

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

มาลาเรียหรือไข้จับสั่นเป็นโรคติดต่อที่คุกคามชีวิตมนุษย์มาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน คำว่า malaria มาจากคำว่า mal แปลว่า ไม่ดี และคำว่า aria ซึ่งแปลว่า อากาศ เนื่องจากในอดีตโรคดังกล่าวมักเกิดขึ้นในผู้ที่อาศัยอยู่ในบริเวณที่มีอากาศชื้นแฉะ เมื่อประมาณ 500 ปีก่อนคริสตกาล แพทย์ชาวกรีกชื่อ Hippocrates ได้ตั้งข้อสังเกตเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างอาการป่วยไข้กับฤดูกาลในแต่ละปี รวมทั้งถิ่นที่อยู่อาศัยของผู้ป่วย นอกจากนี้แพทย์ผู้นี้ยังสามารถทำนายอาการและความรุนแรงที่เกิดตามมาเนื่องจากความเจ็บป่วยดังกล่าวได้อีกด้วย

โรคมมาลาเรียในมนุษย์มีสาเหตุมาจากการได้รับเชื้อโปรโตซัวใน Genus *Plasmodium* ซึ่งมีอยู่กันปละองเป็นพาหะ ซึ่งเชื้อใน genus ดังกล่าวนี้อยู่ 4 species ที่เป็นสาเหตุของมาลาเรียในมนุษย์คือ

1. *Plasmodium falciparum* มีถิ่นกำเนิดอยู่ในทวีปอาฟริกา ซึ่งเป็นชนิดที่มีความรุนแรงมากที่สุด
2. *Plasmodium vivax* มีถิ่นกำเนิดอยู่ในทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และแพร่กระจายสู่ทวีปยุโรปโดยผ่านนักสำรวจมหาสมุทรแปซิฟิกในยุคบุกเบิก
3. *Plasmodium malariae* พบได้น้อย แต่กระจายทั่วโลก
4. *Plasmodium ovale* พบได้น้อยเช่นกัน

จากรายงานของ Sinton ในปี ค.ศ. 1939 ระบุว่ามีการระบาดของโรคมมาลาเรียในช่วงเวลาดังกล่าวอย่างรุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศอินเดียประเทศเดียวมีผู้เสียชีวิตด้วยโรคมมาลาเรียถึงปีละ 2 ล้านคน คิดเป็นมูลค่าความเสียหายทางเศรษฐกิจถึง 400 ล้านดอลลาร์สหรัฐฯ ต่อมา Russell รายงานว่า ในปี ค.ศ. 1943 มีผู้ป่วยด้วยโรคมมาลาเรียถึงปีละ 300 ล้านคนทั่วโลก และมีผู้เสียชีวิตด้วยโรคดังกล่าวมากกว่า 1 ล้านคนต่อปี สำหรับในประเทศไทย โรคมมาลาเรียเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศมาตั้งแต่ระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 โดยในช่วงเวลาดังกล่าวมีอัตราตายด้วยโรคมมาลาเรียสูงถึง 350 คนต่อประชากร 1 แสนคน ซึ่งถือเป็นสาเหตุการตายที่สูงที่สุดของประเทศไทยในขณะนั้น จากความเสียหายทั้งทางชีวิตและทางเศรษฐกิจดังกล่าวทำให้นักวิทยาศาสตร์จากทั่วโลกหาวิธีที่จะควบคุมโรคมมาลาเรียให้ลดการแพร่ระบาดลง โดยในปี ค.ศ. 1939 Miller

และคณะได้คิดค้นสาร DDT ขึ้นเพื่อใช้ฆ่าแมลง รวมทั้งยุงก้นปล่องซึ่งเป็นพาหะของโรคมาลาเรีย โดยได้เริ่มนำไปทดลองใช้ในกองทัพของประเทศอังกฤษ และสหรัฐอเมริกา ก่อนในปี ค.ศ.1942 จากนั้นเมื่อประสบผลสำเร็จจึงมีการรณรงค์ให้ใช้ DDT อย่างแพร่หลายในทวีปยุโรปตั้งแต่เดือน กรกฎาคม ค.ศ.1944 ซึ่งผลจากการรณรงค์ดังกล่าวทำให้จำนวนผู้ป่วยด้วยโรคมาลาเรียในทวีปยุโรปลดลง แต่หลังจากมีการใช้ DDT อย่างแพร่หลายไม่กี่ปี ในปี ค.ศ.1953 จากการประชุมของผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับโรคมาลาเรียซึ่งจัดขึ้นในประเทศไทย ได้มีผู้รายงานเกี่ยวกับการติดต่อสาร DDT ของยุงซึ่งเป็นพาหะของเชื้อมาลาเรีย อันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมเกาะพักหลังจากการดูดเลือด เป็นเหตุให้การพ่น DDT ตามผนังบ้านเรือนไม่ประสบผลสำเร็จในการควบคุมโรคเท่าที่ควร ทำให้ปัญหาในการควบคุมโรคมาลาเรียทวีความรุนแรงขึ้นอีกครั้ง (Bruce-Chwatt, 1993)

ในวันที่ 27 ตุลาคม ค.ศ.1992 ได้มีการประชุมนานาชาติเกี่ยวกับโรคมาลาเรียขึ้นที่ประเทศเนเธอร์แลนด์ การประชุมดังกล่าวมีผู้เข้าร่วมประชุมประกอบด้วยตัวแทนจากรัฐบาลของแต่ละประเทศทั่วโลก ตัวแทนจากองค์กรอนามัยโลก และตัวแทนจากองค์กรทางสุขภาพอนามัยอื่น ๆ ในที่สุดที่ประชุมได้มีมติให้ออกกฎบัตรว่าด้วยการควบคุมโรคมาลาเรีย ซึ่งกฎบัตรดังกล่าวได้ผ่านการลงนามเห็นชอบและถือปฏิบัติโดยรัฐบาลของประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก เนื้อหาสาระของกฎบัตรนี้ประกอบด้วย 10 มาตรา เป็นการกล่าวถึงสถานการณ์ของโรคมาลาเรียในแต่ละภูมิภาคของโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในมาตราที่ 7 เป็นการกล่าวถึงมาตรการและข้อตกลงในการต่อสู้กับการแพร่ระบาดของมาลาเรีย ซึ่งจะถือปฏิบัติบนบรรทัดฐานเดียวกันทั่วโลก มาตราที่ 7 กำหนดว่า

1. ที่ประชุมเห็นพ้องต้องกันกับการออกมาตรการควบคุมโรคมาลาเรีย และเพื่อนำมาตรการนี้ไปใช้อย่างมีประสิทธิภาพทั่วโลก จึงกำหนดให้มาตรการนี้สามารถปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับแต่ละภูมิภาคของโลกได้
2. ประเทศที่เข้าร่วมประชุมจะต้องสนับสนุนมาตรการย่อยต่าง ๆ ดังนี้
 - 2.1 สนับสนุนการเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยโรคให้มีความแม่นยำและทันการ เพื่อทำการรักษาได้ในทันที
 - 2.2 ให้การสนับสนุนในด้านการวางแผน และเครื่องมือที่จำเป็น ในการดำเนินมาตรการนี้
 - 2.3 เพิ่มประสิทธิภาพในการเฝ้าระวังโรค เพราะจะทำให้ตรวจพบการระบาดของโรคได้อย่างรวดเร็ว และรีบดำเนินการจำกัดการแพร่ระบาดของโรค
 - 2.4 มีการประเมินและติดตามสถานการณ์ของโรคมาลาเรียในแต่ละภูมิภาคของโลกเป็นระยะ ๆ รวมทั้งศึกษาในแง่ความเสียหายทางสังคมและเศรษฐกิจ ที่เกิดขึ้นจากแพร่ระบาดของโรค

3. ควรกระจายการบริหารมาตรการต่าง ๆ เหล่านี้ลงไปในระดับท้องถิ่น เพื่อให้มีความใกล้ชิดกับปัญหามากขึ้น ซึ่งจะทำให้การจัดสรรทรัพยากรและการแก้ไขปัญหา มีความเหมาะสมและจำเพาะต่อท้องถิ่นนั้นๆ มากยิ่งขึ้น
4. ควรแต่งตั้งคณะทำงานซึ่งประกอบด้วยผู้เชี่ยวชาญด้านมาลาเรียขึ้นในแต่ละประเทศ และกำหนดให้คณะทำงานนั้นมีหน้าที่ในการศึกษาค้นคว้าวิจัยเพื่อหาความรู้ และพัฒนาเทคนิคใหม่ ๆ เพื่อนำไปใช้ในการควบคุมโรค รวมทั้งมีหน้าที่อบรมให้ความรู้ และผลิตบุคลากรเพื่อเข้าร่วมในการปฏิบัติงาน
5. ต้องทราบว่าสถานการณ์ของโรคมาลาเรียนั้นเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา ดังนั้นมาตรการที่ใช้ในการควบคุมโรคจึงต้องมีการเปลี่ยนแปลงเพื่อให้เหมาะสมกับช่วงเวลานั้นๆ ด้วย จึงควรสนับสนุนให้มีการวิจัยที่มีความต่อเนื่อง เพื่อให้ได้มาซึ่งมาตรการที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคมากยิ่งขึ้นต่อไปในอนาคต

อย่างไรก็ตามแม้จะมีการวางมาตรการต่างๆ อย่างมากมายเพื่อควบคุมโรคมาลาเรีย แต่ก็ยังพบว่าในแต่ละปียังมีผู้ป่วยด้วยโรคมาลาเรียกว่า 200 – 400 ล้านคนทั่วโลก ซึ่งส่วนใหญ่มักมีสาเหตุมาจากเชื้อ *P. falciparum* โดยเฉพาะในทวีปอาฟริกามีเด็กกว่า 2 ล้านคนต่อปีที่เสียชีวิตจากโรคนี้ สำหรับประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2541 กองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุขได้รับรายงานผู้ป่วยด้วยโรคมาลาเรียทั่วประเทศจำนวน 67,077 คิดเป็นอัตราการป่วยเท่ากับ 107.13 คนต่อประชากร 1 แสนคน เพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากปี พ.ศ. 2538 2539 และ 2540 ซึ่งพบอัตราการป่วยเท่ากับ 93.27 96.16 และ 96.52 คน ต่อประชากร 1 แสนคน ตามลำดับ และในปี พ.ศ. 2541 มีผู้เสียชีวิตด้วยโรคนี้ 177 ราย คิดเป็นอัตราการตายเท่ากับ 0.29 คนต่อประชากร 1 แสนคน ซึ่งเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจากปี พ.ศ. 2540 เมื่อพิจารณาจากจำนวนผู้ป่วยและอัตราการป่วยแยกตามแต่ละจังหวัด พบว่าจังหวัดที่มีอัตราป่วยสูงที่สุดของประเทศไทย 5 อันดับแรกได้แก่ จังหวัด แม่ฮ่องสอน ระนอง ตรวาท ตาก และ จันทบุรี ตามลำดับ ซึ่งเป็นจังหวัดชายแดนทั้งสิ้น ส่วนจังหวัดที่มีอัตราป่วยน้อยที่สุดในประเทศไทยคือ จังหวัดชัยนาท สำหรับกลุ่มอายุที่มีอัตราป่วยสูงสุดคือกลุ่มอายุ 10-14 ปี รองลงมาคือกลุ่มอายุ 15-24 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักอาศัยอยู่นอกเขตเทศบาล (92.79%) และมีอาชีพเป็นเกษตรกร (44.28%) การกระจายของโรคพบได้ตลอดปี แต่จะอัตราป่วยสูงที่สุดในเดือนมิถุนายน (กองมาลาเรีย, 2542)

จากสรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี พ.ศ.2542 โดยกองมาลาเรีย กระทรวงสาธารณสุข พบผู้ป่วยแยกตามชนิดของเชื้อที่เป็นต้นเหตุได้ดังนี้

| | |
|----------------------|--------|
| <i>P. falciparum</i> | 52.21% |
| <i>P. vivax</i> | 47.36% |

| | |
|-------------------------------|-------|
| <i>P. malariae</i> | 0.03% |
| ติดเชื้อผสม (mixed infection) | 0.40% |

อุปสรรคสำคัญที่ทำให้การควบคุมโรคมาลาเรียในภูมิภาคต่างๆทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทยไม่ได้ผลเท่าที่ควร นอกจากสาเหตุที่เกิดจากตัวพาหะนำโรค คือการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการเกาะพักของยุงก้นปล่องภายหลังจากดูดเลือดแล้ว ทำให้การใช้ยาฆ่าแมลงตามผนังบ้านเรือนไม่ได้ผลดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ยังมีสาเหตุอีกประการหนึ่งซึ่งเกิดจากตัวเชื้อเอง คือการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของเชื้อ ทำให้เชื้อมีคุณสมบัติดื้อต่อยาต้านมาลาเรีย ดังนั้นมาตรการอื่นที่น่าจะเป็นประโยชน์ร่วมกับการควบคุมโรคโดยวิธีต่าง ๆ คือการผลิตวัคซีนป้องกันโรคมาลาเรีย

จากความรู้เกี่ยวกับวงจรชีวิตของเชื้อมาลาเรียจะเห็นได้ว่าเชื่อดังกล่าวมีหลายระยะในการเจริญในวงชีวิต แต่ละระยะจะประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิด ซึ่งมีความแตกต่างทั้งในด้านโครงสร้างและความสามารถในการกระตุ้นให้เกิดการเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายมนุษย์ ดังนั้นโดยหลักการผลิตวัคซีนเพื่อป้องกันโรคมาลาเรียให้มีประสิทธิภาพดีจึงต้องอาศัยโปรตีนหลายชนิดจากหลายระยะ (multivalent-multistage vaccine) ระยะที่เป็นเป้าหมายสำคัญของวัคซีนมักเป็นระยะที่เชื้ออยู่ภายนอกเซลล์ เช่นระยะ merozoite ซึ่งสามารถดำรงชีวิตอยู่ได้ในระยะเวลายาวนาน ๆ อยู่ภายนอกเม็ดเลือดแดง เชื้อในระยะดังกล่าวจึงถูกตรวจจับและทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อ Aikawa สามารถอธิบายกลไกการเข้าสู่เม็ดเลือดแดงของเชื้อในระยะ merozoite ได้สำเร็จในปี ค.ศ. 1978 ทำให้ระยะดังกล่าวได้รับความสนใจในการเป็นระยะเป้าหมายของวัคซีนมากขึ้น ซึ่งในปัจจุบันพบว่าโปรตีนอีกหลายชนิดบนผิวของ merozoite ที่เหมาะสมที่จะใช้เป็นแอนติเจนในการกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย เช่น merozoite surface antigen-1 (MSP-1) merozoite surface antigen-2 (MSP-2) erythrocyte binding protein-175 (EBP-175) และ apical membrane antigen-1 (AMA-1) เป็นต้น (Stanley, 1998)

AMA-1 เป็นโปรตีนตัวหนึ่งที่อยู่ใน rhoptry ซึ่งเป็น organelle หนึ่งในส่วน apical complex ของระยะ merozoite บริเวณ apical complex เป็นส่วนแรกที่ merozoite ใช้เชื่อมต่อกับผนังเม็ดเลือดแดงในการเริ่มกระบวนการเข้าสู่เซลล์ ดังนั้น AMA-1 น่าจะเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญในกระบวนการเข้าสู่เซลล์ของ merozoite แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากอุปสรรคที่สำคัญประการหนึ่งของการผลิตวัคซีนป้องกันโรคมาลาเรียคือ ความหลากหลายของโปรตีนระหว่างแต่ละสายพันธุ์ (clone) ของเชื้อมาลาเรีย ซึ่งอาจเป็นผลให้วัคซีนที่ได้จากเชื้อสายพันธุ์หนึ่งไม่อาจเกิดผลการป้องกันการติดเชื้อมาลาเรียต่างสายพันธุ์กันได้ และโดยทั่วไปความหลากหลายที่เกิดขึ้นนี้มักเกิดขึ้นในส่วนของโปรตีนที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของ T-cell ของมนุษย์ได้ (Pye et al.,

1991) ดังนั้นการศึกษาลักษณะความหลากหลายของยีน AMA-1 ในบริเวณที่มีการแทนที่ของนิวคลีโอไทด์สูง ซึ่งครอบคลุมส่วนที่เป็น T-cell epitope ในประชากรที่อาศัยอยู่ในเขตปรากฏโรคที่ยังมีปัญหาในการควบคุมโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากรายงานของกองมาลาเรียแสดงให้เห็นว่า จังหวัดตากซึ่งถือเป็นหนึ่งใน 5 จังหวัดที่มีการปรากฏโรคสูงที่สุดในประเทศไทย การศึกษาโดยใช้จำนวนตัวอย่างเป็นจำนวนมากจากเขตปรากฏโรคมาลาเรีย จึงนับว่ามีความสำคัญและจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อนำผลที่ได้จากการศึกษาไปใช้ในการออกแบบวัคซีนป้องกันโรคมาลาเรียต่อไปในอนาคต



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย