาผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ ในขณะที่ ผลของยา oseltamivir ต่อระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสชนิดเอ (H1N1) 2009 ออกจากทางเดินหายใจในผู้ป่วยผู้ใหญ่ในประเทศไทยยังคงไม่ชัดเจน เมื่อวันที่ 30 พฤษภาคม 2554 พบการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ในมหาวิทยาลัยแห่งหนึ่ง จังหวัดนครราชสีมา ทีมวิจัยได้ร่วมกับทีมสอบสวนการระบาดศึกษาวิจัยแบบสังเกตไปข้างหน้า (prospective observational study) เพื่อทราบลักษณะการขับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจของผู้ป่วย รวมถึงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเมื่อได้รับยาต้านไวรัส และปัจจัยที่มีผลต่อการขับเชื้อไวรัส โดยที่เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการ ได้แก่ ผู้ที่มีอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันซึ่งมารับการรักษาที่ศูนย์การแพทย์ของมหาวิทยาลัยแห่งนี้ และมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 โดยวิธี real-time RT-PCR ในระหว่างวันที่ 3-7 มิถุนายน 2554 หลังจากนั้น ผู้ป่วยแต่ละคนจะถูกเก็บตัวอย่างสารคัดหลั่งบริเวณคอทุกวันเพื่อตรวจ RT-PCR เป็นเวลา 10 วัน หรือจนกว่าผลตรวจเป็นลบต่อเนื่องกัน 2 วัน นอกจากนี้ เก็บตัวอย่างซีรัมของผู้ป่วยจำนวน 5 ครั้ง ได้แก่ ในวันแรกของการเข้าโครงการ, วันที่ 7, 14, 28 และ 90 ตามลำดับ นับจากวันที่เริ่มเข้าโครงการ เพื่อตรวจด้วย hemagglutination inhibition (HI) test ปัจจัยที่มีผลต่อการขับเชื้อไวรัส วิเคราะห์ทางสถิติโดยวิธี log-rank test ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 29 คนที่เข้าร่วมโครงการ เป็นนักศึกษามหาวิทยาลัยแห่งนี้ โดยร้อยละ 45 เป็นเพศชาย ผู้ป่วยทุกคนได้รับยาต้านไวรัส oseltamivir เป็นเวลาห้าวัน และไม่มีผู้ใดที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล ระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ออกจากทางเดินหายใจของผู้ป่วยอยู่ระหว่าง 3-9 วัน (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 5 วัน) ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 มีการเพิ่มขึ้นของระดับภูมิคุ้มกัน 4 เท่า (4-fold rise) ภายใน 2-3 สัปดาห์หลังจากวันที่เริ่มป่วย จากการวิเคราะห์ทางสถิติไม่พบปัจจัยใดที่มีผลต่อระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่เริ่มต้นรักษาด้วยยาต้านไวรัสช้า มีแนวโน้มที่จะมีระยะเวลา

ขับเชื้อไวรัสที่ยาวนานขึ้น ผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตั้งแต่เริ่มมีอาการ (early antiviral treatment) มีส่วนช่วยป้องกันความรุนแรงจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 และยังทำให้ระยะการขับเชื้อไวรัสสั้นลง ในขณะที่ มาตรการป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่โดยการแยกผู้ป่วยควรกระทำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 9 วันเพื่อลดโอกาสการแพร่เชื้อให้กับผู้อื่นแม้ผู้ป่วยจะได้รับยาต้านไวรัสแล้วก็ตาม

คำสำคัญ: ไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009, ระยะเวลาคับเชื้อไวรัส, การระบาด, มหาวิทยาลัย, ประเทศไทย

บทนำ

การรู้ระยะเวลาขับไวรัสออกสู่ระบบทางเดินหายใจ (Viral shedding) เป็นข้อมูลสำคัญในการควบคุมการระบาดของไข้หวัดใหญ่ ในประเทศสิงคโปร์ มีการศึกษาในผู้ใหญ่ซึ่งป่วยด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ที่มีอาการไม่รุนแรง โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับยาต้านไวรัส oseltamivir พบค่าเฉลี่ยระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสเท่ากับ 6 ± 2 วัน¹ ในขณะที่ การศึกษาในประเทศจีน และสหรัฐอเมริกา รายงานระยะเวลาการขับเชื้อไวรัส เท่ากับ 4-6 วัน²⁻⁴ ในประเทศไทย มีการศึกษาระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 อยู่บ้าง ได้แก่ การศึกษาในกลุ่มทหารเกณฑ์ ณ ศูนย์ฝึกทหารใหม่แห่งหนึ่ง จังหวัดชลบุรี ระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 นานเฉลี่ย 5 วัน (พิสัย: 1-12 วัน)⁵ นอกจากนี้ ในปีเดียวกัน มีการศึกษาในโรงเรียน และค่ายฝึกทหารใหม่แห่งหนึ่งในจังหวัดนครราชสีมา พบว่า ค่ามัธยฐานระยะเวลาขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ในกลุ่มนักเรียนโรงเรียนแห่งนี้ เป็น 7.5 วัน (พิสัย: 2-14 วัน) และ 7 วัน (พิสัย: 3-14 วัน) ในทหารในค่ายฝึกทหารใหม่นี้⁶

สำหรับการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ออกจากทางเดินหายใจนั้น อายุของผู้ป่วยมีความสำคัญ โดยผู้ป่วยเด็กมักจะมีระยะเวลาคับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ที่ยาวกว่ากลุ่มผู้ใหญ่ที่ป่วย⁷⁻⁹ ยาต้านไวรัส oseltamivir มีส่วนสำคัญในการลดระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ออกจากทางเดินหายใจผู้ป่วย และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนอย่างรุนแรงที่อาจตามมาได้^{1,2,10} ในขณะที่ การขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในผู้ที่ภูมิคุ้มกันอ่อนแอ เมื่อติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ จะมีปริมาณไวรัสในระบบทางเดินหายใจมากและขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ออกจากทางเดินหายใจเป็นเวลานานหลายสัปดาห์หรือเป็นเดือน¹¹⁻¹³

นับตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2552 เป็นต้นมา แม้ประเทศไทยประสบ

ปัญหาการระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ในสถานศึกษาหลายแห่ง แต่ความรู้เกี่ยวกับระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ที่ได้รับยาต้านไวรัสยังคงมีจำกัด⁵⁻⁶ และเมื่อวันที่ 30 พฤษภาคม 2554 สำนักโรคระบาดวิทยาได้รับรายงานจากสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครราชสีมาว่าพบนักศึกษามหาวิทยาลัยแห่งหนึ่งป่วยด้วยอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่อันตราย 455 ราย จากจำนวนนักศึกษาและเจ้าหน้าที่ของมหาวิทยาลัยทั้งหมด 10,515 ราย (อัตราป่วยร้อยละ 4.3) นับตั้งแต่วันที่ 22 พฤษภาคม 2554 ทั้งนี้ ทีมสอบสวนการระบาดได้วางมาตรการควบคุมป้องกันโรคในมหาวิทยาลัยแห่งนี้ ได้แก่ การให้สุขศึกษา การคัดแยกผู้ป่วย รวมถึงลดการทำกิจกรรมต่างๆ ตั้งแต่วันที่ 31 พฤษภาคม 2554¹⁴ ผู้ป่วยทุกรายเข้ารับการรักษาที่ศูนย์แพทย์ของมหาวิทยาลัยแห่งนี้เพื่อให้การตรวจ Rapid Test หากมีผลบวกต่อเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ จะได้รับยาต้านไวรัส oseltamivir จนครบวันที่ ดังนั้นจึงวิจัยเพื่อศึกษาลักษณะการขับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจรวมถึงการตอบสนองของระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสของผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 นอกจากนี้ เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจของผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009

วิธีการศึกษา

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษาแบบการสังเกตไปข้างหน้า (prospective observational study) นี้ ดำเนินการที่ศูนย์แพทย์ของมหาวิทยาลัยแห่งนี้ระหว่างเดือนมิถุนายน ถึงกันยายน 2554 ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ 1) การศึกษาการขับเชื้อไวรัส (Viral shedding) ออกจากทางเดินหายใจผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 2) การศึกษาระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 (Serological study) กลุ่มประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยนักศึกษามหาวิทยาลัยแห่งนี้ ที่ 1) มีอาการทางเดินหายใจเฉียบพลัน

(Acute respiratory illness) ซึ่งได้แก่ มีอาการ 2 ใน 4 อาการต่อไปนี้ คือ ไข้ (มีอุณหภูมิร่างกายตั้งแต่ 38 องศาเซลเซียสขึ้นไป หรือแจ้งว่า ตนมีไข้) ไอ เจ็บคอ หรือ น้ำมูก และ 2) มีผลตรวจตัวอย่างสารคัดหลั่งบริเวณคอ (Throat swab) ในวันแรกที่เข้าร่วมโครงการเป็นบวก จากการตรวจยืนยันด้วย real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) ในระหว่างวันที่ 3-7 มิถุนายน 2554 (ช่วงที่มีการสอบสวนการระบาดในมหาวิทยาลัยแห่งนี้) โดยที่มีเกณฑ์ในการคัดอาสาสมัครออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสถานะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (Immunocompromised health status) เช่น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยที่กินยากดภูมิคุ้มกัน หรือขาดน้ำนมแม่ เป็นต้น หลังจากอาสาสมัครผ่านขั้นตอนการคัดกรองเข้าร่วมโครงการแล้ว ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการสัมภาษณ์ด้วยแบบสอบถาม ประเด็นที่สัมภาษณ์ ได้แก่ ข้อมูลประชากรทั่วไป ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต และปัจจุบัน ประวัติการได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ประวัติการรักษาด้วยยาต้านไวรัส อาการและอาการแสดงของโรคทางเดินหายใจ เป็นต้น นอกจากนี้ ผู้ป่วยจะตรวจซีรัม เพื่อตรวจหาระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ในวันแรกของการเข้าร่วมโครงการ

การติดตามอาสาสมัคร

การศึกษากำหนดการจับเชื้อไวรัส ที่มียกเว้นตัวอย่างสารคัดหลั่งบริเวณคอของอาสาสมัคร เพื่อตรวจด้วยวิธี rRT-PCR ต่อเนื่องทุกวันเป็นเวลา 10 วัน หรือจนกว่าผลตรวจจะเปลี่ยนเป็นผลลบต่อเนื่องกัน 2 วัน หลังจากวันที่เข้าร่วมโครงการ

การศึกษาระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 (Serological study) ที่มียกเว้นติดตามอาสาสมัครโดยขอความร่วมมือให้กลับมาเจาะเลือดอีกครั้งตามนัดในวันที่ 7, 14, 28 และ 90 หลังเข้าร่วมโครงการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการไวรัสวิทยา

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ตรวจตัวอย่างสารคัดหลั่งบริเวณคอ ของอาสาสมัคร โดยวิธี rRT-PCR และตรวจซีรัมของอาสาสมัครเพื่อวัดระดับภูมิคุ้มกัน antibody ที่จำเพาะต่อการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 โดยวิธี Hemagglutination Inhibition (HI) test

ตามวิธีมาตรฐาน (standard protocols)¹⁵ ซึ่งใช้ 0.5% turkey erythrocytes รุ่นเดียวกันในการตรวจ เพื่อการแปลผลอย่างเที่ยงตรง

การวิเคราะห์ข้อมูล และสถิติ

เปรียบเทียบระยะเวลาการจับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจ กับปัจจัยต่างๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง ได้แก่ เพศ, ดัชนีมวลกาย (body mass index) โรคประจำตัว อาการและอาการแสดง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการป่วยถึงการได้รับยาต้านไวรัส ประวัติการป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ หรือได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ตั้งแต่ปี 2552 และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ทั้งหมด ทดสอบโดยวิธี Log-rank test นอกจากนี้ ในส่วนของข้อมูล HI titer ของอาสาสมัคร จะทำการคำนวณค่าเฉลี่ยเรขาคณิตระดับภูมิคุ้มกัน (Geometric mean titer, GMT) และช่วงความเชื่อมั่น 95% (Confidence interval) ทั้งนี้ นิยามระยะเวลาการจับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจ คือ ระยะเวลาระหว่างที่เริ่มมีอาการกับวันที่ตรวจตัวอย่างสารคัดหลั่งบริเวณคอไม่พบ RNA ด้วยวิธี rRT-PCR

การพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

โครงร่างงานวิจัยนี้ ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข (เลขที่ 755/2010) อาสาสมัครทุกรายที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ ได้ลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการ (Written informed consent)

ผลการศึกษา

อาสาสมัครจำนวน 29 คน เป็นนักศึกษามหาวิทยาลัยแห่งนี้ทั้งหมด มีค่ามัธยฐานอายุ 20 ปี (Interquartile range: 19-21 ปี) และเป็นเพศชายจำนวน 13 คน (ร้อยละ 45) อาสาสมัครส่วนใหญ่ มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว โดยที่พบอาสาสมัครเพียง 5 ราย (ร้อยละ 45) ที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคภูมิแพ้ นอกจากนี้ มีอาสาสมัคร 5 ราย ที่มีประวัติการป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ หรือได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ตั้งแต่ปี 2552 ซึ่งอาจส่งผลให้อาสาสมัครเหล่านี้ มีภูมิคุ้มกันต่อไข้หวัดใหญ่มาก่อนได้

สำหรับอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยพบมีอาการไข้ (ร้อยละ 86) มากที่สุด รองลงมา ได้แก่ ไอ (ร้อยละ 79) ปวดตามร่างกาย (ร้อยละ 72) เจ็บคอ (ร้อยละ 69) ตามลำดับ อาสาสมัครทุกราย ได้รับการ

ตารางที่ 1 ลักษณะ อาการ และการรักษา ของอาสาสมัคร (n=29)

ลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
เพศชาย	13	45
ดัชนีมวลกาย (BMI) $\geq 23\text{kg/m}^2$	14	48
มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้	5	17
มีสุขภาพแข็งแรงดี	24	83
ประวัติการป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ หรือได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ตั้งแต่ปี 2552	5	17
อาการ		
ไข้	25	86
ไอ	23	79
ปวดตามร่างกาย	21	72
เจ็บคอ	20	69
มีน้ำมูก	20	69
ปวดศีรษะ	20	69
หายใจหอบ	8	27
ท้องเสีย	1	3
การรักษา		
ได้รับยาต้านไวรัสภายใน 48 ชั่วโมง นับจากวันเริ่มป่วย	20	69
ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล หรือ เสียชีวิต	0	0

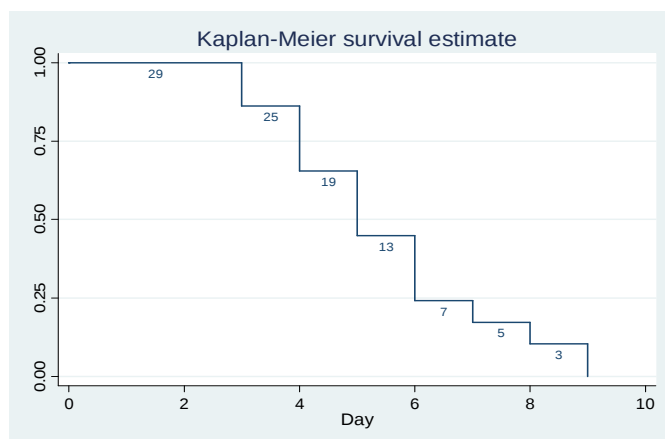
ตรวจโดยแพทย์ และส่งจ่ายยาต้านไวรัส oseltamivir จำนวน 10 เม็ด ในช่วง 0-6 วัน หลังจากวันที่เริ่มป่วย (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 1 วัน) โดย

มีอาสาสมัครที่ได้รับยาต้านไวรัสภายใน 48 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการป่วย จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 69) (ตารางที่ 1)

การขับเชื้อออกจากทางเดินหายใจของผู้ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่

ชนิดเอ (H1N1) 2009

ค่าเฉลี่ยระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ออกจากทางเดินหายใจบริเวณคอในอาสาสมัครซึ่งได้รับยาต้านไวรัส oseltamivir เท่ากับ 6 วัน (SD 2 วัน) และค่ามัธยฐาน เท่ากับ 5 วัน (พิสัย 3-9 วัน) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Kaplan-Meier plot แสดงความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่ตรวจพบผลบวก ไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 โดยวิธี rRT-PCR จำแนกตามวันต่างๆ หลังจากเริ่มมีอาการป่วย

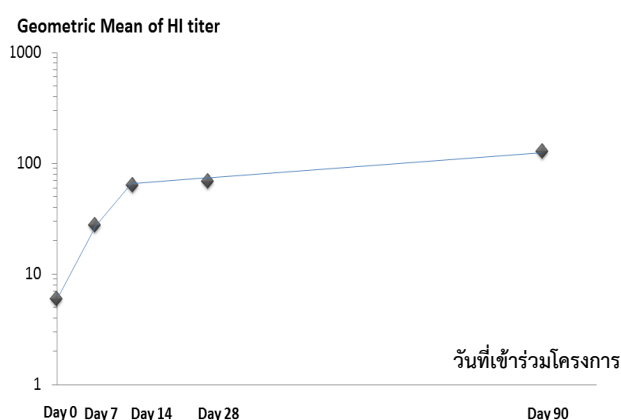
ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจของผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009

ตัวแปร		Median duration of viral shedding (day)	P-value (Log-rank test)
เพศ	ชาย	5	0.24
	หญิง	6	
ดัชนีมวลกาย (BMI) $\geq 23\text{kg/m}^2$	ใช่	4	0.28
	ไม่ใช่	6	
มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้	ใช่	7	0.12
	ไม่ใช่	5	
อาการไข้	ใช่	5	0.19
	ไม่ใช่	4	
ได้รับยาต้านไวรัสภายใน 48 ชั่วโมง	ใช่	5	0.09
	ไม่ใช่	6	
เคยป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ หรือได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ตั้งแต่ปี 2552	ใช่	7	0.44
	ไม่ใช่	5	
มีการเพิ่มขึ้นของระดับภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 4 เท่า ภายใน 14 วัน	ใช่	6	0.54
	ไม่ใช่	4	

โดยพบว่าอาสาสมัครส่วนใหญ่ (ร้อยละ 83) ตรวจไม่พบเชื้อไวรัส หลังจากวันที่ 7 นับจากวันที่เริ่มป่วย ในขณะที่ผลการเปรียบเทียบ ปัจจัยต่างๆ กับระยะเวลาการจับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจของผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ (ตารางที่ 2)

ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตระดับภูมิคุ้มกัน (Geometric mean titer, GMT)

อาสาสมัครแต่ละรายเข้าร่วมโครงการวิจัยในวันที่แตกต่างกัน โดยวันที่เริ่มเข้าร่วมโครงการของอาสาสมัครมีระยะเวลาดั้งเดิม 0 ถึง 6 วัน หลังจากวันที่เริ่มป่วย ในวันที่ 0 หรือวันที่เริ่มเข้าโครงการ ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตระดับภูมิคุ้มกัน (GMT) ของอาสาสมัครทุกราย เท่ากับ 1:6 (95% CI = 1:5-1:7) เมื่อเวลาผ่านไป 14 วัน ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตระดับภูมิคุ้มกัน (GMT) ของอาสาสมัครเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็วเป็น 1:63 (95% CI = 1:38-1:103) โดยพบว่าในวันที่ 14 ของการตรวจติดตามหลังเข้าโครงการ มีจำนวนอาสาสมัครที่มีระดับภูมิคุ้มกันเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 4 เท่า (4-fold rise) สูงถึงร้อยละ 82 หลังจากนั้น ในวันที่ 28 และวันที่ 90 หลังวันเริ่มเข้าโครงการ ระดับภูมิคุ้มกันมีแนวโน้มที่จะเข้าสู่ระดับคงที่ โดยมีค่าเฉลี่ยเรขาคณิตเท่ากับ 1:69 (95% CI = 1:44-1:106) และ 1:127 (95% CI = 1:86-1:162) ตามลำดับ (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยเรขาคณิตระดับภูมิคุ้มกัน HI titer ณ วันที่ 0 (วันที่เริ่มเข้าร่วมโครงการ), 7, 14, 28 และ 90 ของวันที่เข้าร่วมโครงการ

วิจารณ์ผล

ระยะเวลาการตรวจพบเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 จากทางเดินหายใจของอาสาสมัครในการศึกษานี้ มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 5 วัน และใกล้เคียงกันเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ คือ

มีค่ามัธยฐานหรือค่าเฉลี่ยระยะเวลาการจับเชื้อไวรัสเท่ากับ 4-6 วัน¹⁻⁴ ในผู้ใหญ่ที่ป่วยด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 และได้รับยาต้านไวรัส อย่างไรก็ตาม ค่ามัธยฐานระยะเวลาที่พบเชื้อไวรัสของการศึกษานี้ สั้นกว่าการศึกษาในจังหวัดนครราชสีมา ซึ่งรายงานผลระยะเวลากำหนดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ออกจากทางเดินหายใจเท่ากับ 7 วัน⁶ นอกจากนี้ จากการเปรียบเทียบระยะเวลาการจับเชื้อไวรัสในสถานการณ์ต่างๆ พบว่า ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง มักจะมีระยะเวลาการจับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจที่สั้นกว่าผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและพักรักษาตัวในโรงพยาบาล¹⁶⁻¹⁷

สำหรับระดับภูมิคุ้มกันที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ในการศึกษานี้ มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นรวดเร็ว ตั้งแต่ 2-3 สัปดาห์แรกหลังจากวันเริ่มป่วยของอาสาสมัคร หลังจากนั้นจึงมีแนวโน้มเข้าสู่ระดับคงที่ สำหรับระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 90 นับจากวันที่เข้าร่วมโครงการในการศึกษานี้มีแนวโน้มสูงขึ้นจากระดับคงที่เล็กน้อย อาจเนื่องมาจากมีผู้ป่วยอีกประมาณร้อยละ¹⁴ ที่ระดับภูมิคุ้มกันเพิ่มสูงขึ้นไม่ถึง 4 เท่า ในวันที่ 28 ของวันที่เข้าร่วมโครงการ และเมื่อตรวจติดตามระดับภูมิคุ้มกันอีกครั้งในวันที่ 90 จึงมีระดับภูมิคุ้มกันสูงเพิ่มขึ้นอีกได้ ส่วนการพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างการเพิ่มขึ้นของระดับภูมิคุ้มกันและระยะเวลาการจับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจพบว่า ผู้ป่วยที่ระดับภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว มีแนวโน้มที่จะจับเชื้อไวรัสออกจากทางเดินหายใจได้ยาวนานกว่า สันนิษฐานว่าอาจจะมีปริมาณไวรัสในร่างกายมากกว่าเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์นี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึง ไม่ได้ตรวจวัดปริมาณเชื้อไวรัสในการศึกษานี้

ในส่วนของปัจจัยที่มีผลต่อการจับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ออกจากทางเดินหายใจในการศึกษานี้พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับยาต้านไวรัสภายใน 48 ชั่วโมง หลังมีอาการป่วย มีแนวโน้มที่มีระยะเวลาการจับเชื้อไวรัสที่สั้นกว่า ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสภายใน 48 ชั่วโมง (p-value = 0.09) โดยที่ พบว่าอาสาสมัคร 2 ใน 3 คนที่มีระยะเวลาการจับเชื้อไวรัสที่ยาวที่สุด (9 วัน) ได้รับยาต้านไวรัสค่อนข้างช้า คือ 4 และ 6 วันหลังวันเริ่มป่วย ในขณะที่อาสาสมัครที่มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ หรือมีค่าดัชนีมวลกาย $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ หรือมีไข้ มีแนวโน้มที่ระยะเวลาการจับเชื้อไวรัส

ยาวนานกว่า อาสาสมัครที่ไม่เป็นโรคมุมิแพ้ หรือ อาสาสมัครที่มีค่าดัชนีมวลกายน้อยกว่า 23 kg/m^2 หรือไม่มีไข้ อย่างไรก็ตาม ทั้ง 4 ตัวแปรไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับมาตรการควบคุมโรคไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ในการระบาดที่มหาวิทยาลัยแห่งนี้ ได้แยกผู้ป่วยอย่างน้อย 7 วัน น่าจะได้ผลดีเนื่องจากระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสในผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 83 ของอาสาสมัคร) ไม่เกิน 7 วัน อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่ง (ร้อยละ 17) ที่ยังสามารถขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ออกจากทางเดินหายใจและแพร่เชื้อสู่ผู้อื่นได้ ดังนั้นเพื่อให้ครอบคลุมผู้ป่วยกลุ่มนี้ จึงอาจพิจารณาทำการแยกผู้ป่วยอย่างน้อย 9 วัน เนื่องจากระยะเวลาที่ยาวที่สุดในการขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 เท่ากับ 9 วัน แม้ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัส

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัด ได้แก่ จำนวนตัวอย่างน้อย เนื่องจากการศึกษานี้ออกแบบเพื่อศึกษาระยะเวลาขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่เท่านั้น ถึงแม้ว่าไม่อาจจะระบุวันที่เริ่มต้นเป็นวันแรกได้ ทั้งนี้ ไม่ได้ออกแบบเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการขับเชื้อไวรัสที่ต้องใช้ขนาดตัวอย่างมากกว่าสำหรับการศึกษาเชิงวิเคราะห์ จึงอาจต้องหาความสัมพันธ์ของตัวแปรที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสโดยการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) การศึกษานี้ ไม่ได้ตรวจปริมาณไวรัส (viral load) แต่เป็นการตรวจเชิงคุณภาพว่าพบเชื้อไวรัสหรือไม่เท่านั้น นอกจากนี้ ในช่วง 28 วันแรกของโครงการผู้วิจัยสามารถติดตามอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการตามนัดได้ทั้งหมด อย่างไรก็ตาม ในวันที่ 90 ของการเข้าร่วมโครงการ ผู้วิจัยไม่สามารถติดตามอาสาสมัครจำนวน 8 ใน 29 คน (ร้อยละ 27.6) เพื่อเจาะซีรัมครั้งสุดท้ายได้ และผลการศึกษานี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ได้เฉพาะกับผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับยาต้านไวรัส oseltamivir เท่านั้น

สรุปและข้อเสนอแนะ

ระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 ออกจากทางเดินหายใจในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นนักศึกษามหาวิทยาลัยแห่งนี้ เป็น 3-9 วัน (ค่ามัธยฐาน 5 วัน) โดยระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยมีแนวโน้มสูงขึ้นในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกหลังเริ่มมีอาการ หลังจากนั้นระดับภูมิคุ้มกันมีแนวโน้มเข้าสู่ระดับคงที่ ปัจจัยที่น่าจะมีผลต่อ

ระยะเวลาการขับเชื้อไวรัส จากการศึกษานี้ ได้แก่ มีโรคประจำตัวเป็นภูมิแพ้ ค่าดัชนีมวลกายและระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัสหลังมีอาการป่วย สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไข้มีแนวโน้มที่ระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสจะยาวนาน ผลดีของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตั้งแต่เริ่มมีอาการ (early antiviral treatment) คือ มีส่วนช่วยในการป้องกันมิให้เกิดอาการรุนแรงจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดเอ (H1N1) 2009 และยังทำให้ระยะเวลาการขับเชื้อไวรัสสั้นลง ถึงแม้จะไม่มีนัยสำคัญ ในขณะที่ มาตรการป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่โดยการแยกผู้ป่วยควรกระทำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 9 วันเพื่อลดโอกาสการแพร่เชื้อให้กับผู้อื่นแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาต้านไวรัสแล้วก็ตามโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ป่วยที่เป็นโรคมุมิแพ้หรืออ้วน

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้ทำการวิจัยขอขอบคุณอาสาสมัคร และเจ้าหน้าที่ทุกคนในศูนย์แพทย์ของมหาวิทยาลัยแห่งนี้มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครราชสีมา สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 5 จังหวัดนครราชสีมา ที่ร่วมมือกันสอบสวนโรค และทำการศึกษาวิจัยในเหตุการณ์ครั้งนี้เป็นอย่างดี และขอขอบคุณบุคลากรแผนกพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา และ ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลมหาวิทยาลัยมหิดล ที่ช่วยเหลือในการตรวจ rRT-PCR และ HI test ทั้งนี้ งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติประจำปี 2553 (กค/2553-113)

เอกสารอ้างอิง

1. Ling LM, Chow AL, Lye DC, Tan AS, Krishnan P, Cui L, et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. Clin Infect Dis. 2010 Apr;50(7):963-9.
2. Yu H, Liao Q, Yuan Y, Zhou L, Xiang N, Huai Y, et al. Effectiveness of oseltamivir on disease progression and viral RNA shedding in patients with mild pandemic 2009 influenza A H1N1: opportunistic retrospective study of medical charts in China. BMJ. 2010;341:c4779.

3. Jia N, Gao Y, Suo JJ, Xie LJ, Yan ZQ, Xing YB, et al. Viral shedding in Chinese young adults with mild 2009 H1N1 influenza. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(10):1576-9.
4. Suryaprasad A, Morgan OW, Peebles P, Warner A, Kerin TK, Esona MD, et al. Virus detection and duration of illness among patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Texas. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 1;52 Suppl 1:S109-15.
5. Vatthanasak A, Pittayawonganon C, Kongyu S, Iamsirithaworn S. Infection rate, duration of viral shedding and viral load in an outbreak of novel influenza A (H1N1) 2009 infections among military conscripts in a training center, Thailand, June 2009. *Weekly Epidemiological Surveillance Report*. 2010;41(14):209-13.
6. Kuttiyawithayakoon V, Mungaomklang A, Kaewmalung P, Silanan K, silaporn P, Iamsirithaworn S. Viral loads and duration of viral shedding of influenza A (H1N1) 2009 among patients receiving oseltamivir during the institutional outbreaks, Nakhon Ratchasima Province, 2009. *Journal of Health Science*. 2011;20(SI):95-103. Thai.
7. To KK, Chan KH, Li IW, Tsang TY, Tse H, Chan JF, et al. Viral load in patients infected with pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J Med Virol*. 2010 Jan;82(1):1-7.
8. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2507-17.
9. Chen Y, Qiao H, Zhang CM, Tong M, Shang S. Risk factors for prolonged shedding of 2009 H1N1 influenza virus. *Indian Pediatr*. 2011 Dec;48(12):961-3. Epub 2011 May 30.
10. Li IW, Hung IF, To KK, Chan KH, Wong SS, Chan JF, et al. The natural viral load profile of patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) and the effect of oseltamivir treatment. *Chest*. 2010 Apr;137(4):759-68. Epub 2010 Jan 8.
11. King JC Jr. Community respiratory viruses in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1997 Mar 17;102(3A):19-24; discussion 25-6.
12. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, Kantarjian H, Atmar RL, Tarrand J, et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis*. 1998 Jun;26(6):1418-24.
13. Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009 Aug 15;200(4):492-500.
14. Ieowongjaroen I. Executive report of influenza A(H1N1)pdm09 outbreak in University S, Nakhon Ratchasima Province, May-June, 2011. Nonthaburi: Bureau of Epidemiology, Ministry of Public Health; 2011.
15. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Malta: World Health Organization; 2011.
16. Esposito S, Daleno C, Baldanti F, Scala A, Campanini G, Taroni F, et al. Viral shedding in children infected by pandemic A/H1N1/2009 influenza virus. *Virol J*. 2011 Jul 13;8:349.
17. Malato L, Llavador V, Marmier E, Youssef J, Balick Weber C, Roze H, et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009: molecular characterisation and duration of viral shedding in intensive care patients in Bordeaux, south-west France, May 2009 to January 2010. *Euro Surveill*. 2011 Jan 27;16(4).