

# การให้วัคซีนด้วยวิธีการต่างๆ

53

พรรณทิพา ฉัตรชาติ

## บทนำ

การให้วัคซีนส่วนใหญ่แล้วเป็นการให้โดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular, IM) หรือเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous, SC) ซึ่งอาจมีปัญหาบางประการ เช่น การฉีดยาก่อให้เกิดความเจ็บปวดและหวาดกลัวแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยเด็ก ปัญหาบุคลากร

ทางการแพทย์ถูกเข็มตำ การให้วัคซีนแก่คนจำนวนมากๆ ในสถานที่ขาดแคลนบุคลากรทางการแพทย์ ดังนั้นจึงมีการคิดค้นวิธีการให้วัคซีนด้วยวิธีอื่นๆ เช่น การให้วัคซีนทางผิวหนังโดยไม่ใช้เข็ม และการให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจ ซึ่งเป็นความก้าวหน้าที่สามารถเปลี่ยนโฉมหน้าการให้วัคซีนในอนาคต

ข้อดีและข้อด้อยของการให้วัคซีนด้วยวิธีการต่างๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อดีและข้อด้อยของการให้วัคซีนด้วยวิธีการต่างๆ		
Immunization route	Advantages	Disadvantages
Parenteral	Powerful systemic immune response Accurate dosing	Invasive Limited mucosal immune response
Nasal	Non-invasive Mucosal and systemic immune response Easily accessible Little degradation (compared to oral)	Mucociliary clearance Inefficient uptake of soluble antigens Application device needed
Oral	Non-invasive Mucosal and systemic immune response Large surface area	Vaccine digestion in stomach and gut Inefficient uptake of soluble antigens Mucosal tolerance
Pulmonary	Non-invasive Mucosal and systemic immune response Little degradation (compared to oral)	Delivery of antigen highly variable from person to person Dry powder inhaler or nebulizer needed Clearance from lungs
Dermal	Non or minimally invasive Large, easily accessible application area High density of immune cells in skin Mucosal immune response possible	May require (minimally) invasive technology (e.g. tattooing, microneedles) Patch or application device needed Less established technology

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

## การให้วัคซีนทางผิวหนัง (Transcutaneous vaccination)

### ลักษณะทางกายวิภาคทางผิวหนัง

ผิวหนังประกอบด้วยชั้น epidermis, dermis และ subcutaneous tissue ดังแสดงในรูปที่ 1 ชั้น epidermis นั้นประกอบด้วย stratified squamous epithelium ส่วนที่เป็น barrier ต่อการให้วัคซีนคือ stratum corneum ซึ่งประกอบด้วย keratinocyte ที่ตายแล้ว<sup>1</sup>

ชั้นลึกลงไปจาก epidermis คือ dermis ซึ่งหนาประมาณ 1.5-3 มม. เป็นที่อยู่ของ fibroblast และ skin organelles ต่างๆ รวมทั้งเส้นเลือด ใยประสาท รูขุมขน ต่อมเหงื่อ และต่อมไขมัน ลึกจากชั้น dermis เป็นชั้น subcutaneous tissue ซึ่งประกอบด้วยเนื้อเยื่อไขมันเป็นส่วนใหญ่

### กลไกทางภูมิคุ้มกัน เมื่อมีการให้วัคซีนทางผิวหนัง

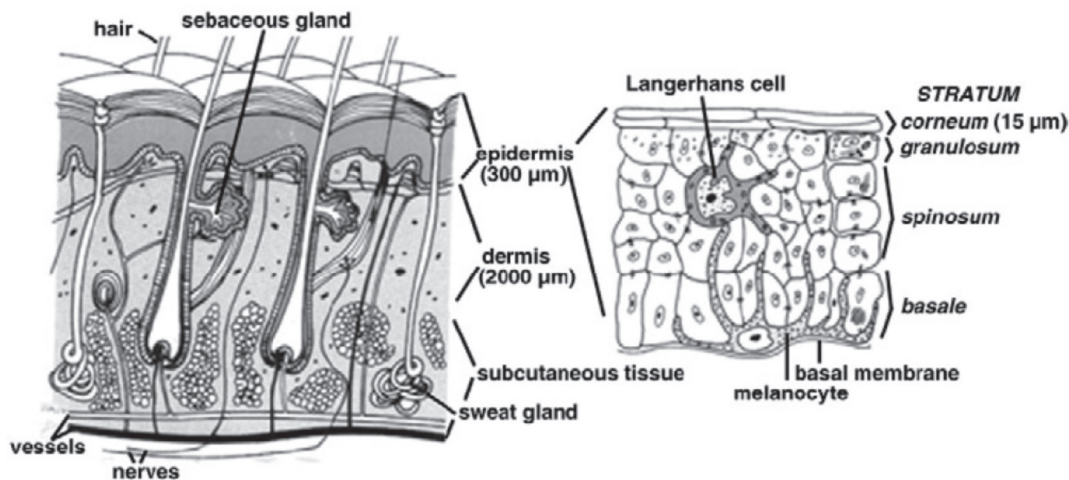
กลไกทางภูมิคุ้มกัน ที่เกิดขึ้นเมื่อมีการให้วัคซีนทางผิวหนังนั้น ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่พบว่าเซลล์ของผิวหนังคือ keratinocyte สามารถสร้าง pro-inflammatory cytokine เช่น interleukin 1 ได้ นอกจากนี้ยังสามารถทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน โดยทำงานเป็น antigen presenting cell (APC) ได้อีกด้วย โดยมีการแสดงออกของ MHC class II และ ICAM-1<sup>3</sup>

Langerhans cell (LC) ที่ผิวหนัง (epidermal langerhans cell) มีความสำคัญอย่างมากในการให้วัคซีนทางผิวหนัง โดย immature LC ซึ่งแทรกอยู่ระหว่าง keratinocyte ในชั้น epidermis จะจับกับแอนติเจน และ process antigen จากนั้น immature LC นี้ก็จะเคลื่อนที่ไปยังต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง แล้วพัฒนาไปเป็น mature LC โดยมีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ MHC class II จากนั้น mature LC จะนำเสนอแอนติเจนให้ T cell ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันต่อไป

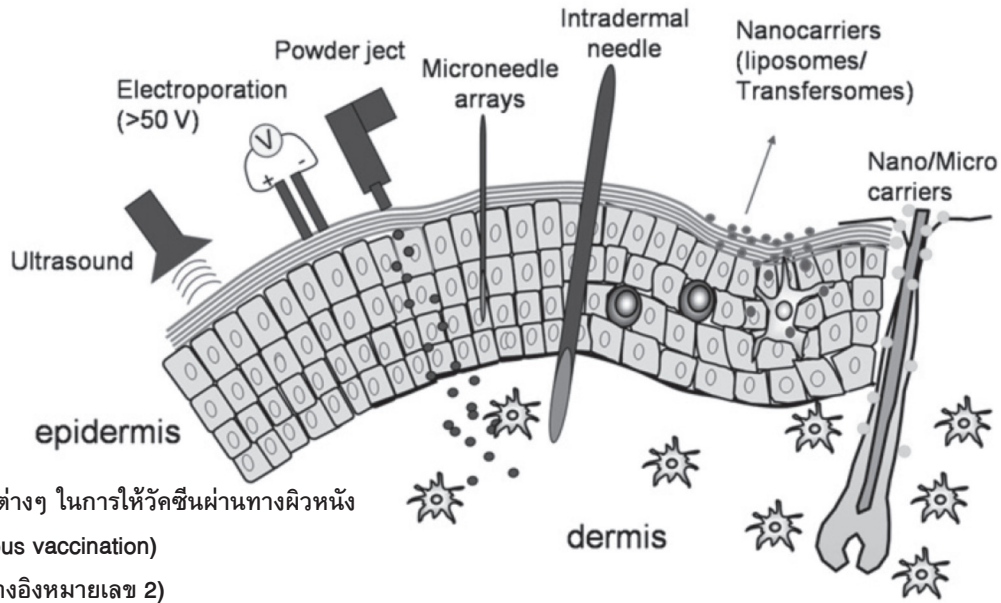
### การให้วัคซีนทางผิวหนังโดยไม่ใช้เข็ม

แม้ว่าผิวหนังปกติ จะยอมให้สารบางอย่างผ่านได้ เช่น การให้ยา nitroglycerin โดยการแปะที่ผิวหนัง แต่การซึมผ่านนั้นเกิดขึ้นเฉพาะสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็กบางชนิดเท่านั้น การให้วัคซีนทางผิวหนังโดยไม่ใช้เข็ม จึงต้องมีการใช้กลไกบางอย่างร่วมด้วย เช่น การขูด (abradng, scraping) หรือ vibrating หรือการเปลี่ยน permeability ของผิวหนัง เป็นต้น เพื่อให้วัคซีนสามารถผ่านเข้าไปได้ วิธีการต่างๆ ในการให้วัคซีนผ่านทางผิวหนังทั้งโดยการใช้เข็ม และไม่ใช้เข็มได้แสดงไว้ในรูปที่ 2<sup>2</sup>

1. Stripping and abrading มีการใช้วิธีการหลายอย่าง เช่น การใช้เทป กาวแปะแล้วดึงออก หรือใช้การขูดที่ผิวหนัง การใช้มีดโกนขูดผิว



รูปที่ 1 ชั้นของผิวหนังซึ่งประกอบด้วยชั้น epidermis, dermis และ subcutaneous tissue ส่วนที่เป็น barrier ในการให้วัคซีนคือชั้น stratum corneum (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)



รูปที่ 2 วิธีการต่างๆ ในการให้วัคซีนผ่านทางผิวหนัง (transcutaneous vaccination) (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2)

2. Electromagnetic energy เช่น การใช้แสงเลเซอร์ การใช้กระแสไฟฟ้าเพื่อผลึกสารเข้าสู่ผิวหนัง การใช้คลื่นเสียง เช่น ultrasonic เพื่อลดแรงยึดระหว่างเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte)<sup>4-6</sup>

3. Kinetic deposition เช่น การใช้ก๊าซในการทำให้แอนติเจนซึ่งทำให้เป็นผงแล้ว ผ่านเข้าสู่ผิวหนัง

Jet injection (JI) เป็นอุปกรณ์การให้วัคซีนผ่านผิวหนัง โดยใช้ของเหลวที่ถูกอัดด้วยแรงดันสูงในการส่งยาเข้าสู่เนื้อเยื่อที่เป็นเป้าหมาย<sup>7</sup> อุปกรณ์นี้ใช้ในการให้วัคซีนสำหรับ mass vaccination ของวัคซีนชนิดต่างๆ เช่น วัคซีนป้องกันโรคหัด<sup>8,9</sup> และวัคซีนป้องกันโรคไขเหลือง<sup>8</sup>

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในการใช้ JI นั้น ได้ผลดีใกล้เคียงกับการให้โดยการฉีด<sup>10,11</sup> ส่วนผลข้างเคียงนั้นพบว่า ความเจ็บใกล้เคียงกับการใช้วิธีฉีด หรืออาจเจ็บน้อยกว่าถ้าวัคซีนที่ให้เป็นวัคซีนที่ไม่มีสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant) ส่วนวัคซีนที่มีสารเสริมฤทธิ์เป็น alum หรือมีสารที่ระคายเคืองเป็นส่วนประกอบ พบว่าการให้ด้วย JI ทำให้มีการ delayed local reaction ที่มากกว่า เช่น การปวด บวม แดง<sup>8,12</sup> ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการมีสารเสริมฤทธิ์หรือสารระคายเคืองเหล่านี้หลงเหลืออยู่ใน track ที่ผิวหนังส่วนบนๆ

### การให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจ (Respiratory vaccination)

การให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจมีข้อดีคือไม่ต้องใช้การฉีดและยังสามารถกระตุ้นให้เกิด mucosal immunity ได้ดีกว่าการให้ด้วยการฉีดด้วย ซึ่ง mucosal immunity นี้สามารถป้องกันเชื้อเข้าสู่ร่างกายได้ตั้งแต่จุดเริ่มต้นที่เชื้อเข้าสู่ร่างกาย ต่างจาก systemic immunity ซึ่งจะกำจัดเชื้อเมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายแล้ว ประโยชน์อีกประการหนึ่งคือ การที่ผู้ได้รับวัคซีนมีการสร้าง mucosal immunity ต่อเชื้อก่อโรคนั้นๆ นอกเหนือจากการป้องกันการติดเชื้อของผู้ที่ได้รับวัคซีนเองแล้ว ยังช่วยลดการแพร่กระจายของเชื้อชนิดนั้นไปสู่คนอื่น ๆ อีกด้วย (herd immunity)

#### กลไกทางภูมิคุ้มกัน

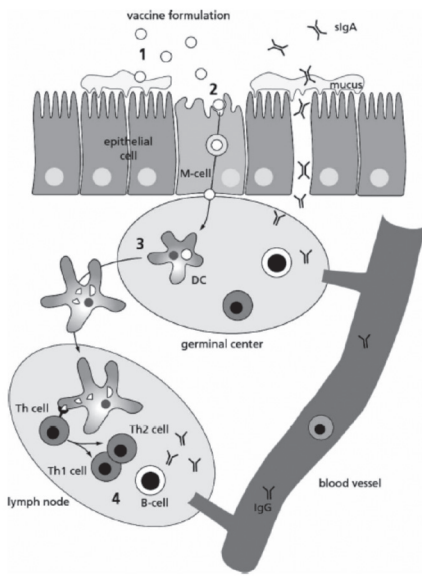
##### เมื่อมีการให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจ

เซลล์ที่มีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เมื่อมีการให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจได้แก่ epithelial cell, intraepithelial DC, macrophage และ microfold (M) cells

M cell เป็น specialized epithelial cell ที่สามารถนำสารโมเลกุลใหญ่ๆ รวมถึงไวรัสและแบคทีเรียเข้าสู่เซลล์

ด้วยวิธี endocytosis แล้วนำเสนอให้แก่ DC และ lymphocyte ได้

Lymphoid organ ที่สำคัญของทางเดินหายใจ อยู่ที่บริเวณฟาริงซ์ ซึ่งประกอบด้วยเนื้อเยื่อของต่อมอดิโนอยด์และทอนซิล เนื้อเยื่อบริเวณนี้มี M cells เป็นจำนวนมาก ดังนั้นถ้าสามารถทำให้วัคซีนมี deposition ที่บริเวณ posterior nasal passage และนาโซฟาริงซ์ ได้มาก จะทำให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น กลไกของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเมื่อให้วัคซีนทางจมูก (nasal vaccine delivery) แสดงไว้ในรูปที่ 3<sup>13</sup>



รูปที่ 3 กลไกของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเมื่อให้วัคซีนทางจมูก (nasal vaccine delivery)

- (1) วัคซีนจับกับเยื่อจมูก (mucoadhesion)
  - (2) แอนติเจนถูก uptake ด้วย M-cell และนำส่งให้ DC
  - (3) เกิดกระบวนการ activation และ maturation ของ DC
  - (4) เกิดการกระตุ้น และมีการตอบสนองของ B-cell และ T-cell
- (จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

เมื่ออนุภาคของสารต่างๆ เข้าสู่ทางเดินหายใจส่วนต้น ถ้าสามารถผ่านการกรองของจมูกได้ จะลงไปยังกล่องเสียงและหลอดลมคอ อนุภาคที่ลงไปถึงถุงลมได้จะเป็นอนุภาคขนาดเล็กกว่า 3 ไมโครเมตร และสามารถถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้

ระบบภูมิคุ้มกันของทางเดินหายใจส่วนล่างไม่มีการเรียงตัวของเนื้อเยื่อน้ำเหลืองเหมือนเช่นทางเดินหายใจ

ส่วนบน แต่มี intraepithelial DC และ alveolar macrophage ซึ่งสามารถ process antigen ได้ APC จากทางเดินหายใจ จะเคลื่อนที่ไปยังต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง และกระตุ้นให้ B cell เปลี่ยนเป็น plasma cell ที่สร้าง IgA เป็นส่วนใหญ่<sup>14</sup>

การตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันของทางเดินหายใจมีทั้งแบบที่เป็น immune response และ immune tolerance<sup>15</sup> ภาวะ immune tolerance นี้เป็นการตอบสนองอีกรูปแบบหนึ่งของภูมิคุ้มกัน โดยเป็นการที่ระบบภูมิคุ้มกันลดหรือไม่มีการตอบสนอง (state of unresponsiveness) ต่อแอนติเจนบางชนิดที่ระบบภูมิคุ้มกันมองว่าไม่เป็นอันตราย ต่อร่างกาย การตอบสนองแบบ tolerance นี้มักจะเกิดเมื่อแอนติเจนเข้าสู่ร่างกายทางเยื่อ (mucosa)

วัคซีนที่ให้ทางเยื่อต่างๆ (mucosal vaccine) จึงต้องแก้ปัญหาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่มีแนวโน้มจะเกิด unresponsiveness ต่อแอนติเจนที่ให้ เพราะจะทำให้ไม่เกิดภูมิคุ้มกัน ซึ่งอาจแก้ไขด้วยการปรับโครงสร้างของสารที่นำมาทำวัคซีน หรือการใช้สารเสริมฤทธิ์ที่เหมาะสม เพื่อให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน<sup>16</sup>

อุปกรณ์ที่ใช้ในการให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจ มีความสำคัญมาก อุปกรณ์ต้องสามารถให้วัคซีนปริมาณน้อยๆ ให้กระจายตัวได้อย่างทั่วถึงในช่องจมูก และนาโซฟาริงซ์ โดยที่ไม่เข้าสู่ปอด และทางเดินอาหารมากเกินไป<sup>17</sup> นอกจากนี้ อุปกรณ์ที่ใช้ในการให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจ ต้องคำนึงถึงปัญหาเรื่องการใช้ปะปนกันระหว่างบุคคลหากเป็นชนิดที่ต้องนำมาใช้ซ้ำ

อุปกรณ์ชื่อ AccuSpray™ (Becton Dickinson and Company, US) ลักษณะเป็น syringe ใช้สำหรับการให้วัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่โดยฉีดพ่นเข้าทางจมูก เป็นอุปกรณ์การให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจที่รู้จักกันแพร่หลายที่สุด นอกจากนี้ยังมีอุปกรณ์ที่ใช้สำหรับให้วัคซีนทางระบบทางเดินหายใจอื่นๆ ที่มีการศึกษาว่าได้ผลดีเช่นกัน เช่น powder device สำหรับให้ inactivated mutant diphtheria toxoid CRM197 และวัคซีน Norwalk virus และอุปกรณ์ที่เป็น liquid delivery device สำหรับ

วัคซีน diphtheria and influenza<sup>18</sup>

## สรุป

การให้วัคซีนด้วยวิธีใหม่ๆ นอกเหนือจากการให้วัคซีนด้วยวิธีฉีดนั้น มีความก้าวหน้าไปมาก และประสบความสำเร็จในการนำมาใช้กับวัคซีนหลายๆชนิด การพัฒนาด้านรูปแบบของวัคซีน ชนิดสารเสริมฤทธิ์ รวมถึงอุปกรณ์ในการให้วัคซีนที่เหมาะสมจะทำให้สามารถให้วัคซีนด้วยวิธีการอื่นๆ แทนการฉีดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ทำให้สามารถลดค่าใช้จ่าย และลดการใช้ทรัพยากรด้านบุคลากรในการให้วัคซีนลงได้ ยิ่งไปกว่านั้น ยังสามารถลดปัญหาความเจ็บปวด รวมถึงปัญหาอื่นๆ อันเนื่องมาจากการให้วัคซีนโดยการฉีดได้ในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

- Hadgraft J. Skin, the final frontier. *Int J Pharm.* 2001;224:1-18.
- Bal SM, Ding Z, van Riet E, Jiskoot W, Bouwstra JA. Advances in transcutaneous vaccine delivery: do all ways lead to Rome? *J Control Release.* 2010;148:266-82.
- Steinhoff M, Brzoska T, Luger TA. Keratinocytes in epidermal immune responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001;1:469-76.
- Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science.* 1995;269:850-3.
- Mitragotri S, Kost J. Low-frequency sonophoresis: a review. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56:589-601.
- Lavon I, Kost J. Ultrasound and transdermal drug delivery. *Drug Discov Today.* 2004;9:670-6.
- Hingson RA, Figge FH. A survey of the development of jet injection in parenteral therapy. *Curr Res Anesth Analg.* 1952;31:361-6.
- Ruben FL, Smith EA, Foster SO, Casey HL, Pifer JM, Wallace RB, et al. Simultaneous administration of smallpox, measles, yellow fever, and diphtheria-pertussis-tetanus antigens to Nigerian children. *Bull World Health Organ.* 1973;48:175-81.
- de Quadros CA, Hersh BS, Nogueira AC, Carrasco PA, da Silveira CM. Measles eradication: experience in the Americas. *Bull World Health Organ.* 1998;76(Suppl 2):47-52.
- Reis EC, Jacobson RM, Tarbell S, Weniger BG. Taking the sting out of shots: control of vaccination-associated pain and adverse reactions. *Pediatr Ann.* 1998;276:375-86.
- Mitragotri S. Current status and future prospects of needle-free liquid jet injectors. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:543-8.
- Parent du Chatelet I, Lang J, Schlumberger M, Vidor E, Soula G, Genet A, et al. Clinical immunogenicity and tolerance studies of liquid vaccines delivered by jet-injector and a new single-use cartridge (Imule): comparison with standard syringe injection. *Imule Investigators Group. Vaccine.* 1997;15:449-58.
- Slutter B, Hagenaars N, Jiskoot W. Rational design of nasal vaccines. *J Drug Target.* 2008;16:1-17.
- Neutra MR, Kozlowski PA. Mucosal vaccines: the promise and the challenge. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:148-58.
- Mestecky J, Moldoveanu Z, Elson CO. Immune response versus mucosal tolerance to mucosally administered antigens. *Vaccine.* 2005;23:1800-3.
- Borges O, Lebre F, Bento D, Borchard



G, Junginger HE. Mucosal vaccines: recent progress in understanding the natural barriers. *Pharm Res.* 2010;27:211-23.

17. Sharma S, Mukkur TK, Benson HA, Chen Y. Pharmaceutical aspects of intranasal delivery of vaccines using particulate systems. *J Pharm Sci.* 2009;98:812-43.

18. Jabbal-Gill I. Nasal vaccine innovation. *J Drug Target.* 2010;18:771-86.

---