Chulalongkorn University Dental Journal

Volume 11
Issue 1 *1-3 (1988)*

Article 12

1988-01-01

วัคซีนป้องกันโรคฟันผุ

จิรศักดิ์ นพคุณ

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/cudj

Part of the Dentistry Commons

Recommended Citation

นพคุณ, จิรศักดิ์ (1988) "วัคซีนป้องกันโรคฟันผุ," *Chulalongkorn University Dental Journal*: Vol. 11: Iss. 1, Article 12.
DOI: 10.58837/CHULA.CUDJ.11.1-3.12
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/cudj/vol11/iss1/12

This Original article is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Dental Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

บทความปริทัศน์

วัคซีนป้องกันโรคฟันผุ

บทคัดย่อ

โรคฟันผุอาจจัดได้ว่า เป็นโรคติดเชื้อชนิดไม่ร้ายแรง มีความชุกชุมของโรคในคนค่อนข้างสูง การเกิดและการดำเนินของโรคฟันผุมีสาเหตุมาจากการทำงานร่วมกันของหลาย ๆ ปัจจัย เชื้อจุลินทรีย์ในช่องปากโดยเฉพาะ Streptococcus mutans เป็นเชื้อจุลินทรีย์ที่พบว่า มีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคฟันผุมากที่สุด ดังนั้น จึงมีผู้พยายามทดลองใช้วัคซีนที่ทำจากเชื้อจุลินทรีย์ชนิดนี้เพื่อป้องกัน และลดอัตราการเกิดโรคฟันผุ ซึ่งได้มีการทดลองอย่างกว้างขวางทั้งในสัตว์ทดลอง และในคน ผลการทดลองโดยส่วนมากพบว่า วัคซีนที่ทำจากเซลล์ทั้งเซลล์ หรือจากโปรทีนที่สกัดจาก Streptococcus mutans สามารถลดอัตราการเกิดโรคฟันผุในสัตว์ทดลองได้ สำหรับวัคซีนที่เหมาะสมกับการนำมาใช้อย่างปลอดภัยในคนยังอยู่ในระหว่างการทดสอบ

จีรศักดิ์ นพคุณ น.บ., ท.บ., วท.ม., Ph.D.

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาสรีรวิทยา
คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

โรคฟันผุอาจจัดได้ว่า เป็นโรคติดเชื้อชนิดไม่ร้ายแรง[1] และสามารถติดต่อได้ โดยเฉพาะจากแม่ไปสู่ลูก[2,3] เชื้อจุลินทรีย์ที่พบว่า มีส่วนเกี่ยวข้องกับโรคฟันผุมากที่สุด คือ *Streptococcus mutans*[4-8] ในปี ค.ศ. 1969 Bowen[9] รายงานผลการวิจัยเบื้องต้นเกี่ยวกับการใช้วัคซีนป้องกันโรคฟันผุในลิง โดยใช้วัคซีนซึ่งเตรียมจากเซลล์ที่มีชีวิตของ *S. mutans* ที่แยกมาจากคน จากการฉีดวัคซีนเข้าหลอดเลือดรวม 5 ครั้งในเวลา 3 อาทิตย์ และฉีดเสริมอีก 1 ครั้งเมื่อการทดลองดำเนินไปถึงอาทิตย์ที่ 12 ผลการทดลองในระยะ 13 เดือนแรก ปรากฏว่า ลิงกลุ่มที่ได้รับการฉีดวัคซีนมีฟันผุน้อยกว่ากลุ่มควบคุมถึง 5 เท่า ผลการทดลองชุดนี้ได้กระตุ้นให้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับวัคซีนป้องกันโรคฟันผุอย่างกว้างขวาง[10,11] ประกอบกับในปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับลักษณะ และส่วนประกอบที่เป็นโปรทีนที่สำคัญของเซลล์แบ็คทีเรีย โดยเฉพาะส่วนที่กระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิต้านทานได้เจริญก้าวหน้าไปเป็นอย่างมาก จึงมีการนำเอาส่วนประกอบเฉพาะ เช่น โปรทีนในผนังเซลล์มาใช้ทำวัคซีน ซึ่งได้มีการทดสอบใช้ในสัตว์ทดลองหลายชนิดและในคน บทความนี้จะกล่าวโดยย่อถึงลักษณะพื้นฐานของโปรทีนของแบ็คทีเรียที่นำมาใช้ในการทำวัคซีน วิธีการทำให้เกิดภูมิคุ้มกันโรคฟันผุ และความก้าวหน้าของการทดลองใช้วัคซีนป้องกันโรคฟันผุ ชนิดและรูปแบบต่าง ๆ

โปรทีนของแบ็คทีเรีย (Antigen) ที่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิต้านทาน (Antibody)

เนื่องจากผลการวิจัยส่วนใหญ่พบว่า *Streptococcus mutans*[4-8] เป็นสาเหตุหลักที่สำคัญประการหนึ่งของการเกิด และการดำเนินของโรคฟันผุ จึงทำให้นักวิจัยพยายามคิดหาวิธีป้องกันโรคฟันผุโดยการใช้วัคซีนที่ทำจากแบ็คทีเรียชนิดนี้ แต่มีปัญหาสำคัญประการหนึ่งที่ยังไม่มีใครพบคำตอบที่ชัดเจน คือ จะใช้โปรทีน หรือแอนทิเจน (antigen) ชนิดใดของแบ็คทีเรียในการทำวัคซีน จึงจะได้วัคซีนที่มีประสิทธิภาพสูง และมีความปลอดภัยที่จะสามารถนำไปใช้กับคนได้

จากการวิเคราะห์สารประกอบที่เซลล์สร้างขึ้น และส่วนประกอบของ *S. mutans* พบว่า มีโปรทีนที่สำคัญหลายชนิด ที่สามารถกระตุ้นการสร้างภูมิต้านทานของร่างกายได้ ได้แก่

Glucosyltransferase (GTF.) เป็นเอ็นไซม์ที่สร้างขึ้นภายในเซลล์ และขนส่งออกไปนอกเซลล์เอ็นไซม์ชนิดนี้จะทำหน้าที่เปลี่ยนน้ำตาลซูโคส (sucrose) ให้เป็น กลูแคน (glucan) ซึ่งเป็นโพลีเมอร์ (polymer) ของน้ำตาลกลูโคส กลูแคนมีคุณสมบัติเป็นสารที่มีลักษณะข้นเหนียว จึงมีความสำคัญที่ทำให้เซลล์แบ็คทีเรียเกาะรวมตัวกันได้ และสามารถยึดติดกับแผ่นเพลลิเคิล (acquire pellicle) บนผิวเคลือบฟัน สะสมพอกพูนเป็นแผ่นคราบจุลินทรีย์ (dental plaque)[12] กลูแคนยังทำหน้าที่คล้ายเป็นฉนวนป้องกันเซลล์จากสารแปลกปลอมต่าง ๆ จากภายนอก จึงเชื่อว่า กลูแคนเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ *S. mutans* ซึ่งทำให้แบ็คทีเรียชนิดนี้เป็นตัวต้นเหตุของโรคฟันผุ ทั้งนี้เพราะจากการทดลองเพาะเชื้อ *S. mutans* ซึ่งเป็นพันธุ์ที่ไม่สามารถสร้างกลูแคนได้เข้าไปในช่องปากของหนูทดลอง ปรากฏว่า การเกิดฟันผุไม่เพิ่มขึ้นจากระดับปกติ[13]

โดยเหตุที่โปรทีนสองชนิดนี้มีความสำคัญในการเกาะรวมกันเป็นกลุ่มของแบ็คทีเรียบนผิวเคลือบฟัน ดังนั้น ถ้าหากร่างกายสามารถสร้างภูมิต้านทานได้ ก็จะทำให้แบ็คทีเรียที่จะเกาะจับบนผิวเคลือบฟันมีจำนวนลดลง และจะทำให้โอกาสที่จะเกิดโรคฟันผุลดลงไปด้วย ได้มีผู้รายงานว่า การใช้เอ็นไซม์ที่สามารถย่อยกลูแคน[14] (glucan hydrolase) หรือการใช้วัคซีนที่กระตุ้นให้เกิดภูมิต้านทานต่อเอ็นไซม์ GTF[15-18] จะสามารถลดจำนวนแบ็คทีเรียในแผ่นคราบจุลินทรีย์ และทำให้อัตราการเกิดโรคฟันผุในหนู และแฮมสเตอร์ลดลงไปด้วย แต่กลุ่มนักวิจัยที่ใช้ลิงเป็นสัตว์ทดลอง[19-21] ไม่พบการป้องกันการเกิดโรคฟันผุในลิงที่ได้รับการฉีดวัคซีนที่ทำจากเอ็นไซม์ GTF. อย่างไรก็ดี ความแตกต่างของผลการทดลอง อาจเกิดมาจากความแตกต่างในการเตรียมวัคซีน เนื่องจากมีผู้พบว่า ถ้าเติมธาตุอลูมิเนียม (aluminum-based adjuvant) เข้าไปในวัคซีนที่เตรียมจากเอ็นไซม์นั้น และทดลองใช้ในคน ปรากฏว่า สามารถกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิต้านทานชนิด IgA (immunoglobulin A) ซึ่งสามารถตรวจพบเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติในน้ำลายจากต่อมน้ำลายข้างหู[22] นอกจากนี้ความแตกต่างของการใช้สัตว์ทดลองก็อาจเป็นอีกสาเหตุที่ทำให้ผลการทดลองต่างกัน ซึ่งนักวิจัยที่ใช้ลิงเป็นสัตว์ทดลองเสนอว่า ผลการทดลองในลิงน่าจะใกล้เคียงกับที่ควรจะเกิดขึ้นในคน เพราะพบว่า ลิงที่ใช้ในการทดลองมีระบบภูมิต้านทานที่ใกล้เคียงกับคน[23]

Glucan binding protein เป็นโปรทีนที่สามารถยึดจับได้ทั้งกลูแคน และแผ่นเพลลิเคิลบนผิวเคลือบฟัน จึงมีความสำคัญ และจำเป็นในการเกาะเป็นกลุ่ม (colonization) ของแบ็คทีเรียเซลล์แรก ๆ บนผิวเคลือบฟัน แต่ไม่มีการทดสอบวัคซีนที่ทำจากโปรทีนชนิดนี้มาก

Wall-associated proteins ได้แก่ โปรทีนที่เป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์แบ็คทีเรีย ซึ่งเป็นโปรทีนที่นักวิจัยหลายกลุ่มพยายามทำการแยก และทำให้บริสุทธิ์ เพื่อนำมาใช้ในการทำวัคซีน นักวิจัยกลุ่มหนึ่งรายงานว่า พบโปรทีน 4 ชนิด และให้ชื่อว่า แอนทิเจน I,II,III, และ IV (antigen I,II,III,IV)[24] ส่วนนักวิจัยอีกกลุ่มซึ่งทำการทดลองคล้ายกัน และในเวลาใกล้เคียงกันรายงานว่า พบโปรทีน 4 ชนิดเช่นกันแต่ตั้งชื่อว่า แอนทิเจน เอ บี ซี และ ดี (antigen A,B,C,D)[25] แต่โดยเหตุที่โปรทีนที่พบโดยนักวิจัยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะที่ใกล้เคียงกันมาก เช่น แอนทิเจน I/II คล้ายกับ แอนทิเจน บี (น้ำหนักโมเลกุล 185,000 และ 190,000) ซึ่งที่จริงแล้วก็อาจเป็นโปรทีนชนิดเดียวกัน[26] สิ่งที่เป็นความเห็นที่ตรงกันของนักวิจัยทั้งสองกลุ่มคือ โปรทีนที่บริสุทธิ์เป็นสิ่งที่จำเป็นสำหรับที่จะนำไปใช้ในการทำวัคซีน วัคซีนที่ทำจากแอนทิเจน I/II[27,28] แอนทิเจน บี[29,30] และแอนทิเจน เอ[30] ประสบผลสำเร็จในการลดอัตราการเกิดโรคฟันผุในสัตว์ทดลอง

การทำให้เกิดภูมิคุ้มกันโรค (Immunization)

โดยทั่วไปการทำให้เกิดภูมิคุ้มกันโรคมี 2 วิธีคือ วิธีแรกทำให้เกิดขึ้นโดยการฉีดเซลล์ที่ตายแล้วหรือส่วนประกอบของเซลล์ เข้าสู่ร่างกายของสัตว์ทดลองหรือคนโดยตรง (active immunization) ส่วนวิธีที่สองเป็นการฉีดภูมิต้านทานที่สร้างขึ้นแล้วในสัตว์ เข้าสู่ร่างกายของสัตว์ทดลองหรือคน (passive immunization) ซึ่งวิธีการให้วัคซีนแต่ละวิธียังสามารถแบ่งออกได้เป็นสองชนิดคือ การให้วัคซีนเพื่อก่อให้เกิดผลทั่วร่างกาย (systemic) เช่น การฉีดเข้าหลอดเลือด หรือการกิน เป็นต้น และการให้เฉพาะที่ (local) เช่น การฉีดเข้าไปใกล้ ๆ ต่อมน้ำลาย หรือการฉีดสวนเข้าไปในต่อมน้ำลายโดยตรง เป็นต้น

Systemic active immunization. การทำให้เกิดภูมิต้านทานโรคฟันผุโดยวิธีนี้ในระยะแรก ๆ มีการทดลองมากในลิง *(Macaca fascicularis)* ซึ่งมีผู้รายงานว่า มีระบบภูมิต้านทานโรค ค่อนข้างใกล้เคียงกับคน[23] นอกจากนี้เมื่อถูกเลี้ยงด้วยอาหารประเภทแป้ง และน้ำตาล พร้อมกับได้รับการเพาะเชื้อ *S. mutans* เข้าไปในช่องปาก จะเกิดโรคฟันผุที่มีลักษณะที่ใกล้เคียงกับที่เกิดในคน[31] การทดลองโดยส่วนมากประสบความสำเร็จในการป้องกันโรคฟันผุให้ลิง โดยใช้วัคซีนที่ทำจาก *S. mutans* Cohen และคณะ[19] พบว่า วัคซีนที่ทำจากผนังเซลล์สามารถให้ความคุ้มครองได้ถึง 9 ปี โดยไม่ต้องฉีดวัคซีนเพิ่มเติม และไม่พบผลเสียใด ๆ ต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายของลิง

แต่วัคซีนที่ให้ผลสำเร็จในการทดลองในลิงคงจะไม่สามารถนำมาใช้ในคนได้ สาเหตุที่สำคัญคือ มีผู้พบว่าในสัตว์ทดลองที่ได้รับการฉีดวัคซีนที่ทำจากเซลล์ทั้งเซลล์หรือวัคซีนที่ทำจากแอนทิเจนบี ภูมิต้านทานที่สร้างขึ้นเพื่อต่อต้านแบ็คทีเรียนั้น นอกจากจะสามารถทำลายเซลล์แบ็คทีเรียได้แล้ว ภูมิต้านทานที่เกิดขึ้นจะสามารถเกาะติดกับเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของคนได้ด้วย[32-34] ซึ่งจะทำให้เกิดการทำลายของกล้ามเนื้อหัวใจโดยระบบภูมิต้านทานของตัวเอง (autoimmunization) สาเหตุที่เป็นเช่นนี้มีผู้สันนิษฐานว่า แอนทิเจนเฉพาะที่ปรากฏอยู่บนเซลล์ของแบ็คทีเรียและเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ คงจะมีลักษณะเฉพาะที่คล้ายกันมากจนทำให้ภูมิต้านทานที่ร่างกายสร้างขึ้นไม่สามารถแยกออกได้[34]

เนื่องจากมีผู้พบว่า คนที่มีฟันผุน้อยมักจะมีภูมิต้านทานต่อ *S. mutans* สูงกว่าคนที่มีฟันผุมาก[35,36] และยังเป็นที่ทราบกันดีว่าร่างกายโดยปกติจะสร้าง IgA เพื่อทำหน้าที่ต่อต้าน *S. mutans* ชนิดต่าง ๆ[37-39] ดังนั้นจึงยังคงมีการวิจัยเป็นจำนวนมากที่พยายามค้นหาวิธีการให้วัคซีนที่ปลอดภัยในคน Mestecky และคณะ[40] ทำการทดลองในอาสาสมัคร 4 คน อายุระหว่าง 30-35 ปี โดยให้กิน *S. mutans* ที่ตายแล้วซึ่งบรรจุไว้ในแค็บซูลเคลือบ จากการกินติดต่อกัน 14 วัน พบว่า ระดับภูมิต้านทานชนิด IgA เพิ่มมากขึ้นในน้ำลาย และระดับภูมิต้านทานชนิดนี้จะคงอยู่ ประมาณ 2 เดือน ในการทดลองหลังจากนั้นยังพบว่า จำนวน *S. mutans* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์จากคนที่ได้รับวัคซีน ลดลงไปจากระดับปกติ[41] ได้มีผู้ทดลองแบบเดียวกันอีกหลายราย ซึ่งปรากฏผลการทดลองทั้งที่สนับสนุน[22] และขัดแย้ง[37] ซึ่งก็คงเกิดจากความแตกต่างในการทำวัคซีน และวิธีการวิเคราะห์หาปริมาณ IgA ในน้ำลายหรือในเลือด อย่างไรก็ดี การวิจัยที่ใช้วัคซีนที่ทำจากเอ็นไซม์ GTF. ซึ่งประสบผลสำเร็จในการกระตุ้นการสร้างภูมิต้านทานชนิด IgA นั้น ยังไม่มีรายงานว่า วัคซีนชนิดนี้สามารถก่อให้เกิดความเสียหายต่อเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของคน

จากความแตกต่างของผลการทดลองใช้วัคซีนที่ทำจากเอ็นไซม์ GTF. ทำให้นักวิจัยหันมาให้ความสนใจกับการใช้วัคซีนที่ทำจากโปรทีนที่แยกจากผนังเซลล์ของแบ็คทีเรีย ผลการทดลองในลิงโดยการฉีดวัคซีนที่ทำจาก แอนทิเจน I/II[27] หรือแอนทิเจน บี[30] ปรากฏว่า อัตราการเกิดโรคฟันผุลดลงมากกว่าร้อยละ 70 และจำนวนของ *S.*

mutans ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ก็ลดลงด้วย[27] นอกจากนี้ การใช้วัคซีนที่ทำจากแอนทิเจน เอ และ ซี ก็ให้ผลในการป้องกันโรคฟันผุด้วย[26,30] และเป็นที่สังเกตว่า วัคซีนที่ทำจากแอนทิเจน เอ จะเป็นวัคซีนชนิดเดียวที่ไม่มีรายงานว่ามีผลข้างเคียงกับกล้ามเนื้อหัวใจ[26,30]

การวิจัยส่วนใหญ่ในปัจจุบัน โดยเฉพาะที่ทำในคนจะพยายามเลี่ยงการใช้วัคซีนที่อาจกระตุ้นการสร้างภูมิต้านทานทั่วร่างกายซึ่งอาจมีผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อหัวใจ นักวิจัยจะเน้นการทดสอบวัคซีนที่กระตุ้นให้เกิดการสร้าง IgA ซึ่งเป็นภูมิต้านทานหลักที่ปรากฏในน้ำลาย และสารละลายที่สร้างจากต่อมมีท่อ (exocrine gland) ต่าง ๆ รวมทั้งในน้ำนม เหตุของการให้วัคซีนโดยการกิน แล้วสามารถกระตุ้นการสร้างภูมิต้านทานชนิด IgA ได้ เป็นเพราะ ในผนังลำไส้บริเวณชั้นเซลล์ดูดซึม จะมีกลุ่มเซลล์ที่เรียกว่า Peyer's patches แทรกปรากฏอยู่เป็นระยะ ๆ กลุ่มเซลล์นี้เป็นส่วนหนึ่งของระบบน้ำเหลืองในทางเดินอาหาร[42] (gut-associated lymphoid tissue) ในกลุ่มเซลล์นี้จะมีเซลล์ต้นกำเนิดของ IgA รวมอยู่ด้วย สารอาหารที่ได้รับการดูดซึมจะต้องผ่านกลุ่มเซลล์เหล่านี้ สิ่งแปลกปลอมที่ร่างกายไม่เคยได้รับมาก่อน เช่น โปรตีนของ *S. mutans* ที่ใช้ทำวัคซีน จะกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิด IgA ทำให้เซลล์เริ่มต้นการเจริญเติบโต เคลื่อนที่เข้าสู่ระบบน้ำเหลือง และระบบวงจรเลือด หลังจากนั้นจะเข้าไปแทรกตัวอยู่เป็นส่วนหนึ่งในผนังของต่อม หรือผนังของท่อของระบบต่อมมีท่อต่าง ๆ เช่น ต่อมน้ำลาย ซึ่งในระยะนั้นจะเป็นช่วงที่เซลล์เจริญเติบโตเต็มที่และเริ่มสร้าง IgA ที่ต่อต้านสิ่งแปลกปลอมชนิดเดียวกันกับที่กระตุ้นเซลล์นี้ในทางเดินอาหาร[42,43] ดังนั้น การกินวัคซีนที่ทำจากเซลล์ หรือแอนทิเจนเฉพาะจากเซลล์ของ *S. mutans* จึงมีโอกาสที่จะกระตุ้นให้มีการสร้าง IgA ออกมาในน้ำลาย และโดยเหตุที่น้ำลายสัมผัสกับฟันอยู่ตลอดเวลา IgA ที่มีอยู่ในน้ำลายจึงมีโอกาสที่จะทำลายแบ็คทีเรียชนิดนี้ได้

Local active immunization. การทำให้เกิดภูมิต้านทานโดยวิธีนี้ ส่วนมากจะทำให้เกิดขึ้นโดยการฉีดวัคซีนเฉพาะที่ เช่น การฉีดวัคซีนให้วัคซีนเข้าสะสมอยู่ใกล้ต่อมน้ำลาย หรือโดยการฉีดวัคซีนสวนเข้าไปตามท่อน้ำลาย ซึ่งมีการทดลองเฉพาะในสัตว์ทดลองเท่านั้นจุดประสงค์หลักของการให้วัคซีนแบบนี้ก็เพื่อทดสอบว่า เซลล์สร้าง IgA ที่มีอยู่ในผนังของต่อม หรือผนังของท่อน้ำลาย สามารถสร้าง IgA ได้ เมื่อได้รับการกระตุ้นโดยตรงจากแอนทิเจนจากเซลล์แบ็คทีเรีย ซึ่งมีผู้รายงานผลการทดลองในลิงเป็นเวลา 1 ปี พบว่า การใช้วัคซีนที่ทำจากเซลล์ทั้งเซลล์ และสารที่เซลล์สร้าง (เช่น GTF. และกลูแคน เป็นต้น) ของ *S. mutans* ฉีดเข้าไปในท่อน้ำลายของต่อมน้ำลายข้างหู สามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง IgA ซึ่งตรวจพบมีปริมาณมากขึ้นในน้ำลาย[44]

นักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่ง[28] รายงานผลการทดลองในลิง โดยใช้วัคซีนที่ทำจากแอนทิเจน I/II และวัคซีนที่ทำจากส่วนย่อยของแอนทิเจน I/II ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 3800 จากการให้วัคซีนเฉพาะที่โดยการป้ายวัคซีนเข้าไปในช่องเหงือกรอบ ๆ ฟัน (gingival crevice) และให้วัคซีนรวม 10 ครั้ง ในเวลา 1 ปี พบว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมแล้ว กลุ่มที่ได้รับแอนทิเจนมีอัตราการเกิดฟันผุลดลง และมีปริมาณ *S. mutans* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ลดลงด้วย ปริมาณ IgA ในน้ำลาย และ IgG ในสารละลายในช่องเหงือกรอบ ๆ ฟันมีเพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ แต่ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิต้านทานชนิดต่าง ๆ ในเลือด

Passive immunization. โดยเหตุที่มีผู้พบว่า การฉีดวัคซีนให้กับวัวในระหว่างการให้นม จะปรากฏมีภูมิต้านทานชนิด IgG ในน้ำนมเพิ่มมากขึ้น Michalek และคณะ[45] ได้ทดลองฉีดวัคซีนที่ทำจากเซลล์ของ *S. mutans* ให้แม่วัวในระหว่างตั้งท้อง และระหว่างให้นม แล้วทำการแยกส่วนประกอบของน้ำนมส่วนที่มีปริมาณ IgG สูง เมื่อทำการผสมส่วนประกอบของน้ำนมชนิดนี้เข้าไปในอาหารที่ใช้เลี้ยงหนูทดลอง ปรากฏว่าสามารถลดการเกิดฟันผุในระยะเริ่มแรกได้มากกว่า 50% การป้องกันโดย IgG อาจเป็นไปได้ 2 วิธี วิธีแรก IgG บางส่วนที่ไม่ถูกย่อยในทางเดินอาหาร จะถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบวงจรเลือด แล้วภายหลังอาจเคลื่อนที่ออกมาอยู่ในช่องเหงือกรอบ ๆ ฟัน ซึ่งมีผู้สนับสนุนโดยพบว่า เมื่อทำการฉีดสารรังสี ของ IgG เข้าหลอดเลือดในลิง จะสามารถตรวจพบ IgG ในสารละลายในช่องเหงือกรอบ ๆ ฟันได้ภายใน 30 นาที[46] สำหรับการป้องกันโดย IgG อีกวิธี อาจเกิดขึ้นภายในช่องปากในขณะ หรือภายหลังการกินอาหาร โดย IgG ที่ตกค้างอยู่ภายในช่องปาก ซึ่งการให้วัคซีนเพื่อให้เกิดการป้องกันเฉพาะที่แบบนี้ อาจเป็นทางเลือกอีกวิธีที่จะหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของวัคซีนที่ให้โดยวิธีอื่น

ด้วยความก้าวหน้าด้านการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ ในปัจจุบันมีผู้สามารถเพาะเลี้ยงเซลล์ในหลอดทดลอง ให้เป็นโมโนโคลนัล แอนติบอดี้ (monoclonal antibodies) ได้เป็นจำนวนมาก Lehner และ คณะ[47] ได้ทำการเพาะเลี้ยงเซลล์ที่สร้างเฉพาะ IgG ที่สามารถต่อต้าน แอนทิเจน I/II ในขั้นแรกได้ทดลองใช้ในลิง โดยการทาสารละลายที่มี IgG ไปบนผิวเคลือบฟัน โดยใช้วิธีการเดียวกับการทาน้ำยาฟลูออไรด์ ผลการทดลองในระยะ 1 ปี ปรากฏว่า ลิงกลุ่มที่ได้รับการ

ทาวัคซีนมีอัตราการเกิดโรคฟันผุลดลง ต่อมาได้นำวัคซีนแบบเดียวกันมาใช้ทำการทดลองในคน[48] อาสาสมัคร 4 คน ได้รับการทาวัคซีนบนผิวเคลือบฟัน 3 ครั้งในเวลา 5 วัน แล้วได้รับการเพาะเชื้อ *S. mutans* ชนิดพิเศษ (streptomycin-resistant *S. mutans)* เข้าไปในช่องปากในวันที่ 8 ของการทดลอง จากการติดตามผล และเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเป็นเวลา 100 วัน ปรากฏว่า ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนมีปริมาณ *S. mutans* ชนิดพิเศษลดลง ทั้งในแผ่นคราบจุลินทรีย์และในน้ำลาย ซึ่งแสดงว่า วัคซีนอาจมีผลขัดขวางต่อการเกาะรวมเป็นกลุ่มของ *S. mutans* บนผิวเคลือบฟัน

บทวิจารณ์

เมื่อพิจารณาผลจากการทดลองใช้วัคซีนป้องกันโรคฟันผุในสัตว์ทดลองพบว่า ส่วนมากประสบผลสำเร็จในการลดอัตราการเกิดฟันผุ ด้วยการใช้วัคซีนชนิดและรูปแบบต่าง ๆ กัน วัคซีนที่ใช้เกือบทั้งหมดทำมาจาก *S. mutans* ซึ่งเชื่อว่า เป็นต้นเหตุที่สำคัญของการเกิดโรคฟันผุ นักวิจัยส่วนใหญ่พบว่า วัคซีนที่ทำจากโปรตีนที่สกัดจากผนังเซลล์ให้ผลในการป้องกันการเกิดฟันผุได้เป็นอย่างดี แต่กลไกซึ่งวัคซีนกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิต้านทานแต่ละชนิดนั้นยังไม่สามารถอธิบายได้ ผิวเคลือบฟันเป็นอวัยวะที่ไม่มีหลอดเลือดไปเลี้ยง จึงยังไม่ทราบแน่ชัดว่าภูมิต้านทาน IgG หรือ IgA เข้าไปต่อต้านหรือขัดขวางการเกาะเป็นกลุ่มของ *S. mutans* บนผิวเคลือบฟันได้อย่างไร นักวิจัยกลุ่มที่เชื่อว่า IgA เป็นภูมิต้านทานที่มีบทบาทสำคัญ[35-41] อธิบายว่า เซลล์สร้างภูมิต้านทานในต่อมน้ำลายเป็นแหล่งสร้าง IgA ที่สำคัญ IgA ที่เกิดขึ้นจะออกมากับน้ำลาย แล้วกระจายเข้าไปในแผ่นคราบจุลินทรีย์ และทำปฏิกริยากับเซลล์แบ็คทีเรียในที่สุด

นักวิจัยอีกกลุ่ม[47,48] เชื่อว่า IgG เป็นภูมิต้านทานที่สำคัญในการป้องกันโรคฟันผุ และเสนอสมมุติฐานว่า การต่อต้านแบ็คทีเรียของภูมิต้านทานจะเกิดขึ้นเป็น 3 ขั้นตอน[47] ขั้นแรก IgG จะเคลื่อนที่ออกจากหลอดเลือดเข้ามาอยู่ในสารละลายในช่องเหงือกรอบ ๆ ฟัน และกระจายออกไปเกาะอยู่บนแผ่นเพลลิเคิลบนผิวเคลือบฟัน ขั้นที่สอง IgG ที่เกาะอยู่บนผิวเคลือบฟันจะจับกับโปรตีนที่อยู่บนผนังเซลล์แบ็คทีเรีย ทำให้แบ็คทีเรียไม่สามารถเกาะรวมกลุ่มบนผิวเคลือบฟันได้ ขั้นสุดท้ายเซลล์เม็ดเลือดขาว (neutrophil) จะทำหน้าที่ทำลายแบ็คทีเรียที่มีภูมิต้านทานเกาะจับอยู่ อย่างไรก็ดีแนวความคิดนี้อาจใช้อธิบายได้เฉพาะเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในช่องเหงือกรอบ ๆ ฟัน คงจะไม่สามารถนำมาใช้อธิบายการป้องกันฟันผุที่เกิดขึ้นที่บริเวณด้านบดเคี้ยวได้

ถึงแม้การใช้วัคซีนป้องกันโรคฟันผุจะประสบผลสำเร็จในสัตว์ทดลอง แต่การจะนำไปใช้ในคนกลุ่มใหญ่ยังอาจจะทำไม่ได้ในอนาคตอันใกล้ ทั้งนี้ด้วยเหตุผลหลายประการ ประการแรกผลการทดลองในคนเกือบทั้งหมดทำในผู้ใหญ่กลุ่มเล็ก ๆ ที่ได้รับการตรวจสุขภาพแล้ว และในระยะเวลาสั้น ๆ ดังนั้นจึงไม่อาจคาดคะเนได้ว่า หากนำวัคซีนไปใช้ในคนทั่วไป โดยเฉพาะในเด็ก แล้วจะได้ผลเช่นเดียวกัน และไม่เกิดผลเสียต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย

ปัญหาอีกประการคือ ผลข้างเคียงของวัคซีน การที่มีผู้พบว่า วัคซีนที่ทำจากเซลล์ทั้งเซลล์ของ *S. mutans* หรือจากแอนทิเจนบี หรือจากแอนทิเจน I/II มีปฏิกริยากับเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของคน ทำให้นักวิจัยไม่กล้าขยายขอบเขตการทดลองการใช้วัคซีนไปในประชากรกลุ่มใหญ่ เพราะเกรงว่า อาจเกิดผลข้างเคียงที่ควบคุมไม่ได้ แต่โดยเหตุที่ลักษณะโครงสร้าง และส่วนประกอบของโปรตีนชนิดต่าง ๆ ในผิวเซลล์ของ *S. mutans* เป็นที่ทราบกันดี ปัญหานี้อาจแก้ไขได้ด้วยการใช้วิธีการทางวิศวพันธุศาสตร์ (genetic engineering techniques) โดยการสร้างเฉพาะส่วนของโปรตีน ที่กระตุ้นการสร้างภูมิต้านทาน แต่ไม่มีปฏิกริยากับเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และใช้โปรตีนชนิดนี้ในการทำวัคซีน

โดยเหตุที่โรคฟันผุไม่ใช่โรคร้ายแรง กับยังเป็นโรคที่รู้วิธีการรักษาและมีวิธีการป้องกันที่ดีอยู่แล้ว เช่น การใช้ธาตุฟลูออไรด์ในรูปแบบต่าง ๆ หรือการใช้ซีลแล้นท (sealants) เป็นต้น ประกอบกับแนวโน้มของการเกิดโรคฟันผุลดลงมากในประเทศอุตสาหกรรม ดังนั้นแม้จะมีรายงานวิจัยเสนอแนะหรือสนับสนุนผลดีของการใช้วัคซีนในการป้องกันโรคฟันผุ แต่การที่ผู้บริหารด้านการสาธารณสุขจะตกลงนำวัคซีนมาใช้ หรือเพียงนำมาทดสอบกับคนโดยทั่วไปคงเป็นเรื่องที่ไม่ง่ายในการตัดสินใจ

การพิจารณาปัญหาความชุกชุมของโรคฟันผุในประเทศกำลังพัฒนา หรือประเทศโลกที่สาม พบว่าโรคฟันผุยังคงเป็นปัญหาใหญ่เรื้อรังไม่สามารถแก้ไขได้โดยใช้วิธีการของประเทศที่พัฒนาแล้ว ดังนั้นการพัฒนาและวิจัยหาวิธีอื่นที่เหมาะสมในการป้องกันโรคฟันผุ จึงเป็นสิ่งจำเป็น และในอนาคตวัคซีนป้องกันโรคฟันผุอาจได้รับการพัฒนาจนสามารถใช้เป็นทางเลือกอีกทางหนึ่ง ที่จะใช้ในการป้องกันโรคฟันผุให้กับประชากรส่วนใหญ่ของโลกได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย

References

1. Keyes, P.H.: The infectious and transmissible nature of experimental dental caries, findings and implication. **Arch. Oral Biol.** 1:304-320, 1960.
2. Berkowitz, R.J., and Jordan, H.V.: Similarity of bacteriocin of Streptococcus mutans from mother and infant. **Arch. Oral Biol.** 20:725-730, 1975.
3. Berkowitz, R.J., Turner, J., and Green, P.: Primary oral infection of infants with Streptococcus mutans. **Arch. Oral Biol.** 25:221-224, 1980.
4. Fitzgerald, R.J., and Keyes, P.H.: Demonstration of the etiologic role of streptococci in experimental caries in the hamsters. **J. Am. Dent. Assoc.** 61:9-19, 1960.
5. Loesche, W.J., and Straffon, L.H.: Longitudinal investigation of the role of Streptococcus mutans in human fissure decay. **Infect. Immun.** 26:498-507, 1979.
6. Van Houte, J.: Bacterial specificity in the etiology of dental caries. **Int. Dent. J.** 30:305-326, 1980.
7. Loesche, W.J., Eklund, S., Earnest, R., and Burt, B.: Longitudinal investigation of human fissure decay : epidemiological studies in molars shortly after eruption. **Infect. Immun.** 46:765-772, 1984.
8. Kristofferson, K., Grondahl, H-G., and Bratthall, D.: The more Streptococcus mutans, the more caries on approximal surfaces. **J. Dent. Res.** 64:58-61, 1985.
9. Bowen, W.H.: A vaccine against dental caries. **Br. dent. J.** 126:159-160, 1969.
10. Hamada, S., and Slade, H.D.: Biology, immunology and cariogenicity of Streptococcus mutans. **Microbiol. Rev.** 44:331-384, 1980.
11. Russell, R.R.B., and Johnson, N.W.: The prospects for vaccination against dental caries. **Br. Dent. J.** 162:29-34, 1987.
12. Gibbons, R.J., and Fitzgerald, R.J.: Dextran-induced agglutination of Streptococcus mutans, and its potential role in the formation of microbial dental plaques. **J. Bacteriol.** 98: 341-346, 1969.
13. Tanzer, J.M., Freedman, M.L., Fitzgerald, R.J., and Larson, R.H.: Diminished virulence of glucan synthesis-defective mutans of Streptococcus mutans. **Infect. Immun.** 10:197-203, 1974.
14. Guggenheim, B.: Extracellular polysaccharides and microbial plaque. **Int. Dent. J.** 20:657-678, 1970.
15. Kuramitsu, H.K., and ingersoll, L.: Differentiol inhibition of Streptococcus mutans in vitro adherence by anti-glucosyltransferase antibodies. **Infect. Immun.** 13:1775-1777, 1976.
16. Hamada, S., Tai, S., and Slade, H.D.: Serotype-dependent inhibition of glucan synthesis and cell adherance of Streptococcus mutans by antibody against glucosyltransferase of serotype e. **S. mutans. Microbial. Immun.** 23:61-70, 1979.
17. Smith, D.J., Taubman, M.A., and Ebersole, JI.: Effect or oral administration of glucosyltransferase antigens on experimental dental caries. **Infect. Immun.** 26:82-89, 1979.
18. Smith, D.J., Taubman, M.A., and Ebersole, JL.: Effects of local immunization with glucosyltransferase fractions from Streptococcus mutans on dental caries in hamsters caused by homologous and heterologous serotypes of Streptococcus mutans. **Infect. Immun.** 21:843-851, 1978.
19. Cohen, B., Colman, G., and Russell, R.R.B.: Immunization against dental caries : Further studies. **Br. Dent. J.** 147:9-14, 1979.
20. Russell, M.W., Challacombe, S.J., and Lehner, T.: Serum glucosyltransferase-inhibiting antibodies and dental caries in Rhesus monkeys immunized Streptococcus mutans. **Immunol.** 30:619-627, 1976.
21. Russell, R.R.B., and Colman, G.: Immunization of monkeys (Macaca fascicularis) with purified Streptococcus mutans glucosyltransferase. **Arch. Oral Biol.** 26:23-26, 1981.
22. Smith, D.J., and Taubman, M.A.: Oral immunization of humans with Streptococcus sorbinus glucosyltransferase. **Infect. Immun.** 55:2562-2569, 1987.
23. Lehner, T., Challscombe, S.J., and Caldwell, J.: Immunological and bacteriological basis for vaccination against dental caries in rhesus monkeys. **Nature** 254:517-520, 1975.
24. Russell, M.W., and Lehner, T.: Characterization of antigens extracted from cells and culture fluids of Streptococcus mutans serotype c. **Arch. Oral Biol.** 23:7-15, 1978.
25. Russell, R.R.B.: Wall-associated protein antigens of Streptococcus mutans. **J. Gen. Microbiol.** 114:109-115, 1979.
26. Forester, H., Hunter, N., and Knox, K.W.: Characteristics of a high molecular weight extracellular protein of Streptococcus mutans. **J. Gen. Microbiol.** 129:2779-2788, 1983.

27. Lehner, T., Russell, M.W., and Caldwell, J.: Immunization with a purified protein from Streptococcus mutans against caries in rhesus monkeys. **Lancet.** 1:995-996, 1980.
28. Lehner, T., Mehlert, A., and Caldwell, J.: Local active gingival immunization by a 3800-molecular weight streptococcal antigen in protection against dental caries. **Infect. Immun.** 52:682-687, 1986.
29. Russell, R.R.B., Beighton, D., and Cohen, B.: Immunization of monkeys (Macaca fascicularis) with antigens purified from Streptococcus mutans. **Br. Dent.J.** 152:81-84, 1982.
30. Russell, R.R.B., Peach, S.L., Coiman, G., and Cohen, B.: Antibody responses to antigens of Streptococcus mutans in monkeys (Macaca fascicularis) immunized against dental caries. **J. Gen. Microbiol.** 129:865-875, 1983.
31. Bowen, W.H.: A bacteriological study of experimental dental caries in monkeys. **Int. Dent.J.** 15:12-53, 1965.
32. Van de Rijn, I., Bleiweis, A.S., and Zabriskie, J.B.: Antigens in Streptococcus mutans cross-reactive with human heart muscle. **J. Dent. Res.** 55:C59-C64, 1976.
33. Ferretti, J.J., Shea, C., and Humphrey, M.W.: Cross-reactivity of Streptococcus mutans antigens and human heart tissue. **Infect. Immun.** 30:69-73, 1980.
34. Ayakawa, G.Y., Siegel, J.L., Crowley, P.J., and Bleiweis, A.S.: Immunochemistry of Streptococcus mutans BHT cell membrane: Detection of determinants cross-reactive with human heart tissue. **Infect. Immun.** 48:280-286, 1985.
35. Challacombe, S.J.: Serum and salivary antibodies to Streptococcus mutans in relation to the development and treatment of human dental caries. **Arch. Oral Biol.** 25:495-502, 1980.
36. Camling, E., and Kohler, B.: Infection with bacterium Streptococcus mutans and salivary lgA antibodies in mothers and their children. **Arch. Oral Biol.** 32:817-823, 1987.
37. Cole, M.F., Emilson, C-G., Hsu, S.D., Li,S-H., and Bowen, W.H.: Effect of peroral immunization of humans with Streptococcus mutans on induction of salivary and serum antibodies and inhibition of experimental infection. **Infect. Immun.** 46:703-709, 1984.
38. Arnold, R.R., Mestecky, J., and McBhee, J.R.: Noturolly occuring secretory immunoglobulin A antibodies to Streptococcus mutans in human colostrum and saliva. **Infect. Immun.** 14:355-362, 1976.
39. Camling, E., Gahnberg, L., and Krasse, B.: The relationship between lgA antibodies to Streptococcus mutans antigens in human saliva and breast milk and the numbers of indigenous oral Streptococcus mutans. **Arch. Oral Biol.** 32:21-25, 1987.
40. Mestecky, J., McGhee, J.R., Arnold, R.R., Michalek, S.M., Prince, S.J., and Babb, J.L.: Selective induction of an immune response in human external secretions by ingestion of bacterial antigen. **J. Clin. Invest.** 61:731-737, 1978.
41. Gregory, R.L., Scholler, M., Filler, S.J., Crago, S.S., Prince, S.J., Allansmith, M.R., Michalek, S.M., Mestecky, J., and McGhee, J.R.: IgA antibodies to oral and acular bacteria in human external secretions. **Protides Biol. Fluids Proc. Colloq.** 32:53-56, 1985.
42. Craig, S.W., and Cebra, J.J.: Peyer's patches an enriched source of precursors for IgA-producing immunocytes in the rabbit. **J. Exp. Med.** 134:188-200, 1971.
43. McGhee, J.R., and Michalek, S.M.: Immunobiology of dental caries: microbial aspects and local immunity. **Ann. Rew. Microbiol.** 35:595-638, 1981.
44. Emmings, F.G., Evans, R.T., and Genco, R.J.: Antibody response in the parotid fluid and serum of irus monkeys (Macaca fascicularis) after local immunization with Streptococcus mutans. **Infect. Immun.** 12:281-292, 1975.
45. Michalek, S.M., Gregory, R.L., Harmon, C.C., Katz, J., Richardson, G.J., Hilton, T., Filler, S.J., and McGhee, J.R.: Protection of gnotobiotic rats against dental caries by passive immunization with bovine milk antibodies to Streptococcus mutans. **Infect. Immun.** 55:2341-2347, 1987.
46. Challacombe, S.J., Russell, M.W., Hawkes, J.E., Bergmeier, L.A., and Lehner, T.: Passage of immunoglobulins from plasma to the oral cavity in rhesus monkeys. **Immunol.** 35:923-931, 1978.
47. Lehner, T., Caldwell, J., and Smith, R.: Local passive immunization by monoclonal antibodies against streptococcal antigen I/II in the prevention of dental caries. **Infect. Immun.** 50:798-799, 1985.
48. Ma, J.K.-C., Smith, R., and Lehner, T.: Use of monoclonal antibodies in local passive immunization to prevent colonization of human teeth by Streptococcus mutans. **Infect. Immun.** 55:1274-1278, 1987.

Immunization Against Dental Caries

Abstract

Dental caries is an infectious disease of multifactorial origin. It is perhaps the most prevalent disease affecting man today. Oral streptococci, especially Streptococcus mutans, have been considered as the principal etiologic agents of dental caries. Protection against dental caries induced by immunization with Streptococcus mutans has been shown in rats, hamsters, and rhesus monkeys. This article attempted to review some aspects of the possibility of controlling this disease by immunization.

Jeerasak Nopakun LL.B., D.D.S., M.S., Ph.D.

Associate Professor
Department of Physiology
Faculty of Dentistry
Chulalongkorn University