

การปลูกถ่าย เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

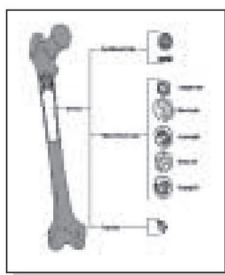
ผศ. พ.ญ. กल्पิสา สรรพกิจ รศ. นพ. สุรเดช หงส์อิง รศ. นพ. ปรีดา วณิชเศรษฐกุล



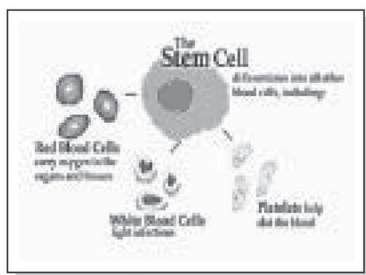
การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (stem cell transplantation) ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย เป็นการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดที่รุนแรงทำให้หายขาดจากการเป็นโรค ก่อนหน้านี้ใช้การปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation) เนื่องจากปัจจุบันเทคโนโลยีและความก้าวหน้าทางการแพทย์ สามารถใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด จากแหล่งอื่นในการรักษาโดยวิธีนี้ ได้แก่ **จากเลือดสายสะดือ และจากกระแสเลือด** เป็นต้น

ไขกระดูก (bone marrow) คือ ส่วนของเซลล์ต่างๆ ที่อยู่ในกลางกระดูก ลักษณะโครงสร้างของไขกระดูกจะเป็นส่วนที่มีรูพรุนๆ ประกอบด้วยเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดชนิดต่างๆ (stem cell) คือ เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และเกล็ดเลือด

หลักการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด คือ ผู้ป่วยและผู้ให้เซลล์ต้น



ไขกระดูก



เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด

กำเนิดเม็ดเลือดจะต้องมีลักษณะทางพันธุกรรมหรือ เอชแอลเอ (human lymphocyte antigen หรือ HLA) ตรงกัน โดยต้องเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมที่จะรับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดใหม่ด้วยการทำให้ไขกระดูกของผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีที่ว่างก่อน โดยใช้ยาเคมีบำบัดขนาดสูง (chemotherapy) หลังจากนั้นก็นำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (stem cell) ของผู้ให้มาใส่แก่ผู้ป่วยทางเส้นเลือดดำใหญ่ เพื่อเซลล์ต้นกำเนิดดังกล่าวจะไปเจริญในผู้ป่วย ช่วงเวลาตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงการนำเซลล์ต้นกำเนิดใส่เข้าไปในร่างกายเป็นเวลา 3-4 สัปดาห์ ช่วงนี้ผู้ป่วยจะมีภูมิต้านทานต่ำ ติดเชื้อง่ายเนื่องจากต้องรอเซลล์ที่ใส่เข้าไปเจริญเติบโตแทนที่ จึงจำเป็นต้องอยู่ในห้องแยกโรค นอก

จากนี้ผู้ป่วยจะต้องได้รับยาควบคุมต้านทานเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างเซลล์ของผู้ให้ต่อผู้รับ (ผู้ป่วย) ทำให้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดใหม่สามารถปรับเข้ากับร่างกายผู้ป่วยได้

ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

1. เป็นโรคธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรง เช่นมีอาการซีดตั้งแต่อายุ 1-2 ปี ต้องให้เลือดทุกเดือน
2. เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดโฮโมซัยกัสเบต้าธาลัสซีเมีย หรือ เบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี

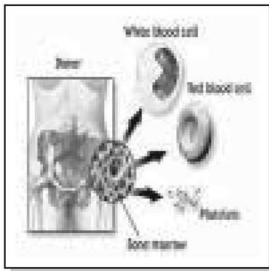
แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิด

1. **ไขกระดูก** ผู้ให้ไขกระดูกที่ดีที่สุดคือพี่น้องน้องท้องเดียวกันกับผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรม หรือ เอชแอลเอ (HLA) เหมือนกัน (HLA - matched sibling) ซึ่งโอกาสที่จะเข้ากันได้ 1 ใน 4 กรณีที่ไม่ใช่ญาติพี่น้องโอกาสที่จะมีเอชแอลเอ เหมือนกัน (matched unrelated donor) มีโอกาสเข้ากันได้ 1 ใน 10,000
2. **กระแสเลือด (peripheral blood)** เนื่องจากในกระแสเลือดจะมีเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดอยู่แต่เป็นปริมาณน้อยมาก ดังนั้นจึงต้องฉีดยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดหรือ G-CSF ให้ผู้ป่วยเป็นเวลา 5 วันก่อนแล้วจึงให้ผู้ป่วยบริจาคมาบริจาคเซลล์จากกระแสเลือดผ่านเครื่อง พลาสมาฟิรซิส (plasmapheresis machine) เครื่องนี้จะดึงเซลล์ต้นกำเนิดมาสำหรับการปลูกถ่าย
3. **เลือดจากสายสะดือ (cord blood)** เลือดสายสะดือเป็นแหล่งที่มีเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด กระบวนการเก็บและการรักษาโดยวิธีนี้จะมีการกล่าวต่อไป

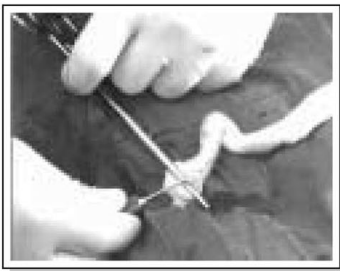
การเตรียมผู้ป่วยสำหรับปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ผู้ที่มีแผนการรักษาโดยวิธีนี้ต้องเตรียมตัวดังนี้

1. ต้องได้รับเลือดให้มีความเข้มข้นสูง (high transfusion) รักษาระดับฮีมาโตคริต (Hct) ประมาณ 30% และให้เลือดสม่ำเสมอ
2. ห้ามต้องไม่โดนมากถ้าโดนมากอาจพิจารณาตัดม้าม



ไขกระดูก



เลือดจากสายสะดือ

3. ได้รับยาขับธาตุเหล็กอย่างสม่ำเสมอ
4. การให้เลือดควรเป็นเลือดที่ผ่านการกรองเม็ดเลือดขาวชนิด leukocyte poor packed red cell (LPRC) หรือ Leukocyte depleted packed red cell (LDPRC) หรือ การใช้ชุดกรองเม็ดเลือดขาว (leukocyte filter set)
5. ต้องมีร่างกายแข็งแรง สุขภาพดี
6. ต้องตรวจเช็คสุขภาพฟัน และไม่มีฟันผุ

ภาวะแทรกซ้อนหรือผลที่ตามมาหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด จะมีโอกาสพบได้ดังนี้

1. การติดเชื้อที่รุนแรงและเสียชีวิตได้
2. มีภาวะช็อคและเกล็ดเลือดต่ำ
3. มีแผลในปาก
4. หน้าที่การทำงานของตับและไตผิดปกติหรือลดลง
5. มีปฏิกิริยาต่อผู้ป่วย (graft versus host disease หรือ GVHD) ซึ่งหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดผู้ป่วยจะต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันในระยะหนึ่ง
6. ร่างกายไม่รับเซลล์ที่ปลูกถ่ายเข้าไป (reject) และกลับเป็นโรคธาลัสซีเมียเหมือนเดิม
7. ปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายหรือเฟอร์ไรตินสูง (ชั่วคราว)

ความสำเร็จของการรักษาขึ้นกับ

1. สภาพร่างกายของผู้ป่วย
2. ระดับธาตุเหล็กในร่างกาย
3. การได้รับเลือดสม่ำเสมอ
4. ตับและม้ามไม่โต
5. ชนิดของแหล่งเซลล์ต้นกำเนิด

จากการทำการรักษาในโรงเรียนแพทย์ 4 แห่ง ประมาณ 200 ราย พบว่าถ้าเป็นการรักษาโดยผู้ให้เป็นผู้ให้พี่น้องเดียวกันจะหายขาด 80-85% แต่ถ้าผู้ให้ที่ไม่ใช่ญาติ (matched unrelated donor, MUD) โอกาสประสบความสำเร็จ 70-75%

ปัจจัยของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด ที่สำคัญมีดังนี้

1. ผู้ป่วย ผู้ปกครองและแพทย์ จะต้องอยากทำการรักษาด้วยวิธีนี้เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด
2. แพทย์จะต้องแจ้งว่าเมื่อรักษาแล้วจะมีเหตุการณ์อะไรเกิดขึ้นบ้างในอนาคตแพทย์ต้องบอกผลดีและผลเสียของการรักษาว่าเป็นอย่างไร
3. แหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดจะได้มาจากไหน ตามทฤษฎีการได้มาแล้วคือจากไขกระดูก กระแสเลือด และเลือดจากรก

ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิด (donor) มีได้ 2 ประเภทคือ

1. พี่น้อง同胞เดียวกันที่มี เอชแอลเอ ของผู้ให้และผู้ป่วย ตรงกัน 6 ใน 6 ตัว จะได้ผลการรักษาดี
2. บุคคลอื่นที่มีใช้พี่น้อง
 - จะต้องตรวจ เอชแอลเอ ผู้ป่วยให้ตรงกับผู้ให้ 6 ใน 6
 - หลังจากนั้นตรวจ เอชแอลเอ ผู้ป่วยอย่างละเอียด (sub-type) ต่อไปอีก

ขั้นตอนการหาผู้บริจาคที่ไม่ใช่พี่น้อง

ส่งข้อมูล เอชแอลเอ ของผู้ป่วยไปที่ศูนย์ลงทะเบียนเซลล์ต้นกำเนิดแห่งชาติ (National Stem Cell Donor Registry) ของสภากาชาดไทย เพื่อตรวจสอบว่า เอชแอลเอ ผู้ป่วยตรงกับผู้บริจาคหรือไม่โดยตรวจจากฐานข้อมูลในคอมพิวเตอร์ของสภากาชาด ถ้าตรงกันก็สามารถดำเนินการรักษาได้ต่อไปการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดที่กาชาดมีแหล่งเก็บได้ 2 แหล่งคือ

1. ได้จากผู้บริจาคโลหิต โดยสภากาชาดไทยได้ลงทะเบียนผู้ประสงค์บริจาคเซลล์ต้นกำเนิด (National stem cell donor registration) โดยต้องมีคุณสมบัติดังนี้

1. เป็นผู้เคยบริจาคโลหิต 2 ครั้ง ขึ้นไป
2. อายุ 17-40 ปี
3. น้ำหนัก 40 กิโลกรัมขึ้นไป
4. สุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว
5. ไม่มีพฤติกรรมเสี่ยงต่อโรคติดเชื้อ เช่น เอชไอวี ทาง

สภากาชาดจะดำเนินการตรวจเลือด และเก็บข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์เพื่อว่าโรงพยาบาลไหนต้องการจะทำการรักษา โดยแพทย์ผู้ดูแลจะส่งโทรสารมาให้กาชาดตรวจสอบว่า มีผลตรงกันหรือไม่

2. จากเลือดสายสะดือ การเก็บจะต้องได้รับอนุญาตจากมารดา ก่อนและนำส่วนหนึ่งของเลือดมาตรวจ เอชแอลเอ ส่วนที่เหลือจะเก็บแช่แข็งไว้ที่อุณหภูมิ -196°C

ท่านสามารถติดต่อรับการรักษาที่ไหนได้บ้าง

สามารถรับการรักษาได้ที่แพทย์ของโรงพยาบาล โรงเรียนแพทย์

- 4 แห่ง คือ

ผศ.พญ. กลีบไธสง สรรพกิจ	รพ.ศิริราช
รศ.นพ. สุรเดช หงส์อิง	รพ.รามาริบัติ
ผศ.นพ. สามารถ ภคชมา	รพ.รามาริบัติ
รศ.นพ. รัชฎะ ลำกุล	รพ.พระมงกุฎเกล้า
รศ.นพ. ปรีดา วิเศษเศรษฐกุล	รพ.จุฬาลงกรณ์

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากเลือดสายสะดือ (cord blood)

ขั้นตอนคือ เมื่อครบคร้วที่มีลูกเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง และทั้งคุณพ่อและคุณแม่ต้องการจะรักษาด้วยวิธีนี้ต้องวางแผนที่จะดำเนินการวินิจฉัยทารกในครรภ์ก่อนคลอด (prenatal diagnosis) ของน้องผู้ป่วยคนต่อไป เมื่อน้องผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยก่อนคลอดว่าเป็น ปกติ หรือเป็นพาหะ จะให้มารดาดำเนินการคลอดตามปกติแล้วเก็บเลือดจากสายสะดือ (cord blood) สำหรับดำเนินการวิธีปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดต่อไปข้อดีของการปลูกถ่ายจากเลือดสายสะดือ

1. ไม่มีใครจับตัวทั้งแม่และลูก เพราะจะเก็บเลือดจากสายสะดือเมื่อทารกคลอดแล้วและได้ทำการตัดสายสะดือเรียบร้อยแล้ว
2. เลือดที่ได้ปราศจากการปนเปื้อนกับเชื้อไวรัส
3. มีความคุ้มทุนตามหลักเศรษฐศาสตร์
4. มีปฏิกิริยาต่อผู้ป่วย (graft versus host disease หรือ GVHD) น้อย
5. กรณีที่ เอชแอลเอ เหมือนกัน 5 ใน 6 หรือ 6 ใน 6 โอกาสความเข้ากันได้ยากกว่า

ข้อจำกัด

1. มีเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดปริมาณน้อยกว่าการปลูกถ่ายจากไขกระดูก ถ้าผู้ป่วย (พี่) มีน้ำหนักตัวมาก โอกาสเซลล์ที่ใส่เข้าไป (cord blood) จะไม่เพียงพอได้
 2. กรณีที่เซลล์ไม่พอ และเป็นช่วงเวลาที่เม็ดเลือดในผู้ป่วยต่ำอยู่ (ประมาณ 3-4 สัปดาห์) มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่าย เช่นการติดเชื้อ
 3. กรณีที่เซลล์ไม่พอต้องรอให้พี่ให้ (น้อง) โตขึ้นก่อนจึงจะทำซ้ำโดยใช้ไขกระดูกจากน้อง
- ขั้นตอนการทำเมื่อตรวจวินิจฉัยก่อนคลอดว่าน้องที่จะคลอดไม่เป็นโรคธาลัสซีเมีย หลังน้องผู้ป่วยคลอดให้ดำเนินการ
1. ตัดสายสะดือหลังคลอด
 2. น้องที่คลอดมา (ผู้บริจาค) จะได้รับการดูแลโดยกุมารแพทย์ตามปกติ
 3. ขณะที่รอฝังอยู่ในมดลูกของมารดา ดำเนินการเก็บเลือดจาก

สายสะดือโดยวิธีปราศจากเชื้อ (sterile technique) โดยเก็บในถุงที่ใช้สำหรับการให้เลือด

4. นำเลือดที่ได้ส่วนหนึ่งมาตรวจเช็ค เอชแอลเอ และตรวจหาไวรัส
5. เลือดที่เหลือเก็บแช่เย็นที่อุณหภูมิ -196°C ในไนโตรเจนเหลว
6. หาก เอชแอลเอ ตรงกับผู้ป่วยก็ดำเนินการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

สำหรับมารดาที่ประสงค์จะบริจาคเลือดสายสะดือ ให้กับสมาชิกชาติไทย (Nation cord blood bank) มารดาต้องมีคุณสมบัติดังนี้

1. มีสุขภาพแข็งแรง
2. ตรวจโรคติดเชื้อไม่มีผลบวก

ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายจากเลือดสายสะดือ

1. เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงชนิด
 - ไฮโมซัยกัสเบตาธาลัสซีเมีย
 - เบตาธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินอี
2. ผู้ป่วยและผู้บริจาคมี เอชแอลเอ ตรงกัน
3. ผู้ปกครองมีเศรษฐฐานะดี จ่ายค่ารักษาแพงได้หรือเบิกค่ารักษาพยาบาลบางส่วนได้จากราชการหรือที่ทำงาน
4. ผู้ปกครองต้องเข้าใจอย่างดีของโอกาสเสี่ยงของการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด

ปัจจัยที่มีผลต่อการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดซึ่ง คณะแพทย์จากประเทศอิตาลีได้เสนอแยกประเภทไว้ (Pesaro classification) มี 3 ปัจจัยคือ ดัชนีมารมากกว่า 2 ซม. ดัชนีพังผืดและการให้ยาขับเหล็กสม่ำเสมอ ดังแสดงในตาราง

ประเภท	ดัชนีมาร > 2 ซม.	ดัชนีมังพืด	ให้ยาขับเหล็กสม่ำเสมอ	ผลการรักษา
1	ไม่มี	ไม่มี	มี	ดีมาก
2	ดัชนีมาร ดัชนีมังพืด ให้ยาขับเหล็กไม่สม่ำเสมอ (มี 2 ใน 3 อย่าง)			ปานกลาง
3	มี	มี	ไม่สม่ำเสมอ	ไม่ดี

ตัวอย่างผู้ป่วยประเภทที่ 1

เป็นผู้ป่วยไฮโมซัยกัส เบตาธาลัสซีเมีย อายุ 6 ปีรักษาโดยการได้รับเลือดให้มีความเข้มข้นสูง (high transfusion) โดยรักษาระดับฮีมาโตคริต (Hct) ประมาณ 30% และให้เลือดสม่ำเสมอจนขาดธาตุเหล็กสม่ำเสมอ ตรวจร่างกายไม่พบตับโตและผลของการตรวจชิ้นเนื้อที่ตับ (liver biopsy) ไม่พบพังผืด ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดจากพี่ซึ่งมี เอชแอลเอ ตรงกัน 6 ใน 6 ผลการรักษาดีมาก ผู้ป่วยหายขาดจากโรค

หมายเหตุ จากการประชุมวันธาลัสซีเมียโลก 29 เมษายน 2550 ณ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล นพ.กิตติ ต่อจรัส ผู้ถอดเทปวีดิทัศน์

เอกสารอ่านเพิ่มเติม

1. ผศ.พญ.กสิณโสภ สรรพกิจ **"ข้อควรรู้เกี่ยวกับการปลูกถ่ายไขกระดูก"** จุลสารชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ปีที่ 14 ฉบับที่ 2 ประจำเดือนกันยายน - ธันวาคม 2548 หน้า 15-16.
2. รศ.นพ.สุรเดช หงส์อิง **"สเต็มเซลล์กับธาลัสซีเมีย"** จุลสารชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ปีที่ 14 ฉบับที่ 2 ประจำเดือนกันยายน - ธันวาคม 2548 หน้า 16-17.
3. ศ.เกียรติคุณ นพ. วินัย สุวดี **"การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่รพ.ศิริราช"** จุลสารชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ปีที่ 15 ฉบับที่ 3 ประจำเดือนกันยายน - ธันวาคม 2549 หน้า 8-9.

Stem Cell Transplant

ผศ. พ.ญ. กลีบไสย สรรพกิจ รศ. นพ. สุรเดช หงส์อิง รศ. นพ. ปรีดา วัฒนชัยเศรษฐกุล

จากการประชุมสัมมนาวิชาการธาลัสซีเมียแห่งชาติ ครั้งที่ 14 ประจำปี 2551 วันที่ 25 - 27 มิถุนายน 2551 ณ โรงแรมมิราเคิลแกรนด์คอนเวนชั่น วิทยาการจากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล รพ.จุฬาลงกรณ์ และรพ.รามาธิบดี ได้มาบรรยายเรื่อง “การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell transplant)” ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียโดยมีเนื้อหาโดยสรุปดังนี้

1. จำนวนผู้ป่วยที่รักษาทั้งหมด 221 รายแบ่งตามชนิดของผู้ป่วยและสถาบันดังนี้

ชนิดผู้ป่วย	รพ.ศิริราช	รพ.จุฬา	รพ.รามา
เบต้าธาลัสซีเมีย/ฮีโมโกลบิน อี	58	54	52
ฮีโมซัยกัสเบต้าธาลัสซีเมีย	19	7	19
ฮีโมซัยกัสแอลฟาธาลัสซีเมีย	1	-	-
ฮีโมโกลบิน อี เอ็ม บาร์ท	-	1	-
รวม	78	62	71

2. ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดที่เป็นพี่น้องกับผู้ป่วย (matched sibling donor, MSD) ของ รพ.ศิริราช จุฬา และรามา พบร้อยละ 89, 58 และ 53 ตามลำดับ

3. แหล่งของเซลล์ต้นกำเนิด

	รพ.ศิริราช	รพ.จุฬา	รพ.รามา
ไขกระดูก (bone marrow)	68	42	46
เลือด (peripheral blood)	2	9	18
สายสะดือ (cord blood)	17	11	7
รวม	87	62	71

4. อัตราการรอดชีวิต

	รพ.ศิริราช	รพ.จุฬา	รพ.รามา
อัตราการรอดชีวิตรวม (over all survival)	85.2%	95%	96%
อัตราการรอดชีวิตที่ไม่เป็นธาลัสซีเมีย (thalassemia free survival)	80%	89%	81%

สรุป

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาผู้ป่วยให้หายขาดจากโรคธาลัสซีเมีย มีการรักษาด้วยวิธีนี้ 221 ราย อัตราการรอดชีวิตโดยรวมอยู่ระหว่าง ร้อยละ 85.2 - 96.0 และอัตราการรอดชีวิตโดยไม่โรคธาลัสซีเมียอยู่ระหว่าง ร้อยละ 80.3 - 89.0 เซลล์ต้นกำเนิดที่ใช้ส่วนใหญ่ได้จากไขกระดูก ร้อยละ 71

ผู้สรุปการประชุม: รศ.นพ.กิตติ ต่อจรัส