

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)

วณิชชา กัมทอทธิพิย์¹, นันทนา กสิตานนท์¹, วรวิทย์ เล่าห์เรณู¹

¹หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) เป็นกลุ่มอาการที่รวมอาการที่เกิดจากความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับสารเสริมฤทธิ์ ซึ่งประกอบด้วยอาการที่พบในกลุ่มอาการต่าง ๆ ที่เคยมีการกล่าวถึงก่อนหน้านี้ ได้แก่ ปรากฏการณ์หลังจากฉีดวัคซีน (post vaccination phenomenon), macrophagic myofasciitis syndrome, Gulf war syndrome และ siliconosis โดยปัจจัยเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติหลังสัมผัสสารเสริมฤทธิ์ คือ ผู้ที่เคยมีประวัติการเกิดปฏิกิริยาหรือความผิดปกติหลังได้รับสารเสริมฤทธิ์มาก่อน ผู้ที่มีโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน มีประวัติอาการแพ้หรือโรคภูมิแพ้ และมีแนวโน้มการเกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน ในปัจจุบันมีรายงานการศึกษาผู้ป่วยมีอาการ ASIA หลังได้รับสารเสริมฤทธิ์เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อและรูมาติสซั่มที่ผ่านมายังไม่พบลักษณะอาการ ASIA หรือมีอาการกำเริบของโรคข้อและรูมาติสซั่มภายหลังจากการได้รับวัคซีน ในปัจจุบันการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะเจาะจงในการวินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA ยังไม่แน่ชัด รวมถึงการรักษายังไม่มีการรักษาเฉพาะเจาะจง การรักษาส่วนใหญ่จึงมุ่งเน้นการรักษาตามอาการเป็นส่วนใหญ่ และในกรณีที่อาการ ASIA เกิดจากการเสริมใส่อุปกรณ์ที่มีคุณสมบัติเป็นสารเสริมฤทธิ์ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยถอดสิ่งเสริมใส่นั้นออกเพื่อลดหรือหยุดยั้งอาการที่เกิดขึ้น

Keywords: ASIA, Adjuvants, Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants

Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) เป็นกลุ่มอาการที่เสนอขึ้นโดยนายแพทย์ Shoenfeld และคณะในปี พ.ศ. 2554 จากการรวบรวมกลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันภายหลังได้รับสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant) ประกอบด้วย 4 กลุ่มอาการ ได้แก่ ปรากฏการณ์หลังจากฉีดวัคซีน (post vaccination phenomenon), macrophagic myofasciitis syndrome (MMF), Gulf war syndrome (GWS) และ siliconosis⁽¹⁾ ลักษณะอาการผิดปกติ ได้แก่ อาการทั่วไป เช่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดข้อ อ่อนเพลีย ปากแห้ง เป็นต้น และรุนแรงแตกต่างกันไปตามลักษณะสารเสริมฤทธิ์ที่ได้รับ ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด ได้แก่ พื้นฐานทางพันธุกรรมที่เอื้อต่อการเกิดโรค (genetic

predisposition) ที่เกี่ยวข้องกับ HLA และปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoantibody)⁽²⁾

ในปัจจุบัน สารเสริมฤทธิ์ถูกใช้เป็นส่วนประกอบของวัคซีนเพื่อสร้างภูมิคุ้มกัน หรือใช้ด้าน ศัลยกรรมมากขึ้น แม้ส่วนใหญ่จะไม่มีผลข้างเคียงจากการได้รับสารเสริมฤทธิ์ แต่ในบางรายสามารถเกิด อาการผิดปกติจากความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน ตั้งแต่อาการเพียงเล็กน้อย ไปจนถึงรุนแรงมาก การ สืบค้นทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะเจาะจงและการรักษายังไม่แน่ชัด การรักษาส่วนใหญ่จึงมุ่งเน้นรักษา ตามอาการ และกรณีที่เกิดจากการเสริมใส่อุปกรณ์ที่มีสารเสริมฤทธิ์ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยถอดสิ่งเสริมใส่ที่ นั้นออก

จุดประสงค์ในการทบทวนครั้งนี้ เพื่อความเข้าใจประเภทและกลไกของสารเสริมฤทธิ์ในการกระตุ้น ระบบภูมิคุ้มกัน กลุ่มอาการที่เกิดขึ้นหลังได้รับสารเสริมฤทธิ์ ลักษณะอาการ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด การ วินิจฉัยโรค การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ และการรักษากลุ่มอาการ ASIA

สารเสริมฤทธิ์ (Adjuvant)

สารเสริมฤทธิ์ (adjuvant) มาจากรากศัพท์ภาษาลาติน “adjuvare” แปลว่า “ช่วย” หรือ “ส่งเสริม” สารเสริมฤทธิ์ กล่าวถึงครั้งแรกในปี พ.ศ. 2466 โดยนายแพทย์ Ramon และคณะ สังเกตเห็นผีเกิดบริเวณที่ ฉีดวัคซีนป้องกันคอตีบ (diphtheria toxoid) ในม้า ต่อมาพบว่าผีนี้เกิดจากสารประกอบที่ผสมรวมในวัคซีน เป็นตัวกระตุ้นทำให้เกิดการอักเสบในบริเวณที่ฉีด⁽³⁾ ปี พ.ศ. 2469 นายแพทย์ Glenny และคณะได้ใช้เกลือ aluminium เป็นส่วนประกอบในวัคซีนป้องกันคอตีบเพื่อเป็นสารเสริมฤทธิ์กระตุ้นการผลิตแอนติบอดี (antibody)⁽⁴⁾ ซึ่งเกลือ aluminium ยังคงถูกใช้อย่างแพร่หลายจนถึงปัจจุบัน ปี พ.ศ. 2479 นายแพทย์ Freund ใช้สารอิมัลชัน (emulsion) ซึ่งเป็นสารผสมระหว่างน้ำและ mineral oil เป็นสารเสริมฤทธิ์ในวัคซีน ต่อต้านเชื้อ mycobacteria⁽⁵⁾ และภายหลังปี พ.ศ. 2493 นายแพทย์ Johnson และคณะ ค้นพบไลโปโพลีแซ็กคาไรด์ (lipopolysaccharide) จากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ใช้เป็นสารเสริมฤทธิ์อีกชนิดหนึ่ง⁽⁶⁾

สารเสริมฤทธิ์ที่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Immunologic adjuvant)

สารเสริมฤทธิ์ที่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunologic adjuvant) คือ สารเสริมฤทธิ์ หรือสารประกอบที่มี คุณสมบัติในการช่วยเพิ่มการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจน มีได้หลายรูปแบบ โดยพบว่าการเพิ่ม สารเสริมฤทธิ์เข้าไปจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่าการใช้แอนติเจนเพียงอย่างเดียว และการเพิ่มสารเสริมฤทธิ์ สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภูมิคุ้มกันในระยะยาว โดยใช้จำนวนครั้งในการกระตุ้นซ้ำที่น้อยกว่า และใช้ ปริมาณแอนติเจนในวัคซีนน้อยกว่า สารเสริมฤทธิ์มีผลกระตุ้นทั้งระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate

immunity) และระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะ (adaptive immunity)⁽⁷⁾ อาจสรุปกลไกของสารเสริมฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายได้ดังตารางที่ 1⁽⁷⁾

ตารางที่ 1 แสดงกลไกของสารเสริมฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย

กลไกของสารเสริมฤทธิ์	ผลทางระบบภูมิคุ้มกัน
1. นำส่งแอนติเจนไปยังต่อมน้ำเหลืองเพื่อเสนอต่อทีเซลล์ (T cell)	ส่งเสริมการทำงานของทีเซลล์ สามารถกำจัดเชื้อโรคได้ดีขึ้น
2. ระยะเวลาในการจับกับแอนติเจนนานขึ้น	เพิ่มการผลิตบีเซลล์ (B cell) และทีเซลล์ เพื่อตอบสนองและสร้างความจำต่อเซลล์ได้มากขึ้น ในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ
3. เพิ่มความสามารถของสารทำให้เกิดปฏิกิริยาเฉพาะที่บริเวณที่ได้รับสาร	ปล่อยคีโมไคน์จากทั้งทีเซลล์ ชนิด helper และ มาสเซลล์ (mast cell) เพิ่มขึ้น
4. กระตุ้นให้ปล่อยสารอักเสบ (inflammatory cytokine)	เหนี่ยวนำให้บีเซลล์ และทีเซลล์มาบริเวณที่ได้รับสาร และส่งสัญญาณให้เซลล์อื่นๆ รวมตัวกัน
5. ปฏิสัมพันธ์กับ PRRs โดยเฉพาะ Toll-like receptors	เพิ่มการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดต่อแอนติเจน

PRPs = pattern recognition receptors (ดัดแปลงจาก Israeli และคณะ⁽⁷⁾)

ชนิดของสารเสริมฤทธิ์ที่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน

ในปัจจุบันมีการใช้สารเสริมฤทธิ์มีหลายชนิด เช่น

1. **เกลือ aluminium** มีหลายรูปแบบ เช่น “aluminium hydroxide” ที่ถูกใช้เป็นส่วนประกอบวัคซีนป้องกันคอตีบ บาดทะยัก และไอกรน (diphtheria-tetanus-pertussis vaccine) “aluminium phosphate” ในวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B vaccine) และวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B vaccine) “aluminium hydroxyphosphate sulphate” ในวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก ชนิดสี่สายพันธุ์ (quadrivalent human papillomavirus vaccine) โดยเกลือ aluminium ชะลอการปล่อยแอนติเจนและกระตุ้นเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนจับแอนติเจนบริเวณตำแหน่งที่ฉีดวัคซีนได้ดีขึ้น ทำให้เกิดการอักเสบบริเวณที่ฉีด และสามารถสร้างแอนติบอดีในการป้องกันการติดเชื้อได้ แต่เกลือ aluminium ไม่มีผลต่อการกระตุ้นทีเซลล์ ในระบบภูมิคุ้มกันแบบพึ่งเซลล์ (cell-mediated immunity) จึงไม่สามารถใช้สำหรับวัคซีนที่ป้องกันการติดเชื้อในเซลล์ได้ (intracellular infection)⁽⁸⁾

2. **ไลโปโซม หรือ ไวโรโซม (virosome)** ลักษณะอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กเกิดจากการเรียงตัวของฟอสโฟลิปิด (phospholipid) มีแอนติเจนอยู่ในชั้นไขมัน สามารถกระตุ้นการทำงานของเซลล์ที่ทำ

หน้าที่เสนอแอนติเจน และมีผลต่อบีเซลล์ ในปัจจุบันไลโปโซมหรือไวโรโซมถูกผสมรวมในวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (Influenza vaccine)⁽⁹⁾

3. **อิมัลชัน** อยู่ในรูปแบบน้ำมันในน้ำ (oil in water) หรือน้ำในน้ำมัน (water in oil) อิมัลชันออกฤทธิ์คล้ายกับเกลือ aluminium ในปัจจุบันใช้อิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำมากกว่า เนื่องจากกระตุ้นการทำงานในร่างกายได้ดีกว่า เช่น “MF59” ซึ่งเป็นอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำเป็นส่วนประกอบในวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ และ “squalene” เป็นส่วนประกอบในวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ชนิด H1N1 ที่มีการแพร่ระบาด⁽⁹⁾

4. **ผลผลิตจากเชื้อแบคทีเรีย (bacterial product)** ที่กระตุ้นการอักเสบจากการจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนชนิด Toll-like receptors และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะ ให้สร้างแอนติบอดี โดยเอนโดทอกซิน (endotoxin) ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบนำไปเป็นสารเสริมฤทธิ์ เช่น “monophosphoryl lipid A (MPL)” เป็นไลโปโพลีแซ็กคารไรด์ที่ทำมาจากเอนโดทอกซินของเชื้อแบคทีเรีย *Salmonella* spp. ปัจจุบัน MPL ถูกนำไปใช้ในวัคซีนหลายชนิด เช่น วัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก วัคซีนป้องกันโรคมาลาเรีย (malaria vaccine) วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เป็นต้น⁽⁹⁾

สารเสริมฤทธิ์ถูกนำไปใช้ในวัคซีนเป็นส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตาม สารเสริมฤทธิ์สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการที่ไม่พึงประสงค์ต่อระบบกล้ามเนื้อและข้อได้ ยิ่งไปกว่านั้นหากมีปัจจัยพื้นฐานทางพันธุกรรมที่เอื้อต่อการเกิดโรค สารเสริมฤทธิ์สามารถนำไปสู่การเกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoimmune disease)⁽⁷⁾

กลุ่มอาการที่เกิดจากความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกันหลังได้รับสารเสริมฤทธิ์

1. ปรากฏการณ์หลังการฉีดวัคซีน (Post vaccination phenomenon)

วัคซีนถือเป็นปัจจัยชี้วัดที่สำคัญในด้านการพัฒนาสาธารณสุขในหลายประเทศ โดยทั่วไปวัคซีนมักจะไม่มีผลข้างเคียงต่อร่างกาย แต่ในบางครั้งวัคซีนสามารถชักนำให้ร่างกายผลิตแอนติบอดีต่อเนื้อเยื่อตนเองนำไปสู่การเกิดอาการความผิดปกติในร่างกาย เช่น กลุ่มอาการทางระบบภูมิคุ้มกันสันนิษฐานว่า เกิดจากคุณลักษณะทางภูมิคุ้มกันของสารเสริมฤทธิ์ที่เป็นส่วนประกอบในวัคซีน สารเสริมฤทธิ์ที่ดีจะต้องไม่เป็นพิษต่อร่างกาย มีความคงตัว สามารถนำไปใช้เป็นส่วนประกอบที่ผสมรวมในวัคซีนหลายชนิด รวมถึงสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้หลายกลไก

โดยมีรายงานการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาถึงอาการหลังการฉีดวัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูกชนิดสี่สายพันธุ์ พบว่า มีอาการข้ออักเสบ หลอดเลือดอักเสบ โรคลูปัส และอาการทางระบบประสาทเพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรที่ไม่ได้ฉีดยา อาการเกิดขึ้นหลังฉีดวัคซีนประมาณ 1-7 สัปดาห์ ซึ่งวัคซีนชนิดนี้ใช้เกลือ aluminium เป็นส่วนประกอบ⁽¹⁰⁾ รายงานโรคทางภูมิคุ้มกันอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับการฉีดวัคซีนสรุปในตารางที่ 2⁽¹¹⁾

ตารางที่ 2 แสดงรายงานโรคทางระบบภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนแต่ละชนิด

วัคซีน	โรคทางระบบภูมิคุ้มกันที่ถูกรายงาน (Autoimmune or immune-mediated disorder)
วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B vaccine)	Polyneuropathy, Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, transverse myelitis, myasthenia gravis, uveitis, Henoch-Schonlein purpura, polyarteritis nodosa, erythema nodosum, lichen ruber planus, pemphigus, idiopathic thrombocytopenic purpura, reactive arthritis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, undifferentiated connective tissue disease, chronic fatigue syndrome
วัคซีนไวรัสตับอักเสบเอ (hepatitis A vaccine)	Henoch-Schonlein purpura, idiopathic thrombocytopenic purpura
วัคซีนแอนแทรกซ์ (Anthrax vaccine)	Systemic lupus erythematosus
วัคซีนป้องกันคอตีบ บาดทะยัก ไอกรณ (diphtheria-tetanus-pertussis vaccine)	Optic neuritis, Guillain-Barré syndrome, systemic lupus erythematosus
วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (influenza vaccine)	Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis, narcolepsy, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Henoch-Schonlein purpura, vasculitis, reactive arthritis, Hashimoto's thyroiditis
วัคซีนป้องกันหัด คางทูม และหัดเยอรมัน (measles-mumps-rubella vaccine)	Henoch-Schonlein purpura, idiopathic thrombocytopenic purpura, acute disseminated encephalomyelitis
วัคซีนป้องกันคางทูม (mumps vaccine)	Type 1 diabetes mellitus, Guillain-Barré syndrome
วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (rabies vaccine)	Polyneuritis, Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis
วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดรับประทาน (oral Poliomyelitis vaccine)	Guillain-Barré syndrome
วัคซีนป้องกันไข้หวัดหมู (swine flu vaccine)	Multiple sclerosis
วัคซีนป้องกันไข้เหลือง (yellow fever vaccine)	Kawasaki syndrome
วัคซีนป้องกันโรคปอดอักเสบ (Streptococcus pneumoniae)	Henoch-Schonlein purpura

วัคซีนป้องกันโรคไขข้ออักเสบ (Neisseria meningitidis)	Henoch–Schonlein purpura
วัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก (Human papilloma virus)	Systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, Sjogren’s syndrome, systemic sclerosis, dermatomyositis, vasculitis, acute disseminated encephalomyelitis, primary ovarian failure, secondary amenorrhea, postural tachycardia orthostatic syndrome

(ดัดแปลงจาก Esposito และคณะ⁽¹¹⁾)

วัคซีนทำให้เกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกันผ่านกลไกดังนี้ คือ

1. สารเสริมฤทธิ์ที่มีโมเลกุลคล้ายคลึง (molecular mimicry) คือ สารเสริมฤทธิ์กระตุ้นภูมิที่มีโครงสร้างคล้ายกับแอนติเจนที่สามารถไปกระตุ้นตัวรับในร่างกายทำให้เกิดภูมิต้านทานตนเองขึ้น
2. สารเสริมฤทธิ์กระตุ้นการเกิดภูมิคุ้มกันเชิงซ้อน (immune complex) โดยสารเสริมฤทธิ์จะทำให้มีปริมาณภูมิคุ้มกันเชิงซ้อนเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการอักเสบบริเวณต่าง ๆ เช่น หลอดเลือดอักเสบ

ปัจจุบันมีข้อมูลเกี่ยวกับอาการผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันตามหลังจากการฉีดวัคซีนมากขึ้น ทำให้อาจจะต้องเฝ้าระวัง เพื่อป้องกันผลข้างเคียงที่ตามมาภายหลัง

2. Macrophagic myofasciitis syndrome (MMF)

Macrophagic myofasciitis syndrome (MMF) เป็นภาวะที่พบน้อยและถูกรายงานในครั้งแรกในประเทศฝรั่งเศส เมื่อ พ.ศ. 2541 จากการพบลักษณะรอยโรคผิดปกติในกล้ามเนื้อ deltoid คือ พบสารเสริมฤทธิ์เกลือ aluminium hydroxide อยู่ในไซโทพลาซึม (cytoplasm) ของแมคโครฟาจ (macrophage) ในบริเวณที่เคยได้รับการฉีดวัคซีน⁽¹²⁾ ดังนั้น MMF พบในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดเมื่อยตามข้อและกล้ามเนื้อหลังได้รับเกลือ aluminium hydroxide ซึ่งนำไปสู่อาการปวดเรื้อรังและรบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน

ลักษณะอาการที่พบได้บ่อย คือ ปวดกล้ามเนื้อบริเวณที่ได้รับการฉีดวัคซีน ร่วมกับอ่อนเพลีย (ร้อยละ 87) ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อเรื้อรัง (ร้อยละ 94) ปวดข้อโดยมักเป็นข้อใหญ่ (ร้อยละ 57) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 53) อารมณ์แปรปรวนหรือความจำลดลง (ร้อยละ 50-53) และอื่น ๆ เช่น ไข้ กล้ามเนื้ออ่อนแรง รวมทั้งสามารถเกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกันได้ เช่น Hashimoto’s thyroiditis, dermatomyositis, myasthenia gravis, autoimmune myopathy, inclusion body myositis และ multiple sclerosis like demyelinating disease เป็นต้น⁽¹³⁾ อาการทั้งหมดเป็นหลังจากได้รับส่วนประกอบเกลือ aluminium hydroxide ช่วงเวลาที่เริ่มมีอาการคือ ตั้งแต่ 1-72 เดือน (เฉลี่ย 11-12 เดือน) หลังได้รับการฉีดวัคซีน⁽¹⁴⁾

ผลตรวจทางชิ้นเนื้อกล้ามเนื้อในโรค MMF พบมีลักษณะแมคโครฟาจและเม็ดเลือดขาว monocyte แทรกในชั้นกล้ามเนื้อ epimysium, perimysium และ perifascicular endomysium ร่วมกับพบผลึก aluminium จากการติดสี hematoxylin และบางรายอาจพบลักษณะ intracytoplasmic inclusion ในไลโซโซม (lysosome) ของแมคโครฟาจจากการตรวจกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscope)⁽¹⁵⁾

รายงานของนายแพทย์ Gheradi และคณะว่า มีการใช้เกลือ aluminium เฉลี่ยร้อยละ 5.3 เป็นส่วนประกอบที่ผสมร่วมในวัคซีน เช่น วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ 85) วัคซีนไวรัสตับเอ วัคซีนป้องกันบาดทะยัก เป็นต้น โดยระยะเวลาในการเกิดอาการโรค MMF คือ หลังจากการได้รับวัคซีนประมาณ 7 เดือน โดยเฉลี่ย และผู้ป่วยไม่เคยได้รับเกลือ aluminium มาก่อนหน้า⁽¹⁶⁾

บทบาทปัจจัยพื้นฐานทางพันธุกรรมที่เอื้อต่อการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับ MMF มีน้อย เมื่อเปรียบกับการได้รับส่วนประกอบเกลือ aluminium hydroxide มีรายงานของนายแพทย์ Guis และคณะจากการศึกษาในผู้ป่วยโรค MMF 9 รายและประชากรทั่วไป 230 ราย พบว่า HLA-DRB1*01 เพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรค MMF เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไป (Odds ratio 9.8[95%CI 2.0-62.0, p<0.03])⁽¹⁷⁾

3. Gulf war syndrome (GWS)

Gulf war syndrome เริ่มจากการรายงานในกลุ่มทหารผ่านศึกและแรงงานในช่วงสงครามอ่าวเปอร์เซีย โดยผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว กล้ามเนื้ออ่อนแรง และปวดข้อ นำไปสู่การตั้งชื่อกลุ่มโรค Gulf war syndrome ขึ้น ลักษณะอาการแสดงคล้ายกับอาการแสดงที่พบในโรค MMF⁽¹⁾ เกิดจากได้รับสารบางอย่างในช่วงสงคราม เนื่องจากทหารผ่านศึกจะต้องได้รับวัคซีนแอนแทรกซ์จำนวนถึง 6 ครั้ง ซึ่งมีส่วนประกอบสารเสริมฤทธิ์เกลือ aluminium hydroxide และ squalene สารเสริมฤทธิ์นี้ส่งเสริมการนำเสนอดีแอนติเจน และเพิ่มการตอบสนองของทีเซลล์ชนิด helper (TH2) มากขึ้นจนเกิดความผิดปกติและแสดงอาการโรคทางภูมิคุ้มกัน

นายแพทย์ Asa และคณะ ได้พยายามหาความสัมพันธ์แอนติบอดีจากสารเสริมฤทธิ์ squalene กับการวินิจฉัย GWS โดยรายงานในทหารผ่านศึกจากสงครามอ่าว 144 ราย ตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อ squalene ร้อยละ 95 ในผู้ที่มีอาการ GWS ซึ่งสัมพันธ์กับการได้รับวัคซีนที่ประกอบด้วยสารเสริมฤทธิ์ squalene แต่ในกลุ่มประชากรทั่วไป กลุ่มผู้ที่มีโรคภูมิคุ้มกัน และทหารผ่านศึกที่ได้รับวัคซีนและไม่มีอาการ GWS ตรวจไม่พบภูมิคุ้มกันต่อ squalene⁽¹⁸⁾ จึงจำเป็นต้องเฝ้าระวังผลข้างเคียงหลังได้รับการฉีดวัคซีน

4. Siliconosis

ซิลิโคน (silicone) เป็นสารเสริมฤทธิ์ที่ใช้กันมาเป็นเวลานานในการเสริมใส่เข้าสู่ร่างกายทางการแพทย์ เช่น ลีนหัวใจ ผ้าตัดเสริมอวัยวะ เลนส์ตา เสริมเต้านม เครื่องช่วยฟัง และข้อเทียม เป็นต้น ภายหลังพบว่าซิลิโคนสามารถกระตุ้นให้ร่างกายเกิดอาการและความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันได้ เรียกภาวะนี้ว่า “the adjuvant disease”^(1, 19) โดยส่งเสริมให้เกิดโปรตีนมาสะสมที่บริเวณผิวซิลิโคนที่เปรียบเสมือนวัตถุแปลกปลอม เป็นผลให้แมคโครฟาจมารวมกลุ่มกัน เกิดกลืนชิ้นส่วนนั้นเข้าไปในถุงไลโซ

ไซมทำให้กระตุ้นกระบวนการอินเฟลมมาไซม และผลิตไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (reactive oxygen species) ภายหลังแมคโครฟาจจะถูกทำลายโดยกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) และกระตุ้นแมคโครฟาจตัวอื่นให้เข้ามากำจัด หลังจากนั้นจะกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเฉพาะให้ทำงานมากขึ้นและปล่อยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรังแบบ granulomatous และพบเซลล์อักเสบมารวมกันเป็นกลุ่มก้อน⁽²⁰⁾

ลักษณะอาการโรค siliconosis คือ มีอาการปวดข้อ ข้ออักเสบ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ มีไข้ ปวดศีรษะ ตาแห้งปากแห้ง ผมหร่วง อ่อนล้า และกล้ามเนื้ออ่อนแรง⁽¹⁹⁾ คล้ายกับกลุ่มอาการ fibromyalgia และ chronic fatigue syndrome แต่อาการโรค siliconosis ไม่เด่นชัดหรือไม่ครบเกณฑ์วินิจฉัยทั้งสองโรคนี้

นายแพทย์ Vasey และคณะ ได้รายงานไว้ว่า ผู้ที่ได้รับเสริมใส่ซิลิโคนและซิลิโคนนั้นแต่จะมีอาการปวดตามร่างกายและอ่อนล้าเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ และความจำลดลง ร่วมกับมีอาการอักเสบบริเวณที่ได้รับซิลิโคน⁽²¹⁾ รายงานของนายแพทย์ Maijers และคณะ พบว่าอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและอ่อนเพลียดีขึ้นถึงร้อยละ 69 หลังได้ถอดซิลิโคนออกจากร่างกาย⁽²²⁾ ทั้งหมดนี้ชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างซิลิโคนและกลุ่มอาการความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายนำไปสู่การวินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA

จากการศึกษาวิจัยผู้ป่วยกลุ่มอาการ ASIA ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับการเสริมใส่ซิลิโคนเข้าสู่ร่างกาย จำนวน 32 ราย พบว่า ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการแสดงและความผิดปกติของร่างกายหลังจากได้รับการเสริมใส่ซิลิโคนแต่นั้นมา คือเฉลี่ย 10 ปี (2-24 ปี) โดยมีอาการแสดงความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันที่ชัดเจนพบร้อยละ 53 และอาการแสดงจำเพาะเจาะจงแต่ละอวัยวะพบร้อยละ 22 เช่น ไทรอยด์อักเสบ และตรวจเลือดพบระดับ IgG ลดลงร้อยละ 47⁽²³⁾ และยังเป็นการเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน เช่น กลุ่มอาการโจเกรน, โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis), โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis), โรคหลอดเลือด, กลุ่มอาการแอนติฟอสโฟลิปิด (antiphospholipid syndrome), โรคหลอดเลือดอักเสบชนิด eosinophilic granulomatosis with polyangiitis และโรคหลอดเลือดอักเสบชนิดอื่น ๆ

ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ทำให้ร่างกายเกิดภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองจนเกิดความผิดปกติในร่างกายในผู้ป่วยที่ได้รับการเสริมใส่ซิลิโคน เช่น ระดับวิตามินดีในเลือดต่ำ เนื่องจากมีรายงานการศึกษาตรวจพบระดับวิตามินดีในเลือดต่ำในผู้ที่ได้รับการเสริมใส่ซิลิโคนแต่นั้นมา เมื่อเทียบกับระดับแอนติบอดีในเลือดที่สูงขึ้น (relative risk 3.14, 95%CI 1.24-7.59)⁽²⁴⁾ อาจแสดงถึงบทบาทของวิตามินดีที่สามารถช่วยป้องกันการสร้างแอนติบอดีในผู้ที่ได้รับการเสริมใส่ซิลิโคนแต่นั้นมา ส่วนปัจจัยทางพันธุกรรมที่เอื้อต่อการเกิดโรค siliconosis คือ พบผู้ที่มีอาการและความผิดปกติของร่างกายหลังจากได้รับการเสริมใส่ซิลิโคนแต่นั้นมาตรวจพบ HLA-DR53 และ HLA-DQ2 เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอาการหลังจากเสริมใส่ซิลิโคนแต่นั้นมาและกลุ่มที่ไม่ได้ทำการเสริมใส่ซิลิโคน⁽²⁵⁾

ลักษณะอาการในกลุ่มอาการ ASIA

จากลักษณะทั้งสี่กลุ่มอาการที่กล่าวไปข้างต้น นายแพทย์ Shoenfeld และคณะได้รวบรวมและสรุปอาการแสดงไว้ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงความชุกของอาการแสดงในกลุ่มอาการ post vaccination effect, MMF, GWS และ siliconosis

อาการ	Post vaccine (3000 ราย)	MMF (250 ราย)	GWS (4600 ราย)	Siliconosis (100 ราย)
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ/ กล้ามเนื้อ อ่อนแรง	+	+++	+	+++
ปวดข้อ/ ข้ออักเสบ	+	+++	++	+++
ลำเรื่อรัง/นอนไม่หลับ	+	+++	+++	+++
อาการทางระบบประสาท/ ความจำลดลง	+	+	++	++
ไข้	+	+	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล
อาการทางระบบทางเดินอาหาร	+	+	+	ไม่มีข้อมูล
อาการทางระบบทางเดินหายใจ	+	ไม่มีข้อมูล	+	ไม่มีข้อมูล
อาการทางระบบผิวหนัง	+	ไม่มีข้อมูล	+	+
วินิจฉัยโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน	+/-	+	ไม่มีข้อมูล	+
แอนติบอดี	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	+	+
ระดับ ESR เพิ่มขึ้น	+	++	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล

แสดงความชุกอาการที่มีรายงาน (+) มีรายงานอาการแสดงน้อยกว่าร้อยละ 30, (++) มีรายงานอาการแสดงร้อยละ 30-60 และ (+++) มีรายงานอาการแสดงร้อยละ 60, MMF: Macrophagic myofasciitis syndrome, GWS: Gulf war syndrome, MS: multiple sclerosis (ดัดแปลงจาก Shoenfeld และคณะ(1))

ทั้งสี่กลุ่มอาการมีลักษณะอาการแสดงและการเกิดโรคคล้ายกัน จากการได้รับสารเสริมฤทธิ์เข้าสู่ร่างกายมาก่อน และกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย ดังภาพที่ 1 นายแพทย์ Shoenfeld และคณะ จึงจัดตั้งกลุ่มอาการใหม่ที่รวบรวมทั้งสี่กลุ่มอาการเข้าด้วยกัน เรียกว่า “Autoimmune/Autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)” โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่วินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA จะมีอาการและความผิดปกติในร่างกายหลายระบบ ดังนี้

1. **อาการทางระบบกล้ามเนื้อและข้อ** ได้แก่ อาการอ่อนล้าเรื้อรัง มักมีอาการตั้งแต่ตื่นนอน พักแล้วอาการไม่ดีขึ้น เป็นนานหลายวันจนถึงหลายสัปดาห์ อาการปวดตึงตามกล้ามเนื้อในช่วงเช้า เป็นนานมากกว่า 1 ชั่วโมง ซึ่งอาจจะทำให้ถูกวินิจฉัยผิดเป็นโรค fibromyalgia อาการปวดข้อหรือข้ออักเสบในผู้ป่วยพบได้มากกว่าร้อยละ 90 บางครั้งผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อหลายข้อแบบสมมาตร จะถูกวินิจฉัยผิด

เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้เช่นกัน และสามารถพบอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ตรวจคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อ (electromyography) พบลักษณะผิดปกติกล้ามเนื้อเข้าได้กับ myopathy⁽²⁶⁾

2. **อาการทางระบบประสาท** คือ มีปัญหาด้านการนอน ซึ่งจะสัมพันธ์กับอาการอ่อนล้าเรื้อรัง และผลจากการนอนที่ลดลงทำให้ความจำลดลง⁽²⁰⁾

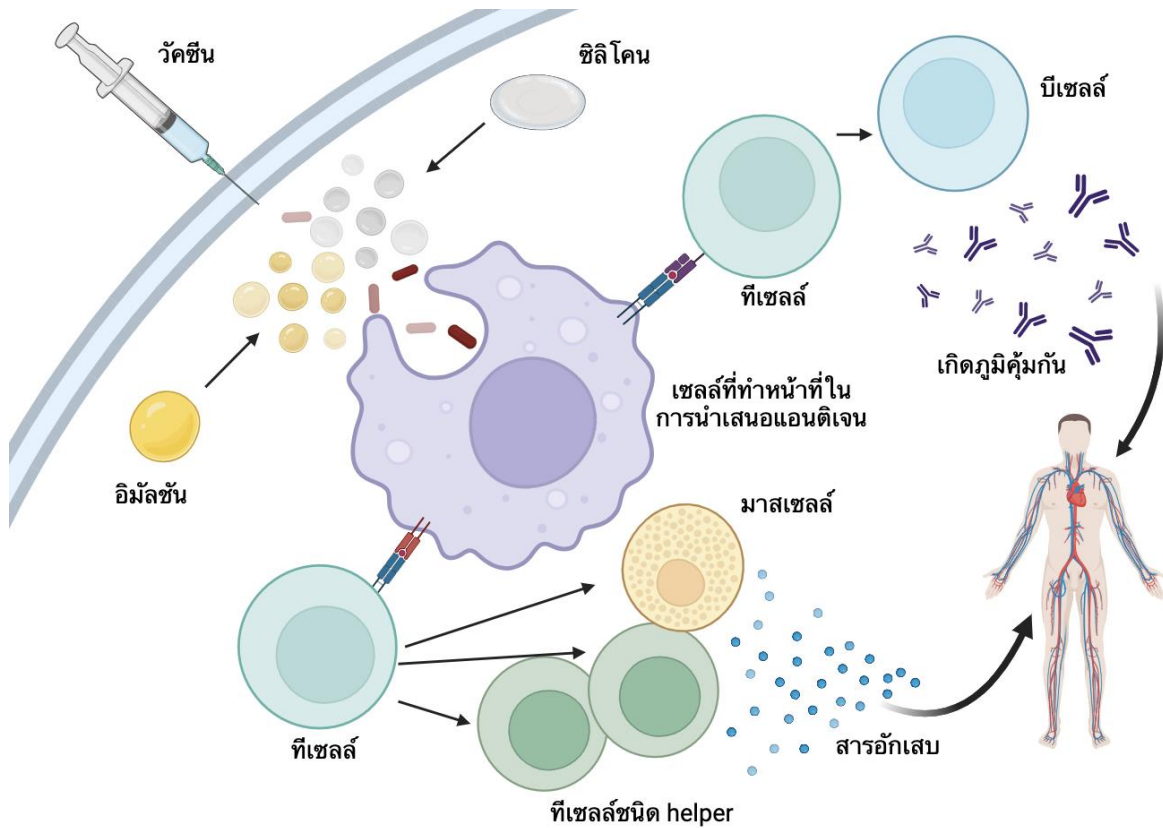
3. **อาการทั่วไปแบบไม่จำเพาะ** ได้แก่ อาการไข้ เหงื่อออกกลางคืน ตาแห้งปากแห้ง บางครั้ง อาการตาแห้งมากจนทำให้ความชัดเจนของภาพลดลง และมีลักษณะกระจกตาอักเสบ (keratitis) ร่วมด้วย อาจพบ anti-SSA/anti-SSB ได้ แต่พบน้อย และตรวจผลชิ้นเนื้อต่อมน้ำลายจะพบเซลล์ที่มีลักษณะ นิวเคลียสเดี่ยว (mononuclear cell) แทรกซึมอยู่ในเนื้อเยื่อต่อมน้ำลาย ลักษณะต่างจากที่พบในกลุ่มอาการโรคโจเกรน⁽²⁷⁾

4. **อาการทางระบบภูมิแพ้และการหายใจ** ได้แก่ อาการภูมิแพ้พบได้ร้อยละ 50-80 ส่วนใหญ่ เป็นผู้ที่เคยมีอาการแพ้มาก่อนหน้า ในรายที่มีโรคหอบหืดร่วม อาจจะทำให้เกิดอาการไอ หายใจเสียงวี๊ด (wheeze) และมีอาการเหนื่อยมากขึ้น มีรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการเสริมใส่ซิลิโคนแล้วซิลิโคนแตก เกิดรอยโรคเป็นก้อนเล็ก ๆ ในปอด (pulmonary nodules) พังผืดในปอด (interstitial lung disease) และลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดปอดจากซิลิโคน (pulmonary silicone embolism)⁽²⁸⁾

5. **อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด** พบอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทอัตโนมัติ หลอดเลือดที่ผิดปกติ เช่น orthostatic intolerance ประกอบด้วย อาการเวียนศีรษะ ทรงตัวลำบาก ใจสั่น และบางครั้งมีเจ็บอกร่วมด้วย อาการนิ้วซีดเวลาเจออาการเย็น (Raynaud's phenomenon) พบร้อยละ 30-50 และตรวจพบความผิดปกติที่หลอดเลือดฝอยขอบเล็บที่คล้ายกับในโรคหนังแข็ง⁽²⁰⁾

6. **อาการทางระบบทางเดินอาหาร** ได้แก่ อาการปวดท้องคล้ายโรคลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) อาจจะมีอาการปากแห้งคอแห้ง จนทำให้กลืนลำบากได้⁽²⁰⁾

7. **ความผิดปกติอื่น** เช่น ต่อมน้ำเหลืองโตและกดเจ็บ บริเวณรักแร้ ลำคอ และขาหนีบ ผื่นผิวหนังลายรูปร่างแห (livedo reticularis) ประมาณร้อยละ 20-30 ปุ่มใต้ผิวหนัง (subcutaneous nodule) ในบริเวณแขน ขา และลำตัว อาจพบผื่นคัน หรือผมร่วนที่ไม่จำเพาะ ประมาณร้อยละ 20-40⁽²⁰⁾



ภาพที่ 1 แสดงกลไกการเกิดกลุ่มอาการ ASIA (ดัดแปลงจาก Jara และคณะ⁽²⁹⁾)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการ ASIA

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกันเป็นผลมาจากหลายปัจจัยด้วยกัน เช่น พื้นฐานทางพันธุกรรมที่เอื้อต่อการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับ HLA และปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง ในกลุ่มอาการ ASIA มีสิ่งกระตุ้นจากภายนอกที่ได้รับเข้าสู่ร่างกายเป็นหลัก คือ สารเสริมฤทธิ์ โดยผู้ที่มีปัจจัยดังต่อไปนี้ อาจจะมีแนวโน้มทำให้เกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกันได้ง่ายขึ้น⁽³⁰⁾

1. ผู้ที่เคยมีประวัติการเกิดปฏิกิริยาหรือความผิดปกติหลังได้รับสารเสริมฤทธิ์มาก่อน มีรายงานของนายแพทย์ Konstantinou และคณะ พบว่า มีผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทถูกวินิจฉัยโรคสมองอักเสบแบบ leukoencephalitis หลังได้รับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีครั้งที่ 2 อาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษา และมีอาการสมองอักเสบซ้ำหลังจากได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีครั้งที่ 3
2. ผู้ที่มีอาการแสดงและวินิจฉัยโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์มีแนวโน้มที่จะมีภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองหลังจากได้รับสารเสริมฤทธิ์ภายนอกได้มากขึ้น
3. ผู้ที่มีประวัติอาการแพ้หรือโรคภูมิแพ้ อาจจะเป็นปัจจัยการเกิดกลุ่มอาการ ASIA มีรายงานการศึกษาแบบ cohort ผู้ป่วยหญิงที่มีอาการกลุ่มอาการ ASIA ภายหลังจากการได้เสริมใส่ชิลิโคนจำนวน 80 ราย มีอาการภูมิแพ้มาก่อนที่จะได้รับชิลิโคนประมาณร้อยละ 75 โดยมีประวัติแพ้ฝุ่นละออง

เกสรดอกไม้ หรือฝุ่นลมพิษร้อยละ 24 มีประวัติการแพ้ยาร้อยละ 17 มีประวัติแพ้ยางหรือ latex ร้อยละ 4 และมีประวัติแพ้สารก่อภูมิแพ้หลายๆ ชนิดร้อยละ 24⁽²²⁾

4. ผู้ที่มีแนวโน้มการเกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน จากการมีปัจจัยพื้นฐานทางพันธุกรรมที่เอื้อต่อการเกิดโรคและมีปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมมากระตุ้นให้เกิดโรค นายแพทย์ Kappel และคณะได้รายงานพี่น้องผู้หญิงจำนวน 3 รายที่มีการเปลี่ยนแปลงยีน BCRA-1 ทำการผ่าตัดเต้านมเพื่อป้องกันมะเร็งเต้านม และได้รับการเสริมใส่ซิลิโคนเต้านม หลังจากนั้นทั้งสามรายมีอาการอ่อนเพลีย ปวดข้อ ปวดเมื่อยตามกล้ามเนื้อ และมีปัญหาการนอนหลับ ซึ่งหลังจากถอดซิลิโคนเสริมออก อาการและความผิดปกติที่ดีขึ้นจากเดิม อาการเหล่านี้แสดงถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่อาจมีส่วนเกี่ยวกับการเกิดโรคขึ้น⁽³¹⁾

สำหรับปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อมอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน เช่น การสูบบุหรี่ โรคอ้วน และภาวะขาดหรือพร่องวิตามินดีอาจเป็นปัจจัยร่วมในการเกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน⁽²⁴⁾

การวินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA

นายแพทย์ Shoenfeld และคณะ ได้เสนอเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA ดังตารางที่ 4 ประกอบด้วยเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก และเกณฑ์การวินิจฉัยรอง หากมีเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก 2 ข้อ หรือ เกณฑ์การวินิจฉัยหลัก 1 ข้อ ร่วมกับเกณฑ์การวินิจฉัยรอง 2 ข้อ สามารถวินิจฉัยกลุ่มอาการนี้ได้⁽¹⁾ เกณฑ์การวินิจฉัยได้ถูกตรวจสอบโดยการศึกษาในกลุ่มเป้าหมายที่ได้รับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 93 ราย ภายใน 6 สัปดาห์ก่อนมีอาการกลุ่มอาการ ASIA เป็นเพศหญิงร้อยละ 69.2 เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA ร้อยละ 86 ประกอบด้วย ผู้ใหญ่จำนวน ร้อยละ 96 และเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี ร้อยละ 68 ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดเคยได้รับวัคซีนอื่น ๆ มาก่อนหน้า และมีอาการเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยหลักสองข้อแรกร้อยละ 82 ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัยรองพบในผู้ป่วยจำนวน 4 ราย มีผู้ป่วยที่ไม่เข้ากับการวินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA จำนวน 13 ราย⁽³²⁾

ตารางที่ 4 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA

เกณฑ์การวินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA

เกณฑ์การวินิจฉัยหลัก

1. ได้รับสิ่งกระตุ้นภายนอก (การติดเชื้อ, วัคซีน, silicone, adjuvant) ก่อนเกิดอาการขึ้น
2. อาการแสดงทางคลินิกที่พบบ่อย
 - ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออักเสบ หรือ กล้ามเนื้ออ่อนแรง
 - ปวดข้อ หรือ ข้ออักเสบ
 - อาการล้าเรื้อรัง หรือ มีปัญหาเรื่องการนอน
 - อาการแสดงทางระบบประสาท โดยเฉพาะปลอกประสาทอักเสบ (demyelinating disease)

- ภาวะถดถอยทางสมอง หรือ ความจำลดลง
 - ไข้ ปากแห้ง
3. นำสิ่งกระตุ้นออกแล้วอาการดีขึ้น
 4. ผลชิ้นเนื้ออวัยวะที่มีแสดงอาการเข้าได้กับกลุ่มโรค

เกณฑ์การวินิจฉัยรอง

1. พบ autoantibodies หรือ antibodies ต่อ adjuvant
2. อาการแสดงอื่นๆ เช่น ลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome)
3. HLA เฉพาะเจาะจง เช่น HLADRB1, HLADQB1
4. สามารถดำเนินไปสู่โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน เช่น multiple sclerosis, โรคหนังแข็ง (systemic sclerosis)

(ดัดแปลงจาก Shoenfeld และคณะ(1))

มีรายงานการศึกษาที่รวบรวมกลุ่มอาการ ASIA ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2562 จำนวน 500 ราย อายุเฉลี่ย 43 ± 17 ปี เป็นผู้หญิงร้อยละ 89 มีประวัติสูบบุหรี่ร้อยละ 46.6 และมีประวัติครอบครัวที่เป็นโรคทางระบบภูมิคุ้มกันร้อยละ 25.8 ซึ่งอาการในกลุ่ม ASIA ที่ถูกรายงานแสดงดังตารางที่ 5⁽³³⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลความรุนแรงหรืออัตราการเสียชีวิตในกลุ่มอาการ ASIA

ตารางที่ 5 แสดงความชุกของกลุ่มอาการ ASIA

อาการ	ความชุก (ร้อยละ)
ปวดข้อ	73.8
อ่อนล้าเรื้อรัง	65.6
ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ	50.8
มีปัญหาด้านการนอน	43.8
ไข้	38.8
อาการทางระบบประสาท	35.0
ความจำลดลง	34.4
ต่อมน้ำเหลืองโต	28.2
ข้ออักเสบ	27.2
นิวซีตเวลาเจออากาศเย็น	19.6
ปากแห้งตาแห้ง	19.0
ผื่นเรื้อรัง	12.8
ผื่นแพ้แสงแดด	11.0
แผลในปาก	5.8

อาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทอัตโนมัติหลอดเลือดที่ผิดปกติ	2.6
กล้ามเนื้ออักเสบ	2.6

การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มอาการ ASIA ไม่มีลักษณะจำเพาะเจาะจงกับตัวโรค โดยทั่วไปตรวจเลือดพบระดับ C-reactive protein อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การตรวจเลือดเพื่อหาผลภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองในผู้ป่วย ASIA สามารถพบระดับภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองในเลือดขึ้นได้ จากการที่สารเสริมฤทธิ์ที่ได้รับไปกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง โดยพบผลบวก antinuclear antibody (ANA) ร้อยละ 20 และผลบวกในภูมิคุ้มกันตัวอื่น ๆ เช่น anti-SSA/anti-SSB, anti- dsDNA, anti- Scl70, anticardiolipin, anti- CCP antibodies, IgM rheumatoid factor, cryoglobulins และกลุ่ม ANCA รวมทั้งอาจพบระดับวิตามินดีในเลือดลดลง จนถึงระดับที่เรียกว่าภาวะพร่องหรือขาดวิตามินดี และพบระดับ IgG ในเลือดลดลงได้ประมาณร้อยละ 20-50

ผลการตรวจชิ้นเนื้อที่ช่วยการวินิจฉัยกลุ่มอาการ ASIA คือ พบสารเสริมฤทธิ์ในชิ้นเนื้อ⁽²⁷⁾

การรักษากลุ่มอาการ ASIA

ขณะนี้ยังไม่มีแนวทางชัดเจนในการจัดการและรักษากลุ่มอาการ ASIA การลดสิ่งเสริมใส่ที่กระตุ้นการเกิดภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเองจะช่วยลดอาการและความผิดปกติได้ เช่น การถอดซิลิโคนเสริมเต้านมหรือ polypropylene mesh ในผู้ป่วยที่มีอาการ ASIA ช่วยลดอาการลงได้⁽²⁰⁾ และมีรายงานว่าผู้ที่ถอดซิลิโคนออกทำให้อาการดีขึ้นร้อยละ 75 ผู้ป่วยจำนวนหลายคนยังมีอาการอยู่แม้ถอดสิ่งเสริมใส่ออกแล้ว จึงอาจจำเป็นต้องใช้ยาช่วยลดอาการ เช่น ยาต้านมาลาเรีย (chloroquine or hydroxychloroquine), ยาสเตียรอยด์ (corticosteroid) เพื่อลดการอักเสบ เป็นต้น ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากอาจจะใช้อิมมูโนโกลบูลิน (intravenous immunoglobulin) 2 mg/kg สำหรับอาการปวดหรืออ่อนล้าเรื้อรัง อาจจะทำให้ยารักษาตามกลุ่มอาการ fibromyalgia ร่วมกับการทำพฤติกรรมบำบัดและกายภาพบำบัดร่วมด้วย⁽²⁰⁾

หากมีภาวะขาดหรือพร่องวิตามินดี แนะนำให้รับประทานวิตามินดี เพราะมีรายงานวิตามินดีช่วยลดอาการปวดล้าหรืออ่อนล้าเรื้อรัง⁽³⁴⁾

บทสรุป

กลุ่มอาการ ASIA เป็นกลุ่มอาการที่รวบรวมอาการที่เกิดจากความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน หลังจากได้รับสารเสริมฤทธิ์ อาการที่พบได้บ่อย คือ อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออักเสบ ปวดข้อหรือข้ออักเสบ อาการล้าเรื้อรัง มีปัญหาเรื่องการนอน และมีอาการแสดงทางระบบประสาท จนนำไปสู่การ

เกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน สำหรับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติหลังสัมผัสสารเสริมฤทธิ์ คือ ผู้ที่เคยมีประวัติการเกิดปฏิกิริยาหรือความผิดปกติหลังได้รับสารเสริมฤทธิ์มาก่อน ผู้ที่มีอาการแสดงและวินิจฉัยโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน ผู้ที่มีประวัติอาการแพ้หรือโรคภูมิแพ้ และผู้ที่มีแนวโน้มการเกิดโรคทางระบบภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามยังไม่มี การสืบค้นทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะเจาะจงกับกลุ่มอาการ ASIA รวมถึงการรักษาที่ยังไม่มีแนวทางการรักษาชัดเจน การรักษามีการรักษาตามอาการเป็นส่วนใหญ่และแนะนำให้ผู้ป่วยถอดสิ่งเสริมใส่ออกเพื่อลดอาการที่เกิดขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011;36(1):4-8.
2. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y, et al. The mosaic of autoimmunity: Hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases - 2008. *Israel Medical Association Journal.* 2008;10(1):8-12.
3. Ramon G. Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de serum antidiphtherique. *Bull Soc Centr Med Vet.* 1925;101:227-34.
4. Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace U. Immunological notes. XVII-XXIV. *The Journal of Pathology and Bacteriology.* 1926;29(1):31-40.
5. Freund J, Casals J, Hosmer EP. Sensitization and Antibody Formation after Injection of Tubercle Bacilli and Paraffin Oil. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 1937;37(3):509-13.
6. Johnson AG, Gaines S, Landy M. Studies on the O antigen of Salmonella typhosa. V. Enhancement of antibody response to protein antigens by the purified lipopolysaccharide. *J Exp Med.* 1956;103(2):225-46.
7. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus.* 2009;18(13):1217-25.
8. Noe SM, Green MA, HogenEsch H, Hem SL. Mechanism of immunopotentiality by aluminum-containing adjuvants elucidated by the relationship between antigen retention at the inoculation site and the immune response. *Vaccine.* 2010;28(20):3588-94.
9. Reed SG, Bertholet S, Coler RN, Friede M. New horizons in adjuvants for vaccine development. *Trends Immunol.* 2009;30(1):23-32.

10. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol*. 2015;34(7):1225-31.
 11. Esposito S, Prada E, Mastrolia MV, Tarantino G, Codecà C, Rigante D. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background. *Immunologic Research*. 2014;60(2):366-75.
 12. Gherardi RK, Coquet M, Chérin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L, et al. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Française contre les Myopathies (AFM)*. *Lancet (London, England)*. 1998;352(9125):347-52.
 13. Gherardi RK, Authier FJ. Aluminum inclusion macrophagic myofasciitis: a recently identified condition. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2003;23(4):699-712.
 14. Authier FJ, Sauvat S, Champey J, Drogou I, Coquet M, Gherardi RK. Chronic fatigue syndrome in patients with macrophagic myofasciitis. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(2):569-70.
 15. Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001;124(Pt 9):1821-31.
 16. Gherardi RK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus*. 2012;21(2):184-9.
 17. Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Reviron D, Mattei JP, Gherardi RK, et al. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis and rheumatism*. 2002;46(9):2535-7.
 18. Asa PB, Cao Y, Garry RF. Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp Mol Pathol*. 2000;68(1):55-64.
 19. Baldwin CM, Jr., Kaplan EN. Silicone-induced human adjuvant disease? *Ann Plast Surg*. 1983;10(4):270-3.
 20. Cohen Tervaert JW, Colaris MJ, van der Hulst RR. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):348-54.
 21. Vasey FB, Zarabadi SA, Seleznick M, Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to flicker: a new disease that needs to be defined. *J Rheumatol*. 2003;30(10):2092-4.
-

22. Maijers MC, de Blok CJ, Niessen FB, van der Veldt AA, Ritt MJ, Winters HA, et al. Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: a descriptive cohort study. *Neth J Med.* 2013;71(10):534-40.
 23. Cohen Tervaert JW, Kappel RM. Silicone implant incompatibility syndrome (SIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013;56(2-3):293-8.
 24. Colaris MJL, van der Hulst RR, Tervaert JWC. Vitamin D deficiency as a risk factor for the development of autoantibodies in patients with ASIA and silicone breast implants: a cohort study and review of the literature. *Clinical rheumatology.* 2017;36(5):981-93.
 25. Young VL, Nemecek JR, Schwartz BD, Phelan DL, Schorr MW. HLA typing in women with breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 1995;96(7):1497-519; discussion 520.
 26. Shoaib BO, Patten BM, Calkins DS. Adjuvant breast disease: an evaluation of 100 symptomatic women with breast implants or silicone fluid injections. *Keio J Med.* 1994;43(2):79-87.
 27. Freundlich B, Altman C, Snadorfi N, Greenberg M, Tomaszewski J. A profile of symptomatic patients with silicone breast implants: a Sjögrens-like syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24(1 Suppl 1):44-53.
 28. Dragu A, Theegarten D, Bach AD, Polykandriotis E, Arkudas A, Kneser U, et al. Intrapulmonary and cutaneous siliconomas after silent silicone breast implant failure. *Breast J.* 2009;15(5):496-9.
 29. Jara LJ, Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Domínguez MdP, Martínez-Bencomo MA, García-Collinot G, et al. Chapter 51 - Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (Shoenfeld's Syndrome). In: Perricone C, Shoenfeld Y, editors. *Mosaic of Autoimmunity: Academic Press; 2019.* p. 569-80.
 30. Goren I, Segal G, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA) evolution after silicone implants. Who is at risk? *Clin Rheumatol.* 2015;34(10):1661-6.
 31. Kappel RM, Cohen Tervaert JW, Pruijn GJ. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) due to silicone implant incompatibility syndrome in three sisters. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):256-8.
 32. Zafir Y, Agmon-Levin N, Paz Z, Shilton T, Shoenfeld Y. Autoimmunity following hepatitis B vaccine as part of the spectrum of 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants' (ASIA): analysis of 93 cases. *Lupus.* 2012;21(2):146-52.
-

33. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol.* 2019;203:1-8.
 34. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Cohen Tervaert JW, Menheere P, Hupperts R, et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2010;5(12):e15235.
-