



นพ.ศุภชัย อุภย์งาม นพ.เจตตสรร นามวาท นพ.นคร เปรมศรี นพ.ประยูร ภูณาสล นพ.จิรศักดิ์ คำบุญเรือง ศ.เกียรติคุณ นพ.ประเสริฐ ทองเจริญ  
โครงการศึกษาวัคซีนเอดส์ทดลองระยะที่ 3 กรมควบคุมโรค

✉ wesr@windowslive.com

สำนักโรคบาติวิทยา กรมควบคุมโรค Bureau of Epidemiology, Department of Disease control

HIV vaccine awareness day หรือ วันวัคซีนเอดส์โลก อาจจะไม่เป็นที่รู้จักแพร่หลายเหมือนวันเอดส์โลก (World AIDS day 1 ธันวาคม) แต่ก็มีความสำคัญเพราะวัตถุประสงค์ที่จำเพาะในการกำหนดให้วันนี้ขึ้นมา นั่นคือ การเป็นสัญลักษณ์สื่อในวงวิชาการและคนทั่วไปให้ได้รับรู้ว่า นักวิจัยและนักวิทยาศาสตร์ได้มีความพยายาม มุ่งมั่น ในการศึกษาค้นคว้าหาวัคซีนป้องกันเอดส์อย่างต่อเนื่องมาโดยตลอด และจะยังคงมีต่อไปจนกว่าจะได้วัคซีนป้องกันโรคเอดส์ที่ได้ผลและใช้ในการควบคุมการแพร่ระบาดได้อย่างดี ผู้เขียนขอถือโอกาสสำคัญนี้นำเสนอบทความ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อแสดงความก้าวหน้าของกรศึกษาวัคซีนเอดส์ในระดับโลกและในประเทศไทย และเหตุผลที่นักวิทยาศาสตร์ยังคงคาดหวังว่าจะพัฒนาวัคซีนเอดส์ได้สำเร็จ

เชื้อเอชไอวีค้นพบครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2525 ที่ประเทศ สหรัฐอเมริกา เชื้อไวรัสชนิดนี้ได้ระบาดกระจายไปทั่วโลกและ ทำให้มีคนเสียชีวิตกว่าสี่สิบล้านคน มาตรการควบคุมป้องกันโรคที่ใช้ในปัจจุบันมีทั้งการให้สุขศึกษา การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และมาตรการอื่น ๆ รวมถึงการใช้ถุงยางอนามัยเป็นมาตรการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีที่ดีที่สุดในปัจจุบัน ทำให้หลาย ๆ ประเทศลดจำนวนผู้ติดเชื้อรายใหม่ได้อย่างดี แต่ก็ช่วยลดได้ระดับหนึ่งเท่านั้น ยังคงมีการระบาดต่อเนื่องอยู่ตลอดเวลา ประเทศไทยเคยมีการติดเชื้อรายใหม่ในปี 2533 ประมาณ 130,000 ราย และสามารถควบคุมป้องกันจนลดลงมาเป็น 18,000 รายในปี 2548 หรือประมาณวันละ 50 ราย ส่วนการพัฒนาต้านไวรัส นั้น เป็นมาตรการที่ชะลอการดำเนินโรค ลดการติดเชื้อฉวยโอกาส รวมถึงป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก ทำให้คุณภาพชีวิตผู้ติดเชื้อดีขึ้นและมีชีวิตยืนยาวกว่าเมื่อในอดีต อย่างไรก็ตามหากจะถามว่า ถ้าต้องการที่จะหยุดการระบาดของเอดส์ให้ได้ นั้น มาตรการที่มีอยู่เพียงพอหรือไม่ คำตอบคือ ยังไม่พอ จำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อค้นหาวิธีการในการป้องกันและควบคุมโรคเอดส์อื่น ๆ อีก และวัคซีนป้องกันโรคเอดส์ ก็จะเป็นอีกวิธีหนึ่ง ที่จะมาช่วยเสริมในการป้องกันและควบคุมการติดเชื้อได้ จึงจะทำให้ประเทศไทย รวมถึงประเทศต่าง ๆ ทั่วโลก ควบคุมการแพร่ระบาดของเอดส์ได้ดีกว่านี้

การศึกษาค้นคว้าวัคซีนเอดส์ทดลอง (HIV candidate vaccine) นั้นมีลำดับขั้นตอนที่ชัดเจนปลอดภัย นับตั้งแต่การกำหนด

การศึกษาในห้องทดลอง การศึกษาในสัตว์ทดลองหลายระยะ และถ้าหากผ่านมาได้ทุกขั้นตอนก็จะเข้าสู่การวิจัยในคน ทั้งนี้การศึกษาวัคซีนทดลองในคนจำเป็นต้องใช้วัคซีนสังเคราะห์เพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุด ซึ่งหมายความว่า วัคซีนเอดส์ทดลองนั้นจะไม่ทำให้อาสาสมัครในการวิจัยติดเชื้อจากการได้รับวัคซีน ต่างจากวัคซีนโรคอื่น ๆ ในอดีตที่หากเชื้อที่อ่อนแรงหรือเชื้อที่ตาย บางกรณีอาจทำให้เกิดติดเชื้อจากวัคซีนได้ อนึ่ง ในการศึกษาวัคซีนเอดส์ทดลองในคนตั้งแต่อดีตจวบจนปัจจุบัน มีวัคซีนทดลองที่ศึกษามาแล้วกว่า 75 ชนิด มากกว่า 150 โครงการวิจัย และมีอาสาสมัครที่ร่วมในการศึกษาทั่วโลกมากกว่า 25,000 คน [ 1, 2 ]

ธรรมชาติของการติดเชื้อเอชไอวีมีความสลับซับซ้อนและแตกต่างจากเชื้อไวรัสอื่นที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน กล่าวคือ เชื้อไวรัสมีการโจมตีเซลล์เม็ดเลือดขาวซึ่งเป็นระบบภูมิคุ้มกันโดยตรง มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลทางพันธุกรรมทุกครั้งที่มีการแบ่งตัว ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันจัดการ ได้ยาก นอกจากนี้ยังมีข้อมูลใหม่ว่า ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังการติดเชื้อครั้งแรก เชื้อเอชไอวีจะไปหลบที่เนื้อเยื่อน้ำเหลืองของลำไส้ (Gastro-intestinal lymphoid tissue) ทำลายเนื้อเยื่อน้ำเหลืองและเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว ยกที่ระบบภูมิคุ้มกันจะตอบได้ ในระยะนี้ถ้าหากมีการเจาะเลือดตรวจ ปริมาณไวรัสในเลือดก็จะยังไม่สูงแต่อย่างใด ข้อมูลนี้ทำให้นักวิทยาศาสตร์เชื่อว่า ระบบภูมิคุ้มกันตอบได้ได้น้อยเกินไป และช้าเกินกว่าที่จะหยุดเชื้อเอชไอวีได้

ความแตกต่างที่สำคัญอีกประการหนึ่ง คือ การติดเชื้อและป่วยเนื่องจากไวรัสอื่น ๆ สามารถหายจากโรคได้ ร่างกายกำจัดเชื้อให้หมดจากร่างกายได้ แต่เชื้อเอชไอวีทำให้เกิดการติดเชื้อแล้วคงอยู่ในร่างกายตลอดไป ยังไม่มีรายงานที่พบการกำจัดเชื้อให้หมดจากร่างกายได้เลย การคิดหาวัคซีนที่จะหวังว่า ระบบภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นจากวัคซีนจะจัดการเชื้อเอชไอวีที่เข้าสู่ร่างกายให้หมดไปนั้น จึงจะเป็นเรื่องยากที่เหนือกว่าธรรมชาติของร่างกายมนุษย์เสียอีก

โฮเซ่ เอสปาร์ซา จากมูลนิธิบิลแอนด์เมลอร์ลินดา เกตส์ เป็นผู้เชี่ยวชาญระดับโลกในด้านการพัฒนาวัคซีนเอดส์ ได้สรุป [ 1 ] ว่า การพัฒนาวัคซีนเป็นเหมือนคลื่นสามลูกที่เกิดขึ้นเหลื่อมเวลา กัน คลื่นลูกแรกมีขึ้นนับตั้งแต่ค้นพบเชื้อเอชไอวีและจบลงเมื่อปี 2546 ในคลื่นลูกนี้มีหลักพื้นฐานเชื่อว่า การใช้วัคซีนกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันผ่านสารน้ำ (humoral immunity หรือ antibody) จะสามารถ

กำจัดเชื้อได้ แต่จากการศึกษาในคนระยะที่ 3 ทั้งในอเมริกาเหนือ (สายพันธุ์บี อาสาสมัคร 5400 ราย) และในกลุ่มผู้ใช้สารเสพติดชนิดฉีดในประเทศไทย (สายพันธุ์อี/บี อาสาสมัคร 2500 ราย) พบว่าวัคซีนไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ส่วนคลื่นลูกที่สองมีจุดเริ่มต้นขึ้นในราวปี 2538 (ช่วงกลางทศวรรษ 1990) ซึ่งพบว่า ระบบภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์น่าจะเป็นส่วนหลักในการป้องกันเอชไอวี/เอดส์ ทำให้เกิดการพัฒนาวัคซีนที่ใช้ไวรัสอื่นหรือแบคทีเรียเป็นพาหะนำสารพันธุกรรมสังเคราะห์ของเอชไอวี (vector vaccine) และวัคซีนที่ทำจากดีเอ็นเอ (DNA vaccine) ทำให้มีการศึกษาวัคซีนเอดส์ที่ใช้วัคซีนแบบ “ปูพื้น-กระตุ้น” หวังผลให้เกิดภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำและชนิดผ่านเซลล์ และคลื่นลูกที่สามมีจุดเริ่มต้นในปี 2549 เป็นช่วงเวลาที่วงการวิทยาศาสตร์เริ่มคิดหาแนวคิดวัคซีนและการผสมรวมแนวคิด “ปูพื้น-กระตุ้น” ในแบบอื่นเพิ่มเติม การเกิดแนวคิดที่เปลี่ยนไปนี้ มักมาจากข้อค้นพบใหม่ ๆ ทางวิทยาศาสตร์พื้นฐานที่เกิดขึ้นต่อเนื่องตลอดเวลา ในขณะที่แนวคิดเดิมยังไม่ทันพิสูจน์ได้สำเร็จเพราะต้องใช้เวลายาวนาน ก็มักจะเกิดการวิพากษ์วิจารณ์แนวคิดเดิม องค์กรเครือข่ายในระดับโลกจึงพยายามผลักดันให้ความพยายามพัฒนาวัคซีนเอดส์มีกระบวนการทำงานที่ดี และมีความสอดคล้องในการกระจายทรัพยากรอย่างเหมาะสม [ 1 ]

ในปี 2549 - 2550 ได้มีบทความของดร.จอห์นสตันและนายแพทย์ฟาวซี [ 3 ] ได้เสนอแนวคิดว่าการหวังผลวัคซีนเอดส์ในแบบเดียวกันกับวัคซีนอื่น ๆ ในอดีตซึ่งร่างกายสามารถกำจัดเชื้อให้หมดไป ได้ นั้น มีความเป็นไปได้น้อย อย่างไรก็ตาม ถ้ามีวัคซีนที่แม้จะป้องกันการติดเชื้อไม่ได้ แต่สามารถกระตุ้นร่างกายให้ควบคุมปริมาณไวรัสในเลือดอยู่ในระดับต่ำมาก ๆ ซึ่งอาจจะป้องกันไม่ให้อาการป่วย หรือชะลอเวลาการป่วยออกไป หรืออาจมีผลถึงระดับที่ทำให้ไม่เกิดการแพร่เชื้อไปยังบุคคลอื่นได้ ผลที่คาดหวังเหล่านี้ก็จะส่งผลอย่างมหาศาลและควบคุมการระบาดได้อย่างดี

ผลการศึกษาที่สำคัญในปี 2550 ที่ผ่านมามีการศึกษาวินิจฉัยวัคซีนเอดส์ทดลองในคน ระยะ IIB ในพื้นที่ทวีปอเมริกาและแอฟริกาใต้ ซึ่งใช้วัคซีนเมอร์คแอดไฟว์ (MRKAd5) ของบริษัทเมอร์ค ซึ่งเป็นวัคซีนที่มี adenovirus เป็นพาหะ ได้ประกาศ ยุติการ วิจัย หลังจากการวิเคราะห์ ผลระหว่างกาล (interim analysis) ซึ่งพบว่าวัคซีนไม่มีผลในการป้องกันการติดเชื้อ และไม่มีผลในการลดปริมาณไวรัสในเลือดในกรณีติดเชื้อ

ส่วนการศึกษาวินิจฉัยวัคซีนเอดส์ทดลองระยะที่ 3 ในประเทศไทย ซึ่งมีขึ้นภายใต้แผนการพัฒนาวัคซีนเอดส์แห่งชาติ [ 4 ] ได้เริ่มดำเนินงานมาตั้งแต่ปี 2546 โดยความร่วมมือของกรมควบคุมโรค

กระทรวงสาธารณสุข คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล และสถาบันวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร ทั้งฝ่ายไทยและฝ่ายสหรัฐอเมริกา กรมแพทย์ทหารบก ดำเนินการวิจัยเพื่อทดสอบวัคซีนอัลแนก (vector vaccine) มีไวรัส canarypox เป็นพาหะ ใช้เป็นวัคซีนปูพื้น ฉีดเดือนที่ 0, 1, 3 และ 6 มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันชนิดผ่านเซลล์) และ วัคซีนเอดส์แวกซ์ (gp 120 B/E ใช้เป็นวัคซีนกระตุ้น ฉีดเดือนที่ 3 และ 6 มีผลต่อการสร้าง antibody) ศึกษาในพื้นที่จังหวัดชลบุรี และ ระยอง โดยมีอาสาสมัคร จำนวน 16,400 คน ได้ผ่านการวิเคราะห์ผลแล้ว โดยคณะกรรมการอิสระที่ทำหน้าที่ติดตามกำกับข้อมูลและความปลอดภัยของอาสาสมัคร ได้ให้ความเห็นว่า คณะกรรมการพึงพอใจในการดำเนินการวิจัย โดยไม่มีข้อกังวลด้านความปลอดภัยและสรุปเห็นควรให้ดำเนินการวิจัยต่อตามแผนเดิมที่วางไว้ ซึ่งคาดหมายว่า การติดตามอาสาสมัครจะสมบูรณ์และทราบผลใน ปี 2552 (ดังรูป) ทั้งนี้ การวัดผลที่สำคัญในการศึกษานี้คือ วัคซีนที่ศึกษาสามารถป้องกันการติดเชื้อ เอชไอวีได้ร้อยละ 50 ขึ้นไปหรือไม่ และสามารถส่งผลกระทบต่อปริมาณไวรัสในเลือด ณ จุดทรงตัว (set point) ในอาสาสมัครที่เกิดการติดเชื้อจากวิธีการดำเนินชีวิตของตนเองได้หรือไม่

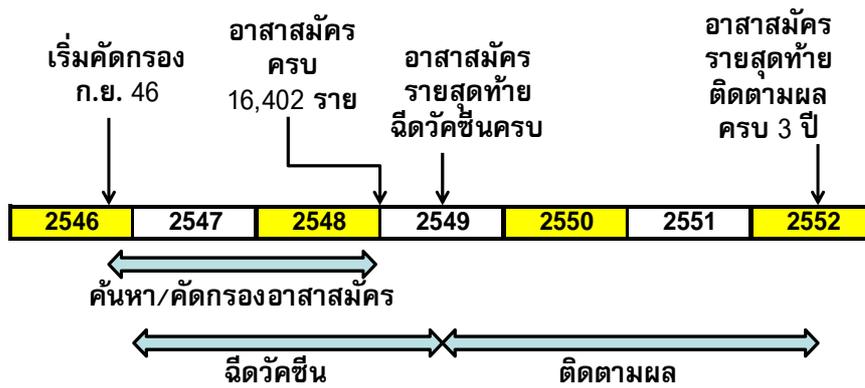
ความหวังที่นักวิทยาศาสตร์คิดว่าวัคซีนเอดส์ที่มีประสิทธิภาพนั้นจะมีความเป็นไปได้ นั้น เกี่ยวข้องกับหลักฐานเชิงประจักษ์หลายประการ เช่น มีผู้ติดเชื้อจำนวนหนึ่งที่ร่างกายสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีอยู่ในระดับต่ำอย่างยาวนานนับสิบปี มีคู่สามีภรรยา (ในจำนวนน้อย) ที่ฝ่ายหนึ่งติดเชื้อแต่อีกฝ่ายไม่ติดเชื้อแม้จะมีเพศสัมพันธ์โดยที่ไม่ได้ป้องกัน

มีหลักฐานการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า วัคซีนจากเชื้อเอชไอวีป้องกันการติดเชื้อสายพันธุ์ตรงกันได้ดี เป็นต้น ดังนั้น ถ้าหากความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ค้นพบข้อความรู้สำคัญว่า กลไกใดที่ส่งผลให้เกิดเหตุการณ์ดังกล่าวข้างต้นได้ ก็จะสามารถนำมาสู่การพัฒนาวัคซีนที่ดีได้

ข้อคำนึงสำคัญอีกส่วนหนึ่งในการพัฒนาวัคซีนเอดส์คือ ไม่ใช่เพียงแต่ต้องการวัคซีนที่ปลอดภัยและได้ผลเท่านั้น แต่ยังเน้นที่การได้วัคซีนที่ประเทศกำลังพัฒนาทั้งหลายสามารถเข้าถึงได้ด้วย (หมายถึง ราคาไม่สูงจนเกินไป และใช้ได้ดีกับหลายสายพันธุ์) หากไม่ได้มีการเตรียมการไว้ก่อน อาจเกิดผลคล้ายในอดีตที่เสมือนหนึ่งมีวัคซีนที่ได้ผลดีแต่วางไว้บนหิ้ง ยังคงมีประชากรโลก โดยเฉพาะเด็ก ๆ อีกมากมาย ที่ล้มตายอย่างไม่สมควรด้วยโรคที่มีวัคซีนแล้ว

การพัฒนาวัคซีนในทางวิทยาศาสตร์ขับเคลื่อนไปได้เพราะความเข้าใจของสังคม ซึ่งเห็นความสำคัญของปัญหาเอชไอวี/เอดส์ ต้องการเห็นวัคซีนที่ได้ผล และร่วมสนับสนุนกิจกรรมการวิจัย

รูปที่ 1 กรอบเวลาการดำเนินการวิจัย โครงการศึกษาวัคซีนเอดส์ทดลอง ระยะที่ 3



หมายเหตุ วัคซีนไม่ได้ทำจากเชื้อเอชไอวี แต่ทำมาจากการสังเคราะห์ วัคซีนที่ใช้ ผลิตขึ้นจำเพาะต่อสายพันธุ์ที่ระบาดในประเทศไทย

การศึกษาวัคซีนเอดส์ทดลองระยะที่ 3 ในพื้นที่จังหวัดชลบุรี และระยอง นอกจากจะมีเจ้าหน้าที่สาธารณสุขในท้องถิ่น และองค์กรพัฒนาเอกชน ร่วมดำเนินงานขยายความรู้ความเข้าใจต่อปัญหาเอดส์ และโครงการวิจัยในด้านต่าง ๆ แล้ว ผู้นำท้องถิ่นและตัวแทนตามธรรมชาติที่ได้มาร่วมเป็นคณะกรรมการที่ปรึกษาชุมชน ก็นับว่ามีส่วนอย่างสำคัญในการสื่อสารข้อมูลระหว่างชุมชนกับนักวิจัย การทำงานวิจัยสามารถสรุปผลได้อย่างชัดเจนถือเป็นความสำเร็จของการทำงานวิจัย ไม่ว่าจะผลสรุปจะเป็น “วัคซีนได้ผล” หรือ “วัคซีนไม่ได้ผล” ก็ตาม เพราะข้อสรุปที่ได้คือความรู้ใหม่ที่ทำให้การศึกษากันคว้าก้าวหน้าไปอีกขั้นหนึ่ง

คุณค่าของการศึกษาวิจัยนั้น ไม่ใช่เพียงแค่การได้ทราบผลการวิจัย แต่ยังรวมถึงการพัฒนาศักยภาพของเจ้าหน้าที่และระบบที่เกี่ยวข้องอื่น ๆ เช่น การจัดการข้อมูล การดูแลระบบลูกโซ่ความเย็นเพื่อรักษาคุณภาพวัคซีน การประยุกต์ดำเนินการวิจัยในระบบบริการสุขภาพ การฝึกอบรมจริยธรรมการวิจัย การบริหารโครงการวิจัยขนาดใหญ่ การถ่ายทอดเทคโนโลยีการผลิต การพัฒนาระบบขึ้นทะเบียนวัคซีนใหม่ที่ไม่เคยใช้ในประเทศพัฒนาแล้วมาก่อน การมีส่วนร่วมของภาคประชาชนและองค์กรพัฒนาเอกชน เป็นต้น บทเรียนที่ได้รับสามารถนำไปสู่การวิจัยพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคอื่น ๆ ที่ยังคงเป็นปัญหาในประเทศไทยต่อไปได้

### กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณอาสาสมัครการวิจัยวัคซีนเอดส์ทดลอง เจ้าหน้าที่สาธารณสุข คณะเวชศาสตร์เขตร้อน สถาบันวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร คณะกรรมการที่ปรึกษาชุมชน องค์กรพัฒนาเอกชน ที่ร่วมดำเนินงานและสนับสนุนการวิจัย

หมายเหตุ - (ศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่ <http://www.prime-boost3.org>)

### บรรณานุกรม

1. Jose Esparza. The Global HIV Vaccine Enterprise. International Microbiology (2005) 8:93-101
2. HIV Vaccine Awareness Day. Available at : [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov) (access : 2 May 2008)
3. Johnston ML, and Fauci AS. An HIV Vaccine — Evolving Concepts. N Engl J Med 2007;356:2073-81.
4. S Rerks-Ngarm, AE. Brown, C Khamboonruang, P Thongcharoen and P Kunasol. HIV/AIDS preventive vaccine ‘prime-boost’ phase III trial: foundations and initial lessons learned from Thailand. AIDS 2006, 20:1471-1479.

## “HIV Vaccine Awareness Day”

สำหรับท่านที่สนใจต้องการสมัครสมาชิกรายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาประจำสัปดาห์ WESR ทาง E-Mail หรือทางไปรษณีย์ สามารถส่งชื่อ ที่อยู่ และ E-Mail มาได้ที่ [wesr@windowslive.com](mailto:wesr@windowslive.com) หรือ กลุ่มงานเผยแพร่ สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค โทรศัพท์ 0-2590-1723 Fax. 0-2590-1730

สมัครสมาชิก