

เพนิซิลลิน



ความบังเอิญที่พลิกโฉมวงการแพทย์

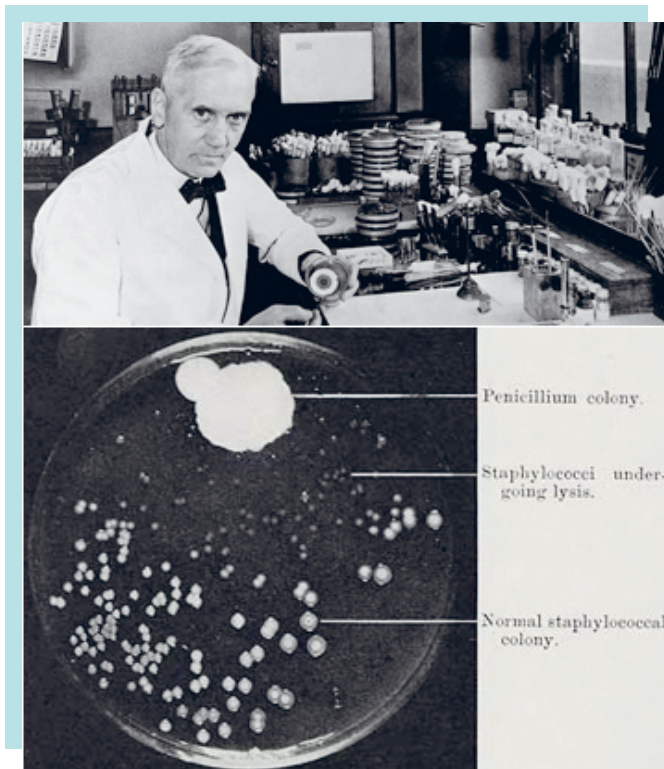
การใช้ยาปฏิชีวนะในวงการแพทย์ปัจจุบันเป็นสิ่งที่สำคัญ โดยเฉพาะการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อจากจุลินทรีย์ชนิดต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นแบคทีเรีย ยีสต์ หรือเชื้อรา แต่จะมีใครทราบบ้างไหมว่าการค้นพบยาปฏิชีวนะครั้งแรกนั้น เกิดขึ้นโดยบังเอิญ และจากความบังเอิญในครั้งนั้นได้กลายมาเป็นจุดเริ่มต้นที่สำคัญสำหรับการศึกษาและการค้นคว้าที่เกี่ยวข้องกับยาปฏิชีวนะ ที่ช่วยให้ผู้ป่วยจากอาการติดเชื้อปลอดภัยและมีชีวิตอยู่ได้

ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) เป็นสารสกัดที่ได้มาจากจุลินทรีย์บางชนิด เช่น แบคทีเรีย หรือเชื้อรา มีฤทธิ์ในการยับยั้ง หรือฆ่าเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคได้ ก่อนที่จะมีการค้นพบยาปฏิชีวนะมีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากที่ต้องเสียชีวิตเนื่องจากอาการติดเชื้อ ทั้งๆที่ในบางราย ผู้ป่วยเริ่มจากอาการติดเชื้อที่ไม่รุนแรง แต่เนื่องจากขาดความรู้และความเข้าใจ ตลอดจนข้อจำกัดในการรักษาสำหรับช่วงเวลานั้น ทำให้เชื้อก่อโรคลุกลามและทำให้เกิดอันตรายจากการติดเชื้อจนถึงขั้นสูญเสียชีวิต

การค้นพบเพนิซิลลิน (penicillin) ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะตัวแรกของโลก ได้รับการบันทึกว่า เป็นการค้นพบที่สำคัญในยุคศตวรรษที่ 20 เพนิซิลลินได้รับสมญานามว่า เป็นยาวิเศษที่ช่วยให้ผู้ป่วยจากอาการติดเชื้อเป็นจำนวนมากหายจากโรค และกลับมาดำรงชีวิตได้อย่างปกติสุข ผู้คนในยุคปัจจุบันอาจจะนึกภาพไม่ออก แต่ขอให้ลองจินตนาการถึงผู้คนในสมัยก่อน โดยเฉพาะในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 ที่ทหารและประชาชนกว่าล้านชีวิตรอดพ้นความตายอันเนื่องมาจากอาการติดเชื้อในกระแสเลือดจากการค้นพบเพนิซิลลิน

การค้นพบเพนิซิลลิน

การค้นพบเพนิซิลลินเกิดขึ้นโดยบังเอิญจากการศึกษาของ เซอร์อะเล็กซานเดอร์ เฟลมิง (Sir Alexander Fleming) ในปี ค.ศ. 1928 ที่บอกว่าเป็นความบังเอิญนั้น เนื่องจากเฟลมิงผู้ซึ่งในขณะนั้นทำงานเป็นนักวิจัยอยู่ที่โรงพยาบาลเซนต์แมรีส์ (St. Mary's Hospital) กรุงลอนดอน มีเป้าหมายที่จะศึกษาองค์ประกอบของผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมบวกในกลุ่มสแตฟีโลค็อกคัส (Gram-positive staphylococcus group) ซึ่งข้อมูลที่ได้ ถึงแม้ว่าจะมีประโยชน์ต่อการศึกษากลไกในการทำลายเชื้อก่อโรคกลุ่มนี้ก็ตาม แต่เฟลมิงก็ยังไม่มีความคิดที่จะทดลองเกี่ยวกับเชื้อราหรือสารสกัดจากเชื้อราที่จะมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อก่อโรครดดังกล่าว อย่างไรก็ตาม หลังจากช่วงหยุดพักฤดูร้อนในปีนั้น เฟลมิงได้กลับมาทำงานและพบว่าในงานเพาะเลี้ยง (petri dish) ที่เขาเพาะเชื้อสแตฟีโลค็อกคัสไว้ ปรากฏการปนเปื้อนของเชื้อราชนิดหนึ่ง และจากการสังเกต เขาก็พบว่า เชื้อราที่ปนเปื้อนในงานอาหารเลี้ยงเชื้อผลิตสารบางอย่างที่มีสีเหลือง และมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อสแตฟีโลค็อกคัสได้ (ดังภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 การค้นพบเพนิซิลลินของเซอร์อะเล็กซานเดอร์ เฟลมมิง
 ภาพบน: เฟลมมิงแสดงงานเพาะเลี้ยงที่มีการปนเปื้อนเชื้อราในห้องปฏิบัติการ
 ภาพล่าง: งานเพาะเลี้ยงที่มีการปนเปื้อนเชื้อรา
 (ที่มา: <http://media.smithsonianmag.com/images/Alexander-Fleming-penicillin-631.jpg> สืบค้น 03/05/2555)

ประเด็นสำคัญอีกประการหนึ่งที่ควรจะบันทึกไว้ก็คือ ความเป็นคนที่ชอบตั้งคำถามและช่างสังเกตของเฟลมมิง เนื่องจากโดยทั่วไปแล้ว นักจุลชีววิทยามักจะไม่ให้ความสนใจกับงานเพาะเลี้ยงที่มีการปนเปื้อนของเชื้อชนิดอื่น และจะทำลายทิ้งไป เนื่องจากไม่เกี่ยวข้องกับการทดลอง อย่างไรก็ตาม เฟลมมิงได้สังเกตปรากฏการณ์นี้ พร้อมกับตั้งคำถามว่าเกิดอะไรขึ้นกับแบคทีเรียก่อโรคนานงานเพาะเลี้ยงที่มีการปนเปื้อนของเชื้อรา และจากจุดนี้เองได้พัฒนาเป็นสมมติฐานว่า เชื้อราที่ปนเปื้อนนั้นสามารถผลิตสารบางอย่างที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือฆ่าเชื้อสแตฟิโลค็อกคัส และนำไปสู่การศึกษาและการทดลองขั้นต่อไป

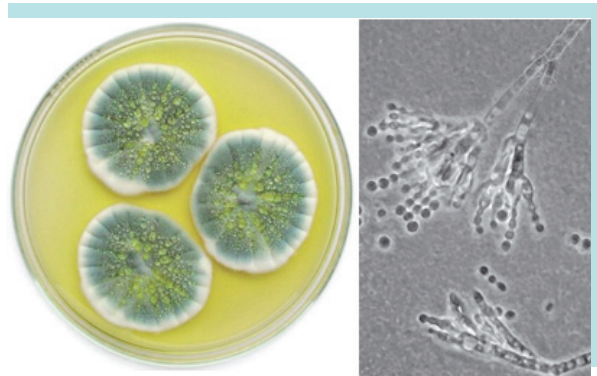
ข้อมูลสำคัญจากการค้นพบของเฟลมมิง

เฟลมมิงได้รายงานการค้นพบครั้งนี้ในวารสาร British Journal of Experimental Pathology (Vol. 10, No. 3, pp. 226-236) โดยตั้งชื่อสารที่พบใหม่นี้ว่า “เพนิซิลลิน” ตามชื่อทางวิทยาศาสตร์ของเชื้อราคือ “*Penicillium notatum*” ผลการทดลองสำคัญที่ถูกบันทึกลงในรายงานวิจัยนี้ก็คือ

เชื้อราชนิดหนึ่งในจีนัส *Penicillium* สามารถผลิตสารที่เรียกว่า เพนิซิลลิน ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียรูปแท่งที่ทำให้เกิดโรคคอตีบ (diphtheria bacilli) และแบคทีเรียรูปทรงกลมที่ทำให้เกิดฝีหนอง (pyogenic cocci) แต่ไม่ยับยั้งการเจริญของแบคทีเรียกลุ่มเอนเทอโรค็อกคัส (enterococcus) เพนิซิลลินเป็นสารค่อนข้างเสถียร ฤทธิ์ในการยับยั้งไม่สูญหายเมื่อนำไปต้ม 5 นาที แต่จะลดลงเมื่อต้มนานกว่านั้น ไม่เป็นพิษต่อสัตว์ทดลอง และไม่มีผลต่อการทำงานของเม็ดเลือดขาว อาจจะใช้เป็นยารักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ

รายงานการวิจัยดังกล่าวเป็นจุดเริ่มต้นที่ทำให้เกิดการวิจัยและพัฒนาการผลิตยาเพนิซิลลินเพื่อใช้ในทางการแพทย์ โดยเฉพาะการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อ ซึ่งก็ประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี และจากผลงานดังกล่าว

ทำให้คณะวิจัยที่ประกอบไปด้วยเซอร์อะเล็กซานเดอร์ เฟลมมิง, เอิร์นสต์ บอริส เซน (Ernst Boris Chain) และเซอร์เฮาเวิร์ด วอลเตอร์ ฟลอเรย์ (Sir Howard Walter Florey) ได้รับรางวัลโนเบล (Nobel Prize) สาขาการแพทย์ ในปี ค.ศ. 1945 ที่แสดงให้เห็นความสำคัญของการค้นพบเพนิซิลลิน และศักยภาพในการรักษาโรคติดเชื้อหลายชนิด



ภาพที่ 2 ลักษณะโคโลนี (ซ้าย) และเส้นใย (ขวา) ของเชื้อราในจีนัส เพนิซิลเลียม (ที่มา: ภาพโคโลนี http://farm4.static.flickr.com/3268/2902232380_88e96dee32.jpg และภาพเส้นใย http://botit.botany.wisc.edu/toms_fungi/images/pen1.jpg สืบค้น 03/05/55)

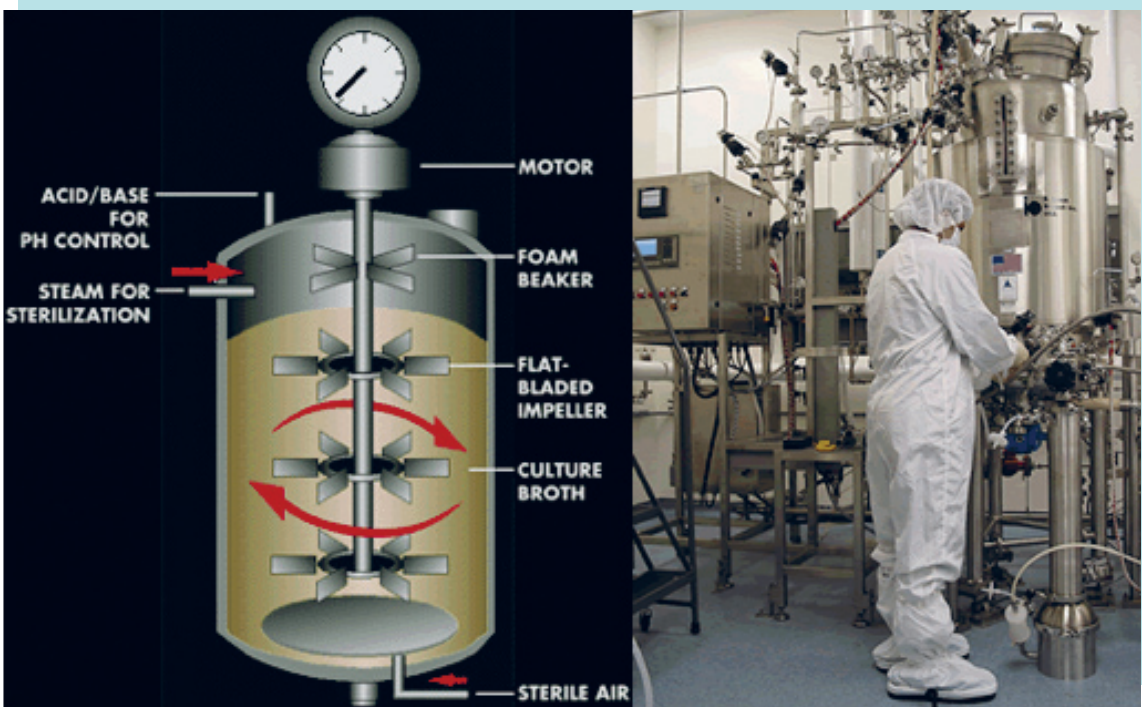
พัฒนาการของกระบวนการผลิตเพนิซิลลิน

ก่อนปี ค.ศ. 1940 การศึกษาและการผลิตเพนิซิลลินยังอยู่ในขั้นตอนเริ่มต้นและทดลองในห้องปฏิบัติการ ยาเพนิซิลลินก็ยังใช้ในรูปของสารสกัดหยาบ (crude extract) ซึ่งยังไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากความสำคัญของการค้นพบนี้ และศักยภาพของการนำเพนิซิลลินไปใช้ในทางการแพทย์ ได้ทำให้เกิดการวิจัยและพัฒนาการผลิตเพนิซิลลินให้อยู่ในรูปของสารบริสุทธิ์และมีปริมาณมากเพื่อนำไปใช้ในเชิงพาณิชย์

กระบวนการผลิตเพนิซิลลินในระดับอุตสาหกรรมทำได้โดยการเลี้ยงเชื้อราด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อที่เหมาะสม ในถังหมักที่ทำจากเหล็กกล้า (stainless steel) ที่มีอุปกรณ์ควบคุมการให้อากาศ ความเป็นกรดต่าง และอุณหภูมิ (ภาพที่ 3) เทคโนโลยีที่ใช้ในกระบวนการผลิตเพนิซิลลินนับเป็นต้นแบบของการผลิตสารประกอบอื่นๆที่ได้จากจุลินทรีย์ เช่น เอนไซม์ และวิตามิน ตลอดจนการผลิตผลิตภัณฑ์อาหารและเครื่องดื่มประเภทต่างๆที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยีการหมัก

ในช่วงทศวรรษ 1940 (ค.ศ. 1940-1949) มีการทดลองผลิตยาเพนิซิลลินในระดับอุตสาหกรรมเป็นครั้งแรก โดยใช้เชื้อราชนิด *P. notatum* พบว่า ได้ปริมาณผลิตภัณฑ์ค่อนข้างต่ำ คือ ประมาณ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ทั้งนี้เนื่องจากข้อจำกัดทางข้อมูลและเทคโนโลยีที่มีอยู่ในขณะนั้น อย่างไรก็ตาม ยาเพนิซิลลินที่ได้รับการผลิตในช่วงเวลานั้นก็ช่วยรักษาชีวิตของทหารและประชาชนเป็นจำนวนมากที่ได้รับบาดเจ็บจากการต่อสู้ในช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2

นับแต่นั้นมา มีการวิจัยและพัฒนาทางด้านนี้อย่างต่อเนื่อง ทำให้สามารถเพิ่มกำลังการผลิตยาเพนิซิลลินได้มากขึ้น อัตราการผลิตยาเพนิซิลลินด้วยเทคโนโลยีที่ใช้ในปัจจุบันอยู่ในปริมาณที่สูงกว่า 50 กรัมต่อลิตร การพัฒนากรรมวิธีการผลิตที่สำคัญ รวมไปถึงการคัดเลือกและปรับปรุงสายพันธุ์เชื้อรา *Penicillium* การพัฒนาสูตรอาหารเลี้ยงเชื้อที่เหมาะสม ถังหมักและเทคโนโลยีการหมัก ตลอดจนการทำบริสุทธิ์ผลิตภัณฑ์ (product purification)



ภาพที่ 3 ถังหมักที่ใช้ในการผลิตระดับอุตสาหกรรม (ที่มา: http://www.accessexcellence.org/LC/SS/ferm_graphics/react.art.gif และ http://xnet.rrc.mb.ca/davidb/glucose_metabolism.htm)

ลึกแต่ไม่ลับสำหรับเพนิซิลลิน

1. เชื้อรา *Penicillium* ที่นำมาผลิตยาเพนิซิลลินได้มีหลายชนิด เช่น *P. chrysogenum*, *P. nalgiovense* และ *P. griseofulvum* อย่างไรก็ตาม พบว่าไม่ใช่ทุกสายพันธุ์ในชนิดดังกล่าวที่สามารถสร้างเพนิซิลลินได้

2. สายพันธุ์ของเชื้อรา *Penicillium* ที่ใช้ผลิตยาเพนิซิลลินในระดับอุตสาหกรรม คือ *P. chrysogenum* NRRL 1951 ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่แยกได้จากผลแคนดาลูปที่ติดเชื้อในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 และปัจจุบันสายพันธุ์นี้ก็ยังใช้เป็นต้นแบบ (type strain) สำหรับการปรับปรุงสายพันธุ์ให้มีประสิทธิภาพในการผลิตยาได้ดี


3. ถึงแม้ว่าการค้นพบและกระบวนการผลิตยาเพนิซิลลินจะเกิดขึ้นโดยคณะวิจัยชาวอังกฤษ ในประเทศอังกฤษ แต่สิ่งที่น่าสนใจก็คือ การผลิตเพนิซิลลินในระดับอุตสาหกรรมตลอดจนการจดสิทธิบัตรกรรมวิธีการผลิตเป็นของบริษัท ซาลส์ ไฟเซอร์ (Charles Pfizer Company ปัจจุบันก็คือ Pfizer Company) ในประเทศสหรัฐอเมริกา

4. ยาเพนิซิลลินสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ ยาเพนิซิลลินธรรมชาติ (natural penicillin) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการทางชีวเคมีของเชื้อราโดยตรง เช่น เพนิซิลลินจี และเพนิซิลลินวี และยาเพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของเพนิซิลลินที่เกิดจากการนำเพนิซิลลินธรรมชาติมาปรับปรุงโครงสร้าง โดยเน้นที่การเปลี่ยนกลุ่มโครงสร้างที่เชื่อมกับวงแหวนปีตา-แลกแตม (β -lactam ring) เช่น แอมพิซิลลิน และอะม็อกซิซิลลิน เป็นต้น

การค้นพบที่พัฒนางานการแพทย์

การค้นพบเพนิซิลลินจัดเป็นเหตุการณ์ที่สำคัญ เหตุการณ์หนึ่งในวงการวิทยาศาสตร์ และนับเป็นจุดเปลี่ยนที่สำคัญที่ทำให้เกิดการพัฒนาด้านการแพทย์อย่างกว้างขวาง นับตั้งแต่สมัยของเพลมิงเป็นต้นมา นักวิทยาศาสตร์ทั่วโลกค้นพบยาปฏิชีวนะใหม่ ๆ จากจุลินทรีย์ชนิดอื่นอีกจำนวนมาก อาทิ จากเชื้อในกลุ่มแอกติโนไมซีสต์ (actinomycetes)

อย่างไรก็ตาม การใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสมทั้งในด้านคุณภาพและด้านปริมาณ ทำให้เกิดปัญหาที่สำคัญขึ้นประการหนึ่ง คือ การกลายพันธุ์ของจุลินทรีย์ก่อโรค หรือวิวัฒนาการของเชื้อจุลินทรีย์สายพันธุ์ที่ต้านทานยาปฏิชีวนะได้นั่นเอง โดยข้อเท็จจริงแล้ว อุบัติการณ์ของเชื้อก่อโรคที่ดื้อยาได้เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วนับตั้งแต่มีการค้นพบยาปฏิชีวนะ ปัญหาดังกล่าวนี้ทวีความสำคัญอย่างมาก โดยเฉพาะในยุคปัจจุบัน ซึ่งสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวก็คือ การจ่ายยาปฏิชีวนะให้คนใช้อย่างพร่ำเพรื่อของแพทย์ รวมถึงการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่เหมาะสมของผู้ป่วย ดังนั้น เชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคจึงกลายพันธุ์และเพิ่มความรุนแรงของการติดเชื้อได้ ซึ่งจะทำให้การรักษาในอนาคตเป็นไปได้ยากลำบาก

สำหรับแนวทางในการวิจัย นักวิทยาศาสตร์ได้มีความพยายามที่จะศึกษาถึงกลไกของยาปฏิชีวนะที่มีต่อเชื้อก่อโรค ตลอดจนการพัฒนา ยาปฏิชีวนะในรูปแบบใหม่ ๆ โดยใช้วิธีการสังเคราะห์ทางเคมีเพื่อเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยาปฏิชีวนะให้มีฤทธิ์มากขึ้น ถึงกระนั้นก็ตาม นักวิทยาศาสตร์ต่างก็ยอมรับว่า ไม่มียาปฏิชีวนะตัวใดที่จะมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อก่อโรคได้ทั้งหมด และนอกจากนี้ การกลายพันธุ์ของเชื้อก่อโรคก็เป็นการคัดเลือกทางธรรมชาติที่ไม่อาจหลีกเลี่ยงได้ ดังนั้น การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะควรพิจารณาถึงความจำเป็นและความสำคัญ ทั้งนี้ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในปัจจุบันมีหลายชนิด และแต่ละชนิดจะมีประสิทธิภาพที่แตกต่างกันในการรักษา และด้วยเหตุนี้เอง ผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อควรระมัดระวังการใช้ยาปฏิชีวนะ และเพื่อประโยชน์สูงสุดต่อตัวคนไข้เอง การใช้ยาปฏิชีวนะควรได้รับการวินิจฉัยและอยู่ภายใต้ความดูแลของแพทย์ 

บรรณานุกรม

- Fleming, A. (1929). "On the antibacterial action of cultures of *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*." *Br. J. Exp. Pathol.* 10, pp 226-236.
- Hoff, B., Poggeler, S. and Kuck, U. (2008). "Eighty years after its discovery, Fleming's *Penicillium* strain discloses the secret of its sex." *Eukaryot Cell.* 7, pp 465-470.
- Reid, R.D. (1934). "Some properties of a bacterial-inhibitory substance produced by a mold." *Technical paper No. 657*, the Pennsylvania Agricultural Experiment Station.
- Van den Berg, M.A., et al. (2008). "Genome sequencing and analysis of the filamentous fungus *Penicillium chrysogenum*." *Nat. Biotechnol.* 26, pp 1161-1168