

บทความพิเศษ

Review Article

ความก้าวหน้าในการพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคมาลาเรีย และบทบาทความสำคัญ

ในเวชศาสตร์การเดินทางและท่องเที่ยว

Malaria vaccine development and its importance in travel medicine

รณิดา เตชะสุวรรณ พ.บ., อค.ม., วว. เวชศาสตร์ป้องกัน Ranida Techasuwan, M.D., M.C.T.M.,

(แขนงเวชศาสตร์การเดินทางและท่องเที่ยว)

Dip. Preventive Medicine (Travel Medicine)

สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค

Bureau of General Communicable Diseases,

กระทรวงสาธารณสุข

Department of Diseases Control,

Ministry of Public Health

Received: October 26, 2018

Revised: January 28, 2019

Accepted: April 22, 2019

บทคัดย่อ

การเดินทางระหว่างประเทศได้รับความนิยมเพิ่มขึ้นทุก ๆ ปี โดยจำนวนนักท่องเที่ยวต่างชาติที่เดินทางระหว่างประเทศเพิ่มจำนวนขึ้นมากกว่า 2 เท่า ใน 20 ปีที่ผ่านมา การเจ็บป่วยจากการเดินทางเป็นเรื่องที่พบเจอได้โดยไม่ได้อาดำหาย เวชศาสตร์การเดินทางได้เข้ามามีบทบาทสำคัญกับนักท่องเที่ยว โดยเฉพาะด้านการป้องกันโรคและมาลาเรียเป็นหนึ่งในโรคที่ต้องเฝ้าระวังขณะเดินทางในเขตร้อนและเขตอบอุ่นทั่วโลก โดยเฉพาะในแถบทวีปแอฟริกาทางตอนใต้ของทะเลทรายซาฮารา ซึ่งนักท่องเที่ยวสามารถติดเชื้อมาลาเรียได้ แม้จะเป็นในตัวเมืองก็ตาม รายงานมาลาเรียโลกในปี พ.ศ. 2559 ได้ประมาณว่า มีคนติดเชื้อมาลาเรียทั้งสิ้น 216 ล้านคน ใน 91 ประเทศทั่วโลก โดยร้อยละ 90.0 ของบุคคลเหล่านี้ติดเชื้อมาลาเรียจากทวีปแอฟริกา และมีคนเสียชีวิตจากมาลาเรียทั้งสิ้นประมาณ 445,000 คน ปัจจุบันเมื่อนักเดินทางจะเดินทางไปยังพื้นที่เสี่ยงมาลาเรียสูง แพทย์จะแนะนำวิธีการป้องกันตนเองจากมาลาเรียด้วยวิธีการป้องกันยุงกัด ร่วมกันกับการรับประทานยาป้องกันการติดเชื้อมาลาเรียในนักท่องเที่ยวบางคน โดยการรับประทานยาป้องกันมาลาเรียนั้น ถึงแม้จะมีประโยชน์ในแง่ของการช่วยป้องกันโรคได้ระดับหนึ่ง แต่ก็มีผลเสียในแง่ของความไม่สะดวกในการต้องรับประทานยาเป็นประจำต่อเนื่อง ตั้งแต่ก่อนเดินทางเข้าพื้นที่เสี่ยงมาลาเรีย ระหว่างอยู่ในพื้นที่เสี่ยง และหลังจากออกจากพื้นที่เสี่ยงอีก 1-4 สัปดาห์ รวมถึงอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ต่อร่างกาย แพทย์จึงต้องคำนึงถึงความเสี่ยงในการติดเชื้อมาลาเรียหากไม่กินยา และโอกาสเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่เกิดจากยาป้องกันมาลาเรียร่วมกัน วัคซีนป้องกันมาลาเรียจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับทั้งนักท่องเที่ยวและบุคคลที่อาศัยอยู่ในพื้นที่เสี่ยงต่อโรค มีการพยายามคิดค้นพัฒนาวัคซีนป้องกันมาลาเรียมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2484 วัคซีนป้องกันมาลาเรียมีเป้าหมายไปตามวงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรีย 3 ระยะ ได้แก่ ระยะที่เชื้อเข้าสู่ร่างกายโดยยุงกัด และเข้าสู่ตับ ระยะที่เชื้อออกจากตับเข้าสู่เม็ดเลือดแดง และระยะที่ใช้เพศพร้อมที่จะเข้าสู่ยุงและแพร่เชื้อให้แก่ผู้อื่นต่อไป การพัฒนาวัคซีนเกิดขึ้นอย่างมากในช่วงทศวรรษที่ผ่านมา และวัคซีนที่ถูกพัฒนาได้มากที่สุดขณะนี้อยู่ในระยะที่ 3 ของการทดลอง แต่ประสิทธิภาพที่ได้ยังไม่ดีมากนัก และยังไม่สามารถนำออกจำหน่ายสู่ท้องตลาดได้ ดังนั้นจึงถือเป็นการท้าทายที่จะนำความรู้และความรู้และเทคโนโลยีใหม่ ๆ มาพัฒนาวัคซีนป้องกันมาลาเรียที่มีประสิทธิภาพต่อไป

Abstract

Traveling has become increasingly more popular, which can be seen from the number of international tourists having more than doubled worldwide in the past two decades. Travel-related illness is unavoidable, forcing travelers to deal with the sickness after their journey. Considering preventive approach, travel medicine plays an important role for disease control as well as illness prevention in travelers. Among travel-related diseases, malaria is one of the most common problems in many tourist destinations, especially sub-Saharan Africa, where travelers could get malaria infection even in the city. According to the World Malaria Report, in 2016, there were 216 million cases of malaria from 91 countries worldwide, and approximately 90.0% got infected from Africa. From this figure, the estimated number of malaria deaths was around 445,000. Travel medicine physicians normally give advice for those travelers traveling to malaria endemic areas to prevent themselves from mosquito bite, and prescribe chemoprophylactic antimalarial drugs for some travelers, after careful consideration and discussion about risks and benefits of taking the medications. Even though chemoprophylactic antimalarial drugs have some degrees of protection against malaria, their drawbacks are inconvenience for continuing antimalarial pill before, during, and after leaving the malaria risk areas for 1–4 weeks, and their adverse effects toward some travelers. Malaria vaccine is an alternative choice towards malaria prevention. There have been many trials for malaria vaccine development since 1941. Currently, there are three types of malaria vaccine. The first type is intended to target pre-erythrocytic stage, the second one aims at erythrocytic stage, and the last one targets sexual or gametophyte stage. Regarding malaria vaccine implementation, the most advanced vaccine is currently in clinical trial phase III, which provides limited immunity against malaria, and currently not available in the market. Therefore, it is a challenge to apply holistic knowledge and new technology for an effective antimalarial vaccine development.

คำสำคัญ

วัคซีน, มาลาเรีย, การพัฒนา

Key words

malaria, vaccine, development

บทนำ

การเดินทางระหว่างประเทศได้รับความนิยมเพิ่มขึ้นทุก ๆ ปี โดยจำนวนนักท่องเที่ยวนานาชาติที่เดินทางระหว่างประเทศเพิ่มจำนวนจาก 589 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2541 เป็น 1,323 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2561⁽¹⁾ การเจ็บป่วยจากการเดินทางเป็นเรื่องที่พบเจอได้โดยไม่ได้คาดหมาย เวชศาสตร์การเดินทางได้เข้ามามีบทบาทกับนักท่องเที่ยวในแง่ของการให้ความรู้ที่สำคัญสำหรับนักท่องเที่ยว แนะนำและให้วัคซีนหรือยาป้องกันโรคที่จำเป็นก่อนการเดินทาง แนะนำวิธีปฏิบัติตัวขณะเดินทางให้ข้อมูลของโรคต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเดินทาง รวมถึงให้การรักษานักเดินทางที่มีภาวะเจ็บป่วยจาก

การเดินทาง โรคที่เกี่ยวข้องกับการเดินทางอาจแบ่งออกได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ๆ คือ โรคติดต่อหรือโรคที่ติดต่อย่างง่าย ตัวอย่างเช่น โรคไข้เลือดออก โรคแอฟริกันทรพิษโนโซม หรือโรคไข้เหงามหาลับ ไข้มาลาเรีย เป็นต้น อีกกลุ่มคือโรคหรือภาวะที่ไม่ติดต่อ เช่น โรคหลอดเลือดดำอุดตันที่ขา อาการเวียนศีรษะบ้านหมุน ภาวะพิษจากสัตว์ทะเล เป็นต้น ปัจจัยที่ส่งผลต่อสภาวะหรือโรคต่างๆ ที่อาจเกิดกับนักท่องเที่ยว ย่อมขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ สถานที่ที่จะเดินทางไป ลักษณะเฉพาะบุคคลที่ต่างกันของนักท่องเที่ยว จุดมุ่งหมายและกิจกรรมของนักท่องเที่ยว และระยะเวลาที่เดินทาง

มาลาเรียถือเป็นโรคติดต่อชนิดหนึ่งที่ติดมาจากยุงสู่คน และเป็นหนึ่งในโรคที่ต้องเฝ้าระวังขณะเดินทางในเขตร้อนและเขตอบอุ่นทั่วโลก โดยเฉพาะในแถบทวีปแอฟริกาทางตอนใต้ของทะเลทรายซาฮารา เชื้อมาลาเรียที่พบได้ในคนสามารถแบ่งได้เป็น 5 ชนิด ได้แก่ *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* และ *Plasmodium knowlesi* โดยเชื้อ *Plasmodium falciparum* เป็นสาเหตุหลักที่ก่อให้เกิดมาลาเรียแบบรุนแรงและเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากการแบ่งตัวของเชื้อปริมาณมากในเม็ดเลือดแดงของมนุษย์ โดยทั่วไปแล้ว การติดเชื้อมาลาเรียมักเกิดในพื้นที่ที่เป็นป่าร้อนชื้น เนื่องจากความเหมาะสมทางด้านอุณหภูมิ ความชื้น และฝน ซึ่งเหมาะกับการอยู่อาศัยของยุงก้นปล่อง (*Anopheles species*)⁽²⁻⁵⁾ รวมถึงแหล่งน้ำในป่าที่มีความสำคัญกับการเจริญเติบโตและแพร่พันธุ์ของยุง อย่างไรก็ตาม การตัดไม้ทำลายป่าเพื่อก่อสร้างบ้านเรือนทำให้มีการเปลี่ยนสถานที่อยู่อาศัยและแพร่พันธุ์ของยุงก้นปล่องบางชนิด ได้แก่ *Anopheles gambiae* complex ในทวีปแอฟริกา⁽⁶⁾ การติดเชื้อมาลาเรียในทวีปแอฟริกาจึงสามารถเกิดได้ แม้จะเป็นในตัวเมืองก็ตาม ในปี พ.ศ. 2560 องค์การอนามัยโลกประมาณการว่า มีคนติดเชื้อมาลาเรียทั้งสิ้น 216 ล้านคน ใน 91 ประเทศทั่วโลก ร้อยละ 90.0 ของคนไข้ติดเชื้อจากทวีปแอฟริกา และมีคนเสียชีวิตจากมาลาเรียทั้งสิ้นประมาณ 445,000 คน⁽⁷⁾ โดยประมาณการว่า ร้อยละ 20.0-40.0 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่คลินิกหรือโรงพยาบาลทั้งหมดในทวีปแอฟริกาเป็นโรคมาลาเรีย และในบางประเทศเหล่านี้ ประมาณร้อยละ 20.0-50.0 ของคนไข้ที่นอนโรงพยาบาลเป็นผลมาจากการติดเชื้อมาลาเรีย⁽⁸⁾ เนื่องจากประเภทของมาลาเรียในทวีปแอฟริกานั้นส่วนใหญ่เป็นเชื้อประเภท *Plasmodium falciparum* ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของมาลาเรียแบบรุนแรง และทวีปแอฟริกาเป็นทวีปที่มีนักท่องเที่ยวไปเยือนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ด้วยการเพิ่มขึ้นของนักท่องเที่ยวโดยประมาณร้อยละ 6.0 ต่อปี และจำนวนนักท่องเที่ยวทั่วโลก??? ที่เพิ่มขึ้นถึง 2 เท่า จาก 24.1 ล้านคน

ในช่วงปี พ.ศ. 2538-2541 เป็น 55.9 ล้านคน ในช่วงปี พ.ศ. 2554-2557⁽⁹⁾ การป้องกันมาลาเรียจึงถือว่ามีความสำคัญสำหรับนักท่องเที่ยวเป็นอย่างยิ่ง

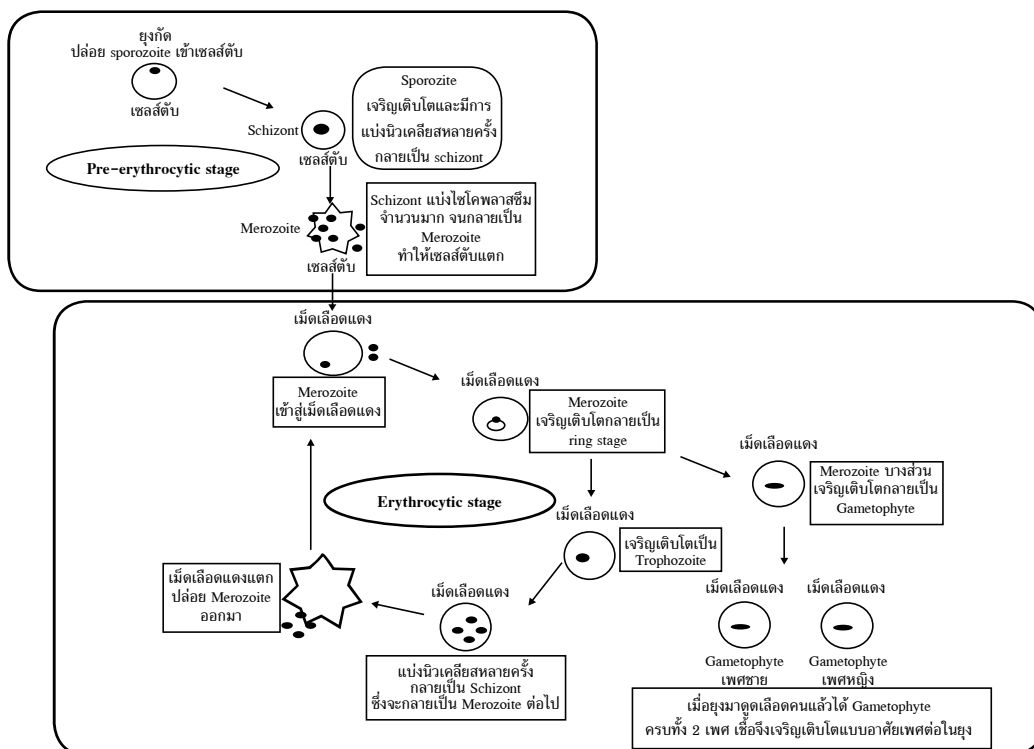
วิธีการป้องกันมาลาเรียในปัจจุบันใช้วิธีการป้องกันไม่ให้ยุงกัด ร่วมกับรับประทานยาป้องกัน การรับประทานยาจำเป็นต้องรับประทานต่อเนื่อง ตั้งแต่ก่อนเดินทางเข้าพื้นที่เสี่ยงมาลาเรีย ระหว่างอยู่ในพื้นที่เสี่ยง และหลังจากออกจากพื้นที่เสี่ยง 1-4 สัปดาห์ โดยปริมาณและระยะเวลาที่ต้องรับประทานยาจะขึ้นอยู่กับชนิดของยา อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มียาป้องกันมาลาเรียที่ดีที่สุด ยาป้องกันมาลาเรียทุกชนิดไม่สามารถป้องกันมาลาเรียได้ทุกชนิดและไม่ได้ผลเต็มร้อย และยังสามารถก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ต่อร่างกาย และนักท่องเที่ยวส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงเหล่านี้ได้ และตัดสินใจหยุดรับประทานยากกลางคัน ดังนั้นการใช้ยาป้องกันมาลาเรีย จึงควรคำนึงถึงความเสี่ยงในการติดเชื้อมาลาเรียหากไม่กินยา และโอกาสเสี่ยงต่อผลข้างเคียงที่เกิดจากยาป้องกันมาลาเรียร่วมกัน อีกทั้งในกรณีที่นักท่องเที่ยวต้องเดินทางไปในพื้นที่เสี่ยงติดเชื้อมาลาเรียเป็นเวลานาน การรับประทานยาเป็นเวลานานเป็นเรื่องที่ก่อให้เกิดความไม่สะดวกสบายแก่นักเดินทาง วัคซีนป้องกันมาลาเรียจึงสามารถเป็นตัวเลือกที่ดีในการช่วยป้องกันโรคมาลาเรียให้นักเดินทาง โดยที่นักท่องเที่ยวไม่จำเป็นต้องรับประทานยาป้องกันมาลาเรียเป็นประจำเป็นเวลานาน และยังเกิดประโยชน์ในการปกป้องคนที่อยู่อาศัยในพื้นที่เสี่ยงมาลาเรียอีกด้วย

วงจรชีวิตของมาลาเรีย

วงจรชีวิตของมาลาเรียสามารถแบ่งเบื้องต้นได้เป็น 3 ระยะ โดยระยะแรกคือ ระยะ pre-erythrocytic หรือ exo-erythrocytic stage ระยะนี้ใช้เวลาประมาณ 5-16 วัน ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อมาลาเรีย เป็นระยะเริ่มต้นจากยุงที่ติดเชื้อมาลาเรียกัดคน ยุงจะปล่อย sporozoite เข้าสู่ร่างกาย และเข้าเซลล์ตับ หลังจากนั้นจะเจริญเติบโต และมีการแบ่งนิวเคลียสหลายครั้งในไซโตพลาสซึม

อันเดียวกัน ทำให้เซลล์หนึ่งมีหลายนิวเคลียส เรียกกระยะนี้ว่า schizont จากนั้นจะมีการแบ่งไซโทพลาสซึม ทำให้เซลล์แต่ละเซลล์มีนิวเคลียสเดียว เรียกกระยะนี้ว่า merozoite จากนั้นเซลล์จะแตกทำให้ merozoite กระจายตัวออกสู่กระแสเลือด เพื่อเตรียมตัวไปบุกรุกเข้าเม็ดเลือดแดงต่อไป เชื้อ *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* และ *Plasmodium knowlesi* ทำให้เซลล์ตับทุกเซลล์ที่มีเชื้อแตก โดยไม่มีเชื้อตกค้างในเซลล์ตับ แต่เชื้อ *Plasmodium vivax* และ *Plasmodium ovale* จะมี sporozoite บางตัวที่สามารถเข้าไปอยู่ในไซโทพลาสซึมของเซลล์ตับได้เป็นเวลานานเป็นเดือนหรือเป็นปี โดยไม่มีการแบ่งตัว เชื้อที่อยู่ในระยะนี้จะถูกเรียกว่า hypnozoite ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิดไข้มาลาเรียซ้ำหรือซ้ำกลับ (relapse) จากนั้นจะเข้าสู่ระยะที่ 2 ซึ่งเรียกว่า erythrocytic stage ระยะนี้เชื้อ merozoite ที่เข้าสู่กระแสเลือดจะรุกรานเข้าสู่เม็ดเลือดแดง แล้วจะมีการเจริญเติบโตกลายเป็น ring stage และ growing trophozoite ตามลำดับ trophozoite เมื่อเจริญเติบโตต่อไปจะมีการแบ่ง

นิวเคลียสหลายครั้งในไซโทพลาสซึม กลายเป็น schizont ซึ่งมีหลายนิวเคลียส จากนั้นเมื่อ schizont เจริญเติบโตเต็มที่จะมีการแบ่งไซโทพลาสซึม และทำให้แต่ละเซลล์มีนิวเคลียสเซลล์ละหนึ่งนิวเคลียส เรียกเซลล์แต่ละเซลล์นี้ว่า merozoite เชื้อ merozoite ที่มีจำนวนเยอะจะทำให้เม็ดเลือดแดงแตกตัวและไปเข้าสู่เม็ดเลือดแดงใหม่ ก่อให้เกิดการแบ่งจำนวนตามระยะ erythrocytic stage ซ้ำๆ ต่อไป ระยะทั้งหมดที่เชื้อเจริญเติบโตเพิ่มจำนวนโดยไม่ใช้เพศภายในเม็ดเลือดแดงนี้เรียกว่า asexual erythrocytic cycle สำหรับระยะที่ 3 เรียกว่า gametocyte หรือ sporogonic stage เป็นระยะที่ merozoite ที่เจริญอยู่ในเม็ดเลือดแดงบางส่วนจะมีการเจริญเติบโตกลายเป็นเซลล์ gametocyte ซึ่งมี 2 เพศ คือ microgametocyte และ macrogametocyte หลังจากนั้นหากมียุงก้นปล่องมาดูดเลือดคนในระยะที่มี gametocyte ครบทั้ง 2 เพศ เชื้อก็จะไปเจริญเติบโตแบบอาศัยเพศต่อในกระเพาะอาหารของยุง จนกระทั่งสามารถแพร่เชื้อสู่คน



ภาพที่ 1 วงจรชีวิตมาลาเรียในคน

วัคซีนป้องกันมาลาเรีย

มีการพยายามคิดค้นวัคซีนโดยใช้เชื้อมาลาเรีย มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2484-2485 โดยมีการฉีดเชื้อ sporo- zoite ของ *Plasmodium gallinaceum* ที่ผ่านการฉายรังสี อุลตราไวโอเลตเข้าไปในสัตว์ปีกพบว่า สามารถกระตุ้น

ให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อมาลาเรียได้⁽¹⁰⁻¹¹⁾ จากนั้นได้มีการ ทดลองผลิตวัคซีนป้องกันมาลาเรียมาเรื่อยๆ จนได้วัคซีน 3 ประเภท ตามตำแหน่งที่วัคซีนไปทำงานในวงจรชีวิตของ มาลาเรีย ได้แก่ pre-erythrocytic vaccines, blood-stage vaccines, และ transmission blocking vaccines (TBVs)

ตารางที่ 1 วัคซีนป้องกันมาลาเรียประเภทต่าง ๆ และระยะการศึกษาทางการแพทย์

วัคซีน	หน่วยงานที่พัฒนาวัคซีน	การศึกษาทางการแพทย์ระยะที่				
		1a	1b	2a	2b	3
1. Pre-erythrocytic stage						
RTS,S/AS01E	GSK (Belgium)	✓	✓	✓	✓	✓
RTS,S-AS01 fractional dose regimes	GSK (Belgium)	✓	✓	✓	✓	
ChAd63/MVA ME-TRAP	University of Oxford (UK)	✓	✓	✓	✓	
PfSPZ Vaccine	Sanaria Inc., USA	✓	✓	✓	✓	
PfCelTOS	Office of the Surgeon General, Department of the Army, USAMRMC	✓				
CSVAC	University of Oxford (UK)	✓				
R21/AS01B	University of Oxford (UK)	✓				
R21/Matrix-M1	University of Oxford (UK)	✓				
adjuv R21 (RTS, S-biosimilar) with ME-TRAP combined	University of Oxford (UK)	✓	✓			
2. Erythrocytic stage						
GMZ2	European Vaccine Initiative (EVI)	✓	✓	✓	✓	
pfAMA1-DiCo	Inserm (France)	✓	✓			
P27A	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)	✓	✓			
MSP3 [181-276] field	African Malaria Network Trust (AMANET)	✓	✓	✓	✓	
SE36	Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, Japan	✓				
PfPEBS	Vac4All	✓				
ChAd63 RH5 +/- MVA RH5	University of Oxford (UK)	✓				
PRIMVAC	Inserm (France)	✓	✓			
PAMVAC	University Hospital Tuebingen (Germany)	✓	✓			
3. Sexual stage projects						
Pfs25 VLP	Fraunhofer USA (FhCMB)	✓				
Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel and Pfs25-EPA/AS01	NIAID/NIH(USA)	✓				
ChAd63 Pfs25-IMX313/MVA Pfs25- IMX313	University of Oxford (UK)	✓				

ที่มา : Malaria vaccine rainbow tables, WHO (World Health Organization)

1. Pre-erythrocytic vaccines

วัคซีนชนิดนี้จะมุ่งเป้าไปที่ circumsporozoite protein (CSP) ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวของ sporozoite⁽¹²⁾ โดยวัคซีนพยายามป้องกันไม่ให้เชื้อมาลาเรียเข้าสู่เซลล์ตับ และเจริญเติบโตจนออกจากตับไปสู่เม็ดเลือดแดงได้ ซึ่งในปัจจุบันมีวัคซีนชนิด RTS,S ที่ถูกพัฒนาได้ก้าวหน้ามากที่สุด อยู่ในระยะที่ 3 ของการศึกษาทางการแพทย์ (clinical trial phase III) วัคซีนชนิดนี้ประกอบด้วยชิ้นส่วนของโปรตีนจาก circumsporozoite ของ *P. falciparum* (CSP) และแอนติเจนบนพื้นผิวของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี กลไกการทำงานของวัคซีน RTS,S ต่อเชื้อมาลาเรียก่อนออกจากตับนั้นยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่คาดว่า น่าจะเกิดจากการลดจำนวน merozoite ที่จะออกจากตับ ซึ่งทำให้ร่างกายต้องต่อสู้กับเชื้อมาลาเรียในปริมาณน้อยที่ไม่สามารถทำให้เกิดอาการได้ และเกิดภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติขึ้นในกระแสเลือด⁽¹³⁾ ขณะนี้วัคซีน RTS,S กำลังอยู่ในกระบวนการทดสอบวัคซีนขั้นที่ 3 ซึ่งดำเนินการมาตั้งแต่ พ.ศ. 2552-2557 โดยมีการทดสอบประเทศในทวีปแอฟริกา 7 ประเทศ ได้แก่ บุร์กินาฟาโซ, กาบอง, กานา, เคนยา, มาลาวี, โมซัมบิกและแทนซาเนีย ได้มีการรวบรวมอาสาสมัครทั้งทารกและเด็กได้ประมาณ 15,500 คน โดยกลุ่มเป้าหมายอาสาสมัครมี 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ เด็กอายุ 5-17 เดือน และเด็กทารกอายุ 6-12 สัปดาห์ โดยเด็กกลุ่มอายุ 5-17 เดือน ที่ได้รับวัคซีนครบ 3 เข็ม ห่างกัน 1 เดือน ตามด้วยเข็มที่ 4 เมื่อผ่านไปอีก 18 เดือน วัคซีนมีประสิทธิภาพร้อยละ 36.3⁽¹⁴⁾ และวัคซีนสามารถลดการเป็นมาลาเรียที่มีอาการรุนแรงได้ประมาณร้อยละ 31.5 เด็กกลุ่มนี้ที่ไม่ได้รับวัคซีนกระตุ้นเข็มที่ 4 นั้นจะสูญเสียภูมิคุ้มกันต่อการป้องกันมาลาเรียที่มีอาการรุนแรง⁽¹⁵⁾ ส่วนในเด็กทารก ได้วัคซีนพร้อมกับวัคซีนเสริมสร้างภูมิคุ้มกันพื้นฐานตัวอื่น ๆ พบว่า ประสิทธิภาพของวัคซีนไม่ได้ผลดีมากนัก ซึ่งคาดว่าจะอาจจะเป็นผลมาจากการได้รับวัคซีนคอตีบ บาดทะยัก ไอกรน ร่วมด้วยการได้รับ antibody ต่อต้านเชื้อมาลาเรียมาจากการดา

และระบบภูมิคุ้มกันที่ยังไม่สมบูรณ์ดีในเด็กอายุ 6-12 สัปดาห์⁽¹⁶⁾ อย่างไรก็ตาม วัคซีนชนิดนี้มีประสิทธิภาพค่อนข้างสั้น โดยจากการตามประสิทธิภาพที่ปีที่ 7 หลังได้รับวัคซีนพบว่า ภูมิคุ้มกันของเด็กอายุ 5-17 เดือนเหลือเพียงร้อยละ 4.4 เท่านั้น⁽¹⁷⁾ จึงเป็นสิ่งที่ท้าทายสำหรับวัคซีน RTS,S ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้ได้นานและยาวนานกว่านี้

สำหรับวัคซีนอื่นๆที่กำลังอยู่ในระหว่างขั้นตอนการพัฒนา ได้แก่ ChAd63-MVA CS ซึ่งใช้แอนติเจน ME-TRAP ซึ่งเป็นโปรตีนที่ประกอบไปด้วย multiple epitopes (ME) และ *P. falciparum* pre-erythrocytic thrombospondin-related adhesion protein (TRAP) ซึ่งใช้เป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกันหลักในวัคซีน วัคซีนชนิดนี้อยู่ในระยะที่ 2 ของการศึกษาทางการแพทย์ (clinical trial phase II) จากการทดลองในอาสาสมัครนั้นไม่พบอันตรายที่ร้ายแรงจากการให้วัคซีน⁽¹⁸⁾ วัคซีนอื่นนอกเหนือจากนี้ ได้แก่ PfcetTOS ซึ่งเป้าหมายของวัคซีนนั้นมุ่งไปที่แอนติเจนต่อ ookinete และ sporozoites (CelTOS) ซึ่งถือเป็นโปรตีนสำคัญในการนำเชื้อมาลาเรียเข้าสู่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและแมลง⁽¹⁹⁾ วัคซีนชนิดนี้เพิ่งอยู่ในระยะที่ 1 ของการศึกษาทางการแพทย์เท่านั้น (clinical trial phase I) นอกจากนี้ ยังมีการผลิตวัคซีนโดยใช้เชื้อ sporozoite ของ *Plasmodium berghei* ซึ่งก่อให้เกิดโรคมาลาเรียในสัตว์จำพวกฟันแทะในทวีปแอฟริกา ทำให้เชื้ออ่อนแอลงด้วยการฉายรังสี (irradiated sporozoite) และฉีดเข้าสู่หนูทดลองพบว่า ก่อให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกัน CD8 T cell clone จากวัคซีนช่วยในการต่อสู้กับ sporozoite ของเชื้อมาลาเรียได้⁽²⁰⁻²¹⁾ วัคซีนชนิดนี้เป็นวัคซีนที่ทำจากเชื้อที่ยังมีชีวิตอยู่ แต่ทำให้ฤทธิ์อ่อนลงแล้ว สำหรับการทดลองในอาสาสมัครนั้นพบว่า วัคซีนช่วยสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่ตุนัก ทั้งจากการฉีดแบบเข้าชั้นในผิวหนัง (intradermal) และเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) แต่สร้างภูมิคุ้มกันได้ดีหากฉีดเข้าเส้นเลือดดำ (intravenous)⁽²²⁾ วัคซีนชนิดนี้ยังคงอยู่ในระยะที่ 2 ของการศึกษาทางการแพทย์ (clinical trial phase II)

2. Erythrocytic vaccine

วัคซีนกลุ่มนี้ไม่ได้มุ่งเน้นไปที่การป้องกันการติดเชื้อ แต่เน้นไปที่ป้องกันการเกิดอาการของโรคและการเสียชีวิต โดยเน้นไปที่การป้องกัน merozoite ไม่ให้รุกรานเข้าสู่เม็ดเลือดแดง มีการใช้แอนติเจนหลายชนิดในการทดลอง ได้แก่ apical membrane antigen 1 (AMA1), erythrocyte-binding antigen-175 (EBA-175), glutamate-rich protein (GLURP), merozoite surface protein (MSP) 1, MSP2 MSP3 และ serine repeat antigen 5 (SERA5) แอนติเจน AMA1 เป็นโปรตีนที่พบบนผิว merozoite ช่วยยับยั้งเชื้อมาลาเรียในการรุกรานเข้าสู่เม็ดเลือดแดง MSP1 เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ช่วยยับยั้งเชื้อมาลาเรียไม่ให้รุกรานเข้าสู่เม็ดเลือดแดงเช่นเดียวกัน และยังเป็นโปรตีนที่มีมากที่สุดบนผิวของ merozoite⁽²³⁻²⁴⁾ MSP3 เป็นแอนติเจนที่สามารถช่วยในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของร่างกาย ก่อให้เกิดแอนติบอดีจำพวก cytophilic ทำหน้าที่จับกับ monocyte และยังทำหน้าที่กระตุ้นการสร้าง cytokines ช่วยในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อมาลาเรีย⁽²⁵⁻²⁶⁾ สำหรับ GLURP นั้น เป็นแอนติเจนที่มีความเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตเป็น schizont ของเชื้อ *Plasmodium falciparum* ในเม็ดเลือดแดง⁽²⁷⁾ มีเพียงแอนติเจน 4 ชนิดที่ถูกทดสอบในระยะที่ 2 ของการศึกษาทางการแพทย์ (clinical trial phase II) ได้แก่ AMA1, MSP1, MSP3, and GLURP โดยที่ AMA1 และ MSP1 นั้น ไม่ค่อยก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันในเด็กแอฟริกันเท่าใดนัก⁽²⁸⁻²⁹⁾ สำหรับ MSP3 นั้น จากการทดลองระยะที่ 1 ของการศึกษาทางการแพทย์ (clinical trial phase I) กับอาสาสมัครเด็กชาวบูร์กินาฟาโซ พบว่า วัคซีนค่อนข้างมีความปลอดภัย และสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกัน T-helper 1 และ B-cell ได้⁽³⁰⁾ ส่วนวัคซีน GMZ2 ซึ่งใช้แอนติเจนของ GLURP รวมกันกับส่วนหนึ่งของ MSP3 (MSP3 fragment) ไม่พบว่า วัคซีนก่อให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรง และก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ประมาณร้อยละ 14.0⁽³¹⁾

3. Transmission blocking vaccines (TBVs)

TBVs จะมีเป้าหมายของวัคซีนอยู่ที่แอนติเจนของ gamete, zygote และ ookinetes ของเชื้อมาลาเรีย เพื่อไม่ให้เชื้อเจริญเติบโตในยุงได้ transmission blocking vaccines จึงไม่ได้ช่วยป้องกันการติดเชื้อมาลาเรียในคนที่ได้รับวัคซีน แต่ป้องกันไม่ให้เกิดการแพร่เชื้อมาลาเรียจากคนที่ได้วัคซีนไปสู่ผู้อื่น แอนติเจนที่ถูกนำมาพัฒนาวัคซีน ได้แก่ Pfs48/45, Pfs230, Pfs25, Pfs28 ใน *Plasmodium falciparum* และ Pvs25, Pvs28 ใน *Plasmodium vivax* ปัจจุบันวัคซีนที่กำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนา ได้แก่ วัคซีนที่ใช้ Pfs25, Pfs28, Pvs25, และ Pvs28⁽³²⁻³⁴⁾ โดยในปัจจุบัน วัคซีนที่เริ่มเข้าสู่การทดลองในมนุษย์ มีเพียงวัคซีนที่ใช้ Pfs25 และ Pfs230 เท่านั้น⁽³⁵⁾ โดยจากการทดลองในมนุษย์ระยะที่ 1 พบว่า วัคซีน Pfs23-EPA/Anhydrogel มีความปลอดภัย และสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อการแพร่เชื้อมาลาเรียจากยุงสู่คนได้⁽³⁶⁾

สรุป

จะเห็นได้ว่า มีความก้าวหน้าในการพัฒนาวัคซีนป้องกันไข้มาลาเรียอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน อย่างไรก็ตาม การผลิตวัคซีนป้องกันมาลาเรียที่ได้มาตรฐานและมีประสิทธิภาพดียังคงต้องการการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง การใช้องค์ความรู้พื้นฐานทางตัวโรคทั้งพยาธิกำเนิดของโรค และวงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรีย ผสานกับความรู้ที่เกิดจากเทคโนโลยีใหม่ๆ เช่น การพยายามหาวิธีใช้แอนติเจนที่ค้นพบแล้วให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น หรือการหาแอนติเจนใหม่ที่จะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อมาลาเรียในมนุษย์ได้ รวมถึงการใช้สารเร่งการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เหมาะสม (adjuvant) จะสามารถก่อให้เกิดความสำเร็จในการผลิตวัคซีนป้องกันมาลาเรียที่มีประสิทธิภาพสูงได้ในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. The Statistics Portal. Number of international tourist arrivals worldwide from 1996 to 2017 (in millions) [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 6]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/209334/total-number-of-international-tourist-arrivals/>
2. Minakawa N, Sonye G, Mogi M, Githeko A, Yan G. The effects of climatic factors on the distribution and abundance of malaria vectors in Kenya. *J Med Entomol* 2002;39:833-41.
3. Koenraadt CJ, Githeko AK, Takken W. The effects of rainfall and evapotranspiration on the temporal dynamics of *Anopheles gambiae* s.s. and *Anopheles arabiensis* in a Kenyan village. *Acta Trop* 2004;90:141-53.
4. Aragao MB. Some microclimatic measurements, in a forest of the “bromeliad-malaria” region, in Santa Catarina, Brazil. III. Conditions of humidity measured with hygrographs. *Rev Bras Med* 1960;12:395-414.
5. Rubio-Palis Y, Zimmerman RH. Ecoregional classification of malaria vectors in the neotropics. *J Med Entomol* 1997;34:499-510.
6. Yasuoka J, Levins R. Impact of deforestation and agricultural development on anopheline ecology and malaria epidemiology. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:450-60.
7. World Health Organization. Malaria [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 6]. Available from: <https://afro.who.int/health-topics/malaria>
8. Against Malaria Foundation. The Africa malaria report [Internet]. 2003 [cited 2018 Oct 6]. Available from: <https://www.againstmalaria.com/downloads/RBMBurdenMalariaAfrica.pdf>
9. Kazeem Y. Africa’s international tourist arrivals has more than doubled [Internet]. 2017 [cited 2018 Oct 6]. Available from: <https://www.theatlas.com/charts/BybBjV3Eb>
10. Mulligan HW, Russell PF, Mohan BN. Active immunization of fowls against *Plasmodium gallinaceum* by injections of killed homologous sporozoites. *J Malaria Inst India* 1941;4:25-34.
11. Russell P, Mohan BN. The immunization of fowls against mosquito-borne *Plasmodium gallinaceum* by injections of serum and of inactivated homologous sporozoites. *J Exp Med* 1942;76:477-95
12. Kappe SH, Buscaglia CA, Nussenzweig V. Plasmodium sporozoite molecular cell biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004;20:29-59.
13. Guinovart C, Aponte JJ, Sacarlal J, Aide P, Leach A, Bassat Q, et al. Insights into long-lasting protection induced by RTS,S/AS02A malaria vaccine: further results from a phase IIb trial in Mozambican children. *PLoS One* 2009;4:e5165.
14. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;386:31-45.
15. World Health Organization. Background paper on the RTS,S/AS01 malaria vaccine [Internet]. 2015 [cited 2018 Oct 13]. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/1_Final_malaria_vaccine_background_paper_v2015_09_30.pdf

16. World Health Organization. Q&A on the Phase 3 trial results for malaria vaccine RTS,S/AS01 [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 13]. Available from: <http://www.who.int/malaria/media/rtss-phase-3-trial-qa/en/>
17. Olotu A, Fegan G, Wambua J, Nyangwesio G, Leach A, Lievens M, et al. Seven-Year efficacy of RTS,S/AS01 malaria vaccine among young African children. *N Engl J Med* 2016;374:2519-29.
18. Ogbwang C, Afolabi M, Kimani D, Jagne YJ, Sheehy SH, Bliss CM, et al. Safety and immunogenicity of heterologous prime-boost Immunisation with *Plasmodium falciparum* malaria candidate vaccines, ChAd63 ME-TRAP and MVA ME-TRAP, in healthy Gambian and Kenyan adults. *PLoS ONE* 2013;8:e57726.
19. Bergmann-Leitner ES, Legler PM, Savranskaya T, Ockenhouse CF, Angov E. Cellular and humoral immune effector mechanisms required for sterile protection against sporozoite challenge induced with the novel malaria vaccine candidate CelTOS. *Vaccine* 2011;29:5940-9.
20. Rodrigues MM, Cordey AS, Arreaza G, Corradin G, Romero P, Maryanski JL, et al. CD8+ cytolytic T cell clones derived against the *Plasmodium yoelii* circumsporozoite protein protect against malaria. *Int Immunol* 1991;3:579-85.
21. Romero P, Maryanski JL, Corradin G, Nussenzweig RS, Nussenzweig V, Zavala F. Cloned cytotoxic T cells recognize an epitope in the circumsporozoite protein and protect against malaria. *Nature* 1989;341:323-6.
22. Seder RA, Chang LJ, Enama ME, Zephir KL, Sarwar UN, Gordon II, et al. Protection against malaria by intravenous immunization with a nonreplicating sporozoite vaccine. *Science* 2013;341:1359-65.
23. Blackman MJ, Heidrich HG, Donachie S, McBride JS, Holder AA. A single fragment of a malaria merozoite surface protein remains on the parasite during red cell invasion and is the target of invasion-inhibiting antibodies. *J Exp Med* 1990;172:379-82.
24. Holder AA. The precursor to major merozoite surface antigens: structure and role in immunity. *Prog Allergy* 1988;41:72-97.
25. Oeuvray C, Theisen M, Rogier C, Trape JF, Jepsen S, Druilhe P. Cytophilic immunoglobulin responses to *Plasmodium falciparum* glutamate-rich protein are correlated with protection against clinical malaria in Dielmo, Senegal. *Infect Immun* 2000;68:2617-20.
26. Good MF, Kaslow DC, Miller LH. Pathways and strategies for developing a malaria blood-stage vaccine. *Annu Rev Immunol* 1998;16:57-87.
27. Reese RT, Langreth SG, Trager W. Isolation of stages of the human parasite *Plasmodium falciparum* from culture and from animal blood. *Bull World Health Organ* 1979;57 Suppl 1:53-67.
28. Sagara I, Dicko A, Ellis RD, Fay MP, Diawara SI, Assadou MH, et al. A randomized controlled phase 2 trial of the blood stage AMA1-C1/A1-hydrogel malaria vaccine in children in Mali. *Vaccine* 2009;27:3090-8.
29. Ogutu BR, Apollo OJ, McKinney D, Okoth W, Siangla J, Dubovsky F, et al. Blood stage malaria vaccine eliciting high antigen-specific antibody concentrations confers no protection to young children in Western Kenya. *PLoS One* 2009;4:e4708.

30. Sirima SB, Tiono AB, Ouédraogo A, Diarra A, Ouédraogo AL, Yaro JB, et al. Safety and immunogenicity of the malaria vaccine candidate MSP3 long synthetic peptide in 12–24 months-old Burkinabe children. *PLoS One* 2009;4: e7549.
31. Sirima SB, Mordmüller B, Milligan P, Ngoa UA, Kironde F, Atuguba F, et al. A phase 2b randomized, controlled trial of the efficacy of the GMZ2 malaria vaccine in African children. *Vaccine* 2016;34:4536–42.
32. Arakawa T, Komesu A, Otsuki H, Sattabongkot J, Udomsangpetch R, Matsumoto Y, et al. Nasal immunization with a malaria transmission-blocking vaccine candidate, Pfs25, induces complete protective immunity in mice against field isolates of *Plasmodium falciparum*. *Infect Immun* 2005; 73:7375–80.
33. Arévalo-Herrera M, Solarte Y, Yasnot MF, Castellanos A, Rincón A, Saul A, et al. Induction of transmission-blocking immunity in Aotus monkeys by vaccination with a *Plasmodium vivax* clinical grade PVS25 recombinant protein. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73(5 Suppl): 32–7.
34. Hisaeda H, Stowers AW, Tsuboi T, Collins WE, Sattabongkot JS, Suwanabun N, et al. Antibodies to malaria vaccine candidates Pvs25 and Pvs28 completely block the ability of *Plasmodium vivax* to infect mosquitoes. *Infect Immun* 2000;68: 6618–23.
35. Coelho CH, Doritchamou JYA, Zaidi I, Duffy PE. Advances in malaria vaccine development: report from the 2017 malaria vaccine symposium. *NPJ Vaccines* 2017;2:34.
36. Talaat KR, Ellis RD, Hurd J, Hentrich A, Gabriel E, Hynes NA, et al. Safety and immunogenicity of Pfs25-EPA/Alhydrogel®, a transmission blocking vaccine against *Plasmodium falciparum*: an open label study in malaria naïve adults. *PLoS One* 2016;11:e0163144