

โรคเลปโตสไปโรซิส

ศิริลักษณ์ อนันต์ณัฐศิริ

หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Leptospirosis

Siriluck Anunnatsiri

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand.

บทนำ

Leptospirosis เป็นโรคติดเชื้อในสัตว์ที่ติดต่อมายังคน เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียพวก spirochete เชื้อที่ก่อให้เกิดโรคทั้งในคนและสัตว์คือ *Leptospira interrogans* ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อมีลักษณะอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่มีความแตกต่างกันได้มากตั้งแต่ไม่มีอาการ หรือมีอาการน้อยจนถึงขั้นรุนแรงมากจนทำให้เสียชีวิตได้ ส่วนใหญ่ของคนติดเชื้อมักจะไม่แสดงอาการหรือมีอาการน้อย^{1,2}

เชื้อก่อโรค³⁻⁶

เชื้อ leptospira อยู่ใน Class Schizomycetes, Order Spirochaetales, Family Leptospiraceae, Genus Leptospira เป็นเชื้อแบคทีเรียที่ต้องอาศัยออกซิเจน มีรูปร่างลักษณะเป็นเกลียวบางๆ (spiral-shaped) เคลื่อนไหวได้ ยาวประมาณ 6-20 μm เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.1 μm ที่ส่วนปลายข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้งสองข้างจะมีลักษณะโค้งคล้ายตะขอมี periplasmic flagella 1 เส้นอยู่ที่ปลายเซลล์แต่ละข้างช่วยในการไชเข้าสู่เนื้อเยื่อของคนที่และสัตว์โดยอาศัยเอนไซม์ hyaluronidase ผนังเซลล์จะถูกห่อหุ้มด้วย envelope ซึ่งประกอบด้วย lipopolysaccharide (LPS) เป็นส่วนใหญ่ ความแตกต่างของ LPS antigen ทำให้สามารถแบ่งเชื้อนี้ออกได้เป็นหลาย serovars เชื้อใน genus นี้ประกอบด้วย 2 species คือ

1. *Leptospira interrogans* เป็นเชื้อที่ก่อให้เกิดโรคได้ทั้งในคนและสัตว์ สามารถแบ่งเชื้อนี้ออกได้เป็น 23 serogroups และมากกว่า 200 serovars ขึ้นกับความแตกต่างของแอนติเจน

2. *Leptospira biflexa* เชื้อนี้ไม่ก่อให้เกิดโรคทั้งในคนและสัตว์เป็น free-living saprophyte พบได้ทั่วไปทั้งในน้ำเค็มและน้ำจืด สามารถแบ่งเชื้อนี้ออกได้เป็น 28 serogroups

และมากกว่า 60 serovars

โดยทั่วไปเชื้อในกลุ่มนี้จะไม่ติดสีแกรมแต่อาจจะติดสีจาง ๆ จากการย้อมด้วยสี Geimsa หรือสี Wright's สามารถเห็นเชื้อได้จากการดูด้วย darkfield microscopy การเพาะเชื้อต้องอาศัยอาหารเลี้ยงเชื้อพิเศษโดยจะต้องมี 10% rabbit serum หรือ 1% bovine serum albumin และ long-chain fatty acids หรือ long-chain alcohols อยู่ด้วย อาหารที่ใช้ในการเพาะเลี้ยงเชื้อได้แก่ Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH), Fletcher, Stuart, Korthoff หรือ polysorbate 80 (Tween 80)-albumin media โดยในอาหารเลี้ยงเชื้อจะต้องทำการผสม neomycin หรือ analog 5-fluorouracil ด้วยเพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่มาปนเปื้อน ในกรณีที่ไม่สามารถส่งส่งตรวจไปเพาะเชื้อได้ทันที ควรเก็บส่งตรวจไว้ในภาชนะปลอดเชื้อที่มี heparin หรือ sodium oxalate โดยเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องก่อนนำส่งห้องเพาะเชื้อต่อไป การเพาะเชื้อต้องรักษาระดับ pH ของอาหารเลี้ยงเชื้อให้อยู่ที่ 6.8-7.4 และอุณหภูมิที่ 28-30 °C ระยะเวลาในการเพาะเชื้อใช้เวลาตั้งแต่ 2-3 วันจนถึง 6 สัปดาห์

ระบาดวิทยา

Leptospirosis เป็นโรคติดเชื้อในสัตว์ที่ติดต่อมายังคน พบได้บ่อยโดยเฉพาะในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สามารถพบโรคนี้ได้ทั่วไป ในประเทศแถบเขตร้อนและกึ่งเขตร้อนพบได้ตลอดปีแต่จะชุกชุมในช่วงฤดูฝนและฤดูฝนต่อฤดูหนาว ในประเทศไทยมีการรายงานผู้ป่วยครั้งแรกโดยนายแพทย์ ใช้นุพันธ์ ในปีพ.ศ. 2485 หลังจากนั้นมีการรายงานผู้ป่วยประปรายมาตลอด ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2539 เป็นต้นมา มีการรายงานผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างมากและพบมีการระบาดในหลายพื้นที่ สามารถพบโรคนี้ได้ในทุกจังหวัด เชื้อที่ก่อให้เกิดโรค

ในกรุงเทพฯ ได้แก่ *L. bataviae*, *L. javanica*, *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. pyrogenes* และ *L. grippotyphosa* โดยพบ *L. bataviae* มากที่สุด ในส่วนภูมิภาคนั้นพบเชื้อที่เป็นสาเหตุ 12 serovars ได้แก่ *L. icterohaemorrhagiae*, *L. akiyami A*, *L. bataviae*, *L. ballico*, *L. javanica*, *L. pyrogenes*, *L. hyos*, *L. canicola*, *L. wolffi*, *L. grippotyphosa*, *L. pomona* และ *L. hebdomadis* โดยพบ *L. icterohaemorrhagiae* มากที่สุด⁷⁻⁹ ในปีพ.ศ. 2540 กองระบาดวิทยาได้ทำการศึกษาการระบาดของโรคนี้ที่จังหวัดอุดรธานี พบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุมีการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมและพบเชื้อตัวใหม่ที่ยังไม่เคยมีรายงานในประเทศไทยมาก่อนอีกหลายชนิด ได้แก่ *L. bratislava*, *L. djasiman*, *L. mankaro*, *L. copenhageni*, *L. cynoptery*, *L. georgia* และ *L. ballum*¹⁰ และจากการศึกษาที่จังหวัดนครราชสีมาเมื่อ พ.ศ.2541 พบว่าเชื้อที่พบมากที่สุดคือ *L. bratislava* และ *L. sejroe* ซึ่งเป็นเชื้อตัวใหม่^{11,12}

สัตว์ที่เป็นพาหะนำเชื้อได้แก่ สัตว์ทะเล เช่น หนู รองลงมาคือ สุนัข สุกร วัว ควาย โดยจะปล่อยเชื้อออกมาทางปัสสาวะ คนเป็น accidental host ได้รับเชื้อโดยการสัมผัสกับปัสสาวะของสัตว์ที่นำเชื้อโดยตรงหรือสัมผัสกับสภาวะแวดล้อมที่ปนเปื้อนปัสสาวะที่มีเชื้อนี้ เชื้อจะเข้าสู่คนทางผิวหนังที่มีแผลขีดข่วนหรือเข้าทางเยื่อที่ปกติกของจมูก ปาก หรือตา เชื้อมีชีวิตอยู่ได้ดีในสภาวะแวดล้อมที่อุ่น ชื้นแฉะ และมีความเป็นกรดต่ำที่เป็นกลางหรือด่างเล็กน้อย ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อนี้ได้แก่ อาชีพต่าง ๆ ที่ต้องสัมผัสกับแหล่งน้ำที่อาจมีเชื้อนี้ปะปนอยู่หรือต้องสัมผัสคลุกคลีกับสัตว์นำโรค เช่น ชาวนา ชาวไร่ เกษตรกรผู้เลี้ยงสัตว์ สัตวแพทย์ คนงานในโรงงานฆ่าสัตว์ คนขุดลอกคลอง และทอระบายน้ำ การติดเชื้ออาจเกิดขึ้นในบ้านได้จากสัตว์เลี้ยงโดยเฉพาะสุนัข นอกจากนี้การท่องเที่ยวไปตามแหล่งน้ำธรรมชาติ การเดินลุยน้ำที่ท่วมขังอยู่ในที่ต่าง ๆ ก็อาจจะติดเชื้อมาได้^{13,14}

พยาธิวิทยา³⁻⁶

เมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายจะไปตามกระแสเลือดอย่างรวดเร็วและกระจายไปยังทุกส่วนของร่างกาย โดยบริเวณที่เป็นทางเข้าของเชื้อจะไม่มีอาการอักเสบให้เห็น หลังจากนั้นประมาณ 1-2 สัปดาห์ ร่างกายจะมีการตอบสนองโดยการสร้างแอนติบอดีจำเพาะโรค IgM ตามมาด้วย IgG ต่อ LPS ของเชื้อ โดยภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจะมีความจำเพาะต่อ serovar ร่างกายจะอาศัยแอนติบอดีที่สร้างขึ้นร่วมกับขบวนการ opsonization และ phagocytosis ในการทำลายเชื้อ ดังนั้นถ้ากลไกการต่อต้านทำลายเชื้อของร่างกายดีพอก็จะไม่เกิดโรค

กลไกในการเกิดโรคเชื่อว่าเชื้อมีการสร้าง glycolipoprotein toxin แล้วก่อให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดอย่างรุนแรงโดยมีการทำลาย endothelial cells ของหลอดเลือดขนาดเล็กทำให้มีเลือดออก เกิดภาวะการขาดเลือดและการเสื่อมของอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกาย

พยาธิสภาพที่ตับ kupfer cell จะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและขนาด, erythrophagocytosis, cholestasis และพบเนื้อตับตายเป็นหย่อม ๆ ส่วนพยาธิสภาพที่ไตพบมี tubular epithelial-cell necrosis, acute interstitial nephritis และ หลอดเลือดอักเสบ อาจพบ immune-complex glomerulonephritis ได้ สาเหตุของไตวายส่วนใหญ่เป็นผลมาจากภาวะไตขาดเลือด แล้วเกิด acute tubular necrosis ตามมาเนื่องจากบ่อยครั้งที่ไม่พบการอักเสบในชั้น interstitium ของไต

ภาวะขาดน้ำ และความดันโลหิตต่ำเกิดได้จากหลายสาเหตุเช่น ตึมน้ำน้อย มีเลือดออกตามอวัยวะต่าง ๆ มีการรั่วของสารน้ำออกจากหลอดเลือดเนื่องจากการอักเสบของหลอดเลือด นอกจากนี้อาจเกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของหัวใจเนื่องจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ หรือหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ พยาธิสภาพในกล้ามเนื้อหัวใจพบ interstitial myocarditis และมีการอักเสบบริเวณ conducting system ได้พบเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบได้เช่นกัน¹⁵

ความผิดปกติที่ปอดส่วนใหญ่เป็นผลจากการมีเลือดออกในปอด พยาธิสภาพที่พบบ่อยได้แก่เลือดออกเป็นหย่อม ๆ บริเวณถุงลม, interstitial, มักทำลายถุงลมทั่วไป คือ ไม่พบเซลล์อักเสบ พบลักษณะของ pulmonary edema ได้ซึ่งมักเป็นผลจากการให้น้ำมากเกินไปในระหว่างการรักษา^{15,16}

เมื่อเข้าสู่ immune phase จะพบความผิดปกติที่ระบบประสาทส่วนกลางได้ โดยจะพบมีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมองแบบ aseptic meningitis ซึ่งเกิดจาก antigen-antibody complex นอกจากนี้ยังทำให้เกิดม่านตาอักเสบได้ด้วย

พยาธิสภาพในกล้ามเนื้อจะพบ cytoplasmic vacuoles ใน myofibriles และมีเซลล์ PMNแทรกซึ่งลักษณะดังกล่าวไม่เฉพาะเจาะจงและไม่ช่วยในการวินิจฉัย

ลักษณะทางคลินิก^{3-6,17}

ระยะฟักตัวของโรคโดยเฉลี่ยใช้เวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ โดยอาการและอาการแสดงทางคลินิกมีความแตกต่างกันได้มากขึ้นอยู่กับความรุนแรงของเชื้อจำนวนของเชื้อที่เข้าสู่ร่างกาย ความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและความสามารถของร่างกายในการต่อต้านทำลายเชื้อ สามารถแบ่งลักษณะอาการทางคลินิกของผู้ป่วยออกได้เป็น 2 ระยะคือ

1. Leptospiemic phase มีระยะประมาณ 5-9 วัน เป็นระยะที่มีเชื้ออยู่ในเลือดและน้ำไขสันหลัง

2. Immune leptospiruric phase เริ่มต้นประมาณในสัปดาห์ที่ 2 ในระยะนี้จะไม่พบเชื้อในกระแสเลือด แต่เชื้อจะเข้าไปอยู่ในเนื้อเยื่อตามอวัยวะต่าง ๆ พยาธิสภาพของโรคที่ทำให้เกิดอาการในระยะนี้เป็นผลจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน

อาการและอาการแสดงทางคลินิกของโรคนี้อาจแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มอาการได้แก่

Anicteric leptospirosis

เป็นกลุ่มอาการที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 85-90 ของผู้ป่วย อาการทางคลินิกจะมีลักษณะเป็น biphasic pattern โดยเริ่มจาก leptospiremic phase ผู้ป่วยอาจมีอาการคล้ายไข้หวัดหรือมีอาการเริ่มต้นโดยมีไข้เฉียบพลัน อาจมีหนาวสั่นได้ ปวดศีรษะมากโดยเฉพาะบริเวณหน้าผากและกระบอกตา กลัวแสง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดเมื่อยตามตัว ปวดเจ็บที่กล้ามเนื้อขา โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณน่อง หลัง และท้องซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของโรคนี้ ผู้ป่วยอาจมีอาการเจ็บคอ ไอ เจ็บหน้าอก เนื่องจากเยื่อหุ้มปอดอักเสบได้ อาจมีผื่นได้ในวันที่ 3-5 ของโรค ตรวจร่างกายในระยะนี้จะพบมีไข้และเยื่อปอดแดง หรือมีเลือดออกใต้เยื่อปอด กัดเจ็บที่กล้ามเนื้อ ต่อมมน้ำเหลืองโตทั่ว ๆ ไป คอแดง ตับและม้ามโตได้ อาจตรวจพบผื่นลักษณะ macule, maculopapular, erythematous, urticaria หรือ hemorrhagic เป็นหย่อมหรือทั่วตัว ผู้ป่วยอาจเหลืองเล็กน้อยหรือไม่เหลืองก็ได้ โดยส่วนใหญ่อาการต่าง ๆ เหล่านี้จะหายได้เองภายใน 1 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยจะไม่มีอาการอยู่ประมาณ 1-3 วันจึงเข้าสู่ immune phase โดยจะมีอาการและอาการแสดงคล้ายกับใน leptospiremic phase แต่รุนแรงน้อยกว่า ผู้ป่วยจะมีไข้อยู่ประมาณ 1-2 สัปดาห์ ลักษณะที่สำคัญใน immune phase คือ aseptic meningitis โดยผู้ป่วยอาจจะมีหรือไม่มีอาการและอาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบก็ได้ นอกจากนี้อาจพบ uveitis, iritis, iridocyclitis, optic neuritis, chorioretinitis และ peripheral neuropathy ได้ ในระยะนี้ ลักษณะที่เป็น biphasic pattern จะไม่พบในผู้ป่วยทุกราย

Severe or icteric leptospirosis (Weil's syndrome)

กลุ่มอาการนี้พบได้ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยโรคนี้ ผู้ป่วยจะมีอาการที่รุนแรงโดยจะมีภาวะไตวาย เหลืองและเลือดออกตามอวัยวะต่าง ๆ มักเกิดจาก serovar icterohaemorrhagiae/copenhageni และ bataviae อาการเริ่มต้นจะเหมือนกับในกลุ่ม anicteric leptospirosis แต่ระยะของโรคจะไม่มี biphasic pattern ที่ชัดเจน โดยเมื่อสิ้นสุดระยะ leptospiremia ซึ่งใช้เวลาประมาณ 4-7 วันก็จะดำเนินเข้าสู่ immune phase โดยจะมีไข้ต่อเนื่องและอาการเหลืองเพิ่มขึ้น

ไตวาย ตรวจพบตับโต กัดเจ็บ ม้ามโตได้ อาการทางปอดพบได้บ่อยโดยผู้ป่วยจะมีอาการไอ หอบเหนื่อย เจ็บแน่นหน้าอก มีเลือดออกในปอดซึ่งสามารถเกิดได้ตั้งแต่ 24-48 ชั่วโมงแรกหรืออาจเกิดในสัปดาห์ที่สอง เกิดภาวะ adult respiratory distress syndrome (ARDS) ได้¹⁶ พบมีเลือดออกตามผิวหนังและอวัยวะต่าง ๆ ได้บ่อย ในผู้ป่วยบางรายอาจเกิด rhabdomyolysis¹⁸, hemolysis, myocarditis, pericarditis, congestive heart failure, cardiogenic shock และ multiple organ failure ได้ ผู้ป่วยจะเสียชีวิตได้ในระยะนี้โดยสาเหตุการตายมักเกิดจากภาวะตับและไตวาย ภาวะเลือดออกอย่างรุนแรง ภาวะ adult respiratory distress syndrome และการเต้นของหัวใจผิดปกติจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (Investigation)⁴⁻⁶

1. การตรวจ Complete blood count จะพบเม็ดเลือดขาวปกติ สูงหรือต่ำก็ได้แต่ส่วนใหญ่มักสูง โดยเฉลี่ยจะอยู่ในช่วง 3,000-26,000 / μ l โดยมีเม็ดเลือดขาวชนิด PMN ขึ้นสูง ค่า ESR จะเพิ่มขึ้น มีเกล็ดเลือดต่ำเล็กน้อยได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วย ซีดได้เล็กน้อย ในรายที่มีอาการรุนแรงจะพบภาวะ disseminated intravascular coagulopathy ได้
2. การตรวจปัสสาวะ พบความผิดปกติได้ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วย โดยมีเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง hyaline และ granular cast และ proteinuria ได้
3. การตรวจเลือดพบระดับ BUN และ creatinine สูงได้ร้อยละ 50-80 ของผู้ป่วย ระดับ bilirubin ที่สูงขึ้นมักไม่เกิน 20 มก./ดล. แต่อาจสูงได้ถึง 60-80 มก./ดล. โดยจะเพิ่มขึ้นสูงสุดในช่วงสัปดาห์แรกของโรค หลังจากนั้นจะคงอยู่ได้นาน 2-3 วันจนถึงหลายสัปดาห์ ระดับ alkaline phosphatase และ aminotransferases เพิ่มขึ้นได้เช่นกันโดยระดับ aminotransferases ที่เพิ่มขึ้นมักไม่เกิน 100-200 ยูนิต/ล. ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยพบมีระดับ creatine phosphokinase เพิ่มขึ้นได้ในช่วงสัปดาห์แรก นอกจากนี้พบวาระดับ serum albumin ลดลง และ globulin เพิ่มขึ้นได้ มีการสร้าง vitamin K-dependent clotting factors ลดลงทำให้ prothrombin time นานขึ้นซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยการให้วิตามินเค พบระดับ serum amylase สูงขึ้นได้บ่อยในรายที่มีอาการรุนแรงแต่ภาวะตับอ่อนอักเสบพบได้น้อยมาก
4. การตรวจน้ำไขสันหลัง พบมีเซลล์เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้นโดยมักจะน้อยกว่า 500/ล.มม. ในระยะแรกจะเป็นเซลล์พวก PMN ในระยะหลังจะเป็นเซลล์พวก mononuclear มีโปรตีนปกติหรือเพิ่มสูงได้โดยทั่วไปจะอยู่ในช่วงระหว่างน้อยกว่า

40-300 มก./ดล. น้ำตาลมักปกติ ลักษณะเข้าได้กับ aseptic meningitis

5. การตรวจเอกซเรย์ปอด จะพบความผิดปกติได้หลายแบบซึ่งเป็นผลจากภาวะ alveolar hemorrhage ที่พบได้บ่อยคือ small nodular densities หรือ large confluent areas of consolidation หรือ diffuse, ill-defined ground glass densities โดยมักจะพบความผิดปกติของปอดทั้ง 2 ข้าง ลักษณะกระจายทั่ว ๆ ไปและเด่นที่บริเวณชายปอด¹⁹

6. การวินิจฉัยโรคที่แน่นอนทำได้ 3 วิธี²⁰ คือ

- การเพาะแยกเชื้อจากสิ่งส่งตรวจทางคลินิก สามารถแยกเชื้อได้จากเลือดหรือน้ำไขสันหลังในระยะ 7-10 วันแรกของโรค หลังจากสัปดาห์แรกจนถึงประมาณวันที่ 30 ของโรคสามารถแยกเชื้อได้จากปัสสาวะ การแยกเชื้อได้ถือเป็น gold standard ในการวินิจฉัย แต่ก็ไม่ช่วยในการรักษาเพราะได้ผลช้า นอกจากนี้ยังต้องอาศัยอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อชนิดพิเศษซึ่งมีวิธีการเตรียมที่ยุ่งยากและราคาแพง²¹

- การตรวจสอบทางอิมมูโนเพื่อหาระดับแอนติบอดีต่อเชื้อในซีรัม เป็นวิธีการที่ช่วยในการวินิจฉัยทางคลินิกมากที่สุดเพราะได้ผลรวดเร็ว การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อสามารถทำได้หลายวิธีดังนี้

- Microscopic agglutination test (MAT)⁴⁶ เป็นวิธีการมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยโรคเลปโตสไปโรซิส โดยใช้เชื้อ leptospire ที่มีชีวิตเป็นแอนติเจนทำปฏิกิริยากับแอนติบอดีในซีรัม เป็นวิธีการตรวจที่เชื่อถือได้มากที่สุดเนื่องจากมีความจำเพาะสูง สามารถบอกได้ว่าเป็น serovar ได้ แต่วิธีการยุ่งยากซับซ้อน จึงใช้เป็นการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัย การตรวจหาแอนติบอดีมักจะทำให้ผลบวกในสัปดาห์ที่ 2 ของโรคเป็นต้นไป ถ้าระดับของแอนติบอดีจากการตรวจซีรัมครั้งแรก >100 หรือมี seroconversion คือมีการเพิ่มสูงขึ้นของระดับแอนติบอดี ตั้งแต่ 4 เท่าขึ้นไปเมื่อตรวจซีรัม 2 ครั้งห่างกัน 1-2 สัปดาห์ สามารถให้การวินิจฉัยได้ โดยจะให้ผลบวกอยู่ได้นานหลายเดือนหรืออาจหลายปีแต่ระดับจะลดลง

- การตรวจโดยวิธีอื่น ๆ ทำได้หลายวิธี ส่วนใหญ่ใช้ในการตรวจคัดกรอง เนื่องจากมีความจำเพาะต่ำกว่าวิธี microscopic agglutination test แต่ทำได้ง่ายและรวดเร็ว ได้แก่ macroscopic slide agglutination test (MSAT)²², indirect hemagglutination test (IHA), latex agglutination test (LA), indirect immunofluorescent antibody test (IFA)²³, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) และ dot-ELISA²⁴ ซึ่งการตรวจโดยวิธี ELISA จะสามารถตรวจหาได้ทั้ง IgM และ IgG antibody การตรวจโดยวิธี Ig M-ELISA ให้ความไวและความจำเพาะสูง สามารถตรวจตัวอย่างได้ครั้งละมาก ๆ

แต่ต้องอาศัยอุปกรณ์พิเศษและความชำนาญเนื่องจากมีความผิดพลาดทางเทคนิคได้บ่อย²⁵

- การตรวจทางพยาธิวิทยา โดยการตรวจหาเชื้อจากสิ่งส่งตรวจซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

- การตรวจหาเชื้อโดยใช้ darkfield microscopy สามารถตรวจหาเชื้อได้จากปัสสาวะ น้ำไขสันหลังและ bronchoalveolar lavage จะเห็นเชื้อ leptospire เป็นเส้นเล็ก ๆ เคลื่อนไหวได้อย่างรวดเร็ว การตรวจโดยวิธีนี้ไม่มีความจำเพาะ ต้องอาศัยความชำนาญในการดูเนื่องจากต้องแยกจากสิ่งปลอมปนในสิ่งส่งตรวจ²¹

- การตรวจโดยการย้อมพิเศษ โดยการนำ เนื้อเยื่อหรือ body fluid มาย้อมด้วย silver impregnation stain ซึ่งมีความจำเพาะต่ำและต้องอาศัยความชำนาญในการดูเช่นกัน²¹

- การตรวจโดยวิธี immunohistochemical staining โดยการย้อมเนื้อเยื่อด้วย immunoalkaline phosphatase หรือ immunoperoxidase⁴

- การตรวจโดยวิธี in situ hybridization โดยใช้ biotin-labeled leptospiral DNA⁴

- การตรวจหา DNA ของเชื้อในเลือด น้ำไขสันหลัง ปัสสาวะและ aqueous humor โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR)^{26,27} เป็นวิธีการตรวจที่มีความไวสูง สามารถตรวจหาเชื้อได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกของโรค ข้อจำกัดของวิธีนี้คือ ราคาแพงและต้องการความชำนาญสูง วิธีการอื่น ๆ ที่มีการพัฒนามาใช้ในการจำแนก serovars ได้แก่ DNA probes, pulsed field gel electrophoresis²⁸ เป็นต้น

การรักษา (Treatment)

1. การรักษาตามอาการและการรักษาภาวะแทรกซ้อนเป็นสิ่งที่สำคัญมากเนื่องจากผู้ป่วยมักจะเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมักจะมีภาวะขาดน้ำและอาจมีความผิดปกติของสารอิเล็กโตรไลต์ในร่างกายร่วมด้วยเนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายมักจะเป็นแบบ nonoliguric renal failure และพบมีการสูญเสียสารโปแตสเซียมออกไปทางไตทำให้เกิดภาวะ hypokalemia ได้ ดังนั้นจึงควรตรวจสอบและให้การรักษา²⁹ ถ้าผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกผิดปกติควรทำการตรวจสอบระดับเกล็ดเลือดและ coagulogram ว่ามีความผิดปกติหรือไม่ ในกรณีที่พบความผิดปกติควรให้ platelet concentration และ fresh frozen plasma มีรายงานการใช้ยา สเตอรอยด์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำมากและมีเลือดออกในหลายตำแหน่งพบว่าช่วยให้ระดับของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น³⁰ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอว่าการใช้ยาในกลุ่มนี้จะก่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษาจริงหรือไม่ ในรายที่มีภาวะการ

หายใจล้มเหลวควรใช้เครื่องช่วยหายใจที่เหมาะสม พิจารณาทำการล้างไตเมื่อมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน มีรายงานการรักษาภาวะ hyperbilirubinemic oliguric renal failure ด้วยการทำ blood หรือ plasma exchange พบว่าช่วยลดระยะเวลาของภาวะตับและไตวาย ทำให้ภาวะเลือดออกผิดปกติและความรู้สึกตัวดีขึ้น³¹⁻³³ แต่อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีนี้ยังไม่ได้เป็นมาตรฐานในการรักษาเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม จะช่วยลดอัตราการตายลงได้มาก

2. การรักษาจำเพาะ โดยทั่วไปพบว่าเชื้อมีความไวต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิด ได้แก่ penicillin, ampicillin, amoxicillin, tetracycline, doxycycline, third-generation cephalosporins และ erythromycin เป็นต้น ยาที่นิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงคือยา Penicillin G ขนาด 1.5-2 ล้านยูนิต เข้าทางหลอดเลือดดำทุก 4-6 ชั่วโมง หรือยา Ampicillin ขนาด 0.5-1 กรัม เข้าทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ในรายที่มีอาการน้อยสามารถให้การรักษาด้วยยา Amoxicillin ขนาด 500 มก. รับประทานทุก 6 ชม.³⁴ หรือ Doxycycline ขนาด 100 มก. ทางหลอดเลือดดำหรือรับประทานทุก 12 ชม. หรือ Erythromycin ขนาด 500 มก. ทางหลอดเลือดดำหรือรับประทานทุก 6 ชม. เป็นเวลา 7 วัน การรักษาด้วยยา Penicillin หรือ Doxycycline โดยให้ภายใน 4 วันแรกของโรค จะช่วยให้อาการทางคลินิกดีขึ้นเร็วและทำให้ระยะที่มีอาการสั้นลง³⁵ นอกจากนี้พบว่าการรักษาด้วยยา Penicillin ในรายที่มีอาการรุนแรงและมีอาการมากกว่า 4 วันขึ้นไปยังช่วยลดระยะเวลาของไข้และจำนวนวันในการอยู่โรงพยาบาลรวมถึงทำให้ระยะเวลาของภาวะไตวายสั้นลง นอกจากนี้ยังช่วยลดเชื้อในปัสสาวะด้วย^{36,37} การรักษาด้วยยา penicillin ในระยะเริ่มแรกอาจเกิดปฏิกิริยา Jarisch-Herxheimer ได้โดยผู้ป่วยจะมีไข้สูง หนาวสั่น ปวดเมื่อยตามตัว คลื่นไส้ อาเจียน ไตวายเฉียบพลันและความดันโลหิตต่ำลงได้ ซึ่งจะทำให้โอกาสเสียชีวิตสูงขึ้น ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังและให้การรักษาแบบประคับประคองเมื่อเกิดภาวะนี้^{38,39} จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า minimum inhibitory concentration (MIC) ต่อยา cefotaxime ต่ำกว่ายา penicillin ดังนั้นจึงอาจนำมาใช้ในการรักษาได้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในคน⁴⁰

การพยากรณ์โรค

พยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น การพยากรณ์โรคดีมากใน anicteric leptospirosis ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะหายเป็นปกติภายใน 2-3 สัปดาห์ ใน Weil's syndrome พบอัตราการตายอยู่ในช่วง

ระหว่างร้อยละ 5-40 ผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังต่อไปนี้จะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ อายุมากกว่า 50 ปี เหลือง มีภาวะไตวาย กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ เลือดออกในปอด และ adult respiratory distress syndrome^{41,42} เมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาวจะพบว่าผู้ป่วยที่เกิดไตวายและมีความผิดปกติในการทำงานของตับสามารถมีการทำงานของไตและตับกลับคืนสู่สภาพปกติได้ดี โดยทั่วไปร้อยละต่าง ๆ จะสามารถกลับมาทำหน้าที่ได้ตามปกติภายใน 2-3 สัปดาห์หลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นแล้ว

การป้องกัน

หลีกเลี่ยงการสัมผัสโดยตรงกับแหล่งน้ำหรือดินที่อาจมีการปนเปื้อนของเชื้อนี้ กำจัดสัตว์ที่เป็นพาหะนำโรคหรือหลีกเลี่ยงการสัมผัสโดยตรงกับสัตว์ดังกล่าว ในแง่ของวัคซีนป้องกันโรคพบว่าไม่มีวัคซีนป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพสำหรับสัตว์พวกวัว ควาย สุกรและสุนัข ซึ่งพบว่าสามารถป้องกันการเกิดโรคได้ แต่ไม่ป้องกันการเป็นพาหะนำโรคโดยสัตว์ จะยังคงสามารถปล่อยเชื้อออกมาทางปัสสาวะได้ สำหรับวัคซีนในคนนั้นพบว่ายังเป็นปัญหามากเนื่องจากภูมิคุ้มกันในโรคนี้เป็นแบบ serovar-specific ดังนั้นจึงเป็นปัญหาในการคัดเลือกสายพันธุ์ที่จะนำมาใช้ในการผลิตวัคซีน มีการศึกษาการให้ยาเพื่อป้องกันโรค พบว่าการให้ยา doxycycline ขนาด 200 มก. ต่อสัปดาห์ มีประสิทธิภาพดีมากในการป้องกันโรคนี้ได้ผลร้อยละ 95⁴³

สรุป

โรค leptospirosis ยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทยเนื่องจากมีการพบเชื้อนี้แพร่กระจายอยู่ทั่วไปในทุกภูมิภาค ประกอบกับประเทศไทยเป็นประเทศเกษตรกรรม มีสภาพดินที่ชุ่มชื้นและมีน้ำขังเหมาะกับการแพร่กระจายของเชื้อเป็นอย่างดี มีรังโรคที่ชุกชุม อีกทั้งภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในผู้ที่ป่วยเป็นโรคแล้วจะมีความจำเพาะต่อ serovar ทำให้สามารถเกิดการติดเชื้อและเป็นโรคใหม่ได้ ดังนั้นการเฝ้าระวังโรคอย่างต่อเนื่อง ให้ความรู้แก่ประชาชน และบุคลากรทางการแพทย์จะนำไปสู่การควบคุมป้องกันที่ได้ผลและช่วยให้แพทย์สามารถให้การวินิจฉัย ดูแลผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็วและเหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Edwards GA, Domm BM. Human leptospirosis. *Medicine (Baltimore)* 1964;39:117-56.
2. Scott G, Coleman TJ. Leptospirosis. In: Cook GC. *Manson's*

- Tropical Diseases, 20th edition. WB Saunders Company Ltd, 1996: 963-70.
3. ประจักษ์ มูลลลอ. "Leptospirosis" ใน สุขชัย สุเทพารักษ์ (บรรณาธิการ). การอบรมอายุรศาสตร์ระยะสั้น เรื่อง Evidence-based Clinical Problem Solving โรงพิมพ์ วี.ซี. เซอร์วิสเซ็นเตอร์, 2540: 6/9-6/14.
 4. Shieh WJ, Edwards C, Spiegel R, Zaki SR. Leptospirosis. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Tropical Infectious Diseases: Principle, Pathogens & Practice, 1st edition. Churchill Livingstone, 1999: 547-55.
 5. Speelman P. Leptospirosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. Harrison's Principle of Internal Medicine, 14th edition. New York: Mc Grow-Hill, 1998: 1036-8.
 6. Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. Leptospira species (Leptospirosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition. Churchill Livingstone, 2000: 2495-501.
 7. บุญธรรม สุนทรเกียรติ, จำลอง หะรินสุต. โรคเลปโตสไปโรซิสในประเทศไทย การศึกษาวิจัยตั้งแต่แรกจนถึงปัจจุบัน. จ.พ.ส.ท. 2507; 47: 662-79.
 8. สุชีพ ขำสวัสดิ์, วิมล เพชรกาญจนางค์, ปิยะดา หวังรุ่งทรัพย์, พิมพ์ใจ นัยโกวิท, มยุรา กุสุมภ์, วินิตา บริราช. การศึกษาความชุกของเลปโตสไปโรซิสในช่วงปีพ.ศ.2534-2536. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2539; 38: 307-15.
 9. สมโภช มนเที่ยงอาสน์, มยุรา กุสุมภ์, พิมพ์ใจ นัยโกวิท, สุชีพ ขำสวัสดิ์. การระบาดของโรคเลปโตสไปโรซิสในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยในปีพ.ศ.2539. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2540; 6: 241-7.
 10. วลัยรัตน์ ไชยฟู, ปิยนิตย์ ธรรมภรณ์พิลาศ, รุ่งเรือง ลี้มไพบูลย์. การศึกษาทางคลินิกเพื่อหาคำนิยามของโรคเลปโตสไปโรซิส ณ โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี จังหวัดอุดรธานี เดือนตุลาคม 2540. วารสารการแพทย์ เครือข่าย 6/2 2541; 6: 168-83.
 11. ธนวรรณ สรณเสาวภาคย์. รายงานการสอบสวนโรค Leptospirosis อำเภอหนองบุงนาก จังหวัดนครราชสีมา 16 กันยายน - 30 พฤศจิกายน 2539. วารสารวิทยาการระบาดภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 2540; 2: 35-48.
 12. กาญจนา ยังขาว. เลปโตสไปโรซิส: การระบาดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พ.ศ.2541. วารสารวิทยาการระบาดภาคตะวันออกเฉียงเหนือ 2542; 4: 27-34.
 13. Farr RW. Leptospirosis. Clin Infect Dis 1995;21:1-8.
 14. Watt G. Leptospirosis. Curr Opin Infect Dis 1997; 10: 149-52.
 15. Ramachandran S, Perera MVF. Cardiac and pulmonary involvement in leptospirosis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1977; 71: 56-9.
 16. O'Neil KM, Rickman LS, Lazarus AA. Pulmonary manifestations of leptospirosis. Rev Infect Dis 1991; 13: 705-9.
 17. Bunnag D, Jaroonvesama N, Harinasuta T. A clinical study of leptospirosis a comparison of jaundiced and non-jaundiced cases. J. Med. Ass. Thailand. 1965; 48: 231-46.
 18. Solbrig MV, Sher JH, Kula RW. Rhabdomyolysis in leptospirosis (Weil's disease). J Infect Dis 1987; 156: 692-3.
 19. Im JG, Yeon KM, Han MC, Kim CW, Webb WR, Lee JS, et al. Leptospirosis of the lung: radiographic findings in 58 patients. AJR Am J Roentgenol 1989;152: 955-9.
 20. พิมพ์ใจ นัยโกวิท, ดวงพร พูลสุขสมบัติ. การตรวจวินิจฉัยโรคเลปโตสไปโรซิสทางห้องปฏิบัติการ. ใน วิชัย โชควิวัฒน์ (บรรณาธิการ). คู่มือวิชาการโรคเลปโตสไปโรซิส โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด, 2542: 32-45.
 21. Turner LH. Leptospirosis III : maintenance, isolation and demonstration of leptospire. Trans R Soc Trop Med Hyg 1970; 64: 623-46.
 22. Brandao AP, Camargo ED, Silva ED, Silva MV, Abrao RV. Macroscopic agglutination test for rapid diagnosis of human leptospirosis. J Clin Microbiol 1998; 36: 3138-42.
 23. Appassakij H, Silpapojakul K, Wansit R, Woodtayakorn J. Evaluation of the immunofluorescent antibody test for the diagnosis of human leptospirosis. Am J Trop Med Hyg 1995; 52: 340-3.
 24. Pappas MG, Ballou WR, Gray MR, Takafuji ET, Miller RN, Hockmeyer ET. Rapid serodiagnosis of leptospirosis using the IgM-specific dot-ELISA : comparison with the microscopic agglutination test. Am J Trop Med Hyg 1986; 34: 346-54.
 25. Winslow WE, Merry DJ, Pirc ML, Devine PL. Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin M antibody in diagnosis of human leptospiral infection. J Clin Microbiol 1997; 35: 1938-42.
 26. Merien F, Amouriaux P, Perolat P, Baranton G, Girons IS. Polymerase chain reaction for detection of leptospira spp. in clinical samples. J Clin Microbiol 1992; 30: 2219-24.
 27. Savio ML, Rossi C, Fusi P, Tagliabue S, Pacciarini ML. Detection and identification of Leptospira interrogans serovars by PCR coupled with restriction endonuclease analysis of amplified DNA. J Clin Microbiol 1994; 32: 935-41.
 28. Herrmann JL, Bellenger E, Perolat P, Baranton G, Girons IS. Pulsed-field gel electrophoresis of NotI digests of leptospiral DNA: a new rapid method of serovar identification. J Clin Microbiol 1992; 30: 1696-702.
 29. Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. Nephron

- 1990; 55: 146-51.
30. Kahn JB. A case of Weil's disease requiring steroid therapy for thrombocytopenia and bleeding. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31: 1213-5.
 31. Murphy KJ. Exchange transfusion and albumin infusion for severe leptospiral jaundice. *Med J Aust* 1969; 1(25): 1299-300.
 32. Sitprija V, Chusilp S. Renal failure and hyperbilirubinaemia in leptospirosis. Treatment with exchange transfusion. *Med J Aust* 1973; 1: 171-3.
 33. Landini S, Coli U, Lucatello S, Bazzato G. Plasma exchange in severe leptospirosis. *Lancet* 1981; 14: 1119-20.
 34. Munnich D, Lakatos M. Treatment of human leptospira infections with semicillin (ampicillin) or with amoxil (amoxycillin). *Chemotherapy* 1976; 22: 372-80.
 35. McClain JBL, Ballou WR, Harrison SM, Steinweg DL. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med* 1984; 100: 696-8.
 36. Watt G, Tuazon ML, Santiago E, Padre LP, Calubaquib C, Ranao CP. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet* 1988; 1: 433-5.
 37. Marotto PCF, Marotto MS, Santos DL, Souza TNL, Seguro AC. Outcome of leptospirosis in children. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 307-10.
 38. Friedland JS, Warrell DA. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: possible pathogenesis and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 207-10.
 39. Emmanouilides CE, Kohn OF, Garibaldi R. Leptospirosis complicated by a Jarisch-Herxheimer reaction and adult respiratory distress syndrome: case report. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 1004-6.
 40. Alexander AD, Rule PL. Penicillin, cephalosporins, and tetracycline in treatment of hamsters with fatal leptospirosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30: 835-9.
 41. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 720-4.
 42. Daher E, Zanetta DMT, Cavalcante MB, Abdulkader RCRM. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 630-4.
 43. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, Karwacki JJ, Kelley PW, Gray MR, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med* 1984; 310: 497.

