

บทที่ 1

บทนำ



## ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคราที่เล็บ ( onychomycosis ) เป็นโรคที่พบได้บ่อย โดยพบได้ประมาณร้อยละ 18 ถึง 40 ของโรคเล็บทั้งหมด<sup>1</sup> เชื้อที่เชื่อว่ามีบทบาทในการก่อโรคในโรคราที่เล็บมี 3 กลุ่ม<sup>2</sup> คือ เชื้อ dermatophytes เชื้อ molds ( non dermatophytic filamentous fungi ) และ เชื้อ yeasts สำหรับเชื้อ yeasts ที่พบบ่อยที่สุด คือ เชื้อ *Candida*

การศึกษาเชื้อก่อโรคราที่เล็บเป็นที่สนใจกันอย่างมากในต่างประเทศ เนื่องจากการทราบชนิดเชื้อก่อโรคมีความสำคัญทางคลินิกในแง่ของการรักษา ( Treatment ) การพยากรณ์โรค ( prognosis ) และการป้องกันการเกิดขึ้นใหม่ของโรค ( Prevention of Recurrence ) เท่าที่มีหลักฐานปรากฏเกี่ยวกับการรายงานเชื้อก่อโรคราที่เล็บพบว่ามีแตกต่างกัน โดยบางรายงานพบว่า dermatophytes โดยเฉพาะ *Trichophyton rubrum* เป็นเชื้อที่มีบทบาทในการก่อโรคมากที่สุด ขณะที่ในอีกหลายรายงานพบ *Candida* มากที่สุด ซึ่งการแปลผลการเพาะเชื้อในบางรายงานไม่ได้ระบุ Criteria ที่ชัดเจน เชื้อ *Candida* ที่ขึ้นอาจเป็นเพียง contaminants ได้<sup>3</sup>

รายงานการศึกษาเรื่องการเป็นเชื้อก่อโรคของ *Candida* ยังมีจำนวนน้อย และ จากการศึกษาเรื่อง การตรวจหาเชื้อราในแผ่นเล็บโดยนำยาโปดัสเซียมไฮดรอกไซด์ ร่วมกับ Periodic Acid Schiff stain ( PAS ) โดย พ.ญ. กัญญารัตน์ กรัยวิเชียร และ ร.ศ. น.พ. นภดล นพคุณ พบว่าผลการเพาะเชื้อแผ่นเล็บจากผู้ป่วย 100 รายที่มีลักษณะทางคลินิกที่เข้าได้กับโรคราที่เล็บในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ให้ผลบวกร้อยละ 25 และในจำนวนนี้เป็น *Candida* มากที่สุดถึงร้อยละ 80<sup>1</sup> จึงเป็นที่น่าสนใจว่า *Candida* จำนวนมากนี้เป็นเชื้อก่อโรคราที่เล็บจริงหรือไม่ และจะพบได้มากน้อยเพียงใด

ในการศึกษานี้จึงทำการศึกษาเพื่อหาความชุกของโรคราที่เล็บที่เกิดจาก *Candida* ในผู้ป่วยนอกคลินิกโรคผิวหนังของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2540 -2541 โดยอาศัย Criteria ที่ชัดเจนดังจะกล่าวต่อไป รวมทั้งศึกษาว่า เชื้อ *Candida* สายพันธุ์ใดบ้างที่สามารถก่อโรคราที่เล็บ และ ลักษณะทางคลินิกของโรคราที่เล็บจาก *Candida* เป็นอย่างไร ซึ่งการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งทางคลินิก เนื่องจากการรักษาโรคราที่เล็บจาก *Candida* และ dermatophytes ต่างกัน

### รายงานการศึกษาที่เกี่ยวข้อง

โรคราที่เล็บเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดในโรคเล็บทั้งหมด<sup>5</sup> โรคราที่เล็บส่วนใหญ่พบในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก ซึ่งในเด็กพบได้น้อยเพราะเล็บมีอัตราการเปลี่ยนเล็บ ( turnover rate ) เร็ว ทำให้การติดเชื้อเป็นไปได้ยากกว่า<sup>2</sup> ในปัจจุบันโรคราที่เล็บพบได้มากขึ้น เนื่องจากคนมีอายุยืนยาวขึ้น มีการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยโรคเอดส์ การใช้ยาปฏิชีวนะ และยากดภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น<sup>3</sup>

การศึกษาเชื้อก่อโรคราที่เล็บเป็นที่สนใจกันอย่างมากในต่างประเทศ ผลการศึกษาแต่ละรายงานมีความแตกต่างกันไป ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อผลการศึกษา คือ เทคนิคการศึกษา สภาพภูมิอากาศของแต่ละประเทศ และ ที่สำคัญคือ วิธีการตรวจและแปลผลในการระบุเชื้อที่ก่อโรค<sup>6</sup>

ตาม Criteria ของ English<sup>7</sup> ถ้าผลการเพาะเชื้อพบเป็นเชื้อ dermatophytes ถือว่าผลการเพาะเชื้อให้ผลบวกจริง แต่ถ้าผลการเพาะเชื้อขึ้นเชื้อ yeasts หรือ molds แล้ว การแปลผลต้องระวังเนื่องจากอาจเป็น contaminants ได้ ดังนั้นการแปลผลผลการเพาะเชื้อ yeasts หรือ molds ว่าให้ผลบวกจริง นอกจากผลการเพาะเชื้อขึ้นเชื้อ yeasts หรือ molds แล้วจะต้องมีผลการตรวจโดยน้ำยาโปตัสเซียมไฮดรอกไซด์ หรือผลการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของเล็บให้ผลบวกที่ตรงกันกับผลการเพาะเชื้อด้วย และ จะต้องขึ้นเชื้อเดียวกันอย่างน้อย 5 ใน 20 inoculi

นอกจากนั้น ยังมี Criteria ของ Haneke ที่ใช้ในการบ่งบอกว่า yeasts หรือ molds นั้นเป็นเชื้อก่อโรค<sup>8</sup> คือ

1. ผู้ป่วยต้องมีการแสดงที่เข้าได้กับการติดเชื้อราที่เล็บ
2. ลักษณะรูปร่างเชื้อราที่พบในเล็บจะต้องตรงกับชนิดของเชื้อที่พบในการเพาะเชื้อ

3. ผลการเพาะเชื้อพบว่า มี colony ขึ้นเป็นเชื้อเดียวกันอย่างน้อย 5 ใน 20 inoculi โดยไม่มีเชื้อกลายพันธุ์
4. ไม่พบเชื้อราชนิดอื่นที่ก่อโรคราที่เล็บเจริญบนอาหารเพาะเชื้อที่ใส่ และไม่ได้ใส่ cycloheximide
5. เชื้อที่พบเจริญได้ดีในอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส
6. สีของ subungual mass ต้องเป็นสีเดียวกับใน colony ที่เพาะได้

ในหลายการศึกษาไม่ได้ระบุ Criteria ในการรายงานผลการเพาะเชื้อที่แน่นอน ตัวอย่างรายงานการศึกษาเชื้อก่อโรคราที่เล็บในต่างประเทศ และเชื้อ yeasts ที่มีรายงานแสดงได้ในตารางที่ 1 ดังนี้

ตารางที่ 1 แสดงรายงานการศึกษาเชื้อก่อโรคราที่เล็บในต่างประเทศ

รายงาน	จำนวน เล็บ	dermatophytes (%)	yeasts (%)	molds (%)	note
Meinnof(1962) <sup>8</sup> Berlin	1,844	44.3	29.2	15.5	mixed 11 %
Walshe (1964) <sup>9</sup> UK	373	56	33	11	<i>Candida albicans</i> 63.8 % <i>Candida krucei</i> 18.6 % <i>Candida parapsilosis</i> 3.3% <i>Candida tropicalis</i> 1.7 % <i>Candida pseudotropicalis</i> 0.8 % <i>Candida utilis</i> 0.8 % <i>Candida spp.</i> 11 %

ตารางที่ 1 (ต่อ)

รายงาน	จำนวน เล็บ	dermatophytes (%)	yeasts (%)	molds (%)	note
Achten & Wanet (1978) <sup>8</sup> Brussels	1,098	32	66	2	<i>Candida albicans</i> 72 % <i>Candida spp.</i> 28 %
Clayton(1990) <sup>10</sup> Great Britain	669	81	17	2	<i>Candida albicans</i> 66.4 % <i>Candida spp.</i> 33.6 %
Lim (1990) <sup>11</sup> Singapore	72	29.2	54.2	16.6	<i>Candida albicans</i> 95.7 % <i>Candida parapsilosis</i> 4.3 %
Nsanze (1993) <sup>12</sup> Arab Emirates	78	28	64	8	<i>Candida albicans</i> 48 % <i>Candida tropicalis</i> 21 % <i>Candida parapsilosis</i> 13 % <i>Candida spp.</i> 19 %

เชื้อ yeasts ที่มีรายงานในการศึกษาต่าง ๆ ส่วนใหญ่หรือเกือบทั้งหมดเป็น *Candida* ซึ่งบทบาทในการเป็นเชื้อก่อโรคยังเป็นที่ยกเถียงกันอยู่ ในอดีตการศึกษาโรคราที่เล็บจะจำกัดเพียงเชื้อ dermatophytes<sup>13</sup> บางคนเชื่อว่าผลการเพาะเชื้อที่รายงานว่าพบ *Candida* เป็นเพียงแค่ colonization ในเล็บที่มีการเปลี่ยนแปลงจากสาเหตุอื่น เนื่องจาก *Candida* เป็น saprophytes ที่ผิวหนังและเยื่อของคอนอยู่แล้ว ตลอดจนไม่เคยมีรายงานการก่อโรคของ *Candida* ในผมซึ่งเป็น hard keratin เช่นเดียวกับเล็บ แต่ในทางตรงกันข้าม มีบางรายงานการศึกษาที่พยายามแสดงว่า *Candida* เป็นเชื้อก่อโรคโดยสามารถกินเข้าไป (invade) ในเนื้อเล็บ พิสูจน์ด้วยการตรวจทางจุลพยาธิวิทยาของเล็บ หรือ การข้อมอมมุนโนชีวเคมี และการศึกษาโดยใช้ dual flow cytometry การศึกษาที่พยายามแสดงว่า *Candida* เป็นเชื้อก่อโรคราที่เล็บ มีดังนี้

Watanabe และ คณะ<sup>14</sup> ได้ทำการศึกษาที่แผนกผิวหนังของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยโตเกียวในช่วงปี ค.ศ. 1969 ถึง ค.ศ. 1980 พบว่ามีผู้ป่วยที่เป็นโรคติดเชื้อ *Candida* ที่ผิวหนัง เชื้อและเล็บ 765 ราย และ พบว่ามี *Candida* ที่เล็บโดยผลการตรวจโดยน้ำยาโปดัสเซียมไฮดรอกไซด์ หรือ ผลการเพาะเชื้อรวม 175 ราย หลังจากนั้นได้ทำการเลือกแผ่นเล็บจากผู้ป่วย 25 รายซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงของเล็บรวมทั้งพบเชื้อ *Candida* โดยไม่มี paronychia มาศึกษาเพิ่มเติม ซึ่งใน 25 รายนี้พบว่าเชื้อ *Candida* ทั้งหมดที่พบเป็น *C. albicans* ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว ได้แก่ SLE เบาหวาน โรคข้อรูมาตอยด์ เป็นต้น และได้ทำการตรวจจุลพยาธิวิทยาของแผ่นเล็บในผู้ป่วย 13 รายจาก 25 รายนี้ พบว่ามี pseudohyphae กินเข้าไปในเนื้อเล็บทั้งหมด

Ogawa และ คณะ<sup>15</sup> ได้ทำการศึกษาพบว่า *C. albicans* สามารถหลั่งเอนไซม์ keratinolytic proteinase ได้เมื่อใช้เล็บเป็น nitrogen source ซึ่งเชื่อว่าเป็นกลไกที่ *Candida* ใช้ในการก่อโรคราที่เล็บ

Hay และ คณะ<sup>16</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 86 รายของคลินิกผิวหนังในโรงพยาบาลเซนต์จอร์จส์ในประเทศอังกฤษ รวมทั้งโรงพยาบาลกลางในประเทศฝรั่งเศส ซึ่งแผ่นเล็บมีความผิดปกติและเพาะเชื้อขึ้น *Candida* พบว่าสามารถแบ่งผู้ป่วยตามลักษณะความผิดปกติของเล็บออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มแรก เป็นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเล็บแบบ total dystrophic อย่างน้อย 2 เล็บขึ้นไปมีจำนวน 19 ราย พบว่าในกลุ่มนี้ 17 รายเป็นผู้ป่วย chronic mucocutaneous candidiasis กลุ่มที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเล็บแบบ lateral onycholysis และมี paronychia ร่วมด้วยมีจำนวน 27 ราย พบว่าในกลุ่มนี้ 11 รายมีโรคประจำตัวที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลาย กลุ่มที่ 3 เป็นผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเล็บแบบ distal และ lateral onycholysis โดยไม่มี paronychia มีจำนวน 40 ราย พบว่าในกลุ่มนี้ร้อยละ 58 มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลาย และ Cushing's syndrome นอกจากนี้ในกลุ่มที่ 2 ได้ทำการศึกษาลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเล็บในผู้ป่วย 5 ราย โดยพบ pseudohyphae และ yeasts กินเข้าไปในแผ่นเล็บของผู้ป่วย 4 ราย ส่วนในกลุ่มที่ 3 ได้ทำการศึกษาลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของเล็บในผู้ป่วย 15 ราย โดยพบ pseudohyphae และ yeasts กินเข้าไปในแผ่นเล็บของผู้ป่วย 10 ราย ผู้ทำการศึกษายังสรุปว่า *Candida* น่าจะมีบทบาทในการเป็นเชื้อก่อโรคราที่เล็บ

Qamar<sup>17</sup> ได้นำเชื้อ *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis* มาเพาะบ่มรวมกับแผ่นเล็บปกติขนาด 2-3 มม. ทั้งหมด 5 แผ่นเล็บ แล้วสังเกตการเปลี่ยนแปลง โดยดูจากผล

การตรวจโดยใช้น้ำยาโปดัสเซียมไฮดรอกไซด์ และผลการตรวจโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่า *C. albicans* สามารถกินเข้าไปในเนื้อเยื่อได้

Arrese และ คณะ<sup>13</sup> ได้ทำการศึกษาแผ่นเล็บที่มีผลการเพาะเชื้อราได้ผลบวก 16 แผ่นเล็บ นำมาศึกษาโดยการย้อมอิมมูโนโนชีวเคมี และศึกษาโดยใช้ dual flow cytometry ในจำนวนนี้มีแผ่นเล็บที่มีผลการเพาะเชื้อขึ้น *Candida* อยู่ 2 แผ่นเล็บ เมื่อทำการศึกษาโดยการย้อมอิมมูโนโนชีวเคมี และใช้ dual flow cytometry พบ *Candida* อยู่ในเนื้อเยื่อ 2 แผ่นเล็บนี้จริง