

## บทคัดย่อ (Abstract)

**ชื่อแผนงานวิจัย (ภาษาไทย):** สำรวจด้านระบาดวิทยา พัฒนาการตรวจวินิจฉัย และการตรวจหาภูมิคุ้มกันด้านทานโรคมือ เท้า ปาก ในประเทศไทย

**(ภาษาอังกฤษ):** Surveillance, Epidemiology, Diagnostic Development and Immunological Study of Hand-Foot-Mouth Disease in Thailand.

ได้รับทุนอุดหนุนวิจัยประจำปี พ.ศ.๒๕๕๖ จำนวนเงิน ๑,๑๘๓,๐๐๐ บาท

ระยะเวลาทำการวิจัย ๑๖ เดือน ตั้งแต่ เดือน ตุลาคม 2556

ผู้ดำเนินการวิจัย: ศ.นพ.ยง ภู่วรวรรณ<sup>๑</sup>, น.ส.อภิรดี เทียมบุญเลิศ<sup>๑</sup>, ผศ.ดร.สัณชัย พยุงภร<sup>๒</sup>, นพ.รุ่งเรือง กิจผาติ<sup>๓</sup>, น.ส.ธนัญรัตน์ ทองมี<sup>๑</sup>, ดร.ทวีศักดิ์ เชี่ยวชาญศิลป์<sup>๑</sup>, ดร.ปิยดา หลินศวนนท์<sup>๑</sup>, นพ.วิบูลย์ศักดิ์ วุฒิธนาโชติ<sup>๑</sup>, นางจันทร์พิมพ์ วุฒิธนาโชติ<sup>๑</sup>, น.ส.จิรัชญา พันผา<sup>๑</sup>, นายสุเมธ ก่อทอง<sup>๑</sup>, น.ส.ศิวานัส ทองคำเปลว<sup>๑</sup>

<sup>๑</sup>ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัย ๐๒-๒๕๖-๔๙๒๙; <sup>๒</sup>ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัย; <sup>๓</sup>โรงพยาบาลชุมแพ อ.ชุมแพ จ.ขอนแก่น; <sup>๔</sup>สำนักโรคติดต่ออุบัติใหม่ กรม

ควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

โรคมือ เท้า ปาก เป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขที่เกิดขึ้นทั่วโลกโดยเฉพาะในประเทศไทยทางเอเชียจะพบมากกว่าในยุโรปและอเมริกา มักพบได้บ่อยในเด็กเล็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี โรคนี้มีส่วนเกิดจากการติดเชื้อไวรัสในกลุ่มฮิวแมน เอนเทอโรไวรัสสปีชีส์ เอ เชื่อที่พบว่าเป็นสาเหตุบ่อยที่สุดโดยทั่วไป คือ เชื้อเอนเทอโรไวรัส 71 และ เชื้อคอกซากีไวรัส 16 ดังนั้นการศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อต้องการทราบถึงข้อมูลเบื้องต้นด้าน ความชุกของเชื้อฮิวแมน เอนเทอโรไวรัสที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมือ เท้า ปาก โดยเฉพาะในเด็กเล็ก รวมไปถึงการจำแนกลักษณะทางพันธุกรรมของไวรัสต่างๆที่ระบาดในประเทศไทย ในช่วงปี พ .ศ. 2555 จนถึง พ.ศ. 2557 นอกจากนี้ยังมุ่งเน้นเพื่อการศึกษาระบาดวิทยาด้านภูมิคุ้มกันของ ประชากรไทยที่มีต่อการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัส 71 ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคหลักที่ตรวจพบมากในการระบาดของโรคมือ เท้า ปาก ใน

หลายประเทศ และมีรายงานความเกี่ยวข้องของการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสและการก่อโรคทางระบบประสาทด้วย โดยในการ ศึกษาด้านระบาดวิทยาของเชื้อก่อโรคในประเทศไทย นั้น ได้ทำการเก็บตัวอย่างทั้งหมด 1,466 ตัวอย่าง ผลการศึกษา พบว่า ตัวอย่างที่ให้ผลบวกต่อเชื้อเอนเทอโรไวรัสมีทั้งสิ้น 907 ตัวอย่าง คิดเป็นค่าความชุกของเชื้อฮิวแมน เอนเทอโรไวรัส 61.9% ของตัวอย่างทั้งหมด เชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุหลัก คือ คอกซากีไวรัส เอ 6 คิดเป็น 40% รองลงมา ได้แก่ เอนเทอโรไวรัส 71 คิดเป็น 11.4% และ คอกซากีไวรัส เอ 16 คิดเป็น 11.0% ตามลำดับ โดยช่วงอายุของผู้ป่วยที่พบมีการติดเชื้อไวรัสมากที่สุดคือ ช่วงอายุ 1 ปี ถึง 3 ปี คิดเป็น 93.1% สามารถจำแนกสายพันธุ์ของเชื้อ ฮิวแมนเอนเทอโรไวรัสได้ทั้งสิ้น 17 สายพันธุ์ โดยแบ่งออกเป็นเชื้อเอนเทอโรไวรัสสายพันธุ์ เอ คือ CAV4, CAV5, CAV6, CAV8, CAV10, CAV12, CAV16 และ EV71 เชื้อเอนเทอโรไวรัสสายพันธุ์ บี คือ CAV9, CBV1, CBV2, CBV4, CBV5, Echovirus 7, Echovirus 16 และ Echovirus 25 และเชื้อเอนเทอโรไวรัสสายพันธุ์ ซี คือ CAV21 จากผลการศึกษาพบว่าสายพันธุ์ของไวรัสที่ระบาดมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลาและสลับสับเปลี่ยนในแต่ละปี ดังนั้นการเฝ้าระวังถึงระดับลึกลงลำดับสารพันธุกรรมของไวรัสอยู่ตลอดเวลาจึงมีความจำเป็นเป็นอย่างยิ่ง จากนั้นได้ทำการพัฒนาการตรวจวินิจฉัยระดับโมเลกุลของเชื้อเอนเทอโรไวรัสสายพันธุ์ EV71, CAV6 และ CAV16 โดยใช้เทคนิค multiplex real-time RT-PCR ในส่วนของการศึกษาระบาดวิทยาทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเอนเทอโรไวรัส 71 นั้น ได้ทราบว่าประชากรไทยส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสชนิดนี้แล้ว โดยภูมิคุ้มกันมีอัตราสูงขึ้นตามช่วงอายุของกลุ่มตัวอย่าง กลุ่มเด็กเล็กก่อนวัยเรียนอายุมากกว่า 1 ถึง 3 ปี เป็นกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันหมู่ต่ำ ซึ่งส่งผลให้กลุ่มนี้เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอนเทอโรไวรัสมากกว่ากลุ่มอื่นๆ สำหรับระดับของแอนติบอดีไโตเตอร์ก็มีความสอดคล้องกับอัตราผลบวกทางภูมิคุ้มกันเช่นกัน แต่เนื่องจากค่าไโตเตอร์นั้นมีค่าไม่สูง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าแม้ว่าประชากรไทยจะมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสแล้ว ก็อาจจะต้องได้รับมีการกระตุ้นภูมิเพื่อให้ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพและป้องกันการติดเชื้อไวรัสที่อาจจะเกิดขึ้นในอนาคตได้ โดยสรุปแล้วการศึกษานี้รายงานข้อมูลเกี่ยวกับการระบาดวิทยาทางภูมิคุ้มกัน ระบาดวิทยาของเชื้อไวรัสก่อโรคมือ เท้า ปาก และเฮอร์แปงไจนาในประเทศไทย การ จำแนกและวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมพร้อมทั้งการตรวจวินิจฉัยระดับโมเลกุล ทำให้สามารถตรวจสอบการติดเชื้อไวรัสได้อย่างรวดเร็ว มีความแม่นยำ ความไวและความจำเพาะสูง จึงมีความเหมาะสมในการตรวจวินิจฉัย และมีความสำคัญต่อการควบคุมและการป้องกันการแพร่ระบาดของโรคต่อไป

Hand, foot, and mouth disease (HFMD) is a common infectious disease caused by several genotypes of human enterovirus species A and frequently occurring in young children. Series of molecular surveillance study have been reported that large-outbreaks of HFMD were frequently found in Western Pacific and Southeast Asian countries with endemic findings in America and Europe countries. According to the study conducted during 2008–2011 enterovirus 71 (EV71) and coxsackievirus A16 (CAV16) were the main pathogens contributing to the disease in Thailand. This study was aimed to analyze multiple enterovirus types by a molecular typing method in order to investigate the preliminary data of prevalence and genotypes of human enterovirus in hospitalized patients. Of the 1,466 suspected cases, 907 were virus-positive, indicating a prevalence of 61.9%. The result showed CAV6 (40.0%), followed by EV71 (11.4%) and CAV16 (11.0%) as the most frequent genotypes causing HFMD. The higher enterovirus infection associated with HFMD occurred in infants over one year-old. Enteroviruses isolated from the positive samples were differentiated into 17 genotypes: coxsackievirus A4 (CAV4), A5, A6, A8, A9, A10, A12, A16, A21, B1, B2, B4, B5, echovirus 7, 16, 25 and Enterovirus 71. Moreover, single step multiplex real-time RT-PCR for rapid detection of EV71, CAV6 and CAV16 was also evaluated. This study also describes the seroprevalence of neutralizing antibody against EV71 in Thai population. The results demonstrate a common spread of EV71 in Thailand. The rate increased with age but a relatively high susceptibility of the preschool children aged more than 1 to 3 years old. In addition, the seroprevalence rate and antibody level against EV71 were age-dependent distributed patterns. In contrast to high seroprevalence rate, value of antibody level amongst study population was relatively low. In conclusion, this study describes seroprevalence rate as well as epidemiological data and molecular characteristics of the causative pathogens of HFMD and herpangina. This study also provides crucial information of the nucleotide sequences as well as useful diagnostic testing methods for pathogen detection.

## คำสำคัญ

โรคมือเท้าปาก ความชุก การจำแนกเชิงโมเลกุล การตรวจวินิจฉัยระดับโมเลกุล ฮิวแมนเอนเทอโรไวรัส คอกซากีไวรัส ระบาดวิทยาภูมิคุ้มกัน

Hand-foot-mouth disease, Prevalence, Genome characterization, Molecular diagnosis, Human enterovirus, Coxsackievirus, Seroprevalance