

โรคเท้าช้าง (Lymphatic filariasis)

วิชา Cardiovascular System II (3000378) 21 ตุลาคม 2551

รศ. พญ. ดร. สุรางค์ นุชประยูร

โรคเท้าช้าง (Lymphatic filariasis) เกิดจากพยาธิฟิลาเรียหลัก 2 ชนิด คือ *Wuchereria bancrofti* และ *Brugia malayi* ปัจจุบันพบผู้ติดเชื้อประมาณ 120 ล้านคน กระจายอยู่ในกว่า 83 ประเทศในเขตร้อนทั่วโลก ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ที่แสดงอาการถึง 43 ล้านคน สำหรับในประเทศไทยนั้น มีอัตราการติดเชื้อโรคเท้าช้าง 0.38 คนต่อประชากรแสนคน แต่มีอัตราการตรวจพบเชื้อสูงมากในบริเวณแหล่งชุมชนของโรค (6-10%) ซึ่งพบได้ในภาคตะวันตกของไทยติดชายแดนไทย-พม่า ได้แก่ จังหวัดตาก กาญจนบุรี แม่ฮ่องสอน ที่เป็นแหล่งโรคชุมชนของ *W. bancrofti* (rural strain; nocturnal subperiodicity) และทางภาคใต้ของไทย โดยเฉพาะจังหวัดนราธิวาส เป็นแหล่งโรคชุมชนของ *B. malayi* นอกจากนี้คนไทยยังเผชิญกับภาวะที่แรงงานต่างด้าวชาวพม่าซึ่งทำงานในประเทศไทยเป็นจำนวนมาก มีอัตราการตรวจพบพยาธิโรคเท้าช้าง (*Wuchereria bancrofti*, urban strain; nocturnal periodicity) สูง แม้ว่ายังไม่เคยมีรายงานว่ายุงรำคาญไทยในธรรมชาติจะนำพยาธิโรคเท้าช้างสายพันธุ์พม่าในไทย แต่จากการผลศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่าพยาธิโรคเท้าช้างสายพันธุ์พม่าสามารถเจริญเป็นระยะติดต่อในยุงรำคาญไทยได้ จึงควรมีการเฝ้าระวัง เพื่อป้องกันการแพร่ของพยาธิโรคเท้าช้างสายพันธุ์พม่ามาสู่คนไทย (re-emerging disease) ได้

วงจรชีวิตของพยาธิโรคเท้าช้าง

เมื่อยุงพาหะของโรคเท้าช้างดูดเลือดผู้ป่วย ยุงจะได้รับเชื้อระยะไมโครฟิลาเรีย (microfilariae) ที่อยู่ในกระแสเลือด ไมโครฟิลาเรียจะมีการพัฒนาต่อไปจนเป็นตัวอ่อนระยะที่ 2 และ 3 (infective stage) พร้อมกับเคลื่อนที่ไปยังปาก (proboscis) ของยุง เมื่อยุงที่มีตัวอ่อนระยะที่ 3 มากัดคนต่อไป ตัวอ่อนระยะที่ 3 จะเข้าสู่กระแสเลือดแล้วไซ้เข้าสู่ระบบน้ำเหลือง และเจริญเติบโตเป็นตัวอ่อนระยะที่ 4 และ ระยะตัวเต็มวัย (adult) ภายในระบบน้ำเหลือง ตัวเต็มวัยที่อาศัยอยู่ในระบบน้ำเหลืองจะมีการผสมพันธุ์ และปล่อยไมโครฟิลาเรียสู่กระแสเลือดนับล้านตัว และคงอยู่ในกระแสเลือด รอเวลาที่ ยุงจะมากัดและเจริญเติบโตจนครบวงจรชีวิตต่อไป

รูปร่างลักษณะของพยาธิโรคเท้าช้าง

ระยะตัวเต็มวัยจะมีรูปร่างเรียวยาวเหมือนเส้นด้าย สีขาวขุ่น ผันลำตัวเรียบ ด้านหัวโตกว่าด้านหางเล็กน้อย ที่ปลายหางตัวผู้จะมีวงม้วนเป็นวงกลม และมี spicules 2 อัน ซึ่งมักยาวไม่เท่ากัน โดยทั่วไปตัวเมียมีขนาดยาวกว่าตัวผู้ โดยที่ *W. bancrofti* ตัวเมียมีขนาด 80-100 x 0.24-0.30 มิลลิเมตร และตัวผู้จะมีขนาด 10-40 x 0.1 มิลลิเมตร ส่วน *B. malayi* ตัวเมียมีขนาด 43-55 x 0.13-0.17 มิลลิเมตร และตัวผู้จะมีขนาด 13-23 x 0.07-0.08 มิลลิเมตร

ระยะไมโครฟิลาเรีย จะมีลักษณะเรียวยาวมีปลอกห่อหุ้มตัว (sheath) ไมโครฟิลาเรียของพยาธิโรคเท้าช้างทั้งสองชนิดจะแตกต่างกัน โดยไมโครฟิลาเรียของ *B. malayi* จะมีขนาดสั้นกว่าไมโครฟิลาเรียของ *W. bancrofti* โดย *W. bancrofti* มีขนาด 255-324 x 6-9 ไมครอน ส่วน *B. malayi* มีขนาด 177-260 x 5-6 ไมครอน นอกจากนี้ไมโครฟิลาเรียของ *B. malayi* จะมีลำตัวเรียงตัวพับไปพับมาไม่เป็นโค้งสวยงามเหมือน *W. bancrofti* นิวคลีไอในลำตัวจะเรียงตัวซ้อนทับกัน ไม่เป็นระเบียบ และที่ปลายหางจะมีนิวคลีไอ (terminal nuclei) 2 อัน ในขณะที่ใน *W. bancrofti* จะไม่มี terminal nuclei

พยาธิสภาพ และพยาธิกำเนิดของโรคเท้าช้าง

พยาธิสภาพและอาการแสดงของโรคในผู้ป่วยแต่ละคนจะรุนแรงแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายๆ อย่าง เช่น จากการอุดตันระบบทางเดินน้ำเหลืองของพยาธิโรคเท้าช้างโดยตรง การระคายเคืองของทางเดินน้ำเหลือง รวมทั้งจากการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) ซ้ำๆ โดยเฉพาะในบริเวณอวัยวะที่บวมโตจะทำให้เกิดภูมิต้านทานแบบที่เรื้อรังกับภูมิต้านทานต่อพยาธิ ทำให้เกิดความรุนแรงของโรคมากขึ้น เนื่องจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันในแต่ละคน จึงทำให้อาการแสดงของผู้ป่วยแตกต่างกันไป ซึ่งสามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มหลัก ดังนี้

1. **ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงและตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (asymptomatic amicrofilaremic)** แต่สามารถตรวจพบความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำเหลืองโดยการใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) หรือตรวจพบแอนติเจนของพยาธิในกระแสเลือดของผู้ป่วย จึงเชื่อว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีการติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง โดยอยู่ในระยะ pre-patent period จากการที่พยาธิระยะตัวเต็มวัยไม่ปล่อยไมโครฟิลาเรีย หรือปล่อยไมโครฟิลาเรียออกมาจำนวนน้อยมากจนไม่สามารถตรวจพบได้

2. **ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดง แต่สามารถตรวจพบไมโครฟิลาเรียในกระแสเลือด (asymptomatic microfilaremic)** ระยะไม่แสดงอาการนี้ พบได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อพยาธิโรคเท้าช้าง

3. **กลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะอาการเฉียบพลัน (acute manifestations)**

เกิดจากการอักเสบของระบบทางเดินน้ำเหลือง (lymphadenitis, lymphangitis) ซ้ำๆ ผู้ป่วยจะมีอาการบวมแดง และปวดเฉพาะที่มีไข้เป็นพักๆ หนาวสั่น โดยอาการเหล่านี้จะเป็นอยู่ครั้งละประมาณ 3 – 5 วัน แล้วจะหายไปจากนั้นอาจกลับเป็นซ้ำอีกและอาจเกิดขึ้นบ่อยปีละ 1 – 2 ครั้ง จนถึงเกือบทุกเดือนได้

4. **กลุ่มผู้ป่วยที่มีระยะอาการเรื้อรัง (chronic manifestations)**

เป็นระยะที่มีการอุดตันของทางเดินน้ำเหลือง (lymphedema) ในบริเวณที่ตัวเต็มวัยอาศัยอยู่ เกิดการคั่งของน้ำเหลืองจนทำให้เกิดการบวมโตของอวัยวะจนเกิดภาวะเท้าช้าง (elephantiasis) สามารถตรวจพบตัวเต็มวัย (adult dancing sign) ได้โดยใช้ Ultrasonogram

นอกจากนี้ ยังมีผู้ป่วยบางรายที่มีอาการที่เรียกว่า Tropical Pulmonary Eosinophilia (TPE) ซึ่งมีอาการพยาธิสภาพในปอด และเป็นที่น่าสนใจว่ามีผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งซึ่งอาศัยอยู่ในแหล่งชุกชุมของโรคเท้าช้างมานานมากกว่า 10 ปี แต่ตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรีย ตรวจไม่พบแอนติเจน และ ไม่มีอาการของโรคเท้าช้าง จึงถูกจัดให้เป็นกลุ่ม endemic normals

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของโรคเท้าช้าง

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อพยาธิโรคเท้าช้างจะต่างจากโรคติดเชื้ออื่นๆ ซึ่งการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมักจะสอดคล้องกับปริมาณของเชื้อที่ก่อโรค แต่สำหรับโรคเท้าช้างในผู้ป่วยซึ่งพบไมโครฟิลาเรียแต่ไม่มีอาการแสดงของโรค มีการลดลงของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนของพยาธิ (Antigen specific hyporesponsiveness) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการเรื้อรังซึ่งมักไม่พบเชื้อไมโครฟิลาเรียจะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนสูง จากการศึกษาในรูปแบบไซโตไคน์ (cytokines) ของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการจะมีระดับของไซโตไคน์จาก Th1 cells ต่ำ ส่วนในผู้ป่วยเรื้อรังมีการสร้างไซโตไคน์จาก Th1 cells สูงขึ้น จึงเชื่อว่าไมโครฟิลาเรียมีแอนติเจนที่กดการกระตุ้น Th1 cells จึงทำให้ผู้ป่วยไม่มีอาการแสดงเกิดขึ้น และไม่สามารถกำจัดพยาธิออกจากร่างกายได้ ในทางกลับกัน ผู้ป่วยโรคเท้าช้างเรื้อรังซึ่งมักจะตรวจไม่พบไมโครฟิลาเรียจะกลับมีการตอบสนองทางด้าน Th1 สูงขึ้นซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดพยาธิสภาพต่างๆ

บทบาทของแบคทีเรีย Wolbachia

การค้นพบ *Wolbachia* ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ภายในเซลล์ (intracellular bacteria) ที่พบได้ในสัตว์ขาข้อและพยาธิฟิลาเรีย *Wolbachia* มีความสำคัญต่อการสืบพันธุ์และการมีชีวิตอยู่ของพยาธิฟิลาเรีย อีกทั้งยังเป็นเป้าหมายในการวิจัยเพื่อการรักษา และการศึกษาการเกิดพยาธิสภาพของโรคติดเชื้อพยาธิฟิลาเรีย โดยพบว่าแบคทีเรีย *Wolbachia* สามารถกระตุ้นเซลล์แมคโครฟาจให้หลั่ง pro-inflammatory cytokines นอกจากนี้การตรวจพบแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ *Wolbachia* surface protein (WSP) ยังสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิฟิลาเรีย และการเกิดพยาธิสภาพของโรค จึงสันนิษฐานว่าแบคทีเรีย *Wolbachia* น่าจะมีบทบาทในการเกิดพยาธิสภาพ รวมทั้งการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลังการรักษา

การตรวจวินิจฉัยโรคเท้าช้าง

- การตรวจหา microfilariae มักต้องตรวจจากเลือดที่เก็บในเวลากลางคืนเนื่องจากเชื้อมักเป็นชนิด nocturnal periodicity/subperiodicity โดยวิธี Fresh preparation Simple blood smear (Thick และ thin blood films) หรือ Knott's technique Filtration technique และ Microhematocrit tube technique ที่มีความไวมากขึ้น แล้วย้อมเชื้อด้วย Giemsa stain, Acridine orange stain หรือ Acid phosphatase stain เป็นต้น
- การตรวจหาแอนติเจนที่จำเพาะต่อเชื้อ (circulating filarial antigen; CFA) ในเลือดที่เก็บเวลาใดก็ได้ โดยวิธี ELISA หรือ Immunochromatographic test (ICT)
- การตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อ เช่น filarial specific IgG4 antibody โดยวิธี ELISA
- การตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อ
 - Polymerase Chain Reaction (PCR) : เช่น Ssp I repeats (Wb), Hha I repeats (Bm)

- PCR-Restriction Fragment Linkage Polymorphism (PCR-RFLP) ของ ITS 1 แล้วตัดด้วยเอนไซม์ Ase I เป็นวิธีที่สามารถจำแนกสปีชีส์ต่างๆ ของพยาธิในกลุ่มฟิลาเรียได้
- การตรวจหาพยาธิตัวเต็มวัย โดยใช้ Ultrasonogram เพื่อดูการเคลื่อนไหวของพยาธิ (Filarial dance sign)

การรักษาโรคเท้าช้าง

1. การรักษาผู้ป่วยเฉพาะราย (Selective Drug Administration: SDA) ด้วยยา Diethylcarbamazine (DEC) ขนาด 6 mg ต่อน้ำหนักตัว 1 kg ต่อวัน โดยผู้ติดเชื้อ *B.malayi* ให้ยา 6 วัน ทุก 6 เดือนจนครบ 2 ปี ผู้ติดเชื้อ *W. bancrofti* จะให้ยา 12 วัน แต่ในปัจจุบันยาดังกล่าวให้เพียงครั้งเดียว (single dose) พบว่าให้ผลดีทัดเทียมกัน
2. การรักษาผู้ป่วยแบบหมู่ (Mass Drug Administration; MDA) ด้วยยา DEC ขนาด 6 mg ต่อน้ำหนักตัว 1 kg ครั้งเดียว ทุก 6-12 เดือน โดยให้ยาครอบคลุมประชากรทุกคนในพื้นที่ที่เป็นแหล่งชุกชุมของโรค ซึ่งในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้มีการรักษาแบบหมู่ด้วยยา DEC ร่วมกับยา albendazole ขนาด 400 mg เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและยังสามารถควบคุมโรคพยาธิลำไส้อื่นๆ ได้อีกด้วย

การกำจัดโรคเท้าช้าง

ทางองค์การอนามัยโลกได้กำหนดให้โรคเท้าช้างเป็นโรคที่ควรกำจัดให้หมดไปภายในปี พ.ศ. 2563 ประเทศไทยเองโดยกระทรวงสาธารณสุขได้จัดให้มีโครงการกำจัดโรคเท้าช้างในปี พ.ศ. 2545-2549 โดยมีแนวทางการควบคุมและป้องกันโรคเท้าช้างขององค์การอนามัยโลก ได้แก่ การควบคุมการเกิดพยาธิสภาพเรื้อรัง (morbidity control) และการควบคุมการแพร่เชื้อ (transmission control) โดยการจัดให้มีโปรแกรมการรักษาแบบหมู่ในพื้นที่แหล่งชุกชุมของโรคด้วยยา DEC พร้อมทั้งการดำเนินการสำรวจหาผู้ป่วยในพื้นที่เพื่อให้การรักษาเฉพาะรายต่อไป

อณูชีววิทยาเชิงลึกของโรคเท้าช้าง

จากความสำเร็จในของโครงการถอดรหัสสารพันธุกรรมของคน (human genome project) ทำให้เกิดคำถามต่างๆ ตามมาถึงสารพันธุกรรมบางตำแหน่งที่ไม่มีหน้าที่ถอดรหัสว่ามีผลอย่างไรต่อการทำหน้าที่ของยีน สำหรับโรคเท้าช้างมีการศึกษา *B. malayi* genome project และ *B. malayi* *Wolbachia* genome project เพื่อการศึกษาเปรียบเทียบรหัสพันธุกรรม (Comparative genomics) เพื่อเข้าใจถึงหน้าที่ของยีน (Functional genomics) และเข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่างสิ่งมีชีวิต เช่น แบคทีเรีย *Wolbachia* จำเป็นต้องอาศัยกรดอะมิโนจากพยาธิฟิลาเรียมาใช้แทน และในขณะเดียวกันแบคทีเรีย *Wolbachia* ได้สร้างโมเลกุลซึ่งมีความสำคัญต่อการดำรงชีพของพยาธิฟิลาเรียเช่นกัน คือ วิตามินบี 2 (riboflavin) และโคเอนไซม์ที่เรียกว่า flavin adenine dinucleotide (FAD) (ซึ่งมีความสำคัญในวงจรเครบส์) ฮีม (heme) และนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ซึ่งองค์ความรู้ที่ได้นั้นสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการศึกษาเชิงลึกได้มากมาย รวมทั้งการประยุกต์ใช้ในการวิจัยโรคเท้าช้างเพื่อนำไปสู่การกำจัดโรคเท้าช้าง

เอกสารอ่านประกอบ

- 1 สุรางค์ นุชประยูร. โรคเท้าช้าง: ความรู้พื้นฐานสู่การประยุกต์. กรุงเทพมหานคร : หสน. วิบูลย์กิจการพิมพ์; 2550.
- 2 Jaijakul S, Nuchprayoon S. Treatment of lymphatic filariasis: An update." Chula Med J. 2005; 49: 401-421. (in Thai)
- 3 Pruksakorn C, Nuchprayoon S. The role of *Wolbachia* in arthropods and filarial parasites. Chula Med J. 2001; 45: 603-622 (in Thai)