



การศึกษาทบทวนอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรควัณโรค
ในโรงพยาบาล 4 แห่ง ปี พ.ศ. 2551 - 2555
Study of Adverse Events following BCG Immunization in Vaccinated
Infants in 4 Hospitals, Thailand, 2007 - 2012

✉ kthiparat@gmail.com

กนกทิพย์ ทิพย์รัตน์, ดารินทร์ อารีโยชคชัย

สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค

บทคัดย่อ

การใช้วัคซีนป้องกันวัณโรค (Bacillus Calmette-Guérin: BCG) เป็นกลยุทธ์ที่สำคัญเพื่อป้องกันการติดเชื้อวัณโรคในเด็กทารก และเด็กเล็ก โดยทั่วไปวัคซีนทุกชนิดนั้นมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง แต่ก็อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนนั้นๆ ได้ ในเดือนพฤษภาคม 2555 สำนักระบาดวิทยาได้รับแจ้งจากโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ในกรุงเทพมหานครว่า สังเกตพบเด็กป่วยด้วยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นผิดปกติตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 เป็นต้นมา สำนักระบาดวิทยาจึงได้ดำเนินการค้นหาผู้ป่วยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรคในโรงพยาบาล 4 แห่ง โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในตามการวินิจฉัยรหัส ICD-10 TM จากผู้มารับบริการการรักษาที่โรงพยาบาลระหว่างปี พ.ศ. 2551 - 2555 และวิเคราะห์รายงานผู้ป่วยในระบบเฝ้าระวังอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ที่รายงานมายังสำนักระบาดวิทยาในช่วงเวลาเดียวกัน เพื่อนำข้อมูลที่ได้เสนอต่อหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในการแก้ไขปัญหาด้านความปลอดภัยของการใช้วัคซีนป้องกันวัณโรคและการเฝ้าระวัง จากการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรคมากกว่าการรายงานในระบบเฝ้าระวังเชิงรับ 20 เท่า อัตราการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบมากกว่าอัตราที่จะเกิดได้ (expected rate) ในโรงพยาบาลหนึ่งแห่ง ในขณะที่ระบบเฝ้าระวังเชิงรับยังไม่สามารถตรวจจับความผิดปกติได้ ดังนั้นเพื่อให้ทราบสถานการณ์ความผิดปกติ และเกิดการแก้ไขปัญหาด้านความปลอดภัยของวัคซีน จึงควรพัฒนาระบบเฝ้าระวังเชิงรับให้สามารถตรวจจับความผิดปกติได้ หน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการบริหารจัดการวัคซีนและหน่วยงานที่กำกับติดตามความปลอดภัยของวัคซีน ควรมีการทบทวนหรือศึกษาข้อมูลย้อนหลังหรือศึกษาไปข้างหน้า ให้ได้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค ให้กว้างขวางและลงลึกถึงสาเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม เพื่อการกำหนดมาตรการการแก้ไขปัญหาอย่างจริงจังต่อไป

คำสำคัญ: วัคซีนป้องกันวัณโรค, อาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ, ระบบเฝ้าระวังเชิงรับ, กำกับติดตามความปลอดภัยของวัคซีน

ผู้เขียนบทความวิจัย

กนกทิพย์ ทิพย์รัตน์, ดารินทร์ อารีโยชคชัย

สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค

Authors :

Kanoktip Thiparat, Darin Areechokchai

Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

บทนำ

วัณโรคเป็นโรคติดเชื้อที่มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* เกิดได้ทุกอวัยวะของร่างกาย ที่พบได้บ่อยจะเป็นวัณโรคปอด เชื้อวัณโรคอาจจะกระจายไปยังส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย ทำให้เกิดโรคที่อวัยวะอื่น ๆ ได้ เช่น สมอ กระดูก ต่อมน้ำเหลือง และ ไต^(1,2) ในปี พ.ศ. 2555 ทั่วโลกมีผู้ป่วยวัณโรคถึง 8.6 ล้านคนและเสียชีวิต 1.3 ล้านคน มากกว่าร้อยละ 95 เป็นผู้เสียชีวิตที่อยู่ในประเทศที่มีฐานะยากจนถึงฐานะปานกลาง⁽¹⁾ จากรายงานขององค์การอนามัยโลกจัดประเทศไทยอยู่ในกลุ่ม 22 ประเทศที่มีปัญหาวัณโรคสูงมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 โดยจำนวนผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในกลุ่มประเทศเหล่านี้ คิดเป็นร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2555 องค์การอนามัยโลกคาดประมาณว่าประเทศไทยมีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ประมาณ 80,000 รายต่อปี หรือคิดเป็นอัตราอุบัติการณ์ 119 ต่อประชากรแสนคนสูงกว่าประเทศตะวันตกบางประเทศถึง 30 เท่า⁽³⁾

วัคซีนป้องกันวัณโรค (Bacillus Calmette-Guérin: BCG) ได้รับการคิดค้นและพัฒนาจนสามารถใช้ป้องกันโรคได้มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2464 และยังคงใช้อยู่จนถึงทุกวันนี้โดยยังไม่มีวัคซีนป้องกันวัณโรคชนิดใหม่ผลิตออกมาใช้ องค์การอนามัยโลกยังคงแนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรคในเด็กแรกเกิด เพื่อป้องกันการติดเชื้อวัณโรคในเด็กทารกและเด็กเล็ก⁽⁴⁾ วัคซีนสามารถป้องกันวัณโรคชนิดแพร่กระจาย (disseminated tuberculosis) และวัณโรคเยื่อหุ้มสมอง (TB meningitis) ในเด็กเล็กได้สูงถึงร้อยละ 60 - 90⁽⁵⁾ ภูมิคุ้มกันจะเกิดขึ้นภายหลังฉีดวัคซีน 4 - 6 สัปดาห์ และอยู่ไปได้นานประมาณ 10 ปี⁽⁶⁾ โดยทั่วไปประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนทุกชนิดนั้นต่างเป็นที่ยอมรับของประชาชน อย่างไรก็ตาม ในอีกด้านหนึ่งยังอาจเกิดการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนนั้นๆ ได้ ดังนั้นเพื่อรักษาความเชื่อมั่นของประชาชนต่อการรับวัคซีน กระทรวงสาธารณสุขโดยสำนักกระบวนวิทยาลิงจัดตั้งระบบเฝ้าระวังอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ซึ่งเป็นระบบเฝ้าระวังเชิงรับขึ้นเพื่อตรวจจับความผิดปกติสอบสวนและตอบสนองต่อปัญหาด้านความปลอดภัยของวัคซีน

ในเดือนพฤษภาคม 2555 สำนักกระบวนวิทยาได้รับแจ้งจากโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานครว่า สังเกตพบเด็กป่วยด้วยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นผิดปกติตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553 เป็นต้นมา โดยผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 1 เดือน - 2 ปี และบางรายตรวจพบรอยโรคที่ปอดจากภาพรังสีทรวงอกร่วมด้วย ในขณะที่

ที่การรายงานผู้ป่วยในระบบเฝ้าระวังเชิงรับ มีจำนวนน้อยมาก ดังนั้นเพื่อให้ทราบขนาดของการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) หลังการฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรค สำนักกระบวนวิทยาลิงได้ดำเนินการค้นหาผู้ป่วยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรคย้อนหลัง ในโรงพยาบาล 4 แห่ง ระหว่างปี พ.ศ. 2551 - 2555 และวิเคราะห์รายงานผู้ป่วยในระบบเฝ้าระวังอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคที่รายงานมายังสำนักกระบวนวิทยา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 - 2555 เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาพิจารณาเสนอต่อหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในการแก้ไขปัญหาด้านความปลอดภัยของการใช้วัคซีนป้องกันวัณโรคและการเฝ้าระวังต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบสถานการณ์การเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีน BCG ของโรงพยาบาล 4 แห่ง ปี พ.ศ. 2551 - 2555 และสถานการณ์การเกิดอาการภายหลังได้รับวัคซีน BCG จากระบบเฝ้าระวังอาการ ภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (ระบบเฝ้าระวังเชิงรับ) ปี พ.ศ. 2551 - 2555
2. เพื่ออธิบายลักษณะทางระบาดวิทยาของอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีน BCG
3. เพื่อเสนอแนะแนวทางในการแก้ไขปัญหาด้านการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์และความปลอดภัยของการใช้วัคซีน BCG

วิธีการศึกษา

1. ทบทวนสถานการณ์การเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีน BCG จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในตามการวินิจฉัยโรค จากผู้มารับบริการการรักษาที่โรงพยาบาล ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2551 ถึง 31 พฤษภาคม 2555
 - 1.1. เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าในการศึกษา
 - 1.1.1. อายุของผู้ป่วยเมื่อเข้ารับการรักษาต้องไม่มากกว่า 3 ปี
 - 1.1.2. มีประวัติได้รับวัคซีน BCG
 - 1.1.3. มีอาการที่เข้าได้กับ lymphadenopathy หรือ lymphadenitis ที่ไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่นๆ ที่ชัดเจน
 - 1.1.4. เป็นผู้ป่วยที่มารับการรักษาและได้รับการวินิจฉัยด้วยรหัส ICD-10-TM ดังนี้

- 188, 188.0-88.9 Non-specific lymphadenitis
- L04, L04.0-04.9 Acute lymphadenitis
- A18.2 Tuberculous peripheral lymphadenopathy

1.2. กำหนดนิยามผู้ป่วย ดังนี้

ผู้ป่วยสงสัย (Suspected case) หมายถึง ผู้ที่มีอาการเข้าได้กับ lymphadenopathy หรือ lymphadenitis ทั้งที่ตอบสนองหรือไม่ตอบสนองต่อยา Rifampicin (INH)

ผู้ป่วยน่าจะเป็น (Probable case) หมายถึง ผู้ที่มีอาการเข้าได้กับผู้ป่วยสงสัย ร่วมกับ มีผลการตรวจหาหลักฐานการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* จากหนองหรือชิ้นเนื้อด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ต่อไปนี้

- การย้อม Acid fast bacilli (AFB) ให้ผลบวก
 - PCR for *Mycobacterium tuberculosis* complex ให้ผลบวก หรือ
 - Tissue biopsy พบลักษณะของ Granulomatous lymphadenitis
- ผู้ป่วยยืนยัน (Confirmed case)** หมายถึง ผู้ป่วยที่มี
- มีผลเพาะเชื้อจากหนองหรือชิ้นเนื้อพบ *Mycobacterium tuberculosis* complex หรือ
 - มีผลการตรวจทางพันธุกรรมยืนยันเชื่อว่าเป็น BCG strain

1.3. พื้นที่ที่ทำการศึกษาคำการศึกษาในโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลทั่วไป จำนวน 4 แห่ง จาก 4 จังหวัดในภาคเหนือ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ภาคกลาง และภาคใต้ โดยคัดเลือกด้วยวิธีแบบเจาะจงพิจารณาจากความร่วมมือในการเข้าทำการศึกษารักษาที่ทำการศึกษามีดังนี้ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ โรงพยาบาลขอนแก่น โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมหาราช จังหวัดสุพรรณบุรี และโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช

1.4. แหล่งข้อมูลได้จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน จากการวินิจฉัยโรคตามข้อ 1.1.4 ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2551 ถึง 31 พฤษภาคม 2555

1.5. การบันทึกข้อมูล ทบทวนข้อมูลผู้ป่วยแต่ละรายจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย Adverse Event Following BCG Immunization ปี พ.ศ. 2551-2555 ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติการได้รับวัคซีน อาการผิดปกติภายหลังได้รับวัคซีน และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1.6. วิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนาด้วยสถิติ ร้อยละ อัตรา

2. ทบทวนสถานการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค ปี พ.ศ. 2551-2555 จากระบบเฝ้าระวังอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (ระบบเฝ้าระวังเชิงรับ) ที่มีสถานบริการสาธารณสุขภาครัฐทั่วประเทศเป็นเครือข่ายการเฝ้าระวังรายงานผู้ป่วยมายังสำนักกระบาดวิทยาโดยมีระบบการเฝ้าระวังดังนี้

2.1. นิยามการเฝ้าระวังผู้ป่วยอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค หมายถึง ผู้ที่มีอาการหรือมีความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคครั้งสุดท้ายภายใน 4 สัปดาห์

2.2. สอบสวนโรคโดยทีมสอบสวนโรค และบันทึกข้อมูลการสอบสวนเบื้องต้นลงในแบบสรุปข้อมูลผู้ป่วยเฉพาะรายอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (แบบ AEFI 1) และทำการสอบสวนเชิงลึกโดยใช้แบบสอบสวนอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (แบบ AEFI 2) และสรุปรายงานการสอบสวนโรค พร้อมรวบรวมข้อมูลนำเสนอที่ประชุมคณะผู้เชี่ยวชาญ

2.3. ประเมินสาเหตุโดยแพทย์และคณะผู้เชี่ยวชาญพิจารณาอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค โดยใช้วิธีการ หลักการ และแบบประเมินสาเหตุตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก แบ่งระดับของการประเมินความเกี่ยวข้องกับวัคซีนดังนี้

ไม่เกี่ยวข้องกับวัคซีน (Unrelated) หมายถึง อาการที่เกิดขึ้นอธิบายไม่ได้ด้วยวัคซีน รวมทั้งระยะเวลาที่เกิดอาการเข้าไม่ได้กับสาเหตุจากวัคซีน

ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับวัคซีน (Unlikely) หมายถึง อาการที่เกิดขึ้นอธิบายได้น้อยกว่าจะเกิดจากวัคซีน แต่ระยะเวลาที่เกิดอาการอาจเข้าได้กับวัคซีน

อาจจะเกี่ยวข้องกับวัคซีน (Possible) หมายถึง อาการที่เกิดขึ้นมีความเป็นไปได้เท่าๆ กัน ทั้งเกิดจากวัคซีนหรือเกิดจากสาเหตุอื่นๆ แต่ระยะเวลาที่เกิดอาการอาจเข้าได้กับสาเหตุจากวัคซีน

น่าจะเกี่ยวข้องกับวัคซีน (Probable) หมายถึง อาการที่เกิดขึ้น มีความเป็นไปได้ว่าเกิดจากวัคซีนมากกว่าจากสาเหตุอื่นๆ และระยะเวลาที่เกิดอาการเข้าได้กับสาเหตุจากวัคซีน

เกี่ยวข้องกับวัคซีน (Very likely) หมายถึง อาการที่เกิดขึ้นอธิบายได้ด้วยวัคซีน และไม่มีความเป็นไปได้จากสาเหตุอื่นๆ

2.4. รวบรวมข้อมูลจากการรายงานและผลการประเมินสาเหตุโดยผู้เชี่ยวชาญมาวิเคราะห์เชิงพรรณนาด้วยสถิติ ร้อยละ และอัตรา

ผลการศึกษา

1. สถานการณ์การเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีน BCG จากผู้มารับการรักษาที่โรงพยาบาล 4 แห่ง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2551 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม 2555

1.1. แนวโน้มการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีน BCG

คัดเลือกเวชระเบียนผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าในการศึกษา ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 514 ราย ทบทวนอาการของผู้ป่วย โดยตรวจสอบอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบที่เกิดขึ้นในตำแหน่งข้างเดียวกับที่ฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรค พบผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้ตามนิยามผู้ป่วยสงสัย (Suspected case) จำนวน 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.0 และร้อยละของผู้ป่วยสงสัยจำแนกรายปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 - 2555 เป็นร้อยละ 1.2, 9.0, 10.6, 8.2 และ 9.6 ตามลำดับ พบว่าจำนวนผู้ป่วยสงสัยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยสงสัยจำนวน 41 รายจำแนกตามโรงพยาบาลเปรียบเทียบกับจำนวนเด็กเกิดมีชีพในโรงพยาบาล เพื่อประมาณอัตราการพบอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรคในปี พ.ศ. 2551 - 2554 พบอัตราการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ในโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศรมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ส่วนโรงพยาบาลอีก 3 แห่งแนวโน้มไม่ชัดเจน ในภาพรวมของโรงพยาบาลที่ศึกษาทั้งหมด มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น และพบว่าโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร มีอัตราการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรคในปี พ.ศ. 2553 - 2554 เป็น 1.3 และ 1.7 ต่อเด็กเกิดมีชีพพันคน และโรงพยาบาลขอนแก่นเป็น 1.1 ต่อเด็กเกิดมีชีพพันคน ในปี พ.ศ. 2553 อัตราการเกิดอาการตามที่พบดังกล่าวมากกว่าอัตราที่จะเกิดได้ (expected

rate) คือ 1 ต่อเด็กเกิดมีชีพพันคน ในการศึกษาครั้งนี้ไม่สามารถคำนวณอัตราการเกิดอาการในปี พ.ศ. 2555 ได้ เนื่องจากเป็นข้อมูลที่ทบทวนไม่ครบทั้งปี (มกราคม-พฤษภาคม 2555) อาจทำให้อัตราการเกิดอาการต่ำกว่าความเป็นจริง (รูปที่ 1)

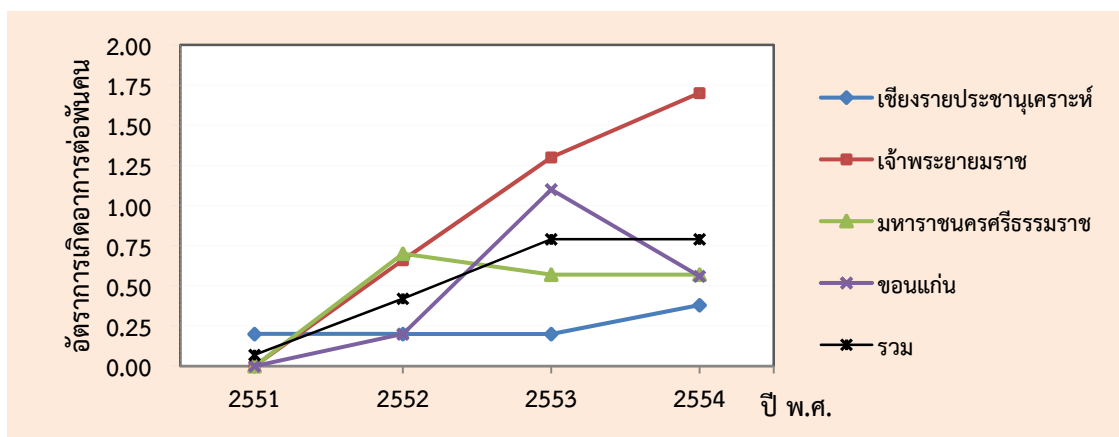
1.2. ระบาดวิทยาของอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค (BCG)

ผู้ป่วย 41 ราย เป็นเพศชาย 27 ราย เพศหญิง 14 ราย อายุเมื่อเริ่มป่วย 19 - 739 วัน ค่ามัธยฐานอายุ 42 วัน ส่วนใหญ่อายุ 31 - 60 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวัคซีนจนเกิดอาการป่วย 19 - 739 วัน ค่ามัธยฐานระยะเวลาเริ่มป่วย 42 วัน ส่วนใหญ่จะเกิดใน 31 - 60 วัน (ร้อยละ 41.16) รองลงมา คือ 61 - 90 วัน (ตารางที่ 1)

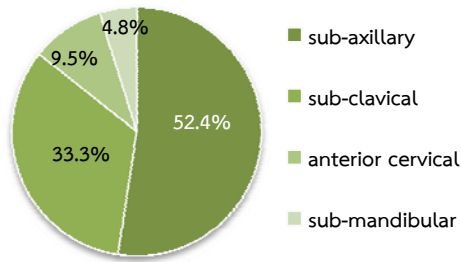
อาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบที่พบมากที่สุดเป็นบริเวณใต้รักแร้ (sub-axillary) 22 ราย บริเวณไหปลาร้า (sub-clavical) 14 ราย ต้นคอด้านหน้า (anterior cervical) 4 ราย และได้ขากรรไกร (sub-mandibular) 2 ราย (รูปที่ 2) ระยะเวลาเกิดอาการหลังจากได้รับวัคซีนจำแนกตามตำแหน่ง พบว่า ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบบริเวณใต้รักแร้ จะนานกว่าบริเวณไหปลาร้าและต้นคอด้านหน้า (ตารางที่ 2)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันเชื้อสาเหตุ จากตัวอย่างชิ้นเนื้อ และหนองที่บริเวณต่อมน้ำเหลืองอักเสบของผู้ป่วยสงสัย โดยการตรวจ Acid fast bacilli (AFB) การเพาะเชื้อและการตรวจทางพยาธิวิทยา รวม 36 ตัวอย่าง พบผลบวก 14 ตัวอย่าง ร้อยละ 38.9 (ตารางที่ 3)

ส่วนการตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอก 16 ราย พบ perihilar infiltration 2 ราย จากการพบผลบวกในการตรวจ AFB และการตรวจทางพยาธิวิทยา ทำให้จัดผู้ป่วยสงสัยเข้าเป็นผู้ป่วยน่าจะเป็น (Probable case) ได้จำนวน 13 ราย



รูปที่ 1 อัตราการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีน BCG จำแนกตามโรงพยาบาล ปี พ.ศ. 2551-2554



รูปที่ 2 ร้อยละของอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีน BCG ในผู้ป่วยสงสัย จำแนกตาม ตำแหน่ง ปี พ.ศ. 2551 - 2555

ตารางที่ 1 ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวัคซีน BCG จนเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ

ระยะเวลา (วัน)	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
1 - 30	2	4.88
31 - 60	17	41.46
61 - 90	7	17.07
91 - 120	4	9.76
121 - 150	1	2.44
150 - 180	3	7.32
>180	2	4.88
ไม่ระบุ	5	12.20
รวม	41	100.00

หมายเหตุ ระยะเวลามากกว่า 180 วัน คือ 721 และ 739 วัน

2. สถานการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค ปี พ.ศ. 2551-2555 จากระบบเฝ้าระวังอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (ระบบเฝ้าระวังเชิงรับ)

2.1. แนวโน้มการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีน BCG

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 - 2555 สำนักระบาดวิทยาได้รับรายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีน BCG จำนวน

ทั้งสิ้น 25 ราย แบ่งเป็น 3, 7, 3, 3 และ 9 ราย คิดเป็นอัตราการรายงาน 0.3, 0.69, 0.3, 0.12, 0.55 ต่อแสนโดส ตามลำดับ อัตราการรายงานมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

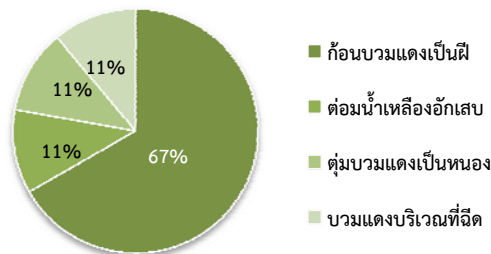
2.2. ระบาดวิทยาของอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีน BCG

ประเมินสาเหตุโดยแพทย์และคณะผู้เชี่ยวชาญพิจารณาอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแล้วสรุปสาเหตุได้ว่าไม่เกี่ยวข้องกับวัคซีน (unlikely/unrelated) 5 ราย ร้อยละ 20.0 อาจเกี่ยวข้องกับวัคซีน (possible) 2 ราย (8.0%) และเกี่ยวข้องกับวัคซีน (very likely) 18 ราย (72.0%)

วิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่มีสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนพบเป็นเพศชาย 9 ราย เพศหญิง 9 ราย ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับวัคซีนจนเกิดอาการป่วย 1 - 135 วัน ค่ามัธยฐานระยะเวลาเริ่มป่วย 42 วัน ส่วนใหญ่จะเกิดอาการภายใน 31 - 60 วัน (ร้อยละ 55.56) รองลงมา คือ 1 - 30 วัน (ร้อยละ 27.78) และมากกว่า 120 วัน (ร้อยละ 16.67) อายุเมื่อเริ่มป่วย 1 - 135 วัน ค่ามัธยฐานอายุ 42 วัน ส่วนใหญ่จะมีอายุ 31 - 60 วัน

อาการที่พบ ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ 2 ราย [แบ่งเป็นบริเวณใต้รักแร้ (sub-axillary) 1 ราย และบริเวณไหปลาร้า (sub-clavical) 1 ราย] ตุ่มบวมแดงเป็นหนอง 2 ราย บวมแดงบริเวณที่ฉีด 2 ราย และก้อนบวมแดงเป็นฝีบริเวณที่ฉีด 12 ราย โดยมีผู้ป่วยเป็นกลุ่มก้อน 3 กลุ่ม (cluster) มีผู้ป่วย cluster ละ 4, 4 และ 2 ราย และรายเดี่ยวต่างสถานบริการสาธารณสุข 2 ราย (รูปที่ 3) เมื่อคำนวณจำนวนผู้ป่วยต่อโดสวัคซีนที่ใช้ไป จำแนกตามอาการและรายปี จะได้อัตราการรายงานตั้งแต่ 0.13 - 0.65 ต่อแสนโดส (ตารางที่ 4)

ระยะเวลาเกิดอาการจะแตกต่างกันไปตามอาการ อาการบวมแดงบริเวณที่ฉีดจะเกิดเร็วภายในเวลา 1 วัน ต่อมน้ำเหลืองอักเสบจะเกิดภายใน 30 - 53 วัน และก้อนบวมแดงเป็นฝีบริเวณที่ฉีดจะเกิดภายใน 4 - 135 วัน (ตารางที่ 5)



รูปที่ 3 ร้อยละของอาการภายหลังได้รับวัคซีน BCG ปี พ.ศ. 2551 - 2555

ตารางที่ 2 ระยะเวลาเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีน BCG จำแนกตามตำแหน่ง ปี พ.ศ. 2551-2555

ตำแหน่งต่อมน้ำเหลือง ที่อักเสบ	ระยะเวลาเกิดอาการ (วัน)	
	ค่ามัธยฐาน (Median)	ระยะเวลา (น้อยสุด - มากสุด)
บริเวณใต้รักแร้ (N=20)	62.5	32 - 721
บริเวณไหปลาร้า (N=13)	58	26 - 106
บริเวณต้นคอหน้า (N=2)	25.5	19 - 32
บริเวณใต้ขากรรไกร (N=1)	-	739

หมายเหตุ: ไม่ระบุเวลาเกิดอาการ 5 ราย

ตารางที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตัวอย่างชิ้นเนื้อ หนอง และก้อนโต บริเวณต่อมน้ำเหลืองอักเสบของผู้ป่วยสงสัยจากโรงพยาบาล 4 แห่ง ปี พ.ศ. 2551-2555

การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ	ชิ้นเนื้อ (ราย)		หนอง (ราย)		รวม	
	ตรวจ	ผลบวก	ตรวจ	ผลบวก	ตรวจ (ตัวอย่าง)	ผลบวก (ตัวอย่าง/ร้อยละ)
AFB	6	1**	6	1*	12	2 (16.7)
เพาะเชื้อ	2	-	10	0	12	0
พยาธิวิทยา	12	12*	-	-	12	12 (100)
รวม	20	13	16	1	36	14 (38.9)

หมายเหตุ* เข้านิยามผู้ป่วยน่าจะเป็น (Probable case) จำนวน 13 ราย

** เป็นผู้ป่วยรายเดียวกับผู้ป่วยที่มีผลพยาธิวิทยาเป็นบวก

ตารางที่ 4 จำนวนผู้ป่วยและอัตราการรายงานอาการภายหลังได้รับวัคซีน BCG ที่มีสาเหตุเกี่ยวข้องกับวัคซีน จำแนกตามอาการและรายปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 - 2555

ปี พ.ศ.	จำนวน (อัตราต่อแสนโดส)			
	ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ	ตุ่มบวมแดงเป็นหนองบริเวณที่ฉีด	บวมแดงบริเวณที่ฉีด	ก้อนบวมแดงเป็นฝีบริเวณที่ฉีด
2551	1 (0.13)	0	0	0
2552	0	0	1 (0.13)	4*, 1 (0.65)
2553	0	0	0	0
2554	0	0	0	2* (0.25)
2555	1 (0.13)	2 (0.25)	1 (0.13)	4*, 1 (0.62)
รวม	2 / (0.05)	2 / (0.05)	2 / (0.05)	12 / (0.31)

*cluster คือ ผู้ป่วยที่รับวัคซีนชนิดเดียวกันจากสถานบริการสาธารณสุขที่เดียวกันในระยะเวลาใกล้เคียงกัน และเกิดอาการเหมือนกันตั้งแต่ 2 รายขึ้นไป

ตารางที่ 5 ระยะเวลาเกิดอาการภายหลังได้รับวัคซีน BCG ที่มีสาเหตุเกี่ยวข้องกับวัคซีนจำแนกตามอาการ ปี พ.ศ. 2551 - 2555

อาการ	ระยะเวลาเกิดอาการ (วัน)	
	ค่ามัธยฐาน (Median)	ระยะเวลา (น้อยสุด-มากที่สุด)
ต่อมน้ำเหลืองบริเวณใต้รักแร้ (N=1)	-	53
ต่อมน้ำเหลืองบริเวณไหปลาร้า (N=1)	-	30
บวมแดงบริเวณที่ฉีด (N=2)	1	1, 1
ตุ่มบวมแดงเป็นหนองบริเวณที่ฉีด (N=2)	18	5, 31
ก้อนบวมแดงเป็นฝีบริเวณที่ฉีด (N=12)	57	4 - 135
- Cluster1 (N=4)	57	39 - 57
- Cluster2 (N=2)	30.5	4 - 57
- Cluster3 (N=4)	114	7 - 135
- รายเดี่ยว 2 ราย	40	35, 45

Cluster หมายถึง ผู้ป่วยที่รับวัคซีนชนิดเดียวกันจากสถานบริการสาธารณสุขที่เดียวกันในระยะเวลาใกล้เคียงกันและเกิดอาการเหมือนกันตั้งแต่ 2 รายขึ้นไป

อภิปรายผล

การใช้วัคซีนในการป้องกันวัณโรคเป็นกลยุทธ์ที่สำคัญและหลายประเทศได้เริ่มนำวัคซีนมาใช้ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2464 องค์การอนามัยโลกบรรจุวัคซีนป้องกันวัณโรคเข้าในโครงการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในปี พ.ศ. 2517⁽⁷⁾ พบว่าทั่วโลกมีเด็กแรกเกิดได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรคประมาณ 100 ล้านคนต่อปี⁽⁸⁾ สำหรับประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขได้เริ่มผสมผสานงานฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรคเข้าในระบบบริการสาธารณสุขในปี พ.ศ. 2510 และปี พ.ศ. 2520 ได้ขยายงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคอย่างเป็นระบบตามคำแนะนำและสนับสนุนทางวิชาการขององค์การอนามัยโลก ซึ่งวัคซีนป้องกันวัณโรคได้ถูกกำหนดให้เป็นวัคซีนพื้นฐานในงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคตั้งแต่นั้นมาจนถึงปัจจุบัน⁽⁹⁾

วัคซีนป้องกันวัณโรคเป็นวัคซีนเชื้อเป็นที่ผลิตมาจากเชื้อ *Mycobacterium bovis* ปัจจุบันวัคซีนที่ใช้มีหลายสายพันธุ์ ได้แก่ Pasteur 1173 P2, Danish 1331, Glaxo 1077, Tokyo 172-1, Russian BCG-1 และ Moreau RDJ^(8,10) ประเทศไทยใช้วัคซีนป้องกันวัณโรคสายพันธุ์ Tokyo 172-1 การฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรคในประเทศไทยมีข้อปฏิบัติ คือ ให้ฉีดวัคซีนเข้าในชั้นใต้ผิวหนัง (intradermal injection) ในปริมาตรครั้งละ 0.1 มิลลิลิตร โดยเริ่มฉีดตั้งแต่เด็กแรกเกิด และให้ฉีดบริเวณกล้ามเนื้อส่วนบนของต้นแขนไม่ควรฉีดบริเวณสะโพกหรือต้นขา⁽⁹⁾

นอกจากการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ (ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ: lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีน BCG ในโรงพยาบาล 4 แห่ง เพื่อให้ทราบขนาดของปัญหาแล้ว ยังได้วิเคราะห์รายงานผู้ป่วยในระบบเฝ้าระวังอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ที่รายงานมายังสำนักกระบาดวิทยาเพิ่มเติม เพื่อให้เห็นสถานการณ์การรายงานอาการภายหลังได้รับวัคซีน BCG ในระบบเฝ้าระวังเชิงรับซึ่งจะเป็นข้อมูลร่วมในการพิจารณาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และการพัฒนาระบบเฝ้าระวังเชิงรับต่อไป

1. ระบาดวิทยาของอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีน BCG

วัคซีน BCG เป็นวัคซีนที่มีความปลอดภัย มีอัตราเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงต่ำมาก^(10,11) โดยทั่วไปแล้วอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากการฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรคส่วนมากจะเป็นอาการไม่รุนแรง เช่น อาการเฉพาะที่ (ปวด บวมแดง) อัตราที่จะเกิดได้ (expected rate) ร้อยละ 90 - 95 ส่วนอาการรุนแรงจะพบได้น้อยมาก เช่น อาการต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงบริเวณที่ฉีดอักเสบ (suppurative lymphadenitis) อัตราที่จะเกิดได้ (expected rate) 100 - 1,000 ต่อล้านโดส จะเกิดอาการใน

เดือนที่ 2 - 6 หลังฉีดวัคซีน อาการติดเชื้อBCG ที่อวัยวะอื่นๆ (BCG osteitis) อัตราที่จะเกิดได้ (expected rate) 0.01-300 ต่อล้านโดสจะเกิดอาการได้ตั้งแต่ 1-12 เดือนหลังฉีดวัคซีน และอาการติดเชื้อ BCG แบบชนิดแพร่กระจาย (Disseminated BCG infection) อัตราที่จะเกิดได้ (expected rate) 0.19-1.56 ต่อล้านโดส จะเกิดอาการได้ตั้งแต่ 1 - 12 เดือนหลังฉีดวัคซีน^(12,13)

ในระบบเฝ้าระวังเชิงรับ มีรายงานอาการเฉพาะที่ (ตุ่มบวมแดงเป็นหนองบริเวณที่ฉีดบวมแดงบริเวณที่ฉีด ก้อนบวมแดงเป็นฝีบริเวณที่ฉีด) ร้อยละ 88.89 เป็นสัดส่วนที่มากที่สุดเนื่องจากเป็นอาการที่เกิดขึ้นในตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนซึ่งเห็นได้อย่างชัดเจนจึงมีรายงานผู้ป่วย โดยทั่วไปแล้วหลังฉีดวัคซีน BCG จะเกิดอาการบวมแดงบริเวณที่ฉีดหรือตุ่มบวมแดงเป็นหนองบริเวณที่ฉีด โดยจะเกิดตุ่มขนาดกว้าง 6 - 8 มิลลิเมตร และจะหายไปไม่ช้า ในราวสัปดาห์ที่ 2 หลังฉีดจะมีตุ่มบวมเกิดขึ้นอีกและแตกออกเป็นแผลเล็กๆ มีหนอง ซึ่งจะเป็นๆ หายๆ อยู่ประมาณ 6 สัปดาห์ ก็จะหายไปเหลือแต่รอยแผลเป็นขนาดเล็ก ซึ่งเป็นปฏิกิริยาปกติของการฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรค^(5,6,8) ในบางรายแผลอักเสบที่เกิดขึ้นอาจเป็นอยู่นานถึง 2 - 5 เดือน^(5,8) ส่วนอาการก้อนบวมแดงเป็นฝีบริเวณที่ฉีด อาจเกิดได้จากหลายปัจจัย มีรายงานหนึ่งพบว่าเกิดจากเทคนิคการฉีดและประสบการณ์ของผู้ฉีดซึ่งจะทำให้เกิดฝีหรือเนื้อเยื่อแผลเป็น (keloids) ในตำแหน่งที่ฉีดได้⁽¹⁴⁾ สำหรับอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบมีรายงานเพียง 2 ราย ระยะเวลาเริ่มเกิดอาการนานประมาณ 1 - 2 เดือนและไม่ได้เกิดในบริเวณตำแหน่งที่ฉีดวัคซีน ดังนั้นหากไม่ได้รับการเชื่อมโยงกับประวัติการรับวัคซีนป้องกันวัณโรคของผู้ป่วย อาจทำให้พลาดการรายงานผู้ป่วยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบในระบบเฝ้าระวังเชิงรับได้

การค้นหาผู้ป่วยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค ในโรงพยาบาล 4 แห่งพบผู้ป่วยสงสัยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค 41 ราย คิดเป็น 20 เท่าของการรายงานในระบบเฝ้าระวังเชิงรับ (ในระบบเฝ้าระวังเชิงรับ มีรายงานเพียง 2 ราย) และ พบว่าอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบเกิดได้ ตั้งแต่ 19 วันถึง 2 ปีหลังจากฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรค ส่วนใหญ่จะเกิดภายใน 1 - 2 เดือน หรืออาจนานออกไปถึง 6 เดือน อาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบบริเวณใต้รักแร้ จะพบได้มากที่สุด รองลงมาจะเป็นบริเวณไหปลาร้าต้นคอด้านหน้า และได้ขารรโกรซึ่งมีความใกล้เคียงกับผลการศึกษาแบบ cross-sectional study ในเด็ก 17 ราย ประเทศจอร์แดน พบว่าร้อยละ 65 จะเกิดอาการภายใน 2 เดือนแรก และร้อยละ 35 จะเกิดภายใน 3 - 6 เดือนถัดมา พบอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบบริเวณ ใต้รักแร้

มากที่สุดร้อยละ 47 บริเวณต้นคอ (24%) และบริเวณไหปลาร้า (18%)⁽¹⁵⁾ อีกการศึกษาหนึ่งเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าในประเทศอิหร่าน ก็ให้ผลการศึกษาในทิศทางเดียวกัน โดยติดตามเด็กจำนวน 480 รายที่ได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค พบเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบจำนวน 26 ราย (5.8%) เกิดอาการภายใน 1 เดือน ร้อยละ 3.84 ส่วนใหญ่ (96.16%) จะเกิดอาการภายใน 6 เดือนแรกและพบอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบบริเวณใต้รักแร้มากที่สุดร้อยละ 92.3 เพียงร้อยละ 3.84 เท่านั้นที่เป็นที่บริเวณไหปลาร้า⁽¹⁶⁾ และการศึกษาทบทวนข้อมูลแบบย้อนหลังในประเทศบราซิล พบเด็กจำนวน 51 รายที่มีอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค จะเริ่มมีอาการได้ตั้งแต่สัปดาห์แรก - 11 เดือน⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้รายงานในที่อื่น ๆ ก็พบว่า จะเกิดอาการได้ภายใน 2 สัปดาห์ พบมากที่สุดภายใน 6 เดือน และอาจจะพบได้ภายใน 1 ปี^(18,19) อาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ทั่วไปหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค^(11,18) และมีอัตราการเกิดอาการที่ต่ำมาก^(12,13) มีลักษณะอาการ 2 ชนิด คือ การอักเสบที่ไม่เกิดหนอง (non-suppurative lymphadenitis) ซึ่งจะหายได้เองภายในไม่กี่สัปดาห์ และการอักเสบที่มีการเกิดหนอง (suppurative lymphadenitis) รักษาโดยการกรีดหนองออกหรือให้ยาต้านจุลชีพ^(8,14,18) อาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบอาจเกิดเนื่องจากปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายต่อวัคซีนที่มากผิดปกติ หรือได้รับวัคซีนในขนาดที่มากกว่าปกติ ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงเป็นหนองได้นานถึง 3 เดือน และถ้าได้รับวัคซีน ในขนาดที่มากกว่าคำแนะนำ จะพบว่าตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนและต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง จะมีอาการแทรกซ้อนมากขึ้นกว่าปกติ⁽⁵⁾

อัตราการเกิดอาการภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรคจะแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น อายุของผู้ได้รับวัคซีน เชื้อชาติ สายพันธุ์วัคซีน วิธีการในการผลิตวัคซีนของแต่ละสถาบัน เทคนิคการฉีด ปริมาณวัคซีนที่ฉีดรวมทั้งเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์^(8,11) พบว่าถ้าฉีดวัคซีน ในเด็กทารกหรือเด็กเล็ก จะมีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่าการฉีดหลังจากอายุ 1 ปีไปแล้ว^(8,11,20) วัคซีนสายพันธุ์ Pasteur และ Copenhagen กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันโรคได้ดีกว่าสายพันธุ์ Glaxo, Tokyo และ Moreau⁽¹¹⁾ พบว่ามีรายงานการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์วัคซีนที่ใช้บ่อยๆ ทำให้เกิด outbreak ของอาการอักเสบของผลตำแหน่งที่ฉีดและต่อมน้ำเหลืองอักเสบมากผิดปกติ เมื่อเปลี่ยนวัคซีนที่ใช้จากสายพันธุ์เดิมเป็นสายพันธุ์ Pasteur เหตุการณ์นี้เกิดในหลายประเทศ ได้แก่ ประเทศออสเตรเลีย

(ปี พ.ศ. 2535) อินเดีย (ปี พ.ศ. 2536) จาไมก้า (ปี พ.ศ. 2533) โมแซมบิก (ปี พ.ศ. 2531) และ ซิมบับเว (ปี พ.ศ. 2532)^(8,11,21) เทคนิคการฉีดวัคซีนเข้าในหนัง (intradermal injection) ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการบวมแดงเป็นหนองบริเวณที่ฉีดวัคซีนหรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงอักเสบโดยเฉพาะในเด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน⁽²²⁾ เนื่องจากเป็นเทคนิคที่มีความค่อนข้างยากต้องได้รับการฝึกหัดมาอย่างดีและมีประสบการณ์ในการฉีด จึงจะลดการเกิดอาการดังกล่าวได้⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่า ถ้าฉีดวัคซีนด้วยวิธีเข้าใต้หนัง (subcutaneous) จะพบอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าฉีดด้วยเทคนิคเข้าในหนัง (intradermal injection) การฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรคที่ไม่เป็นไปตามเทคนิคการฉีดวัคซีนเข้าในหนัง (intradermal injection) ตามมาตรฐานที่แนะนำ จะมีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นต่อเชื้อ *M. tuberculosis*⁽²³⁾ และหากฉีดด้วยปริมาณมากกว่าที่แนะนำก็จะทำให้เสี่ยงต่อการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบในเด็กแรกเกิดได้มากขึ้น⁽²⁴⁾

2. สถานการณ์การเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีน BCG และการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีน BCG

จากระบบเฝ้าระวังเชิงรับพบแนวโน้มของอัตราการรายงานเพิ่มขึ้นบ้างเล็กน้อย ส่วนการศึกษาในโรงพยาบาล 4 แห่งก็เช่นเดียวกัน พบแนวโน้มของจำนวนผู้ป่วยสงสัยที่มีอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบเพิ่มขึ้นบ้างและพบจำนวนผู้ที่มีอาการเข้าได้ตามนิยามผู้ป่วยสงสัยรวม 41 รายมากกว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบและรายงานในระบบเฝ้าระวังเชิงรับถึง 20 เท่า แสดงให้เห็นว่า มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ได้ถูกรายงานเข้ามาในระบบเฝ้าระวังเชิงรับ และอัตราการรายงานต่อแผนกโสตจักษุตามอาการในแต่ละปีในระบบเฝ้าระวังเชิงรับ (ตารางที่ 4) จึงมีอัตราที่ต่ำมาก นอกจากนี้ ยังพบว่าในปี พ.ศ. 2555 โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเทพมหานคร ได้ทำการศึกษาเชิงพรรณนาการเกิดอาการภายหลังการได้วัคซีน BCG ในผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาล โดยทบทวนข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2550 ถึงวันที่ 30 พฤษภาคม 2555 พบผู้ป่วยเข้านิยามผู้ป่วยสงสัย และ ผู้ป่วยน่าจะเป็น รวม 65 ราย มีอายุระหว่าง 2 - 24 เดือน ค่ามัธยฐานอายุ 5 เดือน พบผู้ป่วยมีอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบอย่างเดียวจำนวน 19 ราย อาการ lymphadenitis with pulmonary involvement 40 ราย อาการ osteitis อย่างเดียว 2 ราย อาการ osteitis with pulmonary involvement 1 ราย อาการ disseminated BCG in CVID 1 ราย และ อาการ chest

wall abscess with pulmonary involvement 2 ราย⁽²⁵⁾

จากรายงานและการทบทวนที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าสถานการณ์การเกิดอาการภายหลังได้รับวัคซีน BCG โดยเฉพาะอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบที่พบได้จากการศึกษาครั้งนี้และจากการศึกษาของโรงพยาบาลแห่งหนึ่งในเขตกรุงเทพมหานครที่กล่าวมาแล้วนั้น มีมากกว่าที่รายงานในระบบเฝ้าระวังเชิงรับ แสดงให้เห็นว่าขนาดของปัญหาการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบภายหลังได้รับวัคซีน BCG น่าจะมีอยู่มากพอสมควรและระบบเฝ้าระวังเชิงรับยังไม่สามารถตรวจจับความผิดปกตินี้ได้ เมื่อพิจารณาในส่วนของวัคซีน BCG และการให้บริการวัคซีนเองก็อาจยังมีข้อที่เป็นปัญหาอยู่ เนื่องจากพบว่า อัตราการพบอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบต่อจำนวนเด็กเกิดมีชีพในโรงพยาบาลแห่งหนึ่งมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นและมีอัตราการเกิดอาการมากกว่าอัตราที่จะเกิดได้ (expected rate) คือ 1 ต่อ 1,000 โด๊ส ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น อาจเนื่องจากปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการบริหารจัดการวัคซีน ไม่ว่าจะเป็นส่วนไหนของเทคนิคการฉีด อายุของผู้ได้รับวัคซีน สายพันธุ์วัคซีน หรือปริมาณวัคซีนที่ฉีด จึงควรที่จะมีการทบทวนหรือศึกษาเพิ่มเติมให้ทราบถึงปัจจัยที่เป็นสาเหตุที่แท้จริง

ในส่วนระบบเฝ้าระวังเชิงรับ เมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาการเกิดอาการจากการรายงานในระบบเฝ้าระวังเชิงรับพบว่า ส่วนใหญ่ค่ามัธยฐานจะอยู่ระหว่าง 1 - 2 เดือน และมีระยะเวลาเกิดอาการนานที่สุดถึง 135 วัน ในประเด็นของการรายงาน นิยามของการรายงานอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (AEFI) ในคู่มือการเฝ้าระวังและสอบสวนอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ปี พ.ศ. 2551 ที่กำหนดว่าหมายถึง “ผู้ที่มีอาการหรือมีความผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคครั้งสุดท้ายภายใน 4 สัปดาห์” อาจทำให้ผู้ป่วยที่มีอาการภายหลังฉีดวัคซีนป้องกันวัณโรค ไม่ได้ถูกรายงานเข้ามาในระบบเฝ้าระวัง ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ระบบเฝ้าระวังเชิงรับไม่สามารถตรวจจับ หรือ บอกลักษณะที่แท้จริงได้ การกำหนดระยะเวลา 4 สัปดาห์ในนิยามการเฝ้าระวังนั้นเป็นการกำหนดโดยใช้คำอธิบายขององค์การอนามัยโลก⁽²⁶⁾ นำมาใช้ในการกำหนดระยะเวลาเพื่อความชัดเจนในการพิจารณาผู้ป่วยเข้าสู่การรายงาน ซึ่งอาการผิดปกติภายหลังการฉีดวัคซีนส่วนใหญ่มักจะเกิดภายใน 1 สัปดาห์ นอกจากอาการทางระบบประสาท เช่น Guillain-Barre Syndrome, encephalitis และ meningitis จะเกิดอาการภายใน 30 วัน หรืออาการผิดปกติหลังฉีดวัคซีน BCG ดังที่กล่าวมา อาจเกิดอาการภายใน 2 - 3 เดือน หรือนานถึง 1 ปี อย่างไรก็ตาม ได้มีการอธิบายในคู่มือการเฝ้าระวังและสอบสวนอาการภายหลังได้รับการ

สร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ปี พ.ศ. 2551 ถึงอาการที่อาจจะเกิดขึ้นได้ระหว่าง 1 - 12 เดือน เช่น อาการ lymphadenitis, osteomyelitis และ Disseminated BCG infection ในวัคซีน BCG ซึ่งสามารถรายงานผู้ป่วยเข้ามาในระบบเฝ้าระวังเชิงรับได้ หากสงสัยว่าอาการนั้นอาจมีความสัมพันธ์กับวัคซีน BCG ที่ได้รับ ในเหตุการณ์ครั้งนี้สำนักกระบาดวิทยาได้ปรับนิยามสำหรับการรายงานผู้ป่วยอาการภายหลังได้รับวัคซีน BCG ใหม่ ดังนี้ คือ “ผู้ที่มีอาการต่อมน้ำเหลืองโตหรืออักเสบ หรือ แพทย์วินิจฉัย lymphadenopathy หรือ lymphadenitis ของต่อมน้ำเหลือง ในตำแหน่งใต้ขากรรไกรใต้คาง บริเวณคอ และรักแร้ ที่มีอายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 1 ปี ภายหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค” และได้แจ้งด้วยหนังสือราชการไปยังสำนักงานสาธารณสุขทุกจังหวัด และสำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร แจ้งสถานบริการสาธารณสุขทุกแห่ง ให้ใช้นิยามที่ปรับใหม่ในการเฝ้าระวังอาการภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรคในระบบเฝ้าระวังเชิงรับต่อไปแล้ว

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาโดยการค้นหาผู้ป่วยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ (lymphadenitis) ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค ในโรงพยาบาล 4 แห่ง ระหว่างปี พ.ศ. 2551-2555 และการวิเคราะห์รายงานผู้ป่วยในระบบเฝ้าระวังอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคที่รายงานมายังสำนักกระบาดวิทยา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551-2555 สรุปผลได้ดังนี้

1. มีผู้ป่วยอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ ภายหลังได้รับวัคซีน BCG มากกว่าการรายงานในระบบเฝ้าระวังเชิงรับ
2. พบอัตราการเกิดอาการต่อมน้ำเหลืองอักเสบ มากกว่าอัตราที่จะเกิดได้ (expected rate) ในโรงพยาบาลบางแห่ง
3. ระบบเฝ้าระวังเชิงรับยังไม่สามารถตรวจจับความผิดปกติได้
4. ระยะเวลาการเกิดอาการที่กำหนดในนิยามการเฝ้าระวังเชิงรับอาจเป็นข้อจำกัดในการรายงาน
5. วัคซีน BCG และการให้บริการวัคซีนอาจมีข้อที่เป็นปัญหาเนื่องจากปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องดังกล่าวมาแล้ว เช่น อายุของผู้ได้รับวัคซีน สายพันธุ์วัคซีน เทคนิคการฉีด และปริมาณวัคซีนที่ฉีด

ข้อเสนอแนะ

เพื่อให้เกิดการแก้ไขปัญหาด้านความปลอดภัยของวัคซีน และการพัฒนาระบบเฝ้าระวังเชิงรับต่อไป มีข้อเสนอแนะดังต่อไปนี้

1. พัฒนาระบบเฝ้าระวังอาการภายหลังได้รับการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (ระบบเฝ้าระวังเชิงรับ) ให้สามารถตรวจจับความผิดปกติได้โดย

1.1. ประเมินและทบทวนระบบการรายงาน ช่องทางการรายงาน และอื่นๆ เป็นต้น

1.2. นิเทศ ติดตาม ฝึกอบรมให้ความรู้ความเข้าใจกับเครือข่ายเฝ้าระวังของแต่ละระดับเป็นระยะอย่างต่อเนื่อง

1.3. ขยายและพัฒนาเครือข่ายการเฝ้าระวังไปยังสถานบริการสาธารณสุขภาคเอกชน และนอกสังกัดกระทรวงสาธารณสุข

1.4. สื่อสารประชาสัมพันธ์ระบบเฝ้าระวังกับเครือข่ายและองค์กรสาธารณสุขต่างๆ เป็นระยะอย่างต่อเนื่อง

2. บริหารจัดการให้วัคซีนป้องกันโรคอย่างปลอดภัย

2.1. ควรมีการทบทวนหรือศึกษาข้อมูลย้อนหลังหรือศึกษาไปข้างหน้า ให้ได้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการภายหลังได้รับวัคซีน BCG ให้กว้างขวางและลงลึกถึงสาเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม เพื่อให้ได้ข้อมูลที่แท้จริงและเพียงพอในการกำหนดมาตรการการแก้ไขปัญหา เช่น ข้อมูลการบริหารจัดการวัคซีนกับปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิดอาการภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันวัณโรค ข้อมูลด้านการผลิตวัคซีนและการกำกับมาตรฐานคุณภาพวัคซีน ข้อมูลการใช้วัคซีนและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในประเทศอื่นๆ และข้อมูลด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในประเทศไทยที่ชัดเจนมากยิ่งขึ้น

2.2. หน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการบริหารจัดการวัคซีน และหน่วยงานที่กำกับดูแลด้านความปลอดภัยของวัคซีน ได้แก่ กรมควบคุมโรค กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ควรศึกษาและรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องทั้งหมด เพื่อแสดงสถานะที่แท้จริงของปัญหา และร่วมกันกำหนดแนวทางการแก้ไขปัญหาและดำเนินการแก้ไขปัญหานี้อย่างจริงจังต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ โรงพยาบาลเชียงใหม่ประชานุเคราะห์ โรงพยาบาลขอนแก่น โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยมหาราช จังหวัดสุพรรณบุรี และโรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราชที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในการศึกษาทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย และขอขอบคุณนายแพทย์พรศักดิ์ อยู่เจริญ และนางพอพิศ วรินทร์เสถียร สำนักโรคติดต่อทั่วไปที่เข้าร่วมทีมศึกษาในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Tuberculosis [internet]. 2013 [cited 2013 December 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
2. Center for Disease Control. Tuberculosis (TB) [internet]. 2013 [cited 2013 December 15]. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/>
3. สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค. แนวทางการดำเนินงานควบคุมวัณโรคแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2556. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึกในพระบรมราชูปถัมภ์; 2556. หน้า 16-7.
4. World Health Organization. Tuberculosis [internet]. 2013 [cited 2013 December 15]. Available from: <http://www.who.int/immunization/diseases/tuberculosis/en/>
5. พิรงกูร เกิดพานิช. วัคซีนป้องกันวัณโรค. ใน: โอฟาร พรหมาลิขิต, อัจฉรา ตั้งสถาพรพงษ์ และอุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. วัคซีน. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัท นพชัยการพิมพ์ จำกัด; 2554. หน้า 295-316.
6. สถานเสาวภา สภากาชาด. วัคซีนบีซีจี [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นวันที่ 17 พฤศจิกายน 2556]. เข้าถึงได้จาก http://www.saovabha.com/th/product_vaccine.asp?nTopic=1
7. Jamison D, Breman J, Measham A, Alleyne G, Claeson M, Evans D, et al. The World Bank Group. Disease Control Priorities in Developing Countries, Second Edition. 2006.
8. World Health Organization. Information Sheet Observed Rate of Adverse Reactions Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccine [internet]. 2013 [cite 2013 December 15]. Available from: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/BCG_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1
9. สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค. ตำราวัคซีนและการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค ปี 2556. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนสุนันทา; 2556. หน้า 14-6.
10. Lotte A, Wasz-Hockert, Poisson N, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG - vaccination. Bulletin of the International Union against Tuberculosis and Lung Diseases 1988;63:47-59.

11. Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bulletin of the World Health Organization* 1990;68:93-108.
12. World Health Organization. *Supplementary Information on Vaccine Safety: Part 2: Background Rates of Adverse Events Following Immunization*. Geneva: 2000.
13. World Health Organization. *Immunization safety surveillance: Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization*. Manila: Regional Office for the Western Pacific; 1999. p 9-11.
14. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG Complications: estimates of risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. *Advance Tuberculosis Research* 1984;21:107-93.
15. Ahmad F, Abu Zeid, Muna M Dahabreh. Bacille Calmette-Guerin Lymphadenitis: A single Center Experience. *Journal of the Royal Medical Services* 2010;4:64-7.
16. Mostafa B, Jamshid A. Post BCG Lymphadenitis in Vaccinated Infants in Yazd, Iran. *Iran Journal Pediatric* 2008;18:351-6.
17. De Souza GR, Sant'Anna CC, Lapa e Silva, Mano DB, Bethiem NM. Intradermal BCG Vaccination complication analysis of 51 cases. *Tubercle* 1983; 64(1):23-7.
18. Goraya JS, Viridi VS, Bacilli calmette - Guerin lymphadenitis. *Postgraduate Medical Journal London* 2002;78:327-9.
19. Caglayan S, Yegin O, Kayran K, et al. Is medical therapy effective for regional lymphadenitis following BCG vaccination? *American Journal Disease in Children* 1987;141:1213-4.
20. The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. *The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United State. MMWR Recommendation Report* 1996; 45:1-18.
21. Teo SS, Smeulders N, Shingadia D. BCG Vaccine associated Suppurative Lymphadenitis. *Vaccine* 2005; 23:2676-9.
22. National Center for Biotechnology Information. *Adverse events following BCG vaccination [Internet]*. 2013 [cited 2013 December 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15686221>
23. Kemp EB, Belshe RB, Hoft DF. Immune response stimulated by percutaneous and intradermal Bacilli Calmette - Guerin. *Journal of Infectious Disease* 1996;174:113-9.
24. Dommergues MA, Rocque F de La, Guy C, Lecuyer A, Jacquet A, Guerin N, et al. Local and regional adverse reaction to BCG-SSI vaccination: A 12 months cohort follow up study. *Vaccine* 2009; 27:6967-73.
25. ฉันทพัทธ์ พฤกษ์วัน. การศึกษาเชิงพรรณนาการเกิดอาการภายหลังการได้วัคซีน BCG ในผู้ป่วยที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลแห่งหนึ่ง ปี พ.ศ. 2555. (เอกสารอัดสำเนา)
26. World Health Organization. *Surveillance of adverse events following immunization: Field Guide for managers of immunization programmes*. Geneva; 1997.

แนะนำการอ้างอิงสำหรับบทความนี้

กนกทิพย์ ทิพย์รัตน์, ดารินทร์ อารีย์โชคชัย. การศึกษาทบทวนอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรควัณโรค ในโรงพยาบาล 4 แห่ง ปี พ.ศ. 2551 - 2555. *รายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาประจำสัปดาห์* 2557; 45: S1-12.

Suggested Citation for this Article

Thiparat K, Areechokchai D. Study of Adverse Events following BCG Immunization in Vaccinated Infants in 4 Hospitals, Thailand, 2007 - 2012. *Weekly Epidemiological Surveillance Report* 2014; 45: S1-12.

Study of Adverse Events following BCG Immunization in Vaccinated Infants in 4 Hospitals, Thailand, 2007 - 2012

Authors: Kanoktip Thiparat, Darin Areechokchai

Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

Abstract

Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccination is an important strategy to prevent *Mycobacterium tuberculosis* infection in infants and young children worldwide with high efficacy and safety, however, it may cause some adverse events after vaccination. In May 2012, Bureau of Epidemiology was notified an increasing number of BCG lymphadenitis cases had been treated in a hospital in Bangkok since 2010. The Bureau of Epidemiology conducted a study of BCG lymphadenitis in vaccinated infants in 4 hospitals by reviewing out-patient and in-patient charts according to ICD-10-TM during 2007 - 2012. Data analysis on adverse events after BCG vaccination in passive surveillance system was also performed to gain relevant data which would be proposed to authorities in responding to BCG vaccination safety and surveillance. The study and analysis showed the number of BCG lymphadenitis in 4 hospitals was 20 times higher than the number of those reported in passive surveillance system. The occurrence rate of BCG lymphadenitis in a reviewed hospital was higher than the expected rate. Passive surveillance system could not detect abnormality in BCG vaccination. Therefore, passive surveillance system should be strengthened, authorities in vaccine administration and vaccine safety monitoring should review or study for finding causes or factors which impact to adverse events after BCG vaccination especially in BCG lymphadenitis to determine the effective measure and strongly resolve the problem.

Keywords: BCG vaccine, lymphadenitis, passive surveillance system, vaccine safety monitoring