

“ The Belt and Road Conference on Thalassemia: Advancing Knowledge in Thalassemia ”

โดย ดร. นพ.กิตติพงษ์ ไพบูลย์สุขวงศ์ แพทย์ประจำคลินิกธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลนครปฐม
อาจารย์ประจำศูนย์วิจัยธาลัสซีเมีย สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล

พิธีเปิดการประชุม “The Belt and Road Conference on Thalassemia: Advancing Knowledge in Thalassemia”

Prof. Jin Min Zhao (ซ้ายมือ) อธิการบดีมหาวิทยาลัย Guangxi Medical University และ
ศาสตราจารย์เกียรติคุณสุทัศน์ ฟูเจริญ (ขวามือ) ตัวแทนจากมหาวิทยาลัยมหิดล ทำพิธีเปิดป้ายการประชุม



การประชุม “The Belt and Road Conference on Thalassemia: Advancing Knowledge in Thalassemia” จัดขึ้นระหว่างวันที่ 31 ต.ค. - 2 พ.ย. 2561 ณ โรงแรม Ming Du Lakeside และที่อาคาร The Science & Technology Building มหาวิทยาลัย Guangxi Medical University เมืองหนานหนิง ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน โดยมีเจ้าภาพในการจัดประชุมครั้งนี้ คือ มหาวิทยาลัย Guangxi Medical University

เมืองหนานหนิงเป็นเมืองเอกของเขตปกครองตนเองของมณฑลกว่างสี ซึ่งอยู่ทางตอนใต้ของสาธารณรัฐประชาชนจีน บางครั้งถูกเรียกว่า นครสีเขียว (Green City) เนื่องจากเป็นเมืองที่เต็มไปด้วยพื้นที่สีเขียวจากต้นไม้เขตร้อน มีประชากรอยู่ประมาณ 7 ล้านคน ประชากรส่วนใหญ่เป็นชาวจีน ซึ่งเป็นชนเผ่าที่อาศัยอยู่ในแถบกว่างสีตั้งแต่สมัยโบราณ เมืองหนานหนิงมีท่าอากาศยานนานาชาติ คือ ท่าอากาศยานนานาชาติอู่ชวี (Nanning Wuxu International Airport) คนไทยน่าจะรู้จักเมืองหนานหนิงในฐานะเมืองที่เป็นทางผ่านสำหรับการต่อเครื่องบินหรือรถไฟความเร็วสูง ไปยังแหล่งท่องเที่ยวชื่อดังอย่าง เมืองกู่หลิน

เมืองหนานหนิงมีแหล่งท่องเที่ยวที่สำคัญคือ สวนสาธารณะ Nanhu Lake Park ซึ่งตั้งอยู่ในตัวเมือง ถนนคนเดิน “จิงซาน” หรือ “จิงซานลู่” ที่ในตอนกลางคืนจะเป็นแหล่งสตรีทฟู้ดสามารถพบอาหารแปลกๆ อย่างเช่น แมลงทอด รวมถึงตะขาบและแมงป่องด้วย ห่างออกไปประมาณ 145 กม. จะพบน้ำตก Detian เป็นน้ำตกขนาดใหญ่ที่อยู่บริเวณชายแดนรอยต่อระหว่างจีนและเวียดนาม มีความงดงามเป็นอย่างมาก

ในประเทศจีนมีผู้ป่วยธาลัสซีเมียประมาณ 300,000 ราย และมีผู้ป่วยรายใหม่เพิ่มอีกกว่า 300,000 รายทุกปี โดยเป็นชนิดรุนแรงประมาณ 25,000 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอาศัยอยู่ทางตอนใต้ของประเทศ เฉพาะมณฑลกว่างสี พบพาหะของธาลัสซีเมียประมาณร้อยละ 15-20 และที่มณฑลนี้มีแผนควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมียให้เป็น “Zero Birth” หรือปราศจากทารก

รายใหม่ที่เป็นธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง

ก่อนวันประชุม 1 วัน คือ วันที่ 30 ต.ค. 2561 มีการลงนามในบันทึกความเข้าใจ (MOU) 3 ฝ่าย ระหว่าง

- 1 Thalassemia Research Institute, มหาวิทยาลัย Guangxi Medical University ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน
- 2 ศูนย์วิจัยธาลัสซีเมีย สถาบันชีววิทยาศาสตร์โมเลกุล มหาวิทยาลัยมหิดล ประเทศไทย
- 3 คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ประเทศไทย

สาระสำคัญของบันทึกความเข้าใจฉบับนี้ จัดทำขึ้นเพื่อส่งเสริมความร่วมมือ ระหว่าง 3 สถาบัน ในการที่จะแลกเปลี่ยนบุคลากร การจัดอบรมนานาชาติ และกิจกรรมทางวิชาการต่างๆ

การประชุมครั้งนี้มีผู้เข้าร่วมประชุมจาก 22 ประเทศ เป็นจำนวนทั้งสิ้น 87 คน และมีนักศึกษาแพทย์รวมถึงบุคลากรจากมหาวิทยาลัย Guangxi Medical University มาร่วมเข้าฟังบรรยายอีกเป็นจำนวนมาก หัวข้อบรรยายตลอด 3 วัน มีหลายเรื่องที่อยู่ในความสนใจของผู้ที่อยู่ในแวดวงธาลัสซีเมีย โดยผมขอแบ่งเป็นหัวข้อ ดังต่อไปนี้

1. ยีนบำบัดในธาลัสซีเมีย

เป็นการบรรยายใน Plenary Session โดย Prof. Philippe Leboulch ผู้ซึ่งประสบความสำเร็จในการใช้เลนติไวรัส เพื่อนำส่งยีนเบต้าโกลบินเข้าไปในเซลล์เพื่อการรักษาผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย โดยผู้ป่วยธาลัสซีเมียรายแรกเป็นลูกครึ่งชาวเวียดนาม-ไทยแต่ไปเติบโตในประเทศฝรั่งเศส และประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยวิธีนี้เป็นอย่างดี จากเดิมที่ต้องเติมเลือดเป็นประจำทุกเดือนตอนนี้ผู้ป่วยไม่ต้องเติมเลือดอีกแล้วเป็นเวลากว่า 11 ปี โดยมีบางช่วงต้องนำเลือดออกด้วย ขณะนี้ทางบริษัท Bluebird Bio ที่ซึ่ง Prof. Philippe Leboulch เป็นกรรมการบริษัทอยู่ ได้ขยับจากการทำวิจัยในคนไปสู่การรักษาจริงแล้ว โดยทาง European Medicines Agency (EMA) กำลังพิจารณาการใช้ยีนบำบัดนี้สำหรับการรักษาธาลัสซีเมียในยุโรป โดยบริษัทฯ ได้ยื่นเรื่องไปตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2561 จากนั้นทางบริษัทฯ จะยื่นเพื่อขอการรับรองการใช้ยีนบำบัดเพื่อการรักษาธาลัสซีเมียในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศในแถบเอเชียต่อไป

สำหรับสิ่งที่ผู้ฟังทุกคนสนใจอยากรู้ คือ ราคาของการรักษาด้วยยีนบำบัด Prof. Philippe Leboulch ได้บอกไว้ว่าราคาที่เมืองนอกอาจสูงถึง 30 - 40 ล้านบาท แต่หากเมืองไทยได้เป็นศูนย์สำหรับการรักษาด้วยยีนบำบัด อาจมีการต่อรองเรื่องราคาและค่าใช้จ่ายต่างๆ กับบริษัทฯ เพื่อให้มีราคาที่ถูกลงและเป็นที่ยอมรับได้ เคยมีผู้ประเมินเอาไว้ว่าราคาที่เหมาะสมสำหรับการทำยีนบำบัดที่เมืองไทยน่าจะอยู่ที่ราวๆ 5-6 ล้านบาท เพื่อที่จะทำให้รัฐบาลของไทยเห็นความสำคัญและสนับสนุนการรักษาด้วยวิธีนี้

ผลการวิจัยยังแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยยีนบำบัด ปัญหาเรื่องภาวะเหล็กเกินจะลดลงจนสามารถหยุดยาขับเหล็กได้

ปัญหาที่พบสำหรับการรักษาธาลัสซีเมียด้วยยีนบำบัดคือ วิธีนี้ใช้ได้ดีในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิด เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบินอี (ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยในประเทศไทย) ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องรับเลือดอีกต่อไป ในขณะที่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิด เบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ ผลที่ได้ยังไม่เป็นที่พอใจนัก คือผู้ป่วยส่วนใหญ่ลดจำนวนความถี่ในการเติมเลือดลง แต่ยังไม่สามารถหยุดการเติมเลือดได้ แนวทางในการแก้ปัญหาคือ

1. เพิ่มจำนวน vector copy number ใน เซลล์ CD34 ที่จะนำเข้าสู่ผู้ป่วย
2. ทำให้เกิดการสมดุลของการสร้างสาย แอลฟาและเบตาโกลบิน โดยการใช้เทคนิค shRNA เพื่อลดการสร้างสายแอลฟาโกลบิน (โดยเฉพาะแอลฟาโกลบินที่สร้างจากยีนแอลฟา 2)

2. การเปลี่ยนถ่ายสเต็มเซลล์

วิธีการรักษาธาลัสซีเมียให้หายขาด ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันคือ การเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกหรือการเปลี่ยนถ่ายสเต็มเซลล์ ซึ่งแหล่งที่มาของสเต็มเซลล์ส่วนใหญ่มาจากไขกระดูกของพี่น้องหรือจากธนาคารเซลล์ต้นกำเนิด (สเต็มเซลล์) ในปัจจุบันมีเทคนิค การวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมระยะก่อนการฝังตัว (Preimplantation genetic diagnosis; PGD) ซึ่งจะสามารถทำการคัดตัวอ่อน (embryo selection) โดยเป็นวิธีที่ช่วยในการวินิจฉัยก่อนคลอดได้เร็วที่สุด สามารถใช้เป็นทางเลือกสำหรับครอบครัวที่มีความเสี่ยงต่อการมีบุตรเป็นโรคทางพันธุกรรมร้ายแรงเช่น ธาลัสซีเมีย มารดาที่มีความเสี่ยงดังกล่าวสามารถเริ่มการตั้งครรภ์โดยมั่นใจได้ว่าทารกปลอดโรคทางพันธุกรรม การวินิจฉัยก่อนการฝังตัวช่วยให้ครอบครัวสามารถหลีกเลี่ยงการทำแท้งบุตรในกรณีที่ผลการวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis; PND) พบว่าทารกมีความผิดปกติ นอกจากนั้นมารดา ยังไม่ต้องเสี่ยงต่อการแท้งหรือภาวะทารกพิการอื่นเนื่องมาจากการทำหัตถการในการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด การวินิจฉัยก่อนการฝังตัวยังเป็นวิธีที่สามารถคัดเลือกทารกให้มีหมู่เนื้อเยื่อที่ตรงกับผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เกิดมาก่อนในครอบครัวเดียวกันเพื่อใช้สเต็มเซลล์จากสายสะดือสำหรับการเปลี่ยนถ่ายต่อไป

อย่างไรก็ดีการใช้สเต็มเซลล์ที่ได้มาจากสายสะดือแต่เพียงอย่างเดียว มีข้อจำกัดที่สำคัญคือ เซลล์ที่ได้มีปริมาณน้อย (<1.7 x 10⁵ CD34 เซลล์/กก. ของผู้รับการเปลี่ยนถ่ายสเต็มเซลล์) ไม่เพียงพอต่อการใช้รักษา จึงมีแพทย์และนักวิจัยศึกษาการใช้สเต็มเซลล์ทั้งจากสายสะดือและจากการเจาะไขกระดูกในทารกแรกเกิด ผลการศึกษาพบว่าผู้ที่ได้รับการเปลี่ยนสเต็มเซลล์จากสายสะดือร่วมกับจากไขกระดูกของทารกแรกเกิดสามารถกลับมาทำหน้าที่สร้างเม็ดเลือดได้ปกติ (hematopoietic reconstitution) ในระยะเวลาที่เร็วกว่ากลุ่มควบคุม ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการที่ต้องนอนอยู่ในโรงพยาบาล อีกทั้งมีความปลอดภัยต่อทั้งผู้ให้และผู้รับสเต็มเซลล์

สำหรับผลการศึกษาค่าการใช้สเต็มเซลล์จากพ่อหรือแม่เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมีย หรือที่เรียกว่า haploidentical hematopoietic stem cell transplantation จำนวน 80 ราย โดยผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 2 - 28 ปี (ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 10 ปี) และมีค่าหมู่เนื้อเยื่อที่เข้ากันได้ (HLA Matching) ส่วนใหญ่อยู่ที่ 5/10 หรือ 6/10 โดยการศึกษาจัดทำโดยกลุ่มวิจัยของ ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุรเดช หงส์อิง จากคณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล พบอัตราการรอดชีพ (Overall survival) อยู่ที่ร้อยละ 95 และ มีอัตราปลอดโรคธาลัสซีเมีย (Thalassemia free survival) อยู่ที่ร้อยละ 94 สำหรับผลข้างเคียงจากการรักษาที่พบบ่อยที่สุดคือ hemorrhagic cystitis (เลือดออกจากรากทางเดินปัสสาวะ มีสาเหตุจากการอักเสบของกระเพาะปัสสาวะ) โดยพบได้ประมาณร้อยละ 30

3. การตรวจวินิจฉัยก่อนคลอด

วิธีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน มีอยู่ 3 วิธี คือ

- 1 การตรวจชิ้นเนื้อรก (Chorionic Villus Sampling; CVS) ทำการตรวจได้ในอายุครรภ์ 10-13 สัปดาห์มีความเสี่ยงต่อการแท้งบุตร ร้อยละ 1.3 - 1.9
- 2 การตรวจน้ำคร่ำ (Amniocentesis) ทำการตรวจได้ในอายุครรภ์ 16 - 18 สัปดาห์ มีความเสี่ยงต่อการแท้งบุตร ร้อยละ 0.7 - 1.4
- 3 การตรวจเลือดจากสายสะดือ (Cordocentesis) ทำการตรวจได้ในอายุครรภ์ 18 - 22 สัปดาห์ มีความเสี่ยงต่อการแท้งบุตร ร้อยละ 2.1

Prof. Aurelio Maggio ได้นำเสนอวิธีการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดอีกวิธี คือ การตรวจเซลล์จากโพรงในช่องท้องของทารก (Coelocentesis) ซึ่งโพรงในช่องท้อง (Coelomic Cavity) ตรวจพบได้ในช่วงอายุครรภ์ 4 - 12 สัปดาห์ และสามารถเก็บตัวอย่างได้ในสัปดาห์ที่ 7-9 ของการตั้งครรภ์ วิธีการเก็บทำโดยการใช้เครื่องอัลตราซาวด์ร่วมกับเข็มเก็บตัวอย่างผ่านทางช่องคลอด วิธีนี้มีการปนเปื้อนของเซลล์จากมารดาได้ร้อยละ 5-95 แต่สามารถใช้แอนติบอดี หรือ เครื่อง Micromanipulator ในการแยกเซลล์ทารกกับเซลล์มารดาได้ ผลการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์จำนวน 446 ราย พบว่าได้ผลตรวจที่ถูกต้องแม่นยำ ร้อยละ 100 สำหรับการแท้งบุตรภายหลังการทำ coelocentesis พบว่าเกิดได้ ร้อยละ 3.04 และพบความผิดปกติของทารก (malformation) ภายหลังการทำหัตถการ ร้อยละ 1.5 หญิงตั้งครรภ์ที่เคยตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดมากกว่า 1 ครั้ง พบว่ามีอาการเจ็บจากการทำหัตถการด้วยวิธี coelocentesis น้อยกว่า วิธี CVS ถึงร้อยละ 95

ดังนั้นวิธีการนี้จึงเป็นอีกวิธีสำหรับการตรวจการวินิจฉัยก่อนคลอดธาลัสซีเมียในอายุครรภ์ที่ยังไม่มาก โดยเฉพาะในชาวมุสลิมที่จำเป็นต้องรีบทำการตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดเนื่องจากหากต้องการทำการยุติการตั้งครรภ์ ต้องทำก่อนชีวิตจะถึงกำหนดหรืออายุครรภ์น้อยกว่า 18 สัปดาห์นั้น

4. ภาวะเหล็กเกินและยาขับเหล็ก

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำ จะเจอปัญหาภาวะเหล็กเกิน ส่งผลให้เกิดปัญหาต่างๆ ตามมา เช่น โรคหัวใจ การติดเชื้อ และปัญหาของระบบต่อมไร้ท่อ ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินจึงต้องได้รับยาขับเหล็ก ในปัจจุบันยาขับเหล็กมีอยู่ 3 ชนิด ได้แก่

- 1 Desferrioxamine เป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยต้องฉีดเป็นเวลา 8 - 12 ชั่วโมงต่อวัน และฉีด 5 - 7 วันต่อสัปดาห์ทำให้ความร่วมมือของผู้ป่วยต่อการใช้นี้ไม่ดีเท่าที่ควร
- 2 Deferiprone เป็นยาชนิดกิน มีราคาถูก แต่มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ ภาวะ Agranulocytosis (เม็ดเลือดขาวชนิด granulocyte มีจำนวนต่ำกว่า 500 ตัว/มม.) ซึ่งส่งผลให้เกิดการติดเชื้อร้ายแรงและเสียชีวิตได้
- 3 Deferasirox เป็นยาชนิดกิน เพิ่งถูกบรรจุอยู่ในบัญชียา จ.2 ทำให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ง่ายขึ้น แต่ก็มีรายงานผลข้างเคียง ได้แก่ ปัญหาต่อ ตับ ไต และเลือดออกในทางเดินอาหารได้

จึงมีความจำเป็นในการพัฒนายาใหม่ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการขับธาตุเหล็กและลดผลข้างเคียงต่างๆ ของยา

กลุ่มวิจัยของ Prof. Emeritus Robert Hider จากประเทศอังกฤษ ร่วมกับ Prof. Yongping Yu จากประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ได้ร่วมกันพัฒนายาขับเหล็กตัวใหม่ที่ชื่อ CN128 โดยเป็นยาที่พัฒนามาจากยา Deferiprone โดยพบว่ามีประสิทธิภาพในการขับเหล็กที่ดีกว่า Deferiprone ถึง 3 เท่า สามารถขับเหล็กออกจากทั้งที่ตับและหัวใจ และยังมีความจำเพาะต่อ Fe^{3+} มากกว่าธาตุอื่นๆ ได้แก่ Al^{3+} , Cu^{2+} , Pb^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} จึงช่วยลดปัญหาในการขาดแร่ธาตุเหล่านี้ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องใช้ยาขับเหล็กต่อเนื่องเป็นเวลานาน อีกทั้งปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบได้ในยา Deferiprone ก็ไม่ลดลงในสัตว์ทดลองเมื่อใช้ยา CN128 ในขนาดเดียวกับ ยา Deferiprone ที่ส่งผลให้เกิดภาวะ Neutropenia ยา CN128 ได้ทำการทดลองในคนระยะ Phase IA ที่ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนแล้ว ไม่พบผลข้างเคียงชนิดร้ายแรงในอาสาสมัครที่ได้รับยาในขนาด 60 มก./กก. และมีค่าครึ่งชีวิตของยา ($T_{1/2}$) อยู่ที่ 8 - 12 ชม. ยา CN128 จึงเป็นยาขับเหล็กที่น่าสนใจสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินในอนาคต

5. การจัดตั้ง Asian Network for Thalassemia Control

มีตัวแทนจาก 15 ประเทศ เข้าร่วมประชุมถึงทิศทางการร่วมมือของประเทศต่างๆ ในเอเชียเพื่อควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย รวมถึงการจัดตั้งศูนย์ฝึกอบรมการตรวจวินิจฉัยธาลัสซีเมียและรักษาโรคธาลัสซีเมีย Asian Thalassemia Training

Center (ATTC) ที่ มหาวิทยาลัย Guangxi Medical University ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน เพื่อเป็นที่ยอมรับสำหรับแพทย์พยาบาล และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ



ภาพหมู่ของผู้จัดงาน วิทยากร และผู้เข้าร่วมประชุม บริเวณด้านหน้าอาคาร The Science & Technology Building มหาวิทยาลัย Guangxi Medical University



ภาพตัวแทนจาก 15 ประเทศ เข้าร่วมประชุมเพื่อจัดตั้ง Asian Network for Thalassemia Control



ถนนคนเดิน “จางซาน” หรือ “จางซานลู่” แหล่งสตรีทฟู้ดของชาวนานหนิง



แมลงป่อง , แมลงทอด



สะพาน Nine Holes Bridge ในสวนสาธารณะ Nanhu Lake Park



น้ำตก Detian น้ำตกขนาดใหญ่ที่อยู่บริเวณชายแดนรอยต่อระหว่าง จีน และ เวียดนาม