

ไข้หวัดมรณะ (Deadly Flu)

สุรางค์รัตน์ ศรีสุรพานนท์

Surangrat Srisurapanon

ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Pathology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

บทคัดย่อ

เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิด A เป็นสาเหตุของการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ในสัตว์ปีกคน หมู ม้า ปลา วาฬ แมวน้ำ สัตว์ปีกจำพวกนกสามารถติดเชื้อไวรัสชนิดนี้ได้ทุกสายพันธุ์ แต่สายพันธุ์ที่ระบาดและก่อโรครุนแรง คือ เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H5 และ H7 ตั้งแต่ปลายปี 2546 พบว่ามีการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H5N1 อย่างรุนแรง และ กว้างขวาง เชื้อไวรัส สามารถติดเชื้อข้ามจากสัตว์ชนิดหนึ่งไปยังสัตว์อีกชนิดหนึ่ง เช่น แมว หมู เสือ เสือดำ โดยทั่วไปสัตว์เหล่านี้ยากต่อการติดเชื้อไวรัส และมีการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H5N1 จากสัตว์ปีกสู่คนโดยตรง อัตราการตายสูง พบทั้งในประเทศไทย และเวียดนาม แต่การติดเชื้อจากคนสู่คน ยังไม่มีหลักฐานแน่ชัด เนื่องจากเกรงว่าเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H5N1 จะเป็นสาเหตุของการระบาดครั้งใหญ่ จึงได้มีการพัฒนาวัคซีนที่มีความจำเพาะต่อไวรัสสายพันธุ์ H5N1 แม้ว่าการระบาดครั้งรุนแรงของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่จะทำนายล่วงหน้าไม่ได้ แต่ความรู้ความเข้าใจ การเฝ้าระวังโรค และการเตรียมพร้อมในการ ควบคุมการระบาด อาจช่วยป้องกันการระบาดครั้งใหญ่ของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดนี้ได้

คำสำคัญ: ไวรัสไข้หวัดใหญ่ การติดเชื้อจากสัตว์สู่คน ไข้หวัดนก ไข้หวัดหมู ไวรัสสายพันธุ์ H5N1 การระบาด การติดต่อ วัคซีน

ABSTRACT

Influenza A viruses are the cause of avian influenza and also are a major cause of influenza in humans. Influenza A occurs in pigs, horses, and certain marine mammals (whales and seals). All known subtypes of influenza A can be found in birds, but only subtypes H5 and H7 have caused severe outbreaks of disease in bird populations (known as highly pathogenic avian influenza [HPAI]). In 2003, an outbreak of H5N1 avian influenza started in Asia and spread in domestic poultry farms at an unprecedented rate. The virus has shown an ability to jump species, infecting cats, pigs, tigers, and leopards which generally have not been considered susceptible to influenza A. To date, human cases with highly fatal rate linked to an outbreak of H5N1 in poultry have been reported in Vietnam and Thailand. Sustained person-to-person transmission has not occurred although a suspected person-to-person transmission in a family cluster, thought to be an isolated event, occurred in Thailand in fall 2004. Because of concerns about the pandemic potential of H5N1, candidate vaccines based on the prototype seed strain were developed. Although the timing of influenza pandemic cannot be predicted, improved understanding, good surveillance and response capacity might make future pandemic preventable.

Keywords : influenza, zoonosis, avian flu, swine flu, subtype H5N1, pandemic, transmission, vaccine

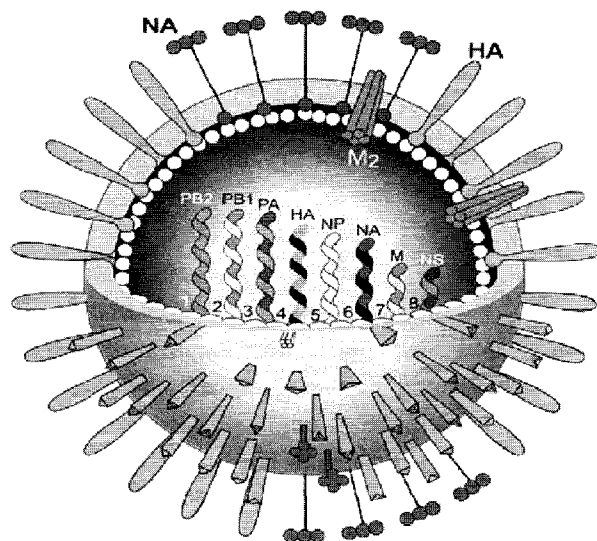
ไข้หวัดมรณะ

ไข้หวัดใหญ่ (Influenza) หรือ Flu เป็นโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน (upper respiratory infection) อาการรุนแรงกว่าไข้หวัดธรรมดา คือ ทางเดินหายใจอักเสบ ไอ เจ็บคอ คัดจมูก มีไข้ ปวดหัว ปวดเมื่อย ส่วนใหญ่ไม่ก่อให้เกิดโรครุนแรง เชื้อที่ก่อโรครุนแรงมักมีการติดเชื้อในปอด สาเหตุเกิดจากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (influenza virus) การติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่พบในคนตั้งแต่สมัยก่อนคริสตกาล ในอดีต(ก่อนสงครามโลกครั้งที่1) ไม่เคยตระหนักว่าเชื้อไข้หวัดใหญ่จะมีการระบาดอย่างรุนแรง กว้างขวาง และก่อให้เกิดความหายนะแก่มนุษยชาติได้ แต่ภายหลังจากการระบาดครั้งใหญ่ในปี พ.ศ. 2461 (Spain Flu) ซึ่งประมาณว่ามีคนตายจากการติดเชื้อไวรัสนี้มากกว่า 20 ล้านคน ทำให้ผู้คนเริ่มตระหนักว่าเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ สามารถแพร่ระบาดได้อย่างรวดเร็ว และมีความรุนแรงของการก่อโรคในระดับต่างๆ นอกจากนี้ยังพบว่ามีการระบาดของไข้หวัดในสัตว์เลี้ยงชนิดต่างๆ และมีการระบาดจากสัตว์สู่คน (zoonosis)

เชื้อไวรัสที่ติดเชื้อจากสัตว์สู่คนมักก่อโรครุนแรง ระบาดได้ กว้างขวาง เพื่อเป็นการเฝ้าระวังโรค ในปี พ.ศ. 2490 องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้สร้างเครือข่ายในการเฝ้าระวังและศึกษาเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ต่างๆ ขึ้นทั่วโลก

ลักษณะทางไวรัสวิทยาของเชื้อไข้หวัดใหญ่

เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ เป็น envelope virus มีรูปร่างหลายแบบ ค่อนข้างกลมหรือเป็นสาย (filament) ขนาดประมาณ 120 นาโนเมตร จัดอยู่ใน family Orthomyxoviridae เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่พบส่วนมากเป็น Influenza A ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดการระบาดครั้งสำคัญทั้งในคนและสัตว์ แต่ influenza B พบในคนเท่านั้น อาการไม่รุนแรง ส่วน influenza C พบในคนและหมู อาการไม่รุนแรง เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ ชนิด Influenza A และ B มีจีโนมเป็น RNA ทั้งหมด 8 segment (รูปที่ 1) ส่วน Influenza C มี RNA 7 segment ซึ่งสร้างโปรตีนชนิดต่างๆ (ตารางที่1) ที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิตของเชื้อไวรัส²



(www.vetscite.org)

รูปที่ 1. ไวรัสไข้หวัดใหญ่ ชนิด influenza A แสดงจีโนมที่เป็น RNA 8 ชิ้นส่วน บริเวณผิวรอบนอกของไวรัส มีโปรตีนสำคัญ 3 ชนิด คือ hemagglutinin (HA หรือ H), neuraminidase (NA หรือ N) และ M2 ซึ่งเป็น ion channel³

ตารางที่ 1 จีโนมและ โปรตีนชนิดต่างๆ ของเชื้อไวรัส ไข้หวัดใหญ่ ชนิด A²

จีโนม (RNA)	โปรตีน	จำนวนกรดอะมิโน	การทำหน้าที่
1	PB2	759	Cap binding, endonuclease
2	PB	1757	RNA polymerase
3	PA	716	RNA polymerase subunit, proteolysis
4	HA	560	Attachment to receptors, fusion of membrane
5	NP	498	Structural component of RNP, nuclear import of RNA
6	NA	450	NA/sialidase activity, release of virus
7	M1	252	Structural protein, nuclear export of RNA
	M2	96	Ion channel
8	NS1	230	IFN antagonist, possible role inn viral gene expression
	NS2 (NEP)	121	Nuclear export factor

การจำแนกชนิดของเชื้อไวรัสไข้หวัด

เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ แบ่งเป็น 3 ชนิด (type) ตามความแตกต่างของโปรตีนชนิด matrix protein (M1) และ structural protein nucleoprotein (NP) คือ Influenza A, B และ C สำหรับ Influenza A มีการแบ่งสายพันธุ์ย่อย (subtype) โดยอาศัยความแตกต่างของโปรตีน hemagglutinin (HA) และ neuraminidase (NA) ปัจจุบันพบ HA มี 16 สายพันธุ์ย่อย คือ H1 ถึง H16 ส่วน neuraminidase มี 9 สายพันธุ์ย่อย คือ N1-N9 ซึ่งแต่ละสายพันธุ์ย่อยจะก่อให้เกิดการติดเชื้อในสัตว์ต่างชนิดกัน (host range restriction) ในสัตว์ปีก (avian influenza) โดยเฉพาะนกน้ำ (waterfowl) มีการติดเชื้อทุกสายพันธุ์ย่อยของ H1-H16 และ N1-N9 ซึ่งในสายพันธุ์ย่อยเหล่านี้ โปรตีน HA ของแต่ละสายพันธุ์ย่อยมีความแตกต่างกันประมาณ 30% โปรตีนนี้มีส่วนของไวรัสที่ยื่นไปเกาะ (binding site) ติดกับตัวรับ (receptor) บนผิวเซลล์ของ host การที่ไวรัสจะเข้าเซลล์ได้ HA จะต้องจับได้กับ receptor และต้องถูกตัดออกเป็น HA1 กับ HA2 ที่บริเวณที่เป็นรอยต่อ (cleavage site) การเรียง

ตัวของกรดอะมิโน ในบริเวณที่เป็น binding site และ cleavage site ของไวรัส จึงเป็นตัวกำหนด ชนิดของ host และความรุนแรงในการก่อโรค

การอุบัติใหม่ของไข้หวัดใหญ่

ปัจจุบัน การระบาดของโรคติดเชื้อชนิดใหม่ๆ หรือ การระบาดซ้ำของโรคติดเชื้อที่เคยระบาดแล้ว มีเกิดขึ้นทั่วโลกเป็นระยะๆ ทั้งนี้เนื่องจากสาเหตุต่างๆ เช่น การเปลี่ยนแปลงของลม ฟ้า อากาศ การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมความเป็นอยู่ของมนุษย์ สัตว์ หรือ การเปลี่ยนแปลงของตัวเชื้อที่ทำให้เกิดโรค เช่น เชื้อไวรัส ในกรณีของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ เชื้อนี้มีอยู่ในนกน้ำ และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดต่างๆ มานานมาก สัตว์เหล่านี้เป็นแหล่งสะสมและเกิดวิวัฒนาการของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ จึงมีการระบาดครั้งใหญ่เป็นระยะๆ ทั้งการระบาดจากสัตว์สู่สัตว์ และการระบาดจากสัตว์สู่คน ซึ่งในกรณีหลังจะก่อให้เกิดการระบาดครั้งใหญ่และก่อโรครุนแรง

ไข้หวัดนก

ตามประวัติศาสตร์การแพทย์ ไข้หวัดนกพบครั้งแรกในโลกเมื่อประมาณ 100 ปีมาแล้ว ในประเทศ "อิตาลี" เป็นการระบาดในหมู่นกเป็ดป่าโดยเชื้อไวรัส "influenza A" จึงเรียกว่า ไวรัสไข้หวัดนก (avian influenza) ในนกน้ำ (waterfowl) ชนิดต่างๆ จะมีความต้านทานต่อเชื้อไข้หวัดนกได้ดี⁴ เนื่องจากการติดเชื้อในทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract) นกเหล่านี้จะมีอาการเล็กน้อย หรือไม่มีอาการ แต่เชื้อไข้หวัดนกจะถูกขับถ่ายออกพร้อมกับมูลนก นกน้ำจึงเป็นทั้งแหล่งสะสมเชื้อ และเป็นพาหะนำเชื้อไวรัสไข้หวัดนก ทำให้เชื้อแพร่กระจายไปสู่สิ่งแวดล้อม และสู่สัตว์ปีกที่เลี้ยงไว้ในปศุสัตว์ สัตว์ปีกชนิดอื่นๆ จะมีความไวต่อการได้รับเชื้อไวรัสไข้หวัดนกต่างกัน อาการติดเชื้อของสัตว์ปีกในปศุสัตว์ (poultry) จะแตกต่างกัน ตั้งแต่มีอาการน้อย ซึม ขนยุ่ง ไม่กินอาหาร กระหายน้ำ ไม่วางไข่ ท้องเสีย รอบตาบวม และตายในเวลารวดเร็ว ทั้งนี้ขึ้นกับสายพันธุ์ (strain) ของไวรัสไข้หวัดนก และ ขึ้นกับสายพันธุ์ (species) ของสัตว์ปีกที่ติดเชื้อ ปริมาณของเชื้อที่ได้รับและอายุของสัตว์

ในอดีต การระบาดของไวรัสไข้หวัดนกในสัตว์ปีกเรียกว่า โรคห่าของสัตว์ปีก (fowl plague) ซึ่งใช้เรียกเฉพาะการระบาดที่เกิดจากเชื้อไวรัสไข้หวัดสายพันธุ์ H7 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ก่อโรครุนแรง ทำให้สัตว์ปีกตายเป็นจำนวนมากจากการเฝ้าระวังการระบาดของไข้หวัดนกพบว่าเชื้อไข้หวัดนกส่วนมากที่พบเป็นเชื้อที่ไม่ก่อโรค (non-pathogenic) สัตว์ที่ติดเชื้อไม่แสดงอาการ หรือมีอาการเล็กน้อยเช่น ขนยุ่งและวางไข่ลดลง ส่วนเชื้อที่ก่อโรครุนแรง (highly pathogenic avian influenza หรือ HPAI) สัตว์ปีกที่ติดเชื้อจะตายอย่างรวดเร็ว อัตราการตาย 100 % เชื้อไวรัสที่ก่อโรครุนแรงที่พบอยู่ในสายพันธุ์ย่อย H5 และ H7^{5,6} ในระหว่างการระบาดจะตรวจพบเชื้อไวรัสสายพันธุ์ H4 และ H10 บ้าง แต่พบว่าไม่ก่อโรครุนแรง ในการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ การระบาดแต่ละครั้ง หากเกิดขึ้นเป็นเวลานาน เชื้อไวรัสจะมีการกลายพันธุ์ (mutation) จากสายพันธุ์ที่ก่อโรคไม่รุนแรง (low

pathogenicity) กลายเป็นสายพันธุ์ที่ก่อโรครุนแรง (high pathogenicity) ซึ่งความรุนแรงในการก่อโรคมีความสัมพันธ์กับชนิดของ hemagglutinin (HA) และ ชนิดของกรดอะมิโนที่ cleavage site ในนกน้ำ การกลายพันธุ์ของไวรัสส่วนที่เป็น HA gene มีน้อยมาก เมื่อเปรียบเทียบกับไวรัสชนิดเดียวกันในสัตว์อื่นๆ แสดงว่านกน้ำมีการติดเชื้อไวรัสและเกิดวิวัฒนาการของเชื้อไวรัสในนกน้ำมาอย่างยาวนานหลายศตวรรษ⁴

ในระยะ 20-30 ปี ที่ผ่านมามีการระบาดของไข้หวัดนกในทุกทวีปทั่วโลกหลายครั้งเช่น

ปีพ.ศ.2526-2527 ในประเทศอเมริกา มีการระบาดของไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N2 หลังจากการระบาดอย่างต่อเนื่องนาน 6 เดือน พบว่าเชื้อไวรัสมีการกลายพันธุ์เป็นสายพันธุ์ที่ก่อโรครุนแรง

ปีพ.ศ.2535-2538 ในประเทศเม็กซิโก พบการระบาดของไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N2 เนื่องจากการระบาดที่ยาวนานเกือบ 3 ปี เชื้อไข้หวัดนกได้การกลายพันธุ์เป็นสายพันธุ์ที่ก่อโรครุนแรง (fetal form)⁷

ปีพ.ศ.2542-2543 ในประเทศอิตาลี มีการระบาดของไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N1 ซึ่งระบาดนาน 9 เดือน เชื้อไวรัสจึงมีการกลายพันธุ์เป็นสายพันธุ์ก่อโรครุนแรง (highly pathogenic virus)⁸

ปี พ.ศ. 2546 เชื้อไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N7 ระบาดในประเทศเนเธอร์แลนด์ ในครั้งนั้นมีการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดนกจากสัตว์ปีกสู่คน เป็นเหตุให้มีคนติดเชื้อ 89 คน ส่วนมากมีอาการ ไข้หวัด คออักเสบ (conjunctivitis) และสัตว์แพทย์ติดเชื้อจากสัตว์ปีกเสียชีวิต 1 ราย⁹

ในทวีปเอเชีย มีการระบาดของไข้หวัดนกหลายครั้ง ส่วนใหญ่เริ่มต้นจาก ประเทศจีน และฮ่องกง เนื่องจากมีการเลี้ยงหมูและเป็ด/ไก่/ปลาไว้ด้วยกัน และเลี้ยงไว้ในบริเวณที่อยู่อาศัย ทำให้ไวรัสไข้หวัดใหญ่ของหมู คน และสัตว์ปีกแพร่กระจายอยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่หมูจะติดเชื้อไวรัสมากกว่า 1 สายพันธุ์ในขณะเดียวกัน การติดเชื้อในลักษณะนี้ทำให้เกิดลูกผสมของไวรัส 2 สายพันธุ์ โดยนำเอาสารพันธุกรรมจากไวรัส

ทั้งสองสายพันธุ์ไปสอดประสานไว้ซึ่งกันและกัน (recombination)¹⁰ ทำให้จีนมีการพบไวรัสไข้หวัดใหญ่ สายพันธุ์ใหม่ๆ ในหมู ในเป็ด และสัตว์ปีกอื่นๆ^{11,12}

ปีพ.ศ. 2540 ไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 ได้ข้ามจากสัตว์มาติดคนเป็นครั้งแรกในเขตบริหารพิเศษ "ฮ่องกง" ของจีนมีผู้ติดเชื้อไข้หวัดนก 18 ราย และมีผู้เสียชีวิตอีก 6 ราย¹³ ทั้งผู้ติดเชื้อและเสียชีวิตอาศัยอยู่ในเขตที่มีประชากรอาศัยหนาแน่นและในจำนวนดังกล่าว มี 9 ราย เป็นเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี ต่อมาในปี พ.ศ. 2546 ไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 กลับมาระบาดในฮ่องกง ระลอกใหม่นี้คร่าชีวิตพ่อ-ลูกชาวฮ่องกงไป 2 ราย

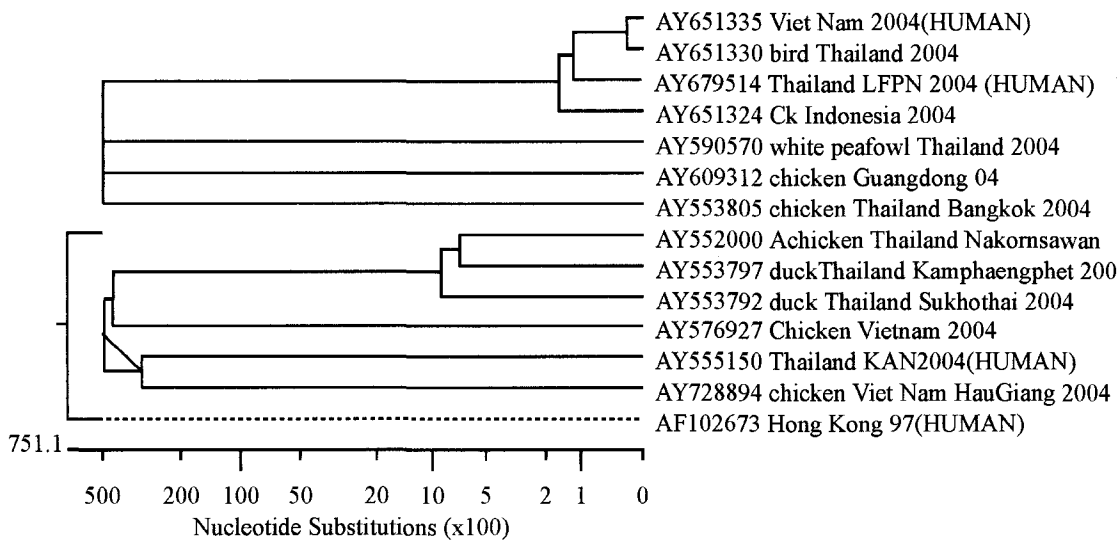
ปี พ.ศ. 2542 ในฮ่องกง มีการระบาดของไข้หวัดนกสายพันธุ์ H9N2 มีการติดเชื้อจากสัตว์ปีกมาสู่คน 2 ราย แต่ไม่มีผู้เสียชีวิต¹⁴

ปลายปี พ.ศ. 2546 มีการระบาดของไข้หวัดนกในประเทศต่างๆ ในเอเชีย เช่น เวียดนาม เกาหลีใต้ ญี่ปุ่น ไทย กัมพูชา ลาว อินโดนีเซีย จีน เป็นการระบาดของไข้หวัดนกที่รุนแรง และกว้างขวางชนิดที่ไม่เคยเกิดขึ้นมาก่อน ซึ่งไวรัสไข้หวัดนกที่ระบาดในประเทศเหล่านี้เป็นสายพันธุ์ H5N1 ส่วนในประเทศได้หวั่นมีการระบาดของเชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N2 ในปากีสถานมีการระบาดของไวรัสไข้หวัด

นกเป็นสายพันธุ์ที่แตกต่างจากประเทศอื่นๆ คือ เป็นสายพันธุ์ H7 และ H9 การระบาดครั้งนี้พบว่า เชื้อไวรัส ไข้หวัดนกทุกสายพันธุ์ล้วนก่อโรครุนแรงในสัตว์ปีก ทำให้สัตว์ปีกเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว มีการติดเชื้อของสัตว์ปีก หลายๆ ชนิดเช่น เป็ด ไก่ ห่าน นกกระจอกเทศ ไก่ นกกระทาเหยี่ยว และนกชนิดต่างๆ อัตราการตาย 100% การระบาดครั้งนี้ ไวรัสสามารถติดเชื้อข้ามสายพันธุ์จากสัตว์ปีกมาสู่คนได้โดยตรง (รูปที่ 2) การแพร่ระบาดของโรคไข้หวัดนกมาสู่คน พบใน 2 ประเทศคือ เวียดนามและไทย องค์การอนามัยโลก รายงานว่ามีผู้ติดเชื้อ H5N1 จำนวน 69 คน ตาย 46 คน เป็นชาวเวียดนาม 33 คน ไทย 12 คน และกัมพูชา 1 คน

การติดเชื้อไข้หวัดนกในสัตว์ข้ามสายพันธุ์ (Interspecies transmission)

เชื้อไข้หวัดนก นอกจากจะระบาดในสัตว์ปีกแล้วยังพบการระบาดในแมวน้ำ ปลา วาฬ ม้า หมู และคน¹⁵ การที่คนสามารถติดเชื้อได้ทั้งไข้หวัดนกและไข้หวัดคน¹⁶ ก่อให้เกิดความกังวลว่า เชื้อไวรัสของสองสายพันธุ์จะมีการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมระหว่างกัน (gene reassortment) ในเซลล์เดียวกัน เกิดไวรัสลูกผสม หรืออาจมีการกลายพันธุ์



รูปที่ 2 Phylogenetic tree ของเชื้อไวรัสไข้หวัดนกชนิด H5N1 ที่แยกได้จากผู้ติดเชื้อชาวไทย เวียดนาม และฮ่องกง เปรียบเทียบกับสัตว์ปีกที่ติดเชื้อในประเทศไทย (หมายเลข AF และ AY เป็น accession number ของเชื้อไวรัสที่สืบค้นจากฐานข้อมูลของ GenBank)

ชนิด genetic shift กลายเป็นไวรัสสายพันธุ์ใหม่ ถ้าสายพันธุ์ใหม่ที่เกิดขึ้นสามารถติดต่อจากคนสู่คน (human to human transmission) เชื้อไวรัสเหล่านี้สามารถก่อให้เกิดการระบาดครั้งใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ในคน

เชื้อไข้หวัดนกในคนพบตั้งแต่ พ.ศ. 2542 มีการระบาดของไข้หวัดนกจากสัตว์ปีกมาสู่คน พบว่าเป็นสายพันธุ์ H5N1 ที่ก่อโรครุนแรงและสามารถติดต่อโดยตรงจากสัตว์ปีกที่ติดเชื้อมาได้ จากการระบาดของเชื้อไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 ตั้งแต่ปลายปี พ.ศ. 2546 พบว่ามีคนติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์นี้ทุกรอบของการระบาดในสัตว์ปีก ทั้งในไทยและเวียดนาม จำนวนผู้ติดเชื้อมีเพิ่มขึ้น อัตราการตายสูง (ประมาณ 75%) ไข้หวัดนกสายพันธุ์ชนิด H5 ที่ก่อโรครุนแรงโปรตีนส่วนเปลือก (HA) มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 350 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เป็นรอยต่อระหว่าง HA1 และ HA2 เป็นกรดอะมิโนชนิด arginine (R) (รูปที่ 3) มีประจุเป็นบวก และอยู่บนผิวของโปรตีน HA ทำให้ถูกตัดได้ง่ายโดยเอนไซม์ protease ที่มีอยู่ในเซลล์ของเยื่อทางเดินหายใจและปอด¹⁷ เชื้อไข้หวัดนกจึงสามารถเข้าสู่เซลล์ได้¹⁶

ดังนั้น กรดอะมิโนที่บริเวณรอยต่อที่เป็น basic amino acid และ carbohydrate side chain จึงเป็นตัวกำหนดความยากง่ายในการตัด HA ให้เป็น HA1 และ HA2 โปรตีนชนิด HA จึงมีบทบาททั้งในด้านการเลือกเกาะกับเซลล์ของ host และบ่งชี้ถึงความรุนแรงในการก่อโรค (pathogenicity) จากการเปรียบเทียบการเรียงตัวของกรดอะมิโนในโปรตีนชนิด HA พบว่าเชื้อที่ก่อโรครุนแรงและติดเชื้อมาสายพันธุ์ได้ เช่น H5 และ H7 จะมี glycosylation site เพิ่มขึ้น¹⁸ นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของโปรตีน NA ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ย่อย neuraminic หรือ sialic acid ที่ผิวเซลล์ของ host ก็เป็นปัจจัยหนึ่งในการกำหนดความรุนแรงของการก่อโรค¹⁹ การขาดหายไปของกรดอะมิโน 19-20 ตัว (รูปที่ 4) ทำให้โครงสร้างรูปสามมิติของเอนไซม์นี้มีที่ก้านสั้นลง²⁰ ส่งผลต่อการเข้าสู่เซลล์ของเชื้อไวรัส นอกจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว ยังมีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนในโปรตีนที่สร้างจากยีนของ NS1 ก็คือกรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 92 มีการเปลี่ยนแปลงจาก glutamic acid เป็น aspartic acid ซึ่งทำให้เชื้อไวรัสสามารถต่อต้าน antiviral cytokine คือ มีคุณสมบัติเป็น interferon inhibitor ดังนั้น ไวรัสสายพันธุ์ H5N1 จึงสามารถ

HA gene cleavage site

28 Sequences		340	350	360	37		
LPAI	Chicken_Mexico_31381_Avilab_94 (H5N2) LP	TGLRNV	---	RETR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Chicken_Scotland_59 (H5N1) HPAI	TGLRNV	---	RKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
HPAI	Chicken_Queretaro_14588-19_95 (H5N2) HP	TGLRNV	---	RKRK	TEGLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Tern_South_Africa_61 (H5N3) HPAI	TGLRNV	PQRE	TRRQ	KRGLFGA	IAGPI	EGGWQ
96	Goose_Guangdong_1_96	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Goose_Guangdong_3_97	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
97	Chicken_HK_258_97	TGLRNV	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Chicken_HK_728_97	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Human_HK_156_97	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Human_HK_483_97	TGLRNV	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
00	Human_HK_485_97	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Duck_HK_ww381_00	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Duck_HK_ww487_00	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Goose_HK_185.3_00	TGLRNT	PQGERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
01	Goose_HK_ww491_00	TGLRNT	PQGERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Chicken_HK_715.5_01	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Chicken_HK_822.1_01	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Chicken_HK_873.3_01	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
03-04	Chicken_HK_891.1_01	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Chicken_HK_FY150_01	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Duck_HK_646.3_01	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Goose_HK_76.1_01	TGLRNT	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
03-04	Duck_China_E319-2_03	TGLRNV	PQRERR	-KR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Chicken_THA_CUK1_04	TGLRNV	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Chicken_THA_CUK2_04	TGLRNV	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Human_Vietnam_1196_04	TGLRNV	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
03-04	Human_THA_2_SP33_04	TGLRNV	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ
	Human_THA_1_KAN1_04	TGLRNV	PQRERR	RRKKR	GLFGA	IAGPI	EGGWQ

รูปที่ 3 การเรียงตัวของกรดอะมิโน ในตำแหน่งที่เป็น cleavage site ของเชื้อไวรัสที่ก่อโรครุนแรง²²

NA gene 20 amino acid deletion

	25 Sequences	50	60	70	80	90
96	Goose Guangdong_1_96	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Goose Guangdong_3_97	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
97	chicken_HK_258_97	SHIIQTWHFPNQPEPCNQSI-----		IFYTEQAASVTLA		
	Chicken_HK_728_97	SHIIQAQWHPNQPEPCNQSI-----		IFYTEQAASVTLA		
	Human_HK_156_97	SHIIQTWHFPNQPEPCNQSI-----		IFYTEQAASVTLA		
	Human_HK_483_97	SHIIQTWHFPNQPEPCNQSI-----		IFYTEQAASVTLA		
	Human_HK_495_97	SHIIQTWHFPNQPEPCNQSI-----		IFYTEQAASVTLA		
00	Duck_HK_wv081_00	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Duck_HK_wv487_00	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Goose_HK_385.5_00	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Goose_HK_wv491_00	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Chicken_HK_715.5_01	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
01	Chicken_HK_873.3_01	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Chicken_HK_FY150_01	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Chicken_HK_822.1_01	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Chicken_HK_891.1_01	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Duck_HK_644.3_01	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Goose_HK_76.1_01	SHSIQTGNQHQAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Duck_China_E319-2_03	SHSIQTRNQHQAEP-----		ISNTNFFTEKAVASVTLA		
03-04	Chicken_THA_CUK1_04	SHSIHTGNQHKAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Chicken_THA_CUK2_04	SHSIHTGNQHKAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Chicken_THA_CUK3_04	SHSIHTGNQHKAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Human_Vietnam_1196_04	SHSIHTGNQHKAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Human_THA_1_KAN1_04	SHSIHTGNQHKAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		
	Human_THA_2_SP23_04	SHSIHTGNQHKAEPCNQSIITYENNTWVNTYVNI	SNTN	FLTEKAVASVTLA		

รูปที่ 4 การเรียงตัวของกรดอะมิโนในโปรตีน NA แสดงตำแหน่งที่ขาดหายไปของกรดอะมิโน 19-20 ตัว ของเชื้อไวรัสที่ก่อโรครุนแรง²²

ติดเชื้อในคน และก่อโรครุนแรง²¹ โปรตีนอีกตัวที่มีบทบาทคือโปรตีน M2 ทำหน้าที่ควบคุม pH โดยควบคุมการเข้าออกของ ion ทำให้ HA สามารถทำงานได้ใน pH ที่เหมาะสม โปรตีน M2 จึงมีบทบาทในการควบคุม การติดเชื้อของเซลล์ และการยึดต่อยาต้านไวรัสชนิด M2 inhibitor เช่น amantadin

โปรตีนทั้ง 4 ชนิด (HA, NA, NS1, M2) เป็นตัวกำหนดความรุนแรงของการก่อโรค ทั้งในคนและสัตว์ชนิดต่างๆ เนื่องจาก ลำดับและชนิดของกรดอะมิโนในโปรตีนเหล่านี้ ถูกควบคุมโดยจีโนมที่เป็น RNA ทำให้การเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์เกิดขึ้นได้ง่าย ไวรัสไข้หวัดใหญ่จึงมีวิวัฒนาการอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง หากเชื้อไวรัสที่ระบาดเป็นสายพันธุ์ที่ไม่เคยมีการระบาดในคน ร่างกายก็จะไม่มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสสายพันธุ์ดังกล่าว คนที่ติดเชื้อหรือสัมผัสโรคเช่น คนงานที่ทำลายไก่เพื่อควบคุมการระบาด จึงพบแอนติบอดีต่อไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5 ซึ่งพบประมาณ 3 % ของคนงานที่ทำลายไก่ ในคนที่ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์นี้พบว่าไม่มีการแพร่กระจายไปสู่คนอื่น (dead-end transmission)

เชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์อื่นๆ นับตั้งแต่ปี พ.ศ.2542 ที่มีการระบาดของไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1 แล้ว ยังมีไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์อื่นที่สามารถติดต่อกันจากสัตว์สู่คน เช่น เชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N2 ในสัตว์ปีก ที่มีการระบาดในประเทศสหรัฐอเมริกา 2 ครั้ง คือ พ.ศ. 2545 และ พ.ศ.2546 โดยในแต่ละครั้งมีผู้ติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์นี้ 1 คน (รวม 2 คน)²³ เชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N7 ที่ระบาดในสัตว์ปีกที่ประเทศเนเธอร์แลนด์ ในปี พ.ศ. 2546 ทำให้มีผู้ติดเชื้อไวรัสนี้ 89 คน ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้เลี้ยงสัตว์ปีก ลักษณะพิเศษของสายพันธุ์นี้ คือ มีการติดเชื้อของเยื่อลูกตา ทำให้ตาแดงและมีสัตว์แพทย์ตาย 1 คน⁹ เชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H7N3 ที่พบในแคนาดา ในปี พ.ศ. 2547 ทำให้ผู้เลี้ยงสัตว์ปีกติดเชื้อ 2 คน²⁴ เชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H9N2 ที่ระบาดในฮ่องกง ในปี พ.ศ. 2546 ทำให้เด็กที่ติดเชื้อตาย 1 คน²⁵ เชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H10N7 ที่พบในอียิปต์ ทำให้เด็กเล็ก 2 คนติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์นี้²⁶ เนื่องจากความแตกต่างของตัวรับเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ (receptor) ซึ่งในคนเป็น N-acetyl neuraminic acid-2, 6-galactose linkage (NeuAc2,6 Gal) ในขณะที่สัตว์ปีก มีตัวรับไข้หวัดนก เป็นชนิด N-acetyl

neuraminic acid -2, 3-galactose linkage (NeuAc2,3Gal) ความแตกต่างนี้ทำให้เชื้อไวรัสไข้หวัดนกจับกับตัวรับเชื้อไข้หวัดในคนได้ไม่ดี^{27,28} ทำให้การแพร่กระจายของเชื้อไข้หวัดนกจากสัตว์ปีกมาสู่คนมีโอกาสดำเนินขึ้นน้อยมาก อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อไวรัส ไข้หวัดนกในคนที่ไม่ได้สัมผัสใกล้ชิดกับสัตว์ปีกยังไม่มีหลักฐานแน่ชัด

การติดเชื้อไข้หวัดนกในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดอื่นๆ

เชื้อไข้หวัดในหมู (swine influenza) ก่อให้เกิดการติดเชื้อในทางเดินหายใจ ทำให้หมูมีอาการ ไข้ ไอ มีน้ำมูก เชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุคือ influenza A สายพันธุ์ H1N1, H3N2, H1N7 ในปี พ.ศ.2545-2546 เริ่มพบ H5N1 และ H9N2 ในอดีต หมูส่วนใหญ่ติดเชื้อ สายพันธุ์ H1N1 ซึ่งเรียกว่า classical swine influenza ในปี พ.ศ. 2541 มีการศึกษาลำดับของ base ใน phylogenetic tree ของไข้หวัดหมูสายพันธุ์ H3N2 พบว่า เชื้อไวรัสนี้เป็นสายพันธุ์ลูกผสมของเชื้อไข้หวัดใหญ่ 3 สายพันธุ์ (triple reassortants) คือ จีโนมจากไข้หวัดนก (PA, PB2) จีโนมจากไข้หวัดหมู (M, NP, NS) และจีโนมจากไข้หวัดใหญ่ของชน (HA, NA, PB1)²⁹ ไวรัสลูกผสมพบในหมูมากกว่าสัตว์อื่นๆ³⁰⁻³² และเป็นต้นเหตุของการเกิดการระบาดครั้งใหญ่ เช่น Asian flu และ Hong Kong flu

ไข้หวัดหมูสามารถติดต่อกันได้ในคนและในหมู เช่น Spain flu ที่เกิดจากเชื้อไวรัส H1N1 และ Hong Kong flu ที่เกิดจากเชื้อ H3N2 ซึ่งสายพันธุ์เหล่านี้ยังมีการแพร่กระจายอยู่ในหมู เชื้อไวรัสสายพันธุ์อื่น เช่น H4N6 พบในหมูที่เลี้ยงในทวีปอเมริกาเหนือ คาดว่าติดเชื้อจากเป็ด หมูที่ติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ใหม่ๆ มักพบในประเทศจีน ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของการระบาด จากการเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อไวรัสนี้ ในปี พ.ศ.2546 ในจีน โดยนักวิจัยจาก China's Harbin Veterinary Research Institute รายงานว่า พบการติดเชื้อไวรัสสายพันธุ์ A /swine / Shandong /1/2003 (H9N2) ในหมู แต่จากการเปรียบเทียบจีโนมพบว่ามีความแตกต่างจาก H9N2 ที่ติดเชื้อในคน A/Hongkong/1074/99 (H9N2)³³ การพบเชื้อ H5N1 และ H9N2 ในหมูทำให้นักวิทยาศาสตร์มีความกังวล

อย่างมากว่า หมูจะเป็นตัวกลางและตัวการในการระบาดของเชื้อไวรัส H5N1 หรือ H9N2 ทำให้เกิดการระบาดครั้งใหญ่ของไข้หวัดใหญ่ในคน เนื่องจากหมูเป็น mixing vessel คือ หมูสามารถติดเชื้อไข้หวัดนกและไข้หวัดคนได้ ไวรัสจะมี วิวัฒนาการในหมูจนสามารถติดเชื้อมาสู่คน (interspecies transmission)³⁴ จากการศึกษาในคนที่เลี้ยงหมู มีการติดเชื้อไข้หวัดหมู โดยมีการตรวจพบ antibody ต่อ ไข้หวัดหมู (swine flu) ในปี พ.ศ.2536 ที่ประเทศเนเธอร์แลนด์ มีรายงานว่ามีการ พบไข้หวัดสายพันธุ์ H3N2 ในหมู ซึ่งแพร่กระจายมาจากสัตว์ปีก แต่กลไกที่ไวรัสในสัตว์ปีกสามารถแพร่กระจายอยู่ในหมู ยังไม่ทราบแน่ชัด³⁵ แต่จากหลักฐานพบว่า การวิวัฒนาการของเชื้อไวรัสต้องใช้เวลานานหลายปี³⁶ การติด เชื้อ ไข้หวัดนกในหมูเกิดขึ้นได้ง่ายกว่า การติดเชื้อไข้หวัดนกในคน เนื่องจากหมูมีตัวรับเชื้อไข้หวัด(receptor) ทั้ง 2 ชนิด คือ N-acetylneuraminic acid-2, 6-galactose linkage (NeuAc2, 6 Gal) และ N-acetyl neuraminic acid-2, 3-galactose linkage (NeuAc2,3Gal) ทำให้สามารถรับเชื้อไข้หวัดจากคน และนกได้ การ ติด เชื้อ จาก สัตว์ ปีก ไป สู่ หมู และ ทำให้ เกิด การระบาดในหมูเกิดขึ้นหลายครั้ง ทั้งในยุโรปและเอเชีย^{37,38} ในปี พ.ศ.2542 พบหมูที่เลี้ยงไว้ใกล้แหล่งน้ำที่มีการอพยพของนกน้ำในประเทศแคนาดา มีการติดเชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ H4N6³⁰ อย่างไรก็ตามสมมติฐานที่ว่าหมูเป็นตัวกลางของการระบาดของเชื้อไข้หวัดใหญ่จากสัตว์ปีกมาสู่คนยังรอการพิสูจน์

ในปัจจุบันรูปแบบ การเลี้ยงหมูได้เปลี่ยนไป คือ เลี้ยงเป็นปศุสัตว์ขนาดใหญ่ และมีการใช้วัคซีนป้องกันโรคอย่างกว้างขวาง ทำให้สามารถป้องกันการติดเชื้อ H1N1 และ H3N2 แต่หากเกิดไวรัสตัวใหม่ๆ ขึ้นไวรัสไข้หวัดหมูตัวใหม่ จะถูกคัดเลือก และมีโอกาสแพร่กระจาย อย่างไรก็ตาม นักวิทยาศาสตร์คิดว่า การลดปริมาณไวรัสในหมูให้น้อยลง ทำให้โอกาสที่ไวรัสเหล่านี้จะติดเชื้อมาสู่คนจะลดลงด้วย ดังนั้นการใช้วัคซีนในปศุสัตว์ขนาดใหญ่ที่มีการเลี้ยงหมูยังมีผลดีมากกว่าผลเสีย ทั้งนี้จากบทเรียนการระบาดของไข้หวัดหมูที่อเมริกา ในปี พ.ศ.2521

เชื้อไข้หวัดในแมว แมวติดเชื้อไข้หวัดนกสายพันธุ์ ก่อโรครุนแรง (H5N1) ได้ Kuiken และคณะ³⁹ รายงานว่า เมื่อฉีดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ H5N1 ที่แยกเชื้อได้จากชาวเวียดนามที่ติดเชื้อเข้าไปในลำคอของแมวจำนวน 3 ตัว พบว่า แมวป่วยหนัก 2 ตัว และตาย 1 ตัว ภายใน 1 สัปดาห์ หลังจากนั้น ได้นำแมวที่มีสุขภาพแข็งแรง 2 ตัว มาเลี้ยงร่วมกับแมวที่ติดเชื้อ H5N1 และนำแมวที่มีสุขภาพแข็งแรงอีก 3 ตัว มาเลี้ยงด้วยเนื้อไก่ที่ติดเชื้อไวรัส H5N1 จากการตรวจสอบทางไวรัสวิทยาและพยาธิวิทยา ปรากฏว่าแมวติดเชื้อไวรัส H5N1 ทุกตัว การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า นอกจากแมวจะติดเชื้อไข้หวัดนกแล้ว แมวยังเป็นพาหะนำเชื้อไวรัสไปสู่แมวตัวอื่น⁴⁰ จึงมีความเสี่ยงว่าแมวอาจเป็นพาหะที่นำเชื้อไวรัสที่มีสายพันธุ์ใกล้เคียงด้วยนมอื่นๆ รวมทั้งคน

เชื้อไข้หวัดในเสือ มีการยืนยันว่าเสือติดเชื้อไข้หวัดในคน ก่อนหน้านี้นี้ในปี พ.ศ. 2545 เคยมีรายงานว่าเป็นสัตว์ที่สามารถติดเชื้อไข้หวัดนก แต่ไม่ได้ระบุสายพันธุ์ของไวรัส แต่จากการศึกษา phylogenetic analysis ยืนยันว่า NP gene ของเสือที่ติดเชื้อในจีน มีสายพันธุ์ใกล้เคียงกับไวรัสไข้หวัดนก (H5N1) ที่พบในเป็ดและห่าน ปลายปี พ.ศ. 2546 ที่มีการระบาดของไข้หวัดนกในประเทศไทย พบว่าเสือและเสือดาว ที่สวนสัตว์ที่จังหวัดสุพรรณบุรี ติดเชื้อไข้หวัดนกชนิด H5N1 ตายไปทั้งหมด 4 ตัว เนื่องจากเสือเหล่านี้กินซากไก่สดที่ติดเชื้อจากการระบาด⁴¹ ปลายปี พ.ศ. 2547 เสือที่สวนเสือศรีราชาตาย จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยืนยันว่าเสือเหล่านี้ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5 ตาย ทำให้มีการทำลายเสือทั้งหมดมากกว่า 80 ตัว

การควบคุมการแพร่ระบาดของไข้หวัดนก

มาตรการที่สำคัญที่สุดคือ การกำจัดสัตว์ที่ติดเชื้อ และสัตว์ที่สัมผัสโรค การฝังกลบซากสัตว์ที่ถูกต้อง ห้ามการเคลื่อนย้ายสัตว์ การฆ่าเชื้อโรคและสุขอนามัยในโรงเลี้ยงสัตว์ โดยทฤษฎีเชื้อไวรัสนี้จะถูกทำลายด้วยความร้อน 60 °C นาน 30 นาที เชื้อไวรัสอยู่ในน้ำที่อุณหภูมิ 22 °C ไวรัสจะอยู่ได้นาน 4 วัน ต่อมานักวิจัยจาก

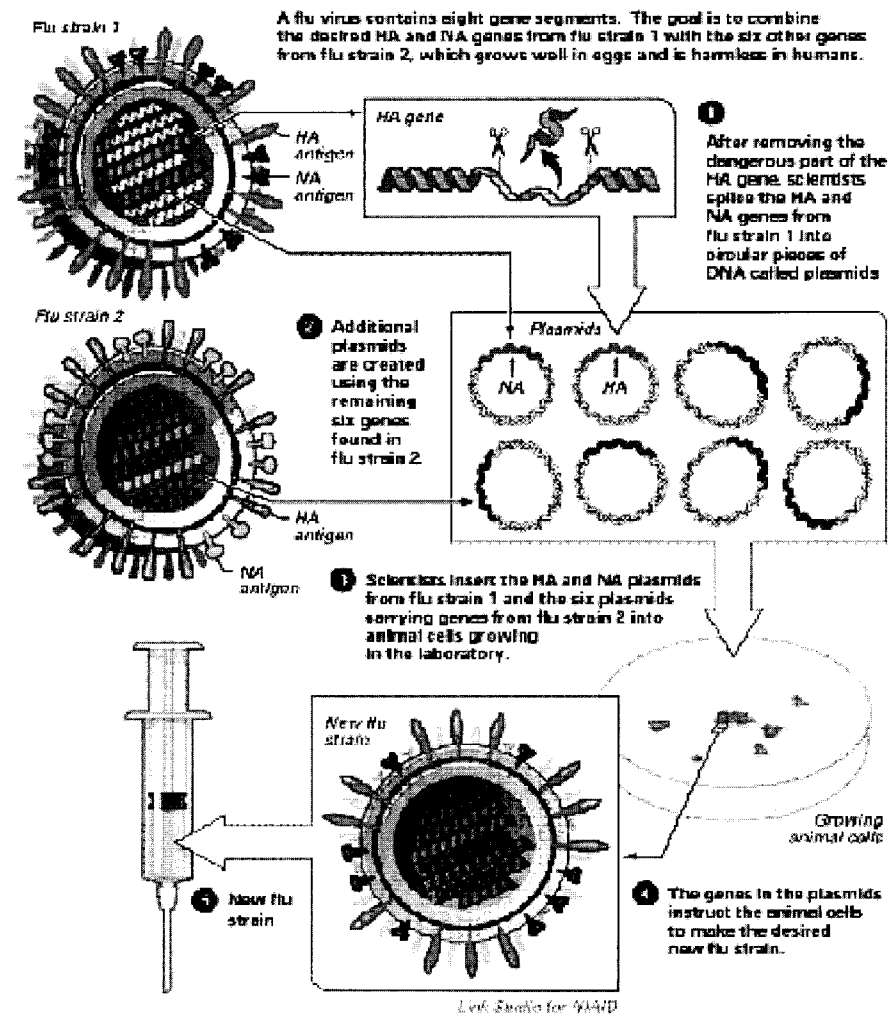
St. Jude Children's Research Hospital รายงานว่า เป็ดที่ติดเชื้อ H5N1 จะไม่แสดงอาการป่วย หรือตาย แต่จะถ่ายมูลที่มีเชื้อไวรัสปริมาณที่มากขึ้น ($10^{3.5} - 10^{5.5}$ copies/ml) และนานขึ้น (17 วัน) เชื้อไวรัสสามารถทนทานต่อสิ่งแวดล้อมได้นานมากขึ้น ดังนั้นหากไม่มีการควบคุมที่ดี เป็ดอาจเป็นตัวการสำคัญในการระบาดของไข้หวัดนก

วัคซีน

โปรตีนใน HA1 มี 5 บริเวณ (epitope) ที่สามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (antigenic site) การเปลี่ยนแปลงของโปรตีน HA1 ทำให้ไวรัสสามารถหลบหนีจากการทำลายของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ต้องมีการผลิตวัคซีนที่ตรงกับเชื้อที่คาดว่าจะเกิดการระบาด ขณะนี้มีความพยายามในการพัฒนาวัคซีนสำหรับป้องกันการระบาดของเชื้อ H5N1 ทั้งในสัตว์ปีกและในคน

วัคซีนในสัตว์ มีการให้วัคซีนเพื่อป้องกันโรคไข้หวัดนกในปศุสัตว์ของสัตว์ปีก⁴² ในประเทศไต้หวัน และฮ่องกง อินโดนีเซีย วัคซีนที่ใช้เป็นวัคซีนที่มีความจำเพาะต่อเชื้อไข้หวัดนกชนิด H5N2 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่มีความรุนแรงน้อยกว่าสายพันธุ์ H5N1 และเป็นวัคซีนเชื้อเป็นที่ถูกทำให้ความรุนแรงในการก่อโรคลดลง (live attenuated vaccine) การใช้วัคซีนมีทั้งผลดีและข้อเสีย ถึงแม้ว่าจะทำให้สามารถลดความรุนแรงของการระบาด แต่อาจทำให้มีการติดเชื้อแอบแฝง (silent infection) ดังนั้น การใช้วัคซีนจึงต้องมีการติดตามและเฝ้าระวังโรคอย่างสม่ำเสมอ วัคซีนที่ใช้ในปัจจุบันจึงเป็นวัคซีนที่มี HA ตรงกับสายพันธุ์ที่มีการระบาดแต่มี NA ต่างจากสายพันธุ์ที่มีการระบาด ทำให้สามารถแยกสัตว์ที่ติดเชื้อมีสายพันธุ์ที่ให้วัคซีนได้ ที่เรียกว่า กลยุทธ์ DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals)⁴³

วัคซีนในคน วัคซีนป้องกันเชื้อไข้หวัดนก (H5N1) ในคนยังอยู่ในระหว่างการพัฒนา เนื่องจากเชื้อนี้ก่อโรครุนแรงในสัตว์ปีก ทำให้ไม่สามารถเพาะเลี้ยงเชื้อไวรัสได้ในไข่ฟัก การพัฒนาวัคซีนจึงใช้วิธี reverse genetic⁴⁴



WWW.niaids.nih.gov

รูปที่ 5 หลักการของ reverse genetic ที่เป็นลิขสิทธิ์ร่วมกันของ องค์การอนามัยโลกและสถาบันวิจัยต่างๆ เพื่อใช้ในการพัฒนาวัคซีนป้องกันไวรัสไข้หวัดนกสายพันธุ์ H5N1

(รูปที่ 5) โดยเชื้อต้นแบบ (seed strain) ที่ใช้ในการผลิตวัคซีน เป็นสายพันธุ์ไข้หวัดนกที่แยกได้จากผู้ติดเชื้อ H5N1 ที่เวียดนาม ในปีพ.ศ. 2547 นอกจากนี้ปัญหาของการเพาะเลี้ยง เชื้อไวรัสแล้วยังพบว่า ไวรัสที่กำลังระบาดอาจมีการกลายพันธุ์ ทำให้วัคซีนที่กำลังพัฒนาอาจจะมีประสิทธิภาพในการป้องกัน โรคบางส่วน ในระหว่างที่ยังไม่มีวัคซีนป้องกันไข้หวัดนก โดยตรง องค์การอนามัยโลก แนะนำว่า ในคนที่สัมผัสโรค เช่น ผู้เลี้ยงปศุสัตว์ ทั้ง หมู ไก่ และบุคลากรทางการแพทย์ ควรฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ เพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสสอง สายพันธุ์พร้อมกัน

ผลกระทบจากการระบาด

การระบาดของไข้หวัดนก โดยเฉพาะสายพันธุ์ ที่ก่อโรครุนแรง จะก่อให้เกิดความเสียหายต่ออุตสาหกรรม อาหาร และเจ้าของปศุสัตว์ และผลกระทบทั้งทางเศรษฐกิจ และสังคม โดยเฉพาะประเทศกำลังพัฒนา เนื่องจาก การควบคุมการระบาดทำได้ยากมาก เช่น ในประเทศเม็กซิโก ต้องใช้เวลาในการควบคุมการระบาดถึง 3 ปี ในประเทศญี่ปุ่น และเกาหลีใต้ ซึ่งสามารถควบคุมการระบาดได้อย่างรวดเร็ว ทำให้ไม่มีการติดเชื้อไข้หวัดนกจากสัตว์ปีกมาสู่คน ด้วยเหตุนี้

การควบคุมการระบาดจึงจำเป็นต้องดำเนินการอย่างเด็ดขาด และรวดเร็ว ซึ่งนอกจากจะเป็นการควบคุมการระบาดในสัตว์แล้ว ยังเป็นการลดโอกาสของการเกิดการระบาดครั้งใหญ่ของโรคไข้หวัดใหญ่ในคน จากสถิติการระบาดของเชื้อไข้หวัดใหญ่ครั้งใหญ่ในคน ประมาณว่าทุกๆ 10-27 ปี จะมีการระบาดครั้งใหญ่เกิดขึ้น แต่ไข้หวัดใหญ่ที่ระบาดอย่างรุนแรงครั้งสุดท้ายผ่านไปแล้ว 36 ปี ทำให้มีการเฝ้าระวังและติดตามการวิวัฒนาการของเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ทั้งในคนและในสัตว์อย่างมากเพื่อป้องกันการเกิดระบาดครั้งใหม่

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รศ.พญ. จันทพงษ์ วัชรสิทธิ์ สันนิษฐาน และแนะนำให้ผู้เขียนได้มีโอกาสในการศึกษาและติดตามเรื่องการระบาดของไข้หวัดมรณะในเอเชีย

เอกสารอ้างอิง

1. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *J. Gen. Virol.* 2003; 84(9):2285-2292.
2. Hayden FG, Palese P. *Clinical Virology*. 2 ed. Washington DC: ASM; 2002.
3. Murphy BR, Webster RG. *Fields Virology*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
4. Suzuki Y, Nei M. Origin and Evolution of Influenza Virus Hemagglutinin Genes. *Mol. Biol. Evol.* 2002; 19(4):501-509.
5. Sturm-Ramirez KM, Ellis T, Bousfield B, Bissett L, Dyrting K, Rehg JE, et al. Reemerging H5N1 Influenza Viruses in Hong Kong in 2002 Are Highly Pathogenic to Ducks. *J. Virol.* 2004; 78(9):4892-4901.
6. Elbers A, Fabri T, de Vries T, de Wit J, Pijpers A, Koch G. The highly pathogenic avian influenza A (H7N7) virus epidemic in The Netherlands in 2003--lessons learned from the first five outbreaks. *Avian Dis* 2004; 48(3):691-705.
7. Horimoto T, Rivera E, Pearson J, Senne D, Krauss S, Kawaoka Y, et al. Origin and molecular changes associated with emergence of a highly pathogenic H5N2 influenza virus in Mexico. *Virology* 1995; 213(1):223-30.
8. Sala G, Cordioli P, Moreno-Martin A, Tollis M, Brocchi E, Piccirillo A, et al. ELISA test for the detection of influenza H7 antibodies in avian sera. *Avian Dis* 2003; 47(3 Suppl):1057-9.
9. Fouchier RAM, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SAG, Munster V, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *PNAS* 2004;0308352100.
10. ศ.นพ. ประเสริฐ ทองเจริญ ไข้หวัดใหญ่. 1 ed. กรุงเทพฯ: C&S; 2541.
11. Li KS, Xu KM, Peiris JSM, Poon LLM, Yu KZ, Yuen KY, et al. Characterization of H9 Subtype Influenza Viruses from the Ducks of Southern China: a Candidate for the Next Influenza Pandemic in Humans? *J. Virol.* 2003; 77(12):6988-6994.
12. Li K, Guan Y, Wang J, Smith G, Xu K, Duan L, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430(6996):209-13.
13. Horimoto T, Kawaoka Y. Pandemic Threat Posed by Avian Influenza A Viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14(1):129-149.
14. Ninomiya A, Takada A, Okazaki K, Shortridge K, Kida H. Seroepidemiological evidence of avian H4, H5, and H9 influenza A virus transmission to pigs in southeastern China. *Vet Microbiol* 2002; 88(2):107-14.
15. Webster R. Influenza: an emerging disease. *Emerg Infect Dis* 1998; 4(3):436-41.
16. Shortridge K, Zhou N, Guan Y, Gao P, Ito T, Kawaoka Y, et al. Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong. *Virology* 1998; 252(2):331-42.
17. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk H-D. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *PNAS* 2004; 101(13):4620-4624.
18. Hulse DJ, Webster RG, Russell RJ, Perez DR. Molecular Determinants within the Surface Proteins Involved in the Pathogenicity of H5N1 Influenza Viruses in Chickens. *J. Virol.* 2004; 78(18):9954-9964.
19. Matrosovich M, Zhou N, Kawaoka Y, Webster R. The Surface Glycoproteins of H5 Influenza Viruses Isolated from Humans, Chickens, and Wild Aquatic Birds Have Distinguishable Properties. *J. Virol.* 1999; 73(2):1146-1155.
20. Castrucci M, Kawaoka Y. Biologic importance of neuraminidase stalk length in influenza A virus. *J. Virol.* 1993; 67(2):759-764.
21. Seo S, Hoffmann E, Webster R. The NS1 gene of H5N1 influenza viruses circumvents the host anti-viral cytokine responses. *Virus Res* 2004; 103(1-2):107-13.
22. Viseshakul N, Thanawongnuwech R, Amonsin A, Suradhat S, Payungporn S, Keawchareon J, et al. The genome sequence analysis of H5N1 avian influenza A virus isolated from the outbreak among poultry populations in Thailand. *Virology* 2004; 328(2):169-76.
23. Akey B. Low-pathogenicity H7N2 avian influenza outbreak in Virginia during 2002. *Avian Dis* 2003; 47(3 Suppl):1099-103.
24. Weir E, Wong T, Gemmill I. Avian influenza outbreak: update. *Can. Med. Assoc. J.* 2004; 170(5):785-786.
25. Choi YK, Ozaki H, Webby RJ, Webster RG, Peiris JS, Poon L, et al. Continuing Evolution of H9N2 Influenza Viruses in Southeastern China. *J. Virol.* 2004; 78(16):8609-8614.
26. Webster R. Wet markets--a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? *Lancet* 2004; 363(9404):234-6.

27. Matrosovich M, Tuzikov A, Bovin N, Gambaryan A, Klimov A, Castrucci MR, et al. Early Alterations of the Receptor-Binding Properties of H1, H2, and H3 Avian Influenza Virus Hemagglutinins after Their Introduction into Mammals. *J. Virol.* 2000; 74(18):8502-8512.
28. Iwatsuki-Horimoto K, Kanazawa R, Sugii S, Kawaoka Y, Horimoto T. The index influenza A virus subtype H5N1 isolated from a human in 1997 differs in its receptor-binding properties from a virulent avian influenza virus. *J. Gen. Virol.* 2004; 85(4):1001-1005.
29. Richt JA, Lager KM, Janke BH, Woods RD, Webster RG, Webby RJ. Pathogenic and Antigenic Properties of Phylogenetically Distinct Reassortant H3N2 Swine Influenza Viruses Cocirculating in the United States. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(7):3198-3205.
30. Brown I, Harris P, McCauley J, Alexander D. Multiple genetic reassortment of avian and human influenza A viruses in European pigs, resulting in the emergence of an H1N2 virus of novel genotype. *J. Gen. Virol.* 1998; 79(12):2947-2955.
31. Castrucci M, Donatelli I, Sidoli L, Barigazzi G, Kawaoka Y, Webster R. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology* 1993; 193(1):503-6.
32. Zhou NN, Senne DA, Landgraf JS, Swenson SL, Erickson G, Rossow K, et al. Genetic Reassortment of Avian, Swine, and Human Influenza A Viruses in American Pigs. *J. Virol.* 1999; 73(10):8851-8856.
33. Xu C, Fan W, Wei R, Zhao H. Isolation and identification of swine influenza recombinant A/Swine/Shandong/1/2003(H9N2) virus. *Microbes Infect* 2004; 6(10):919-25.
34. Schultz U, Fitch W, Ludwig S, Mandler J, Scholtissek C. Evolution of pig influenza viruses. *Virology* 1991; 183(1):61-73.
35. Campitelli L, Donatelli I, Foni E, Castrucci M, Fabiani C, Kawaoka Y, et al. Continued evolution of H1N1 and H3N2 influenza viruses in pigs in Italy. *Virology* 1997; 232(2) : 310-8.
36. Stech J, Xiong X, Scholtissek C, Webster RG. Independence of Evolutionary and Mutational Rates after Transmission of Avian Influenza Viruses to Swine. *J. Virol.* 1999; 73(3):1878-1884.
37. Pensaert M, Ottis K, Vandeputte J, Kaplan M, Bachmann P. Evidence for the natural transmission of influenza A virus from wild ducts to swine and its potential importance for man. *Bull World Health Organ* 1981; 59(1):75-8.
38. Guan Y, Shortridge K, Krauss S, Li P, Kawaoka Y, Webster R. Emergence of avian H1N1 influenza viruses in pigs in China. *J. Virol.* 1996; 70(11):8041-8046.
39. Enserink M, Kaiser J. *Virology: Avian Flu Finds New Mammal Hosts.* *Science* 2004; 305(5689):1385a-.
40. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, et al. Avian H5N1 Influenza in Cats. *Science* 2004; 306(5694):241-.
41. Keawcharoen J, OK, Kuiken T, Fouchier RAM, Amonsin A, Payungporn S. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. In: *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] 2004.
42. Experts Probe Flu Death, Call for Poultry Vaccination. *Science* 2004; 306(5693):31b-.
43. Lee C, Senne D, Suarez D. Generation of reassortant influenza vaccines by reverse genetics that allows utilization of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy for the control of avian influenza. *Vaccine* 2004; 22(23-24):3175-81.
44. Webby R, Perez D, Coleman J, Guan Y, Knight J, Govorkova E, et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *Lancet* 2004; 363(9415):1099-103.