

## หญิงชาวอาร์เจนตินาที่ได้รับการรักษาจนหายจากการติดเชื้อเอชไอวี

อุดม ลิขิตวรรณวุฒิ

วารสารวิชาการเกี่ยวกับโรคติดต่อ Open Forum Infectious Diseases ฉบับเดือนมกราคม 2021 มีรายงานกรณีศึกษาเกี่ยวกับผู้หญิงชาวอาร์เจนตินาที่ต้องหยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเพราะอาการข้างเคียงที่หลายปีต่อมาตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีในเลือดและภูมิคุ้มกันต้านทานต่อเอชไอวีเปลี่ยนจากบวกเป็นลบทำให้คาดว่าเป็นผู้มีเอชไอวีอีกคนที่ได้รับการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีจนหาย<sup>1</sup>

คีธ แอลคอร์น (Keith Alcorn) เขียนสรุปเกี่ยวกับกรณีนี้ในวารสารเกี่ยวกับเอชไอวี nam aidsmap โดยมีเนื้อหาดังต่อไปนี้<sup>2</sup>

หญิงชาวอาร์เจนตินาอายุห้าสิบกว่าปีรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมาเป็นเวลาหลายปีตั้งแต่เมื่อเธอได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีเมื่อปีค.ศ. 1996 (เมื่อ 25 ปีที่ผ่านมา) เนื่องจากป่วยหนักจนต้องเข้าโรงพยาบาลและได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสหลังจากที่รู้ว่าติดเชื้อเอชไอวี ต่อมาในปีค.ศ. 2007 (14 ปีที่ผ่านมา) เธอต้องหยุดกินยาต้านเพราะแพ้ยา และในปัจจุบันระดับไวรัสเอชไอวีในเลือดของเธอต่ำกว่าระดับที่จะวัดไม่ได้ และภูมิคุ้มกันต้านทานต่อเอชไอวีของเธอก็เปลี่ยนจากบวกเป็นลบ

นอกจากนั้นแล้วในการตรวจร่างกายเธออย่างละเอียดเมื่อเธอเดินทางจากอาร์เจนตินาไปพบนักวิจัยที่สถาบันสุขภาพแห่งชาติ สหรัฐอเมริกาเมื่อปีค.ศ. 2015 และ 2017 เพื่อให้นักวิจัยตรวจเพื่อที่จะหาเอชไอวีในส่วนต่างๆของร่างกายอย่างละเอียดยิ่งขึ้น ในการตรวจอย่างละเอียดถึงขั้นทั้งสองครั้งนั้นที่รวมถึงการตรวจเลือดและเนื้อเยื่อต่างๆเพื่อหาร่องรอยของไวรัสเอชไอวี ผลของการตรวจพบแต่เซลล์ที่มีดีเอ็นเอ (DNA) ของไวรัสเอชไอวี เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ส่วนผลการตรวจไวรัสในเลือดแสดงว่าปริมาณไวรัสที่สามารถตรวจได้ต่ำกว่า 0.2 ตัวต่อมล. ซึ่งเป็นระดับความไวของการตรวจสูงสุดเท่าที่มีอยู่ และคีธ แอลคอร์น ผู้เขียนข่าวใน nam aidsmap กล่าวว่าถึงแม้ว่านักวิจัยไม่กล่าวว่าผู้หญิงคนนี้ได้ได้รับการรักษาจนหายขาดจากการติดเชื้อเอชไอวีก็ตาม แต่ในบรรดาผู้ที่มีเอชไอวีที่สามารถควบคุมเอชไอวีให้อยู่ในระดับต่ำทั้งหลายที่รู้จักกัน กรณีของเธอถือได้ว่าเป็นกรณีพิเศษที่ไม่เหมือนใคร

กรณีหญิงชาวอาร์เจนตินานี้ถูกนำเสนอเป็นบางส่วนในการสัมมนาเกี่ยวกับเอชไอวีในปีค.ศ. 2017 และในรายงานทางวิชาการใน Open Forum Infectious Diseases (หมายเหตุ 1) เป็นการนำเสนอผลการศึกษาละเอียด



การณรงค์ตรวจเอชไอวีในอาร์เจนตินา

ภาพจาก AIDS Healthcare Foundation (AHF) Argentina

เมื่อหญิงชาวอาร์เจนตินามีอายุ 37 ปี เมื่อปีค.ศ. 1996 เธอป่วยเป็นเวลากว่าห้าอาทิตย์ด้วยอาการหลายอย่างรวมทั้งถึงสายตาพร่ามัว ร่างกายซีกซ้ายไม่มีแรง น้ำหนักตัวลดและเป็นไข้ และต้องไปโรงพยาบาลและได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวี นอกจากเอชไอวีแล้วเธอยังติดเชื้อท็อกโซพลาสโมซิส (toxoplasmosis) ซึ่งเป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คนอีกด้วย

<sup>1</sup> จาก Prolonged Posttreatment Virologic Control and Complete Seroreversion After Advanced Human Immunodeficiency Virus-1 Infection โดย Analia Uruena และ Isabel Cassetti และคณะ ใน Open Forum Infectious Diseases Volume 8, Issue 1 <<https://academic.oup.com/ofid/article/8/1/ofaa613/6034689#227081821>>

<sup>2</sup> จาก The Buenos Aires patient: Argentinian woman controls HIV for at least 12 years after stopping treatment เมื่อ 3 กุมภาพันธ์ 2564 ใน <https://www.aidsmap.com/news/feb-2021/buenos-aires-patient-argentinian-woman-controls-hiv-least-12-years-after-stopping>

ทำให้เธอได้รับการรักษาต่อโรคทั้งสองพร้อมกัน สำหรับเอชไอวีนั้นรายงานระบุว่าเธอได้รับยาต้านไวรัสซีโดวูดีน (Zidovudin หรือ AZT) ดิดีไอ (DDI หรือ Didanosine) และเนวีราพีน (nevirapine) จนกระทั่งอาการดีขึ้นสามารถออกจากโรงพยาบาลได้

จากการสอบถามประวัติ เธอยืนยันว่าเธอไม่เคยมีอาการป่วยที่เกี่ยวกับการติดเชื้อเอชไอวีหรือการป่วยที่ผิดปกติและการป่วยหนักจนต้องเข้าโรงพยาบาลหรือได้รับการผ่าตัดมาก่อนจนกระทั่งการป่วยหนักจนต้องเข้าโรงพยาบาลในปี 1996 และเธอไม่มียีนที่ผิดปกติที่ทำให้ไวรัสเอชไอวีไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ (ที่เรียกว่า CCR5-Delta 32 mutation)

เมื่อเธอเริ่มกินยาต้านไวรัสได้สองอาทิตย์ ปริมาณไวรัสในเลือดของเธอเท่ากับ 2,000 ตัวต่อมล. และระดับซีดีสี่ของเธอเท่ากับ 164 ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ของการป่วยเป็นเอดส์<sup>3</sup>

ตั้งแต่ปี 1998 จนถึงปี 2001 ปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดของเธอต่ำกว่า 50 ตัวต่อมล. ยกเว้นในการตรวจเมื่อปี 2000 ที่ปริมาณไวรัสในเลือดของเธอกระเพื่อมสูงขึ้นเล็กน้อย (54 ตัวต่อมล.) และในช่วงเวลาตั้งแต่เมื่อรู้ว่าติดเชื้อเอชไอวีจนถึงปี 2007 เธอต้องเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสหลายครั้งเพราะเธอมีปัญหาเกี่ยวกับการกินยาอย่างสม่ำเสมอและปัญหาเกี่ยวกับไขมันย่ำที่

ในปี 2007 เธอตัดสินใจหยุดกินยาต้านเพราะแพ้ยา (รู้สึกอ่อนเพลีย) และปัญหาไขมันย่ำที่รุนแรงมากขึ้นแต่เธอยังคงมาพบแพทย์ตามนัดอย่างสม่ำเสมอหลังจากนั้น หลังจากหยุดกินยาต้านไวรัสแล้วปริมาณไวรัสในเลือดของเธอคงอยู่ในระดับที่วัดไม่ได้ตลอดมาและไม่มีการเพิ่มไวรัสเพิ่มขึ้นอีกเลยหลังจากนั้น และการตรวจปริมาณไวรัสในเลือดครั้งสุดท้ายเมื่อเดือนกุมภาพันธ์ 2020 (2563) ปริมาณไวรัสก็ยังต่ำกว่าที่จะวัดได้ และระดับซีดีสี่ของเธอยังคงสูงกว่า 500 เซลล์อย่างสม่ำเสมอเหมือนกับช่วงที่ผ่านมา

ด้วยสาเหตุเหล่านี้ในปี 2012 แพทย์ที่ดูแลเธอเป็นประจำและแพทย์ที่เกี่ยวข้องคนอื่นๆตัดสินใจที่จะตรวจการติดเชื้อของเธออย่างละเอียด ผลการตรวจแอนติบอดีต่อเอชไอวีสองครั้ง (Elisa และ Western blot) ของเธอมีผลเป็นลบ และการตรวจหาสารพันธุกรรมของเอชไอวี (การตรวจ PCR) ก็มีผลเป็นลบ ทำให้แพทย์สันนิษฐานว่าไม่เพียงแต่เอชไอวีมีปริมาณต่ำจนวัดไม่ได้เท่านั้น แต่เอชไอวีถูกกำจัดออกไปจากร่างกายของเธอจนหมดสิ้น

เพื่อให้แน่ใจนักวิจัยจึงขอให้เธอเดินทางไปสหรัฐอเมริกาเพื่อตรวจเพิ่มเติมและเธอได้รับการตรวจอย่างละเอียดจากสถาบันสุขภาพแห่งชาติของสหรัฐอเมริกาอีกสองครั้งในปีค.ศ. 2015 และ 2017 ซึ่งนักวิจัยเจาะเลือดของเธอและเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (lymphoid tissues) จากลำไส้และต่อมน้ำเหลืองต่างๆ รวมถึงน้ำไขสันหลัง และทำการเปรียบเทียบผลการตรวจของเธอกับผลของการตรวจเช่นเดียวกันของผู้ที่ไม่มีเอชไอวีและผลของผู้มีเอชไอวีที่ติดเชื้อมานานแล้ว ซึ่งผลของการศึกษาแสดงว่า

- o ปริมาณไวรัสในเลือดของเธอต่ำกว่า 2 ตัวต่อมล. ซึ่งเป็นระดับต่ำสุดเท่าที่จะวัดได้ในปัจจุบัน และตรวจไม่พบร่องรอยของอาร์เอ็นเอของไวรัส ในเนื้อเยื่อน้ำเหลืองต่างๆ ซึ่งสำหรับผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีมานานรวมถึงผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีมานานและไม่มีอาการป่วย (long-term non-progressors) นั้นยังมีอาร์เอ็นเอของเอชไอวีที่พอตรวจวัดได้อยู่
- o ตรวจไม่พบดีเอ็นเอ (DNA) ของเอชไอวี ในเนื้อเยื่อของลำไส้ใหญ่หรือในเซลล์เม็ดเลือดชนิดนิวเคลียสเดียว (blood mononuclear cells) แต่ยังสามารถตรวจพบดีเอ็นเอของเอชไอวีในระดับที่ต่ำมากจากเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลือง
- o ในเซลล์ซีดีสี่ (CD4 cells) ยังตรวจพบเอชไอวีที่ยังขยายตัวเพิ่มขึ้นได้ (replication-competent HIV) ในระดับที่ต่ำเป็นอย่างมาก
- o ไม่สามารถตรวจพบแอนติบอดีต่อเอชไอวี
- o การตอบสนองของซีดีแปดทีเซลล์ (CD8+T cells) ต่อเอชไอวีที่แสดงว่ามีไวรัสเอชไอวีอยู่ในร่างกายมีระดับที่เบาบางมาก และการตอบสนองของเซลล์ซีดีสี่มีระดับที่สูงกว่าผู้ที่ไม่มีเอชไอวี

จากผลของการตรวจดังกล่าวทำให้นักวิจัยต้องการยืนยันให้แน่ใจว่าเธอติดเชื้อเอชไอวีจริงๆและผลของการวินิจฉัยเมื่อปี 1996 ไม่ใช่ผลบวกปลอม นักวิจัยจึงทำการตรวจหาร่องรอยของเอชไอวีจากตัวอย่างเนื้อเยื่อสมองของเธอที่ถูกเก็บตรวจเมื่อปี 1996 เพื่อหาสาเหตุของอาการป่วยเกี่ยวกับระบบประสาทของเธอในครั้งนั้น ซึ่งตัวอย่างเนื้อเยื่อสมองของเธอมีดีเอ็นเอของเอชไอวีแต่ไม่มีอาร์เอ็นเอของเอชไอวี แสดงว่าเธอติดเชื้อเอชไอวีจริงเมื่อปี 1996 นอกจากนั้นแล้วผลการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI scan) ของสมองแสดงว่าเธอเคยมีอาการทางสมองที่เกี่ยวข้องกับเอชไอวี (HIV encephalopathy) หรืออาการสมองเสื่อมที่เกี่ยวข้องกับเอชไอวี (HIV-related dementia) มาก่อน และการตรวจร่างกายต่างๆในปัจจุบันไม่แสดงว่าเธอมีอาการทางสมองเช่นนั้นเลย และปัจจุบันอาชีพประจำหรืองานเต็มเวลาของเธอคือช่างเย็บผ้า

นักวิจัยจึงสรุปว่าเธอเป็นกรณีพิเศษมากเพราะนอกจากจะเป็นกรณีหนึ่งที่สามารถควบคุมเอชไอวีให้อยู่ในระดับต่ำมาก ในระยะเวลาที่ยาวที่สุดที่ได้รับการบันทึกเป็นหลักฐานแล้ว การที่ผลการตรวจแอนติบอดีต่อเอชไอวีที่เปลี่ยนจากบวกเป็นลบเป็นสิ่งที่ผิดปกติมาก ซึ่งแม้แต่ทิมothy บราวน์ (Timothy Brown) ผู้ที่ได้รับการยืนยันว่าหายจากการติดเชื้อเอชไอวีอย่างแท้จริงเป็นคนแรกของโลก (จากสองคนที่ได้รับการยืนยันว่าได้รับการรักษาจนหายจากเอชไอวี) ก็ยังคงมีแอนติบอดี

<sup>3</sup> จาก Argentine Woman Appears Free of HIV Long After Stopping Treatment โดย Liz Highleyman เมื่อ 16 กุมภาพันธ์ 2564 ใน <https://www.poz.com/article/argentine-woman-appears-free-hiv-long-stopping-treatment>

ต่อเอชไอวีอยู่หลังจากที่ได้รับการรักษาจนหายจากเอชไอวีแล้วก็ตาม และนักวิจัยกล่าวว่ากรณีที่แอนติบอดีต่อเอชไอวีหายไปเป็นผลต่อเนื่องจากการใช้ชีวิตอยู่กับเอชไอวีที่มีระดับต่ำมากเป็นเวลาหลายปี

ความรู้เกี่ยวกับผู้มีเอชไอวีที่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำมากหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ที่เรียกกันว่า post-treatment controllers ได้รับการเปิดเผยครั้งแรกเมื่อปี 2013 จากการวิจัยกลุ่มการศึกษาที่เรียกว่า “วิสคอนติ” (VISCANTI cohort) นักวิจัยของการวิจัยวิสคอนติ (Dr. Asier Saez-Cirion) กล่าวกับผู้เขียนของ nam aidsmap (ตีธ แอลคอร์น) ว่าผู้มีเอชไอวีที่สามารถควบคุมไวรัสได้หลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัสนั้นแต่ละคนมีลักษณะพิเศษแตกต่างไปจากคนอื่นอยู่แล้ว แต่กรณีของหญิงชาวอาร์เจนตินาเป็นกรณีที่น่าสนใจมากเพราะเธอได้รับการประเมินด้านคลินิก ด้านภูมิคุ้มกันวิทยา และด้านไวรัสวิทยา อย่างครบถ้วน และในกลุ่มการวิจัยวิสคอนตินั้นนักวิจัยพบว่ามีผู้มีเอชไอวีที่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำมากหลังจากหยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัส 27 คน และระยะเวลาโดยเฉลี่ยของการหยุดยาต้านไวรัสเท่ากับ 10.5 ปี ซึ่งมีผู้ที่สามารถควบคุมไวรัสได้นานกว่า 20 ปี สอง-สามคน และนักวิจัยสังเกตเห็นว่ามีคนที่แอนติบอดีต่อเอชไอวีลดลงอยู่บ้าง ซึ่งนักวิจัยคาดว่าจะยังสามารถเรียนรู้เรื่องต่างๆได้อีกมากมายจากคนกลุ่มนี้ และคนกลุ่มนี้ทำให้เกิดความหวังว่าภาวะโรคสงบนิ่ง (remission) เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นได้ถึงแม้ว่าการรักษาจะเริ่มจากบริบทของการรักษาที่เป็นลบก็ตาม

ส่วนนักวิจัยที่เกี่ยวข้องกับหญิงชาวอาร์เจนตินาสรุปรว่าการณีหญิงชาวอาร์เจนตินาเป็นตัวอย่างที่ดีที่สุดของการรักษาผู้ที่หยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัสให้หายจากการติดเชื้อเอชไอวีที่ทำให้สามารถดำรงชีวิตตามปกติ หรือ posttreatment functional cure โดยที่ไม่ต้องใช้วิธีการที่เป็นพิษรุนแรงได้ แต่อย่างไรก็ตามนักวิจัยตระหนักดีว่ายังมีเรื่องที่ต้องศึกษาเรียนรู้อีกมากมายเพื่อทำความเข้าใจที่ถูกต้องว่าไวรัสเอชไอวีถูกควบคุมได้อย่างไรหลังจากที่หยุดการรักษาด้วยยาต้านไวรัสไปแล้ว

ในอดีตที่ผ่านมาผู้ที่ได้รับการรักษาจนสามารถหยุดกินยาต้านไวรัสได้เป็นเวลานาน โดยที่ปริมาณไวรัสเอชไอวีไม่เพิ่มขึ้นนั้นมักจะเป็นผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรที่มีประสิทธิภาพสูง โดยเร็วหลังจากที่รู้ว่าติดเชื้อ แต่กรณีหญิงชาวอาร์เจนตินานี้ต่างกับกรณีอื่นเพราะการรักษาของเธอไม่ราบรื่นทำให้เธอต้องกินยาไม่ต่อเนื่องและต้องเปลี่ยนสูตรยาหลายครั้ง แต่ผลสุดท้ายของการรักษาเป็นตัวอย่างที่ก่อให้เกิดแรงบันดาลใจต่อผู้มีเอชไอวีที่ติดเชื้อมานานและเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสหลังจากที่ติดเชื้อไปแล้วระยะเวลาหนึ่งและการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอาจประสบกับความล้มเหลวต้องเปลี่ยนสูตรยาบ่อยครั้ง แรงบันดาลใจเช่นนี้อาจทำให้ผู้ที่อยู่กับเอชไอวีมานานมีความหวังต่อการรักษาให้หายและต้องการเข้าร่วมการวิจัยเกี่ยวกับการรักษาให้หายมากขึ้นกว่าเดิม

แต่ตั้งที่นักวิจัยที่เกี่ยวข้องกล่าว ยังมีหลายสิ่งที่ต้องศึกษาหาคำตอบต่อไป และการศึกษาวิจัยจะเกิดขึ้นไม่ได้หากผู้มีเอชไอวีไม่ต้องการที่จะได้รับการรักษาจนหายจากการมีเอชไอวีและไม่สนใจที่จะเข้าร่วมการวิจัยเกี่ยวกับการรักษาเอชไอวีให้หาย ในจำนวนที่เพียงพอที่จะยืนยันได้ว่าผลที่ได้เป็นจริงไม่ใช่ผลของความบังเอิญ