

Intravenous Immunoglobulin

เอื้อนแข สุขประเสริฐ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Ruemkae Sukprasert

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002.

บทนำ

Intravenous immunoglobulin (IVIG) ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคตั้งแต่ ค.ศ. 1980 โดยเริ่มแรกใช้ในการทดแทนภูมิคุ้มกันในตัวผู้ป่วยโรคขาดภูมิคุ้มกัน (primary humoral immune deficiency)¹ ทำให้ผู้ป่วยด้วยโรคขาดภูมิคุ้มกันมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อต่างๆ ลดลง ต่อมาในปี ค.ศ.1981 Imbach และคณะพบว่าในเด็กที่เป็นโรคขาดภูมิคุ้มกันและเป็นโรค chronic idiopathic thrombocytopenic purpura หลังจากให้ IVIG เพื่อทดแทนภูมิคุ้มกันโรคปรากฏว่าจำนวนเกล็ดเลือดเพิ่มสูงขึ้น² จึงมีการศึกษาถึงผลของ IVIG ที่มีต่อระบบภูมิคุ้มกัน และพบว่า IVIG สามารถทำให้โรคที่เกิดจากความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน เช่น โรคที่เกิดจากการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเซลล์ร่างกายตนเองดีขึ้นได้ ในช่วงหลังจึงมีผู้ทดลองนำมาใช้โรคต่างๆ เป็นจำนวนมาก การศึกษามีทั้งรายงานผู้ป่วยที่ได้ผลจากการทดลองใช้ จนถึงการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบอย่างชัดเจน เนื่องจากการให้ IVIG เป็นวิธีการรักษาที่มีราคาแพงและกลไกการออกฤทธิ์ในแต่ละโรคแตกต่างกันออกไป ในประเทศไทยซึ่งผู้ป่วยส่วนมากมีฐานะทางเศรษฐกิจไม่ดีนัก จึงควรนำ IVIG มาใช้โดยรอบคอบ และพิจารณาถึงความคุ้มค่าในการใช้ด้วย

IVIG ผลิตโดยการดึงเอา immunoglobulin ออกมาจากพลาสมาผู้บริจาค นำมาผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์และปราศจากเชื้อหลายวิธีแล้วแต่บริษัทที่ผลิต แต่ในที่สุดแล้วผลผลิตสุดท้ายของแต่ละบริษัทจะมีส่วนประกอบเป็น IgG อย่างน้อยร้อยละ 90 และมี IgA และ IgM³ จำนวนเล็กน้อย

IVIG ที่ได้มาตรฐานจะต้องผลิตจากพลาสมาของผู้บริจาคอย่างน้อย 1,000 คน เพื่อให้ได้ IgG ที่สามารถทำปฏิกิริยากับ antigen หลายอย่าง

IVIG 1 กรัม ประกอบด้วย IgG 4×10^{16} โมเลกุลซึ่งสามารถทำปฏิกิริยาและจดจำ antigen ได้มากกว่า 10 ล้านชนิด⁴

บทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ ข้อบ่งชี้และผลข้างเคียงของ IVIG ในการรักษาโรคต่างๆ

กลไกการออกฤทธิ์ของ IVIG สำหรับโรคในกลุ่ม autoimmune

1. ปฏิกิริยา Idiotype - Anti-Idiotype

Immunoglobulins (Ig) ประกอบด้วย polypeptide 4 สาย ซึ่งแบ่งย่อยออกเป็น heavy และ light chain อย่างละ 2 สาย ยึดติดกันด้วย disulfide bonds

ในแต่ละสายแบ่งเป็น constant domain (Fc domain) และ variable region domain (Fab) Fc domain ทำหน้าที่จับกับ macrophage Fc receptors ส่วน Fab domain ทำหน้าที่จับ antigen ที่แปลกปลอมในร่างกาย ในขณะที่ variable region domain โดยตัวมันเองมีคุณสมบัติเป็น antigen ด้วย ซึ่งจะมีความแตกต่างกันไปในแต่ละโมเลกุลของ immunoglobulins โดยแต่ละอันเรียกว่า idiotype antibodies ที่ทำปฏิกิริยากับ idiotype เรียกว่า anti-idiotypic antibodies⁵ จากการศึกษาพื้นฐานสนับสนุนว่าใน IVIG มี anti-idiotypic antibodies ต่อ antibodies ที่ก่อเกิดโรค autoimmune ต่างๆ เช่น anti thyroglobulin ที่ก่อให้เกิดโรค Hashimoto's thyroiditis⁶, anti-platelet membrane glycoprotein autoantibodies ใน immune thrombocytopenic purpura⁷, anti factor VIII autoantibodies ใน acquired hemophilia A⁸, anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) ในโรค systemic vasculitis⁹, anti-endothelial antibodies ใน Kawasaki disease¹⁰, anti DNA autoantibodies ในโรค systemic lupus erythematosus¹¹ เป็นต้น สาเหตุที่ IVIG มี anti-idiotypic antibodies เหล่านี้ อาจเป็นเพราะ IVIG นำมาจากคนบริจาคจำนวนมากซึ่งในจำนวนนี้อาจมีคนที่มี autoantibodies พวกนี้แต่ไม่มีอาการรวมอยู่ด้วย ผลของ Idiotypic-anti-idiotypic interactions ต่อโรค

autoimmune

1. ผลที่เกิดขึ้นทันที (immediate effect) คือ IVIG ที่มี anti-idiotypic antibodies จะไปจับกับส่วนที่ทำหน้าที่จับ antigen ของ autoantibodies ในโรคนั้นๆ ทำให้ autoantibodies นั้นไม่สามารถทำงานได้และถูกกำจัดออกไปจากร่างกาย¹²

2. ผลที่เกิดขึ้นในระยะยาว (long term effect) IVIG จะไปจับกับ Fc receptor ที่อยู่บนผิวของ T หรือ B lymphocyte^{13,14} และมีผลลดการทำงานของเซลล์นั้นๆ ทำให้การสร้าง autoantibody ลดลง โรค autoimmune จึงดีขึ้น ขบวนการนี้เรียกว่ามีการ down regulation ของการทำหน้าที่ของ B-cell

2. สกัดกัน Fc Receptor

ในโรค ITP เกร็ดเลือดต่ำลงเนื่องจากเกล็ดเลือดที่ถูกจับโดย antibodies ถูกทำลายผ่านทาง macrophage ใน reticuloendothelial system โดยการจับกันของ Fc region ของ immunoglobulins กับ Fc receptors ของ macrophage ดังนั้นเมื่อให้ IVIG ขนาดสูงๆ IVIG ที่ให้เข้าไป จะไปแย่งจับกับ Fc receptors บน macrophage ทำให้เหลือ Fc receptors บนผิว macrophage ที่จะไปจับกับ autoantibodies ที่มีเกล็ดเลือดอยู่ด้วยลดลง ส่งผลให้การทำลายเกล็ดเลือดลดลงด้วย

นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่า IVIG สามารถลดการทำงานของ macrophages ในการจับ antibodies ด้วย¹⁶

3. ยับยั้งการทำงานของ complement

ในโรค autoimmune บางชนิด เช่น dermatomyositis, และ Kawasaki disease การมี antigen-antibodies complex อย่างเดียวไม่สามารถทำให้เกิดโรคได้ แต่ antigen-antibodies complex จะต้องชักนำ complement ให้มาเกาะติดและมีการกระตุ้นต่อไปจนถึง pathway สุดท้าย ของระบบ complement จึงจะทำลายเซลล์ หรือทำลายหลอดเลือดที่มาเลี้ยงเซลล์ ทำให้เซลล์ขาดเลือดและตายไปในที่สุด เช่นใน dermatomyositis กลไกการเกิดโรคที่สำคัญเริ่มต้นที่ร่างกายสร้าง antibodies ต่อส่วนประกอบของเซลล์ที่อยู่ในหลอดเลือดส่วนปลาย หลังจากที่มีการเกาะของ antibodies ที่เซลล์บุหลอดเลือดแล้วจะมีการกระตุ้น C3b ซึ่งเป็นตัวเริ่มต้นของระบบ complement ผ่านทาง classical pathway จนสุดท้ายได้ C3b-9 (membranolytic complex) ซึ่งทำลายเซลล์หลอดเลือดที่มันเกาะติดอยู่ มีผลทำให้หลอดเลือดฝอยถูกทำลายจำนวนหลอดเลือดฝอยลดลงและเซลล์กล้ามเนื้อขาดเลือดไปเลี้ยงในที่สุดเซลล์ก็ตาย^{17,18} จากการศึกษาของ Marinou และคณะพบว่าหลังจากให้ IVIG แล้วทำการตัดชิ้นเนื้อมาตรวจดูจะพบว่าไม่มีการจับของ membranolytic complex บน endothelial cell ของหลอดเลือดเลย ในขณะที่ก่อนการรักษาจะพบมีการจับเกาะอยู่มากมาย นอกจากนี้ยังพบว่าจำนวนหลอดเลือดฝอยเพิ่มขึ้นหลังการรักษา แสดงว่ามี

neovascularization ด้วย¹⁹ มีการศึกษานับเสนอว่าการให้ IVIG เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพมากในการป้องกัน C3b, C4b ซึ่งเป็น activated complement ไม่ให้ไปจับกับเซลล์เป้าหมาย^{20,21} ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของระบบ complement จึงเป็นกลไกสำคัญอันหนึ่งที่ทำให้โรค autoimmune ดีขึ้นได้

4. ฤทธิ์ในการต่อต้านการอักเสบ

มีการศึกษาพบว่า IVIG สามารถยับยั้งการหลั่งสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (inflammatory cytokines) เช่น interleukin 1 (IL-1), tumor necrotic factor (TNF) และ interferon gamma ที่หลั่งออกมาจาก monocyte และ macrophage เวลาถูกกระตุ้น²² inflammatory cytokines เหล่านี้ทำให้เซลล์มีการอักเสบและชักนำเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมาทำลายเซลล์นั้นๆ

การยับยั้งการหลั่ง inflammatory cytokines เกิดเนื่องจากการจับกันของส่วน Fc portion ของ immunoglobulin กับ Fc gamma receptor บน monocyte และ macrophage ซึ่งมีผลทำให้มีการสร้าง cAMP เพิ่มขึ้นในเซลล์²³ และยับยั้งการหลั่ง IL-1 และ TNF ซึ่งมีบทบาทสำคัญในโรค Kawasaki disease²³ และโรค autoimmune อื่นๆหลายชนิดได้

5. สลายฤทธิ์ของ toxins

มีการศึกษาหลายงานพบว่า IVIG สามารถสลาย toxins จากเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อไวรัสหลายชนิด²⁵ เช่น *Staphylococcus aureus* enterotoxin, Streptococcal pyogenic exotoxin C เป็นต้น โรค Kawasaki²⁶ และโรค autoimmune บางชนิดมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียและไวรัส เชื่อว่าการติดเชื้อ และ toxins ของเชื้อไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ทำงานเพิ่มขึ้นจนอยู่นอกเหนือการควบคุมของร่างกายทำให้เกิดโรคต่างๆ ขึ้นมา

การใช้ IVIG ในการรักษาโรคต่างๆ

สามารถแบ่งกลุ่มโรคที่สามารถใช้ IVIG ในการรักษาเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ กลุ่มผู้ป่วยขาดภูมิคุ้มกัน และกลุ่มผู้ป่วยโรค autoimmune โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดภูมิคุ้มกัน

จุดประสงค์ในการใช้ IVIG ในโรคกลุ่มนี้ เป็นการทดแทน immunoglobulins ซึ่งเป็นตัวสำคัญในระบบภูมิคุ้มกัน เพื่อลดอัตราการติดเชื้อและความรุนแรงของการติดเชื้อ ทำให้อัตรารอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ในผู้ป่วยที่ขาดภูมิคุ้มกันนี้ เราสามารถแบ่งกลุ่มย่อยลงไปได้ 2 กลุ่มคือ

1.1 Primary immune deficiency diseases คือ

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการสร้าง antibody มาตั้งแต่กำเนิด คือสร้าง antibody ลดลงหรือสร้างไม่ได้เลย เพราะฉะนั้น

ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราการติดเชื้อบ่อยและรุนแรงกว่าคนปกติ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตก่อนเวลาอันสมควร

โรคในกลุ่มนี้ที่มีข้อบ่งชี้ในการใช้ IVIG²⁷ คือ

1. X-linked hypogammaglobulinemia
2. Common variable immunodeficiency
3. Severe combined immunodeficiency (SCID)
4. Wiskott - Aldrich syndrome
5. Ataxia- Telangiectasia

ขนาดของ IVIG ที่ใช้คือ 0.4 กรัม/กิโลกรัม/ ให้ทุก 3-4 สัปดาห์ ตลอดชีวิต²⁸ ผู้ป่วยที่ได้รับ IVIG จะมีอัตราการติดเชื้อน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเฉพาะที่ปอดและไซนัสเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการทดแทน

1.2 Secondary immune deficiency disease

คือผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันของร่างกายต่ำกว่าปกติ เนื่องจากโรคอื่นที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ หรือเนื่องจากการรักษาที่ได้รับ เช่น ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือรังสีรักษาเป็นต้น โรคในกลุ่มนี้ที่พบว่าการให้ IVIG สามารถลดอัตราการติดเชื้อได้ผลคือ

1.2.1 Chronic lymphocytic leukemia (CLL) ในผู้ป่วย CLL โดยเฉพาะในระยะโรคลุกลามจะมีระดับ immunoglobulins น้อยกว่าคนปกติ²⁹ และถึงแม้ว่าบางรายจะมีระดับ immunoglobulins ปกติ ก็พบว่าการตอบสนองของ immunoglobulins ต่อการติดเชื้อน้อยกว่าปกติเพราะฉะนั้นผู้ป่วย CLL จึงมีอัตราการติดเชื้อที่รุนแรงถึงแก่ชีวิตมากกว่าคนปกติ³⁰ มีการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ³¹ ทดลองใช้ IVIG ในผู้ป่วย CLL ระยะต่างๆ กันของโรค พบว่าสามารถลดอัตราและความรุนแรงของการติดเชื้อได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.2.2 Multiple myeloma (MM) มีการศึกษาดังแต่ปี 1973 ว่า ผู้ป่วย multiple myeloma มีอัตราการติดเชื้อมากกว่าคนปกติ 5 เท่า³² และความรุนแรงของการติดเชื้อมากกว่าคนปกติด้วย ผู้ป่วย multiple myeloma มากกว่าหนึ่งในสามเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อรุนแรง³³ จากการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบทำในผู้ป่วย multiple myeloma 113 ราย³⁴ ในระยะต่างๆ ของโรคพบว่าในกลุ่มที่ได้ IVIG ในขนาด 0.4 กรัม/ก.ก./เดือน จะมีอัตราการติดเชื้อที่รุนแรงและเสี่ยงต่อการเสียชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบผลข้างเคียงจากการให้ยาที่รุนแรง ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่าการให้ IVIG เพื่อเป็นการป้องกันการติดเชื้อเป็นการรักษาที่มีประโยชน์และมีผลแทรกซ้อนน้อย แต่อย่างไรก็ตาม การใช้ IVIG ในประเทศไทยยังมีราคาแพงอยู่มากจึงควรเลือกใช้ในรายที่มีความจำเป็นและเหมาะสม

1.2.3 ผู้ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่าการให้ IVIG ร่วมกับ ganciclovir สามารถลดอัตราการติดเชื้อปอดอักเสบจากเชื้อ cytomegalovirus หลังการปลูกถ่ายไขกระดูก

ได้อย่างมีนัยสำคัญ³⁵ นอกจากนั้นผู้ป่วยที่ได้ IVIG เพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก จะมีอัตราการเกิด graft versus host disease³⁶ ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการปลูกถ่ายไขกระดูกลดลงด้วย

1.2.4 ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ตั้งแต่ปี 1985 มีการศึกษาการใช้ IVIG ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ในระยะต่างๆ มากกว่า 90 ราย แต่ที่สรุปว่าเกิดประโยชน์และมีข้อบ่งชี้จริงคือ

1. เด็กที่ติดเชื้อ HIV และมีอาการ

มีผลการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ³⁷ ที่สนับสนุนประโยชน์ของการใช้ IVIG ในขนาดเท่ากับที่ให้ทดแทนในผู้ป่วย primary immune deficiency ว่าลดอัตราการติดเชื้อและทำให้ระดับ HIV antigen ลดลงด้วย

2. ผู้ป่วย HIV ที่เป็น ITP (Idiopathic thrombocytopenic purpura) ที่กำลังมีเลือดออกอย่างรุนแรง หรือเตรียมจะผ่าตัดสำหรับการใช้ IVIG เพื่อเพิ่มภูมิคุ้มกันต้านทานในผู้ป่วย HIV ที่เป็นผู้ใหญ่ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนชัดเจนว่ามีประโยชน์จริง นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ IVIG ในผู้ป่วย secondary immunodeficiency อื่นๆ พบว่า IVIG สามารถลดอัตราการติดเชื้อในผู้ป่วยถูกไฟไหม้อย่างได้ผล^{38,39} และสามารถลดอัตราการติดเชื้อที่ปอดในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุรุนแรง⁴⁰ อย่างไรก็ตามการใช้ IVIG ตามข้อบ่งชี้นี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมมากกว่านี้

2. กลุ่มผู้ป่วยโรค autoimmune และ systemic inflammatory disorders

ในปี ค.ศ. 1981 Imbach และคณะรายงานผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคขาดภูมิคุ้มกันและ ITP หลังได้รับ IVIG ทดแทนพบว่าจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วยกลับมาเป็นปกติในระยะเวลาอันสั้น² หลังจากนั้นจึงมีการศึกษาตามมามากมายเกี่ยวกับบทบาทของ IVIG ที่มีต่อโรคทางด้าน autoimmune มีรายงานว่า IVIG สามารถรักษาโรคบางชนิดในกลุ่ม autoimmune และโรคที่เกิดจากการที่ร่างกายมีกระบวนการอักเสบอย่างรุนแรงได้ผล แต่การศึกษาเหล่านั้นมีความน่าเชื่อถือต่างกันไป ตั้งแต่การศึกษาที่มีหลักฐานความน่าเชื่อถือสูง มีกลุ่มเปรียบเทียบและมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา มากไปจนถึงการรายงานผู้ป่วยจำนวนหยิบมือหนึ่งที่ได้ผลจากการรักษา ดังนั้นจึงมีการจัดการประชุมระหว่างผู้เชี่ยวชาญเพื่อหาข้อตกลงร่วมกันครั้งแรกในปี ค.ศ. 1990 โดย National Institutes of Health (NIH)⁴¹ ของประเทศสหรัฐอเมริกา โรคที่ได้รับการรับรองว่าการใช้ IVIG มีประสิทธิภาพในการรักษา และแนะนำให้ใช้ จากการประชุมครั้งนั้น ได้แก่ ITP, Kawasaki disease, Guillain - Barre' syndrome และ chronic demyelinating polyneuropathy (CIDP) แต่หลังจากนั้นได้มีการศึกษาถึงประโยชน์ของ IVIG ในการรักษาโรคต่างๆ เพิ่มเติมเป็น

จำนวนมาก ดังนั้นในปี ค.ศ. 1993 Australian Society for Blood Transfusion จึงได้จัดการประชุมในลักษณะเดียวกันนี้อีก และได้แบ่งการใช้ IVIG ในโรคกลุ่ม autoimmune และ systemic inflammatory เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. กลุ่มโรคที่สามารถเลือกใช้ IVIG เป็นการรักษารักษาอันดับแรกได้ โรคในกลุ่มนี้มี 2 โรคคือ ITP และ Kawasaki disease

1. ITP (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura)

1.1 Acute ITP ในเด็ก ตามปกติในเด็กที่เป็นโรคนี้สามารถหายขาดได้เองโดยไม่ต้องทำการรักษาภายใน 6 เดือน แต่ในผู้ป่วยเด็กบางรายที่มีอาการเลือดออกผิดปกติมาก หรือในผู้ป่วยเด็กที่มีจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 20,000 เซลล์/ลบ.มม. สามารถใช้ IVIG รักษาได้ ซึ่งจะช่วยให้ระดับของเกล็ดเลือดกลับเป็นปกติในเวลารวดเร็วและหยุดอาการเลือดออกได้

ขนาดที่ใช้ 0.4 กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกัน 2 วัน

หรืออาจใช้ 1 กรัม/กิโลกรัม/วัน 1 วัน

ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 80 จะตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่การให้ครั้งแรก⁴² โดยเกล็ดเลือดจะขึ้นมาถึงระดับปกติภายใน 48 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่เกล็ดเลือดขึ้นไม่ถึงระดับปกติ อาจให้ IVIG เพิ่ม จนถึงขนาดสูงสุดคือ 2 กรัม/กิโลกรัม

1.2 Chronic ITP ในผู้ใหญ่ มักจะดำเนินโรคแบบเรื้อรัง การรักษารักษาอันดับแรกที่เหมาะสมคือ corticosteroid อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยที่เป็น ITP หลายกลุ่มที่อาจไม่สามารถให้ corticosteroid ได้ IVIG จึงเป็นทางเลือกของการรักษาอีกทางหนึ่งในผู้ป่วย ITP ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้คือ

1.2.1. ผู้ป่วย ITP ที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 20,000 เซลล์/ลบ.มม. ตั้งแต่แรกพร้อมกับมีเลือดออกในอวัยวะสำคัญ⁴³ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องเลือกวิธีการรักษาที่สามารถทำให้เกล็ดเลือดขึ้นโดยเร็วที่สุด วิธีที่เป็นที่ยอมรับว่าทำให้เกล็ดเลือดขึ้นเร็วที่สุดคือการตัดม้าม แต่ในผู้ป่วยบางรายซึ่งมีสภาพไม่เหมาะสมต่อการผ่าตัดสามารถเลือกใช้ IVIG ซึ่งเป็นวิธีที่ทำให้เกล็ดเลือดสูงขึ้นภายใน 24-48 ชั่วโมงได้

1.2.2. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวทำให้ไม่เหมาะสมต่อการ ใช้น้ำ corticosteroid หรือตัดม้าม เช่น อายุมากเป็นเบาหวาน เป็นต้น การเลือกวิธีการรักษาโดยการให้ IVIG ทุก 1-2 เดือน 3-4 ครั้งติดต่อกัน สามารถทำให้เกล็ดเลือดของผู้ป่วยอยู่ในระดับปกติได้อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะไม่สามารถหายขาดระดับเกล็ดเลือดมักจะลดลงถึงระดับก่อนให้การรักษาในเวลา 3-4 สัปดาห์หลังได้รับยา ซึ่งถ้าได้รับการรักษาต่อด้วยการให้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น azathioprine อาจทำให้ระดับเกล็ดเลือดเป็นปกติต่อไปได้⁴⁴

1.2.3. ผู้ป่วย ITP ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีการรักษาแบบมาตรฐาน คือ การให้น้ำ corticosteroid และ/หรือ การตัดม้าม (refractory ITP) หรือผู้ป่วยที่ต้องใช้น้ำ corticosteroid ในขนาดสูงตลอดโดยไม่สามารถลดขนาดยาได้ การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยใช้ IVIG ทุก 1-2 เดือนให้ผลแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา^{43,45,46} แต่โดยรวมแล้วโอกาสที่จะหายขาดค่อนข้างน้อยคือประมาณร้อยละ 9-10 เนื่องจากราคาของ IVIG ค่อนข้างสูง จึงทำให้มีปัญหาดูแลยากถึงความคุ้มค่าของการรักษาด้วยวิธีนี้

1.2.4. ใช้ IVIG ในการเตรียมผู้ป่วย ITP ก่อนผ่าตัด ซึ่งอาจจะเป็นการเตรียมการตัดม้ามหรือการผ่าตัดอื่นๆ IVIG มีประโยชน์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เป็นผู้ป่วยเอดส์ที่มีโรค ITP อยู่ด้วย⁴⁷ หรือ ผู้ป่วย ITP ที่ในตอนแรกรักษาด้วย corticosteroid แล้วไม่ได้ผล ต้องใช้วิธีการตัดม้ามเป็นการรักษาลำดับถัดมา โดยพบว่าถ้าผู้ป่วยได้รับ IVIG ก่อนตัดม้ามมีอัตราการหายขาดจากโรคสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ IVIG⁴⁸

ขนาดของ IVIG ที่เหมาะสม คือ 0.4 กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน หรืออาจจะใช้ 1 กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกัน 2 วัน ก็ได้ ผลไม่แตกต่างกัน แต่จากการศึกษาพบว่า ถ้าใช้ขนาด 1 กรัม/กิโลกรัม/วัน 2 วัน จะทำให้เกล็ดเลือดขึ้นได้เร็วกว่า

2. โรค Kawasaki

เป็นโรคที่เกิดในเด็กเล็กอายุตั้งแต่ 2-5 ปี โดยเฉพาะเด็กชาย สัมพันธ์กับการติดเชื้อ ซึ่งอาจจะเป็นแบคทีเรียหรือไวรัสก็ได้และทำให้เกิดการอักเสบรุนแรงของหลอดเลือดในร่างกาย (generalized vasculitis) ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้จะมีไข้สูง มีผื่นแดงบริเวณฝ่ามือฝ่าเท้า ซึ่งจะลอกหลังไข้สูง 2-3 สัปดาห์ ตาแดงอักเสบทั้ง 2 ข้าง มีลักษณะเปลี่ยนแปลงของปากและลำคอ ต่อม้ำเหลืองบริเวณคอโตได้ แต่สิ่งที่เห็นผลข้างเคียงที่สำคัญที่สุดของโรคนี้คือ ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยจะเกิด coronary artery aneurysm ทำให้เสียชีวิตได้⁵⁰ มีการรายงานเริ่มแรกจากประเทศญี่ปุ่นถึงประโยชน์ของ IVIG ว่าสามารถลดการอักเสบ ลดการเกิด coronary artery aneurysm และลดอัตราการตายได้⁵¹ จากนั้นจึงมีการศึกษาเปรียบเทียบโดยกลุ่มสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกาสนับสนุนถึงประโยชน์ของ IVIG ว่าทำให้กระบวนการอักเสบหายไ้อย่างรวดเร็ว ลดอัตราการเกิด coronary artery aneurysm อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ aspirin อย่างเดียว⁵² ขนาด IVIG ที่ใช้ คือ 2 กรัม/กิโลกรัม ครั้งเดียว โดยวิธีหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็นเวลา 12 ชั่วโมง หรือ 400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 4 วัน ร่วมกับ aspirin 80-100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จนหาย ซึ่งจากการศึกษาเปรียบเทียบ IVIG 2 ขนาดข้างต้นพบว่า

ให้ครั้งเดียว 2 กรัม/กิโลกรัม จะทำให้การอักเสบลดลงเร็วกว่า และมีอัตราการเกิดความผิดปกติของ coronary artery ในช่วง 2 สัปดาห์แรกน้อยกว่ากลุ่มที่ 2 แต่เมื่อเปรียบเทียบในช่วงสัปดาห์ที่ 7 จะไม่พบความแตกต่างกันของทั้ง 2 กลุ่ม⁵³ ดังนั้นผู้ป่วยเด็กรายใดที่สงสัยว่าจะเป็น Kawasaki disease ควรได้รับการรักษาด้วย IVIG ทันที

2. กลุ่มที่ไม่แนะนำให้ใช้ IVIG เป็นการรักษาอันดับแรก

ควรใช้เมื่อโรครุนแรง และ/หรือการรักษาด้วยวิธีอื่นไม่ได้ผลหรือโรครุนแรงจนอาจเป็นอันตรายต่อชีวิต โรคในกลุ่มนี้ได้แก่

1. **กลุ่มอาการ Guillain Barre' (GBS)** เป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบของเส้นประสาทรับความรู้สึกและเส้นประสาทสั่งการซึ่งมักจะเกิดตามหลังการติดเชื้อไวรัส ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงของแขนขา 2 ข้าง ในบางรายอาจจะรุนแรงถึงขนาดมีกล้ามเนื้อในการหายใจอ่อนแรงจนหายใจเองไม่ได้ ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจในที่สุด ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยโรคนี้ อาการอ่อนแรงจะค่อยๆ ดีขึ้นเองจนหายขาดใน 4-8 สัปดาห์ มีเพียงร้อยละ 15-20 เท่านั้นที่อาจจะมีอาการอ่อนแรงคงอยู่ตลอดไป ในผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงมากจนเป็นอุปสรรคต่อการหายใจเอง และที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาที่เป็นมาตรฐานและพิสูจน์แล้วว่าสามารถเพิ่มอัตราการหายและลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนคือการทำ plasma exchange⁵⁴ แต่การรักษาวิธีนี้มีข้อจำกัดบางประการ เช่น ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนของเลือดไม่ปกติ วิธีการทำค่อนข้างลำบากจึงมีการศึกษาการใช้ IVIG ในผู้ป่วย GBS ที่มีอาการรุนแรงโดย Dutch Guillain Barre' Study Group ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ IVIG 0.4 กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกัน 5 วัน กับการทำ plasma exchange ผลที่ได้คือ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ IVIG ร้อยละ 53 อาการอ่อนแรงดีขึ้นเมื่อเทียบกับร้อยละ 34 ในกลุ่มที่ทำ plasma exchange ดังนั้นทางคณะผู้ศึกษาจึงสรุปว่าการรักษาด้วยการให้ IVIG มีประโยชน์เทียบเท่ากับการรักษาด้วยวิธี plasma exchange และอาจจะมีผลดีกว่าเล็กน้อย⁵⁵ หลังจากนั้นในปี 1994 เริ่มมีการศึกษาการรักษา GBS ด้วย IVIG ร่วมกับ Methylprednisolone (MP-IVIG) เทียบกับ IVIG อย่างเดียว ซึ่งปรากฏในการศึกษาเบื้องต้นว่ากลุ่มที่ได้ MP-IVIG มีอัตราดีขึ้นถึงร้อยละ 76 ในขณะที่กลุ่มที่ได้ IVIG อย่างเดียวดีขึ้นเพียงร้อยละ 53.56 แต่อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของการใช้ MP-IVIG คงต้องรอผลจากการศึกษาเปรียบเทียบต่อไป

2. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

CIDP เป็นโรคที่มีอาการขาและอ่อนแรงของแขนและขาทั้ง

2 ข้าง โดยอาการของโรคดำเนินอย่างค่อยเป็นค่อยไป ในเวลาอย่างน้อย 2 เดือน การดำเนินโรคแตกต่างกันไปในแต่ละคน อาการอ่อนแรงอาจดีขึ้นเอง หรือค่อยๆ อ่อนแรงลงไปเรื่อยๆ ในเวลาหลายเดือน หรือบางคนเป็นปี มีการนำ corticosteroid และ plasma exchange มาใช้ในการรักษาได้ผลทำให้อาการอ่อนแรงของผู้ป่วยดีขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาเลย^{57,58} การศึกษาการใช้ IVIG ในผู้ป่วย CIDP โดยมากเป็นการศึกษาแบบเปิด จำนวนผู้ป่วยไม่มากนัก ปรากฏว่าการใช้ IVIG สามารถทำให้ผู้ป่วยดีขึ้นในอัตราตั้งแต่ร้อยละ 20-100 แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา^{59,60,61} แต่การศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการรักษาโดยใช้ IVIG ใน CIDP อย่างชัดเจน เป็นการศึกษาแบบทดลองมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบในผู้ป่วยจำนวน 50 คน โดย Van Doorn และคณะ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทุกคนตอบสนองต่อการให้ IVIG ในขณะที่ไม่มีรายใดเลยที่ตอบสนองต่อยาหลอก และอาการอ่อนแรงจะเริ่มดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังได้ยา⁶² อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ผู้ศึกษาเลือกรักษาเฉพาะผู้ป่วย CIDP ที่เคยได้รับ IVIG แล้วมีการตอบสนองต่อการรักษา ในขณะที่การศึกษาอื่นในแบบเดียวกันที่ทำในผู้ป่วย CIDP กลุ่มที่ไม่เคยใช้ IVIG มาก่อนกลับไม่ปรากฏผลแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่าง IVIG และยาหลอก⁶³ ทำให้มีข้อสังเกตว่า อาจจะมีผู้ป่วย CIDP บางกลุ่มเท่านั้นที่ตอบสนองต่อการให้ IVIG ซึ่งจะต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคต สำหรับการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง IVIG, corticosteroid และ plasma exchange ยังไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมอย่างดีที่แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างชัดเจนของการตอบสนอง อย่างไรก็ตามการใช้ corticosteroid เป็นระยะเวลาสั้นทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงปรารถนาแก่ผู้ป่วยได้ ส่วนการทำ plasma exchange มีข้อจำกัดทางเทคนิคและมีค่าใช้จ่ายสูง ในขณะที่การใช้ IVIG มีข้อเสียข้อเดียวคือราคาแพง ดังนั้น การรักษาจึงควรพิจารณาถึงความเหมาะสมและความเป็นไปได้ในผู้ป่วยแต่ละรายด้วย

ขนาดของ IVIG ที่ใช้ 0.4 กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 5 วัน

ผลการรักษาร้อยละ 62 ของผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการให้ IVIG โดยอาการอ่อนแรงดีขึ้น แต่ในกลุ่มนี้ร้อยละ 40 จำเป็นจะต้องได้ IVIG เป็นช่วงๆ เพื่อควบคุมไม่ให้อาการอ่อนแรงกลับเป็นซ้ำ และผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองต่อ IVIG ร้อยละ 60 จะหายขาดได้เมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 6.5 ปี

3. Autoimmune hemolytic anemia

เป็นโรคโลหิตจางที่เกิดจากการทำลายเม็ดเลือดแดงที่มี immunoglobulins ไปเกาะติดอยู่โดยถูกทำลายที่ม้าม ตาม

ปกติการรักษาอันดับแรกของโรคคือ corticosteroid

ในผู้ป่วยบางรายที่ใช้ corticosteroid ไม่ได้ผล การตัดม้ามและการใช้ยากดภูมิต้านทานเป็นการรักษาลำดับต่อมาที่ควรเลือกใช้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาต่างๆ ที่กล่าวข้างต้น และมีรายงานว่า IVIG ขนาดสูงมีประโยชน์ในการช่วยทำให้อาการของโรคดีขึ้นได้^{64,65} โดยให้ขนาด 1 กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกัน 5 วัน ผู้ป่วยที่การรักษาได้ผลจะค่อยๆ มีระดับฮีโมโกลบินขึ้นหลังได้ยาประมาณ 1-2 สัปดาห์

4. Autoimmune neutropenia

โดยปกติภาวะนี้เป็นภาวะที่ไม่ค่อยรุนแรง และหายเองได้ แต่ในบางรายอาจมีการติดเชื้อรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ในช่วงที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำมากๆ การให้ IVIG จะช่วยทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นในเวลารวดเร็วและทำให้อาการผู้ป่วยดีขึ้น⁶⁶

ขนาดที่ใช้ 1 กรัม/กิโลกรัม/วัน ทุกวันจนกว่าเม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear กลับมาเป็นปกติ

การตอบสนอง เม็ดเลือดขาวมักจะถึงระดับที่เพียงพอในเวลา 5-7 วัน และคงอยู่ในระดับนี้ต่อไปได้อีกอย่างน้อย 2 สัปดาห์⁶⁷

5. Immune thrombocytopenic purpura ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

ในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็น ITP มีโอกาสให้กำเนิดบุตรที่มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำ (neonatal ITP) เนื่องจาก antibodies จากแม่สามารถผ่านรกไปก่อให้เกิดโรคในลูกได้ ซึ่งอาจทำให้ลูกเป็นโรคและถ้ามีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำมากๆ มีโอกาสเลือดออกในสมองได้ กลุ่มที่มีความเสี่ยงซึ่งจะเกิดโรคในลูกสูง ได้แก่ แม่ที่มีประวัติเคยให้กำเนิดบุตรที่เป็นโรค ITP มาแล้ว มีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำมากคือน้อยกว่า 10,000 เซลล์/ลบ.มม. หรือเคยได้รับการรักษาโดยการตัดม้ามมาแล้ว⁶⁸ เนื่องจากในหญิงตั้งครรภ์การใช้ corticosteroid หรือการตัดม้ามอาจไม่เหมาะสม เพราะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจมีผลกระทบต่อทารกได้ การใช้ IVIG จึงเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้เพราะมีผลข้างเคียงน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งแทบจะไม่มีผลกระทบต่อทารกเลย

ขนาดที่ใช้ 2 กรัม/กิโลกรัม แบ่งให้ 2-5 วัน โดยอาจให้เป็นระยะๆ ทุก 1 เดือนจนกว่าจะคลอด⁶⁹

6. Myasthenia gravis (MG)

เป็นโรคที่มีความผิดปกติของการนำกระแสประสาทโดยสาเหตุเกิดจากร่างกายสร้าง acetylcholine receptors antibodies ไปทำลาย acetylcholine receptors ทำให้จำนวน receptors ลดลง ดังนั้นการนำกระแสประสาทจึงมีประสิทธิภาพลดลง⁷⁰ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรงเป็นๆ หายๆ อาการอ่อนแรงจะเป็นมากขึ้นถ้าออกกำลังกายมาก อาจมีอาการหนัง

ตาตก และตามองเห็นภาพซ้อนได้ การรักษาประกอบด้วย การให้ยา cholinesterase inhibitor ยากดภูมิต้านทาน ยา corticosteroid และการตัดต่อม thymus มีการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบเปิดหลายเรื่อง^{71,72,73} ใช้ IVIG ในการรักษาผู้ป่วย MG ในระยะต่าง ๆ กันทั้ง acute MG และ chronic MG ส่วนมากผู้ป่วยมักได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่นร่วมด้วย เช่น ตัดต่อม thymus ได้รับ corticosteroid หรือได้รับยากดภูมิต้านทาน ผู้ป่วยร้อยละ 70-100 ตอบสนองต่อ IVIG โดยอาการอ่อนแรงดีขึ้น

อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านี้ไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วย MG กลุ่มใดที่ควรได้รับการรักษาด้วย IVIG เพราะการศึกษาต่างๆ ที่มีรายงานทำในกลุ่มผู้ป่วย MG ซึ่งมีความแตกต่างกันมากและยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ IVIG กับ plasma exchange ที่เป็นวิธีที่พิสูจน์แล้วว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย MG ที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันโดยตรง มีแต่เพียงการวิเคราะห์ย้อนหลังผลของการใช้ IVIG เปรียบเทียบกับการทำ plasma exchange และพบว่าผลการรักษาของทั้ง 2 ชนิด มีประสิทธิภาพพอกัน แต่การใช้ IVIG มีข้อที่ควรคำนึงดังต่อไปนี้⁷⁴

1. ประโยชน์ที่ได้รับจะชัดเจนในกลุ่ม MG ที่มีอาการกำเริบเฉียบพลันแต่ถ้าเป็น MG ชนิดเรื้อรังผลที่ได้ยังไม่ชัดเจน
2. ผู้ป่วยที่รับได้การรักษาโดยการให้ IVIG จะมีอาการอ่อนแรงดีขึ้นเร็วกว่าการทำ plasma exchange และผลที่ได้จะคงอยู่ได้ถึง 2 เดือน แต่หลังจากนั้นอาการอ่อนแรงอาจกลับมาเป็นอีก และอาจต้องใช้ IVIG เป็นระยะๆ ในการคงสภาพปกติ
3. IVIG เป็นการรักษาที่มีราคาแพง ดังนั้นการเลือกใช้ IVIG ในผู้ป่วย MG คงต้องพิจารณาถึงลักษณะผู้ป่วยที่เหมาะสม และควรพิจารณาความคุ้มค่าของราคารักษาวิธีนี้เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการรักษาวิธีอื่นที่ถูกกว่าด้วย

ขนาดที่ใช้ในการรักษา 0.4 กรัม/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกัน 5 วัน

3. กลุ่มโรคที่มีรายงานว่าสามารถใช้ IVIG ในการรักษาและได้ผลในบางรายงาน

แต่ยังมีบางรายงานได้ผลต่างกันไป ดังนั้นจึงยังต้องการการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบที่มีจำนวนผู้ป่วยมากเพียงพอเพื่อสนับสนุนถึงประสิทธิภาพของ IVIG ให้ชัดเจนยิ่งขึ้น โรคในกลุ่มนี้ ได้แก่

1. Dermatomyositis เริ่มมีรายงานการศึกษาเปรียบเทียบ IVIG กับยาหลอกในการรักษาผู้ป่วย 15 คน⁷⁵ โดยกลุ่มแรกได้รับ IVIG 2 กรัม/กิโลกรัม ทุกเดือน ติดต่อกัน 3 เดือน กลุ่มที่สองได้รับยาหลอก หลังจากนั้นจึงทำการสลับกลุ่มผู้ป่วยโดยกลุ่มที่เคยได้ IVIG สลับมาใช้ยาหลอก ผลปรากฏว่า

กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ IVIG มีการตอบสนองโดยอาการอ่อนแรงดีขึ้นอย่างชัดเจนและอาการปวดกล้ามเนื้อดีขึ้นด้วย เมื่อตัดกล้ามเนื้อมาตรวจซ้ำหลังการรักษาพบว่า fiber ของกล้ามเนื้อมีขนาดใหญ่ขึ้นและมีเส้นเลือดไปเลี้ยงมากขึ้น สาร complement ที่เคยเกาะอยู่ที่หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อมีจำนวนลดลง ในขณะที่กลุ่มได้รับยาหลอกไม่พบการตอบสนองเลย คณะผู้ทดลองจึงสรุปว่า IVIG สามารถใช้รักษาผู้ป่วย dermatomyositis อย่างได้ผล และมีผลข้างเคียงน้อย

2. Systemic vasculitis และ Connective tissue diseases โรคที่มีการศึกษาและมีรายงานจำนวนมากพอสมควรคือ SLE⁷⁶, systemic vasculitis ที่มี ANCA positive⁷⁷, sjogren's disease⁷⁸, rheumatoid arthritis เป็นต้น

ผลข้างเคียงจากการใช้ IVIG⁷⁸

1. Generalized reactions

พบได้ร้อยละ 1-15 อาจเกิดขึ้นระหว่างหรือหลังการให้ IVIG ภายใน 30-60 นาที ภาวะเหล่านี้เกิดจาก pyrogenic reactions เช่น ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ไข้สูง หนาวสั่น ปวดหลัง คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น ในบางรายอาจมีอาการรุนแรงถึงขั้นมีความดันต่ำ แขนขาอ่อนแรง หายใจไม่สะดวกได้

2. Hypersensitivity และ anaphylactic reactions

อาการรุนแรงถึงแก่ชีวิตเช่นนี้อาจเกิดได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ IVIG ที่มีภาวะ IgA deficiency อยู่ก่อนและเกิดขึ้นเนื่องจากใน plasma ผู้ป่วยมี anti-Ig A antibodies แต่เป็นภาวะที่พบน้อยมาก

3. Hemolytic anemia

มีรายงานผู้ป่วยที่เกิด Coombs' positive hemolytic anemia ในช่วงที่ได้รับการรักษาด้วย IVIG

4. Viral contamination

ในช่วงปี ค.ศ. 1983-1987 มีรายงานหลายเรื่องเกี่ยวกับการเกิด non A non B hepatitis ภายหลังการรักษาด้วย IVIG แต่ยังไม่อาจสรุปได้ว่าเป็นการปนเปื้อนจาก plasma ของ donor จริงหรือไม่ ตามปกติ plasma ของ donor จะต้องทดสอบ antihepatitis C ก่อนทุกคน ถ้าได้ผลทดสอบเป็นบวกจะถูกคัดออกไป อย่างไรก็ตามในช่วงปี 1994 มีรายงานว่าผู้ป่วยติดเชื้อ hepatitis C ภายหลังจากได้รับ IVIG โดยเป็น IVIG ชนิดที่เตรียมโดยวิธี chromatography และไม่ผ่านการ inactivation virus ด้วยกระบวนการทางเคมี ดังนั้นในปัจจุบันการเตรียม IVIG จึงต้องมีกระบวนการ chemical inactivation ด้วยเสมอ

ส่วน hepatitis B virus และ human immunodeficiency virus (HIV) ไม่มีรายงานว่ามีการติดเชื้อไวรัส 2 ตัวนี้หลังได้รับการรักษาด้วย IVIG

5. Neurological complications

ที่พบบ่อยคือ อาการปวดศีรษะ ซึ่งมักจะไม่รุนแรงมาก กินยาแก้ปวดก็จะหายไป นอกจากนั้นอาจพบ aseptic meningitis ในผู้ป่วยบางรายได้ซึ่งจะทำให้มีอาการปวดศีรษะรุนแรง คลื่นไส้ อาเจียน คอแข็ง และอาจพบอาการปวดศีรษะแบบไม่เกรนได้

6. Renal complications

มีรายงานว่า IVIG ทำให้เกิดไตวายในผู้ป่วย 8 ราย โดยเกิดอาการปัสสาวะน้อย มีค่า BUN และ Creatinine เพิ่มขึ้น ในช่วงที่ได้ IVIG และลดลงสู่ระดับปกติหลังจากหยุด IVIG และผู้ป่วยบางรายได้รับการพิสูจน์เพิ่มเติมโดยการทำ renal biopsy พบลักษณะความผิดปกติของ proximal tubule ที่บ่งชี้ว่าน่าจะเกิดจาก solute load เพราะลักษณะการเปลี่ยนแปลงคล้ายกับไตของผู้ป่วยที่มีไตวายจากการได้รับ dextran หรือ mannitol

7. Thrombotic events

Woodruff และคณะ รายงานผู้ป่วยอายุมาก (62-83 ปี) 4 รายที่เกิดเส้นโลหิตในสมองตีบจนถึงแก่ชีวิต ในช่วงที่ได้รับยา IVIG และผู้รายงานได้ตั้งสมมติฐานของการเกิดว่า อาจเป็นเพราะ IVIG ไปกระตุ้นให้เกล็ดเลือดหลั่งสาร ADP ซึ่งทำให้เกิดเกล็ดเลือดจับกลุ่มกันมากขึ้น หลังจากนั้น Reinhart และคณะ พบว่าความหนืดของเลือดจะเพิ่มขึ้นอย่างมากในช่วงที่ได้รับ IVIG ซึ่งอาจจะเป็นสาเหตุทำให้การไหลเวียนเลือดมีความผิดปกติได้ ดังนั้นการใช้ IVIG ในผู้ป่วยสูงอายุควรมีการระมัดระวังเป็นพิเศษ

8. ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ หนาวสั่น อ่อนเพลีย ร่างกายต่ำลง (hypothermia) เป็นต้น

วิธีการป้องกันการเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์

1. เลือกใช้ IVIG ที่มีความบริสุทธิ์สูง

2. ก่อนใช้ IVIG ควรพิจารณาถึงประโยชน์ที่จะได้รับและความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงและควรพิจารณางดเว้นการให้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรงเช่น ผู้ป่วยสูงอายุ เป็นต้น

3. วิธีการให้ IVIG ต้องเหมาะสมและถูกต้องคือ

3.1 อัตราความเร็วในการหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาดที่ใช้มาตรฐานคือ 0.4 กรัม/กิโลกรัม ควรหยดโดยใช้เวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง และให้ในอัตราช้าก่อนในช่วงแรก และถ้าไม่มีปฏิกิริยาอาจจะค่อย ๆ เพิ่มความเร็วในการให้

3.2 ในผู้ป่วยรายที่เคยมีผลข้างเคียง ครั้งต่อไปก่อนให้ยาอาจให้ hydrocortisone หรือยา antihistamine

สรุป

ในช่วงเวลา 10-20 ปี ที่ผ่านมามีการนำ IVIG มาใช้ เริ่มแรกใช้ในการทดแทนผู้ป่วยขาดภูมิคุ้มกัน แต่หลังจากนั้นมีการนำมาใช้ในโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคทาง autoimmune อย่างมากมายเนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงและผลข้างเคียงน้อย ผู้เขียนจึงได้พยายามรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ และรายละเอียดเกี่ยวกับโรคที่สามารถใช้ IVIG ได้ผล ซึ่งอาจจะมีประโยชน์สำหรับผู้สนใจบ้างไม่มากก็น้อย อย่างไรก็ตามข้อมูลใหม่ๆ เกี่ยวกับการใช้ IVIG ยังมีออกมาเรื่อยๆ ผู้สนใจคงต้องติดตามในอนาคต เพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325: 110-7.
- Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Lancet* 1981; 1: 1288.
- Mobini N, Sareal A, Almed AR. Intravenous immunoglobulin in the therapy of autoimmune and systemic inflammatory disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 119-28.
- Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura and intravenous immunoglobulin. *Cancer* 1991; 68: 1422-5.
- Burdette S, Schwartz RS. Current concepts immunology: Idiotypes and idiotype networks. *N Engl J Med* 1987; 317: 219-24.
- Dietrich G, Kazatchkine MD. Normal immunoglobulin G (IgG) for therapeutic use (intravenous Ig) contain anti-idiotypic specificities against an immunodominant, disease-associated, cross reactive idiotype of human anti-thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Invest* 1990; 85: 620-5.
- Berchtold P, Dale GL, Tani P, McMillan R. Inhibition of autoantibody binding to platelet glycoprotein IIb/IIIa by anti-idiotypic antibodies in intravenous gamma-globulin. *Bood* 1989; 74: 2414-7.
- Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (anti-haemophilic factor) by high dose intravenous gamma globulin. *Lancet* 1984; 2: 765-8.
- Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, Black CM, Lockwood CM. Treatment of systemic vasculitis from pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1991; 337: 1137-9.
- Meissner HC, Schlievert PM, Leung DY. Mechanisms of immunoglobulin action : observations on Kawasaki syndrome and RSV prophylaxis. *Immunol Rev* 1994; 139: 109-23.
- Abdou MI, Wall H, Lindsley HB, Halsey JF, Suzuki T. Network theory in autoimmunity: in vitro suppression of serum anti DNA antibody binding to DNA by anti-idiotypic antibody in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1981; 67: 1296-304.
- Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992; 326: 107.
- Marchalonis JJ, Kaymaz H, Dedeoglu F, Schuter SF, Yocum DE, Edmundson AB. Human autoantibodies reactive with synthetic autoantigens form T cell receptor B chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3325-9.
- Uhler F, Diekler HB. Cooperativity between B lymphocyte membrane molecules: independent ligand occupancy and cross-linking antigen receptors and Fc gamma receptors down regulates B lymphocyte function. *Immunology* 1986; 137: 3124.
- Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller P. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985; 2: 464-8.
- Kimberly RP, Salmon JE, Bussel JB, Crow MK, Hilgartner MW. Modulation of mononuclear phagocyte function by intravenous gamma-globulin. *J Immunol* 1984; 132: 745-50.
- Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986; 314: 29.
- Emslie-Smith AM, Engel AG. Microvascular changes in early and advanced dermatomyositis: a quantitative study. *Ann Neurol* 1990; 27: 343-56.
- Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueldan SA, Stein DP, Otero C. A controlled trial of high dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
- Basta M, Langlois PF, Marques M, Frank MM, Fries LF. High dose intravenous immunoglobulin modifies complement mediated in vivo clearance. *Blood* 1989; 74: 326-33.

21. Frank MM, Basta M, Fries LF. The effects of intravenous immune globulin on complement-dependent immune damage of cells and tissues. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62(1pt2): S82-6.
22. Shimozato T, Iwata M, Kawada H, Tamuar N. Human immunoglobulin preparation for intravenous use induces elevation of cellular cyclic adenosine 3':5'-monophosphate levels resulting in suppression of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 production. *Immunology* 1991; 72: 497-501.
23. Iwata M, Shimozato T, Tokiwa H, Tsubura E. Antipyretic activity of a human immunoglobulin preparation for intravenous use in an experimental model of fever in rabbits. *Infect Immun* 1987; 55: 547-54.
24. Meissner HC, Fulton DR, Groothuis JR, Geggel RL, Marx RG, Hemming VG. Controlled trial to evaluate protection of high-risk infants against respiratory syncytial virus disease by using standard intravenous immune globulin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1665-8.
25. Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, Muray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993; 342: 1385-8.
26. WHO Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. *Immunodeficiency Rev* 1992; 3: 195.
27. Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. Consensus Panel for the Diagnosis and Management of primary antibody deficiencies. *BMJ* 1994; 308: 581-5.
28. Ben-Bassat I, Many A, Modan M, Peretz C, Ramot B. Serum immunoglobulins in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med Sci* 1979; 278: 4-9.
29. Chapel HM, Bunch C. Mechanism infections in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol* 1987; 24: 291-6.
30. Hudson RP, Wilson SJ. Hypogammaglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1973; 132: 562.
31. Twoney JJ. Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med* 1973; 132: 562-5.
32. Savage DE, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982; 96: 47-50.
33. Chapel H.M, Lee M. The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol* 1994; 97 (Suppl1): 21-4.
34. Emanuel D, Cunningham I, Jules-Elysee K, Brochstein JA, Kernan NA, Laver J. Cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation successfully treated with the combination of ganciclovir and high- dose intravenous immune globulin. *Ann Intern Med* 1988; 109: 777-82.
35. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner CD, Meyers JD. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 705-120.
36. The National Institute of Child and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group. Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 73-80.
37. Munster AM, Moran KT, Thupari J, Allo M, Winchurch RA. Prophylactic intravenous immunoglobulin replacement in high-risk burn patients. *J Burn Care Rehabil* 1987; 8: 376-80.
38. Hunt JL, Purdue GF. A clinical trial of i.v. tetravalent hyperimmune *Pseudomonas* globulin G in burned patients. *J Trauma* 1988; 28: 146-51.
39. Glinz W, Grob PJ, Nydegger UE, Ricklin T, Stamm F, Stoffel D. Polyvalent immunoglobulin for prophylaxis of bacterial infections in patients following multiple trauma: A randomized, placebo controlled study. *Intensive* 85; 11: 288-94.
40. Consensus Statement, NIH Consensus Development Conference. May 1990; 8: 1-23.
41. Bussel JB, Goldman A, Imbach P, Schulman I, Hilgartner MW. Treatment of acute idiopathic thrombocytopenia of childhood with intravenous infusions of gammaglobulin. *J pediatr* 1985; 106: 886-90.
42. Bussel JB, Pham LC, Aledort L, Nachman R. Maintenance treatment of adults with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura using repeated infusions of gammaglobulin. *Blood* 1988; 72: 121-7.
43. Yasunaga K, Kokawa T, Fujitake H, Nomura S, Kageyama T, Ohyabu H. Effects of maintenance treatment after high dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki* 1991; 32: 938-44.
44. Schiavotto C, Ruggeri M, Rodeghiero F. Failure of repeated courses of high-dose intravenous immunoglobulin to induce stable remission in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.

- Ann Hematol 1995; 70: 89-90.
45. Khalifa AS, Tolba KA, el-Alfy MS, Gadallah M, Ibrahim FH. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Egyptian children. *Acta Hematol* 1993; 90: 125-9.
46. Oksenhendler E, Bierling P, Chevret S. Splenectomy is safe and effective in human immunodeficiency virus-related immune thrombocytopenia. *Blood*; 1993; 82: 3504-5.
47. Nowak T, Kucharski W, Scharf R. Splenectomy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after intravenous immunoglobulin treatment. *Acta Hematol* 1994; 25: 31-5.
48. Bussel JB, Pham LC. Intravenous treatment with gammaglobulin in adults with immune thrombocytopenic purpura: Review of the literature. *Vox Sang* 1987; 52: 206-11.
49. Dafami AS, Uaubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87: 1776-80.
50. Furusho K, Kamiya T, Kaano H. High dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1987; 2: 1055-8.
51. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy EC. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986; 315: 341-7.
52. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burrs JC, Bastian J, Chung KG. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633-9.
53. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barre' Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barre' syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; 22: 753-61.
54. Van der Meche FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain Barre' Dutch Guillain-Barre Study Group. *Syndrome, N Engl J Med* 1992; 326: 1123-9.
55. van der Meche FG. The Guillain Barre Syndrome : plasma exchange or immunoglobulins intravenously. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57 suppl: 33-4
56. Dyck PJ, O'Brien P, Oviatt KP. Prednisolone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Eng J Med* 1986; 314: 461-5.
57. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Pineda A, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Eng J Med* 1986; 314: 461-5.
58. Vermeulen M, van der Meche FG, Speelman JD, Weber A, Busch HF. Plasma and gammaglobulin infusion in chronic inflammatory demyelination polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1985; 70: 317-26.
59. Curro-Dossi B, Tezzon F. High dose intravenous gamma globulin for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ital J Neurol Sci* 1987; 8: 321-6.
60. Faed JM, Day B, Pollock M, Taylor PK, Nukada H, Hammond-Tooke GD. High dose intravenous human immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1989; 39: 422-5.
61. Van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Meulstee J, Vermeulen M. High dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic demyelinating polyneuropathy : a double-blind, inflammatory placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1990; 40: 209-12.
62. Vermeulen M, Van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jannekens FG, Buseh HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 36-9.
63. Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Abraham C. Intravenous treatment of autoimmune hemolytic anemia with very high dose gammaglobulin. *Vox Sang* 1986; 51: 264-9.
64. Mueller-Eckhardt C, Salama A, Mahn I, Kiefel V, Neuzner J, Graubner M. Lack of efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin in autoimmune hemolytic anemia: a clue to its mechanism. *Scand J Haematol* 1985; 34: 394-400.
65. Bussel J, Lalezari P, Fikrig S. Intravenous treatment with gamma globulin of autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 1988; 112: 298-301.
66. Hilgartner MW, Bussel J. Use of intravenous gamma globulin for the treatment of autoimmune neutropenia of childhood and autoimmune hemolytic anemia. *Am J Med* 1987; 83(4A): 25-9.
67. Davies SV, Murray JA, Gee H. Transplacental effect of high dose immunoglobulin in idiopathic thrombocytopenia (ITP). *Lancet* 1986; 1: 1098-9.

68. Newland AC, Boots MA, Patterson KG. Intravenous IgG for autoimmune thrombocytopenia in pregnancy. *N Engl J Med* 1984; 310: 261-2.
39. Levinson AI, Zweiman B, Lisak RP. Immunopathogenesis and treatment of myasthenia gravis. *J Clin Immunol* 1987; 7: 187-97.
70. Gadjos Ph, Outin H, Elkharrat D. High dose intravenous gammaglobulin for treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 515-25.
71. Ippoliti G, Cosi V, Piccolo G. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984; 6: 809.
72. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1365-8.
73. Gilles E, Frank L. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis; a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(suppl): 55-6.
74. Marinos C, Dalakas MD, Isabel I. A controlled trial of high dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000
75. Winder A, Molad Y, Ostfeld I, Kenet G, Pinkhas J, Sidi Y. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin: report of 2 cases. *J Rheumatol* 1993; 20: 495-8.
76. Jayne DR, Esnault VL, Lockwood CM. ANCA anti idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin. *J Autoimmun* 1993; 6: 207-19.
77. Gelfand EW. The use of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders: a potentially new modality of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 613-6.
78. Duhem C, Dicato MA, Ries F. Side effects of intravenous immune globulins. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(suppl 1): 79-83.

