

บทความปริทัศน์ (Review Article)

สถานการณ์และการกลายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่คน/ไข้หวัดนก

อัญชลี ระวังการ*

Situation and mutation of human/avian influenza viruses

Anchalee Rawangkan*

Division of Microbiology and Parasitology, School of Medical Science, University of Phayao, Phayao Province 56000

*Corresponding author, E-mail: ewmedsci@hotmail.com

Naresuan Phayao J. 2015;8(2):122-127.

บทคัดย่อ

ไข้หวัดใหญ่เป็นโรคติดต่อที่เกิดจากไวรัสไข้หวัดใหญ่เอ ซึ่งสามารถติดคนและสัตว์ ชนิดย่อย H1N1, H3N2 และ H1N1 (2009) เป็นชนิดย่อยของไวรัสไข้หวัดใหญ่ที่พบบ่อย อีกด้านหนึ่งชนิดย่อย H5N1, H7N7 และ H9N1 เป็นชนิดย่อยของไวรัสหวัดนกทำให้เกิดโรคสูง ชนิดย่อย H1N1 (2009) และ H5N1 เป็นปัญหาสุขภาพสาธารณะและเศรษฐกิจที่สำคัญที่สุดที่สูดทั้งอัตราเจ็บป่วยและตาย ด้วยเหตุแพร่ระบาดและระบาดในประเทศไทยและทั่วโลก ยิ่งกว่านั้นไวรัสเหล่านี้คือตัวยาด้านไวรัส zanamivir และ oseltamivir อย่างมาก ดังนั้น การเฝ้าระวังและการตรวจเตือนการกลายพันธุ์ของไวรัสไข้หวัดใหญ่เอประกอบด้วยกรวิจัยและการพัฒนาการรักษาใหม่เป็นสิ่งสำคัญมาก

คำสำคัญ: ไวรัสไข้หวัดใหญ่, ไข้หวัดนก, กลายพันธุ์, ไข้หวัดสายพันธุ์ใหม่

Abstract

Influenza is an infectious disease caused by the influenza A virus which it can infect humans and other animals. The common human influenza caused by the viruses subtype H1N1, H3N2 and H1N1 (2009). On the other hand, the most common found subtype of highly pathogenic avian influenza viruses are H5N1, H7N7 and H9N1. Influenza A viruses subtype H1N1 (2009) and H5N1 have been the most of public health and economic problems because of their epidemic and pandemic spread in Thailand and around the world including high morbidity and mortality rate. Moreover, these viruses have shown seriously resistance to zanamivir and oseltamivir antiviral drugs. Thus, the surveillance and monitoring of the mutation of the influenza A virus including research and development of the new treatment is very important.

Keywords: Influenza virus, avian flu, mutation, novel influenza viruses

บทนำ

ไวรัสไข้หวัดใหญ่เอเป็นเหตุเกิดไข้หวัดใหญ่คน (human influenza) และไข้หวัดนก (avian influenza) ประกอบด้วยชนิดย่อย (ชนิดย่อย) H1N1, H3N2, H5N1,

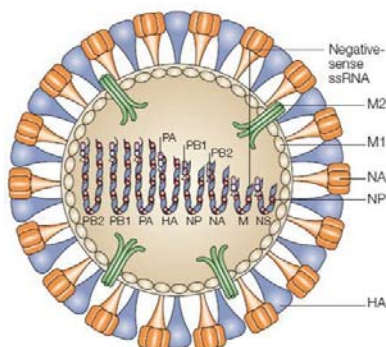
H7N7 และ H9N1 สายพันธุ์ที่เป็นปัญหาสาธารณสุขและเศรษฐกิจ ด้วยเหตุแพร่ระบาดในประเทศไทยและทั่วโลก อีกทั้งมีอัตราการกลายพันธุ์ (mutation) สูง ตัวยาด้านไวรัส zanamivir และ oseltamivir [1, 2]

ไวรัสวิทยา

ไวรัสไข้หวัดใหญ่เอเป็นสมาชิกตระกูล *Orthomyxoviridae* สารพันธุกรรมเป็น RNA สายลบ จำนวน 8 สาย มีโปรตีน 10 ชนิด แสดงดังรูปที่ 1 ประกอบด้วยสารพันธุกรรมหน่วยย่อย (subunit)

- PB2 และ PB1 ขนาดเท่ากันและเท่ากับ 2,341 นิวคลีโอไทด์ สร้างโปรตีน polymerase basic 2 และ polymerase basic 1
- PA ขนาด 2,333 นิวคลีโอไทด์ สร้างโปรตีน polymerase
- HA ขนาด 1,778 นิวคลีโอไทด์ สร้างโปรตีน hemagglutinin
- NP ขนาด 1,565 นิวคลีโอไทด์ สร้าง nucleoprotein
- NA ขนาด 1,413 นิวคลีโอไทด์ สร้างโปรตีน neuraminidase
- M ขนาด 1,027 นิวคลีโอไทด์ สร้างโปรตีน 2 ชนิด คือ M1 และ M2 โดยอาศัยขบวนการการต่อของอาร์เอ็นเอ (alternative splicing)
- NS มีขนาด 890 นิวคลีโอไทด์ สร้าง nonstructural protein 1 และ 2 (NS1 และ NS2)

ไวรัสไข้หวัดใหญ่เอยังแบ่งออกเป็นชนิดย่อยตามความแตกต่างของสารก่อภูมิคุ้มกัน (antigen) หรือสารโปรตีนคาร์โบไฮเดรตพื้นผิว (surface glycoprotein) 2 ชนิด ได้แก่ hemagglutinin (HA) 16 ชนิดย่อย (H1-16) และ neuraminidase (NA) 9 ชนิดย่อย (N1-9) [3]

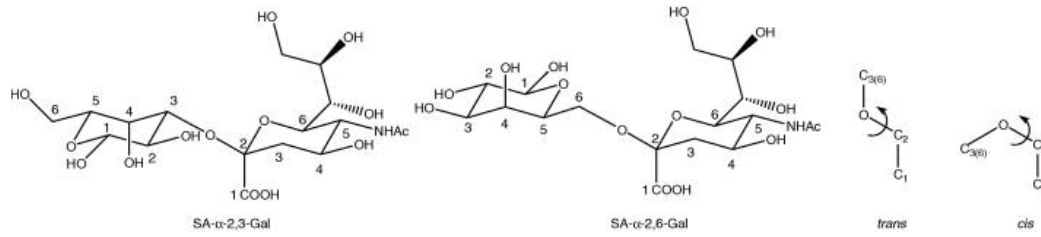


รูปที่ 1 โครงสร้างของไวรัสไข้หวัดใหญ่ [3]

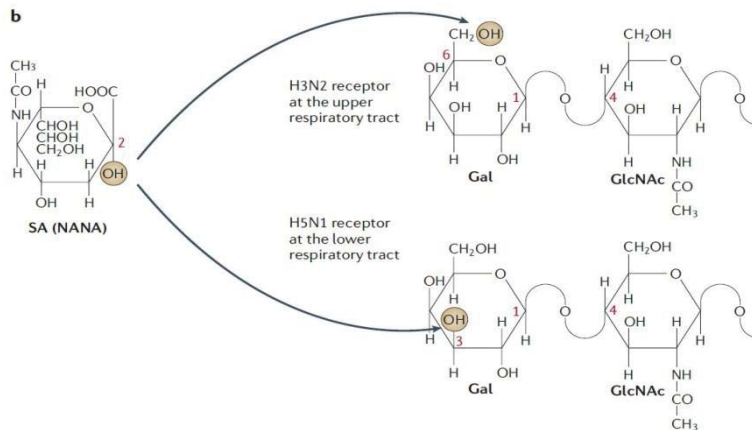
จำนวนและการยับยั้งไวรัส

หลังจากไวรัสเข้าสู่ระบบทางเดินหายใจของเจ้าบ้าน ไวรัสใช้โปรตีนคาร์โบไฮเดรตพื้นผิว HA จับกับตัวรับ (receptor) บริเวณผิวเซลล์เยื่อเมือก ได้แก่ sialic acid (N-acetylneuraminic acid, NANA) สูตรโครงสร้าง $C_{11}H_{19}NO_9$ เป็น amino sugar ประกอบด้วยคาร์บอน 9 อะตอม เชื่อมกับน้ำตาลตัวสุดท้าย คือ น้ำตาลกาแลคโตส (D-galactose หรือ D-galactosamine, Gal) ด้วยพันธะเชื่อม (linkage) 2 ลักษณะ คือ แบบ sialyloligosaccharides- α 2, 3-N-acetylneuraminic acid-galactose (SA- α 2,3-Gal) และแบบ sialyloligosaccharides- α 2, 6-N-acetylneuraminic acid-galactose (SA- α 2,6-Gal) โดยคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ของ sialic acid อาจสร้างพันธะกับคาร์บอนตำแหน่งที่ 3 หรือ 6 ของ galactose แสดงดังรูปที่ 2 [4] ตัวรับของไข้หวัดนกและไข้หวัดใหญ่คนแตกต่างกัน ตัวรับไวรัสไข้หวัดนกจับอย่างเฉพาะเจาะจงกับ α 2, 3 NeuAcGal ของระบบทางเดินหายใจส่วนล่างของสัตว์ปีก ส่วนตัวรับไวรัสไข้หวัดใหญ่คนจับอย่างเฉพาะเจาะจงกับ α 2, 6 NeuAcGal ของระบบทางเดินหายใจส่วนบนของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม แสดงดังรูปที่ 3 [5-8]

อนุภาคไวรัสเข้าสู่เซลล์เจ้าบ้านด้วยการนำสารเข้าสู่เซลล์โดยอาศัยตัวรับ (receptor-mediated endocytosis) เพิ่มไวรัสรุ่นลูกสารพันธุกรรมเดียวกัน (progeny virus) จำนวน [3,9] ส่วนกระบวนการปลดปล่อยไวรัสออกนอกเซลล์อาศัยบทบาทของเอนไซม์ neuraminidase ตัดพันธะเชื่อม α (2,3) หรือ α (2,6) glycosidic การเกาะกลุ่มของไวรัส นอกจากนี้เอนไซม์ neuraminidase ยังช่วยเพิ่มจำนวนไวรัสขณะเกาะติด หรือส่งเสริมการเข้าเซลล์ดีขึ้นในระยะเริ่มแรก [9-12] อย่างไรก็ตามเอนไซม์ neuraminidase ของไวรัสชนิดย่อยเดียวกันแต่ต่างสายพันธุ์ออกฤทธิ์แตกต่างกัน [13]



รูปที่ 2 สิ่งเหลือกรดไซอะลิกส่วนปลาย (terminal sialic acid residues) [5]



รูปที่ 3 การจับอย่างจำเพาะเจาะจงระหว่าง sialic acid กับ $\alpha 2, 6$ NeuAcGal และ $\alpha 2, 3$ NeuAcGal ขณะเพิ่มจำนวนไวรัสไข้หวัดใหญ่ [9]

ยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่คนและไข้หวัดนก ประกอบด้วย adamantanamine derivatives, neuraminidase inhibitor, ribavirin และ viramidine ออกฤทธิ์ต่อ sialidase fusion protein, sialylglycopolymer, small interfering RNA (siRNA) หรือเป็น phosphorothioate oligonucleotide, Influenza-virus RNA-polymerase inhibitor, interferon (inducer), signal-transduction inhibitor และอื่นๆ [9] ยาด้านไวรัสไข้หวัดใหญ่ amantadine และ rimantadine ไม่แนะนำให้ใช้ตัวเดียวเพราะดื้อยาสูง ส่วนยา zanamivir และ oseltamivir ก็ดื้อยาเช่นเดียวกัน [2,13-18]

สถานการณ์การระบาด

ไวรัสไข้หวัดใหญ่เอ ชนิดย่อย H5N1 จากนกสู่คนหรือไข้หวัดนก ระบาดตั้งแต่ปีพ.ศ. 2546 พบผู้ป่วยไข้หวัดนก 748 ราย จาก 16 ประเทศ เสียชีวิต 429 ราย (ร้อยละ 54.7) ประเทศไทยพบผู้ป่วยรายแรกปี พ.ศ. 2549 และรายสุดท้ายปีพ.ศ. 2549 ส่วนใหญ่เป็น

การแพร่จากไก่สู่คน ส่วนน้อยเป็นการแพร่จากคนสู่คน ไข้หวัดนกสายพันธุ์อื่นในช่วงระบาดได้แก่ [1,19,20]

- ชนิดย่อย H6N1 ประเทศประเทศไต้หวันพบ 1 ราย และชนิด H7N7 จำนวน 1 ราย
- ชนิดย่อย H7N7 ประเทศอิตาลีพบ 3 ราย
- ชนิดย่อย H10N8 ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน 3 ราย
- ชนิดย่อย H5N6 ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน 3 ราย [21]

ไวรัสไข้หวัดใหญ่เอ ชนิด H5, H7 และ H9 ระบาดในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์ และเยอรมัน อาจเป็นทั้งไวรัสไข้หวัดนก ก่อโรคสูงและก่อโรคต่ำ การระบาดล่าสุดได้แก่ ชนิดย่อย H7N9 และ H5N2 ในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ชนิดย่อย H5N8 ในประเทศเกาหลีใต้ และชนิดย่อย H9N2 ในเขตบริหารพิเศษฮ่องกงแห่งสาธารณรัฐประชาชนจีน [22]

ชนิดย่อย H7N9 เป็นไวรัสไข้หวัดใหญ่เอดั้งเดิม ในนกสายพันธุ์ใหม่ (novel avian-origin influenza A) สามารถติดต่อมายังคน พบครั้งแรกในประเทศ สาธารณรัฐประชาชนจีนเมื่อปีพ.ศ. 2556 จำนวน 572 ราย เสียชีวิต 212 ราย แต่ไม่พบในประเทศไทย [19,23]

ไวรัสไข้หวัดใหญ่เอดั้งเดิมในหมูสายพันธุ์ใหม่ novel swine-origin influenza virus A ชนิดย่อย H1N1 หรือเรียกย่อว่า ไวรัสไข้หวัดใหญ่ 2009 ระบาดครั้งแรกในประเทศเม็กซิโกปีพ.ศ. 2552 และทั่วโลกพบผู้ป่วย 11,034 ราย เสียชีวิต 85 ราย จาก 41 ประเทศ [24]

ทุกวันนี้ไวรัสไข้หวัดใหญ่เอหลากหลายชนิดย่อยกลายเป็นไข้หวัดใหญ่ตามฤดูกาล (seasonal influenza) ของฤดูหนาว การเฝ้าระวังไข้หวัดใหญ่ของประเทศไทยประจำปีพ.ศ. 2557 พบผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ 71,761 ราย หรือ 111.33 คนต่อประชากรหนึ่งแสนคน จำนวนนี้เป็นไข้หวัดใหญ่ 2009 จำนวน 77 ราย ส่วนผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมดเท่ากับ 85 ราย [19]

ระหว่างปีพ.ศ. 2555 ถึง 2556 ประเทศสหรัฐอเมริกาพบไวรัสไข้หวัดใหญ่ชนิดย่อย H3N2 หรือชนิดย่อยสวิส 31,591 ราย เสียชีวิต 87 ราย (ส่วนใหญ่เป็นเด็ก) แต่ไม่พบการระบาดของกลุ่มไวรัสไข้หวัดใหญ่เอ มากผิดปกติ [1,19]

การเปลี่ยนแปลงสารก่อภูมิคุ้มกันและการกลายพันธุ์

ไวรัสไข้หวัดใหญ่เอมีสารพันธุกรรม RNA ลักษณะเป็นชิ้นส่วน 8 ชิ้น มีโอกาสเกิดการรวมตัวของ ยีน (genetic reassortment) เป็นการกลายพันธุ์แบบ เคลื่อนย้ายสารก่อภูมิคุ้มกัน (antigenic shift) และ แลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมระหว่างไวรัสสองอนุภาคใน เซลล์ติดเชื่อเดียวกัน โอกาสกลายพันธุ์จึงสูง และความ เป็นไปได้ของการแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมหน่วยย่อย ของ HA และ NA เท่ากับ 2^8 หรือ 2^8 (จำนวนชิ้นส่วน ของยีน) เท่ากับ 256 แบบ [24] ดังวิวัฒนาการผ่านมา ของไวรัส เริ่มจากไข้หวัดใหญ่สเปน (Spanish influenza) เป็นชนิดย่อย H1N1 ไข้หวัดเอเซีย (Asian influenza) เป็นชนิดย่อย (H2N2) และไข้หวัดฮ่องกง

(Hong Kong influenza) เป็นชนิดย่อย H3N2 [9,26] ไวรัสไข้หวัดนกส่วนใหญ่ยังสามารถปรับเปลี่ยนและ เคลื่อนย้ายสารก่อภูมิคุ้มกันทุกสองสามปี [27]

- การกลายพันธุ์จากการรวมตัวของปรากฏชัดใน ระยะถัดมา
 - ชนิดย่อย H5N1 ประเทศสาธารณรัฐประชาชน จีน ปีพ.ศ. 2541 [20,28-29]
 - ชนิดย่อย H9N2 เขตบริหารพิเศษฮ่องกงแห่ง สาธารณรัฐประชาชนจีน ปีพ.ศ. 2546 [21] และ H7N7 ปีพ.ศ. 2547 [22]
 - ชนิดย่อย H1N1 ประเทศเม็กซิโก ปีพ.ศ. 2552 อันเป็นการรวมตัวของยีนจากสามแหล่ง (triple reassortment) กล่าวคือ หมู นก และคน [24,30] ระบาดอย่างแพร่หลายในประเทศไทย [31]
 - ชนิดย่อย H7N9 ประเทศสาธารณรัฐประชาชน จีน ปีพ.ศ. 2556 [23]
- ชนิดย่อยสายพันธุ์ใหม่ H3N2 ประเทศ เวียดนาม ปีพ.ศ. 2556 [32]

สรุป

การอุบัติใหม่ของไวรัสไข้หวัดใหญ่จากสัตว์สู่ คนเป็นการระบาดทั่วโลกในศตวรรษที่ 21 เป็น ผลกระทบด้านสาธารณสุขแม้ว่าส่วนหนึ่งอาการไม่ รุนแรง ยิ่งมีการแพร่กระจายของไวรัสไข้หวัดนกก่อ โรคในหมู่มากเท่าใด ก็ยิ่งเกิดการระบาด ในคนทั่วโลกมากเท่านั้น เสียหายต่อเศรษฐกิจโลก โดยรวม อีกทั้งอัตราตายขึ้นกับความรุนแรงของโรค ส่วนการกลายพันธุ์เป็นสิ่งแสดงให้เห็นและเกิดขึ้นได้ เมื่อไวรัสปรับตัวเข้ากับทางเดินหายใจของคน แต่ไม่ เกิดทันทีทันใดในการทำซ้ำสำเนาไวรัสตามธรรมชาติ ถึงแม้ยังไม่มียารักษาที่ทรงประสิทธิภาพ แต่ยาด้าน ไวรัสเท่าที่มีผลมียับยั้งการแพร่กระจายภายในร่างกาย ของเจ้าบ้าน

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian Influenza A(H5N1). Geneva: World Health Organization; 2015.

2. Rolfes M, Blanton L, Brammer L, Smith S, Mustaquim D, Steffens C, et al. Update: Influenza activity - United States, September 28–December 6, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(50),1189-94.
3. Shaw ML, Palese P. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM, Kowley PM, eds. *Fields virology.* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1691-740.
4. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: Lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3(8);591-600.
5. Li M, Wang B. Computational studies of H5N1 hemagglutinin binding with SA-a-2, 3-Gal and SA-a-2, 6-Gal. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;347(3);662-8.
6. Harvey R, Martin AC, Zambon M, Barclay WS. Restrictions to the adaptation of influenza a virus H5 hemagglutinin to the human host. *J Virol.* 2004;78(1):502–7.
7. Connor RJ, Kawaoka Y, Webster RG, Paulson JC. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology.* 1994;205(1):17-23.
8. Matrosovich M, Klenk, HD. Natural and synthetic sialic acid-containing inhibitors of influenza virus receptor binding. *Rev Med Virol.* 2013;13(2):85-97
9. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(12);1015-25.
10. Ohuchi M, Asaoka N, Sakai T, Ohuchi R. Roles of neuraminidase in the initial stage of influenza virus infection. *Microbes Infect.* 2006;8(5):1287-93.
11. Suzuki T, Takahashi T, Guo CT, Hidari KI, Miyamoto D, Goto H, et al. (2005). Sialidase activity of influenza A virus in an endocytic pathway enhances viral replication. *J Virol.* 2005;79(18):11705-15.
12. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virol.* 2004;78(22):12665-7.
13. Rawangkan A, Sanguanserm Sri D, Sawannakhon N, Pongchareon S, Pensuwan P, Chamnanpood C, et al. Comparison of neuraminidase activity of the influenza A virus subtype H5N1 and H1N1 using the reverse genetics viruses. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2010;41(3):562-9.
14. McKimm-Breschkin JL. Resistance of influenza viruses to neuraminidase inhibitors - A review. *Antiviral Res.* (2000);47(1):1-17.
15. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med.* 2005;353(13):1363-73.
16. White MR, Crouch E, van Eijk M, Hartshorn M, Pemberton L, Tornoe I, et al. Cooperative anti-influenza activities of respiratory innate immune proteins and neuraminidase inhibitor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(5),L831-40.
17. Oh DY, Hurt AC. A review of the antiviral susceptibility of human and avian influenza viruses over the last decade. *Scientifica (Cairo).* 2014;2014:430629.
18. Meijer A, Jonges M, Abbink F, Ang W, van Beek J, Beersma M, et al. Oseltamivir-resistant pandemic A (H1N1) 2009 influenza viruses detected through enhanced surveillance in the Netherlands, 2009-2010. *Antiviral Res.* 2011;92(1):81–89.
19. สุทธนันท์ สุทธชนะ. สถานการณ์โรคไข้หวัดใหญ่ ประเทศไทย พ.ศ. 2557 ณ วันที่ 5 มกราคม

2558. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. [อ้างถึง 17 มีนาคม 2558] หาได้จาก
http://www.boe.moph.go.th/files/report/20150106_49763947.pdf
20. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lim W, Hall H, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science*. 1998;279(5349):393-6.
21. Butt KM, Smith GJ, Chen H, Zhang LJ, Leung YH, Xu KM, et al. Human infection with an avian H9N2 influenza A virus in Hong Kong in 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5760-7.
22. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(5):1356-61.
23. World Health Organization. Overview of the emergence and characteristics of the avian influenza A(H7N9) virus. [Cited 19 March 2015] Available from:
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/WHO_H7N9_review_31May13.pdf
24. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. (2009). Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virology*. 2009;45(3):169-73.
25. Brown EG. Influenza virus genetics. *Biomed Pharmacother*. 2000;54(4),196-209.
26. Omori R, Sasaki A. (2013). Timing of the emergence of new successful viral strains in seasonal influenza. *J Theor Biol*. 2013;329:32-8.
27. Austin FJ, Webster RG. Antigenic mapping of an avian H1 influenza virus haemagglutinin and interrelationships of H1 viruses from humans, pigs and birds. *J Gen Virol*. 1986;67(Pt6):983-92.
28. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet*. 1998;351(9101):472-7.
29. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, Tsang DN, Que TL, Shorridge KF, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet*, 1998;351(9101):467-71.
30. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*. 2009;459(7249):931-9.
31. Chieochansin T, Makkoch J, Suwannakarn K, Payungporn S, Poovorawan Y. Novel H1N1 2009 influenza virus infection in Bangkok, Thailand: effects of school closures. *Asian Biomed*. 2009;3(5):469-75.
32. Baudon E, Poon LL, Dao TD, Pham NT, Cowling BJ, Peyre M, et al. Detection of novel reassortant influenza A (H3N2) and H1N1 2009 pandemic viruses in swine in Hanoi, Vietnam. *Zoonoses Public Health*. 2014 Nov 1. doi: 10.1111/zph.12164. [Epub ahead of print]